Gemeinsamer Bundesausschuss

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: 2024-B-110 Cabotegravir und Rilpivirin

Stand: Juli 2024

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

Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin

zur Behandlung der HIV-Infektion bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen ab 12 bis 17 Jahren

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (nAWG) (Beschlüsse vom 17. August und 16. November 2023) Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid (nAWG) (Beschluss vom 15. Juni 2023) Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (nAWG) (Beschluss vom 20. April 2023) Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil (nAWG) (Beschluss vom 20. Oktober 2022) Doravirin (nAWG) (Beschluss vom 20. Oktober 2022) Dolutegravir (nAWG) (Beschlüsse vom 15. Juli 2021 und 18. März 2022) Cobicistat (Beschluss vom 1. Oktober 2020) Dolutegravir/Lamivudin (Beschluss vom 06. Februar 2020) Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (nAWG) (Beschluss vom 5. Juli 2018) Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (nAWG) (Beschluss vom 3. Mai 2018) Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Beschluss vom 16. März 2018) Dolutegravir (nAWG) (Beschluss vom 21. September 2017) Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Beschluss vom 5. Januar 2017) Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Beschluss vom 3. November 2016) Rilpivirin (nAWG) (Beschluss vom 16. Juni 2016) Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Beschluss vom 16. Juni 2016) Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Beschluss vom 19. März 2015)

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

Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin

zur Behandlung der HIV-Infektion bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen ab 12 bis 17 Jahren

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	Dolutegravir (Beschluss vom 7. August 2014)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabotegravir J05AJ04 Vocabria Rilpivirin J05AG05 Rekambys	<u>Bereits zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit. <u>Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> “Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV) bei **Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren** und einem Körpergewicht von mind. 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.”

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

NRTI – nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	
Zidovudin (AZT) J05AF01 Retrovir	Retrovir zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und **Kindern**, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind. Die Chemoprophylaxe mit Retrovir ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV-Infektion bei Neugeborenen. [Stand FI Retrovir Lösung: 08/2022]
Lamivudin (3TC) J05AF05 generisch	Epivir ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und **Kindern** angezeigt. [Stand FI Epivir Lösung: 06/2022]
Abacavir (ABC) J05AF06 generisch	Ziagen ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, **Jugendlichen und Kindern** (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Der Wirksamkeitsnachweis von Ziagen basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie mit zweimal täglicher Verabreichung durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden. [Stand FI Ziagen Lösung: 01/2024]
Tenofovirdisoproxil (TDF) J05AF07 Viread	Viread 33 mg/g Granulat wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter **Kinder und Jugendlicher im Alter von 2 bis < 6 Jahren und über 6 Jahren**, für die eine feste Darreichungsform nicht geeignet ist, angewendet. Viread 33 mg/g Granulat erhalten Patienten, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. […] Die Entscheidung für Viread zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungs-historie der einzelnen Patienten basieren. [Stand FI Viread Granulat: 02/2024]
Emtricitabin (FTC) J05AF09 Emtriva	Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern im Alter **von 4 Monaten und darüber**, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) infiziert sind, angewendet. Diese Indikation beruht auf Studien an nicht vorbehandelten Patienten und an vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtriva bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapie-versagen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsschema für Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat, müssen die Mutationsmuster der verschiedenen Arzneimittel und vorangegangene Therapien beim einzelnen Patienten sorgfältig berücksichtigt werden. Ein Resistenztest – sofern verfügbar – könnte angebracht sein. [Stand FI Emtriva Lösung: 11/2022]
NNRTI – nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren	
Nevirapin (NVP) J05AG01	Viramune wird angewendet in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters (siehe Abschnitt 4.2). Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf Viramune in Kombination mit nukleosidischen Reverse-

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
generisch	Transkriptase-Hemmern. Die Entscheidung, welche Therapie nach einer Behandlung mit Viramune gewählt wird, sollte auf klinischer Erfahrung und Resistenztestung basieren (siehe Abschnitt 5.1) [Stand FI Viramune: 08/2022]
Efavirenz (EFV) J05AG03 generisch	Efavirenz ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt. Efavirenz wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von < 50 Zellen/mm oder nach Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PIs wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PI-basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der Efavirenz enthaltenden Schemata vor. Eine Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen siehe Abschnitt 5.1 [Stand FI Efavirenz Teva: 02/2023]
Etravirin (ETV) J05AG04 Intelence	Intelence in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten und **bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren** (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1). Die Indikation bei Erwachsenen basiert auf den Analysen der 48. Woche von 2 Phase- III-Studien bei in hohem Maße vorbehandelten Patienten, in denen Etravirin in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (optimised background regimen/ OBR), die Darunavir/Ritonavir einschloss, untersucht wurde. Die Indikation bei pädiatrischen Patienten basiert auf 48-Wochen-Analysen einer einarmigen Phase-II-Studie bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 5.1). [Stand FI: 10/2022]
Rilpivirin (RPV) J05AG05 Edurant	Edurant in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) **bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahre**n mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Die Anwendung von EDURANT soll anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden.[Stand FI: 10/2022]
Doravirin J05AG06 Pifeltro	Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). [Stand FI: 07/2023]
PI – Proteaseinhibitoren	
Ritonavir (RTV) J05AE03 generisch	Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und **Kinder von 2 Jahren und älter**) angezeigt. [Stand FI Norvir: 08/2023]
Fosamprenavir (FPV) J05AE07 Telzir	Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, **Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren** in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt. Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Bei stark vorbehandelten Patienten

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	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 **Kindern ab 3 Monate** 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 (≥ 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: 08/2023]
Tipranavir (TPV) J05AE09 Aptivus®	Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird angewendet zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einer Körperoberfläche von ≥ 1,3 m^2 oder einem Gewicht von ≥ 36 kg und 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. 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 08/2022]
Darunavir (DRV) J05AE10 generisch	PREZISTA zusammen **mit niedrig dosiertem Ritonavir** eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen und **pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren und mindestens 15 kg Körpergewicht** .PREZISTA zusammen **mit Cobicistat** eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei **Erwachsenen und bei Jugendlichen (ab 12 Jahren**, 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: 11/2022]
Integrase-Inhibitoren	
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, **Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 4 Wochen**, die mindestens 3 kg wiegen. [Stand FI: 07/2023]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Raltegravir (RAL) J05AX08 Isentress	Isentress ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2). [Stand FI Isentress Granulat: 10/2022]
Andere antivirale Mittel	
Enfuvirtid (ENV) J05AX07 Fuzeon	Enfuvirtid wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet bei **HIV-1-infizierten Patienten**, die eine Behandlung erhalten haben und ein Therapieversagen gezeigt haben mit Regimen, welche zumindest je ein Arzneimittel aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen Proteasehemmer, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer und nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer enthielten, oder die eine Unverträglichkeit gegenüber vorangegangenen antiretroviralen Behandlungsregimen haben (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsregime für Patienten, die gegenüber einem antiretroviralen Regime ein Therapieversagen zeigten, sollen die Behandlungsgeschichte des individuellen Patienten und die Mutationsmuster in Verbindung mit den verschiedenen Arzneimitteln besonders beachtet werden. Sofern verfügbar, können Resistenzuntersuchungen angemessen sein (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). 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 **Kinder ab einem Alter von 2 Jahren** und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). [Stand FI: 07/2022]
Andere therapeutische Mittel	
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 **Jugendlichen ab 12 Jahren** 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: 02/2023]
Kombinationen antiviraler Mittel	
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). [Stand FI Combivir: 06/2022]
Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC)	Kivexa ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und **Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg** (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Vor Beginn der Behandlung mit

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
J05AR02 generisch	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: 11/2023]
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (FTC/TDF) J05AR03 generisch	Truvada wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet (siehe Abschnitt 5.1). Truvada wird außerdem zur Behandlung **HIV-1-infizierter Jugendlicher** angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). [Stand FI Truvada: 02/2024]
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) J05AR09 Stribild	[…] Stribild wird auch zur Behandlung einer HIV-1-Infektion **bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren** und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg angewendet, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein Tenofovirdisoproxil enthalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). [Stand FI: 01/2023]
Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) J05AR10 Kaletra	Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) -infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und **Kindern im Alter von 14 Tagen und älter** angezeigt. Bei bereits mit Protease-Hemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) [Stand FI Kaletra Lösung: 08/2023]
Dolutgravir/Abacavir/ Lamivudin (DTG/ABC/3TC) J05AR13 Triumeq	Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern, die mindestens 25 kg wiegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). 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: 11/2023]
Emtricitbin/ Tenofoviralafenamid (FTC/TAF) J05AR17 Descovy	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und **Jugendlichen (ab 12 Jahren** und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). [Stand FI: 02/2023]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovir alafenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) J05AR18 Genvoya	Genvoya wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. 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 und 5.1 [Stand FI: 10/2022]
Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid (RPV/FTC/TAF) J05AR19 Odefsey	Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid wird zur Behandlung von Erwachsenen und **Jugendlichen (ab 12 Jahren** und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien/ ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase- Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). [Stand FI: 02/2023]
Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid (BIC/FTC/TAF) J05AR20 Bictarvy	Biktarvy wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein (siehe Abschnitt 5.1). [Stand FI: 04/2023]
Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovir alafenamid (DRV/COBI/FTC/TAF) J05AR22 Symtuza	Symtuza ist zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und **Jugendlichen (ab 12 Jahren** und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen. 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: 03/2023]
Doravirin/Lamivudin/ Tenofovirdisoproxil J05AR24 Delstrigo	[…] Delstrigo ist auch angezeigt für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die HIV-1 infiziert sind, wobei die HI-Viren keine Mutationen aufweisen dürfen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind, und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofovirdisoproxil ausschließen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) [Stand FI: 07/2023]

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: 03/2024]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-110 (Cabotegravir/Rilpivirin)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	4. Juni 2024

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 9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 31
Referenzen 33

Abkürzungsverzeichnis

ABC	Abacavir
ADE	Adverse Drug Events
AE	Adverse Events
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ART	Antiretroviral Therapy
ARV	Antiretroviral
ATV/c	Atazanavir/Cobicistat
ATV/r	Atazanavir/Ritonavir
AYA	Adolescents and Young Adults
AZT	Zidovudine
BIC	Bictegravir
CAB(-LA)	(Long-Acting Injectable) Cabotegravir
COBI	Cobicistat
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft
ddC	Zalcitabine
ddI	Didanosine
DOR	Doravirine
DRV/c	Darunavir/Cobicistat
DRV/r	Darunavir/Ritonavir
DTG	Dolutegravir
D4T	Statvudine
EFV	Efavirenz
ELV	Elvitegravir
EVG/c	Elvitegravir/Cobicistat
FDC	Fixed-Dose Combination
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendations
HBV	Hepatitis B Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA-B	Human Leukocyte Antigen-B
HR	Hazard Ratio
INIs	Integrase-Inhibitoren
INSTI	Integrase Strand Transfer Inhibitor

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir
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
PK	Pharmacokinetic
PrEP	Pre-Exposure Prophylaxis
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirin
RR	Relatives Risiko
RTV	Ritonavir
SMR	Sexual Maturity Rating
STI	Sexually Transmitted Infection
TAF	Tenofovir Alafenamid Hemifumarat
TDF	Tenofovir Disoproxil Fumarate
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	World Health Organization
ZDV	Zidovudine
3TC	lamivudine

1 Indikation

Behandlung von HIV-Infektionen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren.

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 *Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz Virus (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 Leitlinien-organisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (*https://www.ecosia.org/*) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 06.05.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2161 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 4 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 [4].

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 discontibuation 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:

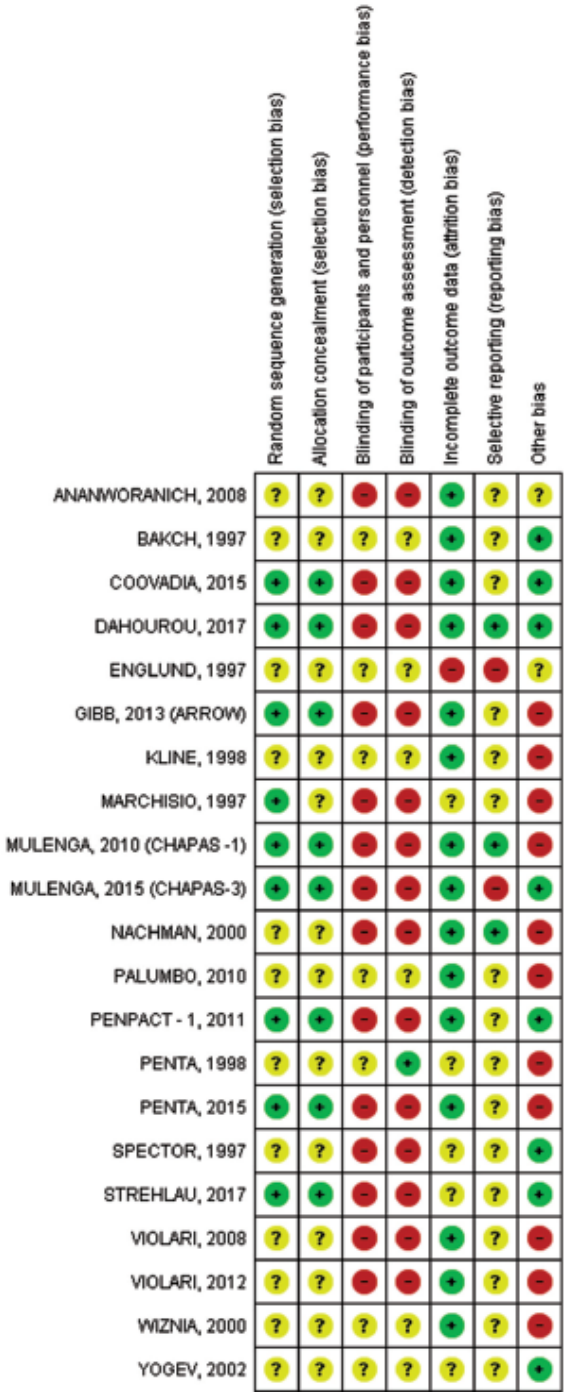
- 21 articles (RCTs) and 5500 individuals

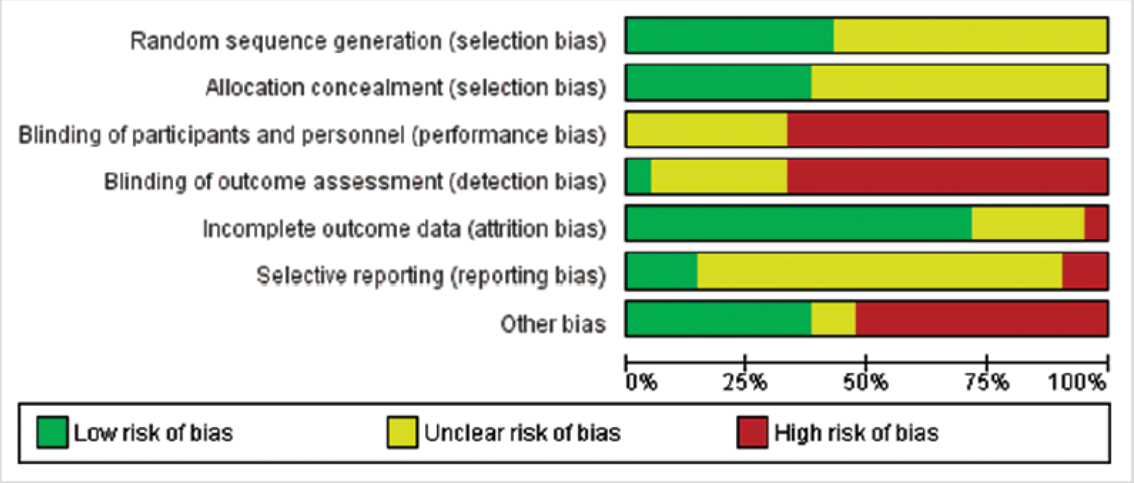
Charakteristika der Population:

- Age range: 3 month-18 years
- Interventions: NRTI: zidovudine (AZT), abacavir (ABC), zalcitabine (ddC), didanosine (ddI), lamivudine (3TC), and statvudine (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:





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-analysis (n=11) for anemia, gastrointestinal disorders, liver disorders, severe AE, AE that led to changes in treatment, fever, and skin manifestations
  - 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

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

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

Zielsetzung

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

Methodik

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.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium trifft teilweise zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt trifft teilweise zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz trifft nicht zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt trifft teilweise zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. Gültig bis 29.06.2024

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine systematische Recherche (S2k)

LoE/GoR

- 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[b] + 3TC ABC[b] + FTC	ABC[b] + 3TC ABC[b] + FTC	ABC[b] + 3TC ABC[b] + FTC	ABC[b] + 3TC ABC[b] + FTC	ABC[b] + 3TC ABC[b] + FTC TAFd + 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[e] 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 RPVc

[a] ab 42 SSW Gestationsalter bzw. ≥14 Lebenstage (reife Neugeborene); [b] wenn HLAB5701-Screening negativ; [c] RPV nicht bei einer initialen HIV-RNA >100.000 Kopien/ml; [d] TAF + FTC in Kombination zugelassen bei Kindern ≥12 Jahren und ≥35 kg; [e] 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: Nukleosidischer 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. Violari, 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.
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 pharmocokinetics 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

Department of Health and Human Services (HHS), 2024 [2,3].

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV,
Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection

Zielsetzung/Fragestellung

The U.S. Department of Health and Human Services (HHS) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (the Panel) is a working group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). The Panel's primary goal is to provide HIV care practitioners with recommendations that are based on current knowledge of the antiretroviral (ARV) drugs that are used to treat adults and adolescents with HIV in the United States. The Panel reviews new evidence and updates recommendations when needed. These guidelines include recommendations on baseline laboratory evaluations, treatment goals, benefits of ART and considerations when initiating therapy, choice of the initial regimen for ART-naive people with HIV, ARV drugs or combinations to avoid, management of treatment failure, optimizing ARV regimens, management of adverse effects and drug interactions, and special ART-related considerations in specific populations. This Panel works closely with the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV to provide recommendations for adolescents at different stages of growth and development. Recommendations for ARV regimens in these guidelines are most appropriate for post-pubertal adolescents (i.e., those with sexual maturity ratings [SMR] of 4 and 5). Clinicians should follow recommendations in the Pediatric Antiretroviral Guidelines when initiating ART in adolescents with an SMR of 3 or lower.

Methodik

Die Leitlinie entspricht nicht ausreichend den methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz sowie dem baldigen Gültigkeitablauf der deutschen S2k-LL wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

Letztes Update: 27.02.2024

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angaben einer systematischen Suche ersichtlich

LoE/GoR:

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

Table 2. Rating Scheme for Recommendations

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

Empfehlungen

Initiation of Antiretroviral Therapy

Updated December 18, 2019

Reviewed December 18, 2019

Panel's Recommendations
• Antiretroviral therapy (ART) is recommended for all persons with HIV to reduce morbidity and mortality **(AI)** and to prevent the transmission of HIV to others **(AI)**. • The Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents recommends initiating ART immediately (or as soon as possible) after HIV diagnosis in order to increase the uptake of ART and linkage to care, decrease the time to viral suppression for individual patients, and improve the rate of virologic suppression among persons with HIV **(AII)**. • When initiating ART, it is important to educate patients regarding the benefits of ART and to deploy strategies to optimize care engagement and treatment adherence **(AIII)**.
Rating of Recommendations: *A = Strong; B = Moderate; C = Weak* ***Rating of Evidence:*** *I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion*

Adolescents with HIV

Neither the START trial nor the TEMPRANO trial included adolescents. The Panel's recommendation to initiate ART in all patients is extrapolated to adolescents based on the expectation that they will derive benefits from early ART initiation that are similar to those observed in adults. Compared to adults, youth have demonstrated significantly lower levels of ART adherence and viral suppression, and higher rates of viral rebound following initial viral suppression.[57] In recent years, more adolescents have been prescribed once-daily regimens, which has increased the rate of viral suppression in this population, even though there has been no significant difference in treatment adherence.[58] Because youth often face psychosocial and other barriers to adherence, their ability to adhere to therapy should be carefully considered when making decisions about ART initiation. Although some adolescents may not be ready to initiate therapy, clinicians should offer ART while providing effective interventions to assess and address barriers to receiving care and to adherence. To optimize the benefits of ART for youth, a multidisciplinary care team should provide psychosocial and adherence support to adolescent patients *(see Adolescents and Young Adults with HIV)*.[59]

Referenzen

57. Ryscavage P, Anderson EJ, Sutton SH, Reddy S, Taiwo B. Clinical outcomes of adolescents and young adults in adult HIV care. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011;58(2):193-197. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21826014.

58. Beer L, Mattson CL, Bradley H, Shouse RL, Medical Monitoring Project. Trends in ART prescription and viral suppression among HIV-positive young adults in care in the United States, 2009–2013. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017;76(1):e1-e6. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28489729.

59. Rudy BJ, Murphy DA, Harris DR, Muenz L, Ellen J, Adolescent Trials Network for HIVAI. Patient-related risks for nonadherence to antiretroviral therapy among HIV-infected youth in the United States: a study of prevalence and interactions. AIDS Patient Care STDS. 2009;23(3):185-194. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19866536.

What to Start: Initial Combination Antiretroviral Regimens for People with HIV

Updated September 21, 2022

Reviewed September 21, 2022

Key Considerations and Recommendations

- An initial antiretroviral (ARV) regimen for a person with HIV generally consists of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors administered in combination with a third active ARV drug from one of three drug classes: an integrase strand transfer inhibitor (INSTI), a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, or a protease inhibitor with a pharmacokinetic enhancer (also known as a booster; the two drugs used for this purpose are cobicistat and ritonavir).
- Data also support the use of the two-drug regimen, dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC), for initial treatment.
- Before initiating antiretroviral therapy (ART) in a person of childbearing potential, clinicians should discuss the person's intentions regarding pregnancy and a pregnancy test should be performed **(AIII).** Clinicians should refer to the Perinatal Guidelines for recommendations on initial ARV treatment around the time of conception and during pregnancy.
- The Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (the Panel) classifies the regimens below (in alphabetical order) as *Recommended Initial Regimens for Most People with HIV.*

  For people with HIV who do not have a history of using long-acting cabotegravir (CAB-LA) as pre-exposure prophylaxis (PrEP), the following regimens are recommended:

  - Bictegravir/tenofovir alafenamide (TAF)/emtricitabine (FTC) **(AI)**[a]
  - DTG/abacavir/3TC—**only** for individuals who are HLA-B*5701 negative and without chronic hepatitis B virus (HBV) coinfection **(AI)**
  - DTG plus (TAF or tenofovir disoproxil fumarate [TDF])[b] plus (FTC or 3TC) **(AI)**
  - DTG/3TC **(AI)**—except for individuals with HIV RNA >500,000 copies/mL, HBV coinfection, or when ART is to be started before the results of HIV genotypic resistance testing for reverse transcriptase or HBV testing are available

  For people with HIV and a history of using CAB-LA as PrEP, INSTI genotypic resistance testing should be done before the start of ART. If treatment is begun prior to results of genotypic testing, the following regimen is recommended:

  - Boosted darunavir plus (TAF or TDF)[b] plus (FTC or 3TC)—pending the results of the genotype test **(AIII).**
- To address individual patient characteristics and needs, the Panel also provides a list of *Recommended Initial Regimens in Certain Clinical Situations* (see Table 6 below).
- Given the many excellent options for initial therapy, selection of a regimen for a particular patient should be guided by factors such as virologic efficacy, toxicity, pill burden, dosing frequency, drug–drug interaction potential, resistance-test results, comorbid conditions, access, and cost. For guidance on choosing an ARV regimen based on selected clinical case scenarios, see Table 7. Also see Table 9 for the advantages and disadvantages of different components in an ARV regimen.
- Patients without prior ART use who wish to begin long-acting intramuscular CAB and rilpivirine (RPV) should first achieve viral suppression on another regimen before switching to CAB and RPV (see Optimizing Antiretroviral Therapy in the Setting of Virologic Suppression).

Rating of Recommendations: *A = Strong; B = Moderate; C = Weak*

Rating of Evidence: *I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials, observational cohort studies with long-term clinical outcomes, relative bioavailability/bioequivalence studies, or regimen comparisons from randomized switch studies; III = Expert opinion*

[a] Bictegravir should not be initiated in pregnant people due to insufficient data in pregnancy.

[b] TAF and TDF are two forms of tenofovir that are approved by the U.S. Food and Drug Administration. TAF has fewer bone and kidney toxicities than TDF, while TDF is associated with lower lipid levels. Safety, cost, and access are among the factors to consider when choosing between these drugs.

Management of the Treatment-Experienced Patient

Virologic Failure

Updated May 26, 2023

Reviewed May 26, 2023

Key Considerations and Recommendations

- Assessing and managing a patient who is experiencing antiretroviral therapy (ART) failure can be complex. Expert advice can be critical and should be sought in many instances.
- Evaluation of virologic failure should include an assessment of ART adherence, drug–drug and drug–food interactions, drug tolerability, HIV-RNA level and CD4 T lymphocyte (CD4) cell count trends over time, ART history, and prior and current drug-resistance test results.
- Drug-resistance testing should be performed while the patient is taking the failing antiretroviral (ARV) regimen **(AI)** or within 4 weeks of treatment discontinuation of a non–long-acting ARV regimen **(AII).** If more than 4 weeks have elapsed since non–long-acting ARV regimens were discontinued, resistance testing still can provide useful information to guide therapy, although it may not detect previously selected resistance mutations **(CIII)**.
- The goal of treatment for ART-experienced patients with drug resistance who are experiencing virologic failure is to establish virologic suppression (i.e., HIV-RNA levels below the lower limits of detection of currently used assays) **(AI).**
- A new regimen can include two fully active ARV drugs if at least one with a high resistance barrier is included (e.g., dolutegravir or boosted darunavir) **(AI).** If no fully active drug with a high resistance barrier is available, then every effort should be made to include three fully active drugs **(AI).**
- In general, adding a single ARV drug to a virologically failing regimen **is not recommended,** because this would rarely result in full virologic suppression and, therefore, may risk the development of resistance to all drugs in the regimen **(BII).**
- For some rare highly ART-experienced patients with extensive drug resistance, maximal virologic suppression may not be possible. In this case, ART should be continued **(AI)** with regimens that are designed to maintain CD4 counts, preserve treatment options, delay clinical progression, and minimize toxicity.
- When it is not possible to construct a viable suppressive regimen for a patient with multidrug-resistant HIV, the clinician should consider enrolling the patient in a clinical trial of investigational agents or contacting pharmaceutical companies that may have investigational agents available.
- In patients with virologic failure, it is crucial to provide continuous adherence support before and after ARV regimen changes.
- When switching an ARV regimen in a patient with hepatitis B virus (HBV)/HIV coinfection, the patient should remain on an ARV agent that is active against HBV and has a high resistance barrier to HBV in order to avoid HBV rebound and hepatocellular damage.
- Discontinuing or briefly interrupting therapy may lead to a rapid increase in HIV RNA, a decrease in CD4 count, and an increase in the risk of clinical progression. Therefore, this strategy **is not recommended** in the setting of virologic failure **(AI).**

Rating of Recommendations: *A = Strong; B = Moderate; C = Weak*

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

Poor CD4 Cell Recovery and Persistent Inflammation Despite Viral Suppression

Updated June 03, 2021

Reviewed June 03, 2021

Key Considerations and Recommendations

- Persistently low CD4 T lymphocyte (CD4) cell counts and immune activation are each associated with increased AIDS- and non-AIDS-related morbidity and mortality among individuals with antiretroviral therapy (ART)-mediated viral suppression.
- Adding antiretroviral (ARV) drugs to a suppressive ARV regimen (ART intensification) does not improve CD4 cell recovery or reduce immune activation and, therefore, **is not recommended (AI).**
- In individuals with viral suppression, switching ARV drug classes does not consistently improve CD4 cell recovery or reduce all relevant markers of immune activation and **is not recommended (BIII).**
- Interleukin-2 **is not recommended (AI)** to increase CD4 cell counts and/or decrease immune activation, because clinical trial data demonstrated no clinical benefit.
- Other interventions designed to increase CD4 cell counts and/or decrease immune activation **are not recommended** outside of a clinical trial, because no current interventions have been proven to decrease morbidity or mortality during ART-mediated viral suppression **(AII)**.
- Efforts to decrease morbidity and mortality during ART-mediated viral suppression should focus on addressing modifiable risk factors for chronic disease (e.g., encouraging smoking cessation, a healthy diet, and regular exercise; treating hypertension and hyperlipidemia).
- Monitoring markers of immune activation and inflammation is not recommended, because no intervention targeting immune pathways has proven to improve the health of individuals with HIV, and many blood markers that predict morbidity and mortality fluctuate within individuals **(AII)**.

Rating of Recommendations: *A = Strong; B = Moderate; C = Weak*

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

Optimizing Antiretroviral Therapy in the Setting of Viral Suppression

Updated May 26, 2023

Reviewed May 26, 2023

Key Considerations and Panel's Recommendations

- Advances in antiretroviral (ARV) treatment and a better understanding of HIV drug resistance have made it possible to consider switching a person with HIV from an effective ARV regimen to an alternative ARV regimen in some situations.
- The fundamental principle of ARV regimen optimization is to maintain viral suppression without jeopardizing future treatment options.
- Adverse events, drug–drug or drug–food interactions, pill burden, pregnancy, cost, or the desire to simplify a regimen may prompt regimen optimization.
- It is critical to review a patient's full ARV history, including virologic responses, past ARV-associated toxicities and intolerances, and cumulative resistance test results before selecting a new ARV regimen **(AI).**
- People with HIV who have no history of drug-resistance mutations or virologic failure can likely switch to any regimen that has been shown to be highly effective in ARV-naive patients **(AI).**
- For regimen optimization in the setting of existing nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) resistance, two NRTIs—tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine (FTC) or lamivudine (3TC)—should be included in the regimen with a fully active, high resistance barrier drug, such as dolutegravir, boosted-darunavir **(BIII),** or bictegravir **(CIII).**
- A long-acting ARV regimen of injectable cabotegravir (CAB) and rilpivirine (RPV) given every 1 or 2 months is an optimization option for patients who are engaged with their health care, virologically suppressed on oral therapy for 3 to 6 months, and who agree to make the frequent clinic visits needed to receive the injectable drugs **(AI).**
- Pregnant persons who present to care on long-acting CAB and RPV should be switched to a *Preferred* or an *Alternative* three-drug ARV regimen recommended for use in pregnancy per the Perinatal Guidelines **(AIII).**
- Monotherapy with either a boosted protease inhibitor or an integrase strand transfer inhibitor has been associated with unacceptable rates of virologic failure and the development of resistance; therefore, monotherapy as a switch strategy **is not recommended (AI).**
- When switching an ARV regimen in a person with hepatitis B virus (HBV)/HIV coinfection, ARV drugs that are active against HBV should be continued **(AII)** or specific anti-HBV drugs should be initiated. Using 3TC or FTC as the only drug in a regimen with HBV activity **is not recommended (AII),** because HBV resistance to these drugs can emerge. Discontinuation of HBV drugs may lead to reactivation of HBV, which may result in serious hepatocellular damage.
- Consultation with an HIV specialist is recommended when planning a regimen switch for a patient with a history of resistance to one or more drug classes **(AIII).**
- Close monitoring to assess tolerability, viral suppression, adherence, and safety is recommended during the first 3 months after a regimen switch **(AIII).**

Rating of Recommendations: *A = Strong; B = Moderate; C = Weak*

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

Adolescents and Young Adults with HIV
Updated June 03, 2021
Reviewed June 03, 2021

Key Considerations and Recommendations

- Adolescents and young adults (AYA) with HIV largely belong to two distinct groups: those who acquired HIV in the first decade of life and who may be heavily antiretroviral therapy (ART)–experienced (early-acquired HIV); and those who acquired HIV in or after the second decade of life who may be mostly ART-naive.
- ART is recommended for **all** AYA with HIV **(AI)** to reduce HIV-related morbidity, mortality, and transmission.
- For AYA with HIV who are at risk for poor clinical outcomes, it is critically important to assess the behavioral and psychosocial context, and their ability to adhere to ART. Efforts should be made to provide youth-friendly support and infrastructure to reduce barriers to adherence and maximize success in achieving sustained viral suppression **(AIII)**.
- Pediatric and adolescent care providers should prepare AYA with HIV for the transition into adult care settings. Adult providers should be knowledgeable about this unique patient population and the challenges that frequently accompany the transition into the adult care setting. Consulting and collaborating with pediatric and adolescent HIV care providers is critical to ensure the successful transition of AYA with HIV to adult providers and continued engagement in care **(AIII)**.

Rating of Recommendations: *A = Strong; B = Moderate; C = Weak*

Rating of Evidence: *I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert Opinion*

Specific Antiretroviral Therapy Considerations in Adolescents and Young Adults with HIV

All AYA with HIV should initiate ART as soon as possible and stay on ART indefinitely to maximize viral suppression, reduce morbidity and mortality, and prevent secondary HIV transmission **(AI)**. As described below, clinicians should consider simplifying ART regimens and using antiretrovirals with high barriers to resistance whenever possible to support adherence.

Antiretroviral Therapy Regimens for Adolescents and Young Adults with HIV Without Drug Resistance

The boosted protease inhibitor (PI) darunavir (DRV) and the integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) dolutegravir (DTG) and bictegravir (BIC) offer once-daily dosing. When coformulated with a dual nucleoside backbone, they also provide single-tablet regimens with high genetic barriers to resistance.

Clinical trials have demonstrated the superiority of DTG over boosted PI-based regimens. BIC coformulated with tenofovir (TAF) and emtricitabine (FTC) also appears to have a low risk of treatment-emergent resistance and is available as a single-tablet regimen with a small pill size and no food requirements. BIC is currently licensed for use in children or adolescents ≥25kg. Adolescent studies are ongoing with an adult fixed-dose combination of BIC/FTC/TAF from 12 years of age and 35 kg with a favorable interim analysis in a stable adolescent switch study.[39]

A two-drug once-daily single-tablet regimen of DTG/lamivudine is recommended as an initial ART regimen except for individuals with HIV RNA >500,000 copies/mL, hepatitis B

virus (HBV) coinfection, or in whom ART is to be started before the results of HIV genotypic resistance testing for reverse transcriptase or HBV testing are available.

Long-acting formulation regimens, the first of which (cabotegravir/rilpivirine) was recently FDA approved in the United States, are considered a viable option for patients who are engaged in care, virologically suppressed on oral therapy, and agreeable to the administration schedule. These agents are being studied for AYA with HIV[40] ages 12 to 17 without relevant antiretroviral drug resistance. Case reports of viral suppression with the use of long-acting rilpivirine (RPV) and cabotegravir (CAB)[41] in AYA with HIV with a history of poor adherence are encouraging (see Optimizing Antiretroviral Therapy in the Setting of Virologic Suppression). Studies to evaluate these modalities among nonadherent AYA with HIV are under development.[42]

Antiretroviral Therapy–Experienced Adolescents and Young Adults with HIV with Drug Resistance

AYA with HIV who acquired HIV early in life often have treatment challenges associated with the long-term use of ART that mirrors those of ART-experienced adults, such as extensive resistance, complex regimens, and adverse drug effects. In ART-experienced adolescents, DTG was safe and well tolerated, and it achieved viral suppression rates of 44% to 66% when combined with an optimized background regimen. Acquired treatment-emergent INSTI resistance may occur.[43] For adolescents with dual-class resistance, the introduction of DRV/cobicistat/FTC/TAF in combination with DTG offers the potential of a potent triple-class regimen with a high genetic barrier to resistance with only two pills once daily[44] (see Virologic Failure and Optimizing Antiretroviral Therapy in the Setting of Virologic Suppression).

Antiretroviral Therapy Considerations in Sexually Immature Adolescents and Young Adults with HIV

The physiologic changes (e.g., puberty, rapid growth) that occur in adolescence may result in altered pharmacokinetics. Therefore, although generally it is appropriate for postpubertal adolescents to be dosed with ARV drugs according to adult guidelines, adolescents in early puberty should be dosed according to the *Pediatric Guidelines*, which factor in dosages by weight and sexual maturity ratings.

Additional Antiretroviral Therapy Considerations in Adolescents and Young Adults with HIV

Additional considerations include an increased risk of side effects, such as bone and renal toxicity with tenofovir-based drugs in the rapidly growing adolescent. These concerns are magnified in low weight adolescents for whom appropriate lower-dose formulations are not available. Because AYA with HIV have not yet reached peak bone mass, TAF generally should be used instead of TDF, because of a greater bone loss with the latter ARV.

Referenzen

39. Gaur A, Cotton M, Rodriguez C, et al. Bictegravir/FTC/TAF single-tablet regimen in adolescents & children: week 48 results. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2019. Seattle, Washington. Available at: https://www.croiconference.org/abstract/bictegravirftctaf-single-tablet-regimen-adolescentschildren-week-48-results.

40. Bolton C, Gaur A, Adeyeye A, et al. IMPAACT 2017 / MOCHA. 2020. Available at: https://www.impaactnetwork.org/studies/impaact2017.

41. Chilton D, Mukela A, Ali A, Doctor J, Kulasegaram R. Long acting (LA), injectable ARVs in clinical practice—two UK case studies of compassionate access to LA cabotegravir and rilpivirine in young adults with perinatally acquired HIV-1. Presented at: 25th Annual Conference of the British HIV Association (BHIVA); 2019. Bournemouth International Centre, UK. Available at: https://www.bhiva.org/file/5ca728cf8fae6/P011.pdf.

42. International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Network. IMPAACT 2022. 2021. Available at: https://www.impaactnetwork.org/studies/impaact2022.

43. Viani RM, Ruel T, Alvero C, et al. Long-term safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced adolescents with human immunodeficiency virus infection: results of the IMPAACT P1093 study. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020;9(2):159-165. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30951600.

Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection

Regimens Recommended for Initial Therapy of Antiretroviral-Naive Children

Panel's Recommendations

- The selection of an initial antiretroviral (ARV) regimen should be individualized based on several factors, including the characteristics of the proposed regimen, the patient's characteristics, drug efficacy, potential adverse effects, patient and family preferences, and the results of viral resistance testing **(AIII).**
- For treatment-naive children, the Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV (the Panel) recommends initiating antiretroviral therapy with three drugs: a dual-nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor backbone plus an integrase strand transfer inhibitor, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, or a boosted protease inhibitor **(AI*).**
- Table 8 below provides a list of Panel-recommended ARV regimens that are designated as *Preferred* or *Alternative*; recommendations vary by a patient's age, weight, and sexual maturity rating.

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

Rating of Evidence: *I = One or more randomized trials in children† with clinical outcomes and/or validated endpoints; I* = One or more randomized trials in adults with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints with accompanying data in children† from one or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; II = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies in children† with long-term outcomes; II* = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational studies in adults with long-term clinical outcomes with accompanying data in children† from one or more similar nonrandomized trials or cohort studies with clinical outcome data; III = Expert opinion*

† Studies that include children or children/adolescents, but not studies limited to postpubertal adolescents

Preferred Initial Regimens Based on Age and Weight at Time of Treatment Initiation

Age	Weight Restriction	Regimens	FDC Available (see Appendix A, Table 1)
Newborns, Birth to Age <14 Days[a,b]	None	Two NRTIs **plus** NVP	No
	≥2 kg	Two NRTIs **plus** RAL[c]	No
Neonates ≥14 Days to Age <4 weeks	None	Two NRTIs **plus** LPV/r[b]	No
	≥2 kg	Two NRTIs **plus** RAL[c]	No
Infants and Children Aged ≥4 Weeks	³3 kg	Two NRTIs **plus** DTG[d] Two NRTIs **plus** DTG[d]	No Yes (≥10 kg)
Children Aged ≥2 Years	≥14 kg	Two NRTIs **plus** BIC*	Yes
Adolescents Aged ≥12 Years with SMRs of 4 or 5	Refer to the Adult and Adolescent Antiretroviral Guidelines		Yes

Preferred Dual-NRTI Backbone Options for Use in Combination with Other Drugs		
Age	Dual-NRTI Backbone Options	FDC Available
Neonates Aged Birth to 1 Month	ABC **plus** (3TC **or** FTC)[f]	No[g]
	ZDV **plus** (3TC **or** FTC)[h]	No[g]
Infants and Children Aged >1 Month to <2 Years	ABC **plus** (3TC **or** FTC)[f]	Yes
Children and Adolescents Aged ≥2Years with SMRs of 1–3	ABC **plus** (3TC **or** FTC)[f]	Yes
	FTC/TAF[i] in children and adolescents weighing ≥14 kg and receiving a regimen that contains an INSTI or an NNRTI FTC/TAF[i] in children and adolescents weighing ≥35 kg and receiving a regimen that contains a boosted PI	Yes
Adolescents Aged ≥12 Years with SMRs of 4 or 5	Refer to the Adult and Adolescent Antiretroviral Guidelines	Yes

Alternative Regimens Based on Age and Weight at Time of Treatment Initiation			
Age	Weight Restriction	Regimens	FDC Available
Neonates, Infants, and Children Aged ≥14 Days to <3 Years	None	Two NRTIs **plus** NVP[j]	No
Infants and Children Aged ³4 Weeks to <3 Months	None	Two NRTIs **plus** LPV/r[b]	No
	≥2 kg	Two NRTIs **plus** RAL[c]	No
Infants and Children Aged ≥3Months to <3 Years	None	Two NRTIs **plus** ATV/r	No
	None	Two NRTIs **plus** LPV/r[b]	No
	None	Two NRTIs **plus** RAL[c]	No
Children Aged ≥3 Years	None	Two NRTIs **plus** ATV/r	No
	None	Two NRTIs **plus** DRV/r[k]	No
	None	Two NRTIs **plus** EFV[l]	No[g]
	None	Two NRTIs **plus** LPV/r[b]	No
	≥25 kg	Two NRTIs **plus** EVG/c[m]	Yes
	≥35 kg	Two NRTIs **plus** DOR[n]	Yes
Adolescents Aged ≥12 Years with SMRs of 1–3	None	Two NRTIs **plus** ATV/r	No
	None	Two NRTIs **plus** DRV/r[k]	No
	None	Two NRTIs **plus** EFV[l]	Yes
	None	Two NRTIs **plus** LPV/r[b]	No
	None	Two NRTIs **plus** RAL[c]	No
	≥25 kg	Two NRTIs **plus** EVG/c[m]	Yes
	≥35 kg	Two NRTIs **plus** ATV/c[o]	No
		Two NRTIs **plus** DOR[n]	Yes
		Two NRTIs **plus** RPV[p]	Yes
	≥40 kg	Two NRTIs **plus** DRV/c[q]	Yes
Adolescents Aged ≥12 Years with SMRs of 4 or 5	Refer to the Adult and Adolescent Antiretroviral Guidelines		Yes

Alternative Dual-NRTI Backbone Options for Use in Combination with Other Drugs		
Age	Dual-NRTI Backbone Options	FDC Available
Infants and Children Aged ≥1 Month to <6 Years	ZDV **plus** (3TC **or** FTC)[h]	No[g]
	ZDV **plus** ABC[f]	No
Children Aged ≥2 Years to 12 Years	TDF **plus** (3TC **or** FTC)[f]	Yes
Children and Adolescents Aged ≥6 Years and SMRs of 1–3	ZDV **plus** (3TC **or** FTC)[h]	Yes
	ZDV **plus** ABC[f]	No

[a] If treatment is scheduled to begin before a patient is aged 14 days, NVP or RAL are *Preferred* agents because they are the only options with dosing information available for this age group. Although many pediatric experts favor initiating antiretroviral therapy as soon as possible after birth to limit the establishment of viral reservoirs, available clinical trial data do not suggest that initiating treatment within the first 14 days of life leads to better clinical outcomes than initiating treatment after 14 days of age. Clinicians should consult an expert in pediatric HIV infection before initiating treatment in infants aged <14 days. Additional considerations regarding the use of NVP or RAL in infants aged <14 days can be found in Antiretroviral Management of Newborns with Perinatal HIV Exposure or HIV Infection. Switching from NVP to LPV/r should be considered when the infant is aged ≥14 days with a postmenstrual age of 42 weeks (the span of time between the first day of the mother's last menstrual period and birth, plus the time elapsed after birth); LPV/r has produced better clinical outcomes than NVP in studies of children aged <3 years. Data are limited on the clinical outcomes of using RAL in infants and children aged <2 years.

[b] In general, LPV/r **should not be administered** to neonates before a postmenstrual age of 42 weeks and a postnatal age of ≥14 days (see the Lopinavir/Ritonavir section in Appendix A: Pediatric Antiretroviral Drug Information). Some experts would choose not to start with LPV/r as a *Preferred* initial regimen in neonates aged ≥14 days to <4 weeks but would choose to start with NVP instead.

[c] RAL granules can be administered to infants and children weighing ≥2 kg from birth to age 2 years. Oral RAL granules can be used up to a dose of 100 mg in the 14 kg to <20 kg weight band. RAL pills or chewable tablets can be used in children aged ≥2 years. Chewable RAL tablets can be crushed and dispersed in liquid and administered to infants as young as 4 weeks of age who weigh at least 3 kg.

[d] DTG is recommended as a *Preferred* agent for infants, children, and adolescents aged ≥4 weeks and weighing ≥3 kg. DTG dispersible tablets can be administered in infants and children aged ≥4 weeks and weighing ≥3 kg. DTG film-coated tablets can be used in children weighing ≥14 kg. An FDC that contains ABC/DTG/3TC is available in dispersible tablets (Triumeq PD) for children weighing ≥10 kg to <25 kg and in a single tablet to be swallowed (Triumeq) for children weighing ≥25 kg. See Dolutegravir for information about dosing and administration.

[e] BIC is available only as part of an FDC tablet that contains BIC/FTC/TAF; this FDC tablet is recommended as a *Preferred* regimen for children weighing ≥14 kg. Two strengths of BIC/FTC/TAF are available, with dosing according to a child's weight (see Bictegravir).

[f] ABC is not approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for use in full-term neonates and infants aged <3 months. Recent data from the IMPAACT P1106 trial and two observational cohorts provide reassuring data on the safety of ABC in infants when initiated at the age of <3 months (see Abacavir). Before ABC administration, a negative HLA-B 5701 allele test should be available. An FDC tablet that contains ABC/3TC (Epzicom and generic) is available for use in children weighing ≥25 kg.

[g] FDA-approved FDC tablets are not included in this table when they are not approved for use in the specific patient populations being discussed.

[h] An FDC tablet that contains 3TC/ZDV (Combivir and generic) is available for use in children weighing ≥30 kg. Some members of the Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV (the Panel) prefer ABC over ZDV because ABC can be dosed once daily.

[i] FTC plus TAF is recommended as a *Preferred* NRTI combination for children and adolescents weighing ≥14 kg when used with an INSTI or NNRTI; an FDC tablet that contains FTC/TAF (Descovy) is available in two strengths, with dosage determined by a child's weight (see Tenofovir Alafenamide). FTC/TAF is approved by the FDA for children weighing ≥14 kg when used in the regimen BIC/FTC/TAF, which is also available in two strengths, with dosage determined by a child's weight. EVG/c/FTC/TAF is approved for use in children weighing ≥25 kg. FTC/TAF is a *Preferred* NRTI combination for children and adolescents weighing ≥35 kg when used with a boosted PI; FTC/TAF is not approved or recommended for use with a boosted PI in children weighing <35 kg.

[j] NVP should not be used in post-pubertal girls with T lymphocyte cell counts >250/mm^3, unless the benefit clearly outweighs the risk. NVP is approved by the FDA for the treatment of infants aged ≥15 days.

[k] DRV should only be used in children weighing ≥10 kg. Once-daily DRV should not be used in children aged <12 years or weighing <40 kg. Once-daily DRV should also not be used when any one of the following resistance-associated substitutions are present: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, and L89V. DRV/r is recommended as an *Alternative* drug combination for children aged ≥6 years to <12 years and weighing >25 kg because there are other drugs that can be administered once daily and that are better tolerated. Note that DRV/r can be administered once daily in adolescents aged ≥12 years and weighing ≥40 kg who are not sexually mature (SMR 1–3).

[l] EFV is approved by the FDA for use in children aged ≥3 months and weighing ≥3.5 kg, but it **is not recommended** by the Panel for initial therapy in children aged ≥3 months to 3 years. FDC tablets that contain EFV/FTC/TDF (Atripla) and EFV 600 mg/3TC/TDF (Symfi) are available. See the Efavirenz section in Appendix A: Pediatric Antiretroviral Drug Information for information about use of the FDC EFV 400 mg/3TC/TDF (Symfi Lo).

[m] EVG is currently recommended only as a component of FDC tablets. Tablets that contain EVG/c/FTC/TAF (Genvoya) are recommended as an *Alternative* regimen for children and adolescents weighing ≥25 kg due to multiple drug–drug interactions from COBI and a lower barrier to the development of resistance to EVG.

[n] DOR is not FDA approved for pediatric use. Based on data from studies that evaluated the efficacy and tolerability of DOR in adults, as well as early findings from pediatric PK studies, the Panel recommends DOR as an *Alternative* ARV for children and adolescents weighing ≥35 kg. An FDC tablet containing DOR/3TC/TDF is available.

[o] ATV/c is available as an FDC tablet containing ATV/c (Evotaz) that has been approved by the FDA for use in children and adolescents weighing ≥35 kg.

[p] RPV should be administered to adolescents aged ≥12 years and weighing ≥35 kg who have initial viral loads ≤100,000 copies/mL. FDC tablets that contain FTC/RPV/TAF (Odefsey) and FTC/RPV/TDF (Complera) are available.

[q] DRV/c is available as part of an FDC tablet containing DRV/c/FTC/TAF (Symtuza) that has been approved by the FDA for use in children and adolescents weighing ≥40 kg.

[r] An FDC tablet that contains FTC/TDF (Truvada) is available.

Key: 3TC = lamivudine; ABC = abacavir; ATV/c = atazanavir/cobicistat; ATV/r = atazanavir/ritonavir; BIC = bictegravir; DOR = doravirine; DRV = darunavir; DRV/c = darunavir/cobicistat; DRV/r = darunavir/ritonavir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; EVG = elvitegravir; EVG/c = elvitegravir/cobicistat; FDC = fixed-dose combination; FTC = emtricitabine; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; LPV/r = lopinavir/ritonavir; NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NVP = nevirapine; PI = protease inhibitor; PK = pharmacokinetic; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirine; SMR = sexual maturity rating; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; ZDV = zidovudine

Special Considerations for Antiretroviral Therapy Use in Adolescents With HIV

Updated April 11, 2023

Reviewed April 11, 2023

Panel's Recommendations

- All adolescents with HIV should receive maximally suppressive antiretroviral (ARV) therapy; this is urgent for those who are sexually active, considering pregnancy, or pregnant **(AII).**
- ARV regimen selection should include consideration of the adolescent's individual needs and preferences **(AIII).** See What to Start: Regimens Recommended for Initial Therapy of Antiretroviral-Naive Children and Management of Children Receiving Antiretroviral Therapy for more information.
- All adolescents with HIV should be screened for mental health disorders and substance use disorders **(AII).**
- Reproductive and sexual health issues—including pregnancy intentions, contraceptive methods, safer sex techniques to prevent transmission of HIV and other sexually transmitted infections (STIs), regular STI screening, pre-exposure prophylaxis for partners, pregnancy planning, and preconception care—should be discussed regularly **(AII).**
- Adolescents with HIV can use all available hormonal contraceptive methods (e.g., pill, patch, ring, injection, implant); however, providers should consider potential drug–drug interactions between hormonal contraceptives and ARV medications that could affect contraceptive efficacy **(AII*)**. See Table 3. Drug Interactions Between Antiretroviral Agents and Hormonal Contraceptives in the Perinatal Guidelines.
- Pediatric and adolescent care providers should prepare adolescents for the transition into adult care settings **(AIII).**

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

Rating of Evidence: *I = One or more randomized trials in children† with clinical outcomes and/or validated endpoints; I* = One or more randomized trials in adults with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints with accompanying data in children† from one or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; II = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies in children† with long-term outcomes; II* = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational studies in adults with long-term clinical outcomes with accompanying data in children† from one or more similar nonrandomized trials or cohort studies with clinical outcome data; III = Expert opinion*

† Studies that include children or children/adolescents, but not studies limited to postpubertal adolescents.

Hintergrund:

Most individuals in the United States who acquired HIV through perinatal transmission are now adolescents or young adults. Most have had a long clinical course with an extensive antiretroviral (ARV) treatment history.[1,2] Older youth and adults may have initially received non-suppressive monotherapy or dual therapy prior to the availability of combination ARV regimens, including fixed-dose combination (FDC) formulations. Challenges that affect the treatment of adolescents with perinatally acquired HIV include extensive drug resistance, complex regimens, the long-term consequences of HIV and antiretroviral therapy (ART) exposure,[3] the developmental transition to adulthood, and psychosocial factors.[4-7]

In the United States, most adolescents aged ≥14 years who recently received HIV diagnoses acquired their infection through non-perinatal transmission.[8] They generally follow a clinical course similar to that of adults, and the Adult and Adolescent Antiretroviral Guidelines should be consulted for treatment recommendations for these patients. Additional information that is specific to the care of post-pubertal adolescents can be found in Adolescents and Young Adults with HIV.

Timing and Selection of Antiretroviral Therapy

All adolescents with HIV (like all people with HIV) should initiate ART as soon as possible after HIV diagnosis. Recommendations for ART selection in adolescents with sexual maturity ratings (SMRs) between 1 and 3 can be found in What to Start: Regimens Recommended for Initial Therapy of Antiretroviral-Naive Children and Appendix A: Pediatric Antiretroviral Drug Information. ART recommendations for adolescents and young adults with SMRs between 4 and 5 are available in the What to Start: Initial Combination Antiretroviral Regimens for People with HIV section of the Adult and Adolescent Antiretroviral Guidelines. Optimizing and simplifying treatment may be especially important when treating adolescents, because this can help improve adherence (see Modifying Antiretroviral Regimens in Children with Sustained Virologic Suppression on Antiretroviral Therapy). Clinicians who are treating adolescents of childbearing potential should consider additional factors before initiating ART, including potential drug interactions with contraception and the safety of using certain ARV drugs before conception or during pregnancy (see the Contraception, Pregnancy, and Antiretroviral Therapy section below).

Referenzen:

1.Van Dyke RB, Patel K, Siberry GK, et al. Antiretroviral treatment of U.S. children with perinatally acquired HIV infection: temporal changes in therapy between 1991 and 2009 and predictors of immunologic and virologic outcomes. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011;57(2):165-173. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21407086.

2.Xia Q, Shah D, Gill B, Torian LV, Braunstein SL. Continuum of care among people living with perinatally acquired HIV infection in New York City, 2014. Public Health Rep. 2016;131(4):566-573. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27453601.

4.Judd A, Lodwick R, Noguera-Julian A, et al. Higher rates of triple-class virological failure in perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe. HIV Med. 2017;18(3):171-180. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27625109.

5.Hermetet-Lindsay KD, Correia KF, Williams PL, et al. Contributions of disease severity, psychosocial factors, and cognition to behavioral functioning in U.S. youth perinatally exposed to HIV. AIDS Behav. 2017;21(9):2703-2715. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27475941.

6.Tarantino N, Brown LK, Whiteley L, et al. Correlates of missed clinic visits among youth living with HIV. AIDS Care. 2018;30(8):982-989. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29455553.

7.Bucek A, Leu CS, Benson S, et al. Psychiatric disorders, antiretroviral medication adherence and viremia in a cohort of perinatally HIV-infected adolescents and young adults. Pediatr Infect Dis J. 2018;37(7):673-677. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29227462.

8.Centers for Disease Control and Prevention. HIV surveillance supplemental report, 2021 (updated). 2023. Available at: https://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html.

Recognizing and Managing Antiretroviral Treatment Failure
Updated: April 11, 2023
Reviewed: April 11, 2023

Panel's Recommendations
• The causes of antiretroviral (ARV) treatment failure—which include poor adherence, drug resistance, poor absorption of medications, inadequate dosing, and drug–drug interactions—should be assessed and addressed (**AII**). • Perform ARV drug-resistance testing when virologic failure occurs, while the patient is still taking the failing regimen (**AI***) (see Drug-Resistance Testing in the Adult and Adolescent Antiretroviral Guidelines for more information). • ARV regimens should be chosen based on treatment history and drug-resistance testing, including both past and current resistance test results (**AI***). • The new regimen should include at least two, but preferably three, fully active ARV medications; the assessment of anticipated ARV activity should be based on treatment history and past resistance test results (**AII***). • The goal of therapy following treatment failure is to achieve and maintain virologic suppression, which is defined as a plasma viral load that is below the limits of detection as measured by highly sensitive assays with lower limits of quantification of 20 copies/mL to 75 copies/mL (**AI***). • When complete virologic suppression cannot be achieved, the goals of therapy are to preserve or restore immunologic function (as measured by CD4 T lymphocyte values), prevent clinical disease progression, and prevent the development of additional drug resistance that could further limit future ARV drug options (**AII**). • Children who require evaluation and management of treatment failure should be managed by or in collaboration with a pediatric HIV specialist (**AI***).
Rating of Recommendations: *A = Strong; B = Moderate; C = Optional* ***Rating of Evidence:*** *I = One or more randomized trials in children† with clinical outcomes and/or validated endpoints; I* = One or more randomized trials in adults with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints with accompanying data in children† from one or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; II = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies in children† with long-term outcomes; II* = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational studies in adults with long-term clinical outcomes with accompanying data in children† from one or more similar nonrandomized trials or cohort studies with clinical outcome data; III = Expert opinion* *† Studies that include children or children/adolescents, but not studies limited to postpubertal adolescents*

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 05 of 12, May 2024) am 02.05.2024

#	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 with Cochrane Library publication date from May 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 02.05.2024

verwendete Suchfilter:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	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 (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR ((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab]

#	Suchfrage
	OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
9	(#8) AND ("2019/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 02.05.2024

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 ("2019/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 06.05.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (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 AIDS-Gesellschaft (DAIG), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI).** Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen; S2k-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 048-011. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 06.05.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-011l_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf.

2. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV [online]. 27.02.2024. Washington (USA): Department of Health and Human Services. [Zugriff: 06.05.2024]. URL: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf.

3. **Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection [online]. 31.01.2024. Washington (USA): Department of Health and Human Services. [Zugriff: 06.05.2024]. URL: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/pediatric-arv/guidelines-pediatric-arv.pdf.

4. **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.

[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.2016.01.021

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-110

Verfasser	
Name der Institution	Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS als Sektion der Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	Dr. Cornelia Feiterna-Sperling Charité - Universitätsmedizin Berlin Augustenburger Platz 1 13353 Berlin E-Mail: cornelia.feiterna-sperling@charite.de
Datum der Erstellung	18. Juni 2024

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
„Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV) bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mind. 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.“
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*
Jugendliche mit einer HIV-Infektion sollen alle unabhängig von der Höhe der HIV-RNA und des Immunstatus antiretroviral behandelt werden[1]. Die größte Herausforderung für den Therapierfolg stellt dabei das Erreichen einer optimalen Adhärenz von >95% dar, die für eine anhaltende Suppression der HIV-RNA erforderlich ist. Studien belegen, dass Non Adhärenz vor allem bei Jugendlichen ein großes Problem darstellt[2,3]. Zur Förderung der Adhärenz wird bei Jugendlichen neben der psychosozialen Unterstützung eine Vereinfachung der Therapieregime mit möglichst geringer Tablettenzahl und einmal täglicher Gabe, bevorzugt als Fixdosiskombination („Single-Tablet-Regime“) angestrebt. Standard sind Regime bestehend aus drei antiretroviral wirksamen Substanzen, die bevorzugt, wenn möglich als Fixdosiskombinationen verordnet werden. Liegen keine dokumentierten Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder der INI-Klasse vor, stehen eine Reihe von Präparaten zur Verfügung. Im Konsens mit den Europäischen EACS-Guidelines werden Kombinationen von 2 NRTIs mit einem INI, der eine hohe Resistenzbarriere aufweist, bevorzugt[1]. Hier wären das Bictegravir, das nur als Fixdosiskombination (TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg) zur Verfügung steht oder Dolutegravir in der Kombination von ABC/3TC/DTG (ABC nur, wenn HLA-B5701 negativ) die bevorzugten Fixdosiskombinationen. Sind Patient*innen HLA-B5701 positiv, kann Dolutegravir als

Einzelpräparat bevorzugt in der Fixdosiskombination von FTC/TDF oder FTC/TAF verordnet werden[1].
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*
Für die Auswahl des Therapieregimes spielen eine Reihe von Kriterien eine Rolle. Zunächst ist die Testung von HLA-B5701 relevant, da bei allen HLA-B5701 positiven Patient*innen jegliche Therapie mit Abacavir ausgeschlossen ist. Bevorzugt werden generell Regime mit einer hohen Resistenzbarriere, guter Verträglichkeit, einem geringen Potential für Medikamenteninteraktionen und geringer Toxizitäten. Diese Kriterien treffen vor allem für die Gruppe der INI zu. Die Einnahmemodalitäten stellen ein weiteres Kriterium für die Behandlungsentscheidung dar. Regime mit geringer Tablettenzahl (s.o.), großen Dosisintervallen, i. R. 1 x täglicher Einnahme, einer Unabhängigkeit von der Nahrungsaufnahme und Tabletten von geringer Größe und Geschmacksneutralität werden in vielen Fällen bevorzugt. Bevorzugte Optionen in dem Alter von 12 – 17 Jahren und mindestens 35 kg KG sind: TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg (Hohe Resistenzbarriere, gute Verträglichkeit u. Wirksamkeit, kleine Tabletten) ABC/3TC/DTG 50 mg/600 mg/300 mg, wenn HLA-B5701 negativ (Hohe Resistenzbarriere, gute Verträglichkeit u. Wirksamkeit, aber große Tabletten) Alternativ weitere Fixdosiskombinationen: Doravirin (DOR)+3TC+TDF 100 mg/300 mg/245 mg Rilpivirin (RPV)+TAF+FTC 200 mg/25 mg/25 mg Elvitegravir (EVG)//c+TAF+FTC 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Elvitegravir (EVG)/c+TDF+FTC 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg FTC+TAF 200 mg/10 mg und 200 mg/25 mg + 1 INI FTC+TDF 200 mg/245 mg + 1 INI ABC (Abacavir), 3TC (Lamivudin), (FTC) Emtricitabin, TDF (Tenofovir-Disoproxilfumarat), RPV (Rilpivirin), EVG (Elvitegravir), TAF (Tenofovir-Alafenamid), DTG (Dolutegravir), RPV (Rilpivirin), BIC (Bictegravir), DOR (Doravirin).

Referenzliste:

1 European AIDS Clinial Society. Guidelines. Version 12.0. October 2023. [Zugriff: 18.06.2023]. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf

2 Kacanek D, et al. Nonadherence and unsuppressed viral load across adolescence among US youth with perinatally acquired HIV. AIDS. 2019 Oct 1;33(12):1923-1934.

3 Lee C, et al. Antiretroviral Therapy in Children and Adolescents: A Look Into Modern Single Tablet Regimens. J Pediatr Pharmacol Ther. 2021; 26(8): 783–794.