

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Teilaktualisierung Indikationsstellung, Stand September 2007)

Einleitung

Die Verfügbarkeit und Anwendung von wirksamen antiretroviralen Kombinationstherapien sind zur Selbstverständlichkeit geworden. Mehr als 20 antiretrovirale Substanzen in vier Medikamentenklassen wurden zugelassen; eine Vielzahl von Kombinationen ist denkbar, von denen allerdings nur eine kleine Anzahl sinnvoll ist.

Die Infektion ist dadurch besser behandelbar, das Management der fachgerechten Behandlung ist mit dem Zuwachs an Möglichkeiten und Wissen jedoch komplexer geworden.

Indikationsstellung, Auswahl der individuell am besten geeigneten Therapie, Schulung und Beratung des Patienten sowie Therapiemonitoring erfordern ein hohes Maß an Wissen und Erfahrung im Umgang mit HIV-infizierten Patienten. Diese Therapieleitlinie bewertet die Indikation und Auswahl der ersten Therapiekombination.

Grundlagen

Die Hemmung der Virusreplikation durch eine antiretrovirale Therapie verhindert die Krankheitsprogression, führt zur Rückbildung HIV-bedingter Symptome und zu einer klinisch relevanten Immunrestitution^{1 2 3 4}. Die Prognose HIV-infizierter Patienten hat sich erheblich verbessert⁵. Die bessere Wirksamkeit der heute verfügbaren antiretroviralen Kombinationstherapien sowie die geringeren Nebenwirkungen haben die Diskussion über den idealen Zeitpunkt des Beginns der Therapie der HIV-Infektion erneut angefacht. Der "ideale" Zeitpunkt für den Therapiebeginn ist bisher durch keine randomisierte Studie definiert worden. Jedoch gibt es mehrere randomisierte Studien zu Therapieunterbrechungen bei Patienten mit teils relativ frühem Behandlungsbeginn, deren Ergebnisse die Frage des Zeitpunktes des Behandlungsbeginns in neuem Licht erscheinen lassen^{6 7 8 9 10}. Verglichen werden in diesen Studien die Verläufe bei Patienten, die nach Behandlungsbeginn kontinuierlich eine antiretrovirale Therapie erhalten, mit Patienten, bei denen die Therapie oberhalb einer definierten CD4-Zellzahl unterbrochen und erst bei Unterschreiten einer weiteren vorab definierten CD4-Zellzahlgrenze wieder aufgenommen wurde. Obere und untere Grenze in zwei wichtigen Studien zu solchen Therapieunterbrechungen lagen bei 350 und 250 CD4-Zellen/ μ l. Die beiden bisher größten dieser Studien zeigen einen deutlich günstigeren Verlauf hinsichtlich klinischer Endpunkte für die kontinuierliche Therapie, auch

bei den Patienten, deren CD4-Zellzahl nie niedriger als 350 Zellen/ μ l gewesen istⁱ. Bemerkenswert an den Ergebnissen ist, dass es sich bei der Mehrzahl der klinischen Ereignisse nicht um klassische opportunistische Infektionen handelte, sondern um Todesfälle aus anderer Ursache wie AIDS- und nicht-AIDS-definierende Krebserkrankungen, Herz-Kreislaufkrankungen, Leber- und Nierenerkrankungen und schwere bakterielle Infektionen. Viele dieser pathologischen Veränderungen werden möglicherweise durch eine Hyperaktivierung des Immunsystems bedingt, deren Ausmaß mit der Höhe der HI-Virusreplikation assoziiert ist^{11 12}

Gleichzeitig konnte keine höhere Rate an ernststen Medikamentennebenwirkungen, die der antiretroviralen Therapie zugeschrieben werden, bei den kontinuierlich behandelten Patienten festgestellt werden.

In der HOPS Kohorte wurden die mit Nukleosidanaloga-Therapien verbundenen Nebenwirkungen seltener beobachtet, wenn mit einer Therapie oberhalb einer Grenze von 350 CD4-Zellen/ μ l begonnen wurde¹³.

Beide Studien liefern Argumente dafür, dass mit den aktuell eingesetzten, relativ gut verträglichen antiretroviralen Kombinationstherapien ein Behandlungsbeginn am oberen Ende des bislang definierten Behandlungsbeginn-Korridors von 350 bis 200 CD4-Zellen/ μ l zu weniger Todesfällen und schweren klinischen Erkrankungen bei HIV-Infizierten führen kann als ein Abwarten, bis eine Schwelle von 200 CD4-Zellen/ μ l unterschritten wird. Ein Behandlungsbeginn bei höheren CD4-Zellzahlen wurde in diesen Studien auch nicht mit einer Zunahme von deutlich die Lebensqualität beeinträchtigenden Nebenwirkungen erkauf⁶.

Obwohl diese Therapieunterbrechungsstudien und weitere Kohortenstudien¹⁴ eine gewisse Evidenz für einen frühen Behandlungsbeginn liefern, wird die definitive Klärung des Behandlungsbeginns erst durch eine sorgfältig geplante prospektive vergleichende Studie erfolgen. Bis dahin muss in Ermangelung eindeutiger Evidenz die Entscheidung über den Behandlungsbeginn in dem ungeklärten Bereich zwischen einer CD4-Zellzahl von 200 und 500 Zellen/ μ l individuell nach Abwägung aller relevanten Aspekte und Argumente von Arzt und Patient gemeinsam getroffen werden.

ⁱ In einer knapp 500 Teilnehmer umfassenden Untergruppe der SMART Studie wurde ein ca. 5-fach erhöhtes Risiko schwerwiegender klinischer Ereignisse bei verzögertem Therapiebeginn und intermittierender Therapiegabe (CD4<250/ μ l) im Vergleich zu einer kontinuierlich behandelten Gruppe mit einer mittleren Ausgangs-CD4-Zellzahl von 447 CD4+ Zellen/ μ l beobachtet. Dies betraf sowohl HIV- als auch nicht-HIV assoziierte Ereignisse

Obwohl das Ausmaß der CD8+-T-Zellaktivierung einen unabhängigen Prognoseparameter darstellt^{15 16} spielt die T-Zellaktivierung in den Empfehlungen zur Therapieindikation bislang noch keine wesentliche Rolle. Im Einzelfall kann eine hohe T-Zellaktivierung, gemessen an der CD38-Expression von CD8+ T-Zellen, jedoch ein valides Argument für einen Therapiebeginn darstellen.

Zu beachten ist, dass sich der Begriff des „frühen“ Behandlungsbeginns gleichzeitig auf die CD4+-Zellzahl und die klinische Symptomatik bezieht. Bei zweifelsfreiem Vorliegen klinischer Symptome oder Folgeerkrankungen der WHO/CDC-Klassen B und C liegt keine „frühe“ HIV-Infektion vor. In diesen Fällen ist daher ungeachtet der CD4+-Zellzahl eine HAART indiziert (s.u. „Behandlungsindikation“).

Argumente für einen frühen Therapiebeginn sind:

- HIV ist eine Infektionskrankheit, und eine erfolgreiche antiinfektiöse Therapie vermindert pathogenetische Folgen der chronischen Virusreplikation und Immunaktivierung;
- Reduktion schwerwiegender klinischer Komplikationen der HIV-Infektion bei einem frühen Therapiebeginn (z.B. HIV-assoziierte Lymphome^{17 18});
- geringere Nebenwirkungen bei früherem Behandlungsbeginn¹³;
- Verbesserung der Immunfunktion und damit verbesserte immunologische Kontrolle zusätzlich erfolgreicher Infektionen¹⁹ und prävalenter Infektionen mit hohem Reaktivierungsrisiko (z.B. Tuberkulose);
- Die Wahrscheinlichkeit für eine unerwünschte, klinisch bedeutsame Dysregulation des Immunsystems, z.B. in Form eines immunrekonstitutionellen inflammatorischen Syndroms (IRIS) steigt bei späterer Therapieeinleitung^{20 21}
- Senkung der Infektiosität und damit des Risikos der Weitergabe der Infektion²²;
- eine lange anhaltende Replikation führt aufgrund des Selektionsdruckes des Immunsystems zu Fluchtmutationen, so dass eine zunehmend komplexere Quasispezies entsteht, deren Hemmung durch antivirale Therapie und Immunantwort zu einem späteren Zeitpunkt möglicherweise schwieriger ist. Eine Zunahme der Virämie im Verlauf der unbehandelten chronischen HIV-Infektion zeigt, dass Virusvarianten entstanden sind, die gegen den Selektionsdruck des Immunsystems resistent geworden sind²³;
- bei der HIV-1-Infektion treten eine Reihe von Autoimmunphänomenen wie Thrombopenien, Nephritiden und neurologische Erkrankungen auf, die durch die chronische Immunaktivierung begünstigt werden^{24 25 26};

- die Entwicklung von Kombinationspräparaten und Medikamentenformulierungen, die weitgehend unabhängig von Diätvorschriften bei ein- bis zweimaliger täglicher Medikamenteneinnahme sichere Wirkspiegel erreichen, hat die Therapie einfacherer und sicherer gemacht als noch in den ersten Jahren der Verfügbarkeit antiretroviraler Kombinationstherapien (1996-2000)^{27 28}. Die Wahrscheinlichkeit von Einnahmefehlern mit dem Risiko von Resistenzentwicklung ist daher heute deutlich geringer geworden²⁹.

Argumente für einen späten Therapiebeginn sind:

- bei der HIV-Infektion ist derzeit weder eine Eradikation des Erregers möglich, noch durch eine Therapie eine diese überdauernde Kontrolle der Virusreplikation induzierbar. Es handelt sich bei der antiretroviralen Therapie daher prinzipiell derzeit um eine lebenslange Therapie;
- Einnahmefehler bei der antiretroviralen Kombinationstherapie sind möglich und können zu einer Unwirksamkeit späterer Therapien führen;
- die tägliche Medikamenteneinnahme kann eine körperliche und psychische Belastung bedeuten, insbesondere bei asymptomatischen Patienten, bei denen sie zu einem stärkeren Krankheitsgefühl und einer Minderung der Lebensqualität führen kann³⁰;
- eine klinische Besserung und Immunrekonstitution kann auch noch bei Therapiebeginn in einem weit fortgeschrittenen Stadium der HIV-Erkrankung beobachtet werden³¹.

Einigkeit besteht über das Ziel, das Auftreten einer symptomatischen HIV-Infektion so lange wie möglich zu verhindern sowie darüber, eine Therapie zu beginnen, bevor erhebliche Schäden des Immunsystems eingetreten sind.

Graduierung der Leitlinienevidenz

Diese Leitlinien beruhen auf der Beurteilung von randomisierten kontrollierten Studien mit klinischen Endpunkten (I), randomisierten kontrollierten Studien mit Labormarkern als Endpunkten (II) und der Auswertung von weiteren klinischen, pathophysiologischen und pharmakologischen Daten durch ein Expertengremium (III, s. Tab.1). Bei den verbleibenden Unsicherheiten insbesondere über den besten Zeitpunkt des Therapiebeginns ist auch ein breiter Konsens mit einem möglichen Irrtum behaftet.

Randomisierte Studien mit klinischen Endpunkten sind die bevorzugte Basis für Therapieleitlinien in der Medizin. Aufgrund der hohen Korrelation zwischen den wichtigsten Surrogatmarkern (Verlauf der HIV-RNA im Plasma, Verlauf der CD4-Lymphozyten) und den klinischen Endpunkten in den Zulassungsstudien der ersten Protease-Inhibitoren Anfang 1996

werden Zulassungsstudien bei der HIV-Infektion nicht mehr als klinische Endpunktstudien, sondern in aller Regel als Surrogatmarkerstudien durchgeführt.

Die Zulassungsbedingungen bezüglich der Surrogatmarker wurden explizit durch die FDA und die EMEA definiert. Deshalb werden nur noch ausnahmsweise Studien mit klinischen Endpunkten durchgeführt, Zulassungsstudien in aller Regel nicht. Für die Einordnung neuer Substanzen in die Initialtherapie sollten zumindest 96-Wochen-Daten aus Zulassungsstudien vorliegen.

Studien der Evidenzklasse I sind deshalb vor allem ältere Studien, mit bereits überholten Therapieschemata. Dies führt dazu, dass Studien der Evidenzklasse I bei der Formulierung aktueller Leitlinien zum Teil ein geringeres Gewicht haben als Studien der Evidenzklasse II. Für viele Indikationen zur Therapie der HIV-Infektion ist eine Graduierung als AII die höchsterfüllbare. Viele offene Fragen werden durch randomisierte Studien in der nächsten Zeit nicht bearbeitet werden können: strategische Langzeitstudien sind in einem Feld, das einen derart raschen Wandel in der Therapie erfährt, schwer durchzuführen, dies gilt vor allem für plazebokontrollierte Studien mit klinischen Endpunkten.

Tabelle 1: Graduierung von Therapieleitlinien

Graduierung von Therapie-Leitlinien		I	II	III
		Auf der Basis mindestens einer randomisierten Studie mit klinischen Endpunkten *	Auf der Basis von Surrogatmarker-Studien	Nach Expertenmeinung
A	Eindeutige Empfehlung	A I	A II	A III
B	Im allgemeinen ratsam	B I	B II	B III
C	Vertretbar	C I	C II	C III
D	Im allgemeinen abzulehnen	D I	D II	D III
E	Eindeutige Ablehnung	E I	E II	E III

* Klinische Endpunktstudien werden aufgrund der geänderten Zulassungsbedingungen der FDA und EMEA für neue Substanzen nicht mehr durchgeführt

Allgemeine Therapieprinzipien

Eine Verminderung der Morbidität und Mortalität lässt sich bereits durch eine Senkung der Viruslast um ca. 1 - 2 log₁₀ erzielen³². Jedoch kann die Selektion von resistenten Virusmutanten und ein virologisches Therapieversagen mit daraus resultierender Gefahr einer klinischen Progression nur durch eine Senkung der Viruslast unter 20-50 RNA-Kopien/ml vermieden werden. Eine insuffiziente Senkung der Viruslast unter Therapie führt rasch zur Selektion von resistenten Virusmutanten bzw. zum virologischen Therapieversagen mit daraus resultierender Gefahr einer klinischen Progression. Eine weitestgehende Hemmung der Virusreplikation verlängert die Therapiewirkung und bewirkt daher eine lang anhaltende Risikoreduktion. Dies erfordert eine hohe antivirale Aktivität der eingesetzten Medikamenten-Kombination^{33 34}. Als Ursache, häufig jedoch auch als Konsequenz einer fehlenden Replikationshemmung kann eine Resistenz des HIV gegen die entsprechenden Substanzen auftreten³⁵.

Bei Indikationsstellung einer antiretroviralen Therapie muss eine Abwägung möglicher Vor- und Nachteile im Dialog zwischen spezialisiertem Arzt und gut informiertem Patienten vorgenommen werden. Dies gilt vor allem für Patienten mit hohen CD4+-Zellzahlen (Tab.3). Mehrere Studien zeigen, dass die vorschriftsmäßige und regelmäßige Einnahme der Medikation eine wesentliche Voraussetzung für den Erfolg einer antiretroviralen Therapie ist^{36 37}. Die dafür notwendige hohe Adhärenz kann in Zusammenarbeit von Arzt und Patient erreicht werden.

Behandlungsindikationen

Symptomatische Patienten

Die antiretrovirale Therapie verlangsamt die Progression der HIV-Erkrankung (Fortschreiten in die klinischen Stadien B bzw. C der CDC-Klassifikation) eindrücklich, unabhängig von Immunstatus und Viruslast. Auch HIV-assoziierte Symptome und Manifestationen können durch eine antiretrovirale Therapie positiv beeinflusst werden. Deshalb ist hier eine Behandlungsindikation gegeben, und allen Patienten aus diesen Gruppen sollte eine Therapie (s. initiale Therapieschemata) dringend empfohlen werden (AI).

Asymptomatische Patienten

Wann genau bei asymptomatischen Patienten mit einer Behandlung begonnen werden sollte, ist weiterhin nicht abschließend geklärt – keine der bisherigen Therapiestudien hat diese Frage beantwortet. Aus einer Reihe von Kohortenstudien lässt sich jedoch ableiten, dass bei einem Behandlungsbeginn erst unterhalb einer CD4+-Zellzahl von 200 Zellen/ μ l (oder 15% CD4) mit einer deutlich erhöhten Morbidität und Mortalität zu rechnen ist. Ein Abfall der CD4+-Zellzahl unter diesen Wert sollte daher vermieden werden¹⁰. Asymptomatische Patienten mit CD4⁺-Zellen <200/ μ l Blut haben ein deutlich erhöhtes Risiko für eine immunologische und klinische Progression, das durch eine antiretrovirale Therapie vermindert werden kann^{38 39}. Eine Behandlung für diese Patienten ist deshalb sinnvoll und klar indiziert (AI).

Die Grenzen der Zahlen von CD4+-Lymphozyten und der HIV-RNA, bei denen eine Therapie begonnen werden sollte, können beim derzeitigen Kenntnisstand nur unscharf formuliert werden. Für die CD4+-Lymphozyten als wichtigster Parameter zur Therapieentscheidung liegen sie im Bereich zwischen 200 und 500 CD4+-Zellen/ μ l. Ein breiter Konsens besteht darüber, dass eine antiretrovirale Therapie bei asymptomatischen Patienten im Bereich zwischen 200 und 350 CD4+-Lymphozyten bzw. im Bereich von unter 20% Anteil der CD4+-Lymphozyten an den Gesamtlymphozyten sinnvoll ist (A/BII). Als zusätzliche Parameter für die Dringlichkeit einer Behandlung in diesem CD4-Zell-Bereich sollten die Höhe der Viruslast, das Alter und das Geschlecht sowie insbesondere die Dynamik der CD4+-Zellzahl (s.u.) berücksichtigt werden. Die CD8+-Zellaktivierung kann in der chronischen Infektionsphase (nicht während der Serokonversion) ein weiteres Kriterium darstellen.

Viruslast: Je höher die Viruslast, desto höher ist das Risiko der immunologischen und klinischen Progression und umso eindeutiger die Behandlungsindikation. Dies gilt

insbesondere für im Verlauf deutlich ansteigende Werte der HIV-RNA und rasch abfallende CD4+-Lymphozyten^{5 10}. Für die Entscheidung zum Therapiebeginn kann auch die Kinetik der ersten drei Messungen von Viruslast und Helferzellen hilfreich sein: bei stabilem Verlauf ist eher ein Abwarten gerechtfertigt als bei drei in Folge sich jeweils verschlechternden Werten.

Alter: Je älter der Patient desto geringer wird die Regenerationskapazität des Immunsystems und desto höher wird das Risiko für rasche CD4-Zellverluste bei erhöhter Virusreplikation^{ii 40}
41 42.

Geschlecht: Geschlechts-spezifische Unterschiede bei der HIV-Infektion konnten vor allem bezüglich der Viruslast, weniger bezüglich des CD4-Zellverlaufs gezeigt werden^{iii 43 44}.

Bei Patienten mit einer CD4+-Zellzahl höher als 350/μl und niedriger als 500 CD4/μl und hoher Viruslast (als vergleichsweise hoch gelten Werte von über 50.000-100.000 HIV-RNA-Kopien/ml) ist die Einleitung einer Therapie vor allem mit einer deutlichen Besserung der Surrogatmarker und einer Verminderung der Infektiosität verbunden. Kohortenstudien zeigen auch eine gewisse Reduktion des Progressionsrisikos zu AIDS oder Tod. Die Therapieindikation ist hier vor allem aufgrund des geringen Ausmaßes der Prognoseverbesserung nicht eindeutig, die Therapie wird von einigen Experten jedoch empfohlen (CII/III).

Bei niedriger Viruslast (<50.000) für Patienten mit CD4+-Zellzahlen zwischen 350 und 500 /μl und für alle Patienten mit CD4+-Zellen über 500/μl sind Auswirkungen auf Surrogatmarker weniger deutlich, und ein größerer Anteil der Experten ist in Anbetracht der Probleme einer antiretroviralen Langzeittherapie bei klinischer Beschwerdefreiheit zurückhaltend mit der Therapieempfehlung (CIII/ DIII)^{10 39}.

Weitere Aspekte bei der Indikationsstellung

(a) Akute HIV-Infektion

Ein Teil der Patienten entwickelt kurz nach der HIV-Infektion und zeitnah gefolgt oder begleitet von der Serokonversion das so genannte akute retrovirale Syndrom. Es ist gekennzeichnet durch konstitutionelle Symptome, morbilliformes Exanthem, Lymphknotenschwellungen und hohe HIV-RNA-Werte. In dieser Situation wird nicht selten eine antiretrovirale Therapie durchgeführt, sei es wegen der manchmal sehr ausgeprägten

ⁱⁱ Ein um zehn Jahre höheres Alter ist mit einem 1,3-fach höheren Risiko einer AIDS-Erkrankung und einem 1,5-fach höheren Sterberisiko assoziiert (Referenzgruppe 15-24 Jahre)

ⁱⁱⁱ Bei CD4+-Lymphozytenzahlen <50 Zellen/μl haben Frauen in der Regel eine höhere, bei Zellzahlen >350/μl eine niedrigere Viruslast als Männer, ohne dass sich diese Unterschiede in einer unterschiedlichen Krankheitsprogression niederschlagen

Symptomatik, sei es aus der strategischen Überlegung heraus, den langfristigen Verlauf der HIV-Infektion dadurch eventuell günstig beeinflussen zu können. Daten aus Langzeitstudien zur antiretroviralen Kombinationstherapie bei diesen Patienten liegen allerdings bisher nicht vor. Eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit Zidovudin-Monotherapie zeigte, dass die Rate opportunistischer Infektionen durch eine sechsmonatige Zidovudin-Monotherapie gesenkt und der CD4+-Zellverlust begrenzt werden kann⁴⁵. Eine dauerhafte Verbesserung der Langzeitprognose durch eine zeitlich begrenzte Monotherapie wurde jedoch nicht beobachtet⁴⁶. Nach bisher vorliegenden Erfahrungen kann durch eine frühzeitig, vor oder während der Serokonversion einsetzende Kombinationstherapie bei einem Teil der Patienten eine in immunologischen Funktionstests erfassbare Verbesserung der zellvermittelten Immunkontrolle des HIV erreicht werden. Neuere Untersuchungen haben jedoch keinen klinischen Langzeitnutzen für den Verlauf der HIV-Infektion belegen können, obwohl die CD4+-Zellzahl längere Zeit nach Therapieende noch höher als bei nichtbehandelten Patienten lag^{47 48 49}. Angesichts der unklaren Langzeiteffekte einer derartigen Frühtherapie sollte eine Behandlung nur als Einzelfallentscheidung nach Aufklärung des Patienten über die unsichere Datenlage stattfinden.

(b) Transmissionsrisiko

Einem Teil der HIV-Infizierten gelingt es aus unterschiedlichen Gründen nicht, konsequent bei penetrierendem Vaginal- oder Analverkehr Kondome zu verwenden. Sind Sexualpartner HIV-negativ oder ungetestet, besteht in solchen Fällen ein HIV-Übertragungsrisiko, welches u.a. abhängig ist von den ausgeübten Sexualpraktiken und der Viruskonzentration in Körperflüssigkeiten. Sind Sexualpartner ebenfalls mit HIV infiziert, besteht zwischen zwei virämischen Personen die Möglichkeit einer HIV-Superinfektion mit einer anderen Virusvariante. Durch eine erfolgreiche antiretrovirale Therapie, mit der die Viruslast im Blut unter die Nachweisgrenze gesenkt wird, wird sehr wahrscheinlich auch das Risiko einer Weitergabe des Virus an Sexualpartner und das Risiko einer Superinfektion mit zusätzlichen Virusvarianten deutlich reduziert.

Bei Unterbrechung einer Therapie ist der bis dahin behandelte Patient deshalb auf das deutlich ansteigende Risiko einer Übertragung von HIV auf Sexualpartner hinzuweisen.

Nach Abbruch einer Therapie, die anlässlich eines akuten retroviralen Syndroms begonnen wurde, kann in den ersten Monaten nach dem Abbruch bei erneuter HIV-Exposition ein erhöhtes Risiko für eine HIV-Superinfektion bestehen, da bei Unterbrechung der

Virusreplikation durch sehr frühen Therapiebeginn die Ausreifung der Antikörperantwort verhindert wird^{50 51}. Darauf sollte der Patient hingewiesen werden.

Grundsätzlich ist die konsequente Verwendung von Kondomen zur Verminderung von Infektions- und Übertragungsrisiken die entscheidende Präventionsmaßnahme zur Verhinderung der sexuellen Übertragung von HIV.

Eine Verringerung des Transmissionsrisikos durch eine ART stellt bisher nur bei der maternofetalen Transmission prophylaxe eine Indikation dar, kann jedoch eine positive Folge eines früheren Therapiebeginns darstellen^{iv}.

Tabelle 3: Therapieindikationen und -empfehlung

Klinisch	CD4+Lymphozyten/ μ l	HIV- RNA / ml (RT-PCR)	Therapieempfehlung
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: C, B)	Alle Werte		AI
Asymptomatische Patienten (CDC: A)	< 200	Alle Werte	AI
	200-350	Alle Werte	AII*/BII
	350-500	>50.000- 100.000 Kopien	CII
Akutes retrovirales Syndrom	>500	<50.000 Kopien	CIII
	Alle Werte	alle Werte	DIII
			Alle Werte

* eindeutige Therapieempfehlung (A) bei einem Anteil <10% der CD4+Lymphozyten

** Insbesondere bei schwerer klinischer Symptomatik und neurologischen Komplikationen, evtl. auch zur Reduktion der hohen Infektiosität kann die Einleitung einer Therapie sinnvoll sein

^{5353iv} In einer Untersuchung des Robert Koch-Instituts im Jahr 2006 wurde bei HIV-positiven Männern mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten, die keine antiretrovirale Therapie erhielten, weil noch keine Therapieindikation gestellt worden war, eine nahezu doppelt so hohe Inzidenz bakterieller sexuell übertragbarer Infektionen (Chlamydien-Infektionen, Gonorrhö, Syphilis) festgestellt wie bei Männern, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie erhielten (Ulrich M, Schmidt AJ, Hamouda O. Erste Ergebnisse der KABA-STI Studie des RKI. HIV and MORE 2006:04;35-37). Nach diesen Daten führt die HAART in dieser Betroffenen Gruppe nicht zur Zunahme, sondern eher zur Abnahme von Risikoverhalten.

1. Initialtherapie der HIV-Infektion^v

Zur Initialtherapie sind als Kombinationspartner Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und Proteaseinhibitoren vorhanden. Bei nahezu allen Proteaseinhibitoren ist eine höhere Wirksamkeit bei vergleichbarer Verträglichkeit durch eine Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (in der Regel 2x100mg/d) gegeben, deshalb sind diese Kombinationen zu bevorzugen, falls Proteaseinhibitoren in der Initialtherapie zum Einsatz kommen^{52 53}. In randomisierten Studien haben sich Kombinationen aus 2 NRTI mit entweder einem NNRTI oder einem PI (pharmakologisch geboostert mit Ritonavir) als sehr wirksam, sicher und gut verträglich etabliert^{52 54 55 56 57 58}.

Vorteile der Kombination zweier NRTI mit einem NNRTI sind die sehr gute Wirksamkeit, einfache Applikation und ein niedrigeres Risiko kardiovaskulärer Komplikationen^{54 56 59 60 61}. Vorteile der Kombination zweier NRTI mit einem PI sind eine geringere Resistenzentwicklung bei nahezu gleich guter Wirksamkeit^{56 57}. Für den Vergleich sind vor allem Daten bis zum ersten Wirkungsverlust der Initialkombination vorhanden und anwendbar, Langzeitdaten über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren für die „beste“ Initialtherapie oder eine optimale Sequenzierung dieser verschiedenen Optionen sind kaum vorhanden.

Eine Kombination von drei Nukleosidanaloga ist in der Initialtherapie den beiden anderen Optionen unterlegen⁶², in spezifischen Situationen kann diese trotzdem eine Alternative darstellen.

Primäre Resistenz und Resistenztestung vor Einleitung der Therapie (BII)

Die primäre HIV-Resistenz ist definiert durch den Nachweis resistenter Virusisolate bei therapienaiven Patienten. Primär resistente Stämme haben klinische Relevanz durch eine reduzierte Effektivität der antiretroviralen Therapie, wenn die Kombination der eingesetzten Substanzen ohne Berücksichtigung der Resistenzsituation erfolgt^{63 64 65}. In Deutschland ist bei rund 10 % der Patienten vor Beginn der first-line-Therapie mit primären Resistenzen zu rechnen. Bei Serokonvertern und bei Patienten mit chronischer HIV-Infektion ist eine an den Resistenztest adaptierte HAART bei Patienten mit Primärresistenz gleich effektiv wie die Therapie bei Patienten mit Wildtyp^{66 67}. Daher sollte vor Behandlungsbeginn immer ein

^v S. Esser, Essen; C. Hoffmann, Hamburg; A. Mutz, Osnabrück; M. Oette, Düsseldorf, A. Rieger, Wien; B. Salzberger, Regensburg, M. Stoll, Hannover; A. Ulmer, Stuttgart; H. Walter, Erlangen

genotypischer Resistenztest vorgeschaltet werden, um möglichst optimale Therapieerfolge zu erzielen (BII).

1.1. Nukleosid-/Nukleotidanaloga bzw. Kombinationen

Eine Reihe von Kombinationen zweier NRTI sind in prospektiven randomisierten Studien geprüft worden⁶⁸. Aufgrund ihrer Potenz und ihres günstigen Nebenwirkungsprofils sind Lamivudin oder Emtricitabin in vielen Kombinationstherapien untersucht worden und aufgrund ihrer Eigenschaften als Kombinationspartner primär zu empfehlen. Abacavir, Tenofovir und Zidovudin sind in Fixkombinationen mit Lamivudin bzw. Emtricitabin erhältlich. Diese Fixkombinationen sind gleichzeitig die als am besten wirksamen und verträglichen Kombinationen etabliert und sind primär als Bausteine der Initialtherapie zu empfehlen (Tabelle ITa). Die jeweilige Auswahl von Lamivudin oder Emtricitabin als Kombinationspartner in der fixen Kombination ist als arbiträr zu betrachten, für keine der beiden Substanzen ist ein klarer Vorteil ersichtlich. Ein Austausch der beiden Substanzen ist jeweils möglich, aber Abweichungen von den fixen Kombinationen sind mit einer höheren Unbequemlichkeit verbunden und deshalb primär nicht empfohlen.

1.1.1. Bevorzugte Kombinationen

Tenofovir/ Emtricitabin (AII)

Randomisierte Studien mit Tenofovir haben in Kombination mit Lamivudin oder Emtricitabin eine sehr gute Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit über einen Zeitraum von 3 Jahren gezeigt, die Abbruchrate dieser Kombination ist im Vergleich zu Zidovudin/Lamivudin niedriger^{69 70}.

Die Rate von Lipodystrophien bei dieser Kombination ist sehr niedrig, in einigen Studien hat sich eine Rückbildung von Lipoatrophien nach Umstellung auf eine Tenofovir-haltige Kombination gezeigt⁷¹. Eine Nephrotoxizität ist selten, bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 113 Wochen wurden in 7% eine Nephrotoxizität bis maximal Grad 1, keine höheren Grade beobachtet. Fallberichte über höhergradige Toxizitäten sind vereinzelt veröffentlicht. Ein Absinken der Knochenmineraldichte der Wirbelsäule war nach 144 Wochen signifikant größer unter TDF als unter D4T. Bei Erwachsenen hat sich in Beobachtungen bis zu 5 Jahren bisher keine klinische Relevanz gezeigt.

Abacavir/Lamivudin (AII)

Abacavir/Lamivudine ist in mehreren doppelblinden/offenen randomisierten klinischen Studien in Kombination mit entweder PIs, NNRTIs oder einem anderen Nukleos(t)id Analogon getestet worden. Im direkten Vergleich mit der Kombination Zidovudin/Lamivudin zeigt sich eine gleiche Wirksamkeit der beiden fixen Kombinationen.

Das größte klinische Problem von Abacavir/Lamivudine stellte bisher die Abacavir-Hypersensitivität dar. Diese Hypersensitivitätsreaktion (HSR) tritt bei etwa 3-8% der Patienten vor allem in den ersten 6 Therapiewochen auf. Obgleich Fieber und Exanthem/Pruritus Kardinalsymptome darstellen, können jedoch variable Symptomkombinationen auftreten, wie gastrointestinale und respiratorische Beschwerden, Gelenkschmerzen, oft vergesellschaftet mit erhöhten Leber-/Nierenfunktionsparametern. Typisch ist, daß Zahl als auch Schwere der Symptome über Tage zunehmen. Differentialdiagnostische Probleme sind häufig. Im Falle des Absetzens von Abacavir sollte im Falle einer Abacavir HSR eine rasche Besserung der Beschwerden eintreten. In jedem Fall darf nach Diagnose einer Abacavir HSR keine Reexposition des Patienten mit Abacavir erfolgen, da hierbei schwere, unter Umständen tödliche Systemreaktionen erwartet werden müssen bzw. beschrieben sind.

Das Risiko für eine Abacavir-HSR ist mit dem Histokompatibilitätsantigen HLA-B5701 assoziiert^{72 73}. Für HLAB-5701 negative Individuen lag der negative prädiktive Wert für eine im Hauttest bestätigte Abacavir HSR in einer kürzlich vorgestellten Studie bei 100%⁷⁴. Die Einstufung der Kombination ABC/3TC als “bevorzugt empfohlen” erfolgt unter der Voraussetzung, daß ein HLA-B5701 Screening erfolgt, und die Substanz in der Erstlinientherapie den Patienten vorbehalten bleibt, die HLA-B5701 negativ sind. Im Bezug auf die Langzeitverträglichkeit ist Abacavir/Lamivudin eine vorteilhafte Kombination. Insbesondere die Inzidenz von Lipoatrophie und/oder Fettstoffwechselstörungen sind im Vergleich zu anderen nukleosidischen Kombinationen signifikant geringer.

Zidovudin/Lamivudin (AI)^{vi}

Die Kombination Zidovudin/Lamivudin kann als diejenige 2-fach Nukleosidkombination mit der meisten Erfahrung gelten⁶⁸. Im Vergleich zu Kombinationen mit Tenofovir/Emtricitabin

^{vi} Die Einstufung von AZT/3TC in Gruppe 1.1.1 („Bevorzugte Kombinationen“) wurde von den Experten im Konsensusgespräch am 27.6.07 zum Teil kontrovers diskutiert. Einige Experten empfahlen die Einstufung der Kombination von AZT/3TC in die Kategorie „Alternative Empfehlung“ aufgrund deren Toxizität im Hinblick auf Lipoatrophie und Blutbildung – jeweils im Vergleich zu den Kombinationen TDF/FTC und ABC/3TC. Wichtigstes Argument für ein Beibehalten der bisherigen Einstufung von AZT/3TC in die Kategorie „bevorzugt“ ist die sehr umfangreiche Langzeiterfahrung mit der Kombination aus AZT/3TC.

und Abacavir/Lamivudin zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit, im Vergleich zu Tenofovir/Emtricitabin jedoch eine etwas höhere Abbruchrate und im Vergleich zu beiden Kombinationen ein etwas geringerer Anstieg der CD4-Zellen^{69 75 76}. Außerdem zeigte sich ein deutlicherer Trend zur peripheren Lipoatrophie in der Gruppe mit Zidovudin/Lamivudin im Vergleich zu Tenofovir/Emtricitabin⁶⁹. Die Kombination Zidovudin/Lamivudin muss zweimal täglich eingenommen werden.

1.1.2. Alternative Kombinationen von Nukleosidanaloga (Tabelle ITb)

Didanosin/Lamivudin bzw. Emtricitabin (BII)

Kombinationen mit Didanosin und entweder Lamivudin oder Emtricitabin bieten den Vorteil einer nur einmal täglichen Einnahme, fixe Kombinationen sind in Europa nicht zugelassen. Kleinere Studien zeigen eine gute virologische Wirksamkeit sowohl für ddi/3TC als auch für ddi/FTC-haltige Kombinationen (jeweils zusammen mit Efavirenz). Die bisher nur begrenzte Erfahrung lässt Kombinationen aus Didanosin mit entweder Lamivudin oder Emtricitabin für die antiretrovirale Erstlinientherapie als eine wirksame, verträgliche und einfach einzunehmende Alternative in Betracht ziehen^{64 77}.

Stavudin/Lamivudin bzw. Emtricitabin (CII)

Stavudin ist ebenso wie Zidovudin ein Thymidinanalogon. In Kombination mit Lamivudin hat es eine sehr gute Wirksamkeit mit Efavirenz oder Nevirapin gezeigt⁷⁸. Die wesentlichen Toxizitäten sind Neurotoxizität und eine relativ hohe Rate an Lipodystrophien im Vergleich aller Nukleosidanaloga. Aus diesem Grund sollte eine strenge Indikationsstellung erfolgen.

1.1.3. Zu vermeidende Kombinationen von NRTI

Lamivudin + Emtricitabin (EIII)

Zidovudin + Stavudin (EII)

Didanosin + Stavudin (EIII)

Stavudin + Zalcitabin (EIII)

Tenofovir + Didanosin (DII)

Tenofovir + Abacavir (DIII)

Eine Kombination von Nukleosidanaloga soll mindestens additive Wirkung zeigen und keine zusätzliche Toxizität mit sich bringen. Die Kombination von Lamivudin und Emtricitabin ist nicht sinnvoll, eine additive Wirkung ist in vitro nicht vorhanden. Gleiches gilt für Zidovudin

und Stavudin, beide sind Thymidinanaloga. Die Kombination von Tenofovir und Didanosine birgt ein hohes Risiko virologischen Therapieversagens^{79 80}. Ein hohes Risiko für additive Toxizitäten ist bei der Kombination von Didanosin und Stavudin gegeben^{60 81 82 83}. Zur Kombination von Tenofovir mit Abacavir liegen keine Daten aus prospektiven Studien vor.

1.2. Nichtnukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren

Efavirenz (AII), Nevirapin (AII)

Efavirenz und Nevirapin stehen als Substanzen in dieser Klasse zur Verfügung. Efavirenz hat in verschiedenen randomisierten Studien eine bessere Wirksamkeit (gemessen als Rate der Suppression unter die Nachweisgrenze bzw. in der Zeit bis zum virologischen Versagen) als verschiedene Proteaseinhibitoren gezeigt und in Studien mit verschiedenen Kombinationen von NRTIs eine sehr gute Langzeitwirksamkeit gezeigt^{54,55,57 59,60}. Nevirapin ist seltener in randomisierten prospektiven Langzeitstudien eingesetzt, daher sind Daten über den Einsatz in der Initialtherapie weniger gut dokumentiert als mit Efavirenz. In zwei prospektiven randomisierten Studien zum direkten Vergleich der beiden Substanzen hat sich Nevirapin als ähnlich wirksam wie Efavirenz gezeigt^{78 84}.

Nebenwirkungen beider Substanzen betreffen kutane Arzneimittelreaktionen, Veränderungen im Fettstoffwechsel und Hepatotoxizität. Die Raten kutaner Nebenwirkungen sind bei den beiden Substanzen etwa gleich, bei Nevirapin ist eine etwas höhere Lebertoxizität beobachtet worden, für die nach einer Metaanalyse von prospektiven Studien und Kohorten eine vorbestehende Lebererkrankung und höhere CD4-Zellwerte Risikofaktoren sind. Bei Efavirenz stehen zentralnervöse Nebenwirkungen vor allem in den ersten Wochen der Therapie im Vordergrund, aufgrund tierexperimenteller Daten ist der Einsatz in der Schwangerschaft kontraindiziert.

1.3. Proteaseinhibitoren

1.3.1. Empfohlene Proteaseinhibitoren

Lopinavir/r (AII)

Fosamprenavir/r (AII)

Saquinavir/r (AII)

Von den aktuell 10 für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassenen Proteaseinhibitoren kommen für die Primärtherapie mit Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir und

Saquinavir derzeit prinzipiell 5 in Frage. Bis auf Nelfinavir sollten alle PIs mit Ritonavir geboostert werden.

Eine große randomisierte Studie fand keinerlei Unterschiede zwischen Lopinavir und Fosamprenavir, weder hinsichtlich antiretroviraler Wirksamkeit noch hinsichtlich Verträglichkeit⁵⁸. Atazanavir ist in Europa weder als Monosubstanz noch in Kombination mit Ritonavir in der Initialtherapie zugelassen. Bei Patienten mit schweren Fettstoffwechselstörungen, die aufgrund einer NNRTI-Unverträglichkeit oder –Resistenz dringend einen Proteaseinhibitor benötigen, kann Atazanavir aufgrund der häufigen Verschlechterung der Fettstoffwechselstörung mit anderen Proteaseinhibitoren eine gute Option darstellen.

1.3.2. Alternativen

Indinavir/r (CII)

Nelfinavir (CII)

Atazanavir/r bzw. Atazanavir (BII, spezielle Indikation bei Unverträglichkeit anderer PI)

Direkte Vergleiche zwischen Saquinavir/r und Lopinavir/r zeigten bisher geringe Unterschiede zwischen diesen beiden Substanzen zuungunsten des Saquinavirs⁸⁵. Nelfinavir hat sich in randomisierten Studien gegenüber geboosterten PIs wie Lopinavir und Fosamprenavir als virologisch unterlegen erwiesen und kommt nur noch in Ausnahmefällen in der Primärtherapie in Betracht^{52 86}. Nur noch selten eingesetzt wird zudem Indinavir, das aufgrund einer erhöhten Rate an spezifischen Nebenwirkungen (Nephrolithiasis, Hautprobleme) im Vergleich zu anderen PIs häufiger abgesetzt werden muss^{87 88}.

1.3.3. Nicht empfohlene Proteaseinhibitoren

Ritonavir in therapeutischer Dosierung (DII)

Saquinavir, ungeboostet (DII)

Tipranavir/r (DIII, spezielle Indikation)

Darunavir/r (DIII, spezielle Indikation)

Ritonavir in therapeutischer Dosierung in Kombination mit zwei Nukleosidanaloga ist virologisch effektiv, aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate und der Anzahl von Tabletten ist es nicht empfehlenswert. Saquinavir ohne pharmakologische Boosterung ist mit einer hohen Rate von virologischem Versagen verknüpft und ist ebenfalls nicht empfohlen. Darunavir und Tipranavir sind beide bisher nicht in der Initialtherapie untersucht und sind deshalb nicht

empfohlen. Ihr Einsatz bei ausgeprägten Primärresistenzen ist nicht untersucht, kann jedoch in Einzelfällen eine spezielle Indikation darstellen.

1.4. Alternative Kombinationen

Zidovudin/Lamivudin/Abacavir (BII)

Falls der Einsatz von NNRTI und PI nicht möglich ist (z.B. aufgrund Unverträglichkeiten, Komedikation oder Komorbidität) ist der Einsatz eines Regimes aus drei Nukleosidanaloga als Alternative möglich. Als fixe Kombination ist hier die Kombination von Zidovudin, Lamivudin und Abacavir in mehreren Studien untersucht worden. Die Rate der virologischen Suppression ist niedriger als beim Einsatz zweier NRTI plus einem NNRTI^{62 89}.

Die Kombination von Zidovudin, Lamivudin und Tenofovir ist bisher wenig untersucht, erscheint nach Expertenmeinung aber vertretbar (CIII).

1.5. Zu vermeidende Komponenten bzw. Kombinationen

Monotherapie mit NRTI oder NNRTI (EII)

Zweifach NRTI-Kombinationen (EII)

Monotherapie mit einem geboosterten Proteaseinhibitor (DIII, spezielle Indikation)

Der Einsatz von Monotherapien mit einem NRTI oder einem NNRTI ist zu vermeiden, hier ist nur eine kurze Wirksamkeit gegeben und dem steht eine rasche Resistenzentwicklung mit Verlust von Therapieoptionen entgegen. Der Einsatz eines geboosteten Proteaseinhibitors in Monotherapie ist mit einer unterlegenen Wirksamkeit verknüpft, ein solcher Einsatz sollte wenn immer möglich vermieden werden. Sämtliche Kombinationen mit Nukleosid-/Nukleotid-Kombinationen aus 1.1.3. sind zu vermeiden, ebenso der Einsatz von in 1.4. aufgeführten Substanzen.

Tabelle ITa- Bevorzugte Kombinationen

Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2
Nukleosid- /Nukleotidkombinationen Tenofovir/Emtricitabin All Abacavir /Lamivudin All* Zidovudin/Lamivudin AI	+	NNRTI Efavirenz All** Nevirapin All*** PI Lopinavir/r All Fosamprenavir All Saquinavir All

* Einsatz nach negativem Screening auf HLA-B5701

** kein Einsatz bei Schwangerschaft und bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch bzw.-risiko

*** Einsatz mit Vorsicht bei vorbestehender Lebererkrankung, Männern mit mehr als 400 CD4/mcl, bei Frauen mit mehr als 250 CD4/mcl

Tabelle ITb – Alternative Kombinationen

NRTI -Kombinationen		PI
Didanosin/Lamivudin bzw. Emtricitabin BII	+	Atazanavir/r BII* Atazanavir BII* Nelfinavir CII Indinavir/r CII
Kombination aus drei NRTI		
Abacavir/Zidovudin/Lamivudin BII*		

* für spezielle Situationen: Unverträglichkeit eines anderen PI, Einsatz von NNRTI nicht möglich

Tabelle ITc – Zu vermeidende Komponenten/Kombinationen

Kombinationspartner I		Kombinationspartner II
1 NRTI 1 NNRTI		ohne EII
Enfuvirtide		jeder DII
Alle aus 1.1.3. und 1.3.3.		jeder - je nach Kombination

Verlaufskontrollen, Monitoring der Therapie, Therapieerfolg und -versagen^{vii}

Die wichtigsten Laborparameter für die Verlaufsbeurteilung einer HIV-Infektion sind die quantitative Bestimmung der CD4+-Lymphozyten und der HIV-RNA. Sie sollten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und anschließend in ca. 2-3-monatigen Abständen bestimmt werden, und zwar mit dem jeweils sensitivsten erhältlichen Test. Einleitung und Umstellungen einer Therapie sind Indikationen für kurzfristigere Kontrollen.

Bei Patienten unter Therapie, deren HIV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze (z. Zt. 20-50 Genomkopien/ml) liegt, sollte die Viruslast ca. alle 2-4 Monate kontrolliert werden. Eine signifikante Veränderung der Virusreplikation ist ab einer Änderung von 0.5-0.7 log₁₀ (entsprechend Veränderungen um den Faktor 3 bis 6) anzunehmen. Eine intermittierend nachweisbare geringe Virusvermehrung (50-200 Kopien/ml) mit nachfolgend nicht weiter nachweisbarer Virusreplikation wird als BLIP bezeichnet. Obwohl BLIPs im klinischen Alltag häufig nachweisbar sind, und in der Regel nicht zu virologischem Therapieversagen und Resistenzentwicklung führen, sollten sie kurzfristig kontrolliert werden⁹⁰. Blips sind von niedrigen, wiederholt messbaren Plasmavirämien zu unterscheiden, bei denen das Resistenzrisiko erhöht ist^{91 92}.

signifikante Veränderungen der CD4-Werte sind ab einem Abfall von 30% für Absolutwerte oder um 3% für Relativwerte anzunehmen. Bei guter Virussuppression ist der Erfolg einer Umstellung der antiretroviralen Therapie allerdings fraglich und nur in bestimmten Situationen sinnvoll. Insbesondere Messungen, die Anlass zu einer Neubewertung der Therapie geben, sollten durch eine kurzfristig abgenommene weitere Blutentnahme kontrolliert werden. In der Regel sind jedoch Messungen im Abstand von weniger als 4 Wochen nicht notwendig.

Therapieerfolg und -versagen

Als Therapieerfolg gilt das Absinken der HIV-Replikation unter die Nachweisgrenze. Die Viruslast sinkt unter Therapie biphasisch. Einem anfänglich sehr schnellen Abfall in den ersten Wochen folgt eine längere Phase, in der die Plasmavirämie nur allmählich abnimmt. Ein Wert unterhalb der Nachweisgrenze sollte nach etwa 3-4 Monaten erreicht werden. Bei initial sehr hoher Viruslast kann dies in Einzelfällen länger dauern. Eine Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze nach 6 Monaten ist hingegen fast immer als Therapieversagen zu werten. Unter neu begonnener Therapie sollte die Viruslast zunächst alle vier Wochen kontrolliert

^{vii} Aktualisiert durch C. Hoffmann, H. Jäger, R. Jordan, K. Korn, H. Kremer, U. Marcus, E. Puchhammer-Stöckl, T. Mertens, J. Rockstroh, M. Stürmer und H. Walter

werden. Ein Abfall der HIV-RNA um weniger als 2 log₁₀ nach 4 Wochen oder eine nachweisbare HIV-RNA nach maximal 6 Monaten sollten Anlass sein, die antiretrovirale Therapie zu überprüfen.

Mögliche Gründe eines ungenügenden Therapieerfolgs sind u.a. Koinfektionen (z.B. Syphilis), verminderte Absorption oder beschleunigte Metabolisierung antiretroviraler Substanzen, Medikamenteninteraktionen, vorbestehende oder neue virale Resistenzen, eine unzureichende Dosierung und/oder eine mangelhafte Therapietreue.

Eine relevante Einbuße der Wirksamkeit liegt wahrscheinlich vor, wenn die HIV-RNA über den Nadir des Abfalls ansteigt; von einem sekundären Versagen der Therapie ist auszugehen, wenn die HIV-RNA wieder auf einen Wert ansteigt, der nur noch 1 log₁₀ unterhalb des Ausgangswertes liegt.

Bei einem durch Kontrolluntersuchung bestätigten Wiederanstieg der Viruslast in einen niedrig positiven Bereich (bis ca. 1.000 HIV-RNA-Kopien/ml) sollte dringend eine Reevaluierung und gegebenenfalls Intensivierung oder Umstellung der Therapie erfolgen. Zur Reevaluierung sind eine Resistenztestung und/oder eine Plasmaspiegelkontrolle sinnvoll (s.u.).

Hinweise auf eine ungenügende Wirksamkeit sind ferner ein signifikanter Abfall der CD4+-Lymphozyten (s.o.) sowie eine weitere klinische Progression. Insbesondere bei älteren Patienten und bei schwer geschädigtem Immunsystem ist der immunologische Erfolg trotz guter Virussuppression oft mangelhaft (diskordantes Ansprechen). Hier ist darauf zu achten, dass möglichst keine antiretroviralen Substanzen eingesetzt werden, die möglicherweise knochenmarkstoxisch sind. Opportunistische Erkrankungen (OI) sind dann weiterhin möglich. OI finden sich aber auch als Exazerbation subklinischer Infektionen nach raschem Anstieg der CD4-Zellen unter antiretroviraler Therapie (sog. Immunrekonstitutionssyndrom). Eine Umstellung einer virologisch wirksamen Therapie ist in diesen Fällen meist nicht sinnvoll.

Resistenztestung

Resistenz von HIV gegen antiretrovirale Substanzen wurde schon bald nach der Verfügbarkeit erster Medikamente beobachtet⁹³ und Auswirkungen der Resistenz auf den klinischen Verlauf der HIV-Infektion wurden bereits früh nachgewiesen⁹⁴. Auch für die moderne Kombinationstherapie existieren zahlreiche retrospektive Studien, die einen Zusammenhang zwischen Resistenz und nachfolgendem Therapieversagen belegen⁹⁵. Weiterhin wurden in den letzten Jahren auch Ergebnisse randomisierter, prospektiver Studien publiziert, die in

ihrer Mehrzahl ein deutlich besseres Therapieansprechen für die nach Kenntnis des Resistenzstatus behandelten Patienten zeigen^{96 97 98 99 100 101102}. Dies führte zur Implementierung der Resistenztestung in europäische und internationale Leitlinien zur antiretroviralen Therapie (siehe auch Tabelle 5)^{103 104 105}. Mittlerweile liegen auch prospektive Untersuchungen vor, die die Wertigkeit der genotypischen Resistenztestung vor Beginn einer HAART hinsichtlich des nachfolgenden Therapieansprechens eindrücklich belegen¹⁰⁶.

Resistenztestungen sind daher zur Therapiesteuerung nach erstem oder späterem Therapieversagen erforderlich. Dabei sollte die Probengewinnung für die Resistenzbestimmung unter noch laufender Therapie erfolgen. Vor Therapiebeginn, insbesondere bei kürzlich erfolgter Infektion, ist eine Testung ebenfalls unbedingt zu empfehlen. Epidemiologische Untersuchungen zur Transmission resistenter Viren bei neu infizierten Patienten zeigen derzeit eine etwa 11%ige Prävalenz von Primärresistenzen¹⁰⁶. Dies macht eine generelle Resistenztestung vor Einleitung der ersten Therapie sinnvoll (AII)^{63 106 107 108 109 110}.

Genotypische und phänotypische HIV-Resistenztests sind vom Ansatz und ihrer Aussage komplementär. Während phänotypische Tests die Empfindlichkeit eines Virus direkt messen, werden bei genotypischen Tests resistenzassoziierte Mutationen nachgewiesen. Eine adäquate Interpretation genotypischer Resistenzbefunde sollte nach bestem Wissensstand derzeit verfügbarer Interpretationshilfen und unter Berücksichtigung der Vortherapie erfolgen. Eine genotypische Testung ist häufig zur Therapiesteuerung ausreichend. Insbesondere beim Einsatz komplexer Salvage-Regime und neuer antiretroviraler Substanzen ist allerdings die zusätzliche Durchführung einer phänotypischen Testung zu empfehlen.

Tabelle 5.: Zusammenfassung der Leitlinien zur Resistenztestung
(für die HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-infizierten Kindern wird auf die speziellen Leitlinien der Fachgesellschaften verwiesen)

	Empfehlung	Graduierung der Empfehlung	Kommentare
Bisher unbehandelte Patienten			
Primäre/ kürzliche Infektion	Resistenztestung empfohlen, wenn eine antiretrovirale Therapie begonnen wird	A II	Archivierung einer Plasmaprobe empfohlen, auch wenn keine antiretrovirale Therapie eingeleitet wird; Meldung an das Serokonverterregister des RKI *
Chronische Infektion, vor Beginn einer Therapie	Resistenztestung empfohlen	AII	Archivierung einer Plasmaprobe, die möglichst nahe am Infektionszeitpunkt liegen sollte
Behandelte Patienten			
Nach erstem Therapieversagen	Resistenztestung generell empfohlen vor Therapiewechsel	A II	Abklärung der weiteren Ursachen des Therapieversagens unerlässlich
Mit umfangreichere antiretrovirale Vorbehandlung	Resistenztestung** generell empfohlen vor Therapiewechsel	A II	Abklärung der weiteren Ursachen des Therapieversagens unerlässlich
In oder nach einer Therapiepause	Resistenztestung derzeit nur im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen zu empfehlen	D III	Feststellung einer Reversion zum Wildtyp

* siehe auch : http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/SERO/KONVERT.HTM

** häufig zusätzliche phänotypische Testung notwendig

Medikamentenspiegelbestimmung

Mehrere Studien haben eine Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Proteaseinhibitoren und deren antiviraler Wirksamkeit nachgewiesen^{111 112}. Obwohl der Nutzen des therapeutischen Drug-Monitorings noch nicht vollständig abgeschätzt werden kann, kann die Bestimmung der Plasmaspiegel in bestimmten klinischen Situationen hilfreich sein^{113 114 115}. Zur Abklärung eines unbefriedigenden Therapieerfolgs ist in der Regel die Plasmaspiegelbestimmung in Kombination mit einer genotypischen Resistenztestung sinnvoll. Jede Entscheidung über eine Dosismodifikation muss die hohe Variabilität der intraindividuellen Plasmaspiegel zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgrund von Nahrungseffekten, Medikamenteninteraktionen, Schwangerschaft, Krankheitsstadium und Adhärenz berücksichtigen.

Die Indikationsstellung für ein therapeutisches Drug-Monitoring ergibt sich aus den klinisch-pharmakologischen Eigenschaften der eingesetzten antiretroviralen Medikamente:

Nukleosidartige Reverse Transcriptase Inhibitoren (NRTI)s müssen intrazellulär durch Phosphorylierung in ihre Wirkform überführt werden. Es besteht keine klare Beziehung zwischen Wirkung und Höhe der Plasmaspiegel. Eine Medikamentenspiegelbestimmung in Plasma oder Serum ist bei diesen Substanzen daher nicht sinnvoll. Assays, die intrazelluläre Triphosphat Spiegel bestimmen können, befinden sich derzeit in der Entwicklung bzw. Evaluation¹¹⁶.

Proteaseinhibitoren (PI) und Ritonavir geboostete Proteaseinhibitoren (PIr) zeichnen sich durch eine erhebliche inter- und intraindividuelle Variabilität bezüglich ihrer gastrointestinalen Absorption aus. Der Abbau kann durch andere Pharmaka gehemmt und induziert werden. PIs können sowohl als Inhibitoren als auch Induktoren des hepatischen und intestinalen Cytochrom P450 Systems agieren. Dies kann zu komplexen Interaktionen mit Begleitmedikationen, oralen Kontrazeptiva, psychoaktiven Drogen und Nahrungsmitteln führen, die über das Cytochrom P450 System metabolisiert werden. NNRTIs werden besser und gleichmäßiger als die PIs gastrointestinal absorbiert. Interaktionen beim metabolischen Abbau spielen ebenfalls eine erhebliche Rolle.

Insgesamt sollte eine Medikamentenspiegelkontrolle bei folgenden therapeutischen Situationen durchgeführt werden:

- komplexen Wirkstoffkombinationen und Begleitmedikationen, die zu Interaktionen führen können
- mangelnder Wirksamkeit eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination
- Hinweisen auf eine Absorptionsstörung

- dem Auftreten toxischer Effekte
- deutlich eingeschränkter Leberfunktion.
- Umstellungen von Nahrungsgewohnheiten oder Drogengebrauch

Für die Beurteilung der Wirksamkeit ist der Talspiegel der wichtigste Parameter, während für die Einschätzung des Toxizitätspotentials der Gesamtverlauf der Medikamentenspiegel betrachtet werden muss.

Die meisten Interaktionen werden in einem so genannten Zweiwegemodus untersucht, d.h., die Interaktionen werden jeweils nur zwischen zwei Substanzen getestet. Das entspricht nicht der Behandlungsrealität, in der Patienten i.d.R. deutlich mehr als zwei Substanzen einnehmen müssen. Durch die zunehmende Zahl verfügbarer antiretroviraler Substanzen, die zunehmende Zahl von Medikamenten, die im Rahmen des Nebenwirkungsmanagements eingesetzt werden, und die zunehmende Datenlage über Interaktionen, u.a. auch mit Nahrungsmitteln sowie legalen und illegalen Drogen, haben die Kenntnisse zu Interaktionsmöglichkeiten inzwischen ein Ausmaß an Komplexität und Vielschichtigkeit erreicht, das eine tabellarische Darstellbarkeit mittlerweile sprengt und eine genaue Wiedergabe und Vorhersage der entsprechenden Interaktionen im einzelnen Patienten schwierig macht. Hohe interindividuelle Variabilität und die vielfachen Medikamentenwechselwirkungen zwischen PI und NNRTI unterstreichen die klinische Wichtigkeit des therapeutischen Drug-Monitorings bei entsprechenden antiretroviralen Kombinationen.

Es existieren diverse Internet-basierte Interaktionsdatenbanken (z.B. www.hiv-druginteractions.org, www.ifi-interaktions-hotline.de), die Hilfestellungen bei der Abschätzung des Interaktionspotentials von Kombinationen und Komedikationen geben können. Hingewiesen sei auch auf die ausführlichen Interaktionstabellen in den US-amerikanischen Therapieleitlinien (z.B. unter <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>). Neben der Beachtung der Dosierungs- und Interaktionsangaben in den Medikamenten-Fachinformationen der Herstellerfirmen wird daher empfohlen, bei unbefriedigendem Ansprechen auf eine ART (möglicherweise aufgrund einer durch Interaktionen verursachten Absenkung der Plasmaspiegel), bei vermutlich Medikamentenspiegel-assoziierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (möglicherweise aufgrund einer durch Interaktionen verursachten Anhebung der Plasmaspiegel) und/oder beim Einsatz von für Interaktionen bekannte Substanzen (etwa Kombination bestimmter NNRTI mit PI/r), die Plasmaspiegel bestimmen zu lassen und gegebenenfalls die Medikamentendosierungen anzupassen. Von

besonderer Bedeutung sind ebenfalls pflanzliche Begleittherapien (z.B., Johanniskraut, Knoblauchpräparate, hochdosierte Vitaminpräparate, etc.) die häufig ohne ärztliches Wissen als Selbstmedikation eingenommen werden und mit PIs interagieren.

Therapiewechsel und -unterbrechung

Änderungen der Therapie können aufgrund von Unwirksamkeit, Nebenwirkungen, Adhärenzproblemen, eingetretener oder geplanter Schwangerschaft (um potentielle teratogene Nebenwirkungen zu minimieren), Begleittherapien, oder potentiellen Interaktionen (z.B. hormonelle Kontrazeptiva) notwendig werden. Eine klare Definition, wann vom Versagen einer antiretroviralen Therapie ausgegangen werden muss, kann derzeit nicht gegeben werden. Eine Reihe von Experten sehen jeden durch Kontrolluntersuchung bestätigten Wiederanstieg der HIV-RNA vom nicht messbaren in den messbaren Bereich als Versagen an, die konservativste Definition geht von einem Wiederanstieg in den Bereich von weniger als 1 log₁₀ unterhalb des Ausgangswertes aus. Das bei einem Therapieversagen auszuwählende Alternativregime sollte mindestens zwei neue aktive Substanzen enthalten, bevorzugt aus neuen Substanzklassen¹¹⁷. Die Auswahl sollte sich nach einer möglichst aktuellen Resistenztestung richten, wobei vorangegangene Resistenztestungen mitberücksichtigt werden sollten. Insbesondere Entscheidungen über Zweit- und spätere Kombinationstherapien erfordern Spezialkenntnisse und sollten nur von besonders erfahrenen und geschulten Ärzten getroffen werden.

Die Umstellung einer antiretroviralen Therapie kann trotz guter virologischer Wirksamkeit durch das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen notwendig werden, aber auch bei notwendigen Begleittherapien und damit verbundenen potentiellen Medikamenten-Interaktionen. Auch der Patientenwunsch nach einer Therapievereinfachung kann einen Umstellungsgrund darstellen, um die Adhärenz des Patienten zu erleichtern. In diesen Situationen ist eine Umstellung auch ohne Resistenztestung möglich.

Leitlinien zum Absetzen einer antiretroviralen Therapie

Bei notwendigen Therapieunterbrechungen sind alle Substanzen gleichzeitig abzusetzen, sofern es sich um eine NNRTI-freie Kombination handelt (BIII). Beim Absetzen einer NNRTI-haltigen Kombination muss den langen Halbwertszeiten der NNRTI – Spiegel bleiben nach Absetzen bis zu zwei Wochen nachweisbar (bitte ethnische Besonderheiten berücksichtigen z.B. CYP2B6 G516T Polymorphismus häufiger) - und der durch sie ausgelösten Enzyminduktion Rechnung getragen werden, um das Risiko einer

Resistenzentwicklung zu verringern. Dafür bieten sich zwei Strategien an: 1) bei länger im Voraus planbaren Therapieunterbrechungen kann der NNRTI zunächst gegen einen Protease-Inhibitor ausgetauscht werden. Nach ca. 2 Wochen kann die Therapie dann durch gleichzeitiges Absetzen aller Medikamente unterbrochen werden und 2) nach Absetzen des NNRTI sollten die übrigen Medikamente noch sieben Tage weiter gegeben werden (BII/III)

118 119

Leitlinien zum Management des Therapieversagens

1) *Beginnendes Therapieversagen:*

Ziel: Viruslast unter die Nachweisgrenze senken

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

Optionen:

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

3) *Therapiewechsel bei virologischem, immunologischem oder klinischem Therapieversagen*

Ziel: Viruslast unter die Nachweisgrenze senken

Da die dauerhafte nahezu perfekte Adhärenz eine besondere Herausforderung darstellt, sollten Probleme und individuelle Schwierigkeiten mit der Adhärenz regelmäßig besprochen werden. Falls eine hinreichende Adhärenz schwierig zu erzielen ist, sollte eine Vereinfachung der Therapie erwogen werden und gegebenenfalls die Umstellung auf eine Therapie, die einen geboosteten PI enthält, um den Risiken der Resistenzentwicklung durch mangelnde Adhärenz vorzubeugen¹²⁰. Bei virologischem, immunologischem oder klinischem Therapieversagen sollte ein Therapiewechsel erfolgen mit dem Ziel, die Viruslast erneut unter die Nachweisgrenze zu senken. Die sinnvolle Zusammenstellung von Folgetherapien nach eingetretenem Therapieversagen sind in der Tabelle 6 abgebildet.

Tabelle 6: Schema zur Folgetherapie bei HIV-Patienten mit gesichertem Therapieversagen

Initialtherapie		1. Folgetherapie		Weitere Folgetherapien
-----------------	--	---------------------	--	---------------------------

NNRTI+ 2 NRTI	Diagnose des Therapieversagens (VL, CD4,	Bei NNRTI- Resistenz: PI/r+ 2 NRTI	Diagnose des Therapieversagens (VL, CD4,	PI der 2. Generation, NRTI, FI , Substanzen aus dem EAP:
PI/r+ 2 NRTI	Resistenztest) und Klärung der Ursachen des Therapieversagens (Adhärenz, Wechselwirkungen, TDM, Resistenz)	Bei PI- Resistenz: NNRTI+ 2 NRTI Oder Altern. PI/r + 2 NRTI Bei NRTI- Resistenz: PI/r + altern. NRTIs	Resistenztest) und Klärung der Ursachen des Therapieversagens (Adhärenz, Wechselwirkungen, TDM, Resistenz)	Integrasehemmer, CCR5-Inhibitor, TMC-125 (mind. 2 gemäß Resistenztestung voll wirksame Substanzen; Hyper- suszeptibilitäten berücksichtigen)

Wenn keine Möglichkeit besteht, auf ein suppressives Regime zu wechseln, ist eine Fortführung einer laufenden, virologisch nicht suppressiven aber immunologisch teilweise wirksamen Therapie eine Option. Risiko dabei ist eine weitere Akkumulation von Resistenzmutationen mit der möglichen Folge des Verlustes von Therapieoptionen.

Therapiepausen (STI)

Je häufiger eine Therapie unterbrochen wird, desto größer ist das Risiko einer Resistenzentwicklung, insbesondere bei Kombinationen mit Medikamenten unterschiedlicher Halbwertszeit und bei vorbestehenden Resistenzen. Auch kann es zu rascher immunologischer Verschlechterung und zu klinischen Problemen (hier insbesondere auch neurologischen Komplikationen) zum Beispiel im Rahmen eines akuten retroviralen Syndroms kommen. Zudem steigt die Infektiosität der Patienten deutlich an. Therapiepausen aus strategischen Überlegungen (Einsparung von Toxizität, bei intensiv vorbehandelten Patienten zur Reversion oder Reduktion von Resistenz-Mutationen, aus immunologischen Überlegungen im Sinne einer Boosterung etc.) haben keinen erwiesenen Nutzen und sind daher abzulehnen (DI/II). Unterbrechungen der Therapie können vor allem bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen, unzureichender Adhärenz und bei dringendem Patientenwunsch notwendig werden. Während der Therapiepausen sollten Viruslast und Immunstatus engmaschig kontrolliert werden. Es sollte beachtet werden, dass die Therapiebereitschaft von Patienten eine wichtige Voraussetzung für die ausreichende Adhärenz und den Therapieerfolg darstellt. Insbesondere bei Therapieversagen durch Adhärenzprobleme kann eine ärztlich gesteuerte Therapiepause

mit begleitenden Intervention zur Verbesserung der Therapiemotivation notwendig werden um die Adhärenz zu optimieren und damit weiteren Resistenzentwicklungen vorzubeugen.

Mit Hilfe der bislang größten Studie in diesem Therapiestrategiebereich, der sogenannten SMART-Studie, die eine fortlaufende HAART mit konsekutiver andauernder Unterdrückung der Virusreplikation mit CD4-gestützten strukturierten Therapiepausen (Absetzen der HAART bei $CD4 > 350/\mu l$ und Reinitiierung bei $CD4 < 250/\mu l$) verglichen hat, konnte anhand klinischer Endpunkte ein deutlicher Nachteil für den Therapiepausenarm sowohl für AIDS-definierende als auch für Nicht-AIDS definierende Ereignisse aufgezeigt werden¹²¹. Damit können gegenwärtig Therapiepausen zur Vermeidung von Langzeittoxizitäten nicht empfohlen werden, da bei fehlenden Hinweisen für die Abnahme entsprechender Langzeittoxizitäten und konsekutiver Überlebenszeitverlängerung das erhöhte Risiko für klinische Ereignisse in der Pause gegenübergestellt werden muss. Da Studien mit höheren CD4-Grenzwerten (bei allerdings deutlich kleinerer Probandenzahl) für die Reinitiierung einer HAART nach strukturierter Therapiepause keine vergleichbar erhöhte Rate an klinischen Ereignissen beobachten konnte sollten zukünftige Studien ggf. andere CD4-Schwellenwerte für die Therapiewiedereinführung berücksichtigen¹²².

Nach Möglichkeit sollten daher Therapiepausen innerhalb von kontrollierten Studien durchgeführt oder beobachtet werden.

Keine Informationen über den Wert oder die Nachteile einer Therapiepause existieren für die Gruppe von Patienten, bei denen eine Therapie nach heutiger Einschätzung zu früh begonnen wurde. Die überwiegende Mehrzahl dieser Patienten hat eine gute Virussuppression und Normalisierung der Parameter des Immunsystems erreicht. Viele dieser Patienten sind jedoch besorgt wegen der potentiellen Langzeittoxizität der Therapie. Eine Entscheidung für die Fortführung oder Unterbrechung der Therapie bei Patienten dieser Gruppe kann derzeit nur individuell und ohne klare Evidenz für eine der beiden Optionen getroffen werden.

Positive Effekte von Therapiepausen sind bisher vor allem in kleinen Pilotstudien bei Patienten mit einer sehr frühen Behandlung bei akuter HIV-Infektion beobachtet worden. Hier wurden insbesondere bei sehr früher Behandlung (vor dem 60. Tag nach der Exposition) bei einigen Patienten Hinweise für eine bessere immunologische Kontrolle der HIV-Infektion nach mehreren Therapiepausen gefunden. Die Dauer der verbesserten immunologischen Kontrolle nach Absetzen der Therapie ist wahrscheinlich nicht längerfristig. Ob die Frühbehandlung mit oder ohne zusätzliche STI darüber hinaus einen längerfristigen Nutzen

haben kann ist derzeit nicht endgültig geklärt. Es liegen aber inzwischen zunehmend Studien vor, die keinen anhaltenden virologischen Benefit hinsichtlich der frühen Behandlung während der HIV-Serokonversion nachweisen konnten¹²³.

Medikamenteninteraktionen^{viii} (Literatur: ^{124 125 126 127 128 129 130 131 132 133})

Im Zuge der verringerten HIV-bedingten Morbidität und Mortalität und der damit verbundenen Verlängerung der Lebenserwartung von Menschen mit HIV/AIDS treten immer mehr Begleit- und Alterserkrankungen auf, die eine medikamentöse Therapie erfordern. Auch im Rahmen der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) bzw. des Managements der Nebenwirkungen der HAART werden zunehmend Pharmaka eingesetzt. Neben verschreibungspflichtigen Medikamenten werden OTC-Präparate, Phytotherapeutika („alternative“ Präparate inkl. hochdosierter Multivitaminpräparate), Nahrungsergänzungsmittel und auch (il)legale Drogen eingenommen, die zu Interaktionen führen können. Nahrungsmittel-Interaktionen sind bisher nur im geringen Maße untersucht worden.

Diese Wirkstoffcocktails bergen ein erhebliches Risiko für Interaktionen.

Die klinische Relevanz dieser Interaktionen ist vielfältig:

- Reduktion der Wirksamkeit der HAART bis hin zum völligen Wirkungsverlust mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Resistenzentwicklungen,
- Reduktion der Wirksamkeit der Begleitmedikation bis hin zum völligen Wirkungsverlust mit den entsprechenden klinischen Konsequenzen,
- Wirkungsverstärkung der HAART und/oder Begleitmedikation durch den Anstieg der Plasmaspiegel und z. T. deutlich verstärkte Nebenwirkungen mit nachhaltigen Konsequenzen auf die Adhärenz des Patienten.

Die Forschung an und das Wissen über Medikamenteninteraktionen sind derzeit durch zwei Aspekte begrenzt:

1. Interaktionen können nur bidirektional untersucht werden. Man kann untersuchen (und vorhersagen), wie sich Medikament A verhält, wenn es zusammen mit Medikament B eingenommen wird und umgekehrt. Wird eine dritte Substanz hinzugefügt, können nur die Interaktionen zwischen jeweils zwei der Kombinationspartner vorhergesagt werden, nicht jedoch, wie sich die drei Substanzen gemeinsam verhalten werden. Dies entspricht jedoch meist nicht der Behandlungsrealität der Patienten.
2. Die Zahl der Medikamente ist unüberschaubar groß, so dass es nicht zu jeder Substanz Interaktionsstudien gibt und man auf theoretische Überlegungen oder Erfahrungsberichte zurückgreifen muss.

Neue pharmakokinetische und -genetische Erkenntnisse zeigen, dass neben Interaktionen auch noch andere Faktoren für Spiegelschwankungen der Medikamente im Blut verantwortlich sind. Z. Zt. wird der Einfluss verschiedener Faktoren wie genetische

^{viii} Autoren: Klinker Hartwig, Meemken Leonie, Schafberger Armin, Vielhaber Bernd

Polymorphismen, Alter, Gewicht, Geschlecht, Begleiterkrankungen wie Nieren- und Leberinsuffizienz und die Schwangerschaft auf die Medikamentenspiegel im Blut untersucht.

In früheren Versionen dieser Behandlungsleitlinien wurden die wichtigsten Interaktionen antiretroviraler Medikamente untereinander tabellarisch wiedergegeben (ehem. Tab. 6). Durch die zunehmende Zahl verfügbarer antiretroviraler Substanzen, die zunehmende Zahl von Medikamenten, die im Rahmen des Nebenwirkungsmanagements eingesetzt werden und die zunehmende Datenlage über Interaktionen, u. a. auch mit Nahrungsmitteln sowie (il)legalen Drogen, haben die Kenntnisse zu Interaktionsmöglichkeiten inzwischen ein Ausmaß an Komplexität und Vielschichtigkeit erreicht, welches die tabellarische Darstellbarkeit mittlerweile sprengt und eine genaue Wiedergabe und Vorhersage der entsprechenden Interaktionen für den einzelnen Patienten schwierig macht. Hohe interindividuelle Variabilität und die vielfachen Medikamenteninteraktionen der Protease-Inhibitoren und NNRTIs unterstreichen die klinische Wichtigkeit des therapeutischen Drug-Monitorings bei entsprechenden antiretroviralen Kombinationen.

Es existieren diverse Internet-basierte Interaktionsdatenbanken (wie z. B. www.hiv-druginteractions.org, www.tthivclinic.com oder www.ifi-interaktions-hotline.de), die Hilfestellungen bei der Abschätzung des Interaktionspotentials von Kombinationen und der Begleitmedikation geben können. Hingewiesen sei auch auf die ausführlichen Interaktionstabellen in den US-amerikanischen Therapieleitlinien (z. B. unter <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>).

Neben der Beachtung der Dosierungs- und Interaktionsangaben in den Medikamenten-Fachinformationen der Herstellerfirmen wird daher empfohlen, die Plasmaspiegel bestimmen zu lassen und ggf. die Medikamentendosierungen anzupassen:

- bei unbefriedigendem Ansprechen auf eine HAART (niedrige Plasmaspiegel infolge von Interaktionen),
- bei Nebenwirkungen (hohe Plasmaspiegel aufgrund von Interaktionen) und/oder,
- beim Einsatz von Substanzen, die bekanntermaßen zu Interaktionen führen (z. B. Johanniskrautpräparate bei PI- oder NNRTI-haltiger Therapie).

Unzureichende Plasmaspiegel sind nicht immer ein Hinweis auf mangelnde Therapietreue. Sie können auch ein Hinweis auf Interaktionen, Absorptionsstörungen oder einen (genetisch bedingten) erhöhten Metabolismus sein.

Wenn problematische Substanzen eingesetzt werden oder werden sollen – oder die Vermutung da ist, dass Interaktionen auftreten könnten – sollte unbedingt ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) durchgeführt werden. Häufig lassen sich mit einer Anpassung der Medikamentendosierungen die klinischen Konsequenzen der unerwünschten Interaktionen begrenzen.

Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über die wichtigsten Interaktionen verschiedener Indikationsgebieten mit der HAART.

Es sei nochmals deutlich darauf hingewiesen, dass die folgende Tabelle keinesfalls vollständig ist! Zur Überprüfung konkreter Interaktionspotentiale muss eine entsprechende Recherche etwa in den angegebenen Internetdatenbanken erfolgen oder eine Beratung durch geeignete Experten!

Hier steht Ihnen z.B. die Interaktions-Hotline des ifi-Institutes zur Verfügung, die unter der Telefonnummer 0160-90244100 oder E-Mail interaktion@ifi-infektiologie.de berät.

Des Weiteren ist bei Mitbehandlung durch weitere (Fach)Ärzte ein intensiver Austausch über die jeweils verordneten Pharmaka sicherzustellen, um das Risiko von Interaktionen vor Beginn einer jeweiligen Pharmakotherapie abschätzen und gegebenenfalls begrenzen zu können.

1. Interaktionen mit der ART:

Zu vermeidende Kombinationen
<p>NRTIs ddl + d4T: Periphere Neuropathien, Hyperlactatämie</p>
<p>NRTIs + PIs: - TDF mit ungeboostertem ATV: Risiko Wirkungsverlust der ART ↑ , daher TDF 300 mg + ATV/r 300/100 mg QD</p>
<p>NNRTIs + PIs: - <i>EFV/NVP mit ungeboostertem ATV: Risiko Wirkungsverlust der ART □ , daher EFV 600 mg + ATV/r 400/100 mg QD</i> - EFV/NVP + LPV/r: LPV-Spiegel ↓ Dosisanpassung: LPV/r 533/133 BID</p>
<p>Doppel-PI : - TPV + PIs (FPV, LPV, SQV, ATV): Risiko Wirkungsverlust der ART ↑ - LPV/r + FPV: starke Spiegelschwankungen - IDV + ATV: Bilirubinsanstieg</p>

2. Interaktionen zwischen der ART und der Begleitmedikation

Hinweis: Da es nicht genügend Interaktionsstudien gibt, beruhen diese Alternativen größtenteils nicht auf Studien, sondern theoretischen Überlegungen. (Abbauwege, in-vitro Untersuchungen, anderen Guidelines und Erfahrungen auf diesem Gebiet) Aber es könnten evtl. weitere Effekte wie z.B. genetische Variationen, die bisher unbekannt sind, Interaktionen auslösen.

Gruppe	Interaktionen	Auswirkung/Kommentar
Antiarrhythmika	Antiarrhythmika + PIs	Vermeiden: Amiodaron, Bepridil, Encainid, Flecainid, Propafenon, Chinidin. NW (Antiarrhythmika ↑): Kardiale Arrhythmien. Dosisreduktion der Antiarrhythmika.
Antibiotika	Rifampicin + PIs	Vermeiden. Risiko Wirkungsverlust PIs ↑. NW (Rifampicin ↑): Z. B. starkes Erbrechen, Übelkeit, erhöhte Transaminasen. Alternative: Rifabutin (siehe Dosierung).
	Aminoglykoside, Amphotericin B + TDF	Vermeiden. NW: Anstieg Kreatinin-Werte.
	Amphotericin B, Cotrimoxazol, Dapson, Pyrimethamin + AZT	Vermeiden. NW: Knochenmarksuppression.
	Linezolid, Isoniazid + d4T, ddl Cotrimoxazol, Pentamidin + d4T, ddl	Vermeiden. NW: Neuropathie. Vermeiden. NW: Pankreatitis.
Antidepressiva	Trizyklische Antidepressiva + PIs	NW (trizykl. Antidepressiva ↑): Anticholinerge und kardiotoxische Wirkungen.
	SSRIs: Fluoxetin + PIs	NW (SSRIs ↑): Krampfanfälle, kardiale Vorfälle, Serotonin-Syndrom. Alternative: Citalopram, Duloxetin (ggf Interaktionen über CYP 2D6 und 1A2)*, Venlafaxin§.
Antidiabetika	Pioglitazon + PIs, NNRTIs	Vermeiden. Risiko Wirkungsverlust ART ↑. Theoretische Alternative: Rosiglitazon (Vorsicht, Verdacht auf Kardiotoxizität).
Antikonvulsiva	Carbamazepin, Phenytoin, Primidon + PIs, NNRTIs	Vermeiden. Risiko Wirkungsverlust ART ↑. Alternative: Gabapentin, Levetiracetam.
	Phenobarbital + PIs, NNRTIs	Vermeiden. Risiko Wirkungsverlust ART ↑.
	Valproat, Lamotrigin + LPV/r	Valproat, Lamotrigin Wirkung ↓.
	Clonazepam + PIs, EFV	NW (Benzodiazepine ↑): Schläfrigkeit, Desorientierung, Benommenheit. Dosisanpassung.
		Alternativen: Gabapentin, Pregabalin, Levetiracetam§
Anti-histaminika	Terfenadin, Astemizol, Loratadin ab 20 mg + PIs, EFV	Vermeiden: Astemizol, Terfenadin. NW: Kardiovaskuläre NW (Torsade de pointes). Alternative: Cetirizin.
Anti-hypertensiva	Calcium-Kanal-Blocker, Betablocker (z. B. Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol) + PIs, NNRTIs	Verstärkte (PIs) bzw. verminderte (NNRTIs) Wirkung der Antihypertensiva. Dosisanpassung.
	Medikamente bei pulmonal-arterieller HT: Bosentan + PIs, NNRTIs Sildenafil + PIs, NNRTIs	Vermeiden: Bosentan. Risiko Wirkungsverlust der ART ↑. Alternative: Sildenafil. PIs: NW (Sildenafil ↑): Verstärkter RR-Abfall. Dosisanpassung.

Anti-koagulantien	Clopidogrel + NNRTIs	Clopidogrel-Wirkung ↑. Verstärkter antikoagulativer Effekt. Dosisanpassung.
	Marcumar® + PIs, NNRTIs	Schwankung der Quickwerte, INR. (Marcumar® ↑↓). Dosisanpassung.
Antimykotika	Ketoconazol, Itraconazol + PIs	NW: Erhöhte Transaminasen. Dosis der Azole: ≤ 200 mg. Alternative: Fluconazol. (Ausnahme TPV/r: Fluconazol Dosen < 200 mg)
Cholesterinsenker	Atorvastatin in hohen Dosierungen, Simvastatin, Lovastatin + PIs	Vermeiden: Lovastatin Simvastatin. NW: Risiko Myopathie, Rhabdomyolyse ↑. Alternative: Pravastatin, Fluvastatin (Ausnahme DRV/r: Pravastatin ↑, niedrigste Pravastatin Dosis).
Substitution	Methadon + NNRTIs	Methadon Wirkung ↓. Entzugserscheinungen nach 2 Wochen, Dosisanpassung von Methadon in 10 mg Schritten.
	Buprenorphin + ATV/r	theoretisch: Buprenorphin ↑
Hormone/ Steroide	Orale Kontrazeptiva + ATV/r, NLF, EFV, IDV	Vermeiden. NW: Erbrechen, Übelkeit (Gestagen, Östrogen ↑).
	Orale Kontrazeptiva + LPV/r, TPV/r, NVP	Vermeiden. Kontrazeption nicht gegeben. (Gestagen, Östrogen ↓), z. B. Abbruchblutungen nach 1 Woche.
Hypnotika	Benzodiazepine + PIs, EFV	Vermeiden: Midazolam, Triazolam. NW (Benzodiazepine ↑): Benommenheit, Desorientierung. Alternative: Oxazepam, Lorazepam.
Immun-suppressiva	Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus + PIs, NNRTIs	Verstärkte (PIs) bzw. verminderte (NNRTIs) Wirkung der Immunsuppressiva, Dosisanpassung.
Life-Style Drugs	Phosphodiesterase-Hemmer (PDE-H) (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) + Poppers / Nitrat + PIs	Vermeiden: Poppers, lebensgefährlicher RR-Abfall. PIs: NW (PDE-H ↑): RR-Abfall, gerötete Augen, Schwindel, Synkope, schmerzhaftes Dauererektion. Niedrigste Dosis und größeres Dosisintervall PDE-H.
Migränemittel	Dihydroergotamine, Ergometrin, Ergotamin + PIs, EFV†	Vermeiden. NW (Ergotamine ↑): Akute Ergotamin-Toxizität. Alternativen: Nach konventionellen Analgetika zur Akuttherapie der Migräneattacke: Triptane z.B. Naratriptan, Rizatriptan
Neuroleptika	Pimozid + PIs	Vermeiden. NW (Pimozid ↑): Kardiovaskuläre NW (Torsade de pointes).
	Neuroleptika mit anticholinergem Wirkung + PIs	NW: Anticholinerge Wirkungen ↑.
Pflanzen-extrakte	Johanniskraut, Knoblauch, Ginseng + PIs, NNRTIs	Vermeiden: Johanniskraut-, Ginseng-, Knoblauchpräparate. Risiko: Wirkungsverlust ART ↑.
Säureblocker	PPIs (Omeprazol) + ATV	Vermeiden: Risiko Wirkungsverlust ATV ↑.
	H2-Blocker + ATV	Vermeiden: Gleichzeitige Gabe, größtmöglichen Abstand wählen.
	Antazida + ATV, TPV, FPV	Vermeiden: Gleichzeitige Gabe, Abstand von mehr als 2 h wählen.
Zytostatika	Cyclophosphamid + NNRTIs	Cyclophosphamid Wirkung ↑.

	Doxurubicin + AZT	Vermeiden. NW: Knochenmarksuppression.
	Vincristin + d4T, ddl	Vermeiden. NW: Neuropathie.

* gut wirksam bei depressiven Episoden und neuropathischen Schmerzen

§ kaum Aktivität bei neuropathischen Schmerzen

§ erste Wahl bei der Behandlung der Epilepsie bei HIV, da keine Interaktionen mit HAART. Gabapentin und Pregabalin erste Wahl bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen

† Obsolet in der Akutbehandlung und Prophylaxe der Migräne, nur noch in der Hand des Kopfschmerzspezialisten!

Definition:

Vermeiden: Die Substanzen sollten nicht miteinander kombiniert werden und sind größtenteils in der Fachinformation kontraindiziert. Kann die Kombination absolut nicht vermieden werden, sollten Arzneimittelspiegel und Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden.

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Unter TDM wird die Plasmakonzentrationsmessung antiretroviraler Medikamente im Rahmen der hochaktiven antiretroviralen Therapie verstanden. Diese Untersuchungen sind Bestandteil der therapiebegleitenden Diagnostik der HIV-Infektion. Bei der Durchführung, Blutentnahme, Interpretation und Qualitätskontrolle sind besondere Aspekte zu berücksichtigen (siehe Fußnote [ix]).

^{ix} Durchführung

Zur Beurteilung sind besonders „Talspiegel“ (Blutentnahme am Ende eines Dosierungsintervalls = in der Regel vor Einnahme der regulären Morgendosis) geeignet. Weitergehende Informationen ergeben sich durch die zusätzliche Bestimmung einer PI-Plasmakonzentration 1-3 Stunden nach Einnahme der Medikation (Spitzenspiegel).

Nach Neubeginn einer Medikation oder Therapieumstellung/-ergänzung dauert es einige Zeit, bis sich ein Konzentrationsgleichgewicht („steady state“) eingestellt hat. Dies beträgt ca. 4 – 5 Halbwertszeiten der betreffenden Substanz (bei NNRTI also durchaus 7 –12 Tage!).

Dies ist bei der Wahl des Zeitpunktes einer Spiegelmessung zu berücksichtigen, da ein TDM in der Regel nur im steady state sinnvoll zu beurteilen ist.

Blutentnahme

Ca. 8 ml Vollblut. Zentrifugation bei ca. 4.000 U/min. Überführen des Serums (mindestens 2 –3 ml) in ein bruchsicheres, eindeutig beschriftetes Probenröhrchen. Dieses Probenröhrchen einfrieren oder direkt im Sicherheitscontainer auf dem normalen Postweg einsenden.

Bei der Anforderung sollten neben der Fragestellung die gesamte Medikation, die Dosierung, der letzte Einnahmezeitpunkt und der genaue Zeitpunkt der Blutentnahme unbedingt angegeben werden!

Interpretation

Bei Plasmakonzentrationen unterhalb der als „untere Grenze“ angegebenen Talspiegelwerte ist mit häufigerem Therapieversagen zu rechnen. Plasmakonzentrationen oberhalb der als „obere Grenze“ angegebenen Talspiegelwerte erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von unerwünschten Wirkungen.

Die Interpretation von Plasmakonzentrationen erfordert immer eine Gesamtbetrachtung des Krankheitsgeschehens, der Komedikation, der (mutmaßlichen) Therapieadhärenz und der Resistenzsituation!

Qualitätskontrolle

Eine gleich bleibende Qualität ist für die Vergleichbarkeit von Laborergebnissen außerordentlich wichtig. Seit kurzem ist auch für das Therapeutische Drug Monitoring von HIV-Medikamenten die

Hintergrund

Die Wirkspiegel der einzelnen HIV-Therapeutika, deren Höhe und Konstanz für einen langfristigen Erfolg von HAART entscheidend ist, werden von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst.

Pharmakogenetik

Die Enzymausstattung einzelner Individuen weist z. T. erhebliche Unterschiede auf, die erworben oder genetisch determiniert sein können. Die pharmakogenetischen Mechanismen, über die variable Arzneimittelwirkungen vermittelt werden, betreffen Metabolismus, Transport und Wirkung.

Die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen der Medikamente können mit bestimmten Genotypen korrelieren. Durch spezifische genetische Untersuchungen kann damit diese bestimmt werden. Das Risiko einer HRS beim Einsatz von ABC kann z.B. durch ein HLA-B*5701 Screening vollständig eliminiert werden. Dies zeigte die PREDICT-1 Studie beim Vergleich des HLA-B*5701 Screening mit der im Patch-Test bestätigten HSR.

Bioverfügbarkeit/Interaktionen

Antiretrovirale Pharmaka, besonders Protease-Inhibitoren, weisen eine sehr unterschiedliche Bioverfügbarkeit auf.

Eine wichtige Rolle spielt das P-Glykoprotein (p-GP). P-GP ist ein Produkt des multi drug resistance 1 (MDR 1) – Gens und wirkt ATP-abhängig als zelluläre „Efflux-Pumpe“.

Nicht Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI) und insbesondere PI werden intensiv am Cytochrom P 450-System der Darmmukosa und der Leber metabolisiert. Es kann durch Fremdstoffe (z. B. Pharmaka, auch Nahrungsbestandteile), Hormone und Metabolite in seiner Aktivität moduliert werden. Eine Enzyminduktion führt zu einer erhöhten Clearance von Cyt P 450-abhängigen Pharmaka, was mit einer verkürzten Halbwertszeit und niedrigeren Plasmakonzentrationen einhergeht. Die Inhibition des Enzymsystems geht umgekehrt mit einer Verringerung der Clearance, einer Verlängerung der Halbwertszeit und höheren Plasmaspiegeln einher.

Interaktionen

Medikamente, die intensiv am Cytochrom P 450 System (häufig handelt es sich um das Cyt P 450 IIIA4-Isoenzym) verstoffwechselt werden sowie Substrate von p-GP sind vielfältigen Interaktionen mit anderen Pharmaka unterworfen. Dies führt dazu, dass die Plasmakonzentrationen der verschiedenen Pharmaka intra- und interindividuell außerordentlich stark schwanken können.

Teilnahme an sog. Ringversuchen möglich. Das Ringversuchsprogramm zur externen Qualitätssicherung im medizinischen Laboratorium wird von INSTAND e. V. (Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien) durchgeführt. INSTAND e. V. ist eine interdisziplinäre gemeinnützige wissenschaftlich-medizinische Fachgesellschaft. Ringversuche zum TDM werden alle 6 Monate durchgeführt. Plasmen mit einer definierten Konzentration an Medikamenten müssen in den verschiedenen Laboratorien gemessen werden. Stimmen die Ergebnisse gut überein, wird ein Ringversuchszertifikat ausgestellt, welches die Qualität der Messung attestiert.

Im Rahmen größtmöglicher Therapiesicherheit sollten beim Einsatz von Medikamenten mit hohem Interaktionspotenzial (s. Tab. 1 und 2) Wechselwirkungen immer berücksichtigt werden. Medikamenten-Wechselwirkungen sind nicht ausschließlich unerwünscht, sie können, gerade im Rahmen von HAART, auch therapeutisch genutzt werden („Boostereffekt“ einer geringen Ritonavir-Dosis von 100 – 200 mg).

Leberfunktionsstörungen

Chronische Lebererkrankungen (z. B. chronische Hepatitis B und C) finden sich häufig bei Patienten mit HIV-Infektion. Im Rahmen der Leberparenchymschädigung kann es sowohl zur Induktion des mikrosomalen Enzymsystems als auch in fortgeschrittenen Stadien zu einer Beeinträchtigung der Metabolisierungskapazität kommen. Daneben ist mit einer verstärkten Lebertoxizität einiger HIV-Medikamente zu rechnen.

Indikation zum TDM

Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI)

NRTI werden relativ gut intestinal resorbiert und erreichen eine Bioverfügbarkeit von 60 – 80%. Bei geringer mikrosomaler Metabolisierung ist das Interaktionspotenzial eher gering. Die NRTI-Plasmaspiegel korrelieren nur unzureichend mit dem antiretroviralen Effekt, da NRTI erst intrazellulär phosphoryliert und damit in ihre eigentliche Wirkform überführt werden müssen. Die Bestimmung von NRTI-Plasmakonzentrationen wird deshalb allgemein für nicht sinnvoll gehalten. (E III)

Nicht Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)

NNRTI werden intestinal gut und gleichmäßig resorbiert und erreichen eine Bioverfügbarkeit von 85 – 95%. Die Metabolisierung erfolgt unter wesentlicher Beteiligung des Cytochrom P 450 Systems, weshalb es zu klinisch relevanten Interaktionen mit PI und anderer Begleitmedikation kommen kann.

Ein Drug Monitoring von NNRTI erscheint in Anbetracht des Interaktionspotenzials sinnvoll. (B II oder III)

Protease Inhibitoren (PI)

PI werden unzuverlässig und in deutlich geringerem Ausmaß als NRTI und NNRTI resorbiert: ihre Bioverfügbarkeit liegt lediglich zwischen ca. 5 und 40%. Die Halbwertszeit ist relativ kurz.

Protease-Inhibitoren werden intensiv durch Cytochrom P 450 Enzyme metabolisiert und unterliegen zahlreichen und z. T. gravierenden Interaktionen mit anderen Pharmaka und auch Nahrungsmittelbestandteilen. PI-Plasmakonzentrationen korrelieren mit dem virustatischen Effekt.

Eine Plasmakonzentrationsmessung von PI ist besonders sinnvoll. (B II oder III)

Ein Therapeutisches Drug Monitoring von NNRTI bzw. PI ist in folgenden klinischen Situationen sinnvoll:

- Multimedikation (Interaktionen)/Komplexe Booster-Therapien
- Erheblich unter-oder übergewichtige Patienten
- Nebenwirkungen
- Therapieversagen (DD Resistenz)
- fehlerhafte Medikamenteneinnahme/ungenügende Therapieadhärenz
- intestinale Resorptionsstörungen
- Leberfunktionsstörungen

- HAART bei Kindern
- Therapie in der Schwangerschaft
- Once daily Regime
- Einsatz neuer Substanzen (Risiko neuer Interaktionen!)

Weiterführende Literatur

134 135

Internet-Adressen mit Informationen zu ART-Medikamenteninteraktionen

www.hivatis.org

www.foodmedinteractions.com

www.hiv.net

www.hopkins-aids.edu

www.iapac.org

www.hiv-druginteractions.org

www.medscape.com

www.medicine.iupui.edu/flockhart

www.mhc.com/Cytochromes/

www.fachinfo.de

www.projinf.org/fs/drugin.html

www.hivpharmacology.com

Pharmakodynamische Interaktionen: Sich addierende Toxizitäten

Knochenmark-suppression	Periphere Neuropathie	Pankreatitis	Nephrotoxizität	Hepatotoxizität
Amphotericin B	Didanosin	Cotrimoxazol	Acyclovir (IV, hohe Dosis)	Azithromycin
Cidofovir	Isoniazid	Didanosin	Adefovir	Clarithromycin
Cotrimoxazol	Linezolid	Lamivudin (bei Kindern)	Aminoglykosid	Delavirdin
Zytotoxische Chemotherapie	Stavudin	Pentamidin	Amphotericin B	Efavirenz
Dapson	Zalcitabin	Ritonavir	Cidofovir	Fluconazol
Flucytosin		Stavudin	Foscarnet	Isoniazid
Ganciclovir		Zalcitabin	Indinavir	Itraconazol
Hydroxyurea			Pentamidin	Ketoconazol
Interferon- α			Tenofovir	Nevirapin
Linezolid				NRTIs
Peginterferon- α				PIs (vor allem Tipranavir)
Primaquin				Rifabutin
Pyrimethamin				Rifampin
Ribavirin				Voriconazol
Rifabutin				
Sulfadiazin				
Trimetrexat				
Valganciclovir				
Zidovudin				
Quelle: DHHS-guidelines, 2006				

Referenzen

-
- ¹ Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, et al.: Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Annals of Internal Medicine* 1997; 126:946-54.
- ² Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al.: Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998; 351:543-9.
- ³ Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. : A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997; 337:725-33.
- ⁴ Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. : Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
- ⁵ Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119-29.
- ⁶ The SMART Study Group: CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Eng J Med* 2006; 355: 2283-96
- ⁷ Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, Gey D, Hatzakis A, Henry K, Hidalgo J, Loutau L, Neaton JD, Tambussi G, Abrams DI: Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007; 21: 1957-1963
- ⁸ Emery S., et al. Major clinical outcomes in patients not treated with antiretroviral therapy (ART) at baseline in SMART; a rationale for a trial to examine early treatment of HIV disease. Poster exhibition: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention: Abstract no. WEPEB018
- ⁹ Danel C, Moh R, Minga A, et al.: CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 2006; 367: 1981-9
- ¹⁰ Phillips AN, Gazzard BG, Clumeck N, Losso MH, Lundgren JD: When should antiretroviral therapy for HIV be started? *BMJ* 2007; 334: 76-78
- ¹¹ Tebas P, Henry K, Matinling R, et al.: Antiretroviral treatment interruption, immune activation and cardiovascular risk. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago 2007, Abstr. H-378
- ¹² Torriani F, Komarow L, Cotter B, et al.: Control of HIV viral replication is associated with rapid improvement in endothelial function sustained over 24 weeks: A5152s, a substudy of A5142. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention: Abstract WEAB302
- ¹³ Lichtenstein K. Armon C, Moorman A, et al.: Initiation of antiretroviral therapy at higher CD4+ T cell counts reduces incidence of nucleoside analogue toxicities acutely and risk for later development with continued use of these agents in the HIV outpatient (HOPS) cohort. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention: Abstract MOPEB016
- ¹⁴ The UK Collaborative HIV Cohort Study Steering Committee: Rate of AIDS disease or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naïve individuals with high CD4 cell count. *AIDS* 2007; 21: 1717-1721
- ¹⁵ Liu Z, Cumberland WG, Hultin LE, Prince HE, Detels R, Giorgi JV: Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1997;16(2):83-92
- ¹⁶ Mocroft A, Bofill M, Lipman M, et al. CD8+,CD38+ lymphocyte percent: a useful immunological marker for monitoring HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1997;14(2):158-62

-
- ¹⁷ Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al.: Cancer Risk in the Swiss HIV Cohort Study: Associations With Immunodeficiency, Smoking, and Highly Active Antiretroviral Therapy *J Natl Cancer Inst* 2005;97:425–32
- ¹⁸ Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM: Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59-67
- ¹⁹ Kim AY, Schulze zur Wiesch J, Kuntzen T, et al.: Impaired Hepatitis C Virus-Specific T Cell Responses and Recurrent Hepatitis C Virus in HIV Coinfection. *PLoS Med* 3(12): e492. doi:10.1371/journal.pmed.0030492
- ²⁰ French MA, Lenzo N, John M, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with HAART. *HIV Med* 2000, 1:107-15
- ²¹ Behrens GM, Meyer D, Stoll M, Schmidt RE. Immune reconstitution syndromes in HIV infection following effective antiretroviral therapy. *Immunobiology* 2000, 202:186-93
- ²² Cohen MS, Gay C, Kashuba ADM, Blower S, Paxton L: Narrative Review: Antiretroviral Therapy to Prevent Sexual Transmission of HIV-1. *Ann Intern Med* 2007; 146: 591-60
- ²³ Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *PNAS* 1993, 90:4171-4175
- ²⁴ Vega, M. A., Guigdo, R., Smith, T. F. Autoimmune response in AIDS. *Nature* 345 (1990) 26
- ²⁵ Morrow, W. J., Isenberg, D. A., Sobol, R. E., et al. AIDS virus infection and autoimmunity: a perspective of the clinical, immunological, and molecular origins of the autoallergic pathologies associated with HIV disease. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 58 (1991) 163–180
- ²⁶ Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2002 Dec;1(6):329-37
- ²⁷ Lampe FC, Gatell JM, Staszewski S, Johnson MA, et al.: Changes over time in risk of initial virological failure of combination antiretroviral therapy: a multicohort analysis, 1996 to 2002. *Arch Intern Med* 2006; 166:521-8
- ²⁸ Bannister WP, Kirk O, Gatell JM, Knysz B, et al.: Regional changes over time in initial virologic response rates to combination antiretroviral therapy across Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 229-237
- ²⁹ Holmberg SD, Palella FJ Jr, Lichtenstein KA, Havlir DV. The case for earlier treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2004, 39:1699-704
- ³⁰ Lee K, Solts B, Burns J. Investigating the psychosocial impact of anti-HIV combination therapies. *AIDS Care.* 2002 Dec;14(6):851-7
- ³¹ Sabin CA, Smith CJ, Gumley H, et al..Late presenters in the era of highly active antiretroviral therapy: uptake of and responses to antiretroviral therapy.*AIDS.* 2004 Nov 5;18(16):2145-51
- ³² Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med.* 1996;335:1091-1098
- ³³ Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al. : Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS* 1998; 12:p1619-24.
- ³⁴ Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, et al.: The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS* 1998; 12:F9-F14.
- ³⁵ Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Eng J Med* 2004; 350: 1023-35.
- ³⁶ Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10⁹ cells/L. *Ann Intern Med* 2003; 139:810-6.

-
- ³⁷ Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1112-8.
- ³⁸ d'Arminio Monforte A, Testa L, Adorni F, et al. Clinical outcome and predictive factors of failure of highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-experienced patients in advanced stages of HIV-1 infection. *AIDS* 1998; 12:1631-7.
- ³⁹ Chene G, Sterne JA, May M, et al. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003; 362:679-86
- ⁴⁰ CASCADE Collaboration: Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly –active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. *Lancet* 2000; 355:1131-1137
- ⁴¹ Pezzotti P, Phillips AN, Dorucci M, et al.: Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. *BMJ* 1996; 313:583-586
- ⁴² Rosenberg PS, Goedert JJ, Biggar RJ: Effect of age at seroconversion on the natural AIDS incubation distribution. Multicenter Hemophilia Cohort Study and the International Registry of Seroconverters. *AIDS* 1994; 8:803-810
- ⁴³ Napravnik S, Poole C, Thomas J, Eron J: Gender differences in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:11-19
- ⁴⁴ Donnell CA, Bartley LM, Ghani AC, et al.: Gender differences in HIV-1 viral loads. *HIV Med* 2005; 6:170-178
- ⁴⁵ Kinloch-De Loes S, Hirschel BJ, Hoen B, et al. : A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 333:408-13.
- ⁴⁶ Lindbäck S, Vizzard J, Cooper DA, Gaines H: Long-term prognosis following Zidovudine monotherapy in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *JID* 1999; 179:1549-52.
- ⁴⁷ Kaufmann D, Lichterfeld M, Altfeld M, Allen T, Johnston M, et al. Limited durability of immune control following treated acute HIV infection. 11th CROI, San Francisco 2004, Abstr. 24
- ⁴⁸ Hoen B, Fournier I, Charreau I, Lacabaratz C, Burgard M, et al. Structured Treatment Interruptions in primary HIV infection: final results of the multicenter prospective PRIMSTOP pilot trial. 11th CROI, San Francisco 2004, Abstr. 395
- ⁴⁹ Smith DE, Walker BD, Cooper DA, Rosenberg ES, Kaldor JM. Is antiretroviral treatment of primary HIV infection clinically justified on the basis of current evidence? *AIDS* 2004; 18: 709-18
- ⁵⁰ Sellaeri M, Orchi N, Zaniratti MS, et al. E: Effective Highly Active Antiretroviral Therapy in Patients With Primary HIV-1 Infection Prevents the evolution of the Avidity of HIV-1-Specific Antibodies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007
- ⁵¹ Smith DM, Strain MC, Frost SDW, et al. Lack of neutralizing antibody response to HIV-1 predispose to superinfection. *Virology* 2006; 355:1-5
- ⁵² Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002;346(26):2039-46
- ⁵³ Gathe JC, Jr., Ive P, Wood R, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *Aids* 2004;18(11):1529-37

-
- ⁵⁴ Yeni P, Cooper DA, Aboulker JP, et al. Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO: open-label randomised trial. *Lancet* 2006;368(9532):287-98
- ⁵⁵ Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999;341(25):1865-73
- ⁵⁶ Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, et al. A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: ACTG 5142. In: XVI International AIDS Conference; 2006; Toronto; 2006. p. THLB0204
- ⁵⁷ Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, et al. Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *Jama* 2006;296(7):769-81
- ⁵⁸ Eron J, Jr., Yeni P, Gathe J, Jr., et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368(9534):476-82.
- ⁵⁹ Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349(24):2304-15.
- ⁶⁰ Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003;349(24):2293-303.
- ⁶¹ Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356(17):1723-35.
- ⁶² Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004;350(18):1850-61.
- ⁶³ Violin M, Cozzi-Lepri A, Velleca R, et al. Risk of failure in patients with 215 HIV-1 revertants starting their first thymidine analog-containing highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2004;18(2):227-35.
- ⁶⁴ Saag MS, Cahn P, Raffi F, et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. *Jama* 2004;292(2):180-9.
- ⁶⁵ Little SJ, Holte S, Routy JP, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002;347(6):385-94.
- ⁶⁶ Shet A, Berry L, Mohri H, et al. Tracking the prevalence of transmitted antiretroviral drug-resistant HIV-1: a decade of experience. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(4):439-46.
- ⁶⁷ Oette M, Kaiser R, Daumer M, et al. Primary HIV drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(5):573-81.
- ⁶⁸ Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Aids* 2006;20(16):2051-64.
- ⁶⁹ Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(5):535-40.
- ⁷⁰ Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *Jama* 2004;292(2):191-201.
- ⁷¹ Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodatrophy. *Aids* 2006;20(16):2043-50.

-
- ⁷² Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2006;43(1):99-102.
- ⁷³ Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002;359(9308):727-32.
- ⁷⁴ Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. PREDICT-1: a novel randomized prospective study to determine the clinical utility of HLA-B*5701 screening to reduce abacavir hypersensitivity in HIV-1 infected subjects (study CNA106030). In: IAS; 2007 22.-25.7.2007; Sydney; 2007. p. WESS01.
- ⁷⁵ Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006;354(3):251-60
- ⁷⁶ DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004;39(7):1038-46.
- ⁷⁷ Maggiolo F, Migliorino M, Maserati R, et al. Virological and immunological responses to a once-a-day antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine and efavirenz. *Antivir Ther* 2001;6(4):249-53.
- ⁷⁸ van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004;363(9417):1253-63.
- ⁷⁹ Maitland D, Moyle G, Hand J, et al. Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz: 12-week results from a randomized trial. *Aids* 2005;19(11):1183-8.
- ⁸⁰ Leon A, Mallolas J, Martinez E, et al. High rate of virological failure in maintenance antiretroviral therapy with didanosine and tenofovir. *Aids* 2005;19(15):1695-7.
- ⁸¹ Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect* 2002;78(1):58-9.
- ⁸² Gerstoft J, Kirk O, Obel N, et al. Low efficacy and high frequency of adverse events in a randomized trial of the triple nucleoside regimen abacavir, stavudine and didanosine. *Aids* 2003;17(14):2045-52.
- ⁸³ Boubaker K, Flepp M, Sudre P, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2001;33(11):1931-7.
- ⁸⁴ Nunez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, et al. SENC (Spanish efavirenz vs. nevirapine comparison) trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naïve individuals. *HIV Clin Trials* 2002;3(3):186-94.
- ⁸⁵ Dragsted UB, Gerstoft J, Youle M, et al. A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial. *Antivir Ther* 2005;10(6):735-43.
- ⁸⁶ Rodriguez-French A, Boghossian J, Gray GE, et al. The NEAT study: a 48-week open-label study to compare the antiviral efficacy and safety of GW433908 versus nelfinavir in antiretroviral therapy-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(1):22-32.
- ⁸⁷ Dragsted UB, Gerstoft J, Pedersen C, et al. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. *J Infect Dis* 2003;188(5):635-42.
- ⁸⁸ Arnaiz JA, Mallolas J, Podzamczar D, et al. Continued indinavir versus switching to indinavir/ritonavir in HIV-infected patients with suppressed viral load. *Aids* 2003;17(6):831-40.

-
- ⁸⁹ Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *Jama* 2001;285(9):1155-63.
- ⁹⁰ Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, Monie D, Han Y, Parsons T, Cofrancesco J, Gallant JE, Quinn TC, Jackson B, Flexner C, Carson K, Ray S, Persaud D, Siliciano RF. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*. 2005;293:817-29
- ⁹¹ Gunthard HF, Wong JK, Ignacio CC, et al. Human immunodeficiency virus replication and genotypic resistance in blood and lymph nodes after a year of potent antiretroviral therapy. *J Virol* 1998, 72:2422-8
- ⁹² Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004, 39:1030-7
- ⁹³ Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 1989;243:1731-1734.
- ⁹⁴ D'Aquila RT, Johnson VA, Welles SL, et al. Zidovudine resistance and HIV-1 disease progression during antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 1995;122:401-408.
- ⁹⁵ DeGruttola V, Dix L, A'Aquila R, et al. The relationship between baseline HIV drug resistance and response to antiretroviral therapy: re-analysis of retrospective and prospective studies using a standardized data analysis plan. *Antiviral Therapy* 2000; 5:43-50
- ⁹⁶ Durant J, Clevenbergh F, Halfon F, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:2195-2199
- ⁹⁷ Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 2000;14:F83-93
- ⁹⁸ Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS* 2002; 16:369-379
- ⁹⁹ Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS* 2002;16:209-218
- ¹⁰⁰ Cohen CJ, Hunt S, Sension M, Farthing C, Conant M, Jacobson S, Nadler J, Verbiest W, Hertogs K, Ames M, Rinehart AR, Graham NM; VIRA3001 Study Team. A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:579-88
- ¹⁰¹ Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L, et al. Impact of treatment guided by phenotypic or genotypic resistance tests on the response to antiretroviral therapy: a randomized trial (NARVAL, ANRS 088). *Antiviral Therapy* 2000; 5 suppl 3:67-68.
- ¹⁰² Wegner SA, Wallace MR, Aronson NE, Tasker SA, Blazes DL, Tamminga C, et al. Long-term efficacy of routine access to antiretroviral-resistance testing in HIV type 1-infected patients: results of the clinical efficacy of resistance testing trial. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 723-30
- ¹⁰³ The EuroGuidelines Group for HIV Resistance. Clinical and laboratory guidelines for the use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management: recommendations for the European setting. The EuroGuidelines Group for HIV resistance. *AIDS* 2001;15:309-320.
- ¹⁰⁴ Vandamme AM, Sørensen A, Ait-Khaled M, et al. Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing *Antivir. Ther. (Lond.)*. 2004 Dec;9(6):829-48.
- ¹⁰⁵ Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis* 2003;37:113-28

¹⁰⁶ Oette M, Kaiser R, Däumer M, Petch R, Fätkenheuer G, Carls H, Rockstroh JK, Schmaläier D, Stechel J, Feldt T, Pfister H, Haussinger D. Primary HIV drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2006;41:573-81.

¹⁰⁷ Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G, et al; SPREAD Programme. Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *J. Infect. Dis.* 2005;192:958-66. Epub 2005 Aug 15.

¹⁰⁸ Duwe S, Brunn M, Altmann D, et al. Frequency of genotypic and phenotypic drug-resistant HIV-1 among therapy-naïve patients of the German Seroconverter Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:266-273.

¹⁰⁹ Little SJ, Holte S, Routy J-P, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, Koup RA, Mellors JW, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Eng J Med* 2002; 347: 385-94

¹¹⁰ Cane P, Dean G, Fisher M, Pao D, Drake S, Pillay D, et al. Persistence of primary genotypic resistance following HIV-1 seroconversion for as long as 3 years post-infection. 11th CROI, San Francisco 2004, Abstr. 684

¹¹¹ Acosta EP, Henry K, Baken L, Page LM, Fletcher CV. Indinavir concentrations and antiviral effect. *Pharmacotherapy* 1999;19:708-712

¹¹² Alexander CS, Asselin JJ, Ting LS, Montaner JS, Hogg RS, Yip B, O'Shaughnessy MV, Harrigan PR. Antiretroviral concentrations in untimed plasma samples predict therapy outcome in a population with advanced disease. *J Infect Dis* 2003; 188:541-8

¹¹³ Aarnoutse RE, Schapiro JM, Boucher CA, Hekster YA, Burger DM. Therapeutic drug monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs? *Drugs* 2003; 63:741-53

¹¹⁴ Mallon PW, Ray J, Cooper DA. Effect of therapeutic drug monitoring on outcome in antiretroviral experienced HIV-infected individuals. *J Clin Virol* 2003; 26:223-7

¹¹⁵ A L Rendon, M Nunez, D Gonzalez-Requena, I Jimenez-Nacher, J Gonzalez-Lahoz, and V Soriano. The Benefit of Treatment Interventions Driven by Therapeutic Drug Monitoring. 11th CROI, San Francisco 2004, Abstr. 567

¹¹⁶ Becher F, Landman R, Mboup S, et al.: Monitoring of didanosine and stavudine intracellular triphosphorylated anabolite concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 181-87

¹¹⁷ Sax PE. Updated DHHS treatment guidelines. *AIDS Clin Care.* 2006 Dec;18(12):105

¹¹⁸ Mackie NE, Fidler S, Tamm N, Clarke JR, Back D, Weber JN, Taylor GP.. Clinical implications of stopping nevirapine-based antiretroviral therapy: relative pharmacokinetics and avoidance of drug resistance. *HIV Med.* 2004 May;5(3):180-4

¹¹⁹ Sungkanuparph S et al. HIV-1 genotypic results after interruption of NNRTI-based antiretroviral therapy and virological response after re-initiation of the same regimen. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, poster H-36, 2007

¹²⁰ Bangsberg DR, Acosta EP, Gupta R, Guzman D, Riley ED, Harrigan PR, Parkin N, Deeks SG. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS.* 2006 Jan 9;20(2):223-31

¹²¹ El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2006;355:2283-96.

-
- ¹²² Ananworanich J, Gayet-Ageron A, Le Braz M, et al.; Staccato Study Group; Swiss HIV Cohort Study. CD4-guided scheduled treatment interruptions compared with continuous therapy for patients infected with HIV-1: results of the Staccato randomised trial. *Lancet*. 2006;368:459-65.
- ¹²³ Streeck H, Jessen H, Alter G, et al.: Immunological and virological impact of highly active antiretroviral therapy initiated during acute HIV-1 infection. *J. Infect. Dis.* 2006;194:734-9. Epub 2006 Aug 15.)
- ¹²⁴ Tseng A. Interaktionsdatenbank des General Hospitals in Toronto. www.tthivclinic.com.
- ¹²⁵ Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia, 2006. <http://www.gsm.com>
- ¹²⁶ Fachinformationen der antiretroviralen Medikamente. www.fachinfo.de
- ¹²⁷ Meemken L. Interaktionen. HIVnet 2007. Seite 729-760. Herausgeber Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps BS. Steinhäuser Verlag (www.hiv.net).
- ¹²⁸ La Porte CJL et al. Updated guidelines to perform therapeutic drug monitoring for antiretroviral agents. *Reviews in Antiviral Therapy* 3; 2006: 3-14.
- ¹²⁹ Dasgupta A, Okhuysen PC. Pharmacokinetic and other drug interactions in patients with AIDS. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 591-605.
- ¹³⁰ de Maat MMR, Ekhart GC, Huitema ADR, Koks CHW et al. Drug Interactions Between Antiretroviral Drugs and Comedicated Agents. *Clin Pharmacokinet* 2003;42: 223-282.
- ¹³¹ H. Klinker. Pharmakologische Interaktionen bei der antiretroviralen Therapie. *Arzneimitteltherapie* 2005; 23: 80-88
- ¹³² Piscitelli SC, Gallicano KD. Drug therapy: interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001; 344: 984-996
- ¹³³ Antoniou T, Lin-in Tseng A. interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1598-1613.
- ¹³⁴ H. Klinker, P. Langmann: Therapeutisches Drug Monitoring in der HIV-Therapie. In: H. Jäger (Hrsg.): *AIDS und HIV-Infektionen. Handbuch und Atlas für Klinik und Praxis*. Ecomed Verlagsgesellschaft 1987ff (2003), II – 5.3, S. 1-18
- ¹³⁵ P. Langmann, H. Klinker: Pharmakologie und Therapeutisches Drug Monitoring In: J. R. Bogner (Hrsg): *Proteasehemmer in der HIV-Therapie*, UNI-MED-Verlag Bremen London Boston 2006, S. 89-98