

# **Abgestimmter Entwurf zur Aktualisierung der Deutsch-Österreichischen Richtlinien zur Antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (Juli 2002)**

## **Einleitung**

Die Erfolge der antiretroviralen Therapie sind auch nach Erscheinen der letzten Version dieser Richtlinien weiterhin klar zu sehen. Die Hemmung der Virusreplikation durch eine antiretrovirale Therapie verhindert die Krankheitsprogression, führt zur Rückbildung HIV-bedingter Symptome und zu einer klinisch relevanten Immunrekonstitution [1-4]. Die Prognose HIV-infizierter Patienten hat sich hierdurch dramatisch verbessert [5]. Gerade die bessere Wirksamkeit der heute verfügbaren antiretroviralen Kombinationstherapien in Kombination mit den Nebenwirkungen dieser Therapien hat jedoch die Diskussion über den idealen Zeitpunkt des Beginns einer Therapie der HIV-Infektion erneut angefacht. Die Zeitspanne einer einmal begonnenen Therapie hat sich wegen der guten Wirksamkeit und der immer unwahrscheinlicher erscheinenden Möglichkeit einer Eradikation des Virus deutlich verlängert. Der "ideale" Zeitpunkt für den Therapiebeginn ist bisher durch keine randomisierte Studie definiert worden und dies wird sich auch in der nahen Zukunft kaum ändern. Es gibt gute Argumente für einen möglichst frühen Therapiebeginn und gute Argumente für einen möglichst späten, ohne dass für eine der beiden Haltungen eine Evidenz-basierte Entscheidung möglich ist.

Argumente für einen frühen Therapiebeginn sind:

- HIV ist eine Infektionskrankheit und eine antiinfektiöse Therapie wird üblicherweise so früh wie möglich eingeleitet;
- bei lange anhaltender Replikation des HIV könnte für das Immunsystem ein point-of-no-return überschritten werden, von dem aus eine Wiederherstellung des Immunsystems nicht mehr möglich ist;
- eine lange anhaltende Replikation führt aufgrund des Selektionsdruckes des Immunsystems zu Virusmutationen, so dass eine Vielzahl von Quasispecies entsteht, deren Hemmung durch antivirale Therapie möglicherweise schwieriger ist.

Argumente für einen späten Therapiebeginn sind:

- die heutige Therapie ist mit komplizierten und fehleranfälligen Einnahmeverfahren verbunden, Einnahmefehler sind dabei wahrscheinlich und diese können zu einer Unwirksamkeit späterer Therapien führen;
- die tägliche Medikamenteneinnahme bedeutet eine deutliche körperliche und psychische Belastung, insbesondere bei asymptomatischen Patienten, bei denen sie zu einem stärkeren Krankheitsgefühl und einer deutlichen Minderung der Lebensqualität führen kann;
- eine klinische Besserung und Immunrekonstitution kann auch noch bei Therapiebeginn in einem weitfortgeschrittenen Stadium der HIV-Erkrankung beobachtet werden;
- im Gegensatz zu anderen Infektionskrankheiten ist bei der HIV-Infektion derzeit weder eine Eradikation des Erregers möglich, noch durch eine Therapie eine diese überdauernde Kontrolle der Virusreplikation induzierbar.

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

Die hier gegebenen Empfehlungen 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 Therapieempfehlungen 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. Diese Zulassungsbedingungen wurden explizit durch die FDA und die EMEA definiert und deshalb werden nur noch ausnahmsweise Studien mit klinischen Endpunkten durchgeführt. 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 Empfehlungen 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: 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 Therapieempfehlungen

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

\* 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 log<sub>10</sub> erzielen. Die Selektion von resistenten Virusmutanten läßt sich langanhaltend jedoch nur vermeiden, wenn die Replikation des HIV möglichst vollständig gehemmt wird. Dies erfordert eine hohe antivirale Aktivität der eingesetzten Medikamenten-Kombination. Die Tiefe des erreichten Nadirs (tiefster gemessener Wert) der quantitativ gemessenen HIV-RNA bestimmt wesentlich die Dauer der virologisch definierten Wirksamkeit einer Therapie. Die derzeit kommerziell erhältlichen Tests detektieren eine HIV-RNA-Kopienzahl von ca. 20-50/ml Plasma zuverlässig. Im Vergleich zu einer Absenkung der Viruslast unter 400 HIV-Genomkopien pro ml Plasma bedeutet eine Reduzierung der Werte unter 20-50 /ml mit hoher Wahrscheinlichkeit eine länger anhaltende HIV-Suppression sowie eine langsamere Resistenzentwicklung [6, 7]. Die wichtigste Ursache für eine fehlende Replikationshemmung ist eine Resistenz des HIV gegen die entsprechenden Substanzen. Punktmutationen in den Genabschnitten, die für die reverse Transkriptase oder die virale Protease kodieren, vermitteln eine solche Resistenz [8].

Das Ziel einer initialen antiretroviralen Therapie ist, die Viruslast unter die derzeitige Nachweisgrenze von 20-50 HIV-RNA-Kopien/ml abzusenken. Abhängig von der individuellen Situation (z.B. langjährige Vorbehandlung mit suboptimalen Therapieregimen, Vorliegen multipler Resistenzen) kann es aber notwendig werden, weniger strikte und angesichts der Vorgeschichte noch realisierbare Therapieziele zu vereinbaren.

Bei Indikationsstellung einer antiretroviralen Therapie muss eine Abwägung möglicher Vor- und Nachteile im Dialog zwischen spezialisiertem Arzt und gut informierten Patienten vorgenommen werden. Dies gilt vor allem für Patienten mit hohen Zahlen an CD4+ Zellen (Tab. 3). Mehrere Studien zeigen, dass die vorschriftsmäßige und regelmäßige Einnahme der Medikation eine wesentliche Voraussetzung für den Erfolg einer antiretroviralen Therapie ist (9). Die dafür notwendige hohe Compliance muss in Zusammenarbeit von Arzt und Patient erreicht werden.

**Tabelle 2:** Antiretrovirale Stoffklassen, Substanzen und Dosierung

Substanz bzw. Substanzgruppe	Handelsname	Wichtigste Nebenwirkungen	Diät-Vorschrift	Darreichungsform	Dosis*
<b>Reverse Transkriptase Inhibitoren -- Nukleosidanaloga</b>		hepatische Steatose, selten Laktatazidose, Lipodystrophiesyndrom <sup>§</sup>			
Abacavir	Ziagen	Hypersensitivitäts-Syndrom		Tabletten à 300mg Saft	2x 300mg
Didanosin	Videx	Pankreatitis, Neuropathie	Nüchtern einnehmen	Kapseln à 400mg Kapseln à 250mg Kapseln à 125mg Pulver	> 60kg KG: 1x 400mg < 60kg KG: 1x 250mg oder 2x 125mg
Lamivudin	Epivir	Kopfschmerz		Tabletten à 300mg Tabletten à 150mg Lösung	1x 300mg oder 2x 150mg
Stavudin	Zerit	Neuropathie, Pankreatitis		Kapseln à 40mg Kapseln à 30mg	>60kg KG: 2x 40mg <60kg KG: 2x 30mg
Zalcitabin	Hivid	Neuropathie, orale Ulzera		Tabletten à 0,75mg	3x0.75mg
Zidovudin	Retrovir	Neutropenie, Anämie, Myopathie		Kapseln à 250mg Saft	2x 250mg
Kombinationspräparat: Lamivudin+ Zidovudin	Combivir	Kopfschmerz, Neutropenie, Anämie, Myopathie		Tabletten à (150mg/300mg)	2x (150mg+300mg)
Kombinationspräparat: Lamivudin+ Zidovudin+ Abacavir	Trizivir	Kopfschmerz, Neutropenie, Anämie, Myopathie, Hypersensitivitäts-Syndrom		Tabletten à (150mg/300mg/300mg)	2x150mg+ 2x300mg+ 2x300mg
<b>Nukleotidanaloga</b>					
Tenofovir	Viread	Gastrointestinale Beschwerden (Durchfall, Übelkeit)		Tabletten à 300mg	1x300mg

Substanz bzw. Substanzgruppe	Handelsname	Wichtigste Nebenwirkungen	Diät-Vorschrift	Darreichungsform	Dosis*
<b>Protease-Inhibitoren**</b>		Glukoseintoleranz, Fettstoffwechselstörungen, Lipodystrophiesyndrom <sup>s</sup>			
Amprenavir	Agenerase	Diarrhoe, Kopfschmerz, Arzneiexanthem	Nüchtern bzw. fettreduziert einnehmen	Kapseln à 150mg Saft	2x1200mg  Empfehlung in Kombination mit Ritonavir: Amprenavir: 2x600mg Ritonavir: 2x100mg
Indinavir	Crixivan	Nephrolithiasis, Hyperbilirubinämie	Nüchtern bzw. fettreduziert einnehmen	Kapseln à 400mg	Als Mono PI 3x800mg  Empfehlung in Kombination mit Ritonavir: Indinavir: 2x400mg Ritonavir: 2x100mg
Lopinavir+Ritonavir	Kaletra	Fettstoffwechselstörungen Übelkeit, Diarrhoe	Mit Mahlzeit einnehmen	Kapseln à (133mg/33mg) Lösung	2x400mg+ 2x100mg
Nelfinavir	Viracept	Diarrhoe, Übelkeit	Nicht nüchtern einnehmen	Tabletten à 250mg Pulver	2x1250mg
Ritonavir	Norvir	Diarrhoe, Übelkeit, Hypertriglyzeridämie		Kapseln à 100mg Saft	2x600mg Saft: 2x 7.5ml
Saquinavir	Invirase*** Fortovase	Diarrhoe, Übelkeit (meist mild)	Mit protein/fettreicher Kost einnehmen	Kapseln à 200mg	3x1200mg  Empfehlung in Kombination mit Ritonavir: Saquinavir: 2x1000mg Ritonavir: 2x100mg

Substanz bzw. Substanzgruppe	Handelsname	Wichtigste Nebenwirkungen	Diät-Vorschrift	Darreichungsform	Dosis*
<b>Reverse Transkriptase Inhibitoren – Nichtnukleosidisch</b>		Arzneireaktionen			
Delavirdin	Rescriptor	Arzneiexanthem		Tabletten à 200 mg	3x400mg
Efavirenz*****	Sustiva, Stocrin	Psychotrope NW; Arzneiexanthem		Kapseln à 200mg Kapseln à 600mg	1x600mg
Nevirapin****	Viramune	Arzneiexanthem, Hepatotoxizität		Tabletten à 100mg	2x200mg 14 Tage 1x100mg, dann 2x 200 mg

\* normale Nierenfunktion, Körpergewicht >60kg;

\*\* alle Proteaseinhibitoren sind Inhibitoren des Cytochrom P450, Ritonavir ist der potenteste Inhibitor, einige Isoenzyme werden durch Ritonavir auch induziert;

\*\*\* nur in Kombination mit Ritonavir einsetzen;

\*\*\*\* Eventuell Erhöhung der Lopinavir/Ritonavir-Dosis bei PI-vorbehandelten Patienten auf 533/133mg bid bei Kombination mit Efavirenz oder Nevirapin. Generell müssen auf Grund der gegenseitigen Wechselwirkungen bei Kombination von NNRTIs und PIs Dosisanpassungen und ggf. ein Drug Monitoring erwogen werden.

\*\*\*\*\* unterschiedliche Handelsnamen in Deutschland und Österreich;

§ die Pathogenese des Lipodystrophiesyndroms ist noch ungeklärt. Sowohl Protease-Inhibitoren als auch Reverse Transkriptase-Inhibitoren scheinen an der Entstehung des Syndroms beteiligt zu sein.

## **Behandlungsindikationen**

### **Symptomatische Patienten**

Die antiretrovirale Therapie verlangsamt die Progression der HIV-Erkrankung (klinische Manifestationen C und B der klinischen 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**

Eine Studie, welche die Frage beantworten könnte, zu welchem Zeitpunkt bei asymptomatischen Patienten mit einer Behandlung begonnen werden sollte, gibt es bisher nicht. Aus einer Reihe von Kohortenstudien lässt sich jedoch ableiten, dass eine Grenze für den Behandlungsbeginn, unterhalb derer mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität zu rechnen ist, bei einer CD4-Zellzahl von 200 Zellen/ $\mu$ l liegt. Ein Abfall der CD4-Zellzahl unter diesen Wert sollte daher nach Möglichkeit vermieden werden. Asymptomatische Patienten mit  $<200$  CD4+/ $\mu$ l Blut haben unabhängig vom Ausmaß der Virusreplikation ein deutliches Risiko für eine immunologische und klinische Progression, das durch eine antiretrovirale Therapie vermindert werden kann (10, 11). Eine Behandlung für diese Patienten ist deshalb sinnvoll (AI).

Die Grenzen der Zahl von CD4+-Lymphozyten und der HIV-Last, bei denen eine Therapie begonnen werden sollte, können beim derzeitigen Kenntnisstand nur unscharf formuliert werden und liegen im Bereich zwischen 200 und 350 CD4+/ $\mu$ l bzw. im Bereich von unter 15-20% Anteil der CD4-Lymphozyten an den Gesamtlmphozyten. Als zusätzlicher Parameter für die Dringlichkeit einer Behandlung in diesem CD4-Zell-Korridor sollte die Höhe der Viruslast berücksichtigt werden. Je höher die Viruslast, desto eindeutiger die Behandlungsindikation, dies gilt insbesondere für im Verlauf deutlich ansteigende Werte (5, 10, 11). 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 Werten in Folge, die sich jeweils verschlechtern.

Bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl höher als 350/ $\mu$ l 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 verbunden. Die Therapieindikation ist hier nicht eindeutig, die Therapie wird in der Regel jedoch empfohlen (BII).

Bei niedriger Viruslast ( $<50.000$ ) sind Auswirkungen auf Surrogatmarker weniger deutlich und ein größerer Anteil der Experten ist in Anbetracht der Probleme einer antiretroviralen Langzeittherapie zurückhaltend mit der Therapieempfehlung (CIII)(12, 13).

### **Weitere Indikationen**

Ein unbekannter Anteil von HIV-infizierten Patienten entwickelt kurz nach der Infektion und zeitnah gefolgt oder begleitet von der Serokonversion das sogenannte akute retrovirale Syndrom. Es ist gekennzeichnet durch konstitutionelle Symptome, morbilliformes Exanthem, Lymphknotenschwellungen und hohe HIV-RNA-Werte. Daten aus Langzeitstudien zur antiretroviralen Kombinationstherapie bei diesen Patienten liegen noch nicht vor. Studien zur Monotherapie mit Zidovudin zeigten, dass die Viruslast rasch gesenkt werden kann (14), jedoch eine Verbesserung der Langzeitprognose durch eine Monotherapie anscheinend nicht resultiert (15). Eine Therapie mit Kombinationsregimen ist aus pathophysiologischen Erwägungen aber vertretbar (CII). Nach Expertenmeinung ist die Behandlung der akuten HIV-Infektion insbesondere bei Beginn in der symptomatischen Phase oder in der Serokonversion sinnvoll. Bezüglich der Behandlungsdauer erlauben die vorliegenden Studien keine sichere Angabe eines minimal notwendigen oder maximal sinnvollen Zeitraums. In bisher durchgeführten Studien wurde vor kontrollierten Therapieunterbrechungen ca. ein Jahr lang therapiert.

Die Behandlung dieser Patienten sollte, wenn immer möglich, im Rahmen von klinischen Studien oder standardisierten Behandlungsprogrammen geschehen, um diese offene Frage zu klären.

**Tabelle 3:** Therapieindikationen und -empfehlung

Klinisch	CD4+Lymphozyten/ $\mu$ l	HIV- RNA / ml (RT-PCR)	Therapieempfehlung
<b>HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: C, B)</b>	<b>Alle Werte</b>		<b>AI</b>
<b>Asymptomatische Patienten (CDC: A)</b>	<b>&lt; 200</b>	<b>Alle Werte</b>	<b>AI</b>
	<b>200-350</b>	<b>Alle Werte</b>	<b>BII</b>
	<b>350-500</b>	<b>&gt;50.000-100.000 Kopien</b>	<b>BII</b>
	<b>&gt;500</b>	<b>&lt;50.000 Kopien alle Werte</b>	<b>CIII</b>
<b>Akutes retrovirales Syndrom</b>	<b>Alle Werte</b>	<b>Alle Werte</b>	<b>CII</b>

### Initiale Therapieregime

Bei der Auswahl der initialen Medikamentenkombinationen sind außer Viruslast und Krankheitsstadium weitere Faktoren wie besondere Lebensweise, Komorbidität, und andere notwendige Therapien zu berücksichtigen. Für eine wirksame Initialtherapie stehen eine Reihe von Optionen zur Verfügung. Diese Optionen sind im einzelnen:

- Kombination eines – ggf. geboosteten - Proteaseinhibitors (PI) mit zwei nukleosidanalogen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI)
- Kombination eines nicht nukleosidanalogen Reverse Transkriptase Inhibitors (NNRTI) mit zwei NRTI
- Kombination von drei NRTI

Es kann sinnvoll sein, in der Initialtherapie mehr als drei Substanzen (z.B. PI-Boosterung mit Ritonavir) einzusetzen (AII / 14+ / 3 $\pm$  / 5-). Einige Experten befürworten eine primäre Verwendung von vier Substanzen bei Patienten mit hohem Risiko für ein virologisches Versagen (16,17).

### Kombinationen mit Proteaseinhibitoren

Die Wirksamkeit der PI-Kombinationen ist im Gegensatz zu den anderen Optionen auch bei Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Immundefekt nachgewiesen worden. Nachteile der gegenwärtig verfügbaren PIs sind eine ungünstige Pharmakokinetik, die die Einnahme einer großen Zahl von Tabletten in engen Zeitintervallen erforderlich macht (kann z.B. durch PI-Boosterung aufgehoben werden) und die Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen. Metabolische Störungen wie Lipodystrophie, Insulinresistenz und Diabetes werden unter PI-Kombinationen häufiger als unter anderen Kombinationen beobachtet.

### Kombinationen mit NNRTIs

Für NNRTIs in 3-fach Kombinationstherapie liegen Daten einer Vergleichsstudie mit Efavirenz +2 NRTI vs. Indinavir +2 NRTI über eine Dauer von 48 Wochen vor. Die Kombination mit Efavirenz war in allen Analysen auch bei Patienten mit >100.000 Kopien/ml Plasma der Kombination mit Indinavir bezüglich des Anteils der Patienten mit nicht nachweisbarer HIV-Last und bezüglich der Verträglichkeit überlegen (18).



Auch zur Kombination von zwei Nukleosidanaloga und Nevirapin in der Initialtherapie liegen Daten einer kontrollierten Studie vor, die zeigen, dass der Einsatz dieser Kombination zu ähnlichen Ergebnissen führt wie der Einsatz von 2 NRTIs und Indinavir. Diese Studien wurden allerdings an Kollektiven mit nicht weit fortgeschrittenem Immundefekt durchgeführt und können vorläufig nicht auf Patienten mit weit fortgeschrittenem Immundefekt (z.B. CD4 < 100/ $\mu$ l) übertragen werden. Hierzu sind weitere Daten zur Effektivität erforderlich.

Vorteile der NNRTI-Kombinationen sind bessere Pharmakokinetik (Nevirapin wird zweimal täglich, Efavirenz einmal täglich gegeben) und geringere Zahl von Tabletten. Efavirenz und Nevirapin werden ebenfalls über das Cytochrom-p450-System metabolisiert, Interaktionen mit anderen Medikamenten sind deshalb auch hier vorhanden.

Bei einer geplanten Therapieänderung oder -unterbrechung sollten die langen Halbwertszeiten der NNRTI und die durch sie ausgelöste Enzyminduktion berücksichtigt werden.

### **Kombinationen von drei Nukleosidanaloga**

Zu 3fach NRTI-Kombinationen liegt eine Studie mit einer Beobachtungszeit von 48 Wochen vor (Trizivir – Zidovudin+Lamivudin+Abacavir)(19). Die Langzeitdaten und die schlechteren Ergebnisse bei hoher Plasmavirämie (>100.000 HIV-RNA-Kopien/ml) sprechen für eine geringere Aktivität als bei zwei-Klassen-Kombinationen. Auch für andere Dreifach-Nukleosidanaloga-Kombinationen konnte keine Gleichwertigkeit gezeigt werden. Vorteile der 3fach NRTI Kombination sind die einfache Dosierung (minimal zweimal täglich 1 Kapsel) und geringe Interaktionen mit anderen Therapeutika.

Einige Experten würden daher unter bestimmten Voraussetzungen insbesondere Trizivir® als Primärtherapie einsetzen.

**Tabelle 4:** Basiskombinationen und Kombinationspartner für die Initialtherapie

	Nukleosidanaloga			Proteaseinhibitor oder NNRTI oder dritter NRTI	
<b>Empfohlene Kombination</b>	Zidovudin + Lamivudin	A I	+	Lopinavir + Ritonavir	A II
	Zidovudin + Didanosin	A I		Nelfinavir	A II
	Stavudin + Lamivudin	A II		Efavirenz	A II
	Stavudin + Didanosin	B II§		Nevirapin	A II***
				Saquinavir (HGC od. SGC) + Ritonavir	B II
	Zidovudin + Zalcitabin	C I		Indinavir + Ritonavir	B II #
				Indinavir	C I/II*&
				Ritonavir	C I/II*&
				Saquinavir SGC	C II**
				Amprenavir	C III**
		Delavirdin	C II***		
Zidovudin + Lamivudin		+	Abacavir	B II***	
<b>im allgemeinen abzulehnen</b> §	2 NRTI (s.o.)		+	Ohne Kombination	D II
<b>eindeutig abzulehnen</b> §	Kombination ohne PI-Booster wie Ritonavir		+	Saquinavir HGC	E II
	Zidovudin + Stavudin	E II	+	Jeder Kombinationspartner	
	Zalcitabin + Stavudin	E III			
	Didanosin + Zalcitabin	E III			

\*Klinische Endpunktstudien mit Indinavir und Ritonavir (Evidenzgrundlage I) nur für Patienten mit CD4+ <200/µl, bzw. mit CD4<100/µl, ansonsten Evidenz II für beide.

& Nachteile hinsichtlich der Verträglichkeit

# expositionsabhängige Toxizität

\*\* Nachteile bei der Applikation (große Tablettenzahl)

\*\*\* es liegen wenig Daten vor zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt (CD4 < 100/mm<sup>3</sup>) und Nukleosid-NNRTI-Kombinationen

§ klinisch wirksam, jedoch kurze Wirkdauer

§§ bei den aufgeführten NRTI-Kombinationen additive Nebenwirkungen, identische Resistenzmechanismen oder kompetitive Phosphorylierung

*Abstimmungsergebnisse (n=26)*

*Nelfinavir: gegen A 4 Stimmen*

*Nevirapin: für A 13 Stimmen, gegen 4, Enth. 4*

*Indinavir + Ritonavir: gegen B 4 Stimmen*

*Stavudin + Didanosin: für A 3 Stimmen, gegen 10, Enth. 7*

*Trizivir (ZDV+3TC+ABC): für A 7 Stimmen, 8 dagegen; gegen B 1 Stimme*

*Delavirdin: gegen C 2 Stimmen, Enth. 4*

## **Zusammenfassende Bewertung**

Die Immunrekonstitution bei Patienten in weit fortgeschrittenem Krankheitsstadium wurde unter PI-freien Medikamentenkombinationen bisher nicht in gleichem Ausmaß belegt.

Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum sind vorhanden. Als **klinisch** additiv wirksam (d.h. wirksam in klinischen Endpunktstudien – solche werden allerdings seit 1996 kaum noch durchgeführt) mit Nukleosidanaloga-Kombinationen haben sich bisher nur die Proteaseinhibitoren Indinavir, Ritonavir und Saquinavir erwiesen. Aufgrund dieser Daten sollte bei Patienten mit weit fortgeschrittenem Immundefekt (<100 CD4-Zellen/ $\mu$ l) bei Therapiebeginn wenn möglich ein Proteaseinhibitor Bestandteil der initialen Kombination sein.

Mögliche Therapiealternativen insbesondere für Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt und/oder sehr hoher Viruslast stellen Kombinationen von 3 NRTIs + einem NNRTI oder einem PI oder eine Kombination von Wirkstoffen aus drei Medikamentenklassen dar (20).

Das Konzept der Anhebung (Boosterung) der Plasmaspiegel von Proteaseinhibitoren durch Zugabe von Ritonavir in subtherapeutischer Dosis („Babydose“) hat sich im klinischen Alltag etabliert. Die Zugabe von Ritonavir zu Amprenavir, Saquinavir und Indinavir führt zu einem Anstieg der Talspiegel (minimale Plasmakonzentration im Dosierungsintervall) und einer Verlängerung der Halbwertszeit bei moderatem oder geringfügigen Anstieg der maximal erzielten Konzentration (Spitzenspiegel) (21,22,23,24) ().

Zu Nukleosidanaloga-freien Kombinationen liegen für Doppel-PI-Kombinationen und Kombinationen von PI + NNRTI erste Daten zur Wirksamkeit vor. Wie die Langzeitverträglichkeit solcher Kombinationen ist und wie und in welchem Umfang sich unter solchen Therapieregimen Resistenzen entwickeln ist noch nicht geklärt.

## **Verlaufskontrollen, Monitoring der Therapie, Therapieerfolg und -versagen**

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 kurzfristige Kontrollen.

Bei Patienten unter Therapie, deren HIV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze (z. Zt. 20-50 Genomkopien/ml) liegt, sollte die Viruslast ca. alle 2-3 Monate kontrolliert werden. Eine signifikante Veränderung der Virusreplikation ist ab einer Änderung von 0.5-0.7 log<sub>10</sub> (entsprechend Veränderungen um den Faktor 3 bis 6) anzunehmen, signifikante Veränderungen der CD4-Werte sind ab einem Abfall von 30% für Absolutwerte oder um 3% für Relativwerte anzunehmen. 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**

Ein Therapieerfolg kann frühestens nach 4 Wochen, oft erst nach drei Monaten und in Einzelfällen erst nach 6 Monaten beurteilt werden. Das Absinken der HIV-Replikation unter die Nachweisgrenze ist als Therapieerfolg zu werten. Ein geringerer Abfall der HIV-RNA als 1 log<sub>10</sub> nach 4 Wochen oder das Ausbleiben des Abfalls unter die Nachweisgrenze innerhalb von maximal 6 Monaten ist ein ungenügender Therapieerfolg und sollte Anlaß sein, additive oder alternative Therapieregime zu erwägen.

Ein ungenügender Therapieerfolg oder ein Therapieversagen können beruhen auf der verminderten Absorption oder beschleunigten Metabolisierung einer Wirksubstanz, auf Medikamentenwechselwirkungen, einer vorbestehenden oder sich entwickelnden Resistenz und/oder einer mangelhaften Therapietreue bei dem Patienten.

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 log<sub>10</sub> 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 Intensivierung der Therapie erfolgen.

Hinweise auf eine ungenügende Wirksamkeit sind ferner ein signifikanter Abfall der CD4+-Lymphozyten (s.o.) sowie eine weitere klinische Progression. Insbesondere die Bewertung eines Therapieversagens nach dem letzten Kriterium ist oft nicht einfach zu treffen. Eine antiretrovirale Therapie kann virologisch wirksam, das Immunsystem aber bereits so schwer geschädigt sein, daß trotzdem das Auftreten einer opportunistischen Erkrankung möglich ist. Auch kann die Immunrekonstitution durch eine begonnene antiretrovirale Therapie zur Exazerbation von Erkrankungen führen (sog. Immunrekonstitutionssyndrom).

### **Resistenztestung**

Resistenz von HIV gegen antiretrovirale Substanzen wurde schon bald nach der Verfügbarkeit erster Medikamente beobachtet (25) und Auswirkungen der Resistenz auf den klinischen Verlauf der HIV-Infektion wurden bereits früh nachgewiesen (26). Auch für die moderne Kombinationstherapie existieren zahlreiche retrospektive Studien, die einen Zusammenhang zwischen Resistenz und nachfolgendem Therapieversagen belegen (27). Weiterhin wurden in den letzten 2 Jahren auch Ergebnisse randomisierter, prospektiver Studien publiziert, die in ihrer Mehrzahl ein deutlich besseres Therapieansprechen für die Patienten zeigen, die nach Kenntnis des Resistenzstatus behandelt wurden (28-33). Dies führte zur Implementierung der Resistenztestung in europäische und internationale Richtlinien zur antiretroviralen Therapie (34, 35).

Resistenztestungen sind zur Therapiesteuerung nach erstem oder mehrfachem Therapieversagen erforderlich. Dabei sollte die Blutabnahme unter noch laufender Therapie erfolgen. Vor Therapiebeginn, insbesondere bei kürzlich erfolgter Infektion, ist eine Testung bei Verdacht auf Infektion mit einem resistenten Virus zu empfehlen. Epidemiologische Untersuchungen zur Transmission resistenter Viren bei neu infizierten Patienten sind wünschenswert (36).

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 Mutationen nachgewiesen, die bekanntermaßen mit Resistenz gegen einzelne oder mehrere Medikamente assoziiert sind. 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 Empfehlungen zur Resistenztestung  
(für die HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-infizierten Kindern wird auf die speziellen Empfehlungen der Fachgesellschaften verwiesen)

	<b>Empfehlung</b>	<b>Therapie-empfehlung</b>	<b>Kommentare</b>
<b>Bisher unbehandelte Patienten</b>			
<b>Primäre/ kürzliche Infektion</b>	Resistenztestung empfohlen, wenn eine antiretrovirale Therapie begonnen wird oder bei Verdacht auf Infektion mit resistentem Virus	B III	Archivierung einer Plasma- probe empfohlen, auch wenn keine antiretrovirale Therapie eingeleitet wird; Meldung an das Serokonverterregister des RKI *
<b>Chronische Infektion, vor Beginn einer Therapie</b>	Resistenztestung empfohlen, wenn Verdacht auf Infektion mit primär resistentem Virus besteht.	B III	Archivierung einer Plasma- probe, die möglichst nahe am Infektionszeitpunkt liegen sollte
	ohne konkreten Verdacht Resistenztestung zu erwägen	C III	
<b>Behandelte Patienten</b>			
<b>Nach erstem Therapieversagen</b>	Resistenztestung generell empfohlen vor Therapiewechsel	A II	Abklärung der weiteren Ursachen des Therapieversagens unerlässlich
<b>Mit umfangreicherer antiretroviraler Vorbehandlung</b>	Resistenztestung** generell empfohlen vor Therapiewechsel	A II	Abklärung der weiteren Ursachen des Therapieversagens unerlässlich
<b>In oder nach einer Therapiepause</b>	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](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 (37-38). Obwohl der Nutzen des therapeutischen Drug-Monitorings aus Mangel an prospektiven Studien noch umstritten ist (39-40) kann die Bestimmung der Plasmaspiegel in bestimmten klinischen Situationen hilfreich sein.

Jede Entscheidung über eine Dosismodifikation muss die hohe Variabilität der intraindividuellen Plasmaspiegel zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgrund von Nahrungseffekten, Krankheitsstadium und Adhärenz berücksichtigen.

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

**NRTIs** 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.

**Proteaseinhibitoren** zeichnen sich durch eine erhebliche inter- und intraindividuelle Variabilität bezüglich ihrer gastrointestinalen Absorption aus. Der Abbau kann durch andere Pharmaka gehemmt und induziert werden. Daraus ergeben sich komplexe Interaktionsmöglichkeiten (Tab.5).

**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:

- bei komplexen Wirkstoffkombinationen und Begleitmedikationen, die zu Interaktionen führen können (Tab. 5)
- bei mangelnder Wirksamkeit eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination
- bei Hinweisen auf eine Absorptionsstörung
- beim Auftreten toxischer Effekte
- bei deutlich eingeschränkter Leberfunktion.

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

**Tabelle 6:** Medikamentenwechselwirkungen zwischen Protease-Inhibitoren und NNRTI

Cave! Hohe interindividuelle Variabilität

Für therapienaive Patienten wird nur die Kombination aus PI, PI+RTV oder NNRTI +NRTI empfohlen. Wenn eine andere Kombination (z.B. geboosterter/ungeboosterter Doppel PI oder PI+NNRTI) eingesetzt wird, gelten die Dosierungen nur dann, wenn das Virus des Patienten auf dem jeweiligen Genabschnitt vom Wildtyp ist. Das bedeutet z.B., dass bei der Kombination Kaletra+Fortovase die angegebene Dosierung ausreicht um das Wildtypvirus zu hemmen, dass aber bei PI vorbehandelten Patienten mit mutierten Viren die mit der Dosierung erreichten Spiegel unter Umständen um ein Vielfaches zu niedrig liegen!

	<b>Indinavir</b>	<b>Ritonavir</b>	<b>Nelfinavir</b>	<b>Saquinavir*</b>	<b>Amprenavir</b>
<b>Indinavir</b>		Indinavir-Spiegel: 2-5x erhöht Ritonavir-Spiegel: AUC und Cmin (im Vergleich zu historischen Daten) erhöht Dosierung: RTV als Booster: RTV 2x 100mg IDV 2x 800mg (ggf.: Dosisreduktion von IDV auf 2x 600mg unter TDM) oder RTV 2x 400mg/Tag, IDV 2x 400mg/Tag	Indinavir-Spiegel um 50% erhöht Nelfinavir-Spiegel um 80% erhöht Dosierung: IDV 2x 1200mg NFV 2x 1250mg	Indinavir-Spiegel: unverändert Saquinavir-Spiegel: 4-7fach erhöht in-vitro Antagonismus!!	Amprenavir AUC um 33%erhöht, Cmax und Cmin Erhöhung nicht signifikant  Indinavir (Achtung, Vergleich mit historischen Daten) Cmax/AUC/Cmin um 22%/38%/27% erniedrigt. Dosierung: (Kombination klinisch nicht ausreichend untersucht): APV 2x 600mg IDV 2x 800mg RTV 2x 100mg

<b>Ritonavir</b>	Ritonavir-Spiegel: AUC und Cmin (im Vergleich zu historischen Daten) erhöht Indinavir-Spiegel 2-5x erhöht Dosierung: RTV als Booster: RTV 2x 100mg IDV 2x 800mg (ggf.: Dosisreduktion von IDV auf 2x 600mg unter TDM)		Ritonavir-Spiegel unverändert Nelfinavir+M8 Metabolit: Cmax/AUC/C12h auf 1,4/1,4/1,7 fachen Wert erhöht Dosierung: RTV als Booster: (nur bei unzureichenden Spiegeln): NFV 2x 1250mg RTV 2x 100mg	Ritonavir-Spiegel unverändert Saquinavir-Spiegel 20fach erhöht Dosierung: RTV als Booster: RTV 2x 100mg SQV (Fortovase ®/Invirase®) 2x 1000mg oder SQV 2x 400mg RTV 2x 400mg	Amprenavir: AUC/Cmin 2-4/6-10 fach erhöht, Cmax unverändert Dosierung: RTV als Booster APV 2x 600mg – 1200mg RTV 2x 100mg – 200mg  oder APV 1x 1200mg RTV 1x 200mg
------------------	---	--	--	---	--

	oder RTV 2x 400mg/Tag, IDV 2x 400mg/Tag				
<b>Nelfinavir</b>	Indinavir-Spiegel 50% erhöht Nelfinavir-Spiegel 80% erhöht Dosierung: NFV 2x 1250mg IDV 2x 1200mg	Ritonavir-Spiegel unverändert Nelfinavir+M8 Metabolit: Cmax/AUC/C12h auf 1,4/1,4/1,7 fachen Wert erhöht Dosierung: RTV als Booster: (nur bei unzureichenden Spiegeln): NFV 2x 1250mg RTV 2x 100mg		Nelfinavir-Spiegel 20% erhöht Saquinavir-Spiegel 3-5fach erhöht Dosierung: NFV 2x 1250 mg SQV (Fortovase®) 2x 1200mg	Amprenavir : Cmin 3fach erhöht, Cmax/AUC nicht signifikant verändert Nelfinavir: (Achtung, Vergleich mit historischen Daten) Cmax/AUC/Cmin unverändert Dosierung (klinisch nicht untersucht): (APV 2x 600mg NFV 2x 1250mg RTV 2x 100mg)
<b>Saquinavir*</b>	Saquinavir-Spiegel 4-7fach erhöht Indinavir-Spiegel unverändert in-vitro Antagonismus!!	Ritonavir-Spiegel unverändert Saquinavir-Spiegel 20fach erhöht Dosierung: RTV als Booster: RTV 2x 100mg SQV (Fortovase®/Invirase®) 2x 1000mg oder SQV 2x 400mg RTV 2x 400mg	Saquinavir-Spiegel 3-5fach erhöht Nelfinavir-Spiegel 20% erhöht Dosierung: NFV 2x1250mg SQV (Fortovase®) 2x1200mg	Amprenavir: Cmax/AUC um 37%/32%/reduziert, Cmin Reduktion nicht signifikant  Saquinavir: (Achtung, Vergleich mit historischen Daten) Cmax um 21% erhöht, AUC um 19%, Cmin um 48% reduziert  SQV 2x 800-1000mg+ RTV 2x 100mg APV 2x 600mg	
<b>Amprenavir</b>	Amprenavir AUC um 33% erhöht, Cmax und Cmin Erhöhung nicht signifikant  Indinavir (Achtung, Vergleich mit historischen Daten) Cmax/AUC/Cmin	Amprenavir: AUC/Cmin 2-4/6-10 fach erhöht, Cmax unverändert Dosierung: RTV als Booster APV 2x 600mg – 1200mg RTV 2x 100mg – 200mg	Amprenavir : Cmin 3fach erhöht, Cmax/AUC nicht signifikant verändert Nelfinavir: (Achtung, Vergleich mit historischen Daten) Cmax/AUC/Cmin unverändert	Amprenavir: Cmax/AUC um 37%/32%/reduziert, Cmin Reduktion nicht signifikant  Saquinavir: (Achtung, Vergleich mit historischen	



	um 22%/38%/27% erniedrigt. Dosierung (Kombination klinisch nicht untersucht): APV 2x 600mg IDV 2x 800mg RTV 2x 100mg	oder APV 1x 1200mg RTV 1x 200mg	Dosierung: ungenügende Datenlage: (APV 2x 600mg NFV 2x 1250mg RTV 2x 100mg)	Daten) Cmax um 21% erhöht, AUC um 19%, Cmin um 48% reduziert  SQV 2x 1000mg+ RTV 2x 100mg APV 2x 600mg	
<b>Lopinavir/Ritonavir</b>	Erhöhung von Indinavir AUC und Cmin Dosierung: LPV/r 2x 400/100mg IDV 2x 800mg (ggf. Dosisreduktion von IDV auf 2x 600mg unter TDM)	Zusätzliche Gabe von Ritonavir erhöht Lopinavirkonzentration  Ritonavirspiegel in fixer Lopinavir-Ritonavir-Kombination liegt 3fach niedriger als bei Kombination von Ritonavir 100mg bid mit Indinavir oder Saquinavir	keine Daten	Anstieg von Saquinavir AUC und Cmin Dosierung: LPV/r 2x 400/100mg SQV 2x 1000mg	Unzureichende Datenlage: Hinweise auf Erniedrigung der APV-Spiegel. LPV-Spiegel vermutlich unverändert Dosierung (klinisch nicht ausreichend untersucht):  APV 2x 750mg LPV/r 2x 400mg/100mg
<b>Nevirapin</b>	Nevirapin-Spiegel unverändert Indinavir: Cmin/AUC/Cmax um 48%/27%/11% erniedrigt Dosierung: Indinavir 3x 1000mg NVP 2x 200mg (Kombination mit RTV klinisch nicht ausreichend untersucht)	Ritonavir-Spiegel 11% erniedrigt Nevirapin-Spiegel unverändert Dosierung: Standarddosierung	Standarddosierungen	Saquinavir-Spiegel um 25% erniedrigt, NVP-Spiegel unverändert Kombination ohne RTV vermeiden Kombination mit RTV klinisch nicht ausreichend untersucht Evtl. SQV/RTV: 2x 1000mg/100mg NVP: 2x 200mg	Amprenavir-Talspiegel um 22-42% reduziert  Dosierung: Klinisch nicht ausreichend untersucht
<b>Delavirdin</b>	Indinavir-Spiegel 40% erhöht Delavirdin-Spiegel unverändert Dosierung (klinisch nicht ausreichend untersucht): Indinavir 2x 1200mg Delavirdin 2x 600mg	Ritonavir-Spiegel um. 70% erhöht Delavirdin-Spiegel unverändert Dosierung: klinisch nicht ausreichend untersucht	Nelfinavir-Spiegel 2-fach erhöht, antiviral aktiver Nelfinavir-Metabolit um ca. 50% erniedrigt (der Spiegel des Metaboliten beträgt ohne Gabe von RTV ca. 20% des Nelfinavir-Spiegels, daher	Saquinavir-Spiegel 5fach erhöht, Delavirdin-Spiegel unverändert Dosierung: Delavirdin 2x 600mg Saquinavir 2x 1400mg	Keine Daten

ist diese Reduktion von geringer Bedeutung)  
 Delavirdin 50% erniedrigt  
 Dosierung: klinisch nicht ausreichend untersucht  
 Kontrolle auf neutropenische Komplikationen in den ersten Monaten

Kontrolle der Transaminasen

<b>Efavirenz</b>	Indinavir-Spiegel um 30% erniedrigt Efavirenz-Spiegel unverändert Dosierung: Indinavir 3x 1000mg Efavirenz 1x 600 mg Kombination mit RTV klinisch nicht ausreichend untersucht	Ritonavir-Spiegel um 15-20% erhöht Dosierung: Ritonavir 2x 500mg - 2x 600mg/Tag Efavirenz-Spiegel um ca. 20% erhöht Standarddosierung	Nelfinavir-Spiegel um ca. 20% erhöht, Keine Dosisänderung Keine Veränderung des EFV-Spiegels Standarddosierung	Saquinavir-Spiegel um 60% gesenkt Efavirenz-Spiegel um ca. 12% reduziert wegen starker Erniedrigung des Saquinavir-Spiegels Kombination nicht zu empfehlen In Kombination mit RTV ± SQV evtl. SQV/RTV 2x 1000mg/100mg EFV 1x 600mg	Amprenavir Cmax/AUC/Cmin erniedrigt Dosierung: APV 2x 1200mg RTV 2x 200mg EFV 1x 600mg

<b>Indinavir</b>	<b>Nevirapin</b> Nevirapin-Spiegel unverändert Indinavir: Cmin/AUC/Cmax um 48%/27%/11% erniedrigt Dosierung: Indinavir 3x 1000mg NVP 2x 200mg (Kombination mit RTV klinisch nicht ausreichend untersucht)	<b>Delavirdin</b> Indinavir-Spiegel 40% erhöht Delavirdin-Spiegel unverändert Dosierung (klinisch nicht ausreichend untersucht): Indinavir 2x 1200mg Delavirdin 2x 600mg	<b>Efavirenz</b> Indinavir-Spiegel um 30% erniedrigt Efavirenz-Spiegel unverändert Dosierung: Indinavir 3x 1000mg Efavirenz 1x 600mg Kombination mit RTV klinisch nicht ausreichend untersucht

<b>Ritonavir</b>	Ritonavir-Spiegel 11% erniedrigt Nevirapin-Spiegel unverändert Dosierung: Standarddosierung	Ritonavir-Spiegel um 70% erhöht Delavirdin-Spiegel unverändert Dosierung: klinisch nicht ausreichend untersucht	Ritonavir-Spiegel um 15-20% erhöht Dosierung: Ritonavir 2x 500mg - 2x 600mg/Tag Efavirenz-Spiegel um ca. 20% erhöht Standarddosierung	
<b>Nelfinavir</b>	Standarddosierungen	Nelfinavir-Spiegel 2-fach erhöht, antiviral aktiver Nelfinavir-Metabolit um ca. 50% erniedrigt (der Spiegel des Metaboliten beträgt ohne Gabe von RTV nur ca. 20% des Nelfinavir-Spiegels, daher ist diese Erniedrigung von geringerer Bedeutung) Delavirdin 50% erniedrigt Dosierung: klinisch nicht ausreichend untersucht Kontrolle auf neutropenische Komplikationen in den ersten Monaten	Nelfinavir-Spiegel um ca. 20% erhöht, Keine Dosisänderung Keine Veränderung des EFV-Spiegels Standarddosierung	
<b>Saquinavir*</b>	Saquinavir-Spiegel um 25% erniedrigt, NVP-Spiegel unverändert Kombination ohne RTV vermeiden Kombination mit RTV klinisch nicht ausreichend untersucht Evtl. SQV/RTV 2x	Saquinavir-Spiegel 5fach erhöht, Delavirdin-Spiegel unverändert Dosierung: Delaviridin 2x 600mg Saquinavir 2x1400mg  Kontrolle der Transaminasen	Saquinavir-Spiegel um 60% gesenkt Efavirenz-Spiegel um ca. 12% reduziert wegen starker Erniedrigung des Saquinavir-Spiegels nicht zu empfehlen  Nur in Kombination mit RTV empfohlen:	

	1000mg/100mg NVP 2x 200mg		SQV/RTV 2x 1000mg/100mg EFV 1x 600mg		
<b>Amprenavir</b>	Amprenavir-Talspiegel um 22-42% reduziert  Dosierung: Klinisch nicht ausreichend untersucht	keine Daten	Amprenavir Cmax/AUC/Cmin erniedrigt Dosierung: APV 2x 1200mg RTV 2x 200 mg EFV 1x 600mg		
<b>Lopinavir/Ritonavir</b>	Lopinavir Cmin/AUC um 35-40%/20-25% reduziert. Dosierung: Eventuell Erhöhung der Lopinavir/Ritonavir-Dosis auf 2x 533/133mg NVP 2x 200mg	Lopinavir-Spiegel Cmin/AUC um 44/25% erhöht Delavirdin-Spiegel vermutlich geringfügig verringert Dosierung: klinisch nicht ausreichend untersucht	Reduzierung von Lopinavir AUC/Cmin um 35-49%/20-25% Efavirenz-Spiegel unverändert  Dosierung: Lopinavir/Ritonavir 2x 533/133mg EFV 1x 600mg		

\* Die Dosierungsangaben und Interaktionen mit Proteaseinhibitoren beziehen sich auf Fortovase, die besser bioverfügbare Version von Saquinavir, Dosierungsangaben und Interaktionen mit Nevirapin und Delavirdin auf Invirase, die schwach bioverfügbare Version von Saquinavir. Bei Kombination mit Ritonavir spielt es keine Rolle, ob Invirase oder Fortovase verwendet wird.

## Therapiewechsel und -unterbrechung

Änderungen der Therapie können aufgrund von Unwirksamkeit und Nebenwirkungen notwendig werden. Eine klare Definition eines Versagens einer antiretroviralen Therapie kann derzeit nicht gegeben werden, eine Reihe von Experten sehen jeden kontrollierten 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 log 10 unterhalb des Ausgangswertes aus. Das bei einem Therapieversagen auszuwählende Alternativregime sollte einen Wechsel möglichst aller nicht mehr aktiven Substanzen beinhalten sowie den Einsatz einer neuen Substanzklasse. Im Regelfall sollte die Auswahl der neuen Kombination auf Grundlage der Ergebnisse einer Resistenztestung erfolgen. Insbesondere Entscheidungen über Zweit- und Alternativtherapien erfordern Spezialkenntnisse und sollten nur von besonders erfahrenen und informierten Ärzten getroffen werden.

Eine Umstellung einer wirksamen Therapie bei Patienten mit schweren Nebenwirkungen ist selbstverständlich möglich. Dies ist die einzige klinische Situation, in der zum Austausch nur eines Medikamentes geraten werden kann. Bei notwendigen Therapieunterbrechungen sind alle Substanzen gleichzeitig (ggfs. unter Beachtung der pharmakologischen Daten) abzusetzen (BIII). Unterbrechungen oder Pausen der antiretroviralen Therapie werden derzeit in mehreren Studien auf ihre Langzeitwirkung untersucht.

## Therapiepausen

Unterbrechungen der Therapie können vor allem bei Auftreten von Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten notwendig werden. Ob hierdurch langfristig ein therapeutischer Nachteil entsteht, ist nicht klar.

Ein relativ neues Konzept zur zeitweisen Unterbrechung der Therapie sind die sogenannten strukturierten Therapiepausen. Dieses Konzept beruht auf der Beobachtung, dass in der Phase der Immunrekonstitution durch die antiretrovirale Therapie die zelluläre Immunantwort gegen opportunistische Pathogene messbar besser wird, jedoch nicht die HIV-spezifische zelluläre Immunantwort. Als Grund hierfür wurde eine mangelnde Antigenpräsenz von HIV nach Absinken der Virämie unter HAART vermutet. Um eine Reexposition mit HIV-Antigenen natürlich zu erzielen, wurde das Konzept strukturierter Therapiepausen mit sich abwechselnden Phasen einer antiretroviralen Therapie und Pausen entwickelt, um so in der therapiefreien Zeit eine natürliche Autovakzination zu erzielen. Diese sogenannten strukturierten Therapiepausen werden derzeit nach einer Vielzahl von Pilot- und randomisierten Studien kontrovers beurteilt.

Aufgrund der Forschungen der letzten Jahre ist deutlich geworden, dass Therapiepausen in unterschiedlichen klinischen Settings und mit unterschiedlichen Zielsetzungen auch unterschiedlich bewertet werden müssen. Derzeit werden Therapiepausen durchgeführt:

1. nach nach heutiger Einschätzung sehr frühem Therapiebeginn
2. bei Behandlung einer akuten HIV-Infektion während oder kurz nach der Serokonversion mit dem Ziel der Verbesserung der endogenen Immunantwort
3. vor einem Therapiewechsel bei intensiv vorbehandelten Patienten zur Reversion oder Reduktion von Resistenz-Mutationen
4. zur strategischen Vermeidung von Langzeitnebenwirkungen
5. bei toxischen Nebenwirkungen
6. Bei dringendem Wunsch des Patienten

Für alle diese Situationen sind die Längen der Therapiepausen arbiträr gewählt worden. Eine definierte Länge einer Therapiepause, die sich in einer dieser Situationen als „beste“ herausgestellt hätte, ist nicht bekannt. Ebenfalls ist nicht klar zu welchem Zeitpunkt (kritische CD4-Zellzahl und/oder Viruslast) die Therapie wieder aufgenommen werden sollte.

Kontrollierte Studien, die untersuchen, ob Therapiepausen zu einer rascheren Resistenzentwicklung oder auch zu häufigeren klinischen Komplikationen führen, werden derzeit durchgeführt. Eine abschließende Bewertung ist derzeit noch nicht möglich. Nach Möglichkeit sollten daher Therapiepausen zu den unter 2-4 aufgeführten Intentionen innerhalb von kontrollierten Studien durchgeführt oder beobachtet werden.

Zu 1: 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.

Zu 2: 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. Ob dies Folge der Frühbehandlung ist oder aber STI zusätzlichen Nutzen haben kann derzeit nicht sicher abgeschätzt werden.

Die Mehrzahl der Studien wurde bei Patienten mit chronischer HIV-Infektion durchgeführt. Bei dieser derzeit größten behandelten Gruppe sind immunologische oder virologische Vorteile durch Pausen nicht zu erwarten, möglicherweise aber eine Reduktion von Toxizität und Kosten (siehe unter 4). In einer der wenigen größeren prospektiven Studien (SSIT) konnte kein immunologischer oder virologischer Vorteil bei chronisch infizierten Patienten unter STI nachgewiesen werden, es konnte jedoch eine Reduktion erhöhter Blutfettwerte registriert werden.

Bei einer Therapieunterbrechung oder -pause ist mit einem raschen Wiederanstieg der Viruslast zu rechnen, welcher vermutlich auch eine Erhöhung der Infektiosität bedeutet. Darüber sollte der Patient aufgeklärt werden. Therapiepausen sollten nicht ohne schwerwiegende Gründe bei Patienten eingesetzt werden, deren Immundefekt ( $CD4 < 200/\mu l$ ) zu Beginn der Behandlung weit fortgeschritten war oder die initial eine hohe Viruslast geboten haben ( $> 500.000$  Kopien/ml). Hier ist mit einer raschen und nachhaltigen Verschlechterung der immunologischen Situation unter STI zu rechnen.

### **Schwangerschaft, Kinder, PEP**

Es liegen Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern vor (41). Zur Therapie in der Schwangerschaft und zur Postexpositions-Prophylaxe nach HIV-Exposition sind Deutsch-Österreichische Empfehlungen verfasst worden, deshalb wird an dieser Stelle darauf nicht eingegangen (42, 43).

Die vorstehenden Richtlinien wurden verabschiedet von:

### **der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) und der Österreichischen AIDS-Gesellschaft (ÖAG) sowie**

- der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung von HIV- und AIDS-Patienten (DAGNÄ)
- der Deutschen Cochrane-Gruppe
- der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie
- der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)
- der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI)
- der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene (DGKH)
- der Deutschen Gesellschaft für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)

- der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP)
- der Deutschen STD-Gesellschaft (DSTDG)
- der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)
- der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) und
- der Kommission für Antivirale Chemotherapie der Gesellschaft für Virologie (GfV)
- der Deutschen AIDS-Hilfe (DAH)
- dem Nationalen Referenzzentrum für Retroviren (NRZ), Erlangen und
- dem Robert-Koch-Institut (RKI)

An der Formulierung mitgewirkt haben als Vertreter der genannten Gesellschaften und Institutionen:

K. Arastèh, Berlin, A. Bader, Stuttgart, T. Berg, Potsdam, J. Bogner, München, W. Brockhaus, Nürnberg, N.H. Brockmeyer, Bochum, H.R. Brodt, Frankfurt (M.), H. Busch, Münster, H.W. Doerr, Frankfurt (M.), S. Dupke, Berlin, S. Esser, Essen, B. Fleckenstein, Erlangen, F.-D. Goebel, München, J. Gölz, Berlin, I. Grosch-Wörner, Berlin, L. Gürtler, Greifswald, M. Hartmann, Heidelberg, E.-B. Helm, Frankfurt, C. Hoffmann, Kiel, H. Jäger, München, H. Jablonowski, Salzgitter, J. Jarke, Hamburg, P. Kern, Ulm, H. Knechten, Aachen, T. Körner, Hannover, K. Korn, Erlangen, A. Kramer, Greifswald, H-G. Kräusslich, Heidelberg, M. Kurowski, Berlin, U. Marcus, Berlin, A. Moll, Berlin, B. Pfeil, Leipzig, A. Plettenberg, Hamburg, H. Rasokat, Köln, A. Rieger, Wien, J. Rockstroh, Bonn, B. Ruf, Leipzig, J.A. Rump, Freiburg, B. Salzberger, Regensburg, A. Schafberger, Berlin, I. Schedel, Hannover, B. Schmied, Wien, B. Schmidt, Erlangen, R.E. Schmidt, Hannover, H. Schöfer, Frankfurt (M.), M. Schrappe, Köln, S. Staszewski, Frankfurt (M.), H.-J. Stellbrink, Hamburg, A. Stoehr, Hamburg, M. Stoll, Hannover, E. Tschachler, Wien, K. Überla, Bochum, J. van Lunzen, Hamburg, N. Vetter, Wien, B. Vielhaber, Berlin, R. Zangerle, Innsbruck.

## Literatur

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. **Lee LM, Karon JM, Selik R, et al.**: Survival after AIDS diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States, 1984-1997. *JAMA* 2001; 285:1308-1315.

**Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Reiss P, Lundgren JD, Justice AC, Staszewski S, Leport C, Hogg RS, Sabin CA, Gill MJ, Salzberger B, Sterne JA:** Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002;360: 119-29.

6. **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.
7. **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.
8. **Hirsch MS, Conway B, D'Aquila RT, et al.** : Antiretroviral drug resistance testing in adults with HIV infection: implications for clinical management. International AIDS Society--USA Panel. *JAMA* 1998; 279:p1984-91.
9. **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.
10. **Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al.** : Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *N Engl J Med* 1990; 322:p941-9.
11. **Mulder JW, Cooper DA, Mathiesen L, et al.** : Zidovudine twice daily in asymptomatic subjects with HIV infection and a high risk of progression to AIDS: a randomized, double-blind placebo-controlled study. The European-Australian Collaborative Group (Study 017). *AIDS* 1994; 8:313-21.
12. **Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al.** : A comparison of immediate with deferred zidovudine therapy for asymptomatic HIV-infected adults with CD4 cell counts of 500 or more per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1995; 333:401-7.



13. **Concorde Coordinating Committee** : Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee. *Lancet* 1994; 343:871-81.
14. **Kinloch-De Loes S, Hirschel BJ, Hoeh B, et al.** : A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 333:408-13.
15. **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.
16. **Murphy RL, Brun S, Hicks C, et al.** ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48-week results. *AIDS*, 2001. 15: p. F1-9.
17. **Rockstroh JK, Bergmann F, Wiesel W, Rieke A, Thiesen A, Fatkenheuer G, Oette M, Carls H, Fenske S, Nadler M, Knechten H**: Efficacy and safety of twice daily first-line ritonavir/indinavir plus double nucleoside combination therapy in HIV-infected individuals. German Ritonavir/Indinavir Study Group. *AIDS* 2000; 14(9):1181-5
18. **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. *N Engl J Med* 1999; 341:1865-1873
19. **Staszewski S, Keiser P, Gathe J, et al.** Comparison of antiviral response with abacavir/combivir to indinavir/combivir in therapy-naive adults at 48 weeks (CNA3005). 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA, 1999. (Abstract 505).
20. **Ruane P, Parenti D, Hesselthaler S, Shepp D, Spragion D, Kauf T, Yau L, St. Clair M, Goodwin D, Hernandez J for the COL30336 Study Team**: The PI-sparing, compact, quad regimen of Combivir/Abacavir/efavirenz (AOM/ABC/EFV) is potent and well tolerated in naive subjects with high viral loads: 24-week data. 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, Argentina, July 8-11, 2001, Abstract # 221.
21. **Back DJ, Gibbons SE, Khoo SH, Merry C, Barry MG, Mulcahy FM.** Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals: ready for the clinic? *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2000;6:34-7.
22. **Piscitelli S, Bechtel C, Sadler B, Falloon J.** The addition of a second protease inhibitor eliminated amprenavir-efavirenz interactions and increased amprenavir concentrations. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, 2000. (Abstract 90).
23. **Saah AJ, Winchell G, Seniuk M, Deutsch P.** Multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of indinavir-ritonavir combinations in healthy volunteers. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999. (Abstract 136).
24. **Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al.** Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *AIDS*, 1999. 13: p. 213-224.
25. **Larder BA, Darby G, Richman DD.** HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 1989;243:1731-1734.
26. **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.
27. **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.

28. **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.
29. **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(9):F83-93.
30. **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.
31. **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.
32. **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
33. **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.
34. **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.
35. **Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, et al.** Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283:381-390.
36. **Duwe S, Brunn M, Altmann D, et al.** Frequency of genotypic and phenotypic drug-resistant HIV-1 among therapy-naive patients of the German Seroconverter Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:266-273.
37. **Acosta EP, Henry K, Baken L, Page LM, Fletcher CV.** Indinavir concentrations and antiviral effect. *Pharmacotherapy* 1999;19:708-712.
38. **Burger DM, Hoetelmans RMW, Mulder JW, et al.** Low plasma levels of indinavir (IDV) are highly predictive of virological treatment failure in patients using IDV-containing triple therapy. 12th World AIDS Conference, Geneva, June 28-July 3, 1998: Abstr. 828
39. **Acosta EP.** The promise of therapeutic drug monitoring in HIV infection. August 1999. (<http://www.medscape.com/medscape/HIV/journal/1999/v05.n04/mha0803/mha0803.acos/mha0803.acos-01.html>.) (See NAPS document no. 05584 for 5 pages, c/o Microfiche Publications, 248 Hempstead Tpke., West Hempstead, NY 11552.)
40. **Piscitelli SC.** The limited value of therapeutic drug monitoring in HIV infection. August 1999. (<http://www.medscape.com/medscape/HIV/journal/1999/v05.n04/mha0803/mha0803.pisc/mha0803.pisc-01.html>.) (See NAPS document no. 05584 for 4 pages, c/o Microfiche Publications, 248 Hempstead Tpke., West Hempstead, NY 11552.)
41. **Niehues T, Wintergerst U, Funk M, Notheis G et al:** Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149:1372-82.

42. **Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft.** Aktualisierung Mai 2001.  
[http://www.rki.de/INFEKT/AIDS\\_STD/BR\\_LINIE/BR\\_LINIE.HTM](http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/BR_LINIE/BR_LINIE.HTM)
43. **Postexpositionelle Prophylaxe nach HIV-Exposition.** Deutsch-Österreichische Empfehlungen. Aktualisierung Mai 2002.  
[http://www.rki.de/INFEKT/AIDS\\_STD/EXPO/HIV.HTM](http://www.rki.de/INFEKT/AIDS_STD/EXPO/HIV.HTM)