

NACHHALTIGER BEHANDLUNGSERFOLG BEI HIV – MODERNE THERAPIEZIELE IM FOKUS

Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Boesecke

Universitätsklinikum Bonn

Dr. med. Katja Römer

Gemeinschaftspraxis Gotenring, Köln

VNR: 2760909012452480019 | Gültigkeit: 26.01.2023 – 26.01.2024

1 EINLEITUNG

Das Bild von HIV hat sich in den letzten Jahrzehnten dank medikamentöser antiviraler Therapien deutlich gewandelt: von einer tödlich verlaufenden hin zu einer meist gut behandelbaren chronischen Erkrankung. Derzeit verfügbare und empfohlene ART-Kombinationen können eine annähernde Normalisierung der Lebenserwartung für Menschen mit HIV ermöglichen [Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration 2017, Marcus et al. 2020]. Trotz dieser enormen Fortschritte im Bereich der ART berichten Menschen mit HIV im Vergleich zu Menschen ohne HIV-Infektion über eine höhere Belastung durch Begleiterkrankungen und eine daraus resultierende schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität [Lazarus et al. 2021]. So zeigt eine Studie aus Deutschland, dass Menschen mit HIV trotz Behandlung mit einer ART häufig unter einer Vielzahl klinischer Symptome wie Fatigue, Schlaflosigkeit und Depression leiden [Sabranski et al. 2021]. Durch die Erfahrung von Stigmatisierung und Diskriminierung wird die Lebensqualität zusätzlich beeinträchtigt. Daher sollte der Blick bei der Behandlung von Menschen mit HIV über die primär lebensrettende Therapie hinaus gehen: hin zu einem ganzheitlichen

Ansatz der Gesundheitsversorgung, bei dem sich die Entscheidungsfindung an den Prioritäten der Menschen mit HIV orientiert [Lazarus et al. 2021]. Hier ist eine patient:innenzentrierte medizinische Versorgung erforderlich, die über die reine Virussuppression hinausgeht und allen Menschen mit HIV ein bestmögliches Leben ermöglicht (Abbildung 1, Seite 2). Dies kann durch eine robuste ART unterstützt werden, die nicht nur eine dauerhafte virologische Suppression ermöglicht, sondern auch einfach zu handhaben ist und mit einer langfristigen Sicherheit einhergeht. Diese Therapie ist ein Teil der ganzheitlichen, multidisziplinären Versorgung von Menschen mit HIV, bei der die Beachtung von individuellen Faktoren zunehmend in den Fokus rückt. Hierzu gehören u. a. die Prävention bzw. das Management einer erhöhten Rate an altersbedingten Komorbiditäten und die Optimierung der mentalen und psychischen Gesundheit. Der Abbau HIV-assoziiertes Stigmatisierung und Diskriminierung in der Gesellschaft ist ein weiterer wesentlicher Bestandteil. Gemeinsam können diese Faktoren zu der bestmöglichen Lebensqualität von Menschen mit HIV führen.

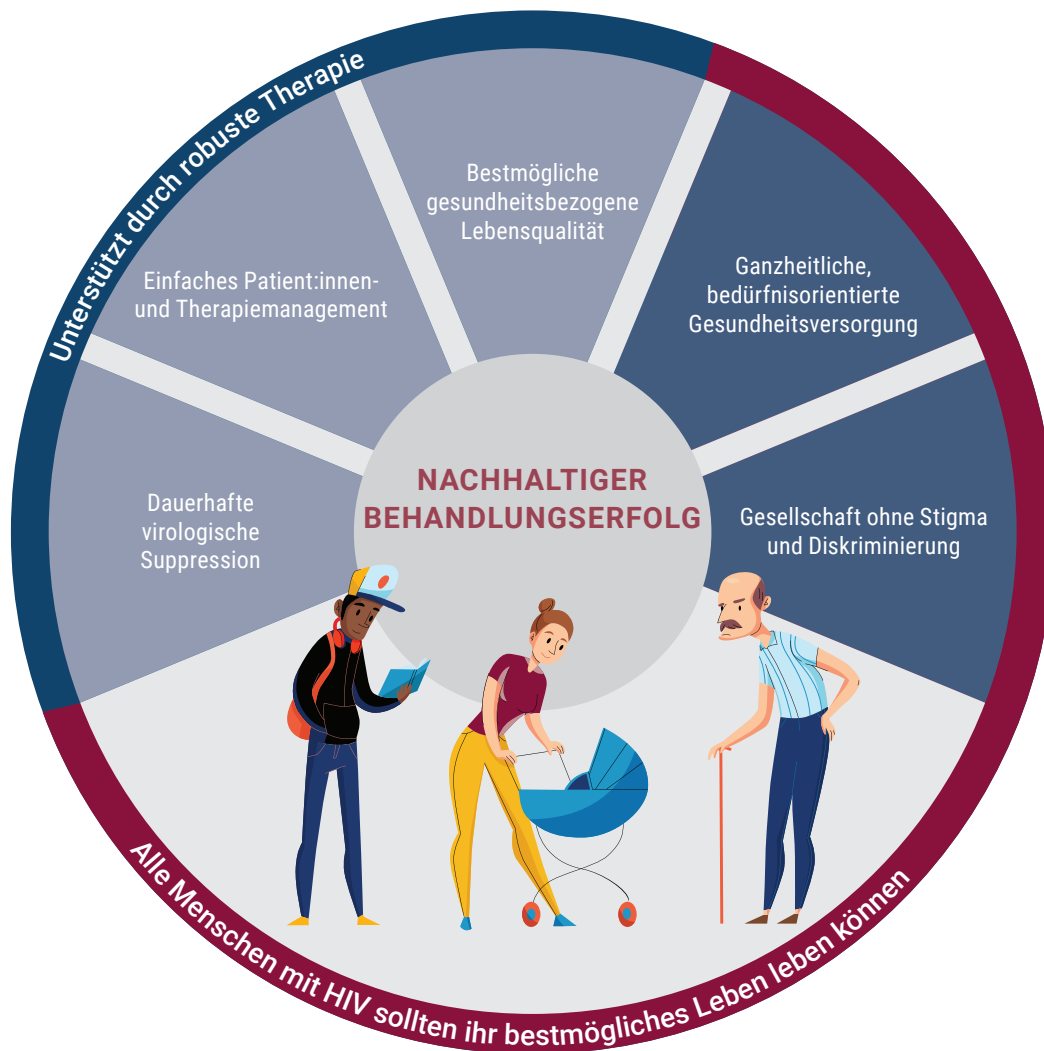


Abbildung 1: Ganzheitliche Versorgung von Menschen mit HIV, um einen nachhaltigen Behandlungserfolg zu erzielen; modifiziert nach [Rockstroh et al. 2022].

Damit werden über die pure Suppression der Viruslast hinaus neue und umfassendere Ziele bei der HIV-Versorgung ausgerufen, die auch als „nachhaltiger Behandlungserfolg“ umschrieben werden können. Dabei handelt es sich nicht um ein starres Therapiekonzept, sondern es sollte im Laufe der kontinuierlichen Begleitung von Menschen mit HIV immer wieder gemeinsam über aktuelle Lebensumstände und ggf. notwendige individuelle Anpassungen nachgedacht werden und somit zu jedem Zeitpunkt die optimale gesundheitsbezogene Lebensqualität im Fokus stehen.

In der vorliegenden CME-Fortbildung wird die Rolle der ART im Rahmen des ganzheitlichen Therapiekonzepts beschrieben. Während früher vor allem die

Absenkung der Viruslast und die Erholung der CD4-T-Zellen als Therapieziele im Fokus standen, muss eine moderne ART heutzutage eine Reihe weiterer Anforderungen erfüllen (Abbildung 2). Neben einer langfristigen Wirksamkeit ohne Resistenzentwicklung und einem guten Sicherheitsprofil sollten die Prävention der HIV-Übertragung auf andere Personen und die Protektion des Immunsystems sichergestellt sein. Im Sinne eines personenzentrierten Ansatzes gilt es, dabei verschiedene Faktoren, darunter Alter und Geschlecht der Menschen mit HIV, deren Lebensstil, eventuelle Komorbiditäten bzw. Komedikationen sowie Präferenzen, zu berücksichtigen, um so die bestmögliche gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erreichen.

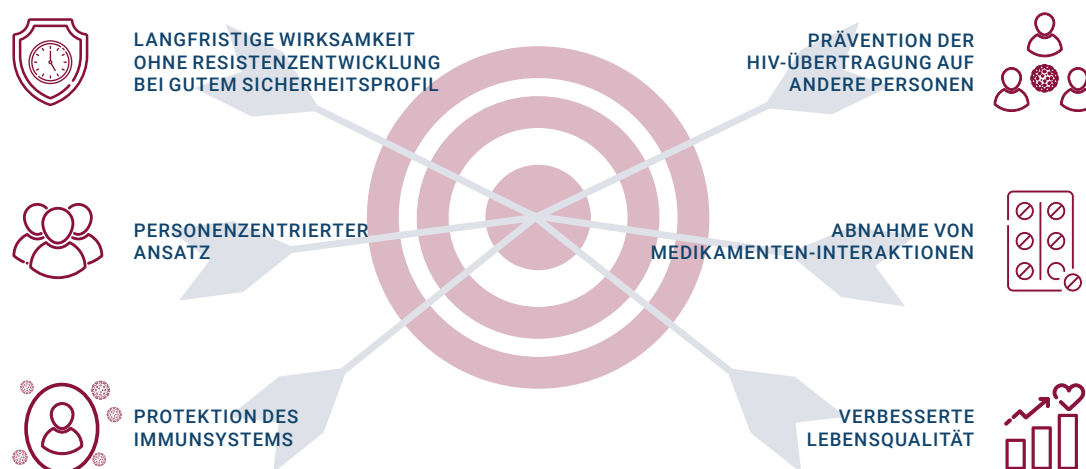


Abbildung 2: Aktuelle Ziele einer ART; modifiziert nach [DAIG et al. 2020a, Lazarus et al. 2021].

2 LANGFRISTIGE WIRKSAMKEIT OHNE RESISTENZ-ENTWICKLUNG BEI GUTEM SICHERHEITSPROFIL

Um das Therapieziel einer nachhaltigen Wirksamkeit zu erreichen, ist es ausschlaggebend, bei der Wahl einer ART die „Robustheit“ im Sinne einer dauerhaften Suppression der Virusreplikation unter der Nachweisgrenze von 50 RNA-Kopien/ml bei geringer Gefahr der Resistenzentwicklung (hohe Resistenzbarriere) zu berücksichtigen. Bereits 1987 wurde mit Zidovudin das erste antiretrovirale Medikament zugelassen, das sich kurzfristig positiv auf den klinischen Verlauf von AIDS auswirkte [Fischl et al. 1987]. Die Monotherapie mit Zidovudin führte jedoch nur zu einer unvollständigen virologischen Suppression und innerhalb weniger Monate nach Beginn der Therapie kam es zum Auftreten multipler Resistenzen. Therapien mit Kombinationen aus zwei Medikamenten wirkten zwar länger, führten früher oder später jedoch ebenfalls zur Resistenzentstehung. Erst die Mitte der 1990er-Jahre eingeführte Kombinationstherapie aus drei oder mehr Wirkstoffen, HAART genannt, bewirkte eine Revolution in der HIV-Therapie und die Virusvermehrung konnte so weit eingedämmt werden, dass kaum noch Resistenzen entstanden [Tseng et al. 2015]. Mittlerweile gibt es verschiedene Medikamentenklassen zur Behandlung von HIV, die der Einfachheit halber oft als STR zur Verfügung stehen, aber auch als MTR miteinander kombiniert werden können und so eine Individualisierung der Therapie ermöglichen. Heutzutage werden

vornehmlich orale Tripeltherapien empfohlen und mit DTG/3TC steht zudem eine orale Dualtherapie zur Verfügung. Injizierbare ART ergänzen das Therapiespektrum. Bei den modernen und in den aktuellen Leitlinien empfohlenen ART-Kombinationen treten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprobleme nur noch bei einem geringen Anteil der Behandelten auf, verschiedene Sicherheitsprofile der Medikamente können die Therapiewahl jedoch beeinflussen. So sind z. B. ART-Regime, die TDF, ältere geboosterte PI (beim Prinzip der Boosterung werden die PI entweder mit Ritonavir oder Cobicistat kombiniert, welche das Cytochrom-P450-System inhibieren und so den raschen Abbau der Wirkstoffe hemmen) oder beides enthalten, mit einem signifikant größeren Verlust von Knochenmineraldichte sowie einem Rückgang der Nierenfunktion (gemessen anhand der eGFR [Ryom et al. 2013]) verbunden als Regime, die andere NRTI und INSTI enthalten. Kombinationen ohne diese Wirkstoffe kommen daher nicht nur älteren Patient:innen, die bereits Knochen- oder Nierenprobleme haben, zugute, sondern können auch bei jüngeren das ART-induzierte Risiko für einen Knochenmineraldichteverlust und eine Reduktion der Nierenfunktion vermindern. Bei der Verwendung von ABC sollte der Nutzen mit dem potenziell erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen abgewogen werden [DHSS 2022].

Im Vergleich zu den Medikamenten der ersten Generation sind die modernen Therapien nicht nur besser bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit, sondern auch mit vereinfachten Einnahmemodalitäten verbunden. Die Zeit der hohen Anzahl von Tabletten mit unterschiedlichen Einnahmemodalitäten (z. B. nüchtern/nicht nüchtern) ist vorbei und insbesondere STR vereinfachen das Therapieschema [DAIG et al. 2020a, EACS 2022].

PI sind im Vergleich zu NNRTI und INSTI der ersten Generation weniger anfällig für Resistenzen. Unter geboosterten PIs werden bei therapienaiven Patient:innen nur sehr selten Resistenzen beobachtet, die genetische Barriere ist sehr hoch. Geboosterte PI sind

im Vergleich zu INSTI jedoch aufgrund des Boosters mit einem höheren Interaktionspotenzial mit anderen Medikamenten assoziiert (s. Kapitel 6). Hohe Resistenzbarrieren bieten auch die Zweitgenerations-INSTI BIC und DTG. Die INSTI haben den Vorteil, dass sie die Viruslast sehr schnell senken und damit das Fenster, in dem sich eine Resistenz überhaupt bilden kann, klein ist. Die Hypothese, dass unter INSTI das Risiko eines IRIS erhöht ist, konnte nicht bestätigt werden [Kityo et al. 2018]. *In-vitro*-Daten zeigen, dass die Resistenzbarriere sowohl von BIC als auch von DTG gegenüber den INSTI der ersten Generation (EVG und RAL) höher ist (Abbildung 3) [Andreatta et al. 2018, Tsiang et al. 2016].

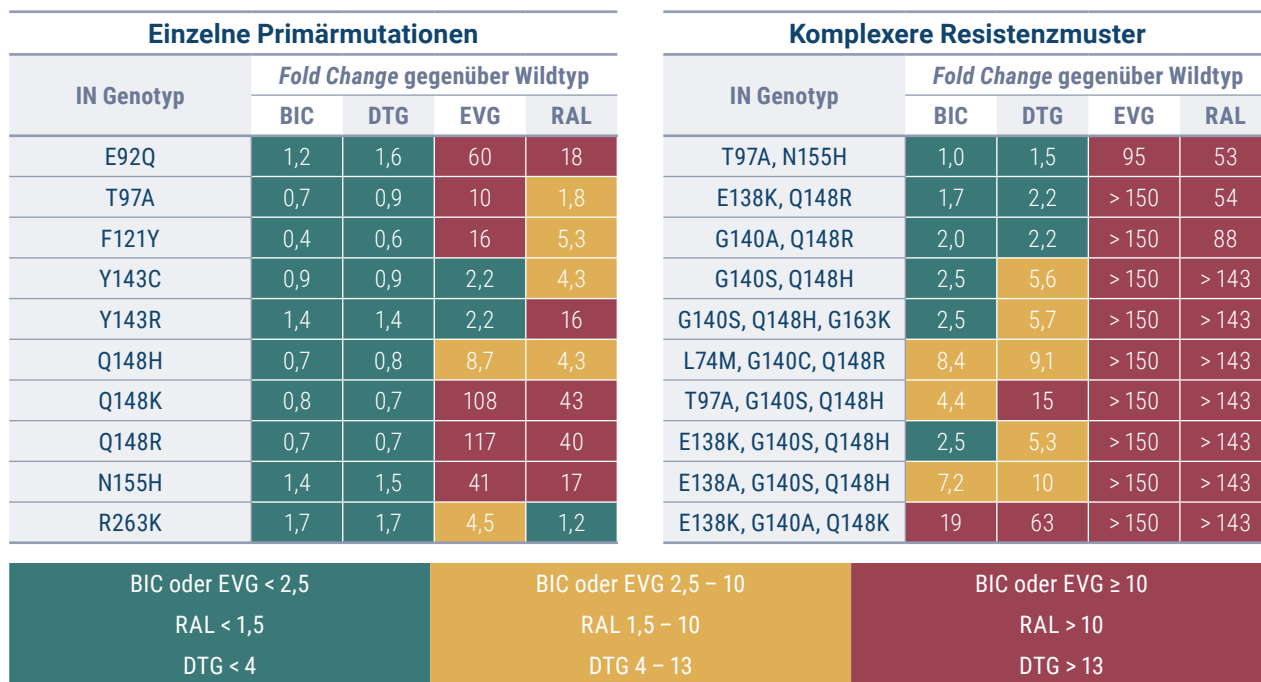


Abbildung 3: Resistenzprofil von BIC, DTG, EVG und RAL (*In-vitro*-Daten); modifiziert nach [Andreatta et al. 2018, Tsiang et al. 2016].

Klinische Studien bestätigen die hohe Resistenzbarriere von BIC und DTG bei therapienaiven Patient:innen. Dies zeigt u. a. die gepoolte Auswertung der Fünf-Jahres-Daten der zwei randomisierten, doppelt verblindeten, aktiv kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudien 1489 und 1490, in denen therapienaive Menschen mit HIV zunächst entweder mit BIC/FTC/TAF (Baseline n = 634) oder einem DTG-basierten Tripelregime (Baseline n = 640) therapiert worden waren. Primärer Endpunkt war der Anteil Erwachsener mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien in Woche 48. Nach

Woche 144 hatten alle therapierten Patient:innen die Möglichkeit in einer 96-wöchigen, unkontrollierten *Open-Label*-Verlängerungsphase mit BIC/FTC/TAF weiter therapiert zu werden. Bei Patient:innen, die ursprünglich auf BIC/FTC/TAF randomisiert wurden, entwickelte sich über den gesamten Beobachtungszeitraum von 240 Wochen keine Resistenz. Dabei umfasste diese endgültige, im Protokoll als Endpunkt nicht explizit vordefinierte Resistenzanalyse Teilnehmer:innen mit bestätigter HIV-1-RNA ≥ 200 Kopien/ml oder ≥ 200 Kopien/ml bei der letzten Visite, mit

keiner Resuppression der HIV-1-RNA auf < 50 Kopien/ml während der Einnahme des Studienmedikaments [Sax et al. 2022]. Auch die Drei-Jahres-Daten der Phase-III-Zulassungsstudien GEMINI I und II zur Anwendung von DTG/3TC (doppelblinde Phase bis Woche 96, anschließend bis Woche 148 unverblindet) deuten auf eine hohe Resistenzbarriere hin: Innerhalb von drei Jahren entwickelte lediglich ein Studienteilnehmer zwei Resistenzen (M184V in Woche 132 und R263R/K in Woche 144) und diese Resistenzentwicklungen wurden auf eine vermutliche Nicht-Adhärenz zurückgeführt [Cahn et al. 2022].

Für eine dauerhaft erfolgreiche Behandlung der HIV-Infektion muss die ART zuverlässig eingenommen werden, um so dem Risiko eines Therapieversagens mit Resistenzentstehung entgegenzuwirken. Eine nicht ausreichende Adhärenz ist der häufigste Grund für einen Anstieg der Viruslast. Verschiedene Faktoren beeinflussen bzw. verschlechtern dabei die Adhärenz von Patient:innen mit HIV und laut einer Meta-Analyse

sind Vergessen, Reisen, Beschäftigtsein sowie Änderungen in der Alltagsroutine die vier wichtigsten Faktoren [Shubber et al. 2016]. Daher sollte bei der initialen Auswahl der HIV-Therapie oder im Falle der Therapieumstellung auf ein Regime ein- oder umgestellt werden, das eine große *Forgiveness* erlaubt, sodass es auch bei eventuell vorübergehend schlechterer Adhärenz nicht zu einem Therapieversagen mit Resistenzentwicklung kommt. So scheinen auch bei einer geringeren Adhärenz der Patient:innen INSTI-basierte Regime mindestens so gute virologische Suppressionsraten zu liefern wie z. B. PI- oder NNRTI-basierte Regime. In einer kanadischen Kohorte war unter INSTI-basierten Regimes ein Adhärenzlevel von 69 % notwendig, um bei mehr als 90 % der eingeschlossenen Menschen mit HIV eine Viruslast < 200 Kopien/ml zu erreichen. Bei PI- und NNRTI-basierten Regime waren mit 96 % und 98 % deutlich höhere Adhärenzlevel nötig [Stover et al. 2021]. Dies demonstriert die Robustheit INSTI-basierter Regime und der damit einhergehenden *Forgiveness* [Stover et al. 2021].

3 PRÄVENTION DER HIV-ÜBERTRAGUNG AUF ANDERE PERSONEN

Es wird heutzutage davon ausgegangen, dass HIV bei nicht nachweisbarer Viruslast (< 50 Kopien/ml) im Blut bei sexuellen Kontakten nicht mehr übertragen werden kann – dies stellt die Grundlage des Prinzips „nicht nachweisbar = nicht übertragbar“ dar. Inzwischen geht man davon aus, dass auf ein Kondom verzichtet werden kann, solange folgende Bedingungen erfüllt sind:

- Die antiretrovirale Therapie wird durch den HIV-infizierten Menschen eingehalten und die Wirksamkeit wird regelmäßig kontrolliert,
- die Viruslast liegt seit mindestens sechs Monaten unter der Nachweisgrenze und
- es bestehen keine Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern [Vernazza et al. 2008].

Sowohl in randomisierten als auch in Beobachtungsstudien mit Paaren, bei denen ein:e Partner:in HIV-positiv

und der:die andere HIV-negativ war (sog. diskordante Paare), wurde bei ungeschütztem Sex kein einziger Fall einer Virustransmission beobachtet, wenn die Viruslast des:der HIV-positiven Partner:in unter der Nachweisgrenze lag [Bavinton et al. 2018, Cohen et al. 2016, Cohen et al. 2011, Rodger et al. 2019, Rodger et al. 2016]. Durch die Einnahme einer wirksamen ART ist auch das Transmissionsrisiko schwangerer Frauen auf ihr Ungeborenes minimal [Townsend et al. 2008].

In solchen Szenarien kann eine rasche Absenkung der Viruslast im Blut notwendig sein. Zulassungsstudien zeigen, dass INSTI eine raschere Senkung der Viruslast erreichen können [Clotet et al. 2014, Markowitz et al. 2007, Rockstroh et al. 2013, Walmsley et al. 2015], sodass die Zeit bis zum Erreichen einer HIV-Viruslast < 50 Kopien/ml für INSTI-basierte Regime im Vergleich zu anderen ART kurz ist [Cahn et al. 2020, Cahn et al. 2022, Gallant et al. 2017, Raffi et al. 2013, Sax et al. 2017, Veil et al. 2020]. Der Beginn einer wirk-

samen ART schnellstmöglich nach HIV-Diagnose kann zu einer Reduktion von HIV-Neuinfektionen beitragen und die Anbindung der Patient:innen an das Gesundheitssystem verbessern. Die Deutsch-Österreichische Leitlinie empfiehlt daher die Einleitung einer ART so rasch wie möglich, spätestens binnen weniger Wochen [DAIG et al. 2020a]. In der internationalen EACS-Leitlinie wird auf die Möglichkeit eines Beginns der ART am Tag der Diagnosestellung hingewiesen (*Rapid Start*) [EACS 2022]. Bei noch nicht vorliegender HIV-Umfeld-Diagnostik (Immunstatus, Viruslast, Hepatitis-B-Koinfektion, Resistenzbestimmung etc.) sollte ein Regime mit einer hohen Barriere gegenüber Resistenzentwicklung, geringer Toxizität, Anti-HBV-Wirkung und einer niedrigen Rate von Medikamenten-Interaktionen gewählt werden. Die Deutsch-Österreichische Leitlinie empfiehlt für einen *Rapid Start* eine Kombination aus TDF oder TAF, FTC und entweder BIC, DTG oder DRV/b. ABC darf ohne erfolgte HLA-B*57:01-Diagnostik wegen potenziell letaler Hypersensitivitäten nicht eingesetzt werden und kommt daher für einen sofortigen ART-Beginn nicht infrage [DAIG et al. 2020a]. Eine aktuelle Publikation zeigt, dass die Erfolgsrate des *Rapid Start* im Gegensatz zu einem verzögerten Start generell vergleichbar ist, aber

durch die Wahl des ART-Regimes beeinflusst werden kann: Die Übertragungsrate von Resistenzen gegen PI und v. a. NNRTI ist höher als die einer Resistenz gegen INSTI. Damit assoziiert war auch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Versagens im Rahmen des *Rapid Starts* bei NNRTI- und PI-basierten im Vergleich zu INSTI-basierten Regimes [Bavaro et al. 2022]. Zusätzlich zeigen INSTI-Regime auch eine schnellere Senkung der Viruslast und haben den Vorteil einer besseren Verträglichkeit und eines geringeren Interaktionspotenzials [EACS 2022].

Mehrere Studien untersuchten die Möglichkeit eines *Rapid Starts* mit BIC/FTC/TAF [Al-Hayani et al. 2022, Camici et al. 2022, Camici et al. 2021]. Eine in den USA monozentrisch über 48 Wochen durchgeführte Studie untersuchte den unverzüglichen Start von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu einer konventionellen Therapieinitiierung im Zeitraum von 2018 bis 2020. Hier war ein *Rapid Start* mit BIC/FTC/TAF mit einer reduzierten Zeit zwischen Diagnose und Virus-Suppression assoziiert. Die Zeit bis zum Erreichen einer HIV-Viruslast < 50 Kopien/ml konnte von 187 Tagen in der Standardgruppe auf 28 Tage in der BIC/FTC/TAF-Gruppe reduziert werden [Zupelli et al. 2020].

4 PROTEKTION DES IMMUNSYSTEMS

Die wesentliche Folge einer HIV-Infektion liegt in der direkten und indirekten Schädigung des Immunsystems und dem nachfolgenden Auftreten von opportunistischen Infektionen. Während früher aufgrund der bekannten Toxizität mit dem Beginn der ART gewartet wurde, bis das Immunsystem sich verschlechterte und die CD4-Zellzahl auf einem niedrigeren Niveau war, gilt heute, dass bei allen Patient:innen mit HIV-Infektion eine ART erfolgen soll, unabhängig von CD4-Zellzahl oder Viruslast. Dieser Paradigmenwechsel ist auf die Veröffentlichung der Daten aus der START-Studie im Jahr 2015 zurückzuführen. In die Studie wurden 4.685 HIV-Infizierte mit noch sehr gutem Immunstatus (mehr als 500 CD4-Zellen/ μ l) in zwei Studienarme randomisiert. Die eine Hälfte begann sofort mit einer ART und bei der anderen Gruppe wurde gewartet, bis die CD4-Zellen unter den Schwellenwert von 350/ μ l

sanken. Die Ergebnisse waren eindeutig: Die Gruppe, bei der sofort mit der ART begonnen wurde, entwickelte weniger AIDS-definierende sowie weniger schwerwiegende nicht AIDS-definierende Ereignisse [INSIGHT START Study Group et al. 2015]. Darüber hinaus kam es zu einer Senkung des Risikos schwerer bakterieller Infektionen [O'Connor et al. 2017]. Es gibt daher inzwischen keinen Zweifel mehr an der Indikation einer ART und daran, dass allen Patient:innen unabhängig von Immunstatus und Viruslast eine Therapie empfohlen werden sollte. Lediglich in Sonderfällen, wie z. B. bei *Elite Controllern* (Menschen, bei denen die Viruslast ohne Therapie unterhalb der Nachweisgrenze liegt), ist eine Verzögerung der Therapie noch vertretbar [DAIG et al. 2020a]. Die Dringlichkeit einer ART erhöht sich, je niedriger die CD4-Zellzahl ist. Unterhalb von 200 CD4-Zellen/ μ l, eines entscheidenden Schwel-

lenwerts, der etwa vier bis zwölf Jahre nach der Primärinfektion erreicht wird, steigt ohne ART das Risiko AIDS-definierender Erkrankungen, wie z. B. opportunistischer Infektionen, deutlich an [DAIG et al. 2020a]. Der Anteil der Patient:innen, bei denen die HIV-Infektion mit oft schon weit fortgeschrittenem Immundefekt festgestellt wird (*Late Diagnosed*), ist in Deutschland weiterhin konstant hoch. So wurden im Jahr 2021 etwa 33 % der HIV-Neuinfektionen (N = 800) erst mit einem fortgeschrittenen Immundefekt und 18 % erst mit dem Vollbild AIDS (N = 430) diagnostiziert [RKI 2022]. Hinsichtlich des virologischen Erfolgs zeigen sich bei dieser Personengruppe zwar keine relevanten Unterschiede zwischen INSTI- und PI-basierten ART-Regimes, der virologische Erfolg zeigte sich unter INSTI jedoch schneller als unter PI [Schuettfort et al. 2021]. Die Deutsch-Österreichische Leitlinie macht keine spezifischen Vorgaben für die Auswahl der Substanzen, ein rascher Therapiestart (s. Kapitel 3) erscheint in dieser Population jedoch sinnvoll.

Auch bei erfolgreich therapierten Menschen mit HIV ist die systemische Immunaktivierung im Vergleich zu Personen ohne HIV erhöht [Schouten et al. 2014]. Eine chronische systemische Inflammation erhöht nicht nur das Risiko für die Entwicklung von Komor-

biditäten, wie z. B. Krebs und Diabetes [Borges Á et al. 2013, Brown et al. 2010, Hoenigl et al. 2019], sondern erhöht auch das Mortalitätsrisiko [Tien et al. 2010]. Aufgrund der vorzeitigen und vermehrten Entwicklung von Komorbiditäten bei Menschen mit HIV [Marcus et al. 2020] ist der medizinische Bedarf hoch, diesem Trend entgegenzuwirken. Ein rascher HIV-Therapiebeginn ist mit einer stärkeren Reduktion der Immunaktivierung assoziiert [Baker et al. 2017], sodass diese Daten noch einmal die Empfehlung für einen möglichst raschen Start der ART bestärken. Aber auch hier spielt eine hohe Therapieadhärenz eine wesentliche Rolle. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass jede 10%ige Erhöhung der ART-Adhärenz mit einer Reduktion der inflammatorischen Biomarker IL-6, D-Dimer und sCD14 um jeweils 15, 11 und 3 % einherging [Castillo-Mancilla et al. 2018]. Neben einer optimalen ART kommt der Lebensstilberatung für die Minderung von Inflammation und die Verhinderung von Begleiterkrankungen eine zentrale Rolle zu. Körperliche Aktivität [Bonato et al. 2017], gesunde Ernährung [Chrysohoou et al. 2004] und Rauchentwöhnung [Poudel et al. 2021] sind alles wesentliche Faktoren, die sich positiv auf inflammatorische Marker auswirken und so potenziell der Entstehung von Begleiterkrankungen entgegenwirken können.

5 PERSONENZENTRIERTER ANSATZ

Während sich die Therapie früher am Virus orientierte, steht in der heutigen Zeit der Mensch im Fokus. So ist ein personenzentrierter Ansatz wichtig, um den individuellen Herausforderungen und Charakteristika der jeweils betroffenen Menschen gerecht zu werden und dadurch einen nachhaltigen Behandlungserfolg und eine langfristige Gesundheit mit guter Lebensqualität zu erreichen. Zu den wesentlichen Faktoren, die von Behandler:innen berücksichtigt werden sollten, gehören neben Alter, Geschlecht, Krankenvorgeschichte und Ergebnissen von Laboruntersuchungen der Menschen mit HIV auch Lebensstil, gleichzeitig stattfindender Drogengebrauch, etwaige Komorbiditäten, Komedikationen, mögliche Medikamenten-Interaktionen, Patient:innenwunsch, Partnerschaft, Wunsch nach Familie, die Bereitschaft mit einer HIV-Therapie

zu starten sowie der sozioökonomische Hintergrund und die Alltagsroutine. Diese Faktoren sind nicht statisch und können sich im Laufe des Lebens ändern, sodass über die gesamte Lebensdauer eine kontinuierliche Betreuung der Patient:innen notwendig ist – inklusive einer regelmäßigen, idealerweise jährlichen Hinterfragung der aktuellen HIV-Therapie (nicht nur bei Therapieversagen). So sollte routinemäßig geprüft werden, ob die Therapie noch optimal den Lebensanforderungen der Patient:innen entspricht [Rockstroh et al. 2022].

Einnahmemodalität

Nach aktuellem Stand muss eine ART lebenslang und regelmäßig eingenommen werden. Die Einnahme sollte daher so bequem wie möglich und auf die individuelle

Situation der Person mit HIV angepasst sein. Während frühere Therapieregime mit bis zu 20 Tabletten am Tag einhergingen, sind heutzutage einmal täglich einzunehmende STR die Regel und sollten bei der Behandlung bevorzugt eingesetzt werden. Diese sind im Vergleich zu MTR mit einer höheren Adhärenz sowie einer verbesserten Wirksamkeit verbunden [Clay et al. 2018]. Um Anlässe zur Stigmatisierung und die Wahrscheinlichkeit der Offenlegung des HIV-Status zu reduzieren, sollte auf eine geringe Tablettengröße und Einnahmemodi ohne zusätzliche Nahrungsaufnahme geachtet werden, die sich gut mit dem Alltag der meisten Menschen mit HIV vereinbaren lassen. Kleinere Tabletten sind zudem leichter zu schlucken und werden von Patient:innen bevorzugt [Parraga Acosta et al. 2022]. Für bestimmte Personen kann es sinnvoll sein, eine injizierbare ART in Betracht zu ziehen, z. B. wenn die regelmäßige orale Einnahme von Medikamenten nicht möglich bzw. mit dem Alltag schwierig zu vereinbaren ist. Neben Personen mit Schluckbeschwerden sollte hier auch an Schichtarbeiter gedacht werden oder an Menschen mit häufigem Zeitzone Wechsel (z. B. Pilot:innen oder Reisebegleiter:innen). Auch bei Menschen, die sich eine gemeinsame Unterkunft mit vielen anderen teilen und ihre Medikamente nicht offen lagern wollen, kann eine Therapie mit Depot-Spritzen infrage kommen. Seit 2021 ist mit der CAB+RPV-Therapie ein entsprechendes langwirksames ART-Regime auf dem Markt. In der Erhaltungsphase sind die Wirkstoffe alle zwei Monate zu injizieren [Fachinfo-Service 2022]. Die Therapie muss regelmäßig und in bestimmten zeitlichen Abständen in der ärztlichen Praxis verabreicht werden und die Einhaltung der Termine ist Voraussetzung für die Behandlung und ihren Erfolg.

Ältere Patient:innen

Dank der Fortschritte in der Therapie haben Menschen mit HIV heutzutage eine vergleichbare Lebenserwartung wie solche ohne HIV. Dies führt dazu, dass der Anteil der älteren Patient:innen mit HIV zunimmt. In Deutschland sind bereits jetzt etwa 50 % der Personen, die mit HIV leben, über 50 Jahre alt [RKI 2022]. Mit zunehmendem Alter erhöht sich somit der Anteil der HIV-Patient:innen mit altersbedingten Komorbiditäten, wie z. B. Herz- und Nierenerkrankungen [Pelchen-Matthews et al. 2018], und damit auch der potenziellen Begleitmedikation [Courlet et al. 2019]. Eine geeignete HIV-

Therapie in höherem Lebensalter sollte daher möglichst wenig Potenzial für Interaktionen (s. Kapitel 6) aufweisen und möglichst keine Nebenwirkungen haben. Moderne INSTI-haltige Therapien sind für den langfristigen Einsatz dank geringer Nebenwirkungen und Interaktionen besonders geeignet. Es muss jedoch sichergestellt sein, dass der Wechsel auf eine neue Therapie nicht mit einem Verlust der Virussuppression oder neuen Sicherheitsbedenken einhergeht. Eine aktuell publizierte Studie zeigt, dass der Wechsel von einem boosterhaltigen Regime auf BIC/FTC/TAF eine wirksame, langfristige Option für virologisch supprimierte Erwachsene ≥ 65 Jahre darstellt. Das mediane Alter der Patient:innen lag bei 69 Jahren und diese nahmen im Median drei Komedikationen ein, in erster Linie für kardiovaskuläre und gastrointestinale Erkrankungen. Die Ergebnisse nach 96 Wochen Beobachtungszeit zeigten, dass eine Umstellung von einem interaktionsträchtigen, boosterhaltigen Regime auf BIC/FTC/TAF mit einem Erhalt der Virussuppression einherging und zudem mit einem günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil verbunden war [Maggiolo et al. 2022]. Es sollte daher insbesondere bei älteren Menschen mit HIV und Komorbiditäten überprüft werden, ob das alte Therapieregime noch für die aktuelle Lebenssituation geeignet oder ob ein Wechsel sinnvoll ist. Um eine optimale medizinische Versorgung dieser Personengruppe zu gewährleisten, sollte hier auch immer ein regelmäßiger Austausch zwischen HIV-Schwerpunktpraxis und anderen Behandler:innen erfolgen.

Frauen

Frauen werden in Deutschland nicht zu den Risikogruppen für eine HIV-Infektion gezählt, sodass in der ärztlichen Praxis oft das Bewusstsein gering ist und nicht an HIV gedacht wird. In Deutschland sind jedoch ca. 20 % der Menschen, die mit HIV leben, weiblich [RKI 2022]. Frauen sind in den Zulassungsstudien für ART häufig unterrepräsentiert, weshalb nur limitierte Daten zum Einsatz neuer HIV-Medikamente bei dieser Personengruppe vorliegen. Im Allgemeinen haben Studien bisher zwar keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit von ART aufgezeigt, doch sind bei der Auswahl der ART verschiedene frauenspezifische Parameter zu beachten. So gilt es zu berücksichtigen, dass einige ART Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie aufweisen. Bei der Verordnung hormoneller Kontrazeptiva

sowie zu Beginn einer ART sollte beispielsweise auf das Risiko eines unzureichenden kontrazeptiven Schutzes aufgrund von Interaktionen der ART mit den Hormonen hingewiesen werden. Wenn möglich sollte eine interaktionsarme Kombination gewählt werden. Diese gilt auch für Frauen in den Wechseljahren, die aufgrund von peri- und postmenopausalen Beschwerden eine Hormonersatztherapie erhalten [DAIG et al. 2020a, DHSS 2022]. Eine HIV-Infektion stellt generell keine Kontraindikation für eine Hormonersatztherapie dar. Im Gegenteil, Frauen mit HIV könnten sogar von der knochenstärkenden Wirkung dieser Therapie profitieren. Die Entscheidung für oder gegen eine Hormonersatztherapie sollte daher auf individueller Basis für die Patientin geprüft werden [King et al. 2021].

Ein weiterer wesentlicher Aspekt bei der Behandlung von Frauen mit HIV ist die Frage nach der Familien-

planung. Bei einer wirksamen HIV-Therapie kann der Erreger sexuell nicht übertragen werden [Rodger et al. 2016], sodass der Kinderwunsch auf natürlichem Weg erfüllt werden kann. Durch eine frühzeitig eingesetzte ART kann die Mutter-Kind-Transmissionsrate auf < 1 % reduziert werden [Townsend et al. 2014]. Bei neu diagnostizierter HIV-Infektion während der Schwangerschaft sollte daher rasch mit einer Therapie begonnen werden. Theoretisch stehen für die ART in der Schwangerschaft Medikamente aus allen Substanzklassen zur Verfügung. Allerdings sind die meisten antiretroviralen Medikamente nicht für den Einsatz in der Schwangerschaft zugelassen und die begrenzten klinischen Erfahrungen lassen noch keine abschließende Nutzen-Risiko-Abschätzung zu. Abbildung 4 zeigt die von der Deutsch-Österreichischen Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft empfohlenen Substanzen und ihre Dosierung für die Erstlinientherapie [DAIG et al. 2020b].

Kombinationspartner 1	Kombinationspartner 2
Nukleosid-/Nukleotidkombinationen	NNRTI
<p>Empfohlen: TDF/FTC 300 mg/200 mg Fixkombination 1 x tgl.</p> <p>ABC¹/3TC 600 mg/300 mg Fixkombination 1 x tgl.</p> <p>Alternativ: AZT/3TC 300 mg/150 mg Fixkombination 2 x tgl.</p> <p>oder 250 mg + 150 mg Einzelsubstanzen 2 x tgl.</p>	<p>Empfohlen: RPV² 25 mg (+TDF/FTC als STR) 1x tgl.</p> <p>Alternativ: NVP³ 200 mg 2x tgl.</p>
+	oder
	Proteaseinhibitoren
	<p>Empfohlen: DRV 600 mg + RTV 100 mg 2 x tgl.</p> <p>Alternativ: ATV 300 mg + RTV 100 mg 1x tgl. LPV/r⁴ 400/100 mg Fixkombination 2 x tgl.</p>
	oder
	Integraseinhibitoren
	<p>Empfohlen: RAL 400 mg 2 x tgl. DTG⁵ 50 mg 1 x tgl.</p>

Abbildung 4: Empfohlene Substanzen und ihre Dosierung für die Erstlinientherapie in der Schwangerschaft; modifiziert nach [DAIG et al. 2020b].

¹ABC nur, wenn Patientin HLA-B*57:01-negativ. Vorsichtiger Einsatz bei Ausgangsviruslast > 100.000 Kopien HIV-RNA/ml, wenn nicht in Kombination mit DTG.

²Nicht bei Ausgangsviruslast > 100.000 Kopien HIV-RNA/ml.

³Dosierung in den ersten 2 Wochen 1 x 200 mg, dann 2 x 200 mg, zu anderen Dosierungen (400 mg XR 1 x täglich) liegen in der Schwangerschaft keine Daten vor. Besondere Gefahr der Hepatotoxizität bei CD4-Zellen > 250/µl vor Therapiebeginn.

⁴r: Ritonavir.

⁵Erst ab der 8. Schwangerschaftswoche.

6 ABNAHME VON MEDIKAMENTEN-INTERAKTIONEN

Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen ART und Begleitmedikamenten sind häufig und können zu einer erhöhten oder verringerten Medikamentenexposition führen und so die Wirksamkeit von ART oder Komedikation herabsetzen oder das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen. Besonders das Prinzip der Boosterung birgt vielfältige Interaktionsrisiken.

Bei einer Analyse von 453 Patient:innen unter ART in Deutschland zeigte sich, dass 30,5 % der Betroffenen im Alter von 50 – 59 Jahren mehr als vier Komedikationen einnahmen, in der Gruppe der Über-60-Jährigen waren es sogar 44,6 % [Funke et al. 2021]. Im Jahr 2017 waren Steroide, Kontrazeptiva, Immunsuppressiva und Gerinnungshemmer die am häufigsten mitverordneten Arzneimittel, die mit HIV-Medikamenten in Wechselwirkung treten können [Stellbrink et al. 2019]. Neben den ordnungspflichtigen Medikamenten sollte auch immer an frei verkäufliche Medikamente, inklusive Pflanzenextrakte und Nahrungsergänzungsmittel, gedacht werden, die von Menschen mit HIV potenziell eingenommen werden. So sollte z. B. auf das pflanzliche Antidepressivum Johanniskraut wegen potenzieller Interaktionen grundsätzlich verzichtet werden. Eine regelmäßige Nachfrage bei den Patient:innen, ob sich an der Medikation und den Nahrungsergänzungsmitteln etwas geändert hat, ist wichtig, und bei Neubeginn oder Änderungen einer notwendigen Begleitmedikation oder einer ART sollten immer die Interaktionen geprüft werden [DAIG et al. 2020a]. Die Website der *Liverpool HIV Pharmacology Group* (<https://www.hiv-druginteractions.org/>) bietet hierzu eine umfangreiche Datenbank und aktuelle Meldungen zu Medikamenten-Interaktionen mit HIV-Medikamenten. In der Leitlinie der EACS ist ebenfalls eine Vielzahl an Interaktionstabellen zu finden, die bei der Auswahl des richtigen Medikaments helfen können [EACS 2022].

Gerade bei älteren Patient:innen mit Polypharmazie sowie bei solchen mit psychiatrischer Medikation oder Opioid-Ersatzstoffen ist die Beachtung der Interaktionen wichtig, da neben Wirkverlust der ART auch verstärkte Nebenwirkungen vermieden werden sollten. Insbesondere Patient:innen mit interaktionsträchtiger ART (v. a. geboosterte Regime) sind über mögliche Wechselwirkungen aufzuklären und unter Umständen, z. B. bei nicht verzichtbarer interaktionsträchtiger Begleitmedikation, sollte über einen Wechsel des ART-Regimes nachgedacht werden [DAIG et al. 2020a]. Moderne ART ohne Booster weisen nur selten Interaktionen mit häufig eingesetzten Komedikationen, wie z. B. kardiovaskulären, neurologischen oder metabolischen Medikamenten auf [EACS 2022]. So bestehen z. B. bei der Gabe von BIC/FTC/TAF nur wenige Kontraindikationen gegenüber Johanniskraut oder Rifampicin und bei der Gabe von DTG/3TC eine Kontraindikation gegenüber Fampridin. Weitere, starke Interaktionen können kontrolliert werden, indem die DTG-Dosis durch eine zusätzliche Gabe von 50 mg DTG zwölf Stunden später verdoppelt wird (z. B. in Kombination mit Rifampicin, Johanniskraut, Etravirin, Efavirenz, Nevirapin, Tripranavir, Carbamazepin) [Fachinfo-Service 2022]. Ein sehr niedriges Interaktionspotenzial besteht auch für RAL [Rizk et al. 2014], weswegen dieses Medikament vor allem bei vulnerabler Komedikation (Chemotherapien, Tuberkulostatika etc.) in Betracht gezogen werden kann. Unter Umständen sind ungünstige Kombinationen von ART und Begleitmedikation aufgrund fehlender Alternativen unvermeidbar. In diesen Fällen ist eine Überwachung möglicher Nebenwirkungen und ein engmaschiges Monitoring der Medikamentenspiegel anzuraten [Hoffmann, Rockstroh 2021].

7 VERBESSERTER LEBENSQUALITÄT

Die Gesundheitssysteme haben ihre Möglichkeiten, eine HIV-Infektion zu diagnostizieren, zu behandeln und zunehmend auch behandelte Menschen mit HIV unter der Nachweisgrenze zu halten, deutlich verbessert. Trotz dieser Fortschritte berichten Menschen mit HIV über eine höhere Belastung durch Multimorbidität und eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zu Menschen ohne HIV. Stigmatisierung und Diskriminierung verstärken diese Unterschiede noch. Eine globale, multidisziplinäre Gruppe von HIV-Expert:innen hat deshalb eine Konsenserklärung erarbeitet, in der die wichtigsten Schlüsselprobleme aufgezeigt werden, die von den Gesundheitssystemen adressiert werden müssen. Dies soll dabei helfen, Menschen mit HIV während ihres gesamten Lebens eine integrierte, personenzentrierte Gesundheitsversorgung anbieten zu können. Der Zugang zu einer effektiven ART ist zwar nach wie vor wichtig, sollte aber lediglich als ein Baustein bei der multidisziplinären Behandlung von Menschen mit HIV betrachtet werden. Eine Verbesserung der Lebensqualität hat das Potenzial, die Therapieadhärenz, die Anbindung an das Gesundheitssystem und letztlich auch die klinischen Ergebnisse zu verbessern. Lazarus *et al.* fordern daher in ihrer Konsensuserklärung, dass die selbstberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität als zentraler Parameter bei der klinischen Behandlung von Patient:innen anerkannt wird. Verschiedene Aspekte können die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Menschen mit HIV beeinflussen. Hierzu gehören beispielsweise sowohl körperliche, kognitive, psychologische, soziale, funktionale als auch spirituelle Komponenten. Insbesondere nichtkörperliche Aspekte können in einer Routineversorgung, die sich hauptsächlich auf Laborergebnisse konzentriert, leicht übersehen werden [Lazarus *et al.* 2021]. Daher gewinnen PROs zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zunehmend an Bedeutung. Neben generisch anwendbaren Fragebögen (z. B. SF-36, WHOQOL-BREF, EQ-5D-3L) kommen auch PROs zum Einsatz, die sich HIV-spezifischen

Aspekten widmen. Mithilfe des MOS-HIV-Fragebogens kann z. B. das physische und psychische Wohlbefinden über verschiedene Domänen (u. a. allgemeiner Gesundheitszustand, Schmerzen, körperliche Leistungsfähigkeit, Rollenerfüllung, soziale Funktionsfähigkeit, mentale Gesundheit, Lebensqualität) abgefragt werden [Wu *et al.* 1997]. Da sich auch Stigmatisierung negativ auf die Lebensqualität von Menschen mit HIV auswirken kann, haben einige validierte Fragebögen, wie z. B. der PROQOL-HIV, eine Unterskala zur Erfassung des Stigmas aufgenommen. Der PROQOL-HIV erfasst zudem den Einfluss einer ART auf die Lebensqualität [Duracinsky *et al.* 2012]. Die Implementation der Erfassung patient:innen-zentrierter Lebensqualitätsmerkmale bleibt allerdings noch eine Herausforderung für den klinischen Alltag. Bisher gibt es keinen Konsens, welche Fragebögen in der Praxis am besten angewandt werden und wie häufig. Entscheidend ist vor allem eine offene Kommunikation mit den Patient:innen. Menschen mit HIV sollten ermutigt werden, aktiv ihre Sorgen und offene Fragen im ärztlichen Gespräch zu thematisieren, damit so physische und emotionale Bedürfnisse berücksichtigt werden können. Die aktive Einbindung von Menschen mit HIV in Behandlungsentscheidungen kann eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreichen und ein Therapiewechsel kann sich in vielen Fällen positiv auswirken. So zeigte eine Meta-Analyse, dass der Wechsel von MTR auf STR nicht nur mit einer verbesserten Adhärenz assoziiert ist, sondern auch mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergeht [Clay *et al.* 2018]. Auch zwischen verschiedenen STR scheinen Unterschiede zu bestehen. So war BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/3TC/DTG mit weniger störenden Symptomen, wie z. B. Übelkeit und Erbrechen, wie auch Schlafstörungen assoziiert [Wohl *et al.* 2018]. Die Erfassung von PROs kann also unter Umständen dabei helfen, aus verschiedenen hoch wirksamen ART-Kombinationen die bestpassende für die Patient:innen auszuwählen.

8 FAZIT

Die Versorgung von Menschen mit HIV entwickelt sich stetig weiter. Die rasch einsetzende, anhaltende Virussuppression mittels ART ist die notwendige Therapievoraussetzung, stellt heutzutage jedoch nur einen Baustein im Rahmen einer lebenslangen, patient:innenzentrierten Betreuung hin zu einem nachhaltigen Behandlungserfolg dar. Die Behandlung mit den zur Verfügung stehenden modernen und sehr effektiven Therapien sollte sich dabei immer an den individuellen Bedürfnissen der Betroffenen orientieren. In den meisten Fällen entsprechen INSTI-haltige STR

den komplexen Erwägungen der Substanzauswahl am besten. Eine regelmäßige, patient:innenzentrierte Betrachtung und Hinterfragung von sich in Veränderung befindenden Lebensumständen ermöglicht dabei, unter Umständen notwendige Therapieoptimierungen zeitnah durchzuführen. So kann in jeder Lebensphase der bestmögliche Therapieerfolg angestrebt werden. Dies ist ein wichtiger Baustein, um in einer ganzheitlichen, nachhaltigen Behandlung für alle Patient:innen die bestmögliche Lebensqualität zu erreichen.

9 LITERATUR

- Al-Hayani AWM**, Carrillo I, Cabello A, et al. Starting antiretroviral therapy (ART) at the first HIV-specialist appointment with or without baseline laboratory data with BIC/FTC/TAF (the BIFAST study). *AIDS* 2022, Montreal, 2022
- Andreatta K**, Chang S, Martin R, et al. Integrase inhibitor resistance selections initiated with drug resistant HIV-1 CROI. Boston, 04. – 07.03.2018
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration**. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* 2017;4(8):e349 – e56
- Baker JV**, Sharma S, Grund B, et al. Systemic inflammation, coagulation, and clinical risk in the START trial. *Open Forum Infect Dis* 2017;4(4):ofx262
- Bavaro DF**, De Vito A, Pasculli G, et al. Early versus delayed antiretroviral therapy based on genotypic resistance test: Results from a large retrospective cohort study. *J Med Virol* 2022;94(8):3890 – 9
- Bavinton BR**, Pinto AN, Phanuphak N, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet HIV* 2018;5(8):e438 – e47
- Bonato M**, Galli L, Passeri L, et al. A pilot study of brisk walking in sedentary combination antiretroviral treatment (cART)-treated patients: benefit on soluble and cell inflammatory markers. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):61
- Borges ÁH**, Silverberg MJ, Wentworth D, et al. Predicting risk of cancer during HIV infection: the role of inflammatory and coagulation biomarkers. *Aids* 2013;27(9):1433 – 41
- Brown TT**, Tassiopoulos K, Bosch RJ, et al. Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *Diabetes Care* 2010;33(10):2244 – 9
- Cahn P**, Madero JS, Arribas JR, et al. Durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral treatment-naive adults with HIV-1 infection: 96-week results from the GEMINI-1 and GEMINI-2 randomized clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2020;83(3):310 – 8
- Cahn P**, Sierra Madero J, Arribas JR, et al. Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy - naive adults with HIV-1 infection. *Aids* 2022;36(1):39 – 48
- Camici C**, Gagliardini R, Lanini S, et al. A pilot study of the impact of a rapid ART initiation in advanced HIV disease (rainbow study). *AIDS* 2022, Montreal, 2022
- Camici C**, Gagliardini R, Lorenzini P, et al. Feasibility, efficacy and safety of a rapid antiretroviral therapy starting bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in advanced HIV disease (rainbow study). *EACS*, London, 2021
- Castillo-Mancilla JR**, Morrow M, Boum Y, et al. Brief report: Higher ART adherence is associated with lower systemic inflammation in treatment-naive Ugandans who achieve virologic suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;77(5):507 – 13
- Chrysohoou C**, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(1):152 – 8
- Clay PG**, Yuet WC, Moecklinghoff CH, et al. A meta-analysis comparing 48-week treatment outcomes of single and multi-tablet antiretroviral regimens for the treatment of people living with HIV. *AIDS Res Ther* 2018;15(1):17
- Clotet B**, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014;383(9936):2222 – 31
- Cohen MS**, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2016;375(9):830 – 9
- Cohen MS**, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365(6):493 – 505

- Courlet P**, Livio F, Guidi M, et al. Polypharmacy, drug-drug interactions, and inappropriate drugs: new challenges in the aging population with HIV. *Open Forum Infect Dis* 2019;6(12):ofz531
- DAIG**, ÖAG, DGIM, et al. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, AWMF 055-001, Version 9 vom 03.09.2020. 2020a. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/055-001>, abgerufen am: 02.01.2023
- DAIG**, ÖAG, DGIM, et al. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. 2020b. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/055-002.html>, abgerufen am: 02.01.2023
- DHSS**. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. 2022. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>, abgerufen am: 02.01.2023
- Duracinsky M**, Lalanee C, Le Coeur S, et al. Psychometric validation of the PROQOL-HIV questionnaire, a new health-related quality of life instrument-specific to HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59(5):506 – 15
- EACS**. Guidelines - Version 11.1. 2022. <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>, abgerufen am: 02.01.2023
- Fachinfo-Service**. Fachinformationsverzeichnis Deutschland. 2022. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 02.01.2023
- Fischl MA**, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317(4):185 – 91
- Funke B**, Spinner CD, Wolf E, et al. High prevalence of comorbidities and use of concomitant medication in treated people living with HIV in Germany - results of the BESIDE study. *Int J STD AIDS* 2021;32(2):152 – 61
- Gallant J**, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390(10107):2063 – 72
- Hoenigl M**, Kessler HH und Gianella S. Editorial: HIV-associated immune activation and persistent inflammation. *Front Immunol* 2019;10:2858
- Hoffmann C** und Rockstroh J. HIV 2020/2011. Medizin Fokus Verlag, Hamburg, 2021
- INSIGHT START Study Group**, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373(9):795 – 807
- King EM**, Prior JC, Pick N, et al. Menopausal hormone therapy for women living with HIV. *Lancet HIV* 2021;8(9):e591 – e8
- Kityo C**, Szubert AJ, Siika A, et al. Raltegravir-intensified initial antiretroviral therapy in advanced HIV disease in Africa: a randomised controlled trial. *PLoS Med* 2018;15(12):e1002706
- Lazarus JV**, Safted-Harmon K, Kamarulzaman A, et al. Consensus statement on the role of health systems in advancing the long-term well-being of people living with HIV. *Nat Commun* 2021;12(1):4450
- Maggiolo F**, Rizzardini G, Molina JM, et al. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in older individuals with HIV: Results of a 96-week, phase 3b, open-label, switch trial in virologically suppressed people ≥65 years of age. *HIV Med* 2022; 10.1111/hiv.13319
- Marcus JL**, Leyden WA, Alexeeff SE, et al. Comparison of overall and comorbidity-free life expectancy between insured adults with and without HIV infection, 2000-2016. *JAMA Netw Open* 2020;3(6):e207954
- Markowitz M**, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46(2):125 – 33
- O'Connor J**, Vjecha MJ, Phillips AN, et al. Effect of immediate initiation of antiretroviral therapy on risk of severe bacterial infections in HIV-positive people with CD4 cell counts of more than 500 cells per µL: secondary outcome results from a randomised controlled trial. *Lancet HIV* 2017;4(3):e105 – e12
- Parraga Acosta T**, Osborn Z, Lee JC, et al. Pilot comparison of the ease of swallowing of single tablet antiretroviral regimens. *AIDS Care* 2022;34(3):404 – 7
- Pelchen-Matthews A**, Ryom L, Borges ÁH, et al. Aging and the evolution of comorbidities among HIV-positive individuals in a European cohort. *Aids* 2018;32(16):2405 – 16
- Poudel KC**, Poudel-Tandukar K, Bertone-Johnson ER, et al. Inflammation in relation to intensity and duration of cigarette smoking among people living with HIV. *AIDS Behav* 2021;25(3):856 – 65
- Raffi F**, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381(9868):735 – 43
- Rizk ML**, Houle R, Chan GH, et al. Raltegravir has a low propensity to cause clinical drug interactions through inhibition of major drug transporters: an in vitro evaluation. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(3):1294 – 301
- RKI**. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen im Jahr 2021 und der Gesamtzahl von Menschen, die Ende 2021 mit HIV in Deutschland leben. *Epidemiologisches Bulletin* 2022;47:3 – 18
- Rockstroh JK**, Boesecke C, Langanke H, et al. Lebensqualität im Fokus – Neue Therapieziele bei HIV. *Thieme Praxis Report* 2022;Juli:1 – 24
- Rockstroh JK**, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63(1):77 – 85
- Rodger AJ**, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* 2019;393(10189):2428 – 38
- Rodger AJ**, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 2016;316(2):171 – 81
- Ryom L**, Mocroft A, Kirk O, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis* 2013;207(9):1359 – 69
- Sabranski M**, Erdbeer G, Sonntag I, et al. Physical and mental health in HIV-infected patients with virological success and long-term exposure to antiretroviral therapy. *AIDS Care* 2021;33(4):453 – 61
- Sax PE**, Arribas JR, Orkin C, et al. Poster EPB150: long-term integrated analysis of B/F/TAF in treatment-naïve adults with HIV through five years of follow-up. *AIDS*, Montreal, 2022

- Sax PE**, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390(10107):2073 – 82
- Schouten J**, Wit FW, Stolte IG, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2014;59(12):1787 – 97
- Schuettfort G**, Boekenkamp L, Cabello A, et al. Antiretroviral treatment outcomes among late HIV presenters initiating treatment with integrase inhibitors or protease inhibitors. *HIV Med* 2021;22(1):47 – 53
- Shubber Z**, Mills EJ, Nachega JB, et al. Patient-reported barriers to adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2016;13(11):e1002183
- Stellbrink HJ**, Hübinger M, Kostev K, et al. Identification of co-medications in HIV and non-HIV patients in order to evaluate possible drug-drug interactions. *DÖAK*, Hamburg, 2019
- Stover S**, Milloy MJ, Grant C, et al. Estimating the minimal adherence required for plasma HIV-1 RNA viral load suppression among people who use unregulated drugs in Vancouver, Canada. *IAS*, Virtual, 2021
- Tien PC**, Choi AI, Zolopa AR, et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55(3):316 – 22
- Townsend CL**, Byrne L, Cortina-Borja M, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *Aids* 2014;28(7):1049 – 57
- Townsend CL**, Cortina-Borja M, Peckham CS, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *Aids* 2008;22(8):973 – 81
- Tseng A**, Seet J und Phillips EJ. The evolution of three decades of antiretroviral therapy: challenges, triumphs and the promise of the future. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79(2):182 – 94
- Tsiang M**, Jones GS, Goldsmith J, et al. Antiviral activity of bictegravir (gs-9883), a novel potent HIV-1 integrase strand transfer inhibitor with an improved resistance profile. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(12):7086 – 97
- Veil R**, Poizat-Martin I, Reynes J, et al. Virological and immunological impact of integrase inhibitor-based regimens initiated during primary HIV-1 infection. *Aids* 2020;34(4):493 – 500
- Vernazza P**, Hirschel V, Bernasconi E, et al. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. *Schweiz Ärztztg* 2008;89(5):165 – 9
- Walmsley S**, Baumgarten A, Berenguer J, et al. Brief report: dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-naive patients: week 96 and week 144 results from the SINGLE randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;70(5):515 – 9
- Wohl D**, Clarke A, Maggiolo F, et al. Patient-reported symptoms over 48 weeks among participants in randomized, double-blind, phase III non-inferiority trials of adults with HIV on co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus co-formulated abacavir, dolutegravir, and lamivudine. *Patient* 2018;11(5):561 – 73
- Wu AW**, Revicki DA, Jacobson D, et al. Evidence for reliability, validity and usefulness of the Medical Outcomes Study HIV Health Survey (MOS-HIV). *Qual Life Res* 1997;6(6):481 – 93
- Zupelli A**, Mancenido M, Scutaru J, et al. Real-world community-based HIV rapid start antiretroviral with BFTAF versus conventional HIV antiretroviral therapy start – the RoCHaCHa Study, a pilot study. *ID Week*, Virtual, 2020

GLOSSAR

3TC:	Lamivudin
ABC:	Abacavir
AIDS:	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> (Erworbenes Immundefekt-Syndrom)
ART:	Antiretrovirale Therapie
ATV:	Atazanavir
AZT:	Zidovudin
BIC:	Bictegravir
CAB:	Cabotegravir
DRV/b:	Darunavir (geboostert)
DTG:	Dolutegravir
EACS:	<i>European AIDS Clinical Society</i>
eGFR:	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EQ-5D-3L:	Fragebogen der <i>EuroQol Group</i>
EVG:	Elvitegravir
FTC:	Emtricitabin
HAART:	<i>Highly Active AntiRetroviral Therapy</i>
HBV:	Hepatitis-B-Virus
HIV:	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA:	Humanes-Leukozyten-Antigen
IL:	Interleukin
IRIS:	Inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom
INSTI:	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor
LPV:	Lopinavir
MOS-HIV:	<i>Medical Outcome Study in HIV-Infection</i> (Fragebogen)
MTR:	Mehrfach-Tabletten-Regime
NNRTI:	Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI:	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NVP:	Nevirapin
PI:	Protease-Inhibitor
PRO:	<i>Patient Reported Outcome</i>
PROQOL-HIV:	<i>Patient Reported Outcomes Quality of Life-HIV</i>
RAL:	Raltegravir
RNA:	Ribonukleinsäure
RPV:	Rilpivirin
RTV:	Ritonavir
SF-36:	<i>Short-Form-Gesundheitsfragebogen</i>
STR:	<i>Single Tablet Regime</i>
TAF:	Tenofovirafenamid
TDF:	Tenofovirdisoproxil
WHOQOL-BREF:	<i>World Health Organization Quality of Life Instruments</i> (Fragebogen)



<https://cmemedipoint.de/infektiologie/behandlungserfolg-bei-hiv/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche Aussage zum ganzheitlichen Ansatz zur Behandlung von Menschen mit HIV ist **falsch**?
 - a. Alle Menschen mit HIV sollten ihr bestmögliches Leben leben können.
 - b. Eine robuste ART ermöglicht eine dauerhafte virologische Suppression, ist einfach zu handhaben und geht mit einer langfristigen Sicherheit einher.
 - c. Die Prävention bzw. das Management einer erhöhten Rate an altersbedingten Komorbiditäten gehört zum medizinischen Behandlungskonzept.
 - d. Eine virologisch wirksame ART sollte nie gewechselt werden, auch wenn sich die Lebensumstände der Patient:innen ändern.
 - e. Die Präferenzen der Patient:innen sind zu berücksichtigen, um so die bestmögliche gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erreichen.

2. Welches der folgenden gehört **nicht** zu den modernen Zielen einer ART?
 - a. Langfristige Wirksamkeit ohne Resistenzentwicklung
 - b. Protektion des Immunsystems
 - c. Prävention der HIV-Übertragung auf andere Personen
 - d. Abnahme von Medikamenten-Interaktionen
 - e. Vorbeugung anderer viraler Infektionen

3. Zu welcher Substanzklasse gehören **BIC und DTG**?
 - a. INSTI
 - b. NRTI
 - c. NNRTI
 - d. Entry-Inhibitoren
 - e. PI

4. Welche sind laut einer Meta-Analyse von 2016 [Shubber et al.] die **vier wichtigsten Faktoren**, die sich auf die **Adhärenz von Menschen mit HIV** auswirken?
 - a. Vergessen, Vermeidung von Nebenwirkungen, Krankheit und Stigma
 - b. Stigma, Reisen, Toxizität und Alkoholmissbrauch
 - c. Vergessen, Reisen, Beschäftigtsein und Änderungen in der Alltagsroutine
 - d. Stigma, Distanz zur Praxis, Vermeidung von Nebenwirkungen und Beschäftigtsein
 - e. Depression, Reisen, Alkoholmissbrauch und Änderungen in der Alltagsroutine

5. In einer kanadischen Kohorte waren unter PI- und NNRTI-basierten Regimes Adhärenzlevel von 96 und 98 % notwendig, um bei mehr als 90 % der Patient:innen eine Viruslast < 200 Kopien/ml zu erreichen. Welches **Adhärenzlevel** war für INSTI-basierte Regime ausreichend?
 - a. 54 %
 - b. 69 %
 - c. 77 %
 - d. 86 %
 - e. 92 %

6. Trotz des Weglassens eines Kondoms kann HIV unter bestimmten Bedingungen nicht übertragen werden. Welche der folgenden Aussagen hinsichtlich der Virusübertragung durch sexuellen Kontakt mit HIV-infizierten Personen fällt **nicht unter diese Bedingungen?**

- a. Die ART wird durch den HIV-infizierten Menschen eingehalten.
- b. Die ART wird durch den:die Behandler:in regelmäßig kontrolliert.
- c. Die Viruslast liegt seit mindestens sechs Monaten unter der Nachweisgrenze.
- d. Es bestehen keine Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern.
- e. Der:die HIV-negative Partner:in muss eine Prä-expositionsprophylaxe einnehmen.

7. Welche ART wird in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien **nicht für einen *Rapid Start* empfohlen?**

- a. BIC/FTC/TAF
- b. ABC/3TC/DTG
- c. DTG + TAF/FTC
- d. DTG + TDF/FTC
- e. DRV/b/TAF/FTC

8. Welche Aussage zur Einnahmemodalität von ART ist **falsch?**

- a. STR sind im Vergleich zu MTR mit einer höheren Adhärenz sowie einer verbesserten Wirksamkeit verbunden.
- b. Um Anlässe zur Stigmatisierung und die Wahrscheinlichkeit der Offenlegung des HIV-Status zu reduzieren, sollte auf Einnahmemodi ohne zusätzliche Nahrungsaufnahme geachtet werden.
- c. Kleinere Tabletten werden von Patient:innen bevorzugt.
- d. Für Personen mit Schluckbeschwerden kann eine injizierbare ART in Betracht gezogen werden.
- e. Die injizierbare ART können sich die Patient:innen selbst verabreichen.

9. Welche Aussage zu HIV bei Frauen ist **richtig?**

- a. In Deutschland sind ca. 5 % der Menschen mit HIV weiblich.
- b. Bei der Verordnung hormoneller Kontrazeptiva sowie zu Beginn einer ART sollte auf das Risiko eines unzureichenden kontrazeptiven Schutzes aufgrund von Interaktionen der ART mit den Hormonen hingewiesen werden.
- c. Eine HIV-Infektion stellt eine Kontraindikation für eine Hormonersatztherapie dar.
- d. Bei neu diagnostizierter HIV-Infektion während der Schwangerschaft sollte ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden.
- e. Bisher ist kein antiretrovirales Medikament für den Einsatz in der Schwangerschaft zugelassen.

10. Welche Aussage zu Medikamenten-Interaktionen ist **richtig?**

- a. Im Jahr 2017 waren Diuretika und Beta-Blocker die am häufigsten mitverordneten Arzneimittel, die mit HIV-Medikamenten in Wechselwirkung treten können.
- b. Pflanzenextrakte weisen keine Interaktionen mit HIV-Medikamenten auf.
- c. Bei geboosterten Regimes besteht ein geringes Interaktionspotenzial.
- d. Bei der Gabe von BIC/FTC/TAF bestehen nur wenige Kontraindikationen.
- e. Für RAL besteht ein sehr hohes Interaktionspotenzial.

IMPRESSUM

AUTOR*INNEN

Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Boesecke

Universitätsklinikum Bonn
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn

INTERESSENKONFLIKTE

Honorare von Abbvie, MSD, Johnson & Johnson, Gilead, ViiV

Dr. med. Katja Römer

Gemeinschaftspraxis Gotenring
Gotenring 27
50679 Köln

INTERESSENKONFLIKTE

Honorare für Fortbildungen/Vortragstätigkeiten/Beratertätigkeiten von ViiV, Abbvie, Janssen, Hexal, Gilead, MSD, Hormosan, Roche

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Maren Klug & Stefanie Blindert
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Gilead Sciences GmbH mit insgesamt 22.380 € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede*r Gutachter*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.