



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

LEITLINIEN

Version 10.0

November 2019

Deutsch

Inhalt

Einleitung zu den EACS Leitlinien 2019	2
Zusammenfassung der Änderungen von v9.1 zu v10.0	3
Mitglieder der Expertengruppen	4
Mitglieder des Verwaltungsrats	4
Abkürzungen	5

Grüner Text = nur online unter <http://www.eacsociety.org> und in der EACS Leitlinien App. Seitenzahlen in Klammern verweisen auf die entsprechenden Seiten der Online-Version der Leitlinien.

Teil I

Untersuchung von Menschen mit HIV beim ersten und bei nachfolgenden Arztbesuchen	6
---	----------

Teil II

ART bei Menschen mit HIV	9
Beurteilung der Bereitschaft von Menschen mit HIV, eine ART zu beginnen und beizubehalten	9
Empfehlungen zum Beginn einer ART bei Menschen mit HIV mit chronischer Infektion und ohne frühere ART-Exposition	11
Initiale Kombinationsregimes für ART-naïve Erwachsene mit HIV	12
Primäre HIV-Infektion (PHI)	14
Umstellungsstrategien bei Personen mit Virussuppression	15
Virologisches Therapieversagen	16
Behandlung von schwangeren Frauen mit HIV	17
ART bei TB/HIV-Koinfektion	20
Postexpositionsprophylaxe (PEP)	22
Präexpositionsprophylaxe (PrEP)	23
Nebenwirkungen von ARV und Medikamentenklassen	24

Teil III

Arzneimittelwechselwirkungen und andere verschreibungsrelevante Aspekte bei Menschen mit HIV	26
Wechselwirkungen zwischen ARV und anderen Medicamenten	27
Wechselwirkungen zwischen Antidepressiva und ARV	(29)
Wechselwirkungen zwischen Antihypertensiva und ARV	(30)
Wechselwirkungen zwischen Analgetika und ARV	(31)
Wechselwirkungen zwischen Antikoagulantien/Thrombozytenaggregationshemmern und ARV	(32)
Wechselwirkungen zwischen Bronchodilatoren (bei COPD) und ARV	(33)
Wechselwirkungen zwischen Kontrazeptiva und ARV	(34)
Wechselwirkungen zwischen Kortikosteroiden und ARV	(35)
Wechselwirkungen zwischen Malariamitteln und ARV	(36)
Wechselwirkungen zwischen pulmonalen Antihypertensiva und ARV	(37)
Wechselwirkungen zwischen Immunsuppressiva (in der Organtransplantation) und ARV	(38)
Wechselwirkungen zwischen DAA und ARV	(39)
Verabreichung von ARV bei Personen mit Schluckstörungen	40
Dosisanpassung von ARV bei eingeschränkter Leberfunktion	42
Dosisanpassung von ARV bei eingeschränkter Nierenfunktion	43
Dosisanpassung von ausgewählten anderen Medikamenten bei eingeschränkter Nierenfunktion	(45)
Arzneimittelverordnung bei älteren Menschen mit HIV	47
Die wichtigsten 10 Arzneimittelklassen (Auswahl), die bei älteren Menschen mit HIV vermieden werden sollten	(48)
Dosierungsempfehlungen für die Hormonbehandlung bei Verwendung in hohen Dosen für die Geschlechtsumwandlung	(49)

Teil IV

Prävention und Management von Komorbiditäten bei Menschen mit HIV	50
Drogenabhängigkeit	(51)
Krebserkrankungen: Screening-Untersuchungen	52
Änderungen des Lebensstils	53
Prävention von HKL-Erkrankungen	54
Hypertonie: Diagnose, Gradeinteilung und Behandlung	55
Hypertonie: Medikamentöse Behandlungsstrategie	56
Wechselwirkungen zwischen Antihypertensiva und ARV	(57)
Typ-2-Diabetes: Diagnose	58

Typ-2-Diabetes: Behandlung	59
Fettstoffwechselstörungen	60
Knochenerkrankungen: Screening und Diagnose	61
Vitamin-D-Mangel: Diagnose und Behandlung	62
Vorgehen zur Reduzierung von Frakturen bei Menschen mit HIV	63
Nierenerkrankung: Definition, Diagnose und Behandlung	64
ARV-assoziierte Nephrotoxizität	65
Indikationen für Tests bei proximaler renaler Tubulopathie (PRT)	(66)
Dosisanpassung von ARV bei eingeschränkter Nierenfunktion	67
Abklärung und Behandlung von Menschen mit HIV mit ALT/AST-Erhöhung	69
Leberzirrhose: Einteilung und Überwachung	70
Leberzirrhose: Behandlung	71
Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)	72
Diagnose und Behandlung des hepatorenenalen Syndroms (HRS)	(73)
Dosisanpassung von ARV bei eingeschränkter Leberfunktion	74
Lipoatrophie und Adipositas: Prävention und Behandlung	(75)
Hyperlaktämie und Laktatazidose: Diagnose, Prävention und Behandlung	(76)
Reisen	77
Wechselwirkungen zwischen Malariamitteln und ARV	(78)
Impfungen	79
Sexuelle und reproduktive Gesundheit bei Frauen und Männern mit HIV	80
Sexuelle Funktionsstörungen	(82)
Behandlung von sexuellen Funktionsstörungen bei Männern mit HIV	(83)
Depression: Screening und Diagnose	84
Depression: Behandlung	85
Einteilung, Dosierungen, Sicherheit und Nebenwirkungen von Antidepressiva	86
Wechselwirkungen zwischen Antidepressiva und ARV	(87)
Algorithmus: Diagnose und Behandlung kognitiver Störungen bei Menschen mit HIV ohne offensichtliche Verwirrheitszustände	88
Chronische Lungenerkrankung bei Menschen mit HIV	89
Wechselwirkungen zwischen Bronchodilatoren (bei COPD) und ARV	(90)
Wechselwirkungen zwischen pulmonalen Antihypertensiva und ARV	(91)
Frailty (Gebrechlichkeit) im Kontext des Alternsprozesses	92
Organtransplantation bei Menschen mit HIV	(93)
Wechselwirkungen zwischen Immunsuppressiva (in der Organtransplantation) und ARV	(94)

Teil V

Klinisches Management und Behandlung von Koinfektionen mit Virushepatitis bei Menschen mit HIV	95
Allgemeine Empfehlungen für Menschen mit einer Virushepatitis/HIV-Koinfektion	95
Behandlung und Monitoring von Menschen mit HBV/HIV-Koinfektion	96
Behandlung und Monitoring von Menschen mit HCV/HIV-Koinfektion	97
HCV-Therapieoptionen bei HCV/HIV-koinfizierten Menschen	98
Wechselwirkungen zwischen DAA und ARV	(100)
Algorithmus: Management einer kürzlich erworbenen HCV-Infektion bei Menschen mit HIV	101
Cut-off-Werte nicht-invasiver Untersuchungsmethoden für die Diagnose einer ausgeprägten Fibrose und Zirrhose	(102)
Hepatitis D und E bei Menschen mit HIV	103

Teil VI

Opportunistische Infektionen	104
Beginn der ART bei Menschen mit HIV und mit opportunistischen Infektionen (OI)	104
Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)	104
Primärprophylaxe von OI entsprechend dem Grad des Immundefekts	105
Primärprophylaxe, Behandlung und Sekundärprophylaxe/Erhaltungstherapie bei einzelnen OI	106
Diagnose und Behandlung der TB bei Menschen mit HIV	114
Dosierungen von Tuberkulose-Medikamenten	117

Literatur

Video Links	(118)
Literatur zu allen Teilen	(119)

Einleitung zu den EACS Leitlinien 2019

Willkommen bei den EACS Leitlinien!

Diese Leitlinien wurden von der European AIDS Clinical Society (EACS) entwickelt, einer nicht-kommerziellen Organisation. Aufgabe der EACS ist es, Exzellenz in Versorgungsstandards, Forschung, Aus- und Fortbildung im Bereich HIV-Infektion und Koinfektionen zu fördern und sich aktiv in der Gestaltung der Gesundheitspolitik mit dem Ziel zu engagieren, die HIV-bedingte Krankheitslast in ganz Europa zu reduzieren.

Die EACS Leitlinien wurden erstmals 2005 veröffentlicht und sind als Print- und Online-Version als PDF-Datei bzw. webbasierte Version sowie als kostenlose App für iOS und Android erhältlich. Die Leitlinien wurden in mehrere Sprachen übersetzt. Die elektronische Fassung wird mindestens in jährlichen Abständen überprüft, die Printversion mindestens alle zwei Jahre. Die elektronische Version kann jederzeit aktualisiert werden, falls die Expertengruppen dies für notwendig erachten.

Ziel der EACS Leitlinien ist es, klinisch tätigen Ärztinnen und Ärzten, die eine zentrale Rolle in der Versorgung von Menschen mit HIV haben, einfache zugängliche und umfassende Empfehlungen zu geben.

Die EACS Leitlinien decken eine relativ große und vielgestaltige geographische Region mit verschiedenen nationalen Standards und einem unterschiedlichem Zugang zur Versorgung ab. Das hat natürlich auch zur Folge, dass die Leitlinien eine relativ große Bandbreite von Empfehlungen abdecken, im Gegensatz etwa zu oftmals einheitlicheren nationalen Leitlinien.

Mit der Fassung der Leitlinien von 2019 wird eine Expertengruppe für Arzneimittelwechselwirkungen eingeführt. Die Leitlinien bestehen jetzt aus sechs Hauptteilen, einschließlich einer Übersichtstabelle, die alle wesentlichen Aspekte in Bezug auf Menschen mit HIV berücksichtigt, sowie aus detaillierten Empfehlungen zu antiretroviraler Therapie, Arzneimittelwechselwirkungen, Diagnostik, Monitoring und Behandlung von Komorbiditäten, Koinfektionen und opportunistischen Erkrankungen.

Jeder Teil der Leitlinien wird von einer Expertengruppe aus erfahrenen europäischen HIV-Spezialisten und - falls erforderlich - zusätzlichen Experten mit zusätzlichen Kompetenzbereichen erarbeitet. Alle Empfehlungen sind wo immer möglich evidenzbasiert oder basieren in den seltenen Fällen, wo eine ausreichende Evidenz nicht verfügbar ist, auf Expertenmeinungen. Es wurde entschieden, in diesen Leitlinien keine formalen Einstufungen der Evidenz zu geben. Die Expertengruppen entscheiden per Konsensusbeschluss oder falls erforderlich per Abstimmung. Abstimmungsergebnisse oder eventuelle Meinungsunstimmigkeiten werden nicht veröffentlicht.

Die Expertengruppen der EACS Leitlinien werden von Vorsitzenden geleitet, die vom Verwaltungsrat gewählt werden. Ihre Amtszeit beträgt drei Jahre. Jede Expertengruppe wird von einem Vorsitzenden geleitet, der von einem stellvertretenden Vorsitzenden und einem Nachwuchswissenschaftler ('Young Scientist') unterstützt wird. Der stellvertretende Vorsitzende übernimmt die Rolle des Vorsitzenden nach Ablauf von dessen Amtszeit. Die Mitgliedschaft in Expertengruppen wird jährlich überprüft und die Rotation wird nach einer standardisierten Prozedur von den Leitern der Expertengruppen und dem Vorsitzenden und Koordinator der Leitlinien überwacht. Operative Fragen der EACS Leitlinien werden von einem Koordinator im Medizinischen Sekretariat mit Unterstützung des EACS-Sekretariats gehandhabt.

Die wesentlichen Quellen, die bei der Erstellung der Leitlinien Verwendung fanden, sind in einem separaten Teil aufgeführt, siehe [Literatur](#). Bitte zitieren Sie die EACS Leitlinien als: EACS Leitlinien Version 10.0, November 2019. Die Leitlinien verweisen mit Video-Links zum EACS-Online-Kurs "Clinical Management of HIV", siehe [Video-Links](#).

Diagnostik und Management der HIV-Infektion, von Koinfektionen, opportunistischen Erkrankungen und Komorbiditäten erfordern nach wie vor eine multidisziplinäre Leistung, bei denen die Fassung der EACS Leitlinien von 2019 Ihnen hoffentlich eine gut zugängliche und aktualisierte Übersicht bietet.

Alle Kommentare zu diesen Leitlinien sind willkommen und können an guidelines@eacsociety.org gesendet werden.

Wir danken allen Mitgliedern der Expertengruppen, externen Expertinnen und Experten, den Sprachwissenschaftlern und Übersetzerinnen und Übersetzern sowie dem EACS-Sekretariat, dem Sanford-Team und allen, die uns bei der Erstellung und Publikation der EACS Leitlinien geholfen haben, für ihre engagierte Arbeit.

Viel Freude bei der Lektüre!

Manuel Battegay und Lene Ryom

November 2019

Zusammenfassung der Änderungen von v9.1 zu v10.0

Kapitel ART

- Womit beginnen, Seiten 12-13
 - Die neue Empfehlung favorisiert einen ungeboosteten INSTI mit hoher genetischer Barriere (DTG oder BIC) als drittes Medikament zur initialen Behandlung von therapienaiven Menschen mit HIV
 - 2 NRTI + DOR wurden in empfohlene Regimen aufgenommen
 - Wo indiziert, wurde TDF/3TC als Backbone ergänzt
 - die Zweifachkombinationstherapie mit DTG + 3TC wurde hochgestuft zu empfohlenen Regimen
- Primäre HIV-Infektion, Seite 14
 - INSTI oder PI/b mit hoher genetischer Barriere zur Initialtherapie empfohlen, falls keine Resistenztestung möglich ist
- Umstellungsstrategien bei virologisch supprimierten Personen, Seite 15
 - DTG + 3TC wurde aufgrund der Ergebnisse großer klinischer Studien in die Zweifachkombinationstherapien aufgenommen
 - DRV/b + RPV wurde aufgrund der Ergebnisse kleiner Studien als Zweifachkombinationstherapie aufgenommen
 - Eine Monotherapie mit PI/b wird nicht empfohlen
- Behandlung von Schwangeren mit HIV oder von Frauen, die eine Schwangerschaft erwägen, Seite 17
 - Der gesamte Abschnitt wurde mit Therapieempfehlungen in Bezug auf verschiedene Szenarien aktualisiert (Tabellen 1, 2 und 3)
- ART bei TB/HIV-Koinfektion, Seite 20.
 - Neue Tabellen (ART bei TB/HIV-Koinfektion und Arzneimittelwechselwirkungen)
- Postexpositionsprophylaxe (PEP), Seite 22
 - TAF/FTC, RAL qd und BIC wurden als möglicher Bestandteil eines PEP-Regimens aufgenommen
- Präexpositionsprophylaxe (PrEP), Seite 23
 - TAF/FTC wurde als alternative bei MSM und Transgender-Frauen aufgenommen

Kapitel Arzneimittelwechselwirkungen

- Alle Tabellen wurden mit den neuesten Daten zu Arzneimittelwechselwirkungen aktualisiert. BIC und DOR wurden aufgenommen und ältere ARV (einschließlich ältere PI, ddl und d4T) wurden entfernt, Seiten 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 und 39
- Daten zu DOR und dem Kombinationspräparat TDF/3TC/DOR wurden in die Tabelle zu Schluckbeschwerden sowie in die Tabelle zu Dosisanpassungen bei eingeschränkter Nieren- bzw. Leberfunktion aufgenommen, Seiten 40, 42, 43
- Eine neue Tabelle "Dosierungsempfehlungen für die Hormonbehandlung bei Verwendung in hohen Dosen für die Geschlechtsumwandlung" bietet Orientierung zu Dosisanpassungen, um Arzneimittelwechselwirkungen mit ARV zu vermeiden, Seite 49
- Zwei neue Tabellen, "Die wichtigsten 10 Arzneimittelklassen (Auswahl), die bei älteren Menschen mit HIV vermieden werden sollten" und "Erforderliche Dosisanpassungen für ausgewählte andere Medikamente bei Niereninsuffizienz", wurden entwickelt, um unsachgemäße Verschreibungen bei älteren Menschen mit HIV zu vermeiden, Seiten 45, 47, 48

Kapitel Komorbiditäten

- Alle Tabellen wurden aktualisiert, BIC und DOR wurden aufgenommen und ältere ARV (einschließlich ältere PI, ddl und d4T) wurden aus allen Abschnitten (mit Ausnahme Lipoatrophie) entfernt, Seiten 57, 67, 74-76, 78, 87, 90-91 und 94
- Ein Kommentar zu elektrischen Zigaretten wurde in den Abschnitt Änderungen des Lebensstils aufgenommen, Seite 53
- Beim Screening auf Nierenerkrankung wird die Verwendung der Albumin/Kreatinin-Ratio für glomeruläre Erkrankungen und der Protein/Kreatinin-Ratio für Screening und Diagnostik einer ARV-assoziierten Tubulopathie empfohlen, Seiten 64-66
- Die Zielwerte für Lipide wurden aktualisiert und die Schwelle für eine ART-Umstellung von einem 20%igen 10-Jahres-Risiko für eine HKL auf ein 10%iges 10-Jahres-Risiko geändert, Seite 54 und 60
- Blutdruckzielwerte wurden aktualisiert, Seiten 54-55
- Die Behandlung des Bluthochdrucks wurde aktualisiert und beinhaltet geänderte Vorschläge zur Medikamentensequenzierung und Empfehlungen, welche Arzneimittel verwendet werden sollten, Seite 56
- Einführung eines 4. Schritts in der Klärung von Lebererkrankungen bei Menschen mit HIV, um eine Risikostratifizierung auf Basis von Risikoprognosetools und transientser Elastographie einzuschließen; aktualisierter Algorithmus für die Varizenüberwachung, Seite 69

- Kleinere Aktualisierung zum Screening auf HCC bei nicht-zirrhotischen Menschen mit HIV und HBV, Seiten 8, 52, 71 und 95
- Im Abschnitt "Sexuelle Gesundheit" findet sich eine Stellungnahme zu U=U (undetectable=untransmittable, nicht nachweisbar=nicht ansteckend) und dazu, wie diese Information Optionen zur Konzeption für Menschen mit HIV und ihre Partner und das Screening für Menopause beeinflusst, Seite 80
- Im Abschnitt zu Depression gibt es eine Stellungnahme zur Auswirkungen einer Depression auf das allgemeine Wohlbefinden, Seite 84
- Im Abschnitt zu kognitiven Störungen empfehlen die Leitlinien eine Umstellung der ART entweder auf Grundlage eines Resistenztests im Liquor oder im Hinblick auf eine wahrscheinliche Toxizität der ART, Seite 88

Kapitel Koinfektionen mit viraler Hepatitis

- Das Kapitel wurde umbenannt in "Klinisches Management und Behandlung von Koinfektionen mit Virushepatitis bei Menschen mit HIV", Seite 95
- Der Aufbau des Kapitels wurde neu strukturiert: Allgemeine Empfehlungen, Seite 95, Behandlung und Monitoring von Personen mit HBV/HIV-Koinfektion, Seite 96 und Behandlung und Monitoring von Personen mit HCV/HIV-Koinfektion, Seite 97
- Die Empfehlungen zum HCC-Screening wurden mit der Expertengruppe Komorbidität aktualisiert, Seiten 8, 52, 71 und 95
- Praktische Hinweise zur Diagnostik der Leberfibrose wurden aktualisiert. Eine Tabelle mit Cut-off-Werten nichtinvasiver Untersuchungsverfahren für den Nachweis einer ausgeprägten Fibrose bzw. Zirrhose wurde eingefügt, Seiten 95 und 102
- Der Abschnitt zur HBV-Reaktivierung wurde aktualisiert, Seite 96
- Die Empfehlungen für Personen mit DAA-Therapieversagen wurden aktualisiert, Seite 97
- Die DAA-Tabelle wurde aktualisiert und in zwei Teile aufgeteilt: Ein Abschnitt mit den bevorzugten Regimen und ein Abschnitt mit alternativen Regimen, Seiten 98 und 99
- Die Abbildung zum Management einer kürzlich erworbenen HCV-Infektion wurde aktualisiert, Seite 101
- Die Abschnitte zu HEV und HDV wurden aktualisiert, Seiten 95 und 103

Kapitel Opportunistische Infektionen

- Die Tabelle zum Beginn einer ART bei Vorliegen von opportunistischen Infektionen wurde eingefügt, Seite 104
- Eine Tabelle zum klinischen Erscheinungsbild und Management des Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) wurde aufgenommen, Seite 104
- Folgende Behandlungsempfehlungen wurden aktualisiert: CMV, HSV, VZV, Histoplasmose, Kryptokokkose, Seiten 108-111
- Detaillierte Behandlungshinweise zu erstmaliger und rekurrender genitaler/mukokutaner HSV-Infektion wurden hier entfernt und durch einen Verweis auf den Abschnitt Sexuelle und reproduktive Gesundheit bei Frauen und Männern mit HIV ersetzt, Seite 110
- Die Behandlung der Talaromykose wurde eingefügt, Seite 110
- Im Abschnitt TB wurden detaillierte Behandlungshinweise zum Management einer MDR-TB aufgenommen, Seite 115, ebenso eine Tabelle mit detaillierten Angaben zur Dosierung aller TB-Medikamente, wichtigsten Nebenwirkungen und Warnhinweisen bei gleichzeitiger Gabe von ART, Seite 117

Eine ausführlichere Zusammenfassung der Veränderungen von v9.1 zu v10.0 findet sich unter <http://www.eacsociety.org/guidelines/Details.from-version-9.1to10>

Die EACS Leitlinien sind online verfügbar unter <http://www.eacsociety.org> und in der EACS Guidelines App

Impressum
Herausgeber
Vorsitzende der
Expertengruppen

European AIDS Clinical Society (EACS)

Vorsitzender und Koordinator
Graphisches Design
Layout und Übersetzungen
Version, Datum
Copyright

José Arribas, Catia Marzolini,
Patrick Mallon, Andri Rauch, Ole Kirk
Manuel Battegay und Lene Ryom
Notice Kommunikation & Design, Zurich
SEVT Ltd., London
10.0, November 2019
EACS, 2019

Mitglieder der Expertengruppen

Medizinisches Sekretariat

Das medizinische Sekretariat der EACS ist verantwortlich für die Koordination und Aktualisierung der EACS Leitlinien, basierend auf den Empfehlungen der fünf Expertengruppen.

Leitlinien-Vorsitzender:

Manuel Battegay Basel, Schweiz
Leitlinien-Koordinator: Lene Ryom Kopenhagen, Dänemark

HIV-Therapie

Vorsitzender: José Arribas Madrid, Spanien
Stellvertretender Vorsitzender: Jean-Michel Molina Paris, Frankreich
Nachwuchswissenschaftler: Rosa De Miguel Buckley Madrid, Spanien
Antonella d'Arminio Monforte Mailand, Italien
Manuel Battegay Basel, Schweiz
Margherita Bracchi London, Vereinigtes Königreich
Nikos Dedes Athen, Griechenland
Andrzej Horban Warschau, Polen
Christine Katlama Paris, Frankreich
Inga Latysheva Sankt Petersburg, Russland
Jens D. Lundgren Kopenhagen, Dänemark
Sheena McCormack London, Vereinigtes Königreich
Cristina Mussini Modena, Italien
Anton Pozniak London, Vereinigtes Königreich
Federico Pulido Madrid, Spanien
François Raffi Nantes, Frankreich
Peter Reiss Amsterdam, Niederlande
Hans-Jürgen Stellbrink Hamburg, Deutschland
Marta Vasylyev Lviv, Ukraine

Arzneimittelwechselwirkungen

Vorsitzender: Catia Marzolini Basel, Schweiz
Stellvertretender Vorsitzender: Giovanni Guaraldi Modena, Italien
Sara Gibbons Liverpool, Vereinigtes Königreich
Françoise Livio Lausanne, Schweiz

Komorbiditäten

Vorsitzender: Patrick Mallon Dublin, Irland
Stellvertretender Vorsitzender: Alan Winston London, Vereinigtes Königreich
Nachwuchswissenschaftler: Aoife Cotter Dublin, Irland
Manuel Battegay Basel, Schweiz
Georg Behrens Hannover, Deutschland
Mark Bower London, Vereinigtes Königreich
Paola Cinque Mailand, Italien
Simon Collins London, Vereinigtes Königreich
Juliet Compston Cambridge, Vereinigtes Königreich
Stéphane De Wit Brüssel, Belgien
Leonardo M. Fabbri Modena, Italien
Christoph A. Fux Aarau, Schweiz
Magnus Gisslen Göteborg, Schweden
Giovanni Guaraldi Modena, Italien
Justyna D. Kowalska Warschau, Polen
Jens D. Lundgren Kopenhagen, Dänemark
Espan Martínez Barcelona, Spanien
Catia Marzolini Basel, Schweiz
José M. Miro Barcelona, Spanien
Eugenia Negredo Barcelona, Spanien
Neil Poulter London, Vereinigtes Königreich
Peter Reiss Amsterdam, Niederlande
Lene Ryom Kopenhagen, Dänemark
Giada Sebastiani Montreal, Kanada

Virushepatitis-Koinfektionen

Vorsitzender: Andri Rauch Bern, Schweiz
Stellvertretender Vorsitzender: Sanjay Bhagani London, Vereinigtes Königreich
Nachwuchswissenschaftler: Charles Béguelin Bern, Schweiz
Juan Berenguer Madrid, Spanien
Christoph Boesecke Bonn, Deutschland
Raffaele Bruno Pavia, Italien
Svilen Konov London, Vereinigtes Königreich
Karine Lacombe Paris, Frankreich
Stefan Mauss Düsseldorf, Deutschland
Luís Mendão Lissabon, Portugal
Lars Peters Kopenhagen, Dänemark
Massimo Puoti Milan, Italy
Jürgen K. Rockstroh Bonn, Germany

Opportunistische Infektionen

Vorsitzender: Ole Kirk Kopenhagen, Dänemark
Stellvertretender Vorsitzender: Paola Cinque Mailand, Italien
Nachwuchswissenschaftler: Daria Podlekareva Kopenhagen, Dänemark
Juan Ambrosioni Barcelona, Spanien
Nathalie De Castro Paris, Frankreich
Gerd Fätkenheuer Köln, Deutschland
Hansjakob Furrer Bern, Schweiz
José M. Miro Barcelona, Spanien
Cristiana Oprea Bukarest, Rumänien
Anton Pozniak London, Vereinigtes Königreich
Alain Volny-Anne Paris, Frankreich

Wave-Repräsentatin:

Justyna D. Kowalska Warschau, Polen

Mitglieder des Verwaltungsrats

Jürgen K. Rockstroh (Präsident) Bonn, Deutschland
Sanjay Bhagani (Vize-Präsident) London, Vereinigtes Königreich
Ann Sullivan (Schriftführer) London, Vereinigtes Königreich
Espan Martínez (Schatzmeister) Barcelona, Spanien
Fiona Mulcahy (Vormaliger Präsident) Dublin, Irland
Antonella d'Arminio Monforte Mailand, Italien
Manuel Battegay Basel, Schweiz
Georg Behrens Hannover, Deutschland
Christine Katlama Paris, Frankreich
Jens D. Lundgren Kopenhagen, Dänemark
Cristina Mussini Modena, Italien
Cristiana Oprea Bukarest, Rumänien
Anton Pozniak London, Vereinigtes Königreich
Peter Reiss Amsterdam, Niederlande
Annemarie Wensing Utrecht, Niederlande

Abkürzungen

Antiretrovirale Medikamente (ARV)		Andere Abkürzungen	
3TC	Lamivudin	MVC	Maraviroc
ABC	Abacavir	NRTI	Nukleos(t)id-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
ATV	Atazanavir	NNRTI	Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
BIC	Bictegravir	NVP	Nevirapin
COBI	Cobicistat (als Booster=/c)	PI	Proteaseinhibitoren
d4T	Stavudin	PI/b	Proteaseinhibitoren, pharmakologisch geboosted mit Cobicistat oder Ritonavir
ddl	Didanosin	PI/c	Proteaseinhibitoren, pharmakologisch geboosted mit Cobicistat
DOR	Doravirin	PI/r	Proteaseinhibitoren, pharmakologisch geboosted mit Ritonavir
DRV	Darunavir	RAL	Raltegravir
DTG	Dolutegravir	RPV	Rilpivirin
EFV	Efavirenz	RTV	Ritonavir (als Booster=/r)
EVG	Elvitegravir	SQV	Saquinavir
ENF	Enfuvirtide (T20)	TAF	Tenofoviralfenamid
ETV	Etravirin	TDF	Tenofoviridisoproxil fumarat
FI	Fusionsinhibitor	TPV	Tipranavir
FPV	Fosamprenavir	ZDV	Zidovudin
FTC	Emtricitabin		
IDV	Indinavir		
INSTI	Integrase-Strangtransfer- Inhibitor		
LPV	Lopinavir		
ACE	Angiotensin- konvertierendes Enzym	LDL-c	LDL-Cholesterin
AFP	alpha-Fetoprotein	LGV	Lymphogranuloma venereum
ALP	alkalische Phosphatase	LOQ	Bestimmungsgrenze, Nachweisgrenze
ALT	Alaninaminotransferase	MDR-TB	multiresistente TB
aMDRD	abbreviated modification of diet in renal disease formula, verkürzte MDRD- Formel	Mg	Magnesium
ART	antiretrovirale Therapie	MND	leichte neurokognitive Störung
AST	Aspartataminotransferase	MRI	Magnetresonanztomographie
bid	zweimal täglich	MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
BMI	Body-Mass-Index	MTCT	Mutter-Kind-Übertragung
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis	MX	Methylxanthine
cART	antiretrovirale Kombinationstherapie	NAFLD	nichtalkoholische Fettlebererkrankung
CHOL	Gesamtcholesterin	NASH	nichtalkoholische Steatohepatitis
CKD-EPI	CKD epidemiology collaboration formula, CKD-EPI-Formel	NP	neuropsychologisch
CMV	Cytomegalovirus	OIs	opportunistische Infektionen
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung	OLTx	orthotopische Lebertransplantation
CSF	Liquor cerebrospinalis	PAP	Papanicolaou-Test
DAA	direkt wirksamer antiviraler Arzneistoff	PD4	Phosphodiesterase-4- Inhibitoren
DDI	Arzneimittelwechsel- wirkung	PEP	Postexpositions- prophylaxe
DXA	Dual- Röntgensorptometrie	PLWH	people living with HIV, Menschen mit HIV
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate	PREP	Präexpositions-prophylaxe
EKG	Elektrokardiogramm	PEG-IFN	pegyliertes Interferon
ESLD	end stage liver disease	PHI	primäre HIV-Infektion
FRAX	fracture risk assessment tool	po	peroral
GDR	genotypischer Resistenztest	PPD	purified protein derivative, PPD-Tuberkulintest
GT	Genotyp	PPI	Protonenpumpeninhibitor
HAD	HIV-assoziierte Demenz	PRT	proximale renale Tubulopathie
HAV	Hepatitis-A-Virus	PSA	Prostata-spezifisches Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus	PTH	Parathormon
HCC	hepatozelluläres Karzinom	qd	einmal täglich
HCV	Hepatitis-C-Virus	qid	viermal täglich
HDL-c	HDL-Cholesterin	RAS	Resistenz-assoziierte Substitutionen
HDV	Hepatitis-D-Virus	RBV	Ribavirin
HEV	Hepatitis-E-Virus	RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
HIVAN	HIV-assoziierte Nephropathie	RR	Blutdruck
HIV-VL	HIV-Viruslast (HIV-RNA)	SABA	kurzwirksame Beta2- Agonisten
HKL	Herz-Kreislauf- Erkrankung	SAMA	kurzwirksame Muscarinrezeptor- Antagonisten
HPV	humanes Papillomavirus	s. c.	subkutan
HRS	hepatorenales Syndrom	SSRI	Serotonin- Wiederaufnahmehemmer
HSR	Hypersensitivitätsreaktion	STI	sexuell übertragbare Infektion
HSV	Herpes-simplex-Virus	SVR	sustained virological response
IFN	Interferon	TDM	therapeutisches Drug Monitoring, Medikamentenspiegelbestimmung
IGRA	Interferon-gamma-release- Assay	TG	Triglyzeride
ICS	inhalative Corticosteroide	tid	dreimal täglich
IHK	ischämische Herzkrankheit	TMP-SMX	Trimethoprim- Sulfamethoxazol
i.m.	intramuskulär	UA/C	Albumin/Kreatinin-Ratio
IRIS	Immunrekonstitutions- syndrom	UP/C	Protein/Kreatinin-Ratio
i.v.	intravenös	US	Ultraschall
IVDU	intravenöser Drogengebrauch, intravenös injizierende Drogengebraucher	VL	Viruslast (HIV-RNA)
KMD	Knochenmineraldichte	VZV	Varicella-zoster-Virus
LABA	langwirksame Beta2- Agonisten	WB	Western Blot
LAMA	langwirksame Muscarinrezeptor- Antagonisten	ZNS	Zentralnervensystem
		Zn	Zink

Teil I Untersuchung von Menschen mit HIV beim ersten und bei nachfolgenden Arztbesuchen

	Untersuchung	Bei HIV-Diagnose	Vor Beginn einer ART	Nachuntersuchungshäufigkeit	Anmerkung	s. Seite
ANAMNESE						
medizinisch	vollständige Anamnese einschließlich:	+	+	erster Besuch	Untersuchung bei Behandlerwechsel wiederholen	
	• Familienanamnese (z.B. vorzeitige HKL-Erkrankung, Diabetes, Hypertonie, chronische Nierenerkrankung)	+		erster Besuch	vorzeitige HKL-Erkrankung: kardiovaskuläre Ereignisse bei Verwandten 1. Grades (Männer <55, Frauen <65 Jahre)	54, 55-56
	• Begleitmedikationen ⁽¹⁾	+	+	jeder Besuch		
	• frühere und aktuelle Komorbiditäten	+	+	jeder Besuch		
	• Impfanamnese	+		jährlich	Bestimmung von Antikörper-Titern und Angebot erforderlicher Impfungen, siehe Impfungen	
psychosozial	aktuelle Lebensgewohnheiten (Alkoholkonsum, Rauchen, Ernährung, körperliche Bewegung, Drogengebrauch)	+	+	6-12 Monate	nachteilige Lebensgewohnheiten sollten häufiger thematisiert werden Beratung und Unterstützung, falls erforderlich Beratung, falls erforderlich	53
	Beschäftigung	+	+	jeder Besuch		
	soziale Situation	+	+			
	psychologische Erkrankung	+	+			
Partner und Kinder	+			Partner und Kinder testen, falls ein Risiko besteht		
Sexuelle und reproduktive Gesundheit	Sexualanamnese	+		6-12 Monate	sexuelle Funktionsstörungen thematisieren Risiko einer sexuellen Übertragung sollte thematisiert werden	80-83
	Safe Sex	+			bei serodiskordanten Paaren ART empfehlen	
	Status von Partner bzw. Partnerin und Offenbarung	+				
	Fragen der Konzeption	+	+			
	Hypogonadismus (einschließlich Menopause)	+	+	falls erforderlich	bei Personen mit sexuellen Funktionsstörungen	80, 82
POST-REPRODUKTIVE GESUNDHEIT						
Menopause		+	+	jährlich/falls erforderlich	Screening auf perimenopausale Symptome bei Frauen ≥40 Jahre	80
HIV-INFEKTION						
Virologie	Bestätigung HIV-positiver Antikörper	+		3-6 Monate	bei ART-Beginn häufigeres Monitoring der HIV-VL genotypischer Resistenztest vor ART-Beginn, falls nicht früher getestet wurde oder das Risiko einer Superinfektion besteht	11-13
	HIV-VL im Plasma	+	+			
	genotypischer Resistenztest und Subtyp-Bestimmung	+	+/-	bei virologischem Therapieversagen	falls Behandlungsregime mit R5-Antagonist erwogen wird	
	R5-Tropismustest (falls verfügbar)		+/-			
Immunologie	absolute und prozentuale CD4-Zellzahl, CD4/CD8-Ratio (optional: CD8 und %)	+	+	3-6 Monate	jährliche CD4-Zellzahlbestimmung unter stabiler ART oder wenn CD4-Zellzahl >350 Zellen/μL ⁽¹⁾ CD4/CD8-Ratio ist ein aussagekräftiger Prädiktor eines schweren Verlaufs	11-13
	HLA-B*57:01 (falls verfügbar)	+	+/-		falls Behandlungsregime mit ABC erwogen wird und früher nicht getestet wurde, Seiten 11-12, 24	
KOINFEKTIONEN						
STIs	Syphilis-Serologie	+		jährlich/falls erforderlich	häufigeres Screening bei Risiko	14, 80
	STI-Screening	+		jährlich/falls erforderlich	Screening bei Risiko und während einer Schwangerschaft	

	Untersuchung	Bei HIV-Diagnose	Vor Beginn einer ART	Nachuntersuchungshäufigkeit	Anmerkung	s. Seite
Virushepatitis	HAV-Screening	+		jährlich/falls erforderlich	Screening bei Risiko (z.B. MSM); Impfung, falls keine Immunität	79, 95-97
	HBV-Screening	+	+		jährliches Screening bei Personen mit Risiko; Impfung, falls keine Immunität. TDF- oder TAF-haltige ART bei Nichtansprechen auf Impfung	
	HCV-Screening	+			jährliches Screening bei fortbestehendem Risiko (z.B. MSM, IVD) HCV-RNA-Bestimmung wenn HCV-Ak positiv oder akute Infektion vermutet wird	
	HDV-Screening			falls erforderlich	Alle Personen mit positivem HBs-Ag sollten auch auf HDV-Koinfektion getestet werden	95, 103
	HEV-Screening			falls erforderlich	Screening von Personen mit Symptomen wie bei akuter Hepatitis, unerklärten Erhöhungen der Aminotransferasen oder erhöhten Leberfunktionstests, neuralgischer Amyotrophie, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis oder Proteinurie. Screening umfasst anti-HEV IgG und IgM und NAT für HEV-RNA in Blut und - falls möglich - Stuhl	103
Tuberkulose	Röntgen-Thorax	+		erneutes Screening bei Exposition	routinemäßiger Röntgen-Thorax bei Personen aus TB-Hochprävalenz-Populationen ist zu erwägen- Einige nationale Leitlinien berücksichtigen Ethnizität, CD4-Zellzahl und den Einsatz von ART bei der Indikation für ein Screening auf latente TB-Infektion. Die Verwendung von PPD-Tuberkulintest bzw. IGRA ist abhängig von der Verfügbarkeit und dem jeweiligen Versorgungsstandard. Werden beide Verfahren angewendet, sollte erst IGRA und danach der PPD-Tuberkulintest angewendet werden, da nach einem PPD-Tuberkulintest ein Risiko für ein falsch-positives IGRA-Resultat besteht. Siehe Diagnose und Therapie der TB bei Menschen mit HIV	20, 114
	PPD-Tuberkulintest	+				
	IGRA in bestimmten Populationen mit hohem Risiko (falls verfügbar)	+				
andere	Varicella-zoster-Virus-Serologie	+			Impfung anbieten, wenn indiziert	79
	Masern-/Röteln-Serologie	+			Impfung anbieten, wenn indiziert	
	Toxoplasmose-Serologie	+				
	CMV-Serologie	+				79
	Kryptokokken-Antigen	+/-			Bei Personen mit CD4-Zellzahl <100 Zellen/µl Screening für Kryptokokken-Antigen im Serum erwägen	
	Leishmania-Serologie	+/-			Screening entsprechend der Reiseanamnese/ Herkunft	
	Screening auf Tropenkrankheiten (z.B. Schistosoma-Serologie)	+/-			Screening entsprechend der Reiseanamnese/ Herkunft	
	Influenza virus	+		jährlich	bei allen Menschen mit HIV, siehe Impfung	79
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+			Keine Empfehlungen zur Notwendigkeit einer Booster-Dosis verfügbar, siehe Impfung	79
Humanes Papillomavirus	+		falls indiziert	Impfung aller Menschen mit HIV im Alter zwischen 9 und 40 Jahren mit 3 Dosen. Bei etablierter HPV-Infektion ist die Wirksamkeit der Impfung fraglich, siehe Impfung	79	
KOMORBIDITÄTEN						
Hämatologie	großes Blutbild	+	+	3-12 Monate		
	Hämoglobinopathie	+			Screening bei Personen mit Risiko	
	G6PD	+			Screening bei Personen mit Risiko	
Körperbau	Body-Mass-Index	+	+	jährlich		53
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Risikobeurteilung (Framingham score ⁽ⁱⁱⁱ⁾)	+	+	2 Jahre	sollte bei Männern >40 Jahre und bei Frauen >50 Jahre ohne HKL-Erkrankung durchgeführt werden	54
	EKG	+	+/-	wenn indiziert	Basis-EKG vor Beginn einer ART mit potenziellen Erregungsleitungsstörung ist zu erwägen	
Hypertonie	Blutdruck	+	+	jährlich		55-56
Lipide	CHOL, HDL-c, LDL-c TG ^(iv)	+	+	jährlich	Wiederholung im nüchternen Zustand vor einem medizinischen Eingriff (d.h. ≥8h ohne Kalorienaufnahme)	60
Glukose	Glukose im Serum	+	+	jährlich	oraler Glukosetoleranztest / HbA1c zu erwägen bei Glukose-Nüchternwerten von 5.7-6.9 mmol/l (100-125 mg/dl)	58-59

	Untersuchung	Bei HIV-Diagnose	Vor Beginn einer ART	Nachuntersuchungshäufigkeit	Anmerkung	s. Seite
Lungen- erkrankung	Respiratorische Symptome und Risikofaktoren ^(xii)	+	+	jährlich	Bei spirometrisch dokumentierter schwerer Kurzatmigkeit eventuell Echokardiographie zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz bzw. pulmonaler Hypertonie	89
	Spirometrie			wenn indiziert	eine Spirometrie sollte bei allen Personen mit Symptomen durchgeführt werden ^(xii)	
Leber- erkrankung	Risikobeurteilung ^(v)	+	+	jährlich		69-72
	ALT/AST, ALP, Bilirubin	+	+	3-12 Monate	häufigeres Monitoring vor Beginn oder während Therapie mit hepatotoxischen Medikamenten	
	Stadium einer Leberfibrose			12 Monate	bei HCV- bzw. HBV-koinfizierten Personen (z.B. FibroScan, Fibrosemarker im Serum)	69-72
	Ultraschalluntersuchung der Leber			6 Monate	Personen mit Leberzirrhose ^(xiii)	69-72
Nierener- krankung	Risikobeurteilung ^(vi)	+	+	jährlich	häufigeres Monitoring bei eGFR <90ml/min, Vorliegen von Risikofaktoren für HKL-Erkrankungen ^(vi) und/oder vor Beginn oder während Therapie mit nephrotoxischen Medikamenten ^(ix)	64-65
	eGFR (CKD-EPI) ^(vii)	+	+	3-12 Monate		
	Urinschnelltest ^(viii)	+	+	jährlich	Alle 6 Monate bei eGFR <60 ml/min oder schnellem Absinken der eGFR, bei Proteinuria ≥1+ und/oder eGFR <60 ml/min UP/C oder UA/C bestimmen ^(viii)	
Knochen- krankung	Knochenprofil: Calcium, PO4, ALP	+	+	6-12 Monate		61-63
	Risikobeurteilung ^(x) (FRAX® ^(xi) bei Personen >40 Jahre)	+	+	2 Jahre	DXA ist bei bestimmten Personen zu erwägen (Einzelheiten s. Seite 61)	
Vitamin D	25(OH)-Vitamin D	+		wenn indiziert	Screening bei Personen mit Risiko	62
kognitive Störung	Screening-Fragebogen	+	+	wenn indiziert	Screening aller Personen ohne offensichtlichen Verwirrheitszustand. Falls nicht normal oder symptomatisch, siehe Algorithmus zur weiteren Beurteilung auf Seite 88	88
Depression	Fragebogen	+	+	wenn indiziert	Screening bei Personen mit Risiko	84-85
Krebserkrankun- gen	Mammographie			1-3 Jahre	Frauen 50-70 Jahre	52
	zervikaler PAP oder flüssig-basierte Zytologie			1-3 Jahre	HIV-positive Frauen >21 Jahre	
	Rektale Untersuchung und Anoskopie			1-3 Jahre	MSM und Personen mit HPV-assoziiierter Dysplasie. Evidenz für einen Nutzen nicht bekannt	
	Ultraschalluntersuchung und alpha-Fetoprotein			6 Monate	kontrovers; Personen mit Zirrhose und Personen mit HBV-Koinfektion und hohem Risiko für HCC ^(xiii)	
	andere				kontrovers	

Wenn Menschen mit HIV für 6 Monate oder länger stabil auf antiretroviraler Therapie und ohne andere nennswerte Probleme waren, sollten Kliniker die Verwendung alternativer Möglichkeiten in Betracht ziehen, z.B. E-Mail, Smartphone oder andere elektronische Medien (sog. Graduiertenpartnerschaftsprogramm, GPP).

Diese Form der Beratung kann die gleiche Validität haben wie eine persönliche Beratung, wenn sie richtig in ein klinisches Protokoll aufgenommen werden.

Das von der Europäischen Union finanzierte EmERGE-Projekt untersucht derzeit derartige Interventionen <https://www.emergeproject.eu>

i Überprüfung aller Begleitmedikationen, die potenzielle Wechselwirkungen mit ARV haben oder Komorbiditäten verstärken können, siehe

- [Wechselwirkungen zwischen Antidepressiva und ARV](#)
- [Wechselwirkungen zwischen Antihypertensiva und ARV](#)
- [Wechselwirkungen zwischen Analgetika und ARV](#)
- [Wechselwirkungen zwischen Antikoagulantien/Thrombozytenaggregationshemmern und ARV](#)
- [Wechselwirkungen zwischen Malariaemitteln und ARV](#)
- [Wechselwirkungen zwischen Bronchodilatoren \(bei COPD\) und ARV](#)
- [Wechselwirkungen zwischen Immunsuppressiva \(in der Organtransplantation\) und ARV](#)
- [Wechselwirkungen zwischen pulmonalen Antihypertensiva und ARV](#)
- [Wechselwirkungen zwischen Kortikosteroiden und ARV](#)
- [Wechselwirkungen zwischen Kontrazeptiva und ARV](#)
- [Wechselwirkungen zwischen DAA und ARV](#)

ii Bei stabiler ART mit HIV-VL unter der Nachweisgrenze und CD4-Zellzahl > 350 Zellen/µl, jährliche CD4-Zellzahlmessung vorschlagen.

iii Eine Risikogleichung, die in HIV-Populationen entwickelt wurde, ist verfügbar, siehe <http://www.chip.dk/> Tools Hinweis: Die Gleichung sollte mit Vorsicht interpretiert werden bei Personen, die Medikamente zur Kontrolle einer Fettstoffwechselstörung und/oder Hypertonie erhalten.

iv Einen Rechner für LDL-Cholesterin in Fällen ohne hohe TG gibt es unter <https://www.mdcalc.com/ldl-calculated>

v Risikofaktoren für chronische Lebererkrankungen sind Alkohol, Virushepatitis, Übergewicht, Diabetes, Insulinresistenz, Hyperlipidämie und hepatotoxische Medikamente.

vi Risikofaktoren für chronische Nierenerkrankungen: Hypertonie, Diabetes, HKL-Erkrankungen, Familienanamnese, schwarzafrikanische Ethnizität, Virushepatitis, aktuell niedrige CD4-Zellzahl, Rauchen, höheres Alter, nephrotoxische Begleitmedikation.

vii eGFR: Verwendung der CKD-EPI-Formel, basierend auf Serum-Kreatinin, Geschlecht, Alter und Ethnizität weil die eGFR-Quantifizierung bei >60 ml/min validiert ist. Alternativ können die verkürzte

MDRD-Formel oder die Cockcroft-Gault-Form (CG) verwendet werden, siehe <https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>

- viii S Einige Experten empfehlen UA/C (Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio) oder UP/C (Urin-Protein-Kreatinin-Ratio) als Screeningtest auf Proteinurie für alle Personen. UA/C detektiert v.a. glomeruläre Erkrankungen. Verwendung bei Personen mit Diabetes. UP/C detektiert das Gesamtprotein infolge glomerulärer oder tubulärer Erkrankungen und kann beim Screening auf ARV-Toxizität verwendet werden, Seite 64
- ix Zur Berechnung eines 5-Jahres-Risikos für chronische Nierenerkrankungen bei Anwendung verschiedener nephrotoxischer ART wurden verschiedene Modelle entwickelt, die HIV-unabhängige und HIV-bezogene Risikofaktoren berücksichtigen [12], [13]
- x Klassische Risikofaktoren: höheres Alter, weiblich, Hypogonadismus, Hüftfraktur in der Familienanamnese, niedriger BMI (≤19 kg/m²), Vitamin-D-Mangel, Rauchen, körperliche Inaktivität, Low-impact-Fraktur in der Anamnese, Alkoholexzess (>3 Einheiten/Tag), Steroidexposition (mindestens 5 mg für >3 Monate).
- xi WHO-Instrument zur Beurteilung eines Frakturrisikos (FRAX®): <http://www.shef.ac.uk/FRAX>
- xii Respiratorische Symptome: Kurzatmigkeit, chronischer Husten und Auswurf. Risikofaktoren: Tabak, berufliche Exposition, Verschmutzung von Raum- und Aussenluft und Wirtsfaktoren einschließlich frühere PCP oder TB, rezidivierende Pneumonie und Alpha-1-Antitrypsin-Mangel. Die Diagnose einer COPD ist bei Person über 35 Jahren mit einem Risikofaktor (aktueller oder ehemaliger Raucher) zu erwägen, die eine Belastungsdyspnoe, chronischen Husten, regelmäßige Sputumproduktion, häufige Winter-„Bronchitis“ und Keuchen zeigen
- xiii HCC-Screening ist bei allen zirrhotischen Personen mit HBV- oder HCV-Koinfektion indiziert (auch wenn die HCV-Infektion geheilt und die HBV-Replikation medikamentös supprimiert ist), wenn eine HCC-Behandlung verfügbar ist. Auch wenn die Kosteneffizienz des HCC-Screenings bei Personen mit F3-Fibrose* unklar ist, kann eine Überwachung auf der Grundlage der individuellen Risikobeurteilung erwogen werden (<https://easl.eu/publication/easl-clinical-practice-guidelines-management-of-hepatocellular-carcinoma/>). Bei HBV-positiven Nicht-Zirrhotikern sollte das HCC-Screening den aktuellen EASL Leitlinien folgen. Risikofaktoren für HCC in dieser Patientengruppe beinhalten HCC in der Familienanamnese, Ethnizität (asiatische oder afrikanische Abstammung) und Alter >45 Jahre. Die EASL Leitlinien schlagen zur Beurteilung des HCC-Risikos bei Kaukasern die Verwendung des PAGE-B Score vor, dieser Score wurde jedoch noch nicht für Menschen mit HIV validiert, s. Seiten 52, 71 und 95

* Siehe Tabelle zu Cut-off-Werten non-invasiver Tests zum Nachweis einer signifikanten Fibrose und Zirrhose, Seite 102. Die Kombination von Biomarkern im Blut, die Kombination Bestimmung der Steifigkeit des Lebergewebes und Blutuntersuchungen oder wiederholte Untersuchungen können die Genauigkeit verbessern, siehe <https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/>

Teil II ART bei Menschen mit HIV

Dieser Abschnitt gibt einen Überblick über die wichtigen Aspekte des Managements von Menschen mit HIV, die eine ART beginnen oder bereits etabliert haben. Die Empfehlungen basieren auf einem breiten Evidenzspektrum, bei dem insbesondere randomisierte kontrollierte klinische Studien wichtig sind. Weitere Daten wurden berücksichtigt, einschließlich Kohortenstudien, und wo die Evidenz begrenzt ist, hat das Experten-Panel einen Konsens im Hinblick auf die beste klinische Praxis erzielt. Der Abschnitt zur ART deckt einen breiten Bereich ab und angesichts der Tendenz zum Therapiebeginn unabhängig von der CD4-Zellzahl ist das Kapitel zur Bereitschaft zum Therapiebeginn besonders wichtig. Therapiempfehlungen basieren auf den in Europa zugelassenen Medikamenten und reichen vom Therapiebeginn bis zu Umstellungen mit oder ohne virologischem Versagen. Wir heben zwei wichtige Bereiche der ART hervor: Schwangerschaft und Tuberkulose. Detaillierte Informationen zur PrEP, die derzeit in Europa eingeführt wird, wurden ebenfalls aufgenommen.

Beurteilung der Bereitschaft von Menschen mit HIV, eine ART zu beginnen und beizubehalten^(ix)

Ziel: Personen beim Beginn oder der Aufrechterhaltung einer ART helfen	
<p>Der Beginn einer ART wird allen Menschen mit HIV unabhängig von der CD4-Zellzahl empfohlen, um die mit einer HIV-Infektion einhergehende Morbidität und Mortalität zu verringern und einer HIV-Übertragung vorzubeugen (START-Studie, HPTN 052, PARTNER-Studie) [1-3]. Es gibt eine zunehmende Evidenz dafür, dass es möglich und für Menschen mit HIV akzeptabel ist, eine ART am selben Tag zu beginnen, an dem die HIV-Infektion diagnostiziert wird. Trotzdem ist die Beurteilung der Bereitschaft, eine ART zu beginnen, unerlässlich, damit eine Person mit HIV ihre Präferenz zum Ausdruck bringen kann und sich nicht unter Druck gesetzt fühlt, sofort eine ART zu beginnen, außer wenn dies klinisch indiziert ist.</p> <p>Da eine lebenslange Behandlung nötig ist, erfordert eine erfolgreiche ART die nachhaltige Bereitschaft einer Person zum ART-Beginn und zur Adhärenz an das Behandlungsregime. Die Entwicklung vom Problembewusstsein bis zur Beibehaltung einer ART kann in fünf Stadien eingeteilt werden. Im Wissen um das Stadium einer Person können die Mitarbeiter in der Gesundheitsversorgung geeignete Techniken verwenden, um mit dem Beginn und der Beibehaltung einer ART zu helfen.</p>	<p>Identifizieren Sie das Stadium der Bereitschaft einer Person unter Verwendung von WEMS⁽ⁱ⁾ Techniken und beginnen Sie eine Diskussion mit einer offenen Frage/Aufforderung: "Ich würde gerne über HIV-Medikamente sprechen." <Abwarten> "Was denken Sie über die Medikamente?"⁽ⁱⁱ⁾</p> <p>Ein sofortiger ART-Beginn (am selben Tag) sollte erwogen werden, insbesondere in folgenden Situationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei primärer HIV-Infektion, insbesondere bei Vorliegen klinischer Symptome und Zeichen einer Meningoenzephalitis (innerhalb von Stunden). In dieser Situation kann der Kliniker eine ART unmittelbar nach einem positiven HIV-Screeningtest beginnen, bevor Ergebnisse von Bestätigungstests wie HIV-VL vorliegen. - Beim Wunsch des Menschen mit HIV zu sofortigem ART-Beginn. - Unter Umständen, in denen es wahrscheinlich ist, dass Personen nicht zur Nachuntersuchung erscheinen, falls die ART nicht am selben Tag begonnen wird.

Stadien der Bereitschaft, eine ART zu beginnen	
<p>Phase vor der Reflexion: "Ich brauche es nicht, ich fühle mich gut." "Ich möchte nicht darüber nachdenken."</p>	<p>Unterstützung: Einstellung der Person respektieren. / Versuchen Sie, die Annahmen der Person zu Gesundheit und Therapie zu verstehen. / Vertrauen schaffen. / Geben Sie prägnante, individualisierte Informationen. / Nächsten Termin planen.</p>
<p>Reflexion: "Ich wäge die Dinge ab und fühle mich zerrissen darüber, was ich tun soll."</p>	<p>Unterstützung: Ambivalenz zulassen. / Die Person bei der Abwägung von pro und contra unterstützen. / Informationsbedürfnisse der Person beurteilen und Informationssuche unterstützen. / Nächsten Termin planen.</p>
<p>Vorbereitung: "Ich möchte anfangen, ich denke, dass es mir die Medikamente ermöglichen werden, ein normales Leben zu leben."</p>	<p>Unterstützung: Entscheidung der Person bekräftigen. / Gemeinsam mit der Person entscheiden, welches Regime am geeignetsten ist. / Klären Sie die Person über Adhärenz, Resistenz und Nebenwirkungen auf. / Diskutieren Sie die Integration der Therapie in das tägliche Leben. / Selbsteffizienz beurteilen.</p> <p>Frage: Wie sicher sind Sie, dass Sie Ihre Medikamente nachdem Sie begonnen haben so (präzisieren) einnehmen können, wie besprochen?</p> <p>Kompetenztraining erwägen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medikamenten-Einnahmetraining, eventuell Verwendung eines Medication-Event-Monitoring-Systems, z.B. elektronische Pillenbox • Direkt beobachtete Therapie mit pädagogischer Unterstützung • Hilfen verwenden: Mobiltelefon-Wecker, Pillendosen • Gegebenenfalls unterstützende Hilfsmittel/Personen einbeziehen
<p>Handlung: "Ich will jetzt anfangen."</p>	<p>'Letzter Check': Der Behandlungsplan ist aufgestellt, ist die Person in der Lage, die ART zu nehmen und ist die ART verfügbar?</p>
<p>Beibehaltung: "Ich werde weitermachen." oder "Ich habe Schwierigkeiten, auf lange Sicht weiter zu machen."</p> <p>Achtung: Eine Person kann in ein früheres Stadium zurückfallen, selbst von "Beibehaltung" auf "Phase vor der Reflexion"</p>	<p>Einschätzen: Adhärenz alle 3-6 Monate⁽ⁱⁱⁱ⁾</p> <p>Adhärenz beurteilen: Personen mit guter Adhärenz Respekt für ihren Erfolg zeigen.</p> <p>Einschätzen: Die eigene Wahrnehmung der Person zur Adhärenz und zur Fortsetzung der Behandlung</p> <p>Frage: Wie sicher sind Sie, dass Sie in den nächsten 3-6 Monaten Ihre Medikamente nehmen können?</p> <p>Verwenden Sie bei einer Person ohne ausreichende Adhärenz Spiegelungstechniken^(iv)</p> <p>Bei Problemen stellen Sie offene Fragen, um dysfunktionale Überzeugungen zu identifizieren.</p> <p>Einschätzen: Stadium der Bereitschaft und dem Stadium entsprechende Unterstützung bieten</p> <p>Einschätzen: Hemmende und fördernde Faktoren^(v)</p> <p>Nächsten Termin planen und Unterstützung wiederholen</p>

Verschiedene Hemmnisse können Entscheidungen bezüglich einer ART und die Adhärenz beeinflussen

Überprüfen und Probleme sowie fördernde Faktoren ansprechen

Systematische Beurteilung erwägen im Hinblick auf:

- Depression^(vi), s. Seiten 84-85
- Kognitive Probleme^(vi), s. Seite 88
- Schädlicher Alkohol-^(viii) oder Freizeitdrogenkonsum, s. Seite 51

Überlegen Sie, folgendes anzusprechen:

- Soziale Unterstützung bei Offenlegung einer Seropositivität
- Krankenversicherung und Kontinuität der medikamentösen Versorgung
- Therapie-assoziierte Faktoren

Wann immer möglich, sollten Probleme in einem multidisziplinären Team identifiziert, diskutiert und abgebaut werden.

- i WEMS: Warten (>3 sec), Echo, Spiegelung (Mirroring), Zusammenfassen (Summarising) [4]
- ii Die Person, die sich vorstellt, kann in unterschiedlichen Stadien zur Bereitschaft sein: Phase vor der Reflexion, Reflexion oder Vorbereitung. Der erste Schritt besteht darin, das Stadium zu beurteilen und dementsprechend Unterstützung zu geben bzw. zu intervenieren. Im Fall einer späten Präsentation (CD4-Zellzahl <350 Zellen/ μ l) sollte der ART-Beginn nicht aufgeschoben werden. Die Person sollte engmaschig nachuntersucht und optimal unterstützt werden. Kurzfristig nächsten Termin planen, z.B. in 1-2 Wochen.
- iii Vorgeschlagene Fragen zur Adhärenz: "Wie oft haben Sie in den vergangenen 4 Wochen eine Dosis Ihrer HIV-Medikamente verpasst: jeden Tag, mehr als einmal pro Woche, einmal pro Woche, einmal alle 2 Wochen, einmal pro Monat, nie?" / "Haben Sie mehr als eine Dosis hintereinander verpasst?" [5]
- iv Spiegelung: Reflektieren, was eine Person gesagt oder nonverbal zum Ausdruck gebracht hat (z.B. Wut oder Enttäuschung) OHNE neues Material durch das Stellen von Fragen oder Angebot von Information einzubringen.
- v Adhärenz zu langfristigen Therapien [6]
- vi PHQ-2 oder PHQ-9 [7]. Eine Metaanalyse zeigt einen durchgängigen Zusammenhang von Depression und Nicht-Adhärenz bei HART, der nicht beschränkt ist auf Personen mit klinischer Depression. Daher sind Beurteilung und Intervention mit dem Ziel, den Schweregrad eine depressiven Symptomatik zu reduzieren, auch bei subklinischer Depression wichtig. Fragen Sie: "Wie oft wurden Sie in den letzten zwei Wochen von einem der folgenden Probleme belästigt? 1. Wenig Interesse oder Freude daran, Dinge zu tun; 2. trauriges Gefühl, deprimiert oder hoffnungslos." Antworten: Überhaupt nicht (0) / An mehreren Tagen (1) / An mehr als der Hälfte der Tage (2) / Beinahe täglich (3). Bei einem Score von 2 oder höher sollten sieben weitere Fragen gestellt werden, siehe [8]
- vii Fragen Sie: "Haben Sie das Gefühl, dass Sie in Ihrem täglichen Leben Konzentrationsprobleme haben?" / "Fühlen Sie sich in Ihrem Denken verlangsamt?" / "Haben Sie das Gefühl, Probleme mit Ihrem Gedächtnis zu haben?" / "Haben Verwandte oder Freunde gesagt, dass sie das Gefühl haben, Sie hätten Probleme mit Ihrem Gedächtnis oder Konzentrationsschwierigkeiten?" [9]
- viii FAST-Test zum Alkoholkonsum, fragen Sie: Wie oft haben Sie im vergangenen Jahr 6 oder mehr Einheiten (Frauen) bzw. 8 oder mehr Einheiten (Männer) bei einem einzelnen Anlass konsumiert? Nie = 0, Seltener als monatlich = 1, Monatlich = 2, Wöchentlich = 3, Täglich oder beinahe täglich = 4. Beenden, wenn die Antwort 0 ist (nie). Weitere Fragen stellen, wenn die Antwort 1, 2, 3 oder 4 ist. Siehe [10]
- ix Algorithmus adaptiert nach [11]

Empfehlungen zum Beginn einer ART bei Menschen mit HIV mit chronischer Infektion und ohne frühere ART-Exposition⁽ⁱ⁾

Die Empfehlungen berücksichtigen den Grad der wissenschaftlichen Evidenz, die Progression einer HIV-Erkrankung sowie das Vorliegen von bzw. ein hohes Risiko für die Entwicklung unterschiedlicher Komorbiditäten.

ART wird für alle Erwachsenen mit HIV unabhängig von der CD4-Zellzahl empfohlen⁽ⁱ⁾

i Eine ART wird unabhängig von der CD4-Zellzahl empfohlen. In bestimmten Situationen (z.B. niedrige CD4 -Zellzahl, Schwangerschaft), besteht eine größere Dringlichkeit zu einem sofortigen ART-Beginn.

- Bei Personen mit OI muss der ART-Beginn eventuell aufgeschoben werden, s. Seite 104 zum ART-Beginn bei Vorliegen spezifischer OI. Zum ART-Beginn bei Person mit TB, s. Seite 20
- Eine mögliche Ausnahme könnten sog. HIV Controller, Personen mit hoher CD4-Zellzahl und einer HIV-VL <1000 Kopien/ml darstellen, obwohl ein ART-Beginn auch bei diesen Personen mit einem Anstieg von CD4-Zellzahl, der Reduzierung von Entzündungen und einem niedrigeren Risiko für klinische Ereignisse einhergeht und der Übertragung von HIV vorbeugen kann.
- Die Durchführung eines genotypischen Resistenztests vor ART-Beginn wird empfohlen, idealerweise zum Zeitpunkt der HIV-Diagnose, sonst unmittelbar vor ART-Beginn.
- Falls eine ART begonnen werden muss, bevor die Ergebnisse des genotypischen Resistenztests vorliegen, wird empfohlen, ein Medikament mit einer hohen genetischen Barriere für Resistenzentwicklung in das First-line-Regime aufzunehmen (z.B. PI/b, DTG oder BIC in Kombination mit TDF/FTC, TAF/FTC, TDF/3TC oder ABC/3TC)
- Ob neu diagnostizierten Personen ein schneller ART-Beginn, eventuell am selben Tag, vorgeschlagen werden sollte, oder ob bis zum Vorliegen ergänzender Untersuchungsergebnisse abgewartet wird, hängt ab von der Situation und den medizinischen Begleitumständen sowie von medizinischen Indikationen zu einem dringenden ART-Beginn und dem Risiko, Personen in der Versorgung zu verlieren. Um Follow-up-Verluste zwischen Diagnose und ART-Beginn zu verringern, sollten strukturelle Barrieren beseitigt werden, die das Verfahren verzögern.

Initiale Kombinationsregimes für ART-naïve Erwachsene mit HIV

Vor der Auswahl eines ART-Regimes ist die Überprüfung folgender Punkte wichtig:

- Falls eine Frau **schwanger werden möchte**: [Antiretrovirale Medikamente, die nicht für Frauen mit Schwangerschaftswunsch empfohlen werden](#)
- Falls eine Frau **schwanger** ist: [Antiretrovirale Regimes für ART-naïve schwangere Frauen](#)
- Falls die Person eine **opportunistische Infektion** hat: [Beginn eines ART-Regimes bei Personen mit opportunistischen Infektionen](#)
- Falls die Person **TB** hat: [Antiretrovirale Regimes bei TB/HIV-Koinfektion](#)
- Falls die Person potenziell **therapielimitierende Komorbiditäten** hat: [Abschnitt Komorbidität, Dosisanpassung bei Nieren- und Leberfunktionseinschränkung](#)
- Falls die Person mit **anderen Medikamenten behandelt** wird: [Arzneimittelwechselwirkungen](#)
- Falls die Person **Schluckbeschwerden** hat: [Verabreichung von ARV bei Menschen mit HIV und Schluckbeschwerden](#)

A) Empfohlene Regimes (aus den folgenden Regimes sollte eines ausgewählt werden) ^{**}

Von allen Regimen, die zum Beginn einer ART bei Menschen mit HIV empfohlen werden, favorisieren wir die Verwendung eines ungeboosteten INSTI mit einer hohen genetischen Barriere (DTG oder BIC) als bevorzugtes drittes Medikament. Die jeweils individuelle Anpassung antiretroviraler Kombinationsregimes ist wesentlich, da bei Vorliegen von Resistenzen als drittes Medikament Substanzen aus anderen Medikamentenklassen (z.B. PI/b) indiziert sein könnten,

* Nur Arzneimittel, die derzeit von der EMA zur Initialtherapie zugelassen sind, wurden berücksichtigt (in alphabetischer Reihenfolge).

** Immer mehr generische HIV-Medikamente sind jetzt verfügbar und ihre Verwendung kann zu erheblichen Kosteneinsparungen führen. Die Verwendung von generischen Formen der Arzneimittel, die in den empfohlenen Therapien enthalten sind, sollte daher gefördert werden, auch wenn keine Einzel-Tabletten-Kombinationspräparate verwendet werden, da neuere Studien ähnliche virologische Behandlungsergebnisse bei ART-naïven Menschen mit HIV gezeigt haben, die entweder Einzel-Tabletten-Kombinationspräparate oder zwei Pillen qd erhielten

Regime	Grundlegende Voraussetzungen	Ergänzende Hinweise (Anmerkungen)
Empfohlene Regimes		
2 NRTI + INSTI (BEVORZUGT)		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negativ HBsAg negativ	I (ABC: HLA-B*57:01, kardiovaskuläres Risiko)
TAF/FTC oder TDF/FTC oder TDF/3TC + DTG		II (TDF: Prodrug-Formen. Nieren- und Knochen-toxizität. TAF-Dosierung) III Gewichtszunahme
TAF/FTC/BIC		
TAF/FTC oder TDF/FTC oder TDF/3TC + RAL qd oder bid		II (TDF: Prodrug-Formen. Nieren- und Knochen-toxizität. TAF-Dosierung) IV (RAL: Dosierung)
1 NRTI + INSTI		
DTG + 3TC	HBsAg negativ HIV-VL <500.000 Kopien/ml CD4-Zellzahl >200 Zellen/µl	
2 NRTI + NNRTI		
TAF/FTC oder TDF/FTC oder TDF/3TC + DOR TDF/3TC/DOR		II (TDF: Prodrug-Formen. Nieren- und Knochen-toxizität. TAF-Dosierung) V (DOR: HIV-2)
TAF/FTC oder TDF/FTC oder TDF/3TC + RPV TAF/FTC/RPV TDF/FTC/RPV	CD4-Zellzahl >200 Zellen/µl HIV-VL <100.000 Kopien/ml Nicht mit Protonenpumpeninhibitor Mit Nahrung	II (TDF: Prodrug-Formen. Nieren- und Knochen-toxizität. TAF-Dosierung) VI (RPV: HIV-2)
2 NRTI + PI/r oder PI/c		
TAF/FTC oder TDF/FTC oder TDF/3TC + DRV/c oder DRV/r TAF/FTC/DRV/c	Mit Nahrung	II (Prodrug-Formen. Nieren- und Knochen-toxizität. TAF-Dosierung) VII (DRV/r: kardiovaskuläres Risiko)
Alternative Regimes		
2 NRTI + INSTI		
ABC/3TC + RAL qd oder bid	HBsAg negativ HLA-B*57:01 negativ	I (ABC: HLA-B*57:01, kardiovaskuläres Risiko) IV (RAL: Dosierung)
TDF/FTC/EVG/c TAF/FTC/EVG/c	Mit Nahrung	II (Prodrug-Formen. Nieren- und Knochen-toxizität) VIII (EVG/c: Anwendung bei Niereninsuffizienz)
2 NRTI + NNRTI		
ABC/3TC + EFV	HLA-B*57:01 negativ HBsAg negativ HIV-VL <100.000 Kopien/ml Zum Schlafengehen oder 2 Stunden vor Abendessen	I (ABC: HLA-B*57:01, kardiovaskuläres Risiko) IX (EFV: Suizidalität. HIV-2 oder HIV-1 Gruppe O)
TAF/FTC oder TDF/FTC oder TDF/3TC + EFV TDF/FTC/EFV	Zum Schlafengehen oder 2 Stunden vor Abendessen	II TDF: Prodrug-Formen. Nieren- und Knochen-toxizität. TAF-Dosierung) IX (EFV: Suizidalität. HIV-2 oder HIV-1 Gruppe O)

2 NRTI + PI/r oder PI/c		
ABC/3TC + ATV/c oder ATV/r	HLA-B*57:01 negativ HBsAg negativ HIV-VL <100.000 Kopien/ml Nicht mit Protonenpumpeninhibitor Mit Nahrung	I (ABC: HLA-B*57:01, kardiovaskuläres Risiko) X (ATV/b Nierentoxizität)
ABC/3TC + DRV/c oder DRV/r	HLA-B*57:01 negativ HBsAg negativ Mit Nahrung	I (ABC: HLA-B*57:01, kardiovaskuläres Risiko) VII (DRV/r und kardiovaskuläres Risiko)
TAF/FTC oder TDF/FTC oder TDF/3TC + ATV/c oder ATV/r	Nicht mit Protonenpumpeninhibitor Mit Nahrung	II (TDF: Prodrug-Formen. Nieren- und Knochen- toxizität. TAF-Dosierung) X (ATV/b: Nierentoxizität)
Andere Kombinationen		
RAL 400 mg bid + DRV/c oder DRV/r	HBsAg negativ HIV-VL <100.000 Kopien/ml CD4-Zellzahl >200 Zellen/ μ l Mit Nahrung	VII (DRV/r: kardiovaskuläres Risiko)

Zusätzliche Hinweise

- I ABC ist kontraindiziert wenn HLA-B*5701 positiv. Auch wenn HLA-B*5701 negativ ist, ist eine Beratung zur Hypersensitivitätsreaktion obligatorisch. ABC sollte bei Personen mit hohem Risiko für HKL-Erkrankung (>10%) mit Vorsicht angewendet werden.
- II In einigen Ländern ist TDF als 245 mg (nicht 300 mg) etikettiert um die Menge des Prodrug (Tenofoviridisoproxil) statt des Fumaratsalzes (Tenofovir Disoproxil Fumarat) anzugeben. Es sind generische Versionen von TDF verfügbar, die anstelle des Fumarats Phosphat, Maleat und Succinatsalze verwenden. Sie sind untereinander austauschbar. Falls verfügbar, können TDF-haltige Kombination durch dieselbe Kombination mit TAF ersetzt werden. TAF wird mit 10 mg verwendet bei gleichzeitiger Gabe mit Medikamenten, die P-gp hemmen, und mit 25 mg bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die P-gp nicht hemmen. Die Entscheidung zur Verwendung von TDF oder TAF beruht auf individuellen Besonderheiten sowie der Verfügbarkeit. Bislang sind die Langzeitdaten zu TAF begrenzt. Beinhaltet das ART-Regime keinen Booster, haben TAF und TDF ähnliche Kurzzeitriskos für renale Nebenwirkungen, die zu einem Absetzen führen, und für Frakturen. TAF*** sollte als erste Wahl**** gegenüber TDF bei Personen in Erwägung gezogen werden
 - die eine HKL-Erkrankung oder ein hohes Risiko dafür haben, s. Seite 64;
 - bei Begleitmedikation von nephrotoxischen Medikamenten oder früherer TDF-Toxizität, s. Seite 65;
 - Osteoporose / progressiver Osteopenie, hoher FRAX-Score oder Risikofaktoren, s. Seite 61
 - Fragilitätsfraktur in der Anamnese, s. Seiten 61 und 63
- *** Begrenzte Daten zur Verwendung von TAF bei eGFR <30 ml/min
- **** Expertenmeinung, klinische Daten stehen aus
- III Zwei randomisierte kontrollierte Studien (durchgeführt in Südafrika und Kamerun) haben gezeigt, dass - im Vergleich zu EFV - eine Behandlung therapienaiver Personen mit DTG in Kombination mit TAF/FTC, TDF/FTC oder TDF/3TC mit einer erhöhten Gewichtszunahme assoziiert war. Die Auswirkung auf die Gewichtszunahme war ausgeprägter bei Frauen unter einer Therapie die DTG und TAF beinhaltete [12], [13]
- IV RAL kann als RAL 400 mg bid oder RAL 1200 mg (zwei 600 mg Tabletten) qd gegeben werden. Anmerkung: RAL qd sollte nicht in Gegenwart eines Inducers (z.B. TB-Medikamente, Antiepileptika) für divalente Kationen (z.B. Calcium, Magnesium, Eisen) gegeben werden, in diesem Fall sollte RAL bid gegeben werden
- V DOR ist nicht wirksam gegen HIV-2
- VI RPV ist nicht wirksam gegen HIV-2
- VII Eine einzige Studie konnte einen Anstieg des Risikos für HKL-Erkrankung mit kumulativem DRV-Gebrauch zeigen [14]
- VIII TDF/FTC/EVG/c Anwendung nur bei eGFR \geq 70 ml/min. Es wird empfohlen, mit TDF/FTC/EVG/c nicht bei Personen mit eGFR <90 ml/min zu beginnen, es sei denn, es handelt sich um die bevorzugte Behandlung.
- IX EFV: nicht bei Suizidversuchen oder psychischer Erkrankung in der Anamnese geben; nicht wirksam gegen HIV-2 und HIV-1-Stämmen der Gruppe O.
- X Potenzielle Nierentoxizität mit ATV/b

Primäre HIV-Infektion (PHI)

Definition der PHI^(i-iv)

- Hochriskante Exposition in den vergangenen 6 Wochen und
- Virus im Plasma nachweisbar (p24 Ag und/oder HIV-RNA) und/oder
- sich entwickelnde anti-HIV-Antikörper-Reaktivität (von negativ zu unbestimmt zu positiv)
- mit oder ohne klinische Symptome

Klassifikation der PHI^(i-iv)

- Akute Infektion: HIV-Nachweis (p24 Ag und/oder HIV-RNA) in Abwesenheit von HIV-Antikörpern
- Frühe Infektion: HIV-Antikörpernachweis; bis zu 6 Monate nach Infektion

Beginn einer Therapie^(v)

Eine Behandlung der PHI wird für alle Menschen mit HIV empfohlen. Unter bestimmten Umständen ist ein sofortiger Therapiebeginn indiziert.

Umstände, unter denen zu einem sofortigen Therapiebeginn geraten werden sollte

Akute symptomatische Infektion
schwere oder länger dauernde Symptome
neurologische Erkrankung
Alter ≥ 50 Jahre
CD4-Zellzahl < 350 Zellen/ μ l
Schwangerschaft

Grundlagen für die Empfehlung sind:

- Falls vorhanden, Besserung der klinischen Symptome einer PHI, insbesondere schwere Allgemeinsymptome und oder neurologische Erkrankung
- Nachgewiesene Vorteile einer frühen Therapie:
 - virologisch: Abnahme des HIV-VL-Setpoints und kleineres Virusreservoir; Reduzierung der genetischen Evolution des Virus
 - immunologisch: Abnahme von Immunaktivierung und Entzündung; Erhalt von Immunfunktion und Integrität des lymphatischen Gewebes; möglicherweise Schutzwirkung auf ZNS/Nervensystem und Darm; eventuell verbesserte Viruskontrolle nach Therapie und besseres Ansprechen auf zukünftige Eradikationsstrategien
- Gewöhnlich kurzes Intervall zwischen Feststellung einer PHI und einer CD4-Zellzahl < 500 Zellen/ μ l
- Potenzieller Nutzen der Behandlung für die Community: Verringerung des Übertragungsrisikos. Die meisten Infektionen werden durch Personen übertragen, die ihren HIV-Status nicht kennen. Durch PrEP die Zahl der Frühdiagnosen erhöht, es wird sehr wichtig sein, diese Personen so früh wie möglich zu behandeln, um Übertragungen zu verringern
- Abbau von Ängsten und leichtere Mitteilung gegenüber Kontaktpersonen Menschen mit HIV sollten über Indikationen und Nutzen eines so früh wie möglich erfolgenden Therapiebeginns beraten werden, trotz des Fehlens von nachgewiesenen verbesserten langfristigen klinischen Vorteilen^(v) Wurde die Behandlung einmal begonnen, sollte sie fortgesetzt werden. Eine spätere Unterbrechung wird nicht empfohlen.

Wahl der Behandlung

- Menschen mit HIV sollten vorzugsweise in klinische Studien aufgenommen werden, in denen Heilungsstrategien für HIV untersucht werden.
- Eine frühere Einnahme von Prä- oder Postexpositionsprophylaxe sollte eruiert werden und bei der Auswahl des initialen Behandlungsregimes berücksichtigt werden.
- In allen Fällen wird ein Resistenztest so rasch wie möglich nach Diagnose empfohlen. Es wird ein genotypischer Test empfohlen.
- Die Therapie muss möglicherweise beginnen, bevor die Ergebnisse des Resistenztests vorliegen. In diesen Fällen sollte bevorzugt ein Therapieregime mit einem PI/b oder einem INSTI mit hoher genetischer Barriere (DTG oder BIC) eingesetzt werden, um die Resistenzbarriere des gesamten Regimes zu erhöhen. Ein potenzieller Vorteil bei der Wahl von DTG oder BIC ist die raschere Suppression der VL. Ein Nutzen der Kombination von PI/r mit einem INSTI konnte nicht erwiesen werden. Daher sollte eine Kombination von TDF oder TAF, FTC und entweder DRV/b, DTG oder BIC erwogen werden und das Regime, falls erforderlich, angepasst werden, sobald das Ergebnis des Resistenztests bekannt und die Viruslast supprimiert ist. Wo derartige Regimes nicht verfügbar sind, können nationale epidemiologische Daten zu Prävalenz und Verbreitungsmustern übertragener Arzneimittelresistenz (wenn vorhanden und hinreichend repräsentativ) bei der Auswahl der Behandlung helfen.

Weitere Überlegungen

- Alle Menschen mit HIV sollten auf sexuell übertragbare Infektionen (z.B. Syphilis, Gonorrhoe, Chlamydien), HBV, HCV und HPV untersucht werden, s. Seiten 7-8. Die Antikörper-Serokonversion kann verzögert sein und Tests zum Nachweis der Virus-RNA können erforderlich sein, um eine kürzlich erfolgte HCV-Infektion festzustellen, s. Seite 101
- Bei allen Frauen mit HIV im gebärfähigen Alter sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden
- Alle Menschen mit HIV sollten hinsichtlich des hohen Übertragungsriskos, schützender Maßnahmen und zur Bedeutung der Mitteilung gegenüber Partner bzw. Partnerin beraten werden.

- HIV-1-RNA wird im Plasma um den 11. Tag nach Exposition nachweisbar, ungefähr 7 Tage vor dem p24 Ag und 12 Tage vor HIV-Antikörpern.
- Wenn verfügbar, können Reaktivitätsmuster in Western Blot (WB) oder Immunoblot zur Stadienbestimmung der Infektion wie folgt verwendet werden:
 - Stadium I: nur HIV-RNA positiv (durchschnittliche Dauer 5 Tage). HIV-VL Werte median 2.000 Kopien/ml (IQR 300-20.000 Kopien/ml), und < 100 Kopien/ml bei etwa 10% der Menschen mit HIV. Niedrige HIV-VL-Werte sollten wegen der Gefahr falsch positiver Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.
 - Stadium II: nur HIV-RNA und p24 Ag positiv (durchschnittliche Dauer 5,3 *Tage). NB: HIV-VL üblicherweise > 10.000 Kopien/ml
 - Stadium III: HIV-RNA, p24 Ag und HIV-Antikörper im Immunoassay positiv, keine spezifischen Banden im WB (durchschnittliche Dauer 3,2 Tage)
 - Stadium IV: wie Stadium III aber unklares WB Muster (5,6 Tage)
 - Stadium V: wie Stadium III, aber reaktives WB Muster bei fehlender Stadium VI: wie Stadium III aber vollständige WB Reaktivität mit p31-Bande (unbegrenzt)
- Bei jeder Person mit nachweisbarer HIV-VL und negativer oder unbestimmter Serologie sollte in Nachfolgeuntersuchungen die Serokonversion und Bildung von HIV-Antikörpern bestätigt werden. Testintervall (bis Stadium V) ist eine Woche.
- In einigen Zentren besteht Zugang zu Markern der Seroinzidenz (z.B. Untersuchung der Antikörperavidität), mit denen eine in den letzten 3-6 Monaten erworbene Infektion identifiziert werden kann. Die Zuverlässigkeit der Tests variiert und Ergebnisse sollten mit Vorsicht interpretiert werden, wenn sie die einzigen Indikatoren für eine kürzliche Infektion sind.
- Potenzieller Nachteil einer Behandlung: Es fehlt derzeit ein sicherer, evidenzbasierter Nachweis, dass eine Behandlung der PHI langfristig in einem größeren klinischen Nutzen (als bei einem Behandlungsbeginn nach dem PHI-Stadium) resultiert. Eine kleine Untergruppe von Menschen mit HIV kann die Infektion spontan ohne Behandlung kontrollieren (Elite-Controller).

Siehe Online-Video-Vorlesungen [When to start ART-Part 1](#), [When to start ART-Part 2](#), [What ART to start-Part 1](#) und [What ART to start-Part 2](#) aus dem EACS-Online-Kurs Clinical Management of HIV.

Umstellungsstrategien für Personen mit Virussuppression

Definition der Virussuppression

Klinische Studien zu Umstellungsstrategien haben Suppression definiert als eine HIV-VL <50 Kopien/ml für mindestens 6 Monate.

Indikationen

1. **Dokumentierte Toxizität**, verursacht durch ein oder mehrere antiretrovirale Substanzen des Regimes. Beispiele für derartige reaktive Umstellungen: Lipoatrophie (d4T, AZT), ZNS-Nebenwirkungen (EFV), Diarrhoe (PI/r), Ikterus (ATV), proximale renale Tubulopathie und erniedrigte Knochenichte (TDF), siehe [Nebenwirkungen von ARV und Medikamentenklassen](#)
2. **Verhütung von Langzeittoxizität**. Beispiele für derartige proaktive Umstellungen: Prävention einer Lipoatrophie bei Personen, die d4T oder AZT erhalten und Prävention einer proximalen renalen Tubulopathie bei TDF, siehe [Nebenwirkungen von ARV und Medikamentenklassen](#). Dies kann auch die Bedenken der Person hinsichtlich der Sicherheit einbeziehen
3. **Vermeidung von Arzneimittelwechselwirkungen**, Seite 26. Dazu gehört eine Umstellung der ART bei Beginn einer HCV-Behandlung zur Vermeidung von DDIs, siehe [Arzneimittelwechselwirkungen zwischen DAA und ARV](#)
4. **Geplante Schwangerschaft oder Frauen, die schwanger werden wollen**, siehe [Antiretrovirale Medikamente, die nicht empfohlen werden für Frauen mit Schwangerschaftswunsch oder die unter ART schwanger werden](#)
5. **Altern und/oder Komorbidität** mit eventuell negativen Auswirkungen von Medikamenten des aktuellen Regimes, z.B. auf das Risiko von HKL-Erkrankungen, metabolische Parameter
6. **Vereinfachung**: Reduzierung der Pillenzahl, Vermeiden diätetischer Restriktionen, Verbesserung der Adhärenz und geringere Notwendigkeit von Kontrolluntersuchungen
7. **Schutz gegen HBV** Infektion oder Reaktivierung durch Einbeziehung von Tenofovir in das Regimen
8. **Verstärkung des Regimes**: Anhebung der genetischen Barriere eines Regimes um Resistenzen vorzubeugen (z.B. bei Personen mit verminderter Adhärenz)
9. **Kostenreduzierung**: Umstellung auf eine generische Variante des aktuellen Regimes, falls erhältlich

Grundsätze

Kliniker sollten stets auf mögliche Nebenwirkungen und die Verträglichkeit des aktuellen antiretroviralen Regimes achten. Nur weil die HIV-VL unter der Nachweisgrenze ist, sollte nicht angenommen werden, dass ein Mensch mit HIV sich gut auf das aktuelle Regime eingestellt hat und es verträgt.

1. Ziele einer Behandlungsmodifizierung sollten die Beseitigung oder Besserung von Nebenwirkungen sein, die Erleichterung einer angemessenen Behandlung von Komorbiditäten und die Verbesserung der Lebensqualität sein. Das Hauptanliegen bei einer Umstellung sollte sein, die virologische Unterdrückung aufrecht zu erhalten und nicht zu gefährden. Für Personen ohne vorhergehende virologische Versagen und ohne archivierte Resistenzen ist das Risiko eines nachfolgenden Versagens eines Umstellungsregimes gering, wenn die Kliniker eine der für die First-line-Therapie empfohlenen Kombinationen wählen. Die Mehrzahl der klinischen Studien, die eine Nicht-Unterlegenheit des neuen Regimes nach Umstellung zeigten, schlossen Personen mit früheren virologischen Versagen und historischer Resistenz aktiv aus.
2. Die vollständige ARV-Medikamentenanamnese mit HIV-VL, Verträglichkeitsproblemen und den Ergebnissen aller genotypischen Resistenztestungen bzw. virämischen Phasen unter früheren Regimen mit potenzieller Resistenzentwicklung sollte vor jeder Medikamentenumstellung analysiert werden.
3. Umstellungen innerhalb derselben Arzneimittelklasse (z.B. TDF/FTC -> TAF/FTC, EFV -> RPV) sind bei gleicher Wirksamkeit und in der Abwesenheit von Resistenzen virologisch üblicherweise sicher.
4. Klassenübergreifende Umstellungen einzelner Medikamente mit derselben genetischen Barriere (z.B. von EFV auf RAL) ist in der Abwesenheit von Resistenzen gegen das neue Medikament virologisch üblicherweise sicher.
5. Bei Fällen mit einem früheren virologischen Versagen (mit oder ohne Nachweis einer Resistenz) muss die Umstellung dann besonders sorgfältig geplant werden, falls sie in einem Therapieregimen mit einer niedrigeren genetischen Barriere resultiert. Ein PI/b kann nur dann auf ungeboostetes ATV, ein NNRTI, die INSTI RAL und EVG umgestellt werden, wenn anhand der Resistenzdaten, ARV-Anamnese und den Ergebnissen der HIV-VL vor der Umstellung von einer vollen Wirksamkeit der 2 NRTI im neuen Regimen ausgegangen werden kann (siehe 2.) In Anbetracht der höheren genetischen Barriere von DTG und BIC ist es gegenwärtig unklar, ob auch bei einer Umstellung auf DTG- oder BIC-haltige Regimes die volle Aktivität der beiden NRTI in der Kombination erforderlich ist.

6. Vor einer Umstellung sollten die im Fall eines potenziellen virologischen Versagens des neuen Regimes verbleibenden Therapieoptionen überlegt werden. Dazu ist es erforderlich, das Resistenz-Selektionsprofil des Umstellungsregimes zu kennen. Zum Beispiel könnten einige Mutationen (z.B. K65R oder M184I/V) die Wirksamkeit der meisten derzeit verfügbaren Kombinationspräparate beeinflussen und ihre zukünftige Verwendung ausschließen. Insbesondere dann, wenn die Anzahl von Arzneimitteln in einem Regimen oder dessen genetische Resistenzbarriere reduziert werden, sollten die Möglichkeiten eines vollständig supprimierenden Regimes nach einem potenziellen Versagen in der Folge einer Umstellung berücksichtigt werden.
7. Die Genotypisierung proviraler DNA kann bei Personen mit multiplem virologischen Versagen, unbekannter Resistenz-Historie oder Low-level-Virämie zum Zeitpunkt der Umstellung hilfreich sein. Resultate sollten vorsichtig interpretiert werden, da der provirale DNA-Genotyp frühere Resistenzmutationen nicht detektieren könnte und ebenso klinisch irrelevante Resistenzen detektieren kann. Daher wird zum jetzigen Zeitpunkt keine routinemäßige Genotypisierung der proviralen DNA empfohlen.
8. Bei der Auswahl eines neuen Regimes sollten Kliniker sorgfältig die Möglichkeit neuer Arzneimittelwechselwirkungen zwischen antiretroviraler und Begleitmedikation prüfen, da es zu suboptimalen Medikamentenspiegeln oder Toxizität kommen kann, ebenso wie zu einer Verzögerung der Induktion von Leberenzymen oder zu einer Blockade infolge einer Absetzung des betroffenen Medikaments. Beispiele sind: gesteigerte Toxizität von TDF mit einem PI/b oder ein Anstieg der Metformin-Exposition unter DTG
9. Bei Umstellung mit Beendigung von TDF (und ohne Beginn von TAF) sollte der HBV-Status überprüft werden (eine Beendigung von TDF bei Personen mit chronischer HBV sollte vermieden und der HBV-Impfstatus geprüft werden).
10. Menschen mit HIV sollten sich bald (4 Wochen) nach Therapieumstellung wiedervorstellen, damit das Fortdauern der Virussuppression, mögliche Toxizitäten und Verträglichkeit des neuen Regimes überprüft werden können
11. Erhält und verträgt ein Mensch mit HIV ein Regime, das nicht länger zu den bevorzugten Optionen zählt, besteht keine Notwendigkeit einer Umstellung. Beispiel: Personen, die EFV-haltige Kombinationen tolerieren.
12. Siehe Online-Video-Vorlesung [How to Change ART](#) aus dem EACS-Online-Kurs Clinical Management of HIV.

Zweifachtherapien

Zweifachtherapien, gestützt auf große randomisierte klinische Studien oder Metaanalysen

DTG + RPV
3TC + DTG
3TC + DRV/b
3TC + ATV/b

Diese Strategien waren in klinischen Studien nicht mit einem häufigeren virologischen Rebound assoziiert als eine Dreifachtherapie. Es gab einige wenige Fälle von Resistenzentwicklung unter DTG + RPV.

Zweifachtherapieoptionen, lediglich gestützt auf kleine Studien:

DRV/b+ RPV

Bei Personen mit Suppression der HIV-VL <50 Kopien/ml über die letzten 6 Monate sollten diese Zweifachtherapiestrategien nur angewendet werden

- a) wenn es keine historische Resistenz gibt
- b) in Abwesenheit einer chronischen HBV Koinfektion

Nicht empfohlene Strategien

- a. Monotherapie mit einem PI/b
- b. Monotherapie mit DTG
- c. Zwei- oder Dreifach-NRTI-Kombinationen
- d. Bestimmte Zweifach-Kombinationen, i.e. 1 NRTI + 1 NNRTI oder 1 NRTI + 1 ungeboosteter PI, 1 NRTI + RAL, MVC + RAL, PI/b + MVC, ATV/b + RAL
- e. Intermittierende Therapie, sequenzielle oder prolongierte Therapieunterbrechungen

Virologisches Therapieversagen

Definition	<p>UNVOLLSTÄNDIGE SUPPRESSION: HIV-VL >200 Kopien/ml 6 Monate⁽⁹⁾ nach Therapiebeginn bei nicht ART-vorbehandelten Menschen mit HIV</p> <p>REBOUND: bestätigte HIV-VL >50 Kopien/ml bei Menschen mit HIV mit zuvor nicht nachweisbarer HIV-VL.</p> <p>zu erwartende Wirksamkeit des Regimes prüfen</p> <p>Adhärenz, Compliance, Verträglichkeit, Arzneimittelwechselwirkungen, Arzneimittel-Nahrungsinteraktionen, psychosoziale Faktoren prüfen</p> <p>bei versagender Therapie Resistenztest (meist routinemäßig verfügbar für HIV-VL-Werte >200-500 Kopien/ml und in spezialisierten Laboren für Virämie mit niedrigeren Werten), frühere Resistenztests für archivierte Mutationen einholen</p> <p>Tropismustest, falls MVC in Erwägung gezogen wird</p> <p>TDM erwägen</p> <p>ART-Medikamentenanamnese analysieren</p> <p>Behandlungsoptionen mit aktiven und potenziell aktiven Medikamenten/Kombinationen identifizieren</p>	Bei nachgewiesenen Resistenzmutationen	Allgemeine Empfehlungen: <p>Mindestens 2, bevorzugt 3 aktive Substanzen im neuen Regime (einschließlich aktive Substanzen aus bereits verwendeten Klassen), basierend auf den vorhandenen Resistenzmutationen in aktuellen und früheren genotypischen Resistenztests</p> <p>Jedes Regime sollte mindestens 1 voll wirksamen PI/r (z.B. DRV/r) plus 1 Medikament aus einer bislang nicht verwendeten Klasse enthalten, z.B. INSTI, FI, oder CCR5-Antagonist (falls Tropismustest ausschließlich R5-Virus zeigt), oder 1 NNRTI (z.B. ETV), im genotypischen Test bewertet</p> <p>Alternativ kann ein Regime mit DTG (falls voll wirksam) plus 2 NRTI (von denen mindestens 1 NRTI die volle Wirksamkeit hat) erstellt werden</p> <p>Umstellung aufschieben, wenn nach Resistenzdaten <2 aktive Substanzen verfügbar sind, außer bei Personen mit niedriger CD4-Zellzahl (<100 Zellen/μl) oder einem hohen Risiko einer klinischen Verschlechterung, bei denen es das Ziel ist, die Immunfunktion durch partielle Reduktion der HIV-VL (>1*log10 Reduktion) durch ein Medikamenten-Recycling zu erhalten</p> <p>Bei begrenzten Optionen sollten experimentelle und neue Substanzen vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien erwogen werden (eine funktionelle Monotherapie muss aber vermieden werden). Neue Medikamente mit vielversprechenden Ergebnissen sind u.a. der humanisierte, an CD4+bindende Antikörper Ibalizumab und der Attachment-Inhibitor Fostemsavir (z.Zt. nicht von der EMA zugelassen)</p> <p>Eine Therapieunterbrechung wird nicht empfohlen. Die Fortsetzung von 3TC oder FTC sollte insbesondere dann erwogen werden, wenn sogar eine Resistenzmutation nachgewiesen ist (M184V/I)</p> <p>Sind viele Optionen verfügbar, zählen zu den Entscheidungskriterien: Einfachheit des Regimes, Beurteilung des Toxizitätsrisikos, Arzneimittelwechselwirkungen und zukünftige Salvage-Therapie</p>
Management eines virologischen Therapieversagens	<p>Bei HIV-VL >50 und <200 Kopien/ml:</p> <p>Adhärenz prüfen</p> <p>HIV-VL 1 oder 2 Monate später erneut messen⁽⁹⁾</p> <p>Falls kein genotypischer Resistenztest möglich, Therapieumstellung basierend auf früherer Behandlung und Resistenz-Historie erwägen</p> <p>Bei bestätigter HIV-VL >200 Kopien/ml:</p> <p>Regime so schnell wie möglich umstellen. Die Änderungen basieren auf dem Ergebnis des Resistenztests:</p> <p>Keine Resistenzmutationen nachgewiesen: erneute Prüfung der Adhärenz, TDM durchführen</p> <p>Resistenzmutationen nachgewiesen: Umstellung auf ein suppressives Regime, basierend auf Medikamentenanamnese; eine multidisziplinäre Expertendiskussion wird angeraten</p> <p>Ziel des neuen Regimes: HIV-VL <50 Kopien/ml innerhalb von 6 Monaten</p>	<p>i Bei Personen mit sehr hoher Ausgangsviruslast (HIV-VL >100.000-500.000 Kopien/ml) kann es länger als 6 Monate bis zum Erreichen einer Virussuppression dauern.</p> <p>ii In Abwesenheit einer Resistenz und bei Personen mit vollständiger Behandlungsadhärenz ist an eine nicht-supprimierbare Virämie aufgrund zellulärer Proliferation zu denken [15]</p>	<p>Siehe Online-Video-Vorlesung Adherence and Prevention of HIV Drug Resistance aus dem EACS-Online-Kurs Clinical Management of HIV.</p>

Behandlung von Schwangeren mit HIV oder von Frauen mit Schwangerschaftswunsch

Szenarios für schwangere Frauen oder für Frauen mit Schwangerschaftswunsch

1. Frauen unter ART, die eine Schwangerschaft planen oder schwanger werden	ART fortführen, sofern das Regime keine während einer Schwangerschaft kontraindizierten Medikamente enthält (s. Tabellen 1 und 2)
2. Therapie-naïve Frauen, die schwanger werden	Schnellstmöglicher Beginn einer ART wird dringend empfohlen (s. Tabelle 3)
3. Frauen, bei denen die Betreuung spät im 2. oder 3. Trimester beginnt	Sofortiger Beginn einer ART (s. Tabelle 2), Verwendung von RAL oder DTG als bevorzugtes Medikament ist zu erwägen, um eine rasche Absenkung der HIV-VL zu erreichen und sicherzustellen, dass HIV-VL zum Zeitpunkt der Geburt unter der Nachweisgrenze ist

Tabelle 1. Antiretrovirale Medikamente, die nicht bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch empfohlen sind

MEDIKAMENT	Grund
INSTI	
DTG	Höheres Risiko von Neuralrohrdefekten bei Einnahme vor Konzeption. Sollte auf anderes Medikament umgestellt werden

Tabelle 2. Antiretrovirale Medikamente, die nicht bei Frauen empfohlen sind, die unter ART schwanger werden

MEDIKAMENT	Grund
NRTI	
TAF	Unzureichende Daten über Sicherheit und Wirksamkeit in der Schwangerschaft
INSTI	
RAL qd	Unzureichende Daten über Sicherheit und Wirksamkeit in der Schwangerschaft
BIC	Unzureichende Daten über Sicherheit und Wirksamkeit in der Schwangerschaft
DTG	Höheres Risiko von Neuralrohrdefekten bei Verwendung um den Konzeptionszeitpunkt
EVG/c	Niedrigere Spiegel während der Schwangerschaft
NNRTI	
DOR	Unzureichende Daten über Sicherheit und Wirksamkeit in der Schwangerschaft
PI	
ATV/c	Niedrigere Spiegel im 2. und 3. Trimester
DRV/c	Niedrigere Spiegel im 2. und 3. Trimester
ANDERE	

Tabelle 3. Antiretrovirale Regimen für ART-naïve schwangere Frauen

Schwangeren Frauen sollten monatlich oder alle 2 Monate überwacht werden (abhängig von der bisherigen Adhärenz und Dauer der bisherigen Virussuppression) und so nah wie möglich am errechneten Geburtstermin. Die HIV-VL sollte während der Schwangerschaft alle 2 Monate und in der 36. Gestation-

Regime	Grundlegende Voraussetzungen	Ergänzende Hinweise (Anmerkungen)
Empfohlene Regimes		
2 NRTI + INSTI (BEVORZUGT)		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	Beginn nach 8. Schwangerschaftswoche HLA-B*57:01 negativ HBsAg negativ	I (ABC: HLA-B*57:01, kann den ART-Beginn verzögern) II (DTG: Risiko von Neuralrohrdefekten bei Verwendung um den Konzeptionszeitpunkt)
TDF/FTC oder TDF/3TC + DTG	Beginn nach 8. Schwangerschaftswoche	III (Tenofovirsalze) II (DTG: Risiko von Neuralrohrdefekten bei Verwendung um den Konzeptionszeitpunkt)
TDF/FTC oder TDF/3TC + RAL 400 mg bid		III (Tenofovirsalze) IV (RAL in der Schwangerschaft bid Dosierung)
2 NRTI + PI/r		
TDF/FTC oder TDF/3TC + DRV/r 600 mg/100 mg bid	Mit Nahrung	III (Tenofovirsalze) V (DRV-Dosierung) VI (COBI-Boosting)

Alternative Regime		
2 NRTI + INSTI		
ABC/3TC + RAL 400 mg bid	HBsAg negativ HLA-B*57:01 negativ	I (ABC: HLA-B*57:01, kann den ART-Beginn verzögern) IV (RAL in der Schwangerschaft bid Dosierung)
2 NRTI + NNRTI		
ABC/3TC + EFV	HLA-B*57:01 negativ HBsAg negativ HIV-VL <100.000 Kopien/ml Zum Schlafengehen oder 2 Stunden vor Abendessen	I (ABC: HLA-B*57:01, kann den ART-Beginn verzögern) VII (EFV HIV-2 & HIV-1 Gruppe O)
TDF/FTC oder TDF/3TC + EFV TDF/FTC/EFV	Zum Schlafengehen oder 2 Stunden vor Abendessen	III (Tenofovirsalze) VII (EFV HIV-2 & Gruppe O)
TDF/FTC oder TDF/3TC + RPV TDF/FTC/RPV	CD4 Zellzahl >200 Zellen/µl HIV-VL <100.000 Kopien/ml Nicht mit Protonenpumpeninhibitor Mit Nahrung	II (Tenofovirsalze) VIII (RPV-Exposition im 2. und 3. Trimester, HIV-2) IX (Arzneimittelwechselwirkungen)
2 NRTI + PI/r		
ABC/3TC + ATV/r	HLA-B*57:01 negativ HBsAg negativ HIV-VL <100.000 Kopien/ml Nicht mit Protonenpumpeninhibitor H2-Blocker in zeitlichem Abstand Mit Nahrung	I (ABC: HLA-B*57:01, kann den ART-Beginn verzögern) VI (COBI-Boosting) IX (Arzneimittelwechselwirkungen) X (Mütterliche Hyperbilirubinämie)
TDF/FTC odr TDF/3TC + ATV/r	Nicht mit Protonenpumpeninhibitor H2-Blocker in zeitlichem Abstand Mit Nahrung	VI (COBI-Boosting) IX (Arzneimittelwechselwirkungen) X (Mütterliche Hyperbilirubinämie)
ABC/3TC + DRV/r 600 mg/100 mg bid	HLA-B*57:01 negativ und HBsAg negativ Mit Nahrung	I (ABC: HLA-B*57:01, kann den ART-Beginn verzögern) V (DRV-Dosierung) VI (COBI-Boosting)
Weitere Medikamente, die nicht zur Initialtherapie bei Menschen mit HIV empfohlen sind, aber mit Nachweis der Sicherheit während der Schwangerschaft		
AZT		XI (Verfügbarkeit) XII (Toxizität)
LPV/r	Dosiserhöhung empfohlen im 3. Trimester	XI (Verfügbarkeit) XIII (Toxizität)

Zusätzliche Hinweise

- I: ABC ist kontraindiziert falls HLA-B*57:01 positiv. Auch wenn HLA-B*57:01 negativ ist, ist eine Beratung zum Risiko einer HSR immer noch obligatorisch. Falls HLA-B*57:01-Testung zu einer Verzögerung des ART-Beginns führt, sollte ein anderer empfohlener Backbone verwendet werden
- II: Daten der Tsepamo-Beobachtungskohorte zeigten, daß Neuralrohrdefekte in 3 pro 1000 Geburten bei Frauen auftraten, die DTG seit der Konzeption nahmen; ein kleiner, aber signifikanter Anstieg im Vergleich zu allen antiretroviralen Expositionen [16]
- III: Es sind generische Versionen von TDF verfügbar, die anstelle des Fumarats Phosphat, Maleat und Succinatsalze verwenden. Sie sind untereinander austauschbar. In einigen Ländern ist TDF als 245 mg (nicht 300 mg) etikettiert um die Menge des Prodrug (Tenofovirdisoproxil) statt des Fumaratsalzes (Tenofovir Disoproxil Fumarat) anzugeben.
- IV: Es gab keine Berichte von Neuralrohrdefekten bei 1991 prospektiven Berichten zu RAL-Exposition während der Schwangerschaft, von denen 456 um den Zeitpunkt der Konzeption stattfanden. Zu RAL 1200 mg qd gibt es keine Daten: nicht empfohlen
- V: DRV/r 800/100 mg qd wird wegen erniedrigter Spiegel nicht während der Schwangerschaft empfohlen. DRV/c wird nicht im 2. und 3. Trimester während der Schwangerschaft empfohlen wegen signifikant niedrigerer Exposition von DRV und COPI
- VI: Boosting mit COBI wird nicht empfohlen nach dem 2. Trimester (unzureichende Medikamentenspiegel)
- VII: EFV ist nicht wirksam gegen HIV-2 und HIV-1 Gruppe O Stamm
- VIII: Niedrigere RPV-Exposition während des 2. und 3. Trimesters; häufigere Überwachung der Viruslast ist zu erwägen. RPV ist nicht wirksam gegen HIV-2
- IX: Wegen Übelkeit werden schwangeren Frauen häufig H2-Blocker oder Protonenpumpeninhibitoren verschrieben. Es wird empfohlen, Begleitmedikationen bei jedem Arztbesuch sorgfältig zu überprüfen und schwangere Frauen über potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen zu informieren
- X: ATV/r kann zu einer mütterlichen Hhyperbilirubinämie führen, keine Hinweise auf eine neonatale Hyperbilirubinämie
- XI: In Ländern mit beschränkter Verfügbarkeit der Medikamente aus den empfohlenen und alternativen Regimes stellt die Behandlung mit 2 NRTI + LPV/r oder AZT als Teil des NRTI-Backbone eine akzeptable Lösung für schwangere Frauen dar
- XII: AZT kann eine mütterliche Anämie verursachen. Überwachung auf hämatologische Toxizität erwägen
- XIII: LPV/r hat eine höhere Toxizität als andere PI (Übelkeit)

Geburt

Szenarios:

1) Frauen mit HIV-VL >50 Kopien/ml in Woche 34-36:

- Elektive Sectio für Woche 38 planen
- ZDV i.v.: Während der Wehen und Geburt: 2 mg/kg Aufsättigungsdosis gefolgt von kontinuierlicher i.v.-Infusion von 1 mg/kg/Stunde bis zur Geburt
 - Geplanter Kaiserschnitt: ZDV i.v. 3 Stunden vor Eingriff beginnen
 - Ungeplanter Kaiserschnitt: Gabe der Aufsättigungsdosis erwägen, dann mit der Geburt fortfahren

2) Frauen, bei denen HIV während der Wehen diagnostiziert wird:

- Falls möglich, Kaiserschnitt durchführen
- ZDV i.v.: Während der Wehen und Geburt: 2 mg/kg Aufsättigungsdosis gefolgt von kontinuierlicher i.v.-Infusion von 1 mg/kg/Stunde bis zur Geburt. Gabe der Aufsättigungsdosis erwägen, dann mit der Geburt fortfahren

Allen Neugeborenen von Müttern mit HIV sollte eine PEP entsprechend den lokalen Leitlinien gegeben werden.

Stillen

- Das Thema Ernährungsintentionen sollte so früh wie möglich in der Schwangerschaft mit einer Schwangeren besprochen werden, damit sollten die Vermittlung von Informationen und Unterstützungsangebote für die Mutter einhergehen
- **Wir raten vom Stillen ab**, da in einkommensstarken Regionen Säuglingsanfangsnahrung für Kinder von Müttern mit HIV die beste Möglichkeit zur Verhütung einer Mutter-Kind-Übertragung darstellt
 - Um das potenzielle körperliche und emotionale Unbehagen durch die Brustvergrößerung und das Risiko des heimlichen Stillens zu reduzieren, sollten Frauen mit HIV Cabergolin erhalten, um die Laktation nach der Geburt zu unterdrücken
- **In Fällen, in denen sich eine Frau zum Stillen entschließt, empfehlen wir den Austausch mit einem interdisziplinären Team einschließlich HIV-Spezialist (für Erwachsene), Kinderarzt und Geburtshelfer/Gynäkologe**
 - Wir empfehlen während der gesamten Stillperiode monatliche Nachuntersuchungen mit erhöhter klinischer und virologischer Überwachung von Mutter und Kind. Die Bestimmung von Medikamentenkonzentrationen in der Muttermilch kann eine Orientierung für das klinische Vorgehen geben
 - **Eine mütterliche HIV-VL >50 Kopien/ml sollte zu einem Stillstop und Cabergolin-Gabe führen und in Unterstützung durch ein interdisziplinäres Team und eine Pflegefachkraft resultieren**
 - Eine sofortige Konsultation mit dem interdisziplinären Team sollte bei Anzeichen für bzw. Symptomen von Mastitis oder Mund- oder Darminfektion beim Kind erfolgen
 - Derzeit gibt es keine Evidenz für eine Empfehlung von PrEP für Kinder, die gestillt werden
 - **Nach Stillende sollte das Kind der für HIV-exponierte Kinder empfohlenen Routinediagnostik unterzogen werden**

ART bei TB/HIV Koinfektion

Grundsätze

Bei Menschen mit HIV und TB sollte eine Standard-TB-Therapie begonnen werden mit 2 Monaten Rifampicin/Isoniazid/Pyrazinamid/Ethambutol, gefolgt von 4 Monaten Rifampicin/Isoniazid (Medikamentenwahl und Therapiedauer abhängig von Medikamentensensibilität und Lokalisation der Krankheit), siehe [Diagnose und Therapie der TB bei Menschen mit HIV](#)

Alle Personen mit TB/HIV-Koinfektion sollten eine ART beginnen, unabhängig von der CD4-Zellzahl. Die Supervision von Therapie und Adhärenz sind sehr wichtig. Bei einer bereits ART-behandelten Person sollten mögliche Arzneimittelwechselwirkungen geprüft werden und wenn diese von erheblicher Bedeutung sind, sollte eine Umstellung auf ein bei TB/HIV-Koinfektion empfohlenes Regime erwogen werden.

Vorschlag zum zeitlichen Ablauf des CD4-Zellzahl-gesteuerten ART-Beginns bei TB/HIV-Koinfektion

<50 Zellen/ μ l*: Sobald die TB-Therapie gut vertragen wird und wann immer möglich, innerhalb von 2 Wochen
 ≥50 Zellen/ μ l: Kann bis zu 8 und 12 Wochen nach Beginn der TB-Therapie aufgeschoben werden, v.a. bei Problemen mit Arzneimittelwechselwirkungen, Adhärenz oder Nebenwirkungen
 Randomisierte klinische Studien haben keine Verringerung der Mortalität an tuberkulöser Meningitis bei früher ART (innerhalb von 2 Wochen) gezeigt, Empfehlungen zum ART-Beginn bei Menschen mit HIV und TB-Koinfektion sollten auf der CD4-Zellzahl beruhen [17]

* Bei Personen, die mit niedrigen CD4-Zellzahlen eine ART beginnen und bei frühem Beginn einer ART ist auf die Entwicklung eines IRIS zu achten. Eine prophylaktische Prednisongabe (Prednison 40 mg qd für 14 Tage, dann 20 mg qd für 14 Tage) über 4 Wochen zum Zeitpunkt des ART-Beginns kann ein paradoxes TB-assoziiertes IRIS bei Personen mit einer CD4-Zellzahl <100 Zellen/ μ l unter TB-Behandlung verhindern [18] Kortikosteroide sollten zur Behandlung eines symptomatischen IRIS erwogen werden, wobei Dosierung und Therapiedauer dem Verlauf angepasst werden sollten.

Tabelle 1. Antiretrovirale Regimes bei TB/HIV-Koinfektion

Diese Empfehlungen beziehen sich auf Menschen mit HIV bei ART-Beginn und medikamentensensibler Mycobacterium-tuberculosis-Infektion. Bei der Behandlung von MDR-TB oder XDR-TB ist eine sorgfältige Beurteilung von Arzneimittelwechselwirkungen und potenzieller Toxizität vor ART-Beginn obligatorisch

Regime	Grundlegende Voraussetzungen	Ergänzende Hinweise (Anmerkungen)
Empfohlene Regime mit Rifampicin		
2 NRTI + NNRTI		
TDF/FTC oder TDF/3TC + EFV TDF/FTC/EFV	Zum Schlafengehen oder 2 Stunden vor Abendessen	I (Tenofovirsalze) II (EFV: Suizidalität. HIV-2 oder HIV-1 Gruppe O)
ABC/3TC +EFV	HLA-B*57:01 negativ HBsAg negativ HIV-VL <100.000 Kopien/ml Zum Schlafengehen oder 2 Stunden vor Abendessen	III (ABC: HLA-B*57:01) II (EFV: Suizidalität. HIV-2 oder HIV-1 Gruppe O)
Alternative Regime mit Rifampicin		
2 NRTI + INSTI		
TDF/FTC oder TDF/3TC + DTG bid		I (Tenofovirsalze) IV (DTG-Dosierung)
TDF/FTC oder TDF/3TC + RAL bid		I (Tenofovirsalze) V (RAL-Dosierung)
ABC/3TC + RAL bid	HBsAg negativ HLA-B*57:01 negativ	III (ABC: HLA-B*57:01) V (RAL-Dosierung)
Andere Kombinationen mit Rifabutin		
2 NRTI + PI/r		
TDF/FTC oder TDF/3TC + DRV/r, ATV/r oder LPV/r	Mit Nahrung	VI (Rifabutin-Dosierung)
ABC/3TC + DRV/r, ATV/r, oder LPV/r	HLA-B*57:01 negativ HBsAg negativ HIV-VL <100.000 Kopien/ml Mit Nahrung	III (ABC: HLA-B*57:01) VI (Rifabutin-Dosierung)

Zusätzliche Hinweise

- I Es sind generische Versionen von TDF verfügbar, die anstelle des Fumarats Phosphat, Maleat und Succinatsalze verwenden. Sie sind untereinander austauschbar. In einigen Ländern ist TDF als 245 mg (nicht 300 mg) etikettiert um die Menge des Prodrug (Tenofovirdisoproxil) statt des Fumaratsalzes (Tenofovir Disoproxil Fumarat) anzugeben
- II EFV: keine Anwendung bei Suizidversuchen oder psychischen Erkrankungen in der Anamnese; nicht wirksam gegen HIV-2 und HIV-1 Gruppe O Stamm
- III ABC ist kontraindiziert falls HLA-B*57:01 positiv. Auch wenn HLA-B*57:01 negativ ist, ist eine Beratung zum Risiko einer HSR immer noch obligatorisch. ABC sollte bei Menschen mit HIV und einem hohen HKL-Risiko (>20%) mit Vorsicht angewendet werden
- IV DTG sollte bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin mit 50 mg bid dosiert werden
- V RAL 400 oder 800 mg bid. Eine große Phase-3-Studie zeigte für RAL 400 bid Non-Inferiorität in Woche 24, konnte aber keine Non-Inferiorität in Woche 48 zeigen. Für 800 mg bid liegen nur begrenzt Daten aus einer Phase-2-Studie vor, potenziell höhere Hepatotoxizität [19]
- VI Siehe Tabelle 2 für Hinweise zur Dosierung von antiretroviralen Medikamenten und Rifabutin, Seite 21

Tabelle 2. ART-relevante Arzneimittelwechselwirkungen mit Rifampicin und Rifabutin

	Rifampicin	Rifabutin
NRTI		
TDF	Kein signifikanter Effekt	Kein signifikanter Effekt
TAF	Verabreichung von TAF bid Anmerkung: TAF qd resultiert in intrazellulären Spiegeln von Tenofoviridiphosphat, die immer noch höher als die mit TDF erzielten Spiegel sind. Um die Wirksamkeit von TAF qd in Anwesenheit von Rifampicin zu beurteilen, sind weitere klinische Daten erforderlich.	Absenkung von TAF erwartet. Auf Grundlage der TAF-Rifampicin-Wechselwirkungsstudie sollte die Verabreichung von TAF bid erwogen werden
NNRTI		
EFV 600 mg oder alternativ 400 mg	EFV Spiegel ↓ um 20–30% EFV in Standarddosierung, nicht abhängig vom Gewicht Rifampicin in Standarddosierung	Rifabutin Spiegel ↓ um 38% Rifabutin-Dosierung auf 450 mg täglich erhöhen EFV in Standarddosierung
NVP	NVP Spiegel ↓ 20–55% Keine Veränderung bei Rifampicin Nicht empfohlen	Verwendung der Standarddosierung, aber es liegen wenig Daten vor, daher nicht empfohlen
ETR	Keine Daten verfügbar	Verwendung der Standarddosierung, aber es liegen wenig Daten vor, daher nicht empfohlen
RPV	RPV Spiegel ↓ 90% Nicht verwenden	RPV Spiegel ↓ 50% Verdoppelung der Dosis von RPV/aber nicht empfohlen
DOR	DOR Spiegel ↓ 56% wenn Rifampicin im Steady State Nicht verwenden	Erhöhung von DOR auf 100 mg bid. Maintain bid-Dosierung für mindestens 2 Wochen nach Beendigung von Rifabutin wegen der anhaltenden induzierenden Wirkung beibehalten
PI		
ATV	ATV Spiegel ↓ 80% Nicht verwenden	Reduzierung von Rifabutin auf 150 mg 3 x wöchentlich
ATV/r	ATV Spiegel ↓ Nicht verwenden	Reduzierung von Rifabutin auf 150 mg qd
DRV/r	Keine Daten Nicht verwenden	Reduzierung von Rifabutin auf 150 mg mg qd
LPV/r	LPV Spiegel ↓ 75% Höhere Dosierungen verursachen Hepatototoxizität Empfehlung: nicht verwenden (falls keine andere Option besteht, Verwendung von 400 mg bid RTV oder doppelte Dosierung von geboostetem LPV)	Reduzierung von Rifabutin auf 150 mg 150 mg qd
PI/c	Keine Daten Nicht verwenden	Keine Daten Nicht verwenden
INSTI		
EVG/c	EVG Spiegel ↓ Nicht verwenden	Reduzierung von Rifabutin auf 150 mg 3 x wöchentlich
RAL	RAL Spiegel ↓ 60% 400 oder 800 mg bid können mit Vorsicht verwendet werden	Verwendung der Standarddosierungen
DTG	Verwendung von 50 mg bid	Verwendung der Standarddosierungen
BIC	Absenkung der Talsohle-Spiegel um 80% Nicht verwenden	Absenkung um 38% Nicht verwenden
CCR5-Inhibitoren		
MVC	Verwendung mit Vorsicht MVC Spiegel ↓ Verdopplung der MVC -Dosis auf 600 mg bid	Verwendung der Standarddosierungen
FI		
ENF (T20)	Keine Wechselwirkung Verwendung der Standarddosierungen	Keine Wechselwirkung Verwendung der Standarddosierungen

Nicht-Rifamycin-haltige Regime

Tuberkulose kann mit Kombinationstherapien behandelt werden, die keine Rifamycine beinhalten. Deren Verwendung sollte nur bei Personen erwogen werden mit schwerer Toxizität durch Rifamycine, wenn eine Desensibilisierung nicht erfolgreich war, oder bei Personen mit Rifamycin-resistenten Isolaten. Auch wenn nicht-Rifamycin-haltige Regime weniger Arzneimittelwechselwirkungen haben, sind sie Rifampicin-basierten Regimes in der Behandlung der medikamentenempfindlichen TB unterlegen.

Bei nicht-Rifamycin-haltigen Behandlungsregimen, die für ein Jahr bei gleichzeitiger Gabe von Streptomycin verwendet wurden, hat sich eine hohe Rückfallrate von mehr als 15% gezeigt. Schlechtere Behandlungsergebnisse wurden auch in Fällen beobachtet, bei denen Rifampicin für die initialen zwei Behandlungsmonate verwendet wurde, bevor das Regime auf Isoniazid und Ethambutol in der Erhaltungsphase umgestellt wurde.

In Ländern, in denen weder DTG noch Rifabutin verfügbar ist, können folgende Kombinationen eine kurzfristige Alternative darstellen, bis die antituberkulöse Behandlung abgeschlossen ist

- Rifampicin plus doppelte Dosierung von LPV/r oder mit RTV als Superbooster (400 mg bid) + LPV
- Für andere, auf 2 NRTI plus NVP, RPV, DOR, ETV oder MVC basierende Regime wird die Konsultation eines HIV-Spezialisten empfohlen.

Postexpositionsprophylaxe (PEP)

PEP empfohlen bei:

Risiko	Art der Exposition	Status der Indexperson
Blut	subkutane oder intramuskuläre Penetration mit i.v.- oder i.m.-Nadel oder intravaskulärem Instrument	HIV-positiv oder aktueller Serostatus unbekannt, aber Vorliegen von Risikofaktoren für HIV
	perkutane Verletzung mit scharfem Instrument (Skalpell), i.m. oder s.c.-Nadel, Nahtnadel Kontakt >15 min mit Schleimhaut oder geschädigter Haut	HIV-positiv
Genitalsekrete	Anal- oder Vaginalverkehr und nicht auf PrEP oder geringe PrEP-Adhärenz	HIV-positiv mit Virämie oder Serostatus unbekannt, aber Vorliegen von Risikofaktoren für HIV. Ist die Indexperson unter ART, sollte eine PEP begonnen werden; HIV-VL sollte erneut bestimmt werden, wenn nicht nachweisbar, kann PEP gestoppt werden
	rezeptiver Oralverkehr mit Ejakulation und nicht auf PrEP oder geringe PrEP-Adhärenz	HIV-positiv mit Virämie
Intravenöser Drogengebrauch	Austausch von Spritze, Nadel, Zubehör oder anderem Material	HIV-positiv

- Schnelltest bei der Indexperson auf HCV und HIV (bei unbekanntem HIV-Status) empfohlen.
- Ist die HIV-positive Indexperson unter ART, sollte ein Resistenztest durchgeführt werden, wenn HIV-VL nachweisbar ist.
- Individualisierte PEP entsprechend der Therapieanamnese und früherer Resistenztests der Indexperson.
- Bei sexueller Exposition wird eine PEP nicht mehr empfohlen, wenn bei der HIV-positiven Indexperson dokumentiert ist, dass HIV-VL nicht nachweisbar ist.
- Eine PEP sollte idealerweise in <4 Stunden nach der Exposition und nicht später als 48/72 Stunden begonnen werden.
- Dauer der PEP: 4 Wochen (falls nicht wegen fehlender Indikation abgebrochen).
- PEP-Regimes: TDF/FTC oder TAF/FTC (Alternative: ZDV/3TC) + RAL bid oder qd, oder + DRV/r qd. TDF/FTC oder TAF/FTC + DTG qd oder TAF/FTC/BIC kann ebenfalls als Alternative erwogen werden.
- Vollständiges Screening zur sexuellen Gesundheit im Falle einer sexuellen Exposition.
- Beratung zur Notfallkontrazeption bei sexueller Exposition.
- Follow-up:
 - Serologie für HIV + HBV und HCV, Schwangerschaftstest innerhalb von 48 Stunden nach Exposition
 - erneute Evaluation der PEP-Indikation durch einen HIV-Experten innerhalb von 48-72 Stunden
 - Verträglichkeit des PEP-Regimes beurteilen
 - Transaminasen, HCV-PCR und HCV-Serologie nach 1 Monat, wenn bei der Indexperson HCV vorliegt oder vermutet wird
 - HIV-Serologie am Ende der PEP und ein Monat danach
 - Möglichkeit eines PrEP-Beginns diskutieren

Präexpositionsprophylaxe (PrEP)

1. PrEP sollte bei Erwachsenen gegeben werden, die ein hohes Risiko für eine HIV-Infektion haben und die nicht konsequent Kondome verwenden. Vor Beginn einer PrEP sollte der HBV-Serostatus

- Empfohlen für HIV-negative Männer, die Sex mit Männern haben (MSM) und Transgender-Personen, wenn mit zufälligen Partnern oder HIV-positiven Partnern, die nicht unter Therapie sind, nicht konsequent Kondome verwendet werden. Eine kürzliche STI, eine Postexpositionsprophylaxe oder "Chem Sex" können Marker für ein erhöhtes Risiko einer HIV-Infektion sein.
- Zu erwägen bei HIV-negativen heterosexuellen Frauen und Männern, die nicht konsequent Kondome verwenden und multiple Sexualpartner haben, bei denen wahrscheinlich ist, dass einige von ihnen HIV-infiziert und nicht unter Therapie sind.

2. Die PrEP ist eine medizinische Intervention, die einen hohen Schutz gegen HIV bietet, nicht aber gegen andere STI schützt und daher in Kombination mit anderen Präventionsmaßnahmen verwendet werden sollte.

Eine PrEP sollte z.B. im Rahmen einer gemeinsamen Versorgung von einem Arzt mitbetreut werden, der Erfahrungen mit sexueller Gesundheit und der Anwendung von HIV-Medikamenten hat.

Folgendes Vorgehen wird empfohlen:

- Dokumentiertes negatives Ergebnis mit einem HIV-Test der 4. Generation vor Beginn einer PrEP. Bei Verdacht auf eine akute HIV-Infektion sollte auch die Plasma-RNA untersucht werden, s. Seite 14. Während der PrEP sollte nach einem Monat und dann alle 3 Monate ein HIV-Test der 4. Generation wiederholt werden. Die PrEP sollte sofort gestoppt werden bei Frühsymptomen einer HIV-Serokonversion oder bei positivem HIV-Test, die betroffene Person sollte zur Untersuchung an ein HIV-Zentrum überwiesen werden.

- Vor Beginn einer PrEP sollte der HBV-Serostatus dokumentiert werden. Falls HBsAg positiv, siehe [Klinisches Management und Behandlung von HBV- und HCV-Koinfektion bei Menschen mit HIV](#)
- Beratung darüber, dass eine PrEP nicht gegen andere STI schützt; Screening für STI (Syphilis, Chlamydien, Gonorrhoe, HAV, HCV) bei PrEP-Beginn und regelmäßig während der PrEP, s. Seiten 6-8
- Beratung darüber, dass eine PrEP Auswirkungen auf die Nieren- und Knochengesundheit haben kann, s. Seiten 61 und 63-65. C Vor Beginn einer PrEP Nierenfunktion untersuchen und während der PrEP Nierenfunktion und Knochendichte entsprechend den Leitlinien zur TDF-Anwendung bestimmen.
- Beratung darüber, dass eine PrEP wie andere Präventionsmethoden nur dann funktioniert, wenn sie genommen wird. Eine Adhärenz-Beratung wird empfohlen.
- Beratung darüber, dass eine PrEP über einen langen Zeitraum verschrieben werden kann, ein Rezept aber jeweils nur für einen Zeitraum von maximal 3 Monaten (90 Tabletten) ausgestellt wird, um ein entsprechendes Monitoring sicherzustellen.

Siehe Online-Video-Vorlesung [PrEP-Part 1](#) und [PrEP-Part 2](#) aus dem EACS-Online-Kurs Clinical Management of HIV

3. PrEP-Regime

- TDF/FTC 300*/200 mg 1 Tablette qd. Bei Männern und Frauen sollte die PrEP 7 Tage vor der ersten Exposition begonnen und 7 Tage nach der letzten Exposition beendet werden.
- Eine Studie mit täglicher Dosierung von TAF/FTC bei MSM und Transgender-Frauen konnte die Nicht-Inferiorität zur täglichen Gabe von TDF/FTC zeigen. Für andere Hochrisikogruppe sind keine Daten verfügbar [20]
- Nur für MSM kann PrEP "bei Bedarf" dosiert werden (doppelte Dosis von TDF/FTC 2-24 Stunden vor jedem Geschlechtsverkehr, gefolgt von 2 Einzeldosen von TDF/FTC, 24 und 48 Stunden nach der ersten Medikamenteneinnahme. Es gibt keine Daten zur Wirksamkeit einer PrEP "bei Bedarf" mit TDF/FTC für Frauen.
- Die Verwendung von generischen TDF/FTC-Präparaten (falls verfügbar) kann dazu beitragen, die Kosteneffizienz der PrEP zu verbessern, was für die Anwendung im Rahmen eines Public-Health-Ansatzes wichtig ist.

* In einigen Ländern ist TDF als 245 mg (nicht 300 mg) etikettiert um die Menge des Prodrug (Tenofoviridisoproxil) statt des Fumaratsalzes (Tenofovir Disoproxil Fumarat) anzugeben.

Nebenwirkungen von ARV und Medikamentenklassen

	Haut	gastrointestinal	Leber	Herz-Kreislauf	muskuloskeletal	urogenital	Nervensystem	Körperfett	Stoffwechsel	andere
NRTI										
ABC	Ausschlag	Übelkeit* Diarrhoea*		IHK						* Systemisches Hypersensitivitätssyndrom (HLA B*57:01 abhängig)
ZDV ⁽ⁱⁱ⁾	Nagelpigmentierung	Übelkeit	Steatose		Myopathie, Rhabdomyolyse			Lipoatrophie	Dyslipidämie, Hyperlaktämie	Anämie
3TC										
FTC										
TDF ⁽ⁱⁱⁱ⁾			Hepatitis		↓ KMD, Osteomalazie ↑ Frakturrisiko		↓ eGFR, Fanconi-Syndrom	↓ Plasmalipide		
TAF ⁽ⁱⁱⁱ⁾									Gewichtszunahme	
NNRTI										
EFV	Ausschlag		Hepatitis				Depression, Schlafstörungen, Kopfschmerz, Suizidgedanken		Dyslipidämie, Gynäkomastie	↓ 25(OH)-Vitamin D im Plasma
ETV	Ausschlag									
NVP	Ausschlag*		Hepatitis*							* Systemische Hypersensitivität (abhängig von CD4-Zellzahl und Geschlecht)
RPV	Ausschlag		Hepatitis			↓ eGFR ^(iv)	Depression, Schlafstörungen, Kopfschmerz			
DOR										
PI										
ATV ^(v)			Hyperbilirubinämie, Ikterus, Cholelithiasis			↓ eGFR, Nephrolithiasis			Dyslipidämie	
DRV ^(v)	Ausschlag	Übelkeit und Diarrhoe ^(vii)		IHK		Nephrolithiasis			Dyslipidämie	
LPV				IHK		↓ eGFR			Dyslipidämie	
Booster										
RTV		Übelkeit und Diarrhoe				↓ eGFR ^(iv)			Dyslipidämie	
COBI		Übelkeit und Diarrhoe				↓ eGFR ^(iv)			Dyslipidämie	

FI										
ENF	Knötchen an Injektionsstelle									Hypersensitivität
INSTI										
RAL		Übelkeit			Myopathie, Rhabdomyolyse		Schlafstörungen, Kopfschmerz			Systemisches Hypersensitivitätssyndrom ^(vii) Gewichtszunahme
DTG	Ausschlag	Übelkeit				↓ eGFR ^(iv)	Schlafstörungen, Kopfschmerz			Systemisches Hypersensitivitätssyndrom (<1%) Gewichtszunahme
EVG/c		Übelkeit, Diarrhoe				↓ eGFR ^(iv)	Schlafstörungen, Kopfschmerz			Gewichtszunahme
BIC						↓ eGFR ^(iv)	Schlafstörungen, Kopfschmerz			Gewichtszunahme
CCR5-Inhibitor										
MVC			Hepatitis							

- i "Häufige Nebenwirkungen" (Vorkommnisse, die bei mindestens 10% der behandelten Menschen mit HIV zu erwarten sind) in fetter Schrift.
" Schwere Nebenwirkungen" (Ereignisse, die lebensgefährlich sein können und einen medizinischen Notfall darstellen) in roter Schrift.
" Weder häufige, noch schwere Nebenwirkungen" in schwarzer Schrift.
- ii Noch verfügbar, aber wegen Toxizität generell nicht mehr empfohlen.
- iii TDF war das klassische Prodrug von Tenofovir. TAF hat weniger Tenofovir-assoziierte Nieren- und Knochennebenwirkungen, aber Langzeiterfahrungen fehlen, s. Seiten 61, 64-65
- iv Aufgrund der Hemmung der tubulären Kreatinin-Sekretion, ohne die glomeruläre Filtration an sich zu beeinträchtigen.
- v ATV kann ungeboostet oder geboostet mit niedrigdosiertem RTV oder COBI verwendet werden. ATV-assoziierte Nebenwirkungen sind beim Boostern häufiger. DRV kann geboostet mit niedrigdosiertem RTV oder COBI verwendet werden. Sowohl niedrigdosiertes RTV, als auch COBI als Booster können ähnliche, minderschwere gastrointestinale Probleme und Lipiderhöhungen hervorrufen (niedrigdosiertes RTV mehr als COBI). IHK wurden nur bei Ritonavir-geboostetem DRV beschrieben (keine Daten zu Cobicistat-geboostetem DRV, allerdings sind die Auswirkungen auf die Lipide geringer)
- vi Noch verfügbar, aber selten verwendet. Boostern mit RTV erforderlich.
- vii Häufigkeit und Schweregrad differieren zwischen einzelnen ARV.
- viii Ein DRESS-Syndrom wurde beschrieben, aber bislang nur in 6 Fällen.
- * Bezieht sich auf Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Hypersensitivitätsreaktionen auftraten.

Hinweise:

- Die in der Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen sind nicht vollständig, sondern stellen die wichtigsten Nebenwirkungen mit einem kausalen Zusammenhang dar. Übelkeit, Diarrhoe und Hautausschlag werden bei Personen unter ART häufig beobachtet; diese Symptome werden in der Tabelle für die Arzneimittel aufgeführt, bei denen die klinische Erfahrung einen kausalen Zusammenhang nahelegt.
- D4T, ddi, FPV, IDV, SQV und TPR wurden aus der Tabelle entfernt. Für Einzelheiten siehe EACS Leitlinien v9.1, http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf

Siehe Online-Video-Vorlesung [Adverse Effects and Monitoring of ART](#) frömaus dem EACS-Online-Kurs Clinical Management of HIV

Teil III Arzneimittelwechselwirkungen und andere verschreibungsrelevante Aspekte bei Menschen mit HIV

Antiretrovirale Medikamente zählen zu den therapeutischen Substanzen mit dem höchsten Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen (DDI), da diese Medikamente bei Wechselwirkungen sowohl Opfer (von anderen Medikamenten beeinflusst) als auch Verursacher (beeinflussen anderer Medikamente) sein können. Bei der Notwendigkeit einer lebenslangen ART sind DDIs bei Menschen mit HIV und Komorbiditäten praktisch unvermeidbar. Daher sollte das Potenzial für DDIs bei der Auswahl eines ART-Regimes oder bei Koadministration neuer Medikamente bei bestehender ART konsequent berücksichtigt werden; besonderes Augenmerk sollte dabei eventuell erforderlichen Dosisanpassungen und der erforderlichen klinischen Überwachung gelten.

Die DDI-Profile zwischen ARV-Medikamenten und gleichzeitig verabreichten Medikamente einer therapeutischen Klasse werden auch in den jeweiligen Abschnitten zu Komorbiditäten und Virushepatitis dargestellt.

Detaillierte Informationen zu Wechselwirkungen finden sich auf den Webseiten der University of Liverpool zu DDIs: <http://www.hiv-druginteractions.org> und <http://www.hep-druginteractions.org>

Zusätzlich zu den Wechselwirkungen prädisponieren bei älteren Menschen mit HIV altersspezifische physiologische Veränderungen und Komorbiditäten zu nicht angemessenem Arzneimittelgebrauch oder Dosierungen [1].

Neben der Hervorhebung der häufigsten Wechselwirkungen gibt dieser Abschnitt auch Anleitungen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und zur Verabreichung von ARV bei Personen mit Schluckstörungen und Informationen darüber, was bei der Verschreibung von Medikamenten bei älteren Menschen mit HIV zu beachten ist (einschließlich einer Liste der zehn wichtigsten zu vermeidenden Wirkstoffklassen).

Wechselwirkungen zwischen ARV und anderen Medikamenten

Nicht-ARV-Medikamente		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF		
Herz-Kreislauf-Präparate	Atorvastatin	↑822%	↑	↑290%	↑	↑490%	↓2%	↓43%	↓37%	↓	↑4% D10%	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔		
	Fluvastatin	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔		
	Pravastatin	↑	↑	↑	↑81%	↔	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔		
	Rosuvastatin	↑242%	↑213%	↑93%	↑48%	↑108%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑38%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Simvastatin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Amlodipin	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Diltiazem	↑a	↑a	↑	↑	↑a	E	↓69%	↓E	↓	E	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Metoprolol	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Verapamil	↑a	↑a	↑	↑	↑a	E	↓	↓E	↓	E	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	E	E	
	Warfarin	↑	↑ or ↓	↑	↓	↓	↔	↑ or ↓	↑	↑ or ↓	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	ZNS-Mittel	Bupropion	↔	↓	↔	↓	↓57%	↔	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Carbamazepin		↑D	↑D	↑D	↑	↑D b	D	↓27% D36%	D	↓D	D	D	D	D	D49%	↑D	D b	↑	↔	↔	D	↔	
Citalopram		↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔c	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Diazepam		↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Lamotrigin		↔	↓32% ^d	↔	↓	↓50%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓1%	↔	↔	↔	↔	↔	
Midazolam (oral)		↑	↑	↑	↑	↑	↓18%	↓	↓	↓	↔	↑18%	↑15%	↔	↑	↔	↓8%	↔	↔	↔	↔	↔	
Mirtazapin		↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Paroxetin		↑↓?	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↑3%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Phenytoin		D	↓D	D	↓D	↓D b	D	↓D	D	D	D	D	D	D	D	D	D b	D	↔	↔	D	↔	
Pimozid		↑	↑	↑	↑	↑	↔	↑	↓	↓	↔c	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Sertralin		↑	↓	↑	↓49%	↓	↔	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↓7%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Triazolam		↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Antinfektiva		Clarithromycin	↑Ea	↑Ea	↑E	↑	↑a	↑	↓39%	↓39% E42%	↓31% E26%	E c	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔	E	E
	Fluconazol	↑?	↔	↑?	↔	↔	↑	↔	E86%	E100%	E	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	E?	↔	
	Itraconazol	↑E	↑E	↑E	↑E	↑E	↑	↓39%	↓E	↓61%	E	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔	E	E	
	Rifabutin	↑D	↑	↑D	↑E50%	↑	D50%	↓38%	↓17% D37%	↑17%	D42%	e	D38%	↔	↑D	E19%	↔	↔	↔	↔	D f	↔	
	Rifampicin	D	D72%	D	D57%	D75%	D82%	D26%	D	D58%	D80%	D	D75%	D54% ^g	D	D40% ^b	D	↔	↔	↔	D f	D12%	
	Voriconazol	↑↓E	↑↓D	↑E	↓	↑↓E	↑	↓E	↑14% E36%	↓E	E	E	E	E61%	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Verschiedene	Antazida	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	D	D	D	D h	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	PPI	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	H2-Blocker	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Alfuzosin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Beclometa-son (inhalativ)	↑i	↑i	↑?i	↓11%	↑i	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑i	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Budesonid (inhalativ)	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Buprenorphin	↑	↑67% ^j	↑	↓11% ^j	↑~2%	↔	↓50%	↓25%	↓9%	↔	↔	↔	↔	↔	↑35%	↔	↔	↔	↔	↑~5%	↔	↑~5%
	Ergotderivate	↑	↑	↑	↑	↑	E	↑	↑	↓	E	E	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Ethinylestradiol	↑1% ^k	↓19% ^l	↓30%	↓44% ^k	↓42% ^k	↓2%	m	↑22%	↓20%	↑14%	↓<1%	↑4%	↑3%	↓25% ⁿ	↓2%	↔	↑11%	↔	↑11%	↔	↔	
	Fluticason (inhalativ)	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Methadon	↑? a	↔a	↑?	↓16%	↓53% ^a	↓5%	↓52%	↑6%	↓~50%	↓16%	↔	↔	↔	↓2%	↑7%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↑~5%
	Salmeterol (inhalativ)	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↔	↓	↓	↓	↔c	↔	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Sildenafil (Erektionsstörung)	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓37%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Johanniskraut	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D o	D	D	↔	↔	↔	↔	D	↔	
Vareniclin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Farblegende

-  keine klinisch relevante Wechselwirkung erwartet
-  diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden
-  potenziell klinisch relevante Wechselwirkung, die eine engmaschigere Überwachung, Anpassung der Dosis oder des Verabreichungszeitpunkts erforderlich machen kann
-  potenzielle Wechselwirkung, wahrscheinlich schwach ausgeprägt. Zusätzliche Maßnahmen, Überwachung oder Dosisanpassung sind wahrscheinlich nicht erforderlich

Weitere Information

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Legende

- ↑ potenziell erhöhte Exposition des nicht-ARV-Medikaments
- ↓ potenziell erniedrigte Exposition des nicht-ARV-Medikaments
- ↔ kein wesentlicher Effekt
- D potenziell erniedrigte ARV-Exposition
- E potenziell erhöhte ARV-Exposition

ATV/c Atazanavir koformuliert mit COBI (300/150 mg qd)
DRV/c Darunavir koformuliert mit COBI (800/150 mg qd)

Die Zahlen beziehen sich auf eine erhöhte oder erniedrigte AUC, wie in Arzneimittelwechselwirkungsstudien beobachtet.

* Diese Tabelle fasst Wechselwirkungen zwischen HIV-Medikamenten und häufig verschriebenen Begleitmedikationen sowie Wechselwirkungen von besonderer klinischer Relevanz zusammen, sie ist nicht vollständig.

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Wechselwirkungen mit ZDV

Clarithromycin, Rifampicin (Erniedrigung der ZDV-Exposition)
Fluconazol, Methadon (Erhöhung der ZDV-Exposition)
Carbamazepin (Erhöhung der Carbamazepin-Exposition)
Phenytoin (Erniedrigung der Phenytoin-Exposition)

Hinweise

- a EKG-Monitoring wird empfohlen
- b Gleichzeitige Gabe mit LPV/r 800/100 qd oder RAL 1200 mg qd ist nicht empfohlen. Falls Verwendung unvermeidbar ist, sollte LPV/r 400/100 mg bid oder RAL 400 mg bid gegeben werden, mit Überwachung des Ansprechens
- c Der Hersteller von RPV rät zur Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe mit anderen Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern können
- d keine PK-Veränderungen mit ungeboostetem ATV
- e Keine Dosisanpassung für MVC in Abwesenheit eines PI. Mit PI (ausgenommen TPV/r, FPV/r), Gabe von MVC 150 mg bid
- f Wechselwirkung kann durch Anwendung von TAF 25 mg bid vermieden werden
- g Gabe von DTG 50 mg bid bei therapie-naïven oder INSTI-naïven Menschen mit HIV. Alternativen zu Rifampicin sollten falls möglich verwendet werden bei INSTI-erfahrenen Menschen mit HIV mit bestimmten INSTI-assoziierten Resistenzsubstitutionen oder klinisch vermuteter INSTI-Resistenz
- h Al- und Mg-haltige Antazida nicht empfohlen bei RAL 400 mg bid oder 1200 mg qd. Falls gleichzeitige Gabe von Antazida unvermeidlich ist, können Kalziumkarbonat-haltige Antazida - aber nur mit RAL 400 mg bid - verwendet werden
- i Erhöhte Konzentration des aktiven Metaboliten bei Gabe von RTV 100 mg bid beobachtet, aber ohne wesentlichen Effekt auf die Nebennierenfunktion. Dennoch ist Vorsicht angebracht und es sollte die niedrigste mögliche Kortikosteroid-Dosis verwendet und auf Nebenwirkungen von Kortikosteroiden überwacht werden
- j Konzentrationen von Norbuprenorphin erhöht
- k Alternative oder zusätzliche Verhütungsmaßnahmen werden empfohlen oder bei Verwendung als Hormonsubstitutionsbehandlung die Überwachung auf Zeichen eines Östrogenmangels
- l Ethinylestradiol-Erhöhung mit ungeboostetem ATV
- m Keine Auswirkung auf Ethinylestradiol als orales Kombinationskontrazeptivum, aber Absenkung von Ethinylestradiol bei Verwendung als Vaginalring. Erniedrigung von Progestin bei beiden Methoden. Die Verwendung von Efavirenz ist nicht empfohlen
- n Die Europäische Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) besagt, dass ein hormonelles Verhütungsmittel mindestens 30 µg Ethinylestradiol enthalten soll
- o Die europäische SmPC empfiehlt DTG 50 mg bid bei Menschen mit HIV ohne INSTI-Resistenz. Die US-Verschreibungsinformation empfiehlt, eine gleichzeitige Gabe zu vermeiden, da es keine ausreichenden Daten gibt, um eine Dosisempfehlung zu geben.

Wechselwirkungen zwischen Antidepressiva und ARV

Antidepressiva		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	
SSRI	Citalopram	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Escitalopram	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Fluoxetin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Fluvoxamin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Paroxetin	↑↓?	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↑3%	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Sertralin	↑	↓	↑	↓49%	↓	↔	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↓7%	↔	↔	↔	↔	↔	↑9%	↔
SNRI	Duloxetin	↑	↑↓	↑	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Venlafaxin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	D	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
TZA	Amitriptylin	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↔	↔	↔	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Clomipramin	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Desipramin	↑a	↑a	↑	↑	↑5%a	↔	↔	↔	↔	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	doxepin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Imipramin	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Nortriptylin	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↔	↔	↔	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Trimipramin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
TeZA	Maprotilin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Mianserin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Mirtazapin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Andere	Bupropion	↔	↓	↔	↓	↓57%	↔	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Lamotrigin	↔	↓32% ^c	↔	↓	↓50%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓1%	↔	↔	↔	↔	↔	
	Nefazodon	↑	↑	↑	↑	↑	E	↓E	↓E	↓E	E	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Johanniskraut	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	↔	↔	↔	D	↔
	Trazodon	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Farblegende

- keine klinisch relevante Wechselwirkung erwartet
- diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden
- potenziell klinisch relevante Wechselwirkung, die eine engmaschigere Überwachung, Anpassung der Dosis oder des Verabreichungszeitpunkts erforderlich machen kann
- potenzielle Wechselwirkung, wahrscheinlich schwach ausgeprägt. Zusätzliche Maßnahmen, Überwachung oder Dosisanpassung sind wahrscheinlich nicht erforderlich

Legende

- ↑ potenziell erhöhte Exposition des Antidepressivums
- ↓ potenziell erniedrigte Exposition des Antidepressivums
- ↔ Kein wesentlicher Effekt
- D potenziell erniedrigte ARV-Exposition
- E potenziell erhöhte ARV-Exposition
- ATV/c Atazanavir koformuliert mit COBI (300/150 mg qd)
- DRV/c Darunavir koformuliert mit COBI (800/150 mg qd)

Die Zahlen beziehen sich auf eine erhöhte oder erniedrigte AUC, wie in Arzneimittelwechselwirkungsstudien beobachtet.

- SSRI** selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
- SNRI** Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
- TZA** trizyklische Antidepressiva
- TeZA** tetrazyklische Antidepressiva

Wechselwirkungen mit ZDV

Zwischen ZDV und Antidepressiva sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten

Hinweise

- a** EKG-Monitoring wird empfohlen
- b** Vorsicht ist geboten, da beide Medikamente eine Verlängerung des QT-Intervalls induzieren können
- c** keine PK-Veränderungen mit ungeboostetem ATV
- d** Die europäische SmPC empfiehlt DTG 50 mg bid bei Menschen mit HIV ohne INSTI-Resistenz. Die US-Verschreibungsinformation empfiehlt, eine gleichzeitige Gabe zu vermeiden, da es keine ausreichenden Daten gibt, um eine Dosisempfehlung zu geben.

Weitere Information

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Wechselwirkungen zwischen Antihypertensiva und ARV

Antihypertensiva	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	
ACE-Hemmer	Captopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Cilazapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Enalapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Lisinopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Perindopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Quinapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Ramipril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Trandolapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Angiotensin-Antagonisten	Candesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Eprosartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Irbesartan	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	
	Losartan	↔	↓a	↔	↓a	↓a	↔	↑b	↑b	↔	↔	↔	↔	↔	↓a	↔	↔	↔	↔	↔	
	Olmesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Telmisartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Valsartan	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Betablocker	Atenolol	↑c	↔c	↑	↔	↔c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↑E	
	Bisoprolol	↑c	↑c	↑	↑	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Carvedilol	↑c	↑↓c	↑	↑↓	↑↓c	↔	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Metoprolol	↑c	↑c	↑	↑	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Propranolol	↑c	↑c	↑	↑	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
Calciumkanalblocker	Amlodipin	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Diltiazem	↑d	↑d	↑	↑	↑e	E	↓69%	↓E	↓	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Felodipin	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Lacidipin	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Lercanidipin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Nicardipin	↑d	↑d	↑	↑	↑e	E	↓	↓E	↓	E	E	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Nifedipin	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Nisoldipin	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Verapamil	↑d	↑d	↑	↑	↑e	E	↓	↓E	↓	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	E	E
Diuretika	Amilorid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑E	
	Bendroflumethiazid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Chlortalidon	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Furosemid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E
	Hydrochlorothiazid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Indapamid	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Andere	Torasemid	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Doxazosin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Sacubitril	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Spironolacton	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Farblgende

- keine klinisch relevante Wechselwirkung erwartet
- diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden
- potenziell klinisch relevante Wechselwirkung, die eine engmaschigere Überwachung, Anpassung der Dosis oder des Verabreichungszeitpunkts erforderlich machen kann
- potenzielle Wechselwirkung, wahrscheinlich schwach ausgeprägt. Zusätzliche Maßnahmen, Überwachung oder Dosisanpassung sind wahrscheinlich nicht erforderlich

Legende

- ↑ potenziell erhöhte Exposition des Antihypertensivums
- ↓ potenziell erniedrigte Exposition des Antihypertensivums
- ↔ Kein wesentlicher Effekt
- D potenziell erniedrigte ARV-Exposition
- E potenziell erhöhte ARV-Exposition

ATV/c Atazanavir koformuliert mit COBI (300/150 mg qd)
 DRV/c Darunavir koformuliert mit COBI (800/150 mg qd)

Die Zahlen beziehen sich auf eine erniedrigte AUC des Antidepressivums, wie in Arzneimittelwechselwirkungsstudien beobachtet.

Wechselwirkungen mit ZDV

Zwischen ZDV und Antihypertensiva sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten

Hinweise

- a [Ausgangssubstanz] erniedrigt aber [aktiver Metabolit] erhöht
- b [Ausgangssubstanz] erhöht aber [aktiver Metabolit] erniedrigt
- c Risiko einer PR-Intervall-Verlängerung
- d EKG-Monitoring wird empfohlen
- e Anwendung mit Vorsicht, da sowohl LPV als auch Calciumkanalblocker das PR-Intervall verlängern. Klinische Überwachung empfohlen.

Weitere Information

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Anmerkung: auch wenn einige Wechselwirkungen potenziell erwarten lassen, dass aufgrund des Metabolismus eine Dosisanpassung erforderlich ist, zeigt die klinische Erfahrung mit einem bestimmten Antihypertensivum und einem ARV-Medikament, dass Dosisanpassungen nicht von vornherein erforderlich sind.

Wechselwirkungen zwischen Analgetika und ARV

Analgetika	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	
Nichtopioid-Analgetika	Aspirin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b	
	Celecoxib	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b	
	Diclofenac	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E b	
	Ibuprofen	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b	
	Mefenaminsäure	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b	
	Naproxen	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b	
	Nimesulid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b	
	Paracetamol	↔	↓3%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Piroxicam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	b	
Opioid-Analgetika	Alfentanil	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Buprenorphin	↑	↑67% ^c	↑	↓11% ^c	↑-2%	↔	↓50%	↓25%	↓9%	↔	↔	↔	↔	↑35%	↔	↔	↔	↑-5%	↔	↑-5%
	Codein	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	
	Dihydrocodein	↑	↓↑	↑	↓↑	↓↑	↔	↓↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Fentanyl	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Methadon	↑ ^e	↔ ^e	↑ ^e	↓16%	↓53% ^e	↓5%	↓52%	↑6%	↓-50%	↓16%	↔	↔	↓2%	↑7%	↔	↓	↔	↔	↔	↑-5%
	Morphin	↔ ^f	↓ ^f	↔ ^f	↓ ^f	↓ ^f	↔	↑	↔ ^f	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^f	↔	↔	↔	↔	↔	
	Oxycodon	↑	↑	↑	↑	↑160%	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Pethidin	↑	↓	↑	↓	↓	↔	↓ ^g	↓ ^g	↓ ^g	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Sufentanil	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Tramadol	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↑ ^d	↔	↓ ^h	↔	↓ ^h	↔	↔	↔	↔	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	

Farblegende

- keine klinisch relevante Wechselwirkung erwartet
- diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden
- potenziell klinisch relevante Wechselwirkung, die eine engmaschigere Überwachung, Anpassung der Dosis oder des Verabreichungszeitpunkts erforderlich machen kann
- potenzielle Wechselwirkung, wahrscheinlich schwach ausgeprägt. Zusätzliche Maßnahmen, Überwachung oder Dosisanpassung sind wahrscheinlich nicht erforderlich

Legende

- ↑ potenziell erhöhte Exposition des Analgetikums
- ↓ potenziell erniedrigte Exposition des Analgetikums
- ↔ Kein wesentlicher Effekt
- D potenziell erniedrigte ARV-Exposition
- E potenziell erhöhte ARV-Exposition

ATV/c Atazanavir koformuliert mit COBI (300/150 mg qd)
 DRV/c Darunavir koformuliert mit COBI (800/150 mg qd)

Die Zahlen beziehen sich auf eine erhöhte oder erniedrigte AUC, wie in Arzneimittelwechselwirkungsstudien beobachtet.

Wechselwirkungen mit ZDV

Ibuprofen, Naproxen (potenziell additive hämatologische Toxizität)
 Methadon (moderater Anstieg der ZDV-Exposition, auf Toxizität überwachen)

Hinweise

- a** klinische Bedeutung unbekannt. Verwendung der niedrigsten empfohlenen Dosis, v.a. bei Personen mit Risikofaktoren für HKL-Erkrankung oder mit einem Risiko gastrointestinaler Komplikationen, bei Personen mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung und bei älteren Personen
- b** potenzielles Risiko für Nephrotoxizität, das erhöht ist bei Langzeitanwendung von NSAID, vorbestehender Nierenfunktionsstörung, niedrigem Körpergewicht oder gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die die TDF-Konzentration erhöhen. Die gleichzeitige Gabe von NSAID mit TDF erfordert die Überwachung der Nierenfunktion.
- c** Konzentrationen von Norbuprenorphin erhöht
- d** potenzielle Senkung der Analgetikawirkung aufgrund verringerter Umwandlung in den aktiven Metabolit
- e** beide Medikamente können potenziell das QT-Intervall verlängern, EKG-Monitoring wird empfohlen
- f** Die Inhibition von P-gp durch RTV und COBI kann die Wirkung von Opiaten auf das ZNS verstärken
- g** [Ausgangssubstanz] erniedrigt und [neurotoxischer Metabolit] erhöht
- h** [Ausgangssubstanz] erniedrigt aber keine Veränderung bei [aktivem Metabolit]

Weitere Information

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Wechselwirkungen zwischen Antikoagulanzen/Thrombozytenaggregationshemmern und ARV

Antikoagulanzen & Thrombozytenaggregationshemmer		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
Antikoagulanzen	Acenocoumarol	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↑or↓	↑	↓	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Apixaban	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Argatroban	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Dabigatran	↑	↑	↑	↑	↑?	↔	↔	↑	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Dalteparin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Edoxaban	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Enoxaparin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Fondaparinux	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Heparin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Phenprocoumon	↑	↑or↓b	↑	↑or↓	↑or↓	↔	↓	↑or↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑or↓	↔	↔	↔	↔	↔
	Rivaroxaban	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Warfarin	↑	↑or↓b	↑	↓	↓	↔	↑or↓	↑	↑or↓	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔
	Thrombozytenaggregationsh-	Aspirin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Clopidogrel		↓c	↓c	↓c	↓c	↓c	↔	↓c	↓c	↑d E	↔	↔	↔	↔	↓c	↔	↔e	↔	↔	↔	
Dipyridamol		↑	↓f	↔	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Prasugrel		↓g	↓g	↓g	↓g	↓g	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓g	↔	↔	↔	↔	↔	
Ticagrelor		↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	

Farblegende

- keine klinisch relevante Wechselwirkung erwartet
- diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden
- potenziell klinisch relevante Wechselwirkung, die eine engmaschigere Überwachung, Anpassung der Dosis oder des Verabreichungszeitpunkts erforderlich machen kann
- potenzielle Wechselwirkung, wahrscheinlich schwach ausgeprägt. Zusätzliche Maßnahmen, Überwachung oder Dosisanpassung sind wahrscheinlich nicht erforderlich

Legende

- ↑ potenziell erhöhte Exposition des Antikoagulans/Thrombozytenaggregationshemmers
- ↓ potenziell erniedrigte Exposition des Antikoagulans/Thrombozytenaggregationshemmers
- ↔ Kein wesentlicher Effekt
- D potenziell erniedrigte ARV-Exposition
- E potenziell erhöhte ARV-Exposition

ATV/c Atazanavir koformuliert mit COBI (300/150 mg qd)

DRV/c Darunavir koformuliert mit COBI (800/150 mg qd)

Wechselwirkungen mit ZDV

Zwischen ZDV und Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten

Hinweise

- a** Die US-Zulassung empfiehlt, Apixaban in einer reduzierten Dosierung (2,5 mg zwei Mal täglich) anzuwenden, falls erforderlich
- b** Anstieg des Antikoagulans bei ungeboostetem ATV zu erwarten, INR überwachen und Antikoagulans-Dosierung entsprechend anpassen
- c** eine verminderte Umwandlung in den aktiven Metabolit führt zu Nichtansprechen auf Clopidogrel. Eine Alternative zu Clopidogrel sollte erwogen werden.
- d** höhere Konzentration des aktiven Metaboliten durch Induktion von CYP3A4 und CYP2B6
- e** Keine pharmakokinetische Interaktion erwartet, jedoch konnte gezeigt werden, dass Abacavir in vitro die Plättchenaktivierung verstärken und den pharmakodynamischen Effekt von Clopidogrel verringern kann
- f** Anstieg der Dipyridamol-Exposition bei ungeboostetem ATV infolge Inhibition von UGT1A1 zu erwarten
- g** aktiver Metabolit erniedrigt, aber ohne signifikante Reduktion der Prasugrel-Wirkung

Weitere Information

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Wechselwirkungen zwischen Bronchodilatoren (bei COPD) und ARV

Bronchodilatoren		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
LAMA	Aclidiniumbromid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Glycopyrroniumbromid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Tiotropiumbromid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Umeclidiniumbromid	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
SAMA	Ipratropium	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
LABA	Formoterol	↔a	↔a	↔	↔	↔a	↔	↔	↔	↔	↔a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Indacaterol	↑b	↑b	↑b	↑b	↑b	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑b	↔	↔	↔	↔	↔
	Olodaterol	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Salmeterol	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔a	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔
	Vilanterol	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
SABA	Salbutamol (Albuterol)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
MX	Aminophyllin	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Theophyllin	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
PDE4	Roflumilast	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ICS	Beclometason	↑d	↑d	↑? d	↓11%	↑d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑d	↔	↔	↔	↔	↔
	Budesonid	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Fluticason	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔

Farblgende

- keine klinisch relevante Wechselwirkung erwartet
- diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden
- potenziell klinisch relevante Wechselwirkung, die eine engmaschigere Überwachung, Anpassung der Dosis oder des Verabreichungszeitpunkts erforderlich machen kann
- potenzielle Wechselwirkung, wahrscheinlich schwach ausgeprägt. Zusätzliche Maßnahmen, Überwachung oder Dosisanpassung sind wahrscheinlich nicht erforderlich

Legende

- ↑ potenziell erhöhte Exposition des Bronchodilatators
- ↓ potenziell erniedrigte Exposition des Bronchodilatators
- ↔ Kein wesentlicher Effekt
- D potenziell erniedrigte ARV-Exposition
- E potenziell erhöhte ARV-Exposition

ATV/c Atazanavir koformuliert mit COBI (300/150 mg qd)
 DRV/c Darunavir koformuliert mit COBI (800/150 mg qd)

Die Zahlen beziehen sich auf eine erhöhte oder erniedrigte AUC, wie in Arzneimittelwechselwirkungsstudien beobachtet.

- ICS** inhalative Corticosteroide
- LABA** langwirksame Beta2-Agonisten
- LAMA** langwirksame Muscarinrezeptor-Antagonisten
- MX** Methylxanthine
- PD4** Phosphodiesterase-4-Hemmer
- SABA** kurzwirksame Beta2-Agonisten
- SAMA** kurzwirksame Muscarinrezeptor-Antagonisten

Wechselwirkungen mit ZDV

Zwischen ZDV und Bronchodilatoren sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten.

Hinweise

- a** Vorsicht, da beide Medikamente eine Verlängerung des QT-Intervalls induzieren können
- b** bis zu zweifach erhöhte Exposition möglich, jedoch aufgrund der Sicherheitsdaten von Indacaterol keine Bedenken
- c** EKG-Monitoring wird empfohlen
- d** erhöhte Konzentration des aktiven Metaboliten bei Gabe von RTV 100 mg bid beobachtet, aber ohne wesentlichen Effekt auf die Nebennierenfunktion. Dennoch ist Vorsicht angebracht und es sollte die niedrigste mögliche Kortikosteroid-Dosis verwendet und auf Nebenwirkungen von Kortikosteroiden überwacht werden

Weitere Information

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Wechselwirkungen zwischen Kontrazeptiva und ARV

Kontrazeptiva	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF		
Es Ethinylestradiol (OK, TS, VR)	↑1% ^a	↓19% ^b	↓30%	↓44% ^a	↓42% ^a	↓2%	c	↑22%	↓20%	↑14%	↓<1%	↑4%	↑3%	↓25% ^d	↓2%	↔	↑11%	↔	↑11%	↔		
Progestine	Desogestrel (OK)	↑	↑ ^{e,b}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↔	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔		
	Desogestrel (PrP)	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔		
	Drospirenon (OK)	↑130%	↑ ^{e,b}	↑58% ^f	↑ ^f	↑ ^f	↔	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Etonogestrel (IP)	↑	↑	↑	↑	↑52%	↔	↓63% ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Etonogestrel (VR)	↑	↑~80% ^h	↑	↑ ^h	↑ ^h	↔	↓~79% ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^h	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Gestoden (OK)	↑	↑ ^{e,b}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↔	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Levonorgestrel (OK)	↓8%	↑ ^{e,b}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↑21%	↓ ^g	↓	↑	↔	↓2%	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Levonorgestrel (IP)	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓57% ^g	↓	↑14%	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Levonorgestrel (IUD)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Levonorgestrel (PrP)	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓ ^g	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Medroxy-progesteron (PrI)	↔	↔	↔	↔	↑~70%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Norelgestromin (TS)	↑	↑ ^{e,b}	↑	↑ ^f	↑83% ^f	↔	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Norethisteron (OK)	↑	↑ ^{e,i}	↑	↓14% ^f	↓17% ^f	↔	↓ ^g	↓5%	↓19%	↓11%	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Norethisteron (PrI)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Norethisteron (PrP)	↑	↑50%	↑	↑50%	↑50%	↔	↓ ^g	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Norgestimat (OK)	↑	↑85% ^{e,b}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↔	↓64% ^g	↓	↓	↔	↔	↑8%	↓2%	↑126% ^{d,e}	↑14%	↔	↔	↔	↔	↔	
Norgestrel (OK)	↑	↑ ^{e,b}	↑	↑ ^f	↑ ^f	↔	↓ ^g	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↑ ^{d,e}	↔	↔	↔	↔	↔	↔		
Andere	Levonorgestrel (NK)	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↔	↓58% ^k	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^j	↔	↔	↔	↔	↔	↔		
	Mifepriston	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	E j	↓	↓	↓	E j	E j	E j	↔	↑ ^j	↔	↔	↔	↔	↔		
	Ulipristal	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↑ ^j	↔	↓ ^l	↓ ^l	↓ ^l	↔	↔	↔	↔	↑ ^j	↔	↔	↔	↔	↔		

Farblgende

- keine klinisch relevante Wechselwirkung erwartet
- diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden
- potenziell klinisch relevante Wechselwirkung, die eine engmaschigere Überwachung, Anpassung der Dosis oder des Verabreichungszeitpunkts erforderlich machen kann
- potenzielle Wechselwirkung, wahrscheinlich schwach ausgeprägt. Zusätzliche Maßnahmen, Überwachung oder Dosisanpassung sind wahrscheinlich nicht erforderlich

Legende

- ↑ potenziell erhöhte Exposition des Hormons
- ↓ potenziell erniedrigte Exposition des Hormons
- ↔ Kein wesentlicher Effekt
- D potenziell erniedrigte ARV-Exposition
- E potenziell erhöhte ARV-Exposition

ATV/c Atazanavir koformuliert mit COBI (300/150 mg qd)
 DRV/c Darunavir koformuliert mit COBI (800/150 mg qd)

Die Zahlen beziehen sich auf eine erhöhte oder erniedrigte AUC, wie in Arzneimittelwechselwirkungsstudien beobachtet.

- Es** Estrogene
- IP** Implantat
- IUD** Intrauterinpeppar
- NK** Notfallkontrazeption
- OK** orales Kombinationspräparat
- PrI** Progestin-Injektion progestin only injectable
- PrP** Progestin-Pille
- TS** transdermales Pflaster
- VR** Vaginalring

Wechselwirkungen mit ZDV

Zwischen ZDV und Kontrazeptiva sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten.

Hinweise

- a** Alternative oder zusätzliche Verhütungsmaßnahmen werden empfohlen; bei Verwendung als Hormonersatztherapie auf Symptome des Estrogen-Mangels achten.

- b** Ungeboostetes ATV erhöht die AUC von Ethinylestradiol um 48%. Bei gleichzeitiger Gabe von ungeboostetem ATV nicht mehr als 30 µg Ethinylestradiol und mindestens 35 µg Ethinylestradiol bei gleichzeitiger Gabe von ATV/r verwenden.
- c** Je nach Verhütungsmethode sind Ethinylestradiol-Konzentrationen entweder nicht wesentlich verändert (OK) oder signifikant erniedrigt (VR). Spiegel von gleichzeitig gegebenem Progestin sind deutlich erniedrigt. Die Anwendung mit EFV ist nicht empfohlen, da die Verhütungswirkung beeinträchtigt sein kann.
- d** Die europäische Zusammenfassung der Produkteigenschaften (SmPC, Fachinformation) besagt, dass ein hormonelles Kontrazeptivum mindestens 30 µg Ethinylestradiol beinhalten sollte
- e** Bei Verwendung in Kombinationspräparaten ist die Estrogen-Komponente in geringem Maß reduziert.
- f** Bei Verwendung in Kombinationspräparaten ist die Estrogen-Komponente deutlich reduziert, Vorsicht ist angeraten und es sollten zusätzliche Verhütungsmaßnahmen angewendet werden.
- g** Unter EFV wird erwartet, dass die Progestin-Exposition verringert wird und dadurch die Verhütungswirkung beeinträchtigt sein kann. Eine zuverlässige Barrierekontrazeptionsmethode muss zusätzlich zu hormonellen Kontrazeptiva verwendet werden.
- h** Verwendet in Kombination von Ethinylestradiol (0,015 mg/d), für das eine Erniedrigung vorhergesagt ist. Da es keine Möglichkeit zur Dosisanpassung von Ethinylestradiol gibt, wird zu Vorsicht angeraten und es sollten zusätzliche Verhütungsmaßnahmen angewendet werden
- i** Ungeboostetes ATV erhöht die AUC von Ethinylestradiol um 48% und die AUC von Norethisteron um 110%. Bei gleichzeitiger Gabe von ungeboostetem ATV nicht mehr als 30 µg Ethinylestradiol und mindestens 35 µg Ethinylestradiol bei gleichzeitiger Gabe von ATV/r verwenden.
- j** klinische Konsequenzen sind unwahrscheinlich, da das Hormon als Einzeldosis gegeben wird
- k** Verwendung von 3 mg Einzeldosis als Notfallkontrazeption. Hinweis: Die Verdopplung der Standarddosis entspricht nicht der Zulassung und es liegen nur begrenzte Beweise in Bezug auf die Wirksamkeit vor
- l** Nicht empfohlen, nicht-hormonelle Notfallkontrazeption (Cu-IUD) sollte erwogen werden

Weitere Information

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Wechselwirkungen zwischen Kortikosteroiden und ARV

Kortikosteroide		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	
Inhalative, orale, topische bzw. injizierbare Kortikosteroide	Beclometason (Inhalation)	↑a	↑a	↑?a	↓11%b	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Betamethason	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	D	↓	↓	↓	D	D	D	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Budesonid (Inhalation)	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Ciclesonid (Inhalation)	↑d	↑d	↑d	↑d	↑d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Clobetasol (topisch)	↑c,e	↑c,e	↑c,e	↑c,e	↑c,e	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑c,e	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Dexamethason	↑c D	D	↓ D	↓ D	↓ D	D	D	D	↔	↑c D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔				
	Flunisolid (Inhalation)	↑f	↑f	↑f	↑f	↑f	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑f	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Fluocinolon (topisch)	↑c,e	↑c,e	↑c,e	↑c,e	↑c,e	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑c,e	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Fluticason (Inhalation)	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Hydrocortison (oral)	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Hydrocortison (topisch)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Methylprednisolon	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Mometason (Inhalation)	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Prednisolon (oral)	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓20%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Prednison	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓20%	↓	↓	↔	↔	↔	E 11%	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔		
Triamcinolon	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔		

Farblegende

- keine klinisch relevante Wechselwirkung erwartet
- diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden
- potenziell klinisch relevante Wechselwirkung, die eine engmaschigere Überwachung, Anpassung der Dosis oder des Verabreichungszeitpunkts erforderlich machen kann
- potenzielle Wechselwirkung, wahrscheinlich schwach ausgeprägt. Zusätzliche Maßnahmen, Überwachung oder Dosisanpassung sind wahrscheinlich nicht erforderlich

Legende

- ↑ potenziell erhöhte Exposition des Kortikosteroids
- ↓ potenziell erniedrigte Exposition des Kortikosteroids
- ↔ Kein wesentlicher Effekt
- D potenziell erniedrigte ARV-Exposition
- E potenziell erhöhte ARV-Exposition

ATV/c Atazanavir koformuliert mit COBI (300/150 mg qd)
 DRV/c Darunavir koformuliert mit COBI (800/150 mg qd)

Die Zahlen beziehen sich auf eine erhöhte oder erniedrigte AUC, wie in Arzneimittelwechselwirkungsstudien beobachtet.

Wechselwirkungen mit ZDV

Zwischen ZDV und Kortikosteroiden sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten.

Hinweise

- a die gleichzeitige Gabe von RTV (100 mg bid) erhöhte die Konzentrationen des aktiven Metaboliten (Beclometason-17-monopropionat), ein wesentlicher Effekt auf die Nebennierenfunktion wurde aber nicht beobachtet. Dennoch ist Vorsicht angebracht und es sollte die niedrigste mögliche Kortikosteroid-Dosis verwendet und auf Nebenwirkungen von Kortikosteroiden überwacht werden.
- b DRV/r erniedrigte die Konzentrationen des aktiven Metaboliten (Beclometason-17-monopropionat), ein wesentlicher Effekt auf die Nebennierenfunktion wurde nicht beobachtet.
- c Risiko für erhöhte Kortikosteroid-Werte, Cushing-Syndrom und Nebennierensuppression bei oralen oder injizierten Kortikosteroiden, aber auch bei topischer Anwendung, Inhalation oder Anwendung als Augentropfen.
- d Keine Dosisanpassung erforderlich, aber engmaschige Überwachung (insbesondere auf Zeichen eines Cushing-Syndroms) bei Anwendung in hohen Dosierungen oder längerer Gabe.
- e Das Ausmaß der perkutanen Absorption wird durch viele Faktoren beeinflusst, u.a. Schweregrad von Entzündung und Hautveränderung, Dauer, Häufigkeit und Oberflächenbeschaffenheit, Verwendung von Okklusivverbänden.
- f Verwendung der niedrigsten möglichen Flunisolid-Dosis und Überwachung auf Nebenwirkungen von Kortikosteroiden.

Weitere Information

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Wechselwirkungen zwischen Malariamitteln und ARV

Malariamittel	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
First- und Second-Line-Medikamente	Amodiaquin	↑	↑	↔	↑	↑	↔	↑ ^a	↓?	↓29% ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Artemisinin	↑	↑	↑	↑	↑	D	↓	↓D	↓D	D	D	D	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Atovaquon	↔	↓10%	↔	↓ ^b	↓74% ^b	↔	↓75% ^b	↓E55% ^b	↓ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Chloroquin	↔ ^{c,d}	↔ ^{c,d}	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^{c,d}	↔	↔ ^e	↔ ^f	↔ ^f	↔ ^g	↔	↔	↔	↔ ^d	↔	↔	↔	↔	↔
	Clindamycin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	doxycyclinD	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓?	↓?	↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Lumefantrin	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑175%	↑382% ^c	↔	↓~40%	↓	↓D46%	↔ ^g	↔	↔	↑10%	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Mefloquin	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↓28% ^c	↔	↓	↓	↓	↔ ^g	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Piperaquin	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	E	↓	↓	↓	E ^g	E	E	↔	↑ ^c	↔	↔	↔	↔	↔
	Primaquin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^h	↔ ^h	↔ ^h	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Proguanil	↔	↓41% ^b	↔	↓ ^b	↓38% ^b	↔	↓44% ^b	↓E55% ^b	↓ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Pyrimethamin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	E	↔
	Chinin (Quinin)	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↓56% ^c	↔	↓	↓	↓	↔ ^g	E	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Sulfadoxin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	E	↔	

Farblegende

- keine klinisch relevante Wechselwirkung erwartet
- diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden
- potenziell klinisch relevante Wechselwirkung, die eine engmaschigere Überwachung, Anpassung der Dosis oder des Verabreichungszeitpunkts erforderlich machen kann
- potenzielle Wechselwirkung, wahrscheinlich schwach ausgeprägt. Zusätzliche Maßnahmen, Überwachung oder Dosisanpassung sind wahrscheinlich nicht erforderlich

Legende

- ↑ potenziell erhöhte Exposition des Malariamittels
- ↓ potenziell erniedrigte Exposition des Malariamittels
- ↔ Kein wesentlicher Effekt
- D potenziell erniedrigte ARV-Exposition
- E potenziell erhöhte ARV-Exposition

ATV/c Atazanavir koformuliert mit COBI (300/150 mg qd)
 DRV/c Darunavir koformuliert mit COBI (800/150 mg qd)

Die Zahlen beziehen sich auf eine erhöhte oder erniedrigte AUC, wie in Arzneimittelwechselwirkungsstudien beobachtet.

Wechselwirkungen mit ZDV

Amodiaquin, Atovaquon, Primaquin, Pyrimethamin, Sulfadoxin (potenziell additive Hämatoxizität)

Hinweise

- a** Hepatotoxizität
- b** Einnahme mit reichlich fetthaltiger Mahlzeit, Dosiserhöhung erwägen
- c** EKG-Monitoring wird empfohlen
- d** Chloroquin-Konzentrationen können steigen, aber in Maßen. Keine Dosisanpassung erforderlich, Toxizität überwachen
- e** Chloroquin-Konzentrationen können steigen oder sinken. Keine Dosisanpassung erforderlich, aber Toxizität und Wirksamkeit überwachen
- f** Chloroquin-Konzentrationen können sinken, aber in Maßen. Keine Dosisanpassung erforderlich, Wirksamkeit überwachen
- g** beide Medikamente können zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen (Rilpivirin nur in supratherapeutischen Dosen)
- h** Anstieg hämatotoxischer Metaboliten

Weitere Information

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Wechselwirkungen zwischen pulmonalen Antihypertensiva und ARV

Pulmonale Anti-hypertensiva		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
ERA	Ambrisentan	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Bosentan	↑ ^a	D	↓	↓	↓ ^b	D	D	D	D	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔				
	Macitentan	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
PDE5	Sildenafil	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↓3%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Tadalafil	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
sGC	Riociguat	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
PA	Epoprostenol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Iloprost	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Treprostinil	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
IPr	Selexipag	↔ ^c	↔ ^c	↔ ^c	↔ ^c	↑120% ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^c	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Farblegende

- keine klinisch relevante Wechselwirkung erwartet
- diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden
- potenziell klinisch relevante Wechselwirkung, die eine engmaschigere Überwachung, Anpassung der Dosis oder des Verabreichungszeitpunkts erforderlich machen kann
- potenzielle Wechselwirkung, wahrscheinlich schwach ausgeprägt. Zusätzliche Maßnahmen, Überwachung oder Dosisanpassung sind wahrscheinlich nicht erforderlich

Legende

- ↑ potenziell erhöhte Exposition des pulmonalen Antihypertensivums
- ↓ potenziell erniedrigte Exposition des pulmonalen Antihypertensivums
- ↔ Kein wesentlicher Effekt
- D potenziell erniedrigte ARV-Exposition
- E potenziell erhöhte ARV-Exposition

ATV/c Atazanavir koformuliert mit COBI (300/150 mg qd)
 DRV/c Darunavir koformuliert mit COBI (800/150 mg qd)

- ERA** Endothelin-Rezeptorantagonisten
- IPr** IP-Rezeptorantagonisten
- PA** Prostazyklinanaloge
- PDE5** Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren
- sGC** lösliche Guanylatzyklasestimulatoren

Wechselwirkungen mit ZDV

Zwischen ZDV und pulmonalen Antihypertensiva sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten.

Hinweise

- a** Die gleichzeitige Gabe ist in den europäischen Zulassungen nicht empfohlen, aber die Zulassung in den USA schlägt folgende Dosis-Modifikationen vor:
Bei Beginn einer Bosentan-Behandlung bei Personen, die bereits mit PI/r, PI/c oder EVG/c behandelt werden, Bosentan-Dosis von 62,5 mg qd verwenden oder jeden 2. Tag geben. Bosentan mindestens 36 h vor Behandlungsbeginn mit PI/r, PI/c oder EVG/c absetzen und nach mindestens 10 Tagen Pausierung mit 62,5 mg qd oder jeden 2. Tag wieder aufnehmen
- b** potenziell additive Lebertoxizität
- c** Exposition gegenüber Ausgangssubstanz erhöht, aber gegenüber aktivem Metaboliten unverändert
- d** Diese Veränderung ist wahrscheinlich klinisch nicht relevant.

Weitere Information

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Wechselwirkungen zwischen Immunsuppressiva (in der Organtransplantation) und ARV

Immunsuppressiva		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
CS	Prednison	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓20%	↓	↓	↔	↔	↔	E11%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
AM	Azathioprin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Mycophenolat	↔	↓a	↔	↓a	↓a	↔	↓a	↔	↓a D13%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓?	↔	↔	↔	↑Eb
CNI	Cyclosporin	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	E	↓a	↓a	↓a	E	E	E	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	E	Eb
	Tacrolimus*	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↓a	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔b
mTOR	Everolimus	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Sirolimus	↑	↑	↑	↑	↑	↓a	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔b
Other	Antithy- mozyten- globulin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Basiliximab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Belatacept	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Farblgende

- keine klinisch relevante Wechselwirkung erwartet
- diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden
- potenziell klinisch relevante Wechselwirkung, die eine engmaschigere Überwachung, Anpassung der Dosis oder des Verabreichungszeitpunkts erforderlich machen kann
- potenzielle Wechselwirkung, wahrscheinlich schwach ausgeprägt. Zusätzliche Maßnahmen, Überwachung oder Dosisanpassung sind wahrscheinlich nicht erforderlich

Legende

- ↑ potenziell erhöhte Exposition des Immunsuppressivums
- ↓ potenziell erniedrigte Exposition des Immunsuppressivums
- ↔ Kein wesentlicher Effekt
- D potenziell erniedrigte ARV-Exposition
- E potenziell erhöhte ARV-Exposition

ATV/c Atazanavir koformuliert mit COBI (300/150 mg qd)
 DRV/c Darunavir koformuliert mit COBI (800/150 mg qd)

* als Retardformulierung verfügbar

Die Zahlen beziehen sich auf eine erhöhte oder erniedrigte AUC, wie in Arzneimittelwechselwirkungsstudien beobachtet.

- AM** Antimetabolit
- CNI** Calcineurininhibitoren
- CS** Kortikosteroide (Corticosteroide)
- mTOR** mTOR-Inhibitoren

Wechselwirkungen mit ZDV

Azathioprin (potenziell additive Hämatotoxizität).
 Mycophenolat (potenzielle Änderung des Mycophenolat-Spiegels, Plasmakonzentrationen überwachen)

Hinweise

- a** TDM des Immunsuppressivums wird empfohlen
- b** Nierenfunktion überwachen

Weitere Information

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Wechselwirkungen zwischen DAA und ARV

HCV-Medikamente	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	
Daclatasvir	↑31% a	↑110% a	↑	↑41%	↑15%	↔	↓32% b	↓	↓	↔	↔	↔	↓2% E33%	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑10% E10%
Elbasvir/ Grazoprevir	↑	↑376% ↑958%	↑	↑66% ↑650%	↑271% ↑1186%	↓4% ↑7%	↓54% ↓83%	↓	↓	↑7% ↓2%	↔	↔	↓2% ↓19%	↑118% ↑436%	↓19% ↓11%	↔	↔	↔	↔	↔	↓7% ↓14%
Glecaprevir/ Pibrentasvir	↑	↑553% ↑64%	↑	↑397% -	↑338% ↑146%	↔	↓	↓	↓	E 84%	E	E	↔	↑205% ↑57% E47%	E47%	↔	↔	↔	↔	↔	E29%
	↑	↑94% ↓17% ↓18% c	↑	D d	↑117% ↑17% ↓7%	E	f	↓	↓E	E 225% g	E	E	↓16% ↓5% ↓2%	↑	E134%	↓18% ↓9% ↓9%	↓16% ↓1% ↓15%	↓18% ↓9% ↓9%	E	↓16% ↓1% ↓15%	
	↑	↑187% c	↑	↑e	↑510% -	E	f	↓	↓E	E g	E	E	↔	↑	E20%	↔	↔	↔	E	↔	↔
Simeprevir	↑	↑	↑	↑159%	↑	↔	↓71%	↓	↓	↑6% E12%	↔	↔	↔	↑	↓11% E8%	↔	↔	↔	↔	↔	↓14% E18%
Sofosbuvir	↔	↔	↑	↑34%	↔	↔	↓6%	↔	↔	↑9%	↔	↔	↔	↔	↓5% D27%	↔	↓6%	↔	↔	↔	↓6%
Sofosbuvir/ Ledipasvir	↑h	↑8% ↑113% h	↑h	↑34% ↑39% h	↔h	↑4% ↓8%	↓6% ↓34%	↔	↔	↑10% ↑8% h	E	↑7% ↓13%	↔	↑36% ↑78% h	↓5% ↓9% D~20%	↑21% ↑18% D 10%	↔	↑21% ↑18% D 6%	E32%	Eh	
Sofosbuvir/ Velpatasvir	↔h	↑22% ↑142% h	↔h	↓28% ↓16% h	↓29% ↑2% h	↔	↓3% ↓53%	↓	↓	↑16% ↓1%	↔	↔	↓8% ↓9%	↑h	↑24% ↓2%	↔	↔	↔	↔	Eh	
Sofosbuvir/ Voxilaprevir	↑	↑40% ↑93% ↑331%	↑h	↓28% ↓5% ↑143% i	↑	↔	↓	↓	↓	↔	E	↑9% ↓4% ↓9%	↔	↑22% ↑16% ↑171% h	↔	↔	↔	↔	E	Eh	

Farblegende

- keine klinisch relevante Wechselwirkung erwartet
- diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden
- potenziell klinisch relevante Wechselwirkung, die eine engmaschigere Überwachung, Anpassung der Dosis oder des Verabreichungszeitpunkts erforderlich machen kann
- potenzielle Wechselwirkung, wahrscheinlich schwach ausgeprägt. Zusätzliche Maßnahmen, Überwachung oder Dosisanpassung sind wahrscheinlich nicht erforderlich

Legende

- ↑ potenziell erhöhte Exposition des DAA
- ↓ potenziell erniedrigte Exposition des DAA
- ↔ Kein wesentlicher Effekt
- D potenziell erniedrigte ARV-Exposition
- E potenziell erhöhte ARV-Exposition

ATV/c Atazanavir koformuliert mit COBI (300/150 mg qd)
 DRV/c Darunavir koformuliert mit COBI (800/150 mg qd)

Die Zahlen beziehen sich auf eine erhöhte oder erniedrigte AUC, wie in Arzneimittelwechselwirkungsstudien beobachtet.

Die ersten/zweiten Zahlen beziehen sich auf AUC-Veränderungen von EBR/GZR oder GLE/PIB oder SOF/LDV oder SOF/VEL.

Die ersten/zweiten/dritten Zahlen beziehen sich auf AUC-Veränderungen von SOF/VEL/VOX

Wechselwirkungen mit ZDV

Zwischen ZDV und DAA sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten

Hinweise

- a Daclatasvir sollte auf 30 mg qd reduziert werden bei Behandlung mit ATV/c, ATV/r oder EVG/c. Keine Dosisreduzierung bei ungeboostetem ATV
- b Daclatasvir sollte auf 90 mg qd erhöht werden
- c Studienergebnisse beziehen sich auf ungeboostetes ATV. Anwendung nur mit ungeboostetem ATV (ATV erhöht die Paritaprevir-Plasmakonzentration durch CYP3A4 und OATP1B1/3-Inhibition, nicht empfohlen ohne DSV)
- d Eine gleichzeitige Gabe senkt DRV Talkonzentrationen um etwa 50%. Zwar wird die Koadministration von DRV und Ombitasvir/Paritaprevir/r + Dasabuvir in den USA nicht empfohlen, die Europäische Zusammenfassung der Produkteigenschaften (SmPC, Fachinformation) empfiehlt, dass DRV (Dosis 800 mg qd und gleichzeitige Einnahme mit Ombitasvir/Paritaprevir/r + Dasabuvir) bei Fehlen einer ausgeprägten Resistenz gegenüber HIV-PI ohne zusätzliches RTV angewendet werden kann.
- e Nicht empfohlen wegen Anstiegs der Paritaprevir-Konzentration bei gleichzeitiger Gabe mit DRV 800 mg und Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir (Viekirax). Zur Beachtung: stärkere Erhöhungen der Paritaprevir-Konzentrationen wurden in Phase-2-Studien untersucht und hatten keine klinisch relevante Bedeutung für die Sicherheit.
- f erhebliche Probleme mit der Verträglichkeit
- g nicht empfohlen außer wenn der Nutzen das Risiko einer potenziellen QT-Verlängerung bei höheren Konzentrationen von Rilpivirin überwiegt; Koadministration sollte nur bei Personen ohne QT-Verlängerung und ohne andere QT-Zeit verlängernde Arzneimittel erwogen werden
- h Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, da Tenofovir-Konzentrationen ansteigen, wenn das Regime TDF beinhaltet
- i Studienergebnisse beziehen sich auf einmal täglich DRV/r. DRV zweimal täglich wurde nicht untersucht und sollte mit Vorsicht angewendet werden, da VOX-Konzentrationen stärker ansteigen könnten als bei einmal täglicher Dosierung von DRV (dies wäre von zusätzlicher Bedeutung bei zirrhotischen Patienten). Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, da Tenofovir-Konzentrationen ansteigen, wenn das Regime TDF beinhaltet.

Weitere Information

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Verabreichung von ARV bei Personen mit Schluckbeschwerden

Medikament	Formulierung	Tabletten zerkleinern	Kapseln öffnen	Anmerkungen
NRTI				
ABC	Tablette (300 mg) Lösung (20 mg/ml)	ja		Bitterer Geschmack. Zerkleinerte Tabletten können zu einer kleinen Menge halbfester Nahrung oder Flüssigkeit hinzugefügt werden, die sofort vollständig verzehrt werden sollte.
FTC	Kapsel(200 mg) Lösung (10 mg/ml)	nein	ja	In ≥30 ml Wasser lösen, enthält Na 460 µmol/ml Bioäquivalenz: 240 mg Lösung = 200 mg Kapsel; entsprechende Dosisanpassung
3TC	Tablette (150, 300 mg) Lösung (10 mg/ml) ^(vi)	ja		Zerkleinerte Tabletten können zu einer kleinen Menge halbfester Nahrung oder Flüssigkeit hinzugefügt werden, die sofort vollständig verzehrt werden sollte.
TDF	Tablette (300 ⁽ⁱⁱ⁾ mg)	ja		Besser: in ≥1 dl Wasser/Orangen- oder Traubensaft lösen (bitterer Geschmack)
ZDV	Kapsel (250 mg) Sirup (10 mg/ml)	nein	nein	Klebrig, bitterer Geschmack Besser: Sirup verwenden oder i.v. 6 mg/kg pro Tag in 5% Glukose
TAF/FTC	Tablette (25/200 mg und 10/200 mg) ^(v)	ja		Die Zerkleinerung von Tabletten wird in der Fachinformation nicht empfohlen. Auf der Grundlage von Daten mit dem Kombinationspräparat TAF/FTC/DRV/c ist davon auszugehen, dass eine Zerkleinerung der Tabletten keinen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von TAF/FTC hat (zur Beachtung: Die Bioverfügbarkeit von TAF ist um 20% herabgesetzt (Zerkleinerung), aber es ist unwahrscheinlich, dass dieser Rückgang klinisch signifikant ist) ^(viii)
TDF/FTC	Tablette (300 ⁽ⁱⁱ⁾ /200 mg)	ja		Besser: in ≥1 dl Wasser/Orangen- oder Traubensaft lösen (bitterer Geschmack)
ABC/3TC	Tablette (600/300 mg)	nein		Lösungen der Einzelkomponenten verwenden
ZDV/3TC	Tablette (300/150 mg)	ja		In ≥15 ml Wasser verteilen, alternativ Lösungen der Einzelkomponenten verwenden
ABC/3TC/ZDV	Tablette (300/150/300 mg)	nein		Lösungen der Einzelkomponenten verwenden
NNRTI				
DOR	Tablette (100 mg)	nein		Tabletten müssen ganz geschluckt werden
TDF/3TC/DOR	Tablette (300/300/100 mg)	nein		Tabletten müssen ganz geschluckt werden
EFV	Tablette (600 mg)	ja		Schwer zu lösen; Lösung hat niedrigere Bioverfügbarkeit; bei >40 kg KG 720 mg verwenden
	Kapsel (50, 100, 200 mg) Lösung (30 mg/ml)	nein	ja	
ETV	Tablette (200 mg)	nein		In ≥5 ml Wasser verteilen. Das Glass sollte mehrere Male mit Wasser nachgespült und jedes Mal vollständig leer getrunken werden um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis eingenommen wurde.
NVP	Tablette (200, 400 mg) ⁽ⁱⁱ⁾ Suspension (10 mg/ml)	ja ⁽ⁱⁱ⁾		In Wasser lösen
RPV	Tablette (25 mg)	nein		Zerkleinerung der Tabletten und Dispersion in einer Flüssigkeit nicht empfohlen. RPV ist in Wasser in einem breiten pH-Bereich unlöslich.
TDF/FTC/EFV	Tablette (300 ⁽ⁱⁱ⁾ /200/600 mg)	nein		
TAF/FTC/RPV	Tablette (25/200/25 mg) ^(v)	nein		Tabletten sollten ganz geschluckt werden, nicht gekaut, zerkleinert oder geteilt
TDF/FTC/RPV	Tablette (300 ⁽ⁱⁱ⁾ /200/25 mg)	nein		Zerkleinerung der Tabletten und Dispersion in einer Flüssigkeit nicht empfohlen. RPV ist in Wasser in einem breiten pH-Bereich unlöslich.
PI				
ATV	Kapsel (150, 200, 300 mg)	nein	nein	Kapsel nicht öffnen, ganz schlucken
ATV/c	Tablette (300/150 mg)	nein		Tabletten sollten ganz geschluckt werden, nicht gekaut, zerbrochen, zerschnitten oder zerkleinert.
DRV	Tablette (75,150, 400, 600, 800 mg) Lösung (100 mg/ml)	ja		Mit Nahrung einnehmen. Zerkleinerte Tabletten können zu einer kleinen Menge halbfester Nahrung oder Flüssigkeit hinzugefügt werden, die sofort vollständig verzehrt werden sollte.
DRV/c	Tablette (800/150 mg)	ja		Die Zerkleinerung von Tabletten wird in der Fachinformation nicht empfohlen. Auf der Grundlage von Daten mit dem Kombinationspräparat TAF/FTC/DRV/c ist davon auszugehen, dass eine Zerkleinerung der Tabletten keinen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von DRV/c hat ^(viii)
LPV/r	Tablette (200/50 mg) Lösung (80/20 mg/ml)	nein		42% Alkohol, nicht mit Wasser verdünnen (Gefahr der Ausfällung), mit Milch spülen (kein Wasser); mit Nahrung nehmen, bitterer Geschmack: mit Schokomilch verdünnen
RTV	Tablette (100 mg) Lösung (80 mg/ml)	nein		43% Alkohol, nicht mit Wasser verdünnen (Gefahr der Ausfällung), mit Milch spülen (kein Wasser); bitterer Geschmack; mit Nahrung einnehmen
TAF/FTC/DRV/c	Tablette (10/200/800/150 mg) ^(v)	ja		Die Zerkleinerung der Tabletten hat keinen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik der einzelnen Komponenten der Tablette (zur Beachtung: Die Bioverfügbarkeit von TAF ist um 20% herabgesetzt (Zerkleinerung), aber es ist unwahrscheinlich, dass dieser Rückgang klinisch signifikant ist. Die Bioverfügbarkeit von TAF wird nicht verändert, wenn die Pille geteilt wird) ^(viii)

Medikament	Formulierung	Tabletten zerkleinern	Kapseln öffnen	Anmerkungen
Andere				
DTG	Tablette (50 mg)	ja		Tabletten können geteilt oder zerkleinert und zu einer kleinen Menge halbfester Nahrung oder Flüssigkeit hinzugefügt werden, die sofort vollständig verzehrt werden sollte.
MVC	Tablette (150, 300 mg)	ja		Keine spezifischen Informationen vom Hersteller zur Kinetik bei Zerkleinerung; ein negativer Effekt auf die Bioverfügbarkeit ist bei Zerkleinerung der Tablette nicht zu erwarten.
RAL ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Tablette (400 mg) Kautabletten (25, 100 mg)	ja		Die Bioverfügbarkeit der Kautablette ist höher: 300 mg Kautablette (= 400 mg Filmtablette)
RPV/DTG	Tablette (25/50 mg)	nein		Tabletten sollten ganz geschluckt werden, nicht gekaut, zerkleinert oder geteilt
TAF/FTC/BIC	Tablette (25/200/50 mg) ^(vi)	nein		Tabletten sollten ganz geschluckt werden, nicht gekaut, zerkleinert oder geteilt
TAF/FTC/EVG/c	Tablette (10/200/150/150 mg) ^(vi)	ja		Die Zerkleinerung von Tabletten wird in der Fachinformation nicht empfohlen. Auf der Grundlage von Daten mit dem Kombinationspräparat TAF/FTC/DRV/c ist davon auszugehen, dass eine Zerkleinerung der Tabletten keinen wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von TAF/FTC hat (zur Beachtung: Die Bioverfügbarkeit von TAF ist um 20% herabgesetzt (Zerkleinerung), aber es ist unwahrscheinlich, dass dieser Rückgang klinisch signifikant ist) ^(viii) . In ähnlicher Weise hatte die Zerkleinerung von /TDF/FTC/EVG/c keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von EVG/c ^(iv)
TDF/FTC/EVG/c	Tablette (300 ⁽ⁱ⁾ /200/150/150 mg)	ja		Zerkleinerung der Tabletten führt zu keiner wesentlichen Veränderung des pharmakokinetischen Profils ^(iv)
ABC/3TC/DTG ^(vi)	Tablette (600/300/50 mg)	ja		Tabletten können geteilt oder zerkleinert und zu einer kleinen Menge halbfester Nahrung oder Flüssigkeit hinzugefügt werden, die sofort vollständig verzehrt werden sollte.
Prophylaxe und Behandlung opportunistischer Infektionen				
Azithromycin	Tablette (250, 500 mg) Suspension (40 mg/ml)	nein		
Cotrimoxazol	Tablette (400/80 mg, forte 800/160 mg) Lösung (40/8 mg/ml)	ja; bei forte schwierig		Lösung 3-5fach mit Wasser verdünnen (hohe Osmolalität)
Fluconazol	Kapsel (50, 200 mg) Suspension (40 mg/ml)	nein	ja	
Pyrimethamin	Tablette (25 mg)	ja		Mit Nahrung einnehmen
Valganciclovir	Tablette (450 mg) Lösung (50 mg/ml)	nein	nein	Schwer zu lösen
Rifampicin	Tablette (450, 600 mg) Kapsel (150, 300 mg) Suspension (20 mg/ml)	ja nein	 ja	 Auf leeren Magen einnehmen
Rifabutin	Kapsel (150 mg)	nein	ja	Mit Apfelsaft mischen, Sirup (in Wasser unlöslich)
Isoniazid	Tablette (100, 150 mg)	ja		Auf leeren Magen einnehmen
Pyrazinamid	Tablette (500 mg)	ja		
Ethambutol	Tablette (100, 400 mg)	ja		Schwer zu lösen Besser: i.v.-Lösung verwenden
Rifampicin/Isoniazid	Tablette (150/100, 150/75 mg)	ja		Auf leeren Magen einnehmen
Rifater (Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid)	Tablette (120/50/300 mg)	ja		Auf leeren Magen einnehmen
Rimstar (Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid, Ethambutol)	Tablette (150/75/400/275 mg)	ja		Auf leeren Magen einnehmen
Ribavirin	Kapsel (200 mg)	nein	ja	In Orangensaft auflösen, mit Nahrung einnehmen

Empfehlungen zur Prophylaxe und Behandlung opportunistischer Infektionen, siehe [Teil VI Opportunistische Infektionen](#)

- i In einigen Ländern ist TDF als 245 mg (nicht 300 mg) etikettiert um die Menge des Prodrugs (Tenofoviridisoproxil) anstatt des Fumaratsalzes (Tenofoviridisoproxilfumarat) anzugeben
- ii Verlust des Retardeffekts. Hinweis: NVP 400 mg qd (sofortige Freisetzung) kann bei Personen mit höherem Körpergewicht (≥90 kg) anders als NVP 200 mg bid zu subtherapeutischen Talspiegeln führen. Daher sollte die zweimal tägliche Gabe von NVP bei Personen mit höherem Körpergewicht bevorzugt werden.
- iii Die Zerkleinerung von Tabletten wird in der Fachinformation nicht empfohlen, die Resorption von RAL war aber nicht beeinträchtigt, wenn das Medikament zerkleinert und in 60 ml warmem Wasser gelöst und über eine Magensonde gegeben wurde [2]. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Resorption von RAL bei Menschen mit HIV höher war, wenn die Tabletten (RAL 400mg bid) gekaut wurden, als beim Schlucken intakter Tabletten [3]

- iv Die Zerkleinerung von Tabletten wird in der Fachinformation nicht empfohlen, jedoch wurden die pharmakokinetischen Profile von TDF/FTC/ EVG/c nicht wesentlich verändert, wenn das Kombinationspräparat (Stribild) zerkleinert wurde und mit Nahrung oder künstlicher Ernährung gegeben wurde, verglichen mit der Verabreichung der unversehrten Tablette [4]
- v TAF wird mit 10 mg verwendet bei gleichzeitiger Gabe mit Medikamenten, die P-gp hemmen, und mit 25 mg bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die P-gp nicht hemmen.
- vi Die pharmakokinetischen Profile von DTG/ABC/3TC wurden nicht in klinisch signifikantem Ausmaß verändert, wenn das Kombinationspräparat (Triumeq) zerkleinert und aufgelöst in Wasser oder mit enteraler Ernährung gegeben wurde (zur Beachtung: Zerkleinerung führt zu einem Anstieg der DTG-Exposition um 26%) [5]
- vii Die Bioverfügbarkeit der 3TC-Lösung ist dosisabhängig in Gegenwart von Sorbitol signifikant verringert, das in anderen Lösungen enthalten ist (z.B. ABC, NVP, Cotrimoxazol) [6]
- viii Die Zerkleinerung von Tabletten wird in der Fachinformation nicht empfohlen, jedoch wurden die pharmakokinetischen Profile von TAF/FTC/ DRV/c im Vergleich zur ganzen Tablette nicht wesentlich verändert, wenn das Kombinationspräparat (Symtuza) zerkleinert oder geteilt verabreicht wurde [7]

Dosisanpassung von ARV bei eingeschränkter Leberfunktion

NRTI	
ABC	Child-Pugh Stadium A: 200 mg bid (orale Lösung verwenden) Child-Pugh Stadium B oder C: kontraindiziert
FTC	keine Dosisanpassung
3TC	keine Dosisanpassung
TAF	keine Dosisanpassung
TAF/FTC	keine Dosisanpassung
TDF	keine Dosisanpassung
TDF/FTC	keine Dosisanpassung
ZDV	Dosisreduzierung um 50% oder Verdopplung des Einnahmeintervalls bei Child-Pugh Stadium C
NNRTI	
EFV	keine Dosisanpassung; mit Vorsicht anzuwenden bei Personen mit Leberfunktionsstörung
TDF/FTC/EFV	keine Dosisanpassung; mit Vorsicht anzuwenden bei Personen mit Leberfunktionsstörung
ETV	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten
NVP	Child-Pugh Stadium B oder C: kontraindiziert
RPV	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten
TAF/FTC/RPV	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten
TDF/FTC/RPV	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten
TDF/3TC/DOR	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten

DOR	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten
PI	
ATV	Child-Pugh Stadium A: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium B: 300 mg qd (ungeboosted) Child-Pugh Stadium C: keine Dosisanpassung
ATV/c	Child-Pugh Stadium A: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium B oder C: nicht empfohlen
COBI	siehe Empfehlungen für den Haupt-PI
DRV	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: nicht empfohlen
DRV/c	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: nicht empfohlen
TAF/FTC/DRV/c	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: nicht empfohlen
LPV/r	keine Dosisempfehlungen; mit Vorsicht anzuwenden bei Personen mit Leberfunktionsstörung
RTV	siehe Empfehlungen für den Haupt-PI
FI	
ENF	keine Dosisanpassung
CCR5-Inhibitor	
MVC	Keine Dosisempfehlungen. Konzentrationen sind wahrscheinlich erhöht bei Personen mit Leberfunktionsstörung
INSTI	
RAL	keine Dosisanpassung
EVG	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten
DTG	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten
BIC	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten, nicht empfohlen
TAF/FTC/EVG/c	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten
TDF/FTC/EVG/c	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten
ABC/3TC/DTG	Einzelpräparate verwenden und diesbezügliche Dosisanpassungen beachten
TAF/FTC/BIC	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten

Hinweis: Da die klinischen Erfahrungen mit Dosisanpassungen bei Leberfunktionsstörung sehr begrenzt sind, ist eine Indikation für TDM gegeben.

Dosisanpassung von ARV bei eingeschränkter Nierenfunktion

		eGFR ⁽ⁱ⁾ (ml/min)				Hämodialyse ⁽ⁱⁱ⁾
		≥50	30-49	10-29	<10	
NRTI						
Einzelpräparate						
ABC⁽ⁱⁱⁱ⁾		300 mg q12h oder 600 mg q24h	keine Dosisanpassung erforderlich			
FTC^(iv)		200 mg q24h	200 mg q48h	200 mg q72h	200 mg q96h	200 mg q96h ^(iv)
3TC^(v)		300 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h ^(vi)	50-25 mg q24h ^(vi)	50-25 mg q24h ^(iv, vi)
TDF^(vii)		300 ^(viii) mg q24h	300 ^(viii) mg q48h	nicht empfohlen	nicht empfohlen	300 ^(viii) mg q7d ^(iv)
				(300 ^(viii) mg q72-96h, falls keine Alternative)	(300 ^(viii) mg q7d, falls keine Alternative)	
TAF^(ix, x)		25 ^(xi) mg q24h		keine Daten		begrenzte Daten
ZDV		300 mg q12h	keine Dosisanpassung erforderlich		100 mg q8h	100 mg q8h ^(iv)
Kombinationspräparate						
ABC⁽ⁱⁱⁱ⁾/3TC^(v)		600/300 mg q24h	Einzelpräparate verwenden			
ZDV/3TC		300/150 mg q12h				
ABC/3TC/ZDV		300/150/300 mg q12h				
TAF^(ix)/FTC^(iv)		25 ^(xi) /200 mg q24h		Einzelpräparate verwenden ^(xv)		
TDF^(vii)/FTC^(iv)		300 ^(viii) /200 mg q24h	300 ^(viii) /200 mg q48h	Einzelpräparate verwenden		
NNRTI						
EFV		600 mg q24h	keine Dosisanpassung erforderlich			
ETV		200 mg q12h				
NVP		200 mg q12h				
RPV		25 mg q24h				
TAF^(ix)/FTC^(iv)/RPV		25 ^(xi) /200/25 mg q24h		Einzelpräparate verwenden ^(xv)		
TDF^(vii)/FTC^(iv)/RPV		300 ^(viii) /200/25 mg q24h	Einzelpräparate verwenden			
DOR		100 mg q24h	keine Dosisanpassung erforderlich; <10: keine PK-Daten			
TDF^(vii)/3TC^(v)/DOR		300 ^(viii) /300/100 mg q24h	Einzelpräparate verwenden			
PI^(vii)						
ATV/c		300/150 mg q24h	keine Dosisanpassung erforderlich ^(xiii)			
ATV/r		300/100 mg q24h	keine Dosisanpassung erforderlich ^(xiii)			
DRV/r		800/100 mg q24h 600/100 mg q12h	keine Dosisanpassung erforderlich ^(xiii)			
DRV/c		800/150 mg q24h	keine Dosisanpassung erforderlich ^(xiii)			
TAF^(ix)/FTC^(iv)/DRV/c		10/200/800/150 mg q24h	Einzelpräparate verwenden			
LPV/r		400/100 mg q12h	keine Dosisanpassung erforderlich ^(xiii)			
Andere ART						
RAL		1 x 400 mg Tablette q12h oder 2 x 600 mg Tabletten q24h	keine Dosisanpassung erforderlich ^(xiii)			
DTG		50 mg q24h	keine Dosisanpassung erforderlich ^(xiii)			
3TC^(v)/DTG		300/50 mg q24h	Einzelpräparate verwenden			
ABC⁽ⁱⁱⁱ⁾/3TC^(v)/DTG		600/300/50 mg q24h	Einzelpräparate verwenden ^(xvi)			
RPV/DTG		25/50 mg q24h	keine Dosisanpassung erforderlich ^(xiii)			
TAF^(ix)/FTC^(iv)/BIC		25/200/50 mg q24h	nicht empfohlen (keine PK-Daten für BIC bei eGFR <15 ml/min)			
TAF^(ix)/FTC^(iv)/EVG/c		10/200/150/150 mg q24h	nicht empfohlen ^(xii)			
TDF^(vii)/FTC^(iv)/EVG/c		300 ^(viii) /200/150/150 mg q24h nicht beginnen bei eGFR <70 ml/min	nicht empfohlen			
MVC: ohne gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Inhibitoren^(xiv)		300 mg q12h	keine Dosisanpassung erforderlich ^(xiii)			
MVC: gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Inhibitoren^(xiv)		bei eGFR <80 ml/min 150 mg q24h ^(xiv)				

- i eGFR: Verwendung der CKD-EPI-Formel; die verkürzte MDRD-Formel (abbreviated modification of diet in renal disease, aMDRD) oder Cockcroft-Gault-Gleichung (CG) können alternativ verwendet werden, siehe [https:// www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores](https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores)
- ii Bei kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) kann die Dosierung wie für Hämodialyse verwendet werden. Jedoch variiert die Elimination von Arzneimitteln bei CAPD entsprechend den CAPD Rahmenbedingungen. Daher wird TDM empfohlen.
- iii Das potenzielle kardiovaskuläre Risiko von ABC kann das mit Nierenversagen assoziierte kardiovaskuläre Risiko erhöhen.
- iv Nach Dialyse
- v Große Akkumulation im Körper bei eingeschränkter Nierenfunktion. Die Affinität zur mitochondrialen DNA-Polymerase ist niedrig und eine klinisch relevante Toxizität ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung selten; dennoch ist langfristig eine mitochondriale Toxizität möglich und muss überwacht werden (Polyneuropathie, Pankreatitis, Laktatazidose, Lipodystrophie, metabolische Störungen)
- vi 150 mg Ladedosis
- vii TDF TDF und (geboostete) PI sind mit Nephrotoxizität assoziiert; eine alternative ART sollte bei vorbestehender chronischer Nierenerkrankung, Risikofaktoren für Nierenerkrankung bzw. abnehmender eGFR erwogen werden, siehe [ARV-assoziierte Nephrotoxizität](#) und [Nierenerkrankung: Definition, Diagnose und Behandlung](#)
- viii In einigen Ländern ist TDF als 245 mg (nicht 300 mg) etikettiert um die Menge des Prodrug (Tenofoviridisoproxil) anstatt des Fumaratsalzes (Tenofoviridisoproxilfumarat) anzugeben
- ix Begrenzte klinische Daten zeigen eine begrenzte Akkumulation bei Hämodialyse. Es liegen jedoch keine Langzeitdaten zu Nierenrestfunktion und Knochentoxizität vor. Keine Daten für eGFR <10 ml/min ohne Dialyse
- x Nur für Hepatitis B zugelassen
- xi 10 mg bei gleichzeitiger Gabe mit einem Booster (Hemmung von P-Glykoprotein, P-gp)
- xii TAF/FTC/EVG/c als Kombinationspräparat sollte bei Menschen mit HIV und Nierenerkrankung im Endstadium oder bei chronischer Dialyse generell vermieden werden. TAF/FTC/EVG/c kann jedoch mit Vorsicht eingesetzt werden, wenn anzunehmen ist, dass der potenzielle Nutzen potenzielle Risiken überwiegt. Eine klinische Studie hat die Sicherheit von TAF/FTC/EVG/c bei Menschen mit HIV unter chronischer Dialyse gezeigt [27]
- xiii Begrenzte Daten bei Personen mit Nierenfunktionsstörung; pharmakokinetische Untersuchungen legen die Annahme nahe, dass keine Dosisanpassung erforderlich ist
- xiv Siehe Zusammenfassung der Produkteigenschaften für spezifische Empfehlungen; mit Vorsicht anzuwenden bei eGFR ≤30 ml/min 10 mg bei gleichzeitiger Gabe mit einem Booster (Hemmung von P-Glykoprotein, P-gp)
- xv TAF/FTC und TAF/FTC/RPV als Kombinationspräparat sollten bei Menschen mit HIV und Nierenerkrankung im Endstadium oder bei chronischer Dialyse generell vermieden werden. Diese Kombinationspräparate können jedoch mit Vorsicht eingesetzt werden, wenn anzunehmen ist, dass der potenzielle Nutzen potenzielle Risiken überwiegt.
- xvi ABC/3TC/DTG als Kombinationspräparat sollte bei Menschen mit HIV und Nierenerkrankung im Endstadium oder bei chronischer Dialyse generell vermieden werden. Eine kürzlich veröffentlichte Studie mit Fallserien kam zu dem Ergebnis, dass die Verwendung von ABC/3TC/DTG eine sichere und wirksame Option für Menschen mit HIV unter chronischer Dialyse zu sein scheint [28]

Dosisanpassung von ausgewählten anderen Medikamenten bei eingeschränkter Nierenfunktion

Therapeutische Klasse und Arzneimittel	CL _{CRT} Schwelle für Anpassung ^{a,b}	Zusätzliche Information ^c
ANTIBAKTERIELLE WIRKSTOFFE^d		
Fluoroquinolone		
Ciprofloxacin	≤60 ml/min	
Levofloxacin	≤50 ml/min	
Ofloxacin	≤50 ml/min	
Cephalosporine		
Cefpodoxim	≤40 ml/min	
Ceftazidim	≤50 ml/min	
Cefepim	≤50 ml/min	
Penicilline		
Amoxicillin/Clavulansäure	≤30 ml/min	
Benzylpenicillin (parenteral)	≤60 ml/min	
Piperacillin/Tazobactam	≤40 ml/min	
Aminoglykoside		
Amikacin	≤70 ml/min	Dosisabhängige Oto- und Nephrotoxizität. Bei Niereninsuffizienz vermeiden, falls Alternativen verfügbar sind, sonst TDM durchführen
Gentamicin	≤70 ml/min	
Tobramycin	≤70 ml/min	
Verschiedene		
Nitrofurantoin		
Trimethoprim-sulfamethoxazol	≤30 ml/min	
Vancomycin	≤50 ml/min	Dosisabhängige Nephrotoxizität. TDM empfohlen
Antimykotika		
Fluconazol	≤50 ml/min	Keine Anpassung bei Einzeldosistherapie
Virostatika		
Ribavirin	≤50 ml/min	
Valaciclovir	variabel	Dosisanpassung abhängig von der Indikation und individueller Konstellation (<30, <50 oder <75 ml/min)
Antituberkulotika		
Ethambutol	≤30 ml/min	
Antikoagulantien		
Apixaban	<50 ml/min	Dosisanpassung abhängig von der Indikation und individueller Konstellation. Kann erforderlich werden bei CL _{CRT} <50 ml/min. Vermeiden wenn CL _{CRT} <15 ml/min
Dabigatran	≤50 ml/min	Kontraindiziert wenn CL _{CRT} <30 ml/min
Edoxaban	≤50 ml/min	Vermeiden wenn CL _{CRT} <15 ml/min
Enoxaparin	<30 ml/min	Dosisanpassung abhängig von der Indikation und individueller Konstellation.
Rivaroxaban	<50 ml/min	Dosisanpassung abhängig von der Indikation und individueller Konstellation. Kann erforderlich werden bei CL _{CRT} <50 ml/min. Keine Dosisanpassung falls die empfohlene Dosis 10 mg qd beträgt Vermeiden wenn CL _{CRT} <15 ml/min
BETA-BLOCKER		
Atenolol	≤35 ml/min	
Sotalol	≤60 ml/min	
ACE-INHIBITOREN		
Enalapril	≤80 ml/min	Dosisanpassung für Anfangsdosis
Lisinopril	≤80 ml/min	Dosisanpassung für Anfangsdosis
Perindopril	<60 ml/min	
Ramipril	<60 ml/min	
KARDIOTONIKUM		
Digoxin	≤100 ml/min	Dosisanpassung für Erhaltungstherapie und Ladedosis. Bei Niereninsuffizienz vermeiden, falls Alternativen verfügbar
ANTIDIABETIKA		
Biguanide		
Metformin	<60 ml/min	Kontraindiziert wenn CL _{CRT} <30 ml/min
GLP1-Agonisten		
Exenatid	≤50 ml/min	Vermeiden wenn CL _{CRT} <30 ml/min

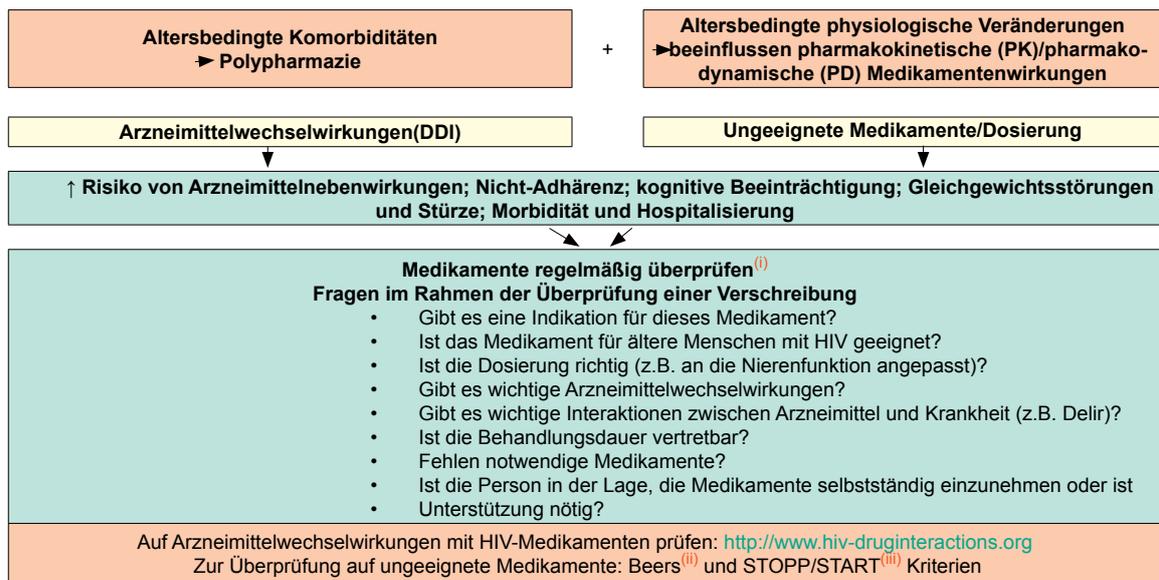
DPP4-Inhibitoren		
Alogliptin	≤50 ml/min	
Saxagliptin	<45 ml/min	
Sitagliptin	<45 ml/min	
Vildagliptin	<50 ml/min	
SGLT2-Inhibitoren		
Canagliflozin	<60 ml/min	Sollte nicht begonnen werden wenn $CL_{CRT} < 60$ ml/min. Dosisanpassung wenn CL_{CRT} während der Behandlung unter 60 ml/min abfällt, Stopp wenn $CL_{CRT} < 45$ ml/min (fehlende Wirksamkeit)
Dapagliflozin	-	Sollte nicht begonnen werden wenn $CL_{CRT} < 60$ ml/min. Stopp wenn $CL_{CRT} < 45$ ml/min (fehlende Wirksamkeit)
Empagliflozin	<60 ml/min	Sollte nicht begonnen werden wenn $CL_{CRT} < 60$ ml/min. Dosisanpassung wenn CL_{CRT} während der Behandlung unter 60 ml/min abfällt, Stopp wenn $CL_{CRT} < 45$ ml/min (fehlende Wirksamkeit)
GICHTMEDIKAMENTE		
Allopurinol	≤50 ml/min	
Colchicin	≤50 ml/min	Dosisabhängige Toxizität. Routineüberwachung von unerwünschten Wirkungen empfohlen
PARKINSONMITTEL		
Pramipexol	≤50 ml/min	Dosisanpassung abhängig von der Indikation.
ANALGETIKA		
NSAID	-	Dauerhafte Anwendung bei Personen mit allen Stadien einer Niereninsuffizienz vermeiden
Morphin	-	Risiko einer Atemdepression bei Personen mit Niereninsuffizienz aufgrund der Akkumulation von Morphin-6-Glucuronid (hochaktiver Metabolit). Vermeiden, falls Alternativen verfügbar sind; andernfalls Titration zur ausreichenden Schmerzkontrolle bei engmaschiger Überwachung auf Zeichen einer Überdosierung
Oxycodon	<50 ml/min	Anfangsdosierung: reduzierte Dosis bei Beginn und Titration zur ausreichenden Schmerzkontrolle bei engmaschiger Überwachung auf Zeichen einer Überdosierung
Tramadol	<30 ml/min	Dosierungsintervall auf 8-12 Stunden erhöhen. Maximale tägliche Dosis 200 mg
ANTIEPILEPTIKA		
Gabapentin	<80 ml/min	
Levetiracetam	<80 ml/min	
Pregabalin	<60 ml/min	
PSYCHOLEPTIKA		
Lithium	<90 ml/min	Reduzierte Dosis und langsame Titration. TDM empfohlen. Vermeiden wenn $CL_{CRT} < 30$ ml/min
KRANKHEITSMODIFIZIERENDE ANTIRHEUMATIKA (DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS, DMARDs)		
Methotrexat (Niedrigdosis)	<60 ml/min	Dosisabhängige Toxizität. Kontraindiziert wenn $CL_{CRT} < 30$ ml/min

Legende

- a Abschätzungen der Nierenfunktion für Dosisanpassungen basieren vor allem auf der Cockcroft-Formel (CL_{CRT} : Kreatinin-Clearance)
- b Bei Personen mit einer Kreatinin-Clearance <15 ml/min oder Personen unter Dialyse sollte ein Nephrologe konsultiert werden
- c Die Fachinformation sollte für spezifische Dosisanpassungen eingesehen werden
- d Keine Dosisanpassung bei antibakterieller Ladedosis

[1], [8], [9]

Arzneimittelverordnung bei älteren Menschen mit HIV



Adaptiert nach [10], [11], [12]

i-iii Die Beers- und STOPP-Kriterien wurden von Fachleuten der geriatrischen Pharmakotherapie entwickelt, um falsche Arzneimittelverordnungen bei älteren Menschen zu erkennen und zu verringern. Ungeeignete Medikamente sind unter anderem Arzneimittel, die bei älteren Menschen mit bestimmten Erkrankungen zu Interaktionen zwischen der Erkrankung und dem Arzneimittel führen können, die mit einem höheren Risiko von Arzneimittelnebenwirkungen bei älteren Menschen einhergehen, Medikamente, die vorhersehbarerweise das Risiko von Stürzen erhöhen oder im Fall von Organfunktionsstörungen vermieden werden sollten. Die START-Kriterien sind evidenzbasierte Indikatoren für eine Medikamentenunterversorgung von älteren Menschen mit bestimmten Erkrankungen.

Die wichtigsten 10 Arzneimittelklassen (Auswahl), die bei älteren Menschen mit HIV vermieden werden sollten

Arzneimittelklasse	Probleme/Alternativen
Antihistaminika der 1. Generation z.B. Clemastin, Diphenhydramin, Doxylamin, Hydroxyzin	Starke anticholinerge Eigenschaften, Risiko kognitiver Beeinträchtigungen, Delir, Stürze, periphere anticholinerge Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Verstopfung, verschwommenes Sehen, Harnverhaltung). Alternativen: Cetirizin, Desloratadin, Loratadin
Trizyklische Antidepressiva z.B. Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Trimipramin	Starke anticholinerge Eigenschaften, Risiko kognitiver Beeinträchtigungen, Delir, Stürze, periphere anticholinerge Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Verstopfung, verschwommenes Sehen, Harnverhaltung). Alternativen: Citalopram, Escitalopram, Mirtazapin, Venlafaxin
Benzodiazepine Lang und kurz wirksame Benzodiazepine z.B. Clonazepam, Diazepam, Midazolam Hypnotika aus der Gruppe der Nicht-Benzodiazepin-Agonisten z.B. Zolpidem, Zopiclon	Ältere Menschen reagieren empfindlicher auf ihre Wirkung; Risiko von Stürzen, Frakturen, Delir, kognitiver Beeinträchtigung, Medikamentenabhängigkeit. Verwendung mit Vorsicht in der niedrigsten Dosierung für einen kurzen Zeitraum. Alternativen: nicht-pharmakologische Behandlung von Schlafstörungen/Schlafgesundheit.
Atypische Antipsychotika (Neuroleptika) z.B. Clozapin, Olanzapin, Quetiapin	Anticholinerge Nebenwirkungen, erhöhtes Schlaganfallrisiko und erhöhte Mortalität (alle Antipsychotika). Alternativen: Aripiprazol, Ziprasidon
Urologische Spasmolytika z.B. Oxybutynin, Solifenacin, Tolterodin	Starke anticholinerge Eigenschaften, Risiko kognitiver Beeinträchtigung, Delir, Stürze, periphere anticholinerge Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Verstopfung, verschwommenes Sehen, Harnverhaltung). Alternativen: nicht-pharmakologische Behandlung (Beckenbodenübungen).
Stimulierende Laxanzien z.B. Senna, Bisacodyl	Langzeitanwendung kann Störungen der Darmmotilität verursachen. Alternativen: Quellstoffe, Hydrierung, osmotische Laxanzien
NSAID z.B. Diclofenac, Indomethacin, Ketorolac, Naproxen	Regelmäßige Langzeitanwendung von NSAID wegen des Risikos von gastrointestinalen Blutungen, Nierenversagen und Verschlechterung einer Herzinsuffizienz vermeiden. Alternativen: Paracetamol, schwache Opiode
Digoxin Dosierung >0,125 mg/Tag	Dosierungen höher als 0,125 mg/Tag wegen des Toxizitätsrisikos vermeiden. Alternativen bei Vorhofflimmern: beta-Blocker
Lang wirksame Sulfonylharnstoffe z.B. Glyburid, Chlorpropamid	Können schwere, dauerhafte Hypoglykämie verursachen. Alternativen: Metformin oder Antidiabetika anderer Klassen
Erkältungsmedikamente Die meisten dieser Produkte enthalten Antihistamine (z.B. Diphenhydramin) und abschwellende Substanzen (z.B. Phenylephrin, Pseudoephedrin)	Antihistaminika der 1. Generation können zentrale und periphere anticholinerge Nebenwirkungen wie oben beschrieben verursachen. Orale abschwellende Arzneimittel können zur Blutdruckerhöhungen führen. Vermeiden.

Legende

NSAID nonsteroidal anti-inflammatory drug, nichtsteroidales Antirheumatikum

[1]

Dosierungsempfehlungen für die Hormonbehandlung bei Verwendung in hohen Dosen für die Geschlechtsumwandlung

		HIV-Medikamente	Anfangsdosis	Durchschnittliche Dosis	Höchstdosis
Estrogene	Estradiol oral	Keine Auswirkung erwartet ^a	2 mg/Tag	4 mg/Tag	8 mg/Tag
		Hemmung des Metabolismus ^b	1 mg/Tag	2 mg/Tag	4 mg/Tag
		Induktion des Metabolismus ^c	Estradioldosis basierend auf der klinischen Wirkung nach Bedarf erhöhen und Hormonspiegel überwachen.		
	Estradiolgel (bevorzugt bei >40 Jahre und/oder Rauchern)	Keine Auswirkung erwartet ^a	0,75 mg bid	0,75 mg tid	1,5 mg tid
		Hemmung des Metabolismus ^b	0,5 mg bid	0,5 mg tid	1 mg tid
		Induktion des Metabolismus ^c	Estradioldosis basierend auf der klinischen Wirkung nach Bedarf erhöhen und Hormonspiegel überwachen.		
	Estradiolpflaster (bevorzugt bei >40 Jahre und/oder Rauchern)	Keine Auswirkung erwartet ^a	25 µg/Tag	50-100 µg/Tag	150 µg/Tag
		Hemmung des Metabolismus ^b	25 µg/Tag*	37,5-75 µg/Tag	100 µg/Tag
		Induktion des Metabolismus ^c	Estradioldosis basierend auf der klinischen Wirkung nach Bedarf erhöhen und Hormonspiegel überwachen.		
	konjugiertes Estrogen [†]	Keine Auswirkung erwartet ^a	1,25-2,5 mg/Tag	5 mg/Tag	10 mg/Tag
		Hemmung des Metabolismus ^b	0,625-1.25 mg/Tag	2,5 mg/Tag	5 mg/Tag
		Induktion des Metabolismus ^c	Estradioldosis basierend auf der klinischen Wirkung nach Bedarf erhöhen und Hormonspiegel überwachen.		
Ethinylestradiol	Keine Auswirkung erwartet ^a	Keine Wechselwirkung erwartet, aber wegen des Thromboserisikos nicht empfohlen.			
	Hemmung des Metabolismus ^b	Nicht empfohlen			
	Induktion des Metabolismus ^c	Nicht empfohlen			
Androgen-Blocker [‡]	Spironolacton	No predicted effect ^a	50 mg/Tag	150 mg/Tag	400 mg/Tag
		Hemmung des Metabolismus ^d	Keine Wechselwirkung erwartet. Keine Dosisanpassung erforderlich.		
		Induktion des Metabolismus ^e	Keine Wechselwirkung erwartet. Keine Dosisanpassung erforderlich.		
	Finasterid	Keine Auswirkung erwartet ^a	2,5 mg/Tag	2,5 mg/Tag	5 mg/Tag
		Hemmung des Metabolismus ^d	Finasterid hat eine breite Sicherheitsspanne. Keine Dosisanpassung erforderlich.		
		Induktion des Metabolismus ^e	Finasteriddosis basierend auf der klinischen Wirkung nach Bedarf erhöhen und Hormonspiegel überwachen.		
	Cyproteronacetate	Keine Auswirkung erwartet ^a	50 mg/Tag	150 mg/Tag	150 mg/Tag
		Keine Auswirkung erwartet ^a	25 mg/Tag	75 mg/Tag	75 mg/Tag
		Induktion des Metabolismus ^e	Cyproterondosis basierend auf der klinischen Wirkung nach Bedarf erhöhen und Hormonspiegel überwachen		
	Goserelin	Keine Auswirkung erwartet ^a	3,6 mg/Monat	3,6 mg/Monat	3,6 mg/Monat
		Hemmung des Metabolismus ^d	Keine Wechselwirkung erwartet. Keine Dosisanpassung erforderlich.		
		Induktion des Metabolismus ^e	Keine Wechselwirkung erwartet. Keine Dosisanpassung erforderlich.		
	Leuprorelin acetate	Keine Auswirkung erwartet ^a	3,75 mg/Monat	3,75 mg/Monat	3,75 mg/Monat
		Hemmung des Metabolismus ^d	Keine Wechselwirkung erwartet. Keine Dosisanpassung erforderlich.		
		Induktion des Metabolismus ^e	Keine Wechselwirkung erwartet. Keine Dosisanpassung erforderlich.		
	Triptorelin	Keine Auswirkung erwartet ^a	3,75 mg/Monat	3,75 mg/Monat	3,75 mg/Monat
		Hemmung des Metabolismus ^d	Keine Wechselwirkung erwartet. Keine Dosisanpassung erforderlich.		
		Induktion des Metabolismus ^e	Keine Wechselwirkung erwartet. Keine Dosisanpassung erforderlich.		

Hinweise

- ^a ARV bei denen **keine Auswirkungen** zu erwarten sind: DOR, RPV, MVC, BIC, DTG, RAL, ABC, FTC, 3TC, TAF, TDF, ZDV
- ^b ARV bei denen eine **Hemmung des Estrogenstoffwechsels** zu erwarten ist: ATV ungeboostet, ATV/c, DRV/c, EVG/c
- ^c ARV bei denen eine **Induktion des Estrogenstoffwechsels** zu erwarten ist: ATV/r, DRV/r, LPV/r, EFV, ETV, NVP
- ^d ARV bei denen eine **Hemmung des Metabolismus von Androgenblockern und des Androgenstoffwechsels** zu erwarten ist: ATV ungeboostet, ATV/c, DRV/c, EVG/c, ATV/r, DRV/r, LPV/r
- ^e ARV bei denen eine **Induktion des Metabolismus von Androgenblockern und des Androgenstoffwechsels** zu erwarten ist: EFV, ETV, NVP
- * Transdermale Matrixpflaster können zerschnitten werden, um die Hormonmenge, die pro Tag abgegeben wird zu reduzieren

[†] Konjugiertes Estrogen ist mit einem hohen Thromboembolierisiko vergesellschaftet und sollte daher vermieden werden

[‡] Eine Androgensuppressionsbehandlung kann das QT-Intervall verlängern. Vorsicht bei der Verwendung von ARV, die potenziell das QT-Intervall verlängern können (i.e., ATV ungeboostet, ATV/r, ATV/c, LPV/r, RPV)

Empfehlungen für Dosisänderungen

- Dosisänderungen in Gegenwart von Inhibitoren des Estrogenmetabolismus basieren auf der Annahme, dass das Ausmaß von DDI bei transdermaler oder topischer Applikation geringer ist als bei oraler Medikamentengabe, da der First-pass-Effekt im Metabolismus vermieden wird.
- Dosisänderungen in Gegenwart von Inhibitoren des Testosteronmetabolismus basieren auf der Annahme, dass das Ausmaß von DDI bei transdermaler oder topischer Applikation geringer ist als bei oraler Medikamentengabe, da der First-pass-Effekt im Metabolismus vermieden wird [13] [14] [15] [16]

Teil IV Prävention und Management von Komorbiditäten bei Menschen mit HIV

Ein erfolgreiches Management von Menschen mit HIV geht über die Verschreibung einer wirksamen ART hinaus, wobei das adäquate Management von Komorbiditäten zunehmend im Fokus steht, wenn es darum geht, die besten Ergebnisse für Menschen mit HIV zu erzielen. Zu den bekannten Komorbiditäten, die Menschen mit HIV unverhältnismäßig stark beeinträchtigen, gehören kardiovaskuläre, pulmonale, hepatische oder metabolische Störungen und Neoplasien, Nieren- und Knochenkrankungen sowie ZNS-Störungen ebenso wie sexuelle Funktionsstörungen. Viele dieser Zustände haben erhebliche Auswirkungen auf älter werdende Bevölkerungsgruppen. Ältere Menschen stellen in vielen Gruppen von Menschen, die mit HIV leben, einen wesentlichen Anteil dar. Daher werden in der aktuellen Fassung der Leitlinien HIV-spezifische Altersgrenzen für das Screening auf viele dieser Komorbiditäten vorgeschlagen; ebenfalls wird ein neuer Abschnitt aufgenommen, der Anleitungen zum Screening älterer Menschen mit HIV auf Gebrechlichkeit bietet.

Zu den an der Pathogenese von Komorbiditäten möglicherweise beteiligten Faktoren zählen unter anderem eine höhere Prävalenz bekannter Risikofaktoren, eventuelle Toxizität durch die ART-Exposition, die HIV-Infektion selbst (oder Koinfektionen wie z.B. CMV, HCV), die zu Immundefunktionsstörungen bzw. -dysregulation und einer chronischen Immunsuppression und Entzündung beitragen.

Vor diesem Hintergrund sollte ein besonderes Augenmerk auf die Raucherentwöhnung gelegt werden, da Rauchen zu vielen der beschriebenen Komorbiditäten beiträgt.

Angehörige der Gesundheitsberufe, die keine HIV-Spezialisten und nicht mit der Anwendung von ART vertraut, aber an der Versorgung von Menschen mit HIV beteiligt sind, sollten auf HIV spezialisierte Kollegen konsultieren, bevor sie eine medikamentöse Behandlung für eine Begleiterkrankung beginnen oder modifizieren. Die Abstände, in denen spezialisierte HIV-Zentren aufgesucht werden, werden zunehmend größer, es ist daher zu erwarten, dass Menschen mit HIV häufiger eine Versorgung durch den Allgemeinarzt in Anspruch nehmen. In dieser Situation ist es wichtig, eine gemeinschaftliche Versorgung sicherzustellen um die Behandlung von Komorbiditäten zu optimieren und unerwünschten Arzneimittelwechselwirkungen vorzubeugen.

Umgekehrt sind viele HIV-Ärzte keine Spezialisten in der Behandlung von Begleiterkrankungen und sollten daher, falls es angebracht erscheint, Expertenrat zur Prävention und Behandlung von Komorbiditäten in Anspruch nehmen. In diesen Leitlinien wird jeweils darauf hingewiesen, in welchen Situationen derartige Konsultationen im Allgemeinen empfohlen sind.

Personen mit behandelter HIV-Infektion werden älter, und damit nehmen oft komplexe und multiple Komorbiditäten zu, die mit Gebrechlichkeit und Behinderung einhergehen können. Unter solchen Umständen kann eine umfassende, multidimensionale und multidisziplinäre Beurteilung wie sie z.B. in der geriatrischen Medizin praktiziert wird, erforderlich sein, um die medizinischen, psychosozialen und funktionalen Fähigkeiten und Einschränkungen älterer Menschen mit HIV in ihrer Gesamtheit richtig zu erfassen. Vorschläge für diesen Ansatz sind in der vorliegenden Fassung der Leitlinien enthalten. Ein Gebiet, das weiter untersucht werden muss, ist die Frage, wie sich Komorbiditäten auf die allgemeine Lebensqualität auswirken und worin ein geeigneter Ansatz zur Verminderung dieses Problems besteht. Diese Frage wird ein Schwerpunkt der Leitlinien-Expertengruppe sein.

In Abhängigkeit von zukünftigen klinischen Forschungsergebnissen werden diese Leitlinien bei Bedarf regelmäßig aktualisiert. Die Online-Fassung unter <http://www.eacsociety.org> und die EACS Guidelines App enthalten detailliertere Informationen und Links auf andere relevante Webseiten, die regelmäßig aktualisiert werden.

Die aktuellen Leitlinien heben insbesondere die Begleiterkrankungen hervor, die in der Routineversorgung von Menschen mit HIV häufig gesehen werden sowie Komorbiditäten, bei denen besondere Aspekte berücksichtigt werden sollten.

Drogenabhängigkeit

Eigenschaften von Medikamenten zur Opiatsubstitutionstherapie (OST)⁽ⁱ⁾

Merkmal	Methadon	Buprenorphin
Dosis, die zur Verhinderung einer Entzugssymptomatik erforderlich ist, in Abhängigkeit vom Schweregrad der Opiatabhängigkeit	Lineare Beziehung (von 10-300 mg pro Tag)	Lineare Beziehung nur bei Personen mit leichter Opiatabhängigkeit – Ceiling -Effekt (maximale tägliche Dosis 24 mg)
Wechselwirkungen mit ARV	Methadon-Plasmakonzentrationen sind bei gleichzeitigem Gebrauch von NNRTI oder PI erniedrigt: <ul style="list-style-type: none"> • NVP & EFV: ↓ 50% • ETV: ↓ <10%⁽ⁱⁱⁱ⁾ • LPV/r: ↓ 50% • SQV/r, DRV/r, FPV/r: ↓ 15-25% • ATV, IDV: ↓ <10% 	Plasmakonzentrationen von Buprenorphin (B) und dem aktiven Metabolit Norbuprenorphin (N) sind bei gleichzeitiger Gabe mit NNRTI erniedrigt und erhöht bei Kombination mit bestimmten PI oder INSTI <ul style="list-style-type: none"> • EFV: ↓ bis zu 50% (B) und 70% (N) • ETV: ↓ 25% (B) • ATV/r, IDV, SQV/r: ↑ 50-100% (B&N) • DRV/r: ↑ 50% (N) • CAVE: B reduziert ATV; ATV nicht ohne RTV oder COBI-Booster verwenden • EVG/c, ↑ 35-42% (B&N) (BIC, DTG, RAL, RPV & LPV/r haben keine Auswirkungen auf den B- und N-Metabolismus)
	CAVE: Entzugssymptomatik bei Kombination mit einem ARV, das die Plasmakonzentrationen erniedrigt und Risiko von Arzneimitteltoxizität bei Therapieunterbrechung mit derartigen ARV – und umgekehrt, falls ARV die Plasmakonzentrationen erhöhen	
Risiko einer Überdosis	Ja	Nein bei Verwendung der Fixkombination mit Naloxon
Verursacht QT-Verlängerung im EKG	Ja (Dosis-Wirkungs-Beziehung) ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Nein
Obstipationsgefahr	Hoch	Hoch
Art der Anwendung	Tablette oder Flüssigkeit	Sublingualtablette
Risiko weiterer Schädigung bei Personen mit bestehender Leberschädigung	Ja	Ja

ⁱ Siehe [Wechselwirkungen zwischen Analgetika und ARV](#)

ⁱⁱ Hinweis: Obwohl ETV eine Erniedrigung der Plasmakonzentration von Methadon verursacht, wird das aktive Methadonenantiomer sogar um 6% erhöht.

ⁱⁱⁱ EKG bei täglicher Methadondosis von mehr als 50 mg empfohlen; besondere Vorsicht ist bei gleichzeitiger Gabe anderer Medikamente geboten, die ebenfalls eine QT-Verlängerung verursachen können (z.B. bestimmte PI wie SQV/r sowie Albuterol (USAN) oder Salbutamol (INN), Amiodaron, Amitriptylin, Astemizol, Chloroquin, Clomipramin und Moxifloxacin).

Krebserkrankungen: Screening-Untersuchungen⁽ⁱ⁾

Problematik	Personen	Vorgehen	Evidenz für Nutzen	Screening-Intervall	Anmerkungen
Analkarzinom	MSM und Personen mit HPV-assoziiierter Dysplasie ⁽ⁱⁱ⁾	Digitale rektale Untersuchung ± Analabstrich	Unbekannt; von manchen Experten befürwortet	1-3 Jahre	Bei pathologischem Analabstrich Anoskopie
Brustkrebs	Frauen 50-70 Jahre	Mammographie	↓ Brustkrebsmortalität	1-3 Jahre	
Zervixkarzinom	HIV-positive Frauen >21 Jahre	PAP-Abstrich oder Zervikalabstrich (Flüssigzytologie)	↓ Zervixkarzinom mortalität	1-3 Jahre	HPV-Genotypstest kann PAP/Zervikalabstrich (Flüssigzytologie) unterstützen
Kolorektales Karzinom	Personen 50-80 Jahre mit einer Lebenserwartung >10 Jahre	Test auf okkultes Blut im Stuhl (jährlich) oder Sigmoidoskopie alle 5 Jahre oder Kolonoskopie alle 10 Jahre	↓ Mortalität des kolorektalen Karzinoms	1-3 Jahre	
Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	Personen mit HCV und HBV mit Zirrhose, HBV-positive nicht-zirrhotische Personen; das HCC-Screening sollte den aktuellen EASL Leitlinien folgen* s. Seiten 7, 71 und 95 ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Ultraschalluntersuchung (und alpha-Fetoprotein)	Eine frühzeitige Diagnose erhöht die Möglichkeit einer vollständigen chirurgischen Entfernung	Alle 6 Monate	* Risikofaktoren für HCC in dieser Gruppe sind u.a. HCC in der Familienanamnese, Ethnizität (asiatische oder afrikanische Abstammung), HDV und Alter >45 Jahre. Die EASL Leitlinien schlagen die Verwendung des PAGE-B-Scores zur Beurteilung des HCC-Risikos bei Kaukasiern vor, jedoch wurde dieser Score nicht bei Menschen mit HIV validiert
Prostatakarzinom	Männer >50 Jahre mit einer Lebenserwartung >10 Jahre	PSA ^(iv)	Verwendung von PSA wird kontrovers diskutiert	2-4 Jahre	Pro: ↑ Frühdiagnose und gemäßigte ↓ Prostatakrebs-spezifische Mortalität. Kontra: Überbehandlung, negative Auswirkungen der Behandlung auf die Lebensqualität

- i Screening-Empfehlungen abgeleitet von der Allgemeinbevölkerung. Diese Screenings sollten vorzugsweise als Bestandteil nationaler, bevölkerungsweiter Screening-Programme durchgeführt werden. Eine sorgfältige Hautuntersuchung sollte regelmäßig durchgeführt werden, um Krebserkrankungen wie ein Kaposi-Sarkom, Basalzellkarzinom oder malignes Melanom zu entdecken.
- ii Einschließlich anale intraepitheliale Neoplasie (AIN), penile intraepitheliale Neoplasie (PIN), cervicale intraepitheliale Neoplasie (CIN), vaginale intraepitheliale Neoplasie (VAIN) und vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN).
- iii Ein HCC-Screening ist indiziert bei allen Personen mit Zirrhose mit HBV- oder HCV-Koinfektion (auch wenn eine HCV-Infektion behandelt wurde und die HBV-Replikation medikamentös unterdrückt ist) in einer Situation, in der eine Behandlung von HCC möglich ist. Obwohl die Kosteneffizienz des HCC-Screenings bei Personen mit F3-Fibrose ungewiss ist, kann die Überwachung auf der Grundlage einer individuellen Risikobewertung in Betracht gezogen werden (<https://easl.eu/publication/easl-clinical-practice-guidelines-management-of-hepatocellular-carcinoma/>). Bei HBV-positiven Nicht-Zirrhotikern sollte das HCC-Screening den aktuellen EASL Leitlinien folgen. Risikofaktoren für HCC in dieser Gruppe sind u.a. HCC in der Familienanamnese, Ethnizität (asiatische oder afrikanische Abstammung), HDV und Alter >45 Jahre. Die EASL Leitlinien schlagen die Verwendung des PAGE-B-Scores zur Beurteilung des HCC-Risikos bei Kaukasiern vor, jedoch wurde dieser Score nicht bei Menschen mit HIV validiert, s. Seiten 71 und 95
- iv Ein Prostatakarzinom-Screening mit PSA kann zwar die Prostatakarzinom-spezifische Mortalität senken, das absolute Risiko wird aber nur sehr wenig reduziert. Design und Aussagekraft randomisierter Studien sind begrenzt, es bleiben erhebliche Bedenken, dass potenzielle Nachteile für die Lebensqualität einschließlich dem erheblichen Risiko von Überdiagnostik und Therapiekomplicationen den Nutzen des Screenings überwiegen. Siehe Online-Video-Vorlesungen [Epidemiology of cancers and HIV-Part 1](#), [Epidemiology of cancers and HIV-Part 2](#), [Clinical Management of cancers and HIV-Part 1](#) and [Clinical Management of cancers and HIV-Part 2](#) aus dem EACS-Online-Kurs Clinical Management of HIV.

Änderungen des Lebensstils⁽ⁱ⁾

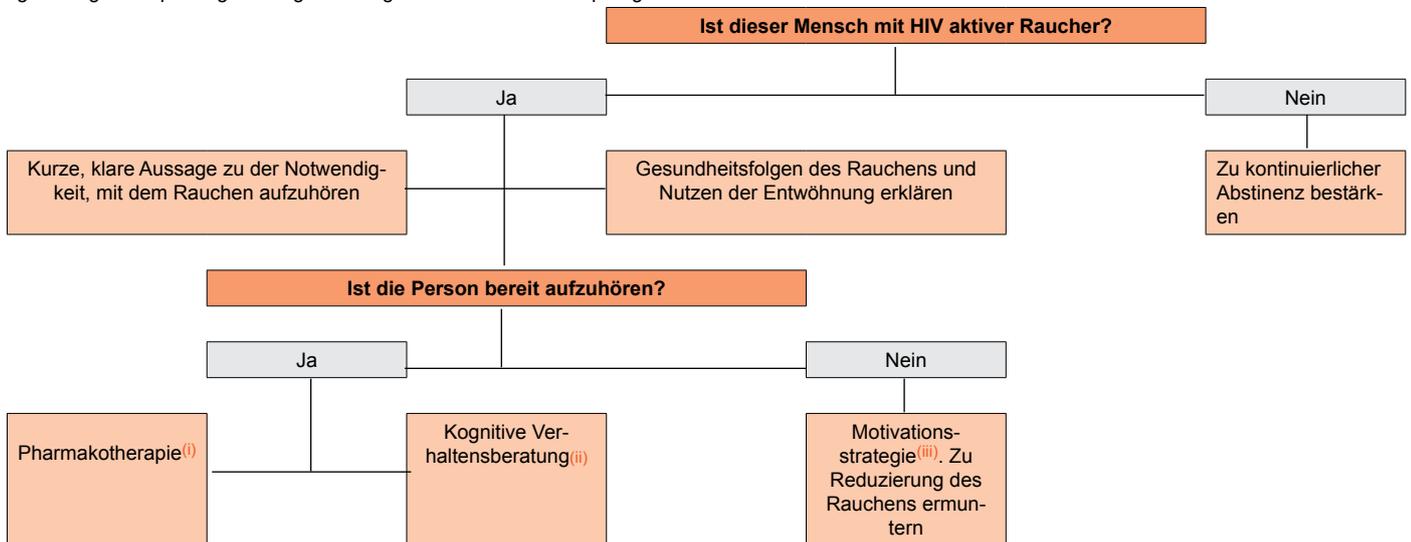
Ernährungsberatung	<ul style="list-style-type: none"> • Eingriffe in die Ernährung sollten nicht die zur Absorption der ART-Medikamente nötigen diätetischen Erfordernissen beeinträchtigen (z.B. ausreichende Kalorienzufuhr für Aufnahme von RPV). • Die Kalorienaufnahme sollte in einem ausgeglichenen Verhältnis zum Energiebedarf stehen • Aufnahme von gesättigten Fetten, Cholesterin und raffinierten Kohlenhydraten beschränken • Reduktion der Gesamtfettaufnahme auf <30% und von Cholesterin auf <300 mg/Tag • Verzehr von ballaststoffreichem Gemüse, Obst und Getreideprodukten mit Quellstoffen empfehlen • Verzehr von Getränken und Nahrungsmitteln mit Zuckerzusätzen herunterschrauben • Auswahl und Zubereitung von Nahrung ohne oder mit nur wenig Salz. Die Aufnahme von etwa 1,5 g Natrium/Tag (entspricht 3,8 g Salz pro Tag)⁽ⁱⁱ⁾ wird als ausreichend eingeschätzt. • Verzehr von Fisch, Geflügel (ohne Haut) und magerem Fleisch empfehlen • Überweisung an Diätberater erwägen, ggf. einwöchiges Getränke- und Ernährungsstagebuch, um 'versteckte' Kalorien zu entdecken • Essattacken (Binge Eating) vermeiden (Jo-Jo-Effekt) • Bei Personen mit HIV-assoziiertem Wasting und Fettstoffwechselstörung zunächst Wasting behandeln und Überweisung an Ernährungsberater erwägen • Offensichtlich übergewichtige Personen sollten zur Gewichtsreduzierung motiviert werden. Nulldiäten werden nicht empfohlen (potenzielle Herabsetzung von Immunabwehrmechanismen). Jede Mangelernährung muss behandelt werden. Normaler BMI: 18,5-24,9; Übergewicht: 25,0-29,9; Adipositas: >30,0 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> • Folgende Fragen sind hilfreich, um den Alkoholkonsum zu beurteilen 1. Wie häufig trinken Sie Alkohol: nie, ≤1/Monat, 2-4x/Monat, 2-3x/Woche, >4x/Woche 2. Wenn Sie Alkohol trinken, wieviel trinken Sie üblicherweise zu einer Zeit: 1-2, 3-4, 5-6, 7-9, >10 Getränke 3. Wie oft haben Sie 6 oder mehr alkoholische Getränke bei einer Gelegenheit konsumiert: nie, <1/Monat, 1x/Monat, 1x/Woche, mehr oder weniger täglich. • Die Alkoholaufnahme sollte begrenzt werden auf nicht mehr als ein Getränk pro Tag für Frauen und zwei Getränke pro Tag für Männer (<20-40 g/Tag). • Insbesondere Personen mit Leberkrankheiten, siehe NAFLD, Adhärenzproblemen, unzulänglichem CD4-Zellanstieg, Tumoren, früherer Tuberkulose, Diarrhoe und anderen Erkrankungen, die bei starkem Alkoholkonsum auftreten, sollten dazu motiviert werden, den Alkoholkonsum zu reduzieren oder einzustellen.
		Bewegung fördern <ul style="list-style-type: none"> • Einen aktiven Lebensstil fördern, um Adipositas, Hypertonie und Diabetes vorzubeugen bzw. zu behandeln • Zu selbstgesteuerter moderater körperlicher Aktivität ermuntern (Treppensteigen, mit dem Rad oder zu Fuß zur Arbeit, Radfahren, Schwimmen, Wandern usw.) • Eher regelmäßige moderate Übungen als Kraftübungen empfehlen • Kardiovaskuläre Fitness fördern (z.B. 30 Minuten zügiges Gehen an >5 Tagen pro Woche) • Muskelkraft und Flexibilität der Gelenke erhalten

i Basiert auf Empfehlungen der US Preventive Services Task Force
 ii [1]

Raucherentwöhnung

HIV-positive Tabakkonsumenten sollten auf den erheblichen gesundheitlichen Nutzen einer Raucherentwöhnung hingewiesen werden; dazu zählen u.a. die Risikoreduzierung für Tabak-assoziierte Erkrankungen, die langsamere Progredienz bestehender Tabak-assoziiierter Krankheiten und eine durchschnittliche Verlängerung der Lebenserwartung um 10 Jahre.

Regelmäßige Überprüfung des folgenden Algorithmus mit zwei Hauptfragen:



Nach [2] und [3]

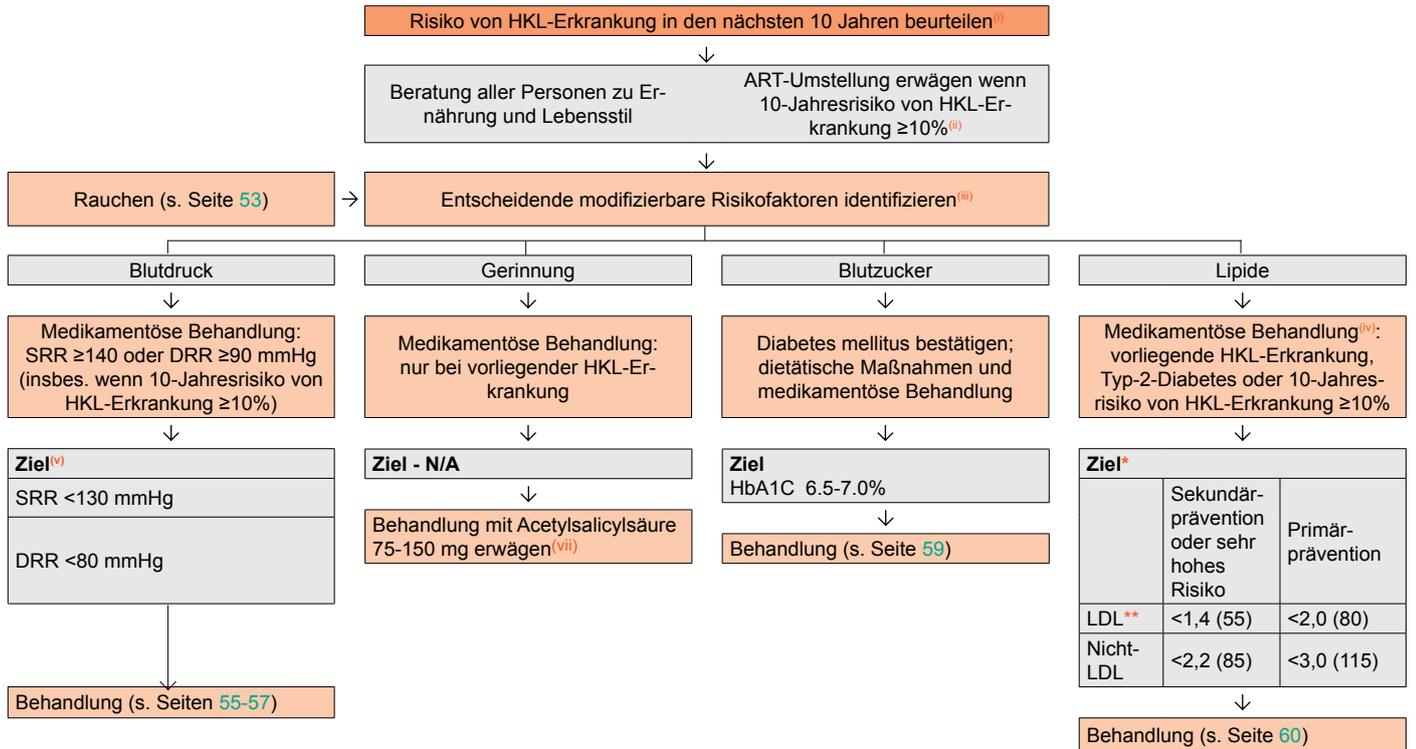
- i Pharmakotherapie: Nikotinersatztherapie: Nikotinsubstitution (Pflaster, Kaugummi, Spray), Vareniclin und Bupropion sind von der EMA zugelassen. Bupropion ist kontraindiziert bei Epilepsie und Vareniclin kann eine Depression auslösen. Bupropion kann zu Interaktionen mit PI und NNRTI führen, siehe Wechselwirkungen zwischen ARV und anderen Medikamenten
- ii Kognitive Verhaltensberatung: Verwenden Sie spezifische verfügbare Ressourcen. Entweder Einzel- oder Gruppeninterventionen, die dem Menschen mit HIV besser gerecht werden und den Bedürfnissen entsprechen. Das Programm sollte aus vier oder mehr Sitzungen à 30 Minuten für 3-4 Monate bestehen.
- iii Motivationsstrategie: Identifizieren Sie potenzielle Gesundheitsrisiken des Rauchers und unterteilen sie in akute (z.B. Exazerbationen einer COPD) und langfristige (z.B. Infertilität, Krebs) Risiken. Zeigen Sie Menschen mit HIV den individuellen Nutzen der Raucherentwöhnung auf. Identifizieren Sie Barrieren oder Hindernisse, die den Erfolg eines Entwöhnungsversuchs verhindern könnten. Maßnahmen zur Raucherentwöhnung sollten wiederholt angewendet werden, solange ein Mensch mit HIV nicht gewillt/bereit dazu ist, mit dem Rauchen aufzuhören.

Zur Zeit haben weder die EMA, noch die FDA elektrische Zigaretten als Raucherentwöhnungsmittel zugelassen. Für Menschen mit HIV liegen keine Daten zu Langzeitergebnissen vor und es ist unmögliche, speziellere Empfehlungen zu geben. EACS schließt sich der Stellungnahme der CDC aus dem Jahr 2018 an [4]

- E-Zigaretten haben potenziell einen Nutzen für erwachsene Raucher*innen, die nicht schwanger sind, wenn sie als vollständiger Ersatz für normale Zigaretten und andere gerauchte Tabakprodukte verwendet werden.
- E-Zigaretten sind nicht sicher für Personen, die aktuell keine Tabakprodukte verwenden.
- E-Zigaretten haben das Potenzial, einigen Menschen zu nützen und anderen zu schaden, jedoch wurde nicht definitiv nachgewiesen, dass E-Zigaretten für die Raucherentwöhnung wirksam sind.
- E-Zigaretten sollten keinen Personen empfohlen werden, die nie geraucht und nie andere Tabakprodukte oder E-Zigaretten benutzt haben.
- E-Zigaretten können einen potenziellen Nutzen haben, wenn sie als vollständiger Ersatz für Tabak verwendet werden, gelten aber nicht als sicher, wenn sie derzeit keine Tabakerzeugnisse verwenden.

Prävention von HKL-Erkrankungen

Grundsätze: Die Intensität der Bemühungen, HKL-Erkrankungen zu verhindern, hängt vom zugrundeliegenden Risiko für HKL-Erkrankungen ab, das geschätzt werden kann⁽ⁱ⁾. Die Präventionsansätze sind vielfältig und erfordern die Beteiligung eines Spezialisten insbesondere bei einem hohem Risiko und immer bei Personen mit HKL-Erkrankung in der Anamnese.



* Nüchtern- oder Nicht-Nüchtern-Proben können verwendet werden
** und ≥50% Reduzierung vom Ausgangswert

- i Verwendung der Framingham-Gleichung oder des Systems, das in Nationalen Leitlinien empfohlen wird; eine mit Daten von HIV-Populationen entwickelte Risikogleichung ist verfügbar, siehe <https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>. Die in dieser Graphik dargestellten Beurteilungen und damit in Verbindung stehenden Überlegungen sollten bei allen in der Versorgung befindlichen Personen jährlich wiederholt werden (s. Seite 7) um sicherzustellen, dass die verschiedenen Interventionen rechtzeitig eingeleitet werden
 - ii Optionen für eine Modifikation der ART:
 - (1) Ersatz eines PI/r durch NNRTI, INSTI oder einen anderen PI/r mit bekanntermaßen weniger metabolischen Störungen und/oder Risiko für HKL-Erkrankungen, s. Seite 11
 - (2) Ersatz von ZDV oder ABC durch TDF oder NRTI-sparendes Regime verwenden
 - iii Bei den erwähnten modifizierbaren Risikofaktoren ist eine medikamentöse Behandlung bestimmten Subgruppen zugeordnet, bei denen zu erwarten ist, dass der Nutzen einen potenziellen Schaden überwiegt. Beachtenswert ist, dass die Kombination verschiedener Interventionen in den Zielgruppen einen synergistischen Effekt hat. Senkung des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg, Reduktion von CHOL um 1 mmol/l (39 mg/dl) und Acetylsalicylsäure reduzieren das Risiko einer HKL-Erkrankung jeweils um 20-25%; der Effekt ist additiv. Beobachtungsstudien legen nahe, dass mit dem Rauchen aufzuhören das Risiko einer HKL-Erkrankung um mehr als 50% reduziert – und dieser Effekt ist additiv zu anderen Interventionen.
 - iv Siehe auch die Diskussion der medikamentösen Behandlung von Personen mit niedrigem HKL-Risiko in ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias EHJ September 2019 [5]
 - v Alter 65+: Ziel 130-139 SRR
Alter 18-65: Ziel 120-129 SRR
 - vi Die angegebenen Zielkonzentrationen (angegeben in mmol/l und dahinter in Klammern in mg/dl) sollten zur Orientierung dienen und sind keine absoluten Werte. Kann LDL aufgrund hoher Triglyzerid-Werte nicht gemessen oder berechnet werden, sollte der Zielwert für Non-HDL (CHOL minus HDL) angewendet werden. Zielwerte für TG sind üblicherweise <1,7 (65), aber unklar ist, ob TG unabhängig zum HKL-Erkrankungsrisiko beiträgt.
 - vii In Akutsituationen (nach Herzinfarkt, Ischämie, Schlaganfall oder Einsetzen eines Stents) wird eine doppelte Antikoagulation für bis zu 1 Jahr empfohlen.
- Siehe Online-Video-Vorlesung [CVD, CKD, Endocrinology](#) aus dem EACS Online-Kurs Clinical Management of HIV.

Hypertonie: Diagnose, Gradeinteilung und Behandlung

Andere Risikofaktoren, asymptomatische Organschädigung oder -erkrankung	Blutdruck (mmHg)		Blutdruck (mmHg)	
	Hoch-normaler SRR 130-139 oder DRR 85-89	Grad 1 Hypertonie SRR 140-159 oder DRR 90-99	Grad 2 Hypertonie SRR 160-179 oder DRR 100-109	Grad 3 Hypertonie SRR \geq 180 oder DRR \geq 110
Keine weiteren Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ No BP drug intervention 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ für mehrere Monate Dann zusätzlich RR-Medikamente, Ziel <130/80⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ für mehrere Wochen Dann zusätzlich RR-Medikamente, Ziel <130/80⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ Sofort RR-Medikamente, Ziel <130/80⁽ⁱⁱ⁾
1-2 Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ Keine medikamentöse Intervention hinsichtlich RR 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ für mehrere Wochen Dann zusätzlich RR-Medikamente, Ziel <130/80⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ für mehrere Wochen Dann zusätzlich RR-Medikamente, Ziel <130/80⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ Sofort RR-Medikamente, Ziel <130/80⁽ⁱⁱ⁾
\geq3 Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ Keine medikamentöse Intervention hinsichtlich RR 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ für mehrere Wochen Dann zusätzlich RR-Medikamente, Ziel <130/80⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ RR-Medikamente, Ziel <130/80⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ Sofort RR-Medikamente, Ziel <130/80⁽ⁱⁱ⁾
Organschädigung, HKL-Erkrankung Stadium 3 oder Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ RR Medikamente erwägen, Ziel <130/80⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ RR-Medikamente, Ziel <130/80⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ RR-Medikamente, Ziel <130/80⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ Sofort RR-Medikamente, Ziel <130/80⁽ⁱⁱ⁾
Symptomatische HKL-Erkrankung, HKL-Erkrankung Stadium \geq4 oder Diabetes mit Organschädigung/ Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ RR Medikamente erwägen, Ziel <130/80⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ RR-Medikamente, Ziel <130/80⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ RR-Medikamente, Ziel <130/80⁽ⁱⁱ⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Lebensstiländerungen⁽ⁱ⁾ Sofort RR-Medikamente, Ziel <130/80⁽ⁱⁱ⁾

RR Blutdruck
 DRR diastolischer Blutdruck
 SRR systolischer Blutdruck

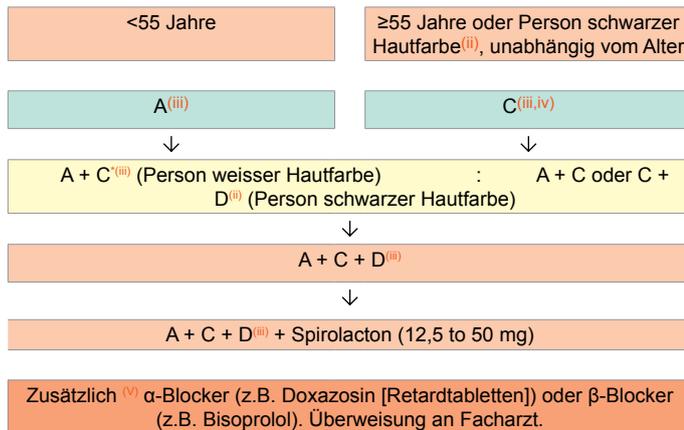
Zur Gradeinteilung sollten wiederholte Blutdruckmessungen durchgeführt werden

- i Empfohlene Änderungen des Lebensstils s. Seite 53
- ii Alter 18-65: 120-129
 Alter 65+: Ziel 130-139

Tabelle adaptiert nach [6] und den 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [7]

Hypertonie: Medikamentöse Behandlungsstrategie

Medikamentenwahl⁽ⁱ⁾ bei Personen mit neu diagnostizierter Hypertonie



- A ACE-Inhibitor (z.B. Perindopril, Lisinopril oder Ramipril) oder kostengünstige Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) (z.B. Losartan, Candesartan)
 - C Dihydropyridin-Calciumkanalblocker (z.B. Amlodipin). Bei Unverträglichkeit oder vermutetem höheren Risiko einer Herzinsuffizienz können stattdessen Medikamente der Gruppe D verwendet werden. Wird ein Medikament der Gruppe C bevorzugt, aber nicht vertragen, könnten Verapamil oder Diltiazem verwendet werden (Hinweis: Vorsichtig dosieren bei PI, da diese die Plasmakonzentrationen der Calciumkanalblocker erhöhen und potenziell zu toxischen Reaktionen führen können)
 - D Diuretika vom Thiazid-Typ z.B. Indapamid oder Chlorthalidon als erste Wahl. Dies betrifft Thiazide nicht (z.B. Hydrochlorothiazid [HCTZ], Bendroflumethiazid). Sollten keine Diuretika vom Thiazid-Typ verfügbar sein, können niedrig dosierte Thiazide als therapeutische Alternative verwendet werden.
- i Zunehmend werden zwei Antihypertensiva (idealerweise als Kombinationstherapie in einer Pille, falls verfügbar) sowohl zur First-Line-Therapie (A + C oder A + D), als auch als Second-Line-Therapie insbesondere dann empfohlen, wenn der Ausgangsblutdruck (SRR) vor Therapie höher als ≥160 mmHg ist.
 - ii Schwarze Personen afrikanischer oder karibischer Abstammung, nicht mit Vorfahren unterschiedlicher Hautfarbe, asiatische oder chinesische Personen. Entweder A+C oder C+D können hier eingesetzt werden
 - iii 4-6 Wochen abwarten um zu beurteilen, ob der Zielwert (s. Seite 42) erreicht ist; falls nicht, mit dem nächsten Schritt fortfahren
 - iv Einige Calciumkanalblocker haben marginale Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von ARV, siehe [Wechselwirkungen von Antihypertensiva und ARV](#)
 - v Sind 4-5 Medikamente zur Kontrolle der Hypertonie erforderlich, ist die Hinzuziehung eines Spezialisten erforderlich
- * Verwendung von A+D, falls C nicht vertragen wird

Wechselwirkungen zwischen Antihypertensiva und ARV

Antihypertensiva	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	
ACE-Hemmer	Captopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Cilazapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Enalapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Lisinopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Perindopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Quinapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Ramipril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Trandolapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Angiotensin-Antagonisten	Candesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Eprosartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Irbesartan	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	
	Losartan	↔	↓a	↔	↓a	↓a	↔	↑b	↑b	↔	↔	↔	↔	↔	↓a	↔	↔	↔	↔	↔	
	Olmesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Telmisartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Valsartan	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Betablocker	Atenolol	↑c	↔c	↑	↔	↔c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↑E	
	Bisoprolol	↑c	↑c	↑	↑	↑c	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Carvedilol	↑c	↑↓c	↑	↑↓	↑↓c	↔	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Metoprolol	↑c	↑c	↑	↑	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Propranolol	↑c	↑c	↑	↑	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
Calciumkanalblocker	Amlodipin	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Diltiazem	↑d	↑d	↑	↑	↑e	E	↓69%	↓E	↓	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Felodipin	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Lacidipin	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Lercanidipin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Nicardipin	↑d	↑d	↑	↑	↑e	E	↓	↓E	↓	E	E	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Nifedipin	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Nisoldipin	↑d	↑d	↑	↑	↑e	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Verapamil	↑d	↑d	↑	↑	↑e	E	↓	↓E	↓	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	E	E
Diuretika	Amilorid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑E	
	Bendroflumethiazid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Chlortalidon	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Furosemid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E
	Hydrochlorothiazid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Indapamid	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Torsemid	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Andere	Doxazosin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Sacubitril	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Spironolacton	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Farblegende

- keine klinisch relevante Wechselwirkung erwartet
- diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden
- potenziell klinisch relevante Wechselwirkung, die eine engmaschigere Überwachung, Anpassung der Dosis oder des Verabreichungszeitpunkts erforderlich machen kann
- potenzielle Wechselwirkung, wahrscheinlich schwach ausgeprägt. Zusätzliche Maßnahmen, Überwachung oder Dosisanpassung sind wahrscheinlich nicht erforderlich

Legende

- ↑ potenziell erhöhte Exposition des Antihypertensivums
- ↓ potenziell erniedrigte Exposition des Antihypertensivums
- ↔ Kein wesentlicher Effekt
- D potenziell erniedrigte ARV-Exposition
- E potenziell erhöhte ARV-Exposition

ATV/c Atazanavir koformuliert mit COBI (300/150 mg qd)
 DRV/c Darunavir koformuliert mit COBI (800/150 mg qd)

Die Zahlen beziehen sich auf eine erniedrigte AUC des Antidepressivums, wie in Arzneimittelwechselwirkungsstudien beobachtet.

Wechselwirkungen mit ZDV

Zwischen ZDV und Antihypertensiva sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten

Hinweise

- a [Ausgangssubstanz] erniedrigt aber [aktiver Metabolit] erhöht
- b [Ausgangssubstanz] erhöht aber [aktiver Metabolit] erniedrigt
- c Risiko einer PR-Intervall-Verlängerung
- d EKG-Monitoring wird empfohlen
- e Anwendung mit Vorsicht, da sowohl LPV als auch Calciumkanalblocker das PR-Intervall verlängern. Klinische Überwachung empfohlen.

Weitere Information

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Anmerkung: auch wenn einige Wechselwirkungen potenziell erwarten lassen, dass aufgrund des Metabolismus eine Dosisanpassung erforderlich ist, zeigt die klinische Erfahrung mit einem bestimmten Antihypertensivum und einem ARV-Medikament, dass Dosisanpassungen nicht von vornherein erforderlich sind.

Typ-2-Diabetes: Diagnose

Diagnostische Kriterien⁽ⁱ⁾

	Nüchternblutzuckerwert mmol/l (mg/dl) ⁽ⁱⁱ⁾	Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) nach 2 Stunden mmol/ (mg/dl) ⁽ⁱⁱⁱ⁾	HbA1c ^(iv) (mmol/mol)
Diabetes	≥7,0 (126) ODER→	≥11,1 (200)	≥6,5% (≥48)
gestörte Glukosetoleranz (IGT)	<7,0 (126) UND→	7,8 – 11,0 (140-199)	Prädiabetes 5,7-6,4% (39-47)
abnorme Nüchternglukose (IFG)	5,7– 6,9 UND (100-125)	<7,8 (140)	

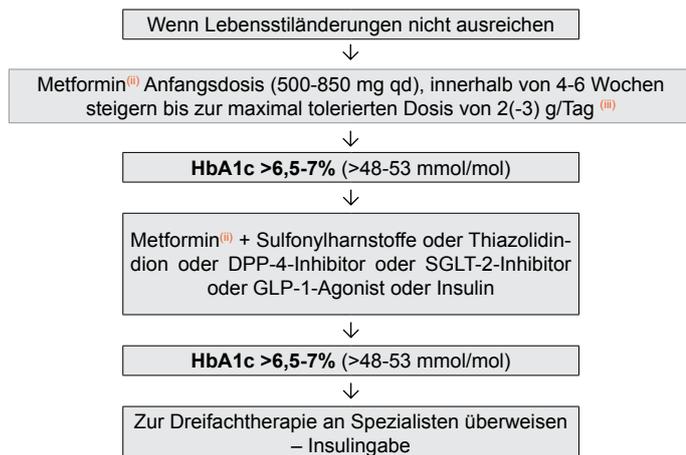
i Nach WHO-Definition, [8] und [9]

ii Bei abnormem Befund Wiederholung bevor die Diagnose bestätigt wird

iii Empfohlen bei Personen mit Nüchternblutzucker von 5,7-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl), da hiermit Personen mit manifestem Diabetes identifiziert werden können

iv HbA1c nicht bei Hämoglobinopathien, erhöhtem Erythrozytenumsatz und schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung verwenden. Fälschlich erhöhte Werte werden bei Eisensubstitution, Vitamin C- und E-Substitution und in höherem Alter gemessen (Alter >70: HbA1c + 0,4%). HbA1c-Werte bei behandelten Menschen mit HIV, insbesondere unter Therapie mit ABC, verkennen tendenziell einen Typ-2-Diabetes. IGT und IFG erhöhen die Morbidität und Mortalität von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und erhöhen das Risiko, einen Diabetes zu entwickeln, um das 4- bis 6fache. Bei diesen Personen sollten Lebensstiländerungen im Vordergrund stehen, bei ihnen sollten Risikofaktoren für HKL-Erkrankungen beurteilt und behandelt werden.

Typ-2 Diabetes⁽ⁱ⁾: Behandlung



Behandlungsziele:

Vorbeugung einer Hyper-/Hypoglykämie, Glukosekontrolle (HbA1c <6,5-7% ohne Hypoglykämie, Nüchternblutzucker 4-6 mmol/l (73-110 mg/dl), Prävention von Langzeitkomplikationen

- Normale Blutfettwerte, s. Seite Normale Blutfettwerte, s. Seite 60, und Blutdruck <130/80 mmHg, s. Seite 55
 - Acetylsalicylsäure (75-150 mg qd) ist bei Diabetikern mit erhöhtem Risiko für HKL-Erkrankungen zu erwägen, s. Seite 54
 - Screening auf Nephropathie, Polyneuropathie, Retinopathie und Fußpflege sollten wie bei Diabetikern ohne HIV erfolgen
 - Die Konsultation eines Diabetes-Spezialisten wird empfohlen
- i Ein Typ-1-Diabetes sollte entsprechend den nationalen Leitlinien behandelt werden.
- ii Metformin kann eine Lipoatrophie verschlimmern. Es liegen keine Daten bezüglich oraler Antidiabetika und Prävention von HKL-Erkrankungen bei Menschen mit HIV vor. Inkretinverstärker (DPP-4-Inhibitoren [z.B. Linagliptin, Saxagliptin (Dosis reduzieren, wenn gleichzeitig mit einem Booster gegeben), Sitagliptin und Vildagliptin], GLP-1-Agonisten [Liraglutid, Exenatid], und SGLT-2-Inhibitoren [z.B. Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin] wurde nicht an Menschen mit HIV untersucht, jedoch konnte für einige Substanzen (z.B. Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin, Liraglutid) gezeigt werden, dass sie die Mortalität an HKL-Erkrankungen verringern; die Wahl des Medikaments hängt von verschiedenen individuellen und krankheitsspezifischen Faktoren ab; klinisch signifikante Arzneimittelwechselwirkungen oder negative Auswirkungen auf die CD4-Zellzahl sind nicht zu erwarten; die klinische Anwendung von Pioglitazon ist aufgrund seiner Nebenwirkungen fraglich; bei älteren Personen mit HIV und lange bestehendem Typ-2-Diabetes und HKL-Erkrankung können HbA1c-Zielwerte von bis zu 7,5% in Erwägung gezogen werden.
- iii Eine niedrigere Dosis ist bei Personen mit leichter bis mittelschwerer chronischer Nierenerkrankung oder bei Personen unter DTG-Therapie zu erwägen.

Fettstoffwechselstörungen

Grundsätze: Höhere LDL-Konzentrationen erhöhen das Risiko von HKL-Erkrankungen, eine Reduzierung verringert also dieses Risiko (siehe untenstehende Tabelle zu Arzneimitteln für diese Indikation); das Gegenteil trifft vermutlich auf HDL zu, aber die Studiendaten sind weniger überzeugend. Welche Bedeutung erhöhte Triglyzerid-Werte für das Risiko von HKL-Erkrankungen haben, ist noch unklarer, da nicht übereinstimmend gezeigt werden konnte, dass TG unabhängig das Risiko einer HKL-Erkrankung voraussagen. Darüber hinaus ist unklar, welchen klinischen Nutzen die Behandlung einer moderaten Hypertriglyzeridämie hat; sehr hohe TG-Werte (>10 mmol/l oder >900 mg/dl) erhöhen das Pankreatitis-Risiko.

Weniger Kalorien, mehr Bewegung, geringeres Körpergewicht und Raucherentwöhnung führen tendenziell zu einer Verbesserung der HDL-Werte. Der Verzehr von Fisch, die Reduktion von Kalorien, gesättigtem Fett und Alkoholkonsum verringern Triglyzerid-Werte. Eine geringere Aufnahme gesättigter Fette verbessert LDL-Konzentrationen; falls das nicht wirkt, sollte eine Änderung der ART erwogen werden, anschließend der Einsatz von Lipidsenkern, s. Seite 54. Statine sollten bei allen Personen mit Gefäßerkrankungen, mit Typ-2-Diabetes oder einem hohen Risiko für eine HKL-Erkrankung unabhängig von den Fettwerten verwendet werden.

Medikamente zur Senkung von LDL

Medikamentenklasse	Medikament	Dosis	Nebenwirkungen	Empfehlung zum Statingebrauch zusammen mit ART	
				Verwendung mit PI/r	Verwendung mit NNRTI
Statin ^(i,ix)	Atorvastatin ⁽ⁱⁱ⁾	10-80 mg qd	Gastrointestinale Symptome, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Rhabdomyolyse (selten) und toxische Hepatitis	Beginn mit niedriger Dosis ^(v) (max: 40 mg)	Höhere Dosis erwägen ^(vi)
	Fluvastatin ⁽ⁱⁱⁱ⁾	20-80 mg qd		Höhere Dosis erwägen ^(vi)	Höhere Dosis erwägen ^(vi)
	Pravastatin ⁽ⁱⁱⁱ⁾	20-80 mg qd		Höhere Dosis erwägen ^(vi,vi)	Höhere Dosis erwägen ^(vi)
	Rosuvastatin ⁽ⁱⁱ⁾	5-40 mg qd		Beginn mit niedriger Dosis ^(v) (max: 20 mg)	Beginn mit niedriger Dosis ^(v)
	Simvastatin ⁽ⁱⁱ⁾	10-40 mg qd		Kontraindiziert	
Intestinaler Cholesterin-	Ezetimib ^(iv)	10 mg qd	Gastrointestinale Symptome	Keine bekannten Arzneimittelwechselwirkungen mit ART	
PCSK9-Inhibitor ^(x)	Evolocumab	140 mg alle 2 Wochen oder 420 mg monatlich	Keine	Keine Arzneimittelwechselwirkungen erwartet	

- i** Ein Statin ist die bevorzugte First-Line-Therapie; verschiedene Statine haben ein unterschiedliches intrinsisches Vermögen zur Senkung von LDL
- ii, iii, iv** Zielkonzentrationen für LDL s. Seite 54. Bei Personen, bei denen diese LDL-Zielwerte schwer zu erreichen sind, sollte ein Spezialist hinzugezogen werden.
Erwarteter Bereich der LDL-Reduzierung: **ii** 1,5-2,5 mmol/l (60-100 mg/dl), **iii** 0,8-1,5 mmol/l (35-60 mg/dl), **iv** 0,2-0,5 mmol/l (10-20 mg/dl)
- v, vi** Ein ARV kann die Ausscheidung des Statins **v** inhibieren (Statin-toxizität, ↓ Dosis) oder **vi** in induzieren (= geringere Wirkung des Statins, ↑ Dosis langsam erhöhen um den erwarteten Nutzen zu erreichen) **ii, iii**)
- vii** **Ausnahme:** Wenn mit DRV/r verwendet, mit niedriger Dosis von Pravastatin beginnen
- viii** Diese Substanz kann bei Menschen mit HIV angewendet werden, die eine Statin-Unverträglichkeit haben oder sie kann zu einem Statin dazu gegeben werden, wenn die LDL-Reduktion trotz maximal tolerierter Statin-Dosis ungenügend ist.
- ix** Für Pitavastatin liegen noch keine Morbiditäts-/Mortalitätsdaten aus klinischen Studien vor, die seine Verwendung stützen, aber es kann den Vorteil einer Reduzierung der Immunaktivierung und arteriellen Entzündung und geringerer Arzneimittelwechselwirkungen haben, eines stärkeren HDL-Anstiegs und geringerer negativer Auswirkungen auf den Glukosehaushalt als andere Statine.
- x** Zu erwägen bei Personen mit höchstem Risiko und ungenügender Kontrolle zusätzlich zur Statin-Dosis oder bei Statin-Unverträglichkeit

Knochenerkrankungen: Screening und Diagnose

Erkrankung	Charakteristika	Risikofaktoren	Diagnostische Verfahren									
Osteoporose <ul style="list-style-type: none"> Postmenopausale Frauen und Männer im Alter ≥ 50 Jahre mit einem KMD T-Score $\leq -2,5$, Femur oder Lendenwirbelsäule Prämenopausale Frauen und Männer im Alter < 50 Jahre mit KMD Z-Score ≤ -2 und Fragilitätsfraktur 	<ul style="list-style-type: none"> Verringerte Knochenmasse Erhöhte Inzidenz von Frakturen bei Menschen mit HIV Asymptomatisch bis zum Auftreten von Frakturen Multifaktorielle Ätiologie Verlust von KMD bei Beginn der antiretroviralen Therapie beobachtet (v.a. im 1. Jahr) Stärkerer Verlust von KMD bei Beginn mit bestimmten ARV⁽ⁱ⁾ 	<p>Klassische Risikofaktoren⁽ⁱⁱ⁾ in Überlegungen einbeziehen und bei Personen > 40 Jahre Frakturrisiko mit FRAX abschätzen</p> <p>DXA erwägen bei allen Personen mit ≥ 1 Risiko:⁽ⁱⁱⁱ⁾</p> <ol style="list-style-type: none"> Postmenopausale Frauen Männer ≥ 50 Jahre Hohes Risiko für Stürze^(iv) Personen 40-50 Jahre mit hohem Frakturrisiko ($> 20\%$ 10-Jahres-Risiko für osteoporotische Fraktur nach FRAX-Beurteilung, ohne DXA) Low-impact-Fraktur in der Anamnese Klinischer Hypogonadismus (symptomatisch, siehe Sexuelle Funktionsstörungen) Orale Glukokortikoide (mindestens 5 mg/qd Prednison-Äquivalent für > 3 Monate) 	<p>DXA-Scan DXA bevorzugt bei Personen mit früheren Risikofaktoren vor ART-Beginn durchführen</p> <p>Zur genaueren Frakturrisikoprognose DXA-Ergebnis zu FRAX[®] hinzufügen (http://www.shef.ac.uk/FRAX)</p> <ul style="list-style-type: none"> Kann das Risiko bei Menschen mit HIV unterschätzen Erwägen, HIV als Ursache einer sekundären Osteoporose anzugeben^(v) <p>Ursachen für eine sekundäre Osteoporose ausschließen, wenn KMD gering ist^(vi)</p> <p>Seitliche Wirbelsäulen-Röntgenaufnahmen (lumbal und thorakal) falls KMD in der Wirbelsäule niedrig ist, bei Osteoporose im DXA, oder bei Auftreten einer signifikanten Abnahme der Körpergröße oder einer Kyphose. (Eine DXA-basierte Beurteilung von Wirbelfrakturen kann alternativ zu einer seitlichen Wirbelsäulenaufnahme verwendet werden)</p>									
Osteomalazie	<ul style="list-style-type: none"> Fehlerhafte Knochenmineralisation Assoziiert mit Vitamin-D-Mangel Erhöhtes Risiko für Frakturen und Knochenschmerz Vitamin-D-Mangel kann eine proximale Muskelschwäche verursachen Hohe Prävalenz ($> 80\%$) von Vitamin-D-Insuffizienz in einigen HIV-Kohorten und in der Allgemeinbevölkerung 	<ul style="list-style-type: none"> Dunkle Haut Ernährungsmangel Keine Sonnenexposition Malabsorption Adipositas Renaler Phosphatverlust^(vii) 	<p>25(OH)-Vitamin D bei allen Personen bei Erstvorstellung bestimmen. Bei Mangel oder Insuffizienz PTH bestimmen und Vitamin-D-Substitution erwägen, s. Seite 62</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ng/ml</th> <th>nmol/l</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mangel</td> <td>< 10</td> <td>< 25</td> </tr> <tr> <td>Insuffizienz</td> <td>< 20</td> <td>< 50</td> </tr> </tbody> </table> <p>Röntgenaufnahmen und eine Knochenbiopsie können bei der Diagnose hilfreich sein</p>		ng/ml	nmol/l	Mangel	< 10	< 25	Insuffizienz	< 20	< 50
	ng/ml	nmol/l										
Mangel	< 10	< 25										
Insuffizienz	< 20	< 50										
Osteonekrose	<ul style="list-style-type: none"> Infarkt der Epiphysenfuge langer Knochen mit akutem Knochenschmerz Selten, aber erhöhte Prävalenz bei Menschen mit HIV 	<ul style="list-style-type: none"> Niedrige CD4-Zellzahl Glukokortikoid-Exposition IVDU Alkohol Blutgerinnungsstörungen 	<p>MRI</p>									

- i Stärkere Abnahme von KMD bei Therapiebeginn mit Regimes beobachtet, die TDF oder bestimmte PI beinhalten.* Zusätzlich wurde eine Ab- bzw. Zunahme der KMD bei Umstellung auf bzw. weg von TDF-haltigen ARV-Regimes beobachtet. Die klinische Bedeutung für das Frakturrisiko ist unklar. TAF mit einer geringeren Abnahme der KMD assoziiert als TDF.
Ersatz von TDF** durch nicht-Tenofovir haltiges Medikament oder TAF*** erwägen bei:
- Osteoporose / progressivem Knochenverlust
 - Fragilitätsfraktur in der Anamnese
 - FRAX-Score für eine wesentliche osteoporotische Fraktur $> 10\%$
- * Begrenzte Daten zur Verwendung von PI und Änderungen nach ihrem Austausch.
- ** Expertenmeinung, klinische Daten stehen aus
- *** Begrenzte Daten zur Anwendung von TAF bei eGFR < 30 ml/min und Langzeitergebnisse sind nicht bekannt
- ii Klassische Risikofaktoren: höheres Alter, weibliches Geschlecht, Hypogonadismus, Hüftfrakturen in der Familienanamnese, niedriger BMI (≤ 19 kg/m²), Vitamin-D-Mangel, Rauchen, fehlende Bewegung, Fraktur bei banalem Trauma in der Anamnese, exzessiver Alkoholkonsum (> 3 Einheiten/Tag), Steroidbehandlung (mindestens 5 mg/qd Prednison oder Äquivalent für > 3 Monate)

- iii Falls T-Score normal, Wiederholung nach 3-5 Jahren in Risikogruppen 1, 2 und 5; kein Re-Screening mit DXA erforderlich in Risikogruppen 3 und 4, es sei denn, Risikofaktoren ändern sich; Re-Screening von Gruppe 6 bei fortgesetztem Steroidgebrauch.
- iv Falls Risk Assessment Tool (FRAT), siehe <https://www2.health.vic.gov.au/ageing-and-aged-care/wellbeing-and-participation/healthy-ageing/falls-prevention/falls-prevention-tools>
- v Wird die KMD beim FRAX mit einbezogen, wird eine 'Ja'-Angabe im Kasten für sekundäre Ursachen im FRAX-Algorithmus nicht berücksichtigt, da angenommen wird, dass eine sekundäre Osteoporose sich einzig durch die KMD auf das Frakturrisiko auswirkt. Ist jedoch der HIV-bedingte Anteil am Frakturrisiko teilweise unabhängig von der KMD, kann im FRAX die Frakturwahrscheinlichkeit unterschätzt werden.
- vi Ursachen einer sekundären Osteoporose sind u.a. Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose, Malabsorption, Hypogonadismus/Amenorrhoe, Diabetes mellitus und chronische Lebererkrankungen.
- vii Zu Diagnose und Behandlung des renalen Phosphatverlusts siehe [Indikationen für Tests bei Proximaler Renaler Tubulopathie \(PRT\)](#)

Vitamin-D-Mangel: Diagnose und Behandlung

Vitamin D	Untersuchung	Therapie ⁽ⁱ⁾
Mangel: <10 ng/ml (<25 nmol/l) ⁽ⁱⁱ⁾ Insuffizienz: <20 ng/ml (<50 nmol/l)	Serum: 25-Hydroxy-Vitamin-D (25-OH-D) Bei einem Mangel die Untersuchung von Parathormon (PTH), Calcium, Phosphat ⁽ⁱⁱⁱ⁾ , alkalischer Phosphatase in Erwägung ziehen	Bei Vitamin-D-Mangel wird eine Supplementierung empfohlen. Unterschiedliche Regimes werden vorgeschlagen ^(iv) Eine erneute Untersuchung auf 25-OH-D nach 3monatiger Supplementierung erwägen. Im Anschluss an die Supplementierung Erhaltungstherapie mit 800-2.000 IE Vitamin D täglich.
Vitamin-D-Mangel kommt sowohl bei HIV-positiven als auch bei HIV-negativen Bevölkerungsgruppen vor - möglicherweise keine direkte Verbindung mit HIV.	Überprüfung des Vitamin-D-Status bei Personen mit Vorgeschichte von: <ul style="list-style-type: none"> • niedriger Knochenmineraldichte • und/oder Fraktur • hohem Risiko für Frakturen 	Vitamin-D-Supplementierung wird für Personen empfohlen mit Vitamin-D-Insuffizienz ^(vi) und einem der folgenden Befunde: <ul style="list-style-type: none"> • Osteoporose • Osteomalazie • erhöhtes PTH (sobald die Ursache bekannt ist)
Faktoren, die mit erniedrigtem Vitamin D einhergehen: <ul style="list-style-type: none"> • Dunkle Haut • Mangelernährung • Keine Sonnenexposition • Malabsorption • Adipositas • Chronische Nierenerkrankung • Bestimmte ARV^(v) 	Überprüfung des Vitamin-D-Status bei Personen mit anderen Risikofaktoren für niedrige Vitamin-D-Spiegel erwägen (siehe linke Spalte)	Eine erneute Untersuchung nach 6monatiger Vitamin-D-Einnahme ist zu erwägen.

- i Kann entsprechend den nationalen Empfehlungen bzw. der Verfügbarkeit von Präparaten (orale und parenterale Formulierungen) gegeben werden. Bei ungenügender Calciumaufnahme mit der Nahrung mit Calcium kombinieren. Zu berücksichtigen ist, dass in einigen Ländern Nahrungsmittel künstlich mit Vitamin D angereichert sind.
- ii Einige Experten betrachten einen Wert von ≤ 30 ng/ml als Vitamin-D-Mangel. Niedrige Vitamin-D-Spiegel haben eine Prävalenz von bis zu 80% in HIV-Kohorten und sind mit einem erhöhten Risiko für Osteoporose, Typ-2-Diabetes, Mortalität und AIDS-definierenden Ereignissen assoziiert. Saisonale Unterschiede sind zu berücksichtigen (im Winter etwa 20% niedrigere Konzentrationen als im Sommer).
- iii Zu berücksichtigen ist, dass eine Hypophosphatämie mit einer TDF-Behandlung assoziiert sein kann. Der Phosphatverlust durch eine proximale renale Tubulopathie kann unabhängig von erniedrigten Vitamin-D-Konzentrationen sein, s. Seite 66. Eine Kombination von niedrigem Calcium + niedrigem Phosphat +/- hoher alkalischer Phosphatase kann auf eine Osteomalazie und einen Vitamin-D-Mangel hinweisen.
- iv Bei 100 IE Vitamin D pro Tag ist ein Anstieg von 25-Hydroxy-Vitamin-D im Serum von etwa 1 ng/ml zu erwarten. Einige Experten bevorzugen eine Ladedosis von z.B. 10.000 IE pro Tag über 8-10 Wochen bei Personen mit Vitamin-D-Mangel. Hauptziel ist es, Serumspiegel von >20 ng/ml (50 nmol/l) zu erreichen und normale PTH-Konzentrationen im Serum aufrechtzuerhalten. Bei ungenügender Calciumaufnahme mit der Nahrung mit Calcium kombinieren. Therapeutisches Ziel ist die Erhaltung der Knochengesundheit; für eine Vitamin-D-Supplementierung konnten bei anderen Komorbiditäten keine präventiven Effekte bei Menschen mit HIV erwiesen werden.
- v Die Bedeutung der HIV-Therapie oder von einzelnen Medikamenten ist unklar. Einige Studien legen einen Zusammenhang nahe zwischen EFV und einer Reduzierung von 25-OH-D, jedoch ohne Reduzierung von 1,25(OH)D. PI können den Vitamin-D-Status ebenfalls durch eine Hemmung der Umwandlung von 25-OH-D in 1,25(OH)D beeinflussen.
- vi Die Bedeutung von Vitamin-D-Spiegeln, die unterhalb des physiologischen Referenzbereichs liegen, aber nicht deutlich erniedrigt sind, und der Stellenwert der Supplementierung sind nicht vollständig geklärt.

Vorgehen zur Reduzierung von Frakturen bei Menschen mit HIV

<p>Das Frakturrisiko verringern</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stürze verringern, indem Sturzrisiken adressiert werden⁽ⁱ⁾ • Ausreichende Calcium- (1-1,2 g tgl.) und Vitamin-D-Aufnahme (800-2.000 IE tgl.) mit der Nahrung sicherstellen⁽ⁱⁱ⁾ • Screening mit DXA-Scan erwägen⁽ⁱⁱⁱ⁾ • Bei niedriger KMD Ursachen für sekundäre Osteoporose ausschließen • Auf Osteoporose screenen, falls angebracht⁽ⁱⁱⁱ⁾ und nationale/regionale Leitlinien zur Behandlung der Osteoporose berücksichtigen <ul style="list-style-type: none"> – Falls es keine Leitlinien gibt, Behandlung mit Bisphosphonat erwägen^(iv) – Behandlung basierend auf dem FRAX-Score (siehe Abschnitt Knochenkrankungen: Screening und Diagnose). – Angemessene Calcium- und Vitamin-D-Aufnahme sicherstellen – Keine wesentlichen Wechselwirkungen zwischen Bisphosphonaten und antiretroviralen Medikamenten – bei festgestellter Osteoporose und Notwendigkeit der Therapie sollte die ART optimiert werden, um die KMD zu erhalten oder zu verbessern^(v) • Die optimale Behandlung von Gebrechlichkeit und Sarkopenie schließt die Optimierung der Ernährung, Bewegung (aerobes Training, Widerstandstraining) und bei Mangelzuständen Hormonersatz ein, siehe Abschnitt Gebrechlichkeit, Seite 92 • In komplizierten Fällen (z.B. junge Männer, prämenopausale Frauen, rezidivierende Frakturen trotz knochenprotektiver Therapie) Überweisung an einen Osteoporose-Spezialisten • Bei Behandlung mit Bisphosphonat sollte DXA nach 2 Jahren wiederholt werden; nach 3-5 Jahren sollte die Notwendigkeit, die Therapie fortzusetzen, reevaluiert werden
<p>Personen mit hohem Frakturrisiko: - Gebrechliche Personen oder Menschen mit Sarkopenie - niedrige KMD</p>	<ul style="list-style-type: none"> i Falls Risk Assessment Tool (FRAT), siehe https://www2.health.vic.gov.au/ageing-and-aged-care/wellbeing-and-participation/healthy-ageing/falls-prevention/falls-prevention-tools ii Siehe Seite 62 zu Diagnose und Behandlung des Vitamin-D-Mangels iii Siehe Seite 61 zu Screening und Diagnose von Knochenkrankungen bei HIV iv Bisphosphonat-Behandlung entweder mit: Alendronate 70 mg einmal wöchentlich p.o.; Risedronat 35 mg einmal wöchentlich p.o.; Ibandronat 150 mg p.o. einmal monatlich oder 3 mg i.v. alle 3 Monate; Zoledronsäure 5 mg i.v. einmal jährlich v Der Verlust der KMD ist am ausgeprägtesten im ersten Jahr nach ART-Beginn, mit einem höheren KMD-Verlust bei ART-Regimes mit TDF und bestimmten PI. Ein Umstellen weg von TDF kann zu einem Anstieg der KMD führen. Relatives Risiko und Nutzen der Verwendung dieser Substanzen bei Personen mit hohem Frakturrisiko ist abzuwägen. Eine Vitamin-D-Substitution kann den Verlust der KMD bei ART-Beginn verringern.

Nierenerkrankung: Definition, Diagnose und Behandlung

Diagnose einer Nierenerkrankung

		eGFR ⁽ⁱ⁾			
		>60 ml/min	>60 ml/min, aber schnellere Abnahme der eGFR*	>30 - ≤60 ml/min	≤30 ml/min
Proteinurie (mg/mmol) ⁽ⁱⁱ⁾	UA/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ <3	Regelmäßige Kontrolle			<ul style="list-style-type: none"> • Auf Risikofaktoren für chronische Nierenerkrankung und nephrotoxische Medikamente einschließlich ART^(iv, x) prüfen • Absetzen oder Dosisanpassung wenn erforderlich^(v) • Ultraschall der Niere • Bei Hämaturie mit irgendeiner Proteinurie Überweisung an einen Nephrologen • Überweisung an einen Nephrologen bei neuer chronischer Nierenerkrankung oder progredienter Abnahme der eGFR
	UA/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 3-30	<ul style="list-style-type: none"> • Auf Risikofaktoren für chronische Nierenerkrankung^(x) und nephrotoxische Medikamente einschließlich ART^(iv, x) prüfen • Absetzen oder Dosisanpassung wenn erforderlich^(v) • Ultraschall der Niere • Bei Hämaturie mit irgendeiner Proteinurie Überweisung an einen Nephrologen • Überweisung an einen Nephrologen bei neuer chronischer Nierenerkrankung oder progredienter Abnahme der eGFR 			
	UA/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ >30				

* Definiert als Abnahme der eGFR um 5 ml/min pro Jahr über ≥3 aufeinanderfolgende Jahre oder bestätigte Verringerung der eGFR um 25% vom Ausgangswert

Behandlung der HIV-assoziierten Nierenerkrankung^(vi)

Prävention einer progredienten Nierenerkrankung	Anmerkungen
1. ART	<p>Sofortiger ART-Beginn bei dringendem Verdacht auf eine HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN)^(vii) oder eine HIV-Immunkomplex-Erkrankung. Eine immunsuppressive Therapie kann bei einer Immunkomplex-Erkrankung eine Rolle spielen. Nierenbiopsie zur histologischen Bestätigung der Diagnose empfohlen</p> <p>Ersatz von TDF** durch nicht-Tenofovir-haltiges Medikament oder TAF*** erwägen bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UP/C 15-50 mg/mmol (siehe Abschnitt Tubulopathie) • eGFR >60 ml/min, aber Abnahme der eGFR um 5 ml/min pro Jahr über mindestens 3 aufeinanderfolgende Jahre oder Abnahme der eGFR um 25% vom Ausgangswert • Begleiterkrankungen mit einem hohen Risiko einer chronischen Nierenerkrankung (z.B. Diabetes und Hypertonie) • Körpergewicht <60 kg • PI/r als 3. Medikament verwendet <p>Ersatz von TDF** durch nicht-Tenofovir-haltiges Medikament oder*** wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eGFR ≤60 ml/min • UP/C >50 mg/mmol • nephrotoxische Begleitmedikation • frühere TDF-Toxizität (proximale renale Tubulopathie) <p>** Expertenmeinung, klinische Daten stehen aus</p> <p>*** Begrenzte Daten zur Anwendung von TAF bei eGFR ≤30 ml/min und Langzeitergebnisse sind nicht bekannt.</p>
2. ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten beginnen bei: a. Hypertonie und/oder b. Proteinurie	<p>eGFR und K⁺-Spiegel bei Therapiebeginn oder Dosiserhöhung engmaschig kontrollieren</p> <p>a. Zielblutdruck: <130/80 mmHg</p>
3. Allgemeine Maßnahmen: a. Nephrotoxische Medikamente vermeiden b. Lebensstiländerungen (Rauchen, Gewicht, Ernährung) c. Fettstoffwechselstörungen ^(viii) und Diabetes ^(ix) behandeln d. Medikamentendosis anpassen, wenn erforderlich ^(v)	<p>Eine chronische Nierenerkrankung und Proteinurie sind unabhängige Risikofaktoren für eine HKL-Erkrankung</p>

- i eGFR: Verwendung der CKD-EPI-Formel, basierend auf Serumkreatinin, Geschlecht, Alter und Ethnizität weil die eGFR-Bestimmung bei >60 ml/min validiert ist. Die verkürzte MDRD-Formel (abbreviated modification of diet in renal disease, aMDRD) oder Cockcroft-Gault-Gleichung (CG) können alternativ verwendet werden, siehe <https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>. Definition chronische Nierenerkrankung: eGFR ≤60 ml/min für ≥3 Monate (siehe https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf). Falls bislang keine chronische Nierenerkrankung bekannt war, Bestätigung einer pathologischen eGFR innerhalb von 2 Wochen. Die Verwendung von DTG, RPV, COBI und RTV-geboosteten PI ist mit einem Anstieg des Serumkreatinins/Reduzierung der eGFR (10-15 ml/min/1,73m²) durch eine Hemmung proximaler tubulärer Kreatinintransporter assoziiert, ohne die glomeruläre Filtration an sich zu beeinträchtigen: Neuer Referenzwert nach 1-2 Monaten zu erwägen.
- ii Urinschnelltest: Urinteststreifen zum Screening auf Hämaturie verwenden. Für Screening auf Proteinurie Urinteststreifen verwenden und wenn ≥1+ Urin-Albumin/Kreatinin (UA/C) zum Screening auf glomeruläre Erkrankungen oder Urin-Protein/Kreatinin (UP/C) zum Screening auf tubuläre Erkrankungen verwenden, , siehe [iii](#) und [ART-Nephrotoxizität](#). Eine persistierende Proteinurie liegt vor, wenn die Proteinurie an ≥2 Gelegenheiten im Abstand von 2-3 Wochen bestätigt wurde.
- iii UA/C erkennt hauptsächlich glomeruläre Erkrankungen und kann zum Screening auf HIV-assoziierte Nierenerkrankungen und bei Diabetikern verwendet werden, wenn UP/C nicht verfügbar ist, aber es ist ungeeignet zum Screening auf tubuläre Proteinurie infolge einer medikamentösen Nephrotoxizität (z.B. TDF), wo die UP/C verwendet werden sollte (siehe [Indikationen für Tests bei Proximaler Renaler Tubulopathie und ARV-bedingter Nephrotoxizität](#)). Die KDIGO Screening-Werte für UA/C sind <3, 3-30 und >30 mg/mmol und für UP/C <15, 15-50, >50 mg/mmol [\[10\]](#), [\[11\]](#). UA/C und UP/C-Ratio werden berechnet als Albumin (oder Protein) im Urin (mg/l) / Urinkreatinin (mmol/l). Sie können auch in mg/mg angegeben werden; der Umrechnungsfaktor von mg zu mmol Kreatinin ist x 0,000884
- iv eGFR-Bestimmung und Urinschnelltest wiederholen wie in der Tabelle zum Screening angegeben, s. Seite [8](#)
- v Siehe [Dosisanpassung von ARV bei eingeschränkter Nierenfunktion](#)
- vi Gemeinsame Behandlung mit einem Nephrologen
- vii Verdacht auf HIVAN bei schwarzer Ethnizität & UP/C >30 mg/mmol & keine Hämaturie
- viii Siehe Seite [60](#)
- ix Siehe Seite [58-59](#)
- x Zur Berechnung des Fünf-Jahres-Risikos für chronische Nierenerkrankung bei Verwendung unterschiedlicher nephrotoxischer ARV wurden verschiedene Modelle entwickelt, die HIV-unabhängige und HIV-assoziierte Risikofaktoren einbeziehen [\[12\]](#), [\[13\]](#)

Siehe Online-Video-Vorlesung [CVD, CKD and Endocrinology](#) aus dem EACS-Online -Kurs Clinical Management of HIV.

ARV-assoziierte Nephrotoxizität

Nierenstörung*	ARV	Management
Proximale Tubulopathie mit einer beliebigen Kombination von: 1. Proteinurie: Urineststreifen ≥ 1 , oder bestätigter Anstieg von UP/C > 15 mg/mmol ⁽ⁱ⁾ 2. Progrediente Abnahme der eGFR und eGFR ≤ 90 ml/min ⁽ⁱⁱ⁾ 3. Phosphaturie ⁽ⁱⁱⁱ⁾ : bestätigte Hypophosphatämie infolge erhöhten Phosphatverlusts mit dem Urin 4. Glukosurie bei Nicht-Diabetikern	TDF**	Beurteilung: <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchungen auf proximale renale Tubulopathie/renales Fanconi-Syndrom⁽ⁱⁱⁱ⁾ • Bei Hypophosphatämie renalen Ursprungs eine nierenbedingte Knochenkrankung in Betracht ziehen: 25(OH)-Vitamin D und PTH messen, DXA durchführen TDF durch nicht-Tenofovir haltiges Medikament oder TAF*** ersetzen bei: <ul style="list-style-type: none"> • Nachgewiesener tubulärer Proteinurie und/oder Glukosurie • Progredienter Abnahme der eGFR ohne andere Ursache • Bestätigter Hypophosphatämie renalen Ursprungs und ohne andere Ursache • Osteopenie/Osteoporose in Gegenwart einer vermehrten Phosphatausscheidung im Urin
Nephrolithiasis: 1. Kristallurie 2. Hämaturie ^(iv) 3. Leukozyturie 4. Lendenschmerzen 5. Akutes Nierenversagen	IDV ATV (DRV)	Beurteilung: <ul style="list-style-type: none"> • Urinschnelltest auf Kristallurie/Steinanalyse • Andere Ursachen einer Nephrolithiasis ausschließen • Bildgebende Verfahren des Harntrakts einschließlich CT Scan Absetzen von IDV/ATV erwägen bei: <ul style="list-style-type: none"> • Nachgewiesenen Nierensteinen • Rezidivierenden Lendenschmerzen +/- Hämaturie
Interstitielle Nephritis: 1. Progrediente Abnahme der eGFR ⁽ⁱⁱ⁾ 2. Tubuläre Proteinurie ⁽ⁱⁱⁱ⁾ / Hämaturie 3. Eosinophilurie (im akuten Schub) 4. Leukozytenzylinder	IDV ATV	Beurteilung: <ul style="list-style-type: none"> • Ultraschall Niere • Überweisung zum Nephrologen Absetzen von IDV/ATV erwägen bei: <ul style="list-style-type: none"> • Progredienter Abnahme der eGFR ohne andere Ursache
Progrediente Abnahme der eGFR, keiner der oben genannten Gründe^(v)	TDF** PI/r	Vollständige Beurteilung: <ul style="list-style-type: none"> • Risikofaktoren für chronische Nierenerkrankung^(v) (siehe Nierenerkrankung: Definition, Diagnose und Behandlung) • PRT, UA/C, UP/C (siehe Nierenerkrankung: Definition, Diagnose und Behandlung und Indikationen für Tests für Proximale Renale Tubulopathie (PRT)) • Ultraschall Harntrakt, s. Seite 64 Absetzen von potenziell nephrotoxischen ARV erwägen bei: <ul style="list-style-type: none"> • Progredienter Abnahme der eGFR ohne andere Ursache^(v)

* Die Verwendung von DTG, RPV, COBI und RTV-geboosteten PI ist mit einem Anstieg des Serumkreatinins/Reduzierung der eGFR (10-15 ml/min/1,73m²) durch eine Hemmung proximale tubulärer Kreatintransporter assoziiert, ohne die glomeruläre Filtration an sich zu beeinträchtigen: Neuer Referenzwert nach 1-2 Monaten zu erwägen.

** Bei TAF haben sich wegen der geringeren systemischen Tenofovir-Exposition weniger Tenofovir-assoziierte renale Nebenwirkungen gezeigt. Umstellungsstudien von TDF auf TAF und bestimmte PI lassen eine potenzielle Rückbildung der Nierentoxizität annehmen, jedoch Fehlen Langzeiterfahrungen mit TAF.

*** Insbesondere bei eGFR > 30 ml/min, es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von TAF bei eGFR ≤ 30 ml/min vor und längerfristige Ergebnisse sind nicht bekannt.

i UP/C im Spot-Urin detektiert das Gesamteiweiß im Urin, einschließlich Eiweiß glomerulären oder tubulären Ursprungs. Die Urineststreifenuntersuchung detektiert eine Albuminurie als Marker einer glomerulären Erkrankung und ist ungeeignet, tubuläre Erkrankungen zu detektieren.

ii eGFR: Verwendung der CKD-EPI-Formel, basierend auf Serum-Kreatinin, Geschlecht, Alter und Ethnizität, da die eGFR-Quantifizierung für Werte > 60 ml/min validiert ist. Die verkürzte aMDRD-Formel (abbreviated modification of diet in renal disease, aMDRD) oder Cockcroft-Gault-Gleichung (CG) können alternativ verwendet werden, siehe <https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>

iii Siehe [Indikationen für Tests für Proximale Renale Tubulopathie \(PRT\)](#)

iv Üblicherweise ist eine mikroskopische Hämaturie vorhanden.

v Zur Berechnung des Fünf-Jahres-Risikos für chronische Nierenerkrankung bei Verwendung unterschiedlicher nephrotoxischer ARV wurden verschiedene Modelle entwickelt, die HIV-unabhängige und HIV-assoziierte Risikofaktoren einbeziehen [12], [13]

Indikationen für Tests bei proximaler renaler Tubulopathie (PRT)

Indikationen für Tests auf proximale renale Tubulopathie	Untersuchungen auf proximale renale Tubulopathie ^(iv) umfassen	TDF durch nicht-Tenofovir halbtiges Medikament oder alternativ TAF* ersetzen bei:
<ul style="list-style-type: none"> • Progrediente Abnahme der eGFR⁽ⁱ⁾ & eGFR <90 ml/min & keine andere Ursache und/oder • Bestätigte Hypophosphatämie⁽ⁱⁱ⁾ und/oder • Bestätigter Anstieg von UP/C⁽ⁱⁱⁱ⁾ • Niereninsuffizienz, auch in stabilem Zustand (eGFR <60 ml/min) • Tubuläre Proteinurie^(v) 	<ul style="list-style-type: none"> • Phosphat im Blut und Phosphatausscheidung im Urin^(vi) • Blutglukose und Glukosurie • Serumbikarbonat und Urin-pH^(vii) • Harnsäurekonzentration im Blut und Harnsäureausscheidung im Urin^(viii) • Serum-Kalium und Kaliumausscheidung im Urin 	<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigter proximaler renaler Tubulopathie ohne andere Ursache

- i** eGFR: Verwendung der CKD-EPI-Formel; die verkürzte MDRD-Formel (abbreviated modification of diet in renal disease, aMDRD) oder Cockcroft-Gault-Gleichung (CG) können alternativ verwendet werden, siehe <https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores>
- ii** Serum-Phosphat <0,8 mmol/l oder entsprechend nationalen Grenzwerten; nierenbedingte Knochenerkrankung in Betracht ziehen vor allem bei Erhöhung der alkalischen Phosphatase gegenüber dem Ausgangswert: 25(OH)-Vitamin D und PTH messen.
- iii** UP/C im Spot-Urin detektiert das Gesamteiweiß im Urin, einschließlich Eiweiß glomerulären oder tubulären Ursprungs. Die Urinteststreifenuntersuchung detektiert eine Albuminurie als Marker einer glomerulären Erkrankung und ist ungeeignet, tubuläre Erkrankungen zu detektieren.
- iv** Es ist ungewiss, welche Tests am besten eine TDF-bedingte renale Toxizität unterscheiden. Eine proximale Tubulopathie ist charakterisiert durch Proteinurie, Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypourikämie, renale Azidose, Glukosurie bei normalem Blutzuckerspiegel. Eine Niereninsuffizienz und Polyurie können hinzukommen. Meistens werden nur einige dieser Störungen beobachtet.
- v** Untersuchungen auf tubuläre Proteinurie umfassen retinolbindende Proteine, α 1- oder β 2-Mikroglobulinurie, Cystatin C im Urin, Aminoazidurie.
- vi** Quantifiziert als fraktionelle Ausscheidung von Phosphat (FEPhos): $(\text{PO}_4(\text{Urin}) / \text{PO}_4(\text{Serum}) / (\text{Kreatinin}(\text{Urin}) / \text{Kreatinin}(\text{Serum}))$ in morgendlicher Spot-Urinprobe, gesammelt im Nüchternzustand. Nicht-normal >0,2 (>0,1 wenn Serumphosphat <0,8 mmol/l).
- vii** Serum-Bikarbonat <21 mmol/l und Urin-pH >5,5 sprechen für eine renale tubuläre Azidose.
- viii** Fraktionelle Ausscheidung von Harnsäure (FEHarnsäure): $(\text{Harnsäure}(\text{Urin}) / \text{Harnsäure}(\text{Serum}) / (\text{Kreatinin}(\text{Urin}) / \text{Kreatinin}(\text{Serum}))$ in morgendlicher Spot-Urinprobe, gesammelt im Nüchternzustand. Nicht-normal >0,1.
- * Insbesondere bei eGFR >30 ml/min, es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von TAF bei eGFR \leq 30ml /min vor.

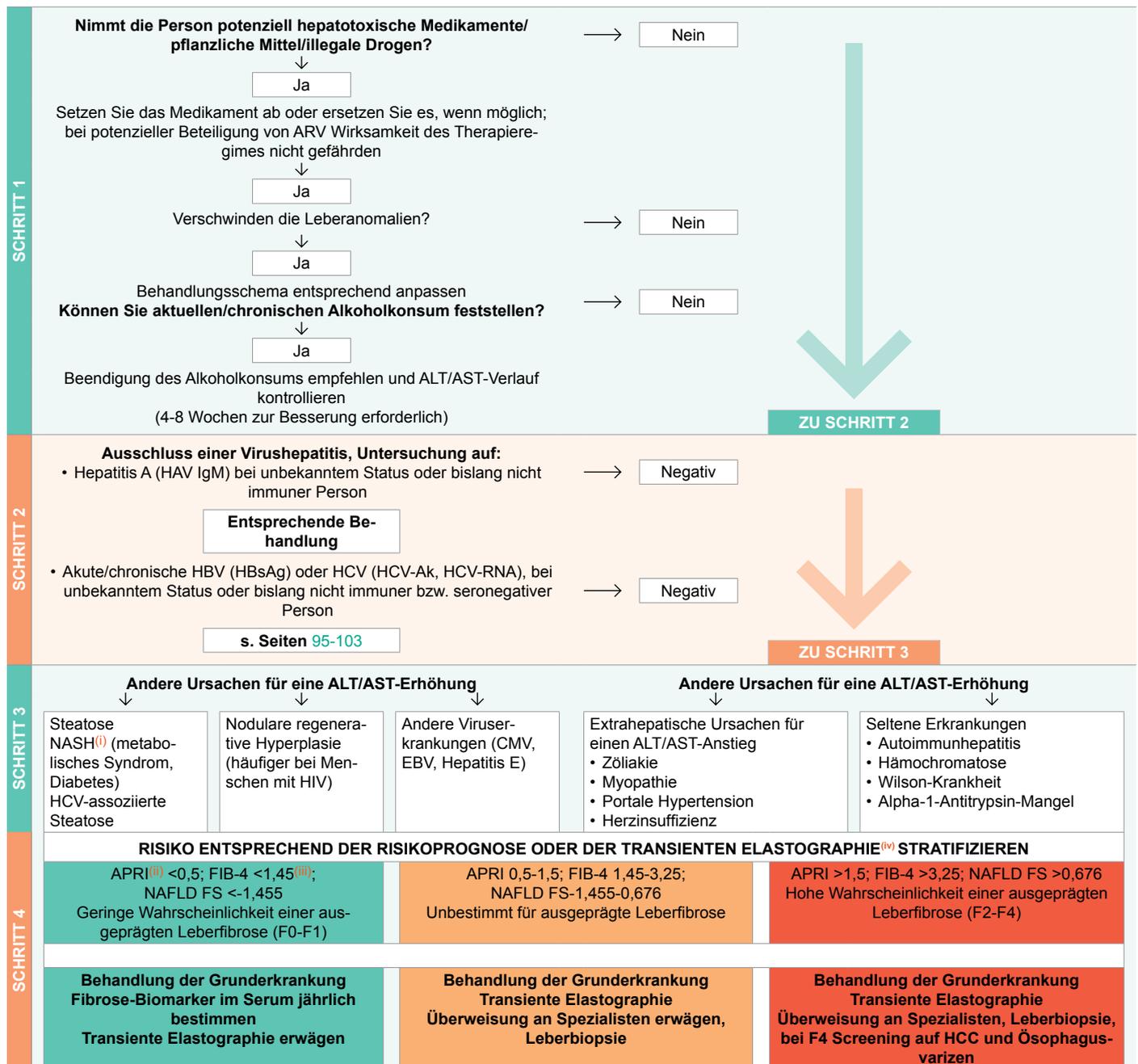
Dosisanpassung von ARV bei eingeschränkter Nierenfunktion

eGFR ⁽ⁱ⁾ (ml/min)						Hämodialyse ⁽ⁱⁱ⁾
	≥50	30-49	10-29	<10		
NRTI						
Einzelpräparate						
ABC⁽ⁱⁱⁱ⁾		300 mg q12h oder 600 mg q24h	keine Dosisanpassung erforderlich			
FTC^(iv)		200 mg q24h	200 mg q48h	200 mg q72h	200 mg q96h	200 mg q96h ^(iv)
3TC^(v)		300 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h ^(vi)	50-25 mg q24h ^(vi)	50-25 mg q24h ^(iv, vi)
TDF^(vii)		300 ^(viii) mg q24h	300 ^(viii) mg q48h	nicht empfohlen (300 ^(viii) mg q72-96h, falls keine Alternative)	nicht empfohlen (300 ^(viii) mg q7d, falls keine Alternative)	300 ^(viii) mg q7d ^(iv)
TAF^(ix, x)			25 ^(xi) mg q24h		keine Daten	begrenzte Daten
ZDV		300 mg q12h	keine Dosisanpassung erforderlich		100 mg q8h	100 mg q8h ^(iv)
Kombinationspräparate						
ABC⁽ⁱⁱⁱ⁾/3TC^(v)		600/300 mg q24h	Einzelpräparate verwenden			
ZDV/3TC		300/150 mg q12h				
ABC/3TC/ZDV		300/150/300 mg q12h				
TAF^(ix)/FTC^(iv)		25 ^(xi) /200 mg q24h		Einzelpräparate verwenden ^(xv)		
TDF^(vii)/FTC^(iv)		300 ^(viii) /200 mg q24h	300 ^(viii) /200 mg q48h	Einzelpräparate verwenden		
NNRTI						
EFV		600 mg q24h	keine Dosisanpassung erforderlich			
ETV		200 mg q12h				
NVP		200 mg q12h				
RPV		25 mg q24h				
TAF^(ix)/FTC^(iv)/RPV		25 ^(xi) /200/25 mg q24h		Einzelpräparate verwenden ^(xv)		
TDF^(vii)/FTC^(iv)/RPV		300 ^(viii) /200/25 mg q24h	Einzelpräparate verwenden			
DOR		100 mg q24h	keine Dosisanpassung erforderlich; <10: keine PK-Daten			
TDF^(vii)/3TC^(v)/DOR		300 ^(viii) /300/100 mg q24h	Einzelpräparate verwenden			
PI^(vii)						
ATV/c		300/150 mg q24h	keine Dosisanpassung erforderlich ^(xiii)			
ATV/r		300/100 mg q24h	keine Dosisanpassung erforderlich ^(xiii)			
DRV/r		800/100 mg q24h 600/100 mg q12h	keine Dosisanpassung erforderlich ^(xiii)			
DRV/c		800/150 mg q24h	keine Dosisanpassung erforderlich ^(xiii)			
TAF^(ix)/FTC^(iv)/DRV/c		10/200/800/150 mg q24h	Einzelpräparate verwenden			
LPV/r		400/100 mg q12h	keine Dosisanpassung erforderlich ^(xiii)			
Andere ART						
RAL		1 x 400 mg Tablette q12h oder 2 x 600 mg Tabletten q24h	keine Dosisanpassung erforderlich ^(xiii)			
DTG		50 mg q24h	keine Dosisanpassung erforderlich ^(xiii)			
3TC^(v)/DTG		300/50 mg q24h	Einzelpräparate verwenden			
ABC⁽ⁱⁱⁱ⁾/3TC^(v)/DTG		600/300/50 mg q24h	Einzelpräparate verwenden ^(xvi)			
RPV/DTG		25/50 mg q24h	keine Dosisanpassung erforderlich ^(xiii)			
TAF^(ix)/FTC^(iv)/BIC		25/200/50 mg q24h	nicht empfohlen (keine PK-Daten für BIC bei eGFR <15 ml/min)			
TAF^(ix)/FTC^(iv)/EVG/c		10/200/150/150 mg q24h	nicht empfohlen ^(xii)			
TDF^(vii)/FTC^(iv)/EVG/c		300 ^(viii) /200/150/150 mg q24h nicht beginnen bei eGFR <70 ml/min	nicht empfohlen			
MVC: ohne gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Inhibitoren^(xiv)		300 mg q12h	keine Dosisanpassung erforderlich ^(xiii)			
MVC: gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Inhibitoren^(xiv)		bei eGFR <80 ml/min 150 mg q24h ^(xiv)				

- i eGFR: Verwendung der CKD-EPI-Formel; die verkürzte MDRD-Formel (abbreviated modification of diet in renal disease, aMDRD) oder Cockcroft-Gault-Gleichung (CG) können alternativ verwendet werden, siehe [https:// www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores](https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores)
- ii Bei kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) kann die Dosierung wie für Hämodialyse verwendet werden. Jedoch variiert die Elimination von Arzneimitteln bei CAPD entsprechend den CAPD Rahmenbedingungen. Daher wird TDM empfohlen.
- iii Das potenzielle kardiovaskuläre Risiko von ABC kann das mit Nierenversagen assoziierte kardiovaskuläre Risiko erhöhen.
- iv Nach Dialyse
- v Große Akkumulation im Körper bei eingeschränkter Nierenfunktion. Die Affinität zur mitochondrialen DNA-Polymerase ist niedrig und eine klinisch relevante Toxizität ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung selten; dennoch ist langfristig eine mitochondriale Toxizität möglich und muss überwacht werden (Polyneuropathie, Pancreatitis, Laktatazidose, Lipodystrophie, metabolische Störungen)
- vi 150 mg Ladedosis
- vii TDF TDF und (geboostete) PI sind mit Nephrotoxizität assoziiert; eine alternative ART sollte bei vorbestehender chronischer Nierenerkrankung, Risikofaktoren für Nierenerkrankung bzw. abnehmender eGFR erwogen werden, siehe [ARV-assoziierte Nephrotoxizität](#) und [Nierenerkrankung: Definition, Diagnose und Behandlung](#)
- viii In einigen Ländern ist TDF als 245 mg (nicht 300 mg) etikettiert um die Menge des Prodrug (Tenofoviridisoproxil) anstatt des Fumaratsalzes (Tenofoviridisoproxilfumarat) anzugeben
- ix Begrenzte klinische Daten zeigen eine begrenzte Akkumulation bei Hämodialyse. Es liegen jedoch keine Langzeitdaten zu Nierenrestfunktion und Knochentoxizität vor. Keine Daten für eGFR <10 ml/min ohne Dialyse
- x Nur für Hepatitis B zugelassen
- xi 10 mg bei gleichzeitiger Gabe mit einem Booster (Hemmung von P-Glykoprotein, P-gp)
- xii TAF/FTC/EVG/c als Kombinationspräparat sollte bei Menschen mit HIV und Nierenerkrankung im Endstadium oder bei chronischer Dialyse generell vermieden werden. TAF/FTC/EVG/c kann jedoch mit Vorsicht eingesetzt werden, wenn anzunehmen ist, dass der potenzielle Nutzen potenzielle Risiken überwiegt. Eine klinische Studie hat die Sicherheit von TAF/FTC/EVG/c bei Menschen mit HIV unter chronischer Dialyse gezeigt [27]
- xiii Begrenzte Daten bei Personen mit Nierenfunktionsstörung; pharmakokinetische Untersuchungen legen die Annahme nahe, dass keine Dosisanpassung erforderlich ist
- xiv Siehe Zusammenfassung der Produkteigenschaften für spezifische Empfehlungen; mit Vorsicht anzuwenden bei eGFR ≤30 ml/min 10 mg bei gleichzeitiger Gabe mit einem Booster (Hemmung von P-Glykoprotein, P-gp)
- xv TAF/FTC und TAF/FTC/RPV als Kombinationspräparat sollten bei Menschen mit HIV und Nierenerkrankung im Endstadium oder bei chronischer Dialyse generell vermieden werden. Diese Kombinationspräparate können jedoch mit Vorsicht eingesetzt werden, wenn anzunehmen ist, dass der potenzielle Nutzen potenzielle Risiken überwiegt.
- xvi ABC/3TC/DTG als Kombinationspräparat sollte bei Menschen mit HIV und Nierenerkrankung im Endstadium oder bei chronischer Dialyse generell vermieden werden. Eine kürzlich veröffentlichte Studie mit Fallserien kam zu dem Ergebnis, dass die Verwendung von ABC/3TC/DTG eine sichere und wirksame Option für Menschen mit HIV unter chronischer Dialyse zu sein scheint [28]

Abklärung und Behandlung von Menschen mit HIV mit ALT/AST-Erhöhung

Identifizieren Sie mögliche Ursachen für erhöhte Leberenzyme unter Verwendung folgender Schritte:



Siehe Seiten 70-71 und 73-74

i Nichtalkoholische Steatohepatitis, siehe [NAFLD](#)

ii APRI, AST/Plättchen-Ratio Index = (AST in IU/l) / (AST Obergrenze des Normalwerts in IU/l) / (Thrombozyten in 10⁹/l)

iii FIB-4 = Alter ([Jahre] x AST [U/l]) / ([Thrombozyten [10⁹/l]] x ALT [U/l]). Für FIB4 mit NAFLD-Ätiologie sind die Cut-off-Werte: <1,30 (niedriges Risiko), >2,67 hohes Risiko. Ein FIB4 Cut-off-Wert von <2,0 sollte bei Personen erwogen werden, die >65 Jahre alt sind

iv [14]

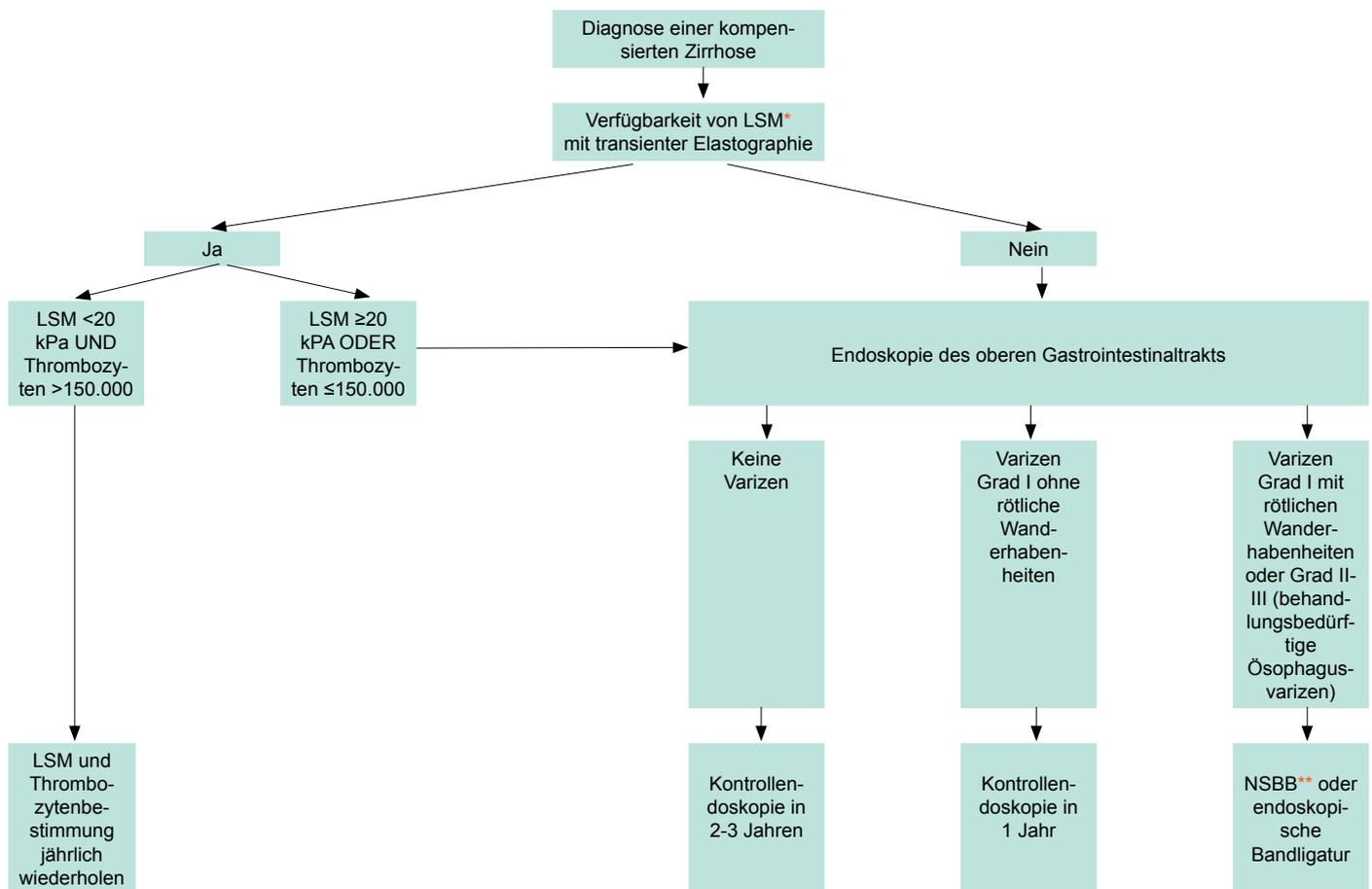
Leberzirrhose: Einteilung und Überwachung

Child-Pugh-Klassifikation des Schweregrads einer Zirrhose

	Punkte ⁽ⁱ⁾		
	1	2	3
Gesamtes Bilirubin, mg/dl (µmol/l)	<2 (<34)	2-3 (34-50)	>3 (>50)
Serumalbumin, g/l (µmol/l)	>35 (>507)	28-35 (406-507)	<28 (<406)
INR	<1,7	1,7-2,20	>2,20
Aszites	nein	leicht/mittelgradig (Ansprechen auf Diuretika)	schwer (Diuretika-refraktär)
Hepatische Enzephalopathie	nein	Stadium I-II (oder medikamentös supprimiert)	Stadium III-IV (oder refraktär)

- i 5-6 Punkte: Stadium A
- 7-9 Punkte: Stadium B
- 10-15 Punkte: Stadium C

Algorithmus: Überwachung von Varizen und Primärprophylaxe



Basierend auf dem Baveno VI Consensus (EASL) und den Leitlinien zu portaler Hypertension (AASLD) [15], [16]

* LSM, liver stiffness measurement, Messung der Lebersteifigkeit

** NSBB, nicht-selektive beta-Blocker z.B. Propranolol 80-160 mg/Tag oder Carvedilol 6,25-50 mg/Tag

Bei Personen mit kompensierter Zirrhose ohne Varizennachweis bei der Screening-Endoskopie sollte die Endoskopie alle 2 Jahre wiederholt werden (bei fortbestehender Leberschädigung oder Begleitumständen wie Adipositas und Alkoholkonsum) oder alle 3 Jahre (wenn sich die Leberschädigung gelegt hat, z.B. nach Viruselimination, bei Alkoholabstinenz)

Die Portalvenendruckmessung durch Bestimmung des Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG) erlaubt die direkte Bestimmung der portalen Hypertension und eine prognostische Stratifizierung von Personen mit kompensierter Zirrhose

HVPG <6 mmHg: keine portale Hypertension

HVPG 6-9 mmHg: portale Hypertension ohne klinische Relevanz

HVPG ≥10 mmHg: klinisch relevante portale Hypertension

Bei der Primär- und Sekundärprophylaxe der Varizenblutung kann durch die Bestimmung des Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG) die Wirksamkeit von beta-Blockern überprüft werden

Leberzirrhose: Behandlung

Die Behandlung von Menschen mit HIV und Zirrhose sollte in Zusammenarbeit mit einem Hepatologen erfolgen. Eher allgemeine Behandlungsempfehlungen werden unten beschrieben
Zu Dosisanpassungen der antiretroviralen Therapie siehe [Dosisanpassung von ARV bei eingeschränkter Leberfunktion](#)
Im Endstadium einer Lebererkrankung (ESLD) kann die Verwendung von EFV das Risiko von ZNS-Symptomen erhöhen.
ART, auch aus anderen Gründen indiziert, bringt einen Netto-Nutzen für Personen mit Zirrhose.
Siehe [Diagnose und Behandlung des hepatorenalen Syndroms \(HRS\)](#)

Behandlung der hypervolämischen Hyponatriämie	Behandlungsstrategie bei hepatischer Enzephalopathie (HE)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Flüssigkeitsrestriktion: 1000-1500 ml/Tag (Verzehr von Brühe nach Belieben erlaubt) 2. Falls Flüssigkeitsrestriktion wirkungslos, Verwendung von oralem Tolvaptan erwägen <ol style="list-style-type: none"> a. Therapiebeginn stationär mit 15 mg/Tag für 3-5 Tage, dann Titrierung auf 30-60 mg/Tag bis zur Normalisierung von Serum-Na; Behandlungsdauer unbekannt (Wirksamkeit/Sicherheit nur in Kurzzeitstudien gezeigt, 1 Monat) b. Serum-Na sollte engmaschig überwacht werden, insbesondere bei Therapiebeginn, Dosisänderung oder Veränderungen des klinischen Zustands c. Ein rascher Anstieg der Serum-Na-Konzentration (>8 mmol/Tag) sollte vermieden werden um einer osmotisch demyelinisierenden Erkrankung vorzubeugen d. Personen können entlassen werden bei stabilen Serum-Na-Konzentrationen ohne Notwendigkeit weiterer Dosisanpassungen 	<p>Allgemeine Behandlung</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Auslösenden Faktor identifizieren und behandeln (GI-Blutung, Infektion, prärenale Azotämie, Obstipation, Sedativa) 2. Kurzfristige (<72 Stunden) Eiweissrestriktion kann bei schwerer HE erwogen werden <p>Spezifische Behandlung</p> <p>Lactulose 30 cm³ p.o. alle 1-2 h bis zur Darmentleerung, dann Dosisanpassung, um 2-3 geformte Stühle pro Tag zu erreichen (meistens 15-30 cm³ p.o. bid)</p> <p>Lactulose-Einlauf (300 cm³ in 1l Wasser) bei Personen, die Lactulose nicht p.o. einnehmen können. Lactulosebehandlung kann beendet werden, sobald die auslösenden Faktoren kontrolliert sind.</p>

Behandlungsstrategie bei unkompliziertem Aszites	
Allgemeine Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Aszites behandeln, nachdem andere Komplikationen behandelt sind • NSAID vermeiden • Prophylaxe mit Norfloxacin (400 mg p.o. qd) bei Personen mit 1) Eiweissgehalt im Aszites von <1,5 mg/dl, 2) Nierenfunktionsstörung (Serum-Kreatinin >1,2 mg/dl, BUN >25 mg/dl), 3) Serum-Na-Konzentration <130mEq/l, oder 4) schweres Leberversagen (Child-Pugh-Score >9 Punkte und Serum-Bilirubin >3 mg/dl)
Spezifische Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Salzrestriktion: 1-2 g/Tag. Liberalisieren falls Restriktion zu Verschlechterung der Nahrungsaufnahme führt • Parazentese mit großvolumiger Drainage als Initialbehandlung nur bei Personen mit Spannungszites • i.v.-Gabe von Albumin (= 6-8 g/l entnommenem Aszites)
Nachsorge und Ziele	<ul style="list-style-type: none"> • Diuretika-Dosis alle 4-7 Tage anpassen • Person mindestens wöchentlich wiegen und während der Dosisanpassung BUN, Serum-Kreatinin und Elektrolyte alle 1-2 Wochen bestimmen • Diuretika-Dosierung verdoppeln bei Gewichtsverlust <2 kg pro Woche und stabilem BUN, Kreatinin und Elektrolyten • Diuretika-Dosierung halbieren oder absetzen bei Gewichtsverlust ≥0,5 kg/Tag oder Abweichungen bei BUN, Kreatinin oder Elektrolyten • Maximale Diuretika-Dosis: Spironolacton (400 mg qd) und Furosemid (160 mg qd)

Ernährung von Personen mit Zirrhose	
<p>Kalorienbedarf</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25-30 Kcal/kg/ Tag bei normalem Körpergewicht <p>Eiweissbedarf</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eiweissrestriktion nicht empfohlen (s. oben für Ausnahme bei HE) 	<ul style="list-style-type: none"> • Art: reich an verzweigt-kettigen (nicht aromatischen) Aminosäuren • Einige Studien belegen, dass parenterale Proteine ein geringeres Risiko für Enzephalopathie haben, da sie nicht von Darmbakterien in NH₃ umgewandelt werden <p>Mikronährstoffe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mg und Zn

Analgesie bei Personen mit Leberinsuffizienz	
<ul style="list-style-type: none"> • Acetaminophen kann verwendet werden; Vorsicht bei der täglichen Dosis (max. 2 g/Tag). • NSAID sind allgemein zu vermeiden, sie prädisponieren Personen mit Zirrhose für gastrointestinale Blutungen. Bei Personen mit dekompensierter Zirrhose besteht das Risiko einer NSAID-induzierten Niereninsuffizienz. 	<ul style="list-style-type: none"> • Analgetika vom Opiattyp sind nicht kontraindiziert, aber müssen bei Personen mit hepatischer Enzephalopathie mit Vorsicht angewendet werden.

Screening auf hepatozelluläres Karzinom (HCC)	
<ul style="list-style-type: none"> • Ein HCC-Screening ist bei allen Menschen mit HIV, Zirrhose und HBV- oder HCV-Koinfektion indiziert (auch wenn die HCV-Infektion geheilt und die HBV-Replikation medikamentös unterdrückt ist), wenn eine Behandlungsmöglichkeit für HCC besteht. Auch wenn die Kosteneffizienz eines HCC-Screenings bei Menschen mit HIV und F3-Fibrose unklar ist, kann doch auf der Basis individueller Risikobeurteilung eine Überwachung erwogen werden https://easl.eu/publication/easl-clinical-practice-guidelines-management-of-hepatocellular-carcinoma/ • Bei HBV-positiven Nicht-Zirrhotikern sollte das HCC-Screening den aktuellen EASL Leitlinien folgen. Risikofaktoren für HCC sind in dieser Gruppe Personen mit Familienanamnese von HCC, Ethnizität (Asiaten, Afrikaner), HDV und ein Alter >45 Jahre. Die EASL Leitlinien schlagen zur Beurteilung des HCC-Risikos bei Kaukasern die Verwendung des PAGE-B Score vor, dieser Score wurde jedoch noch nicht für Menschen mit HIV validiert, s. Seiten 8, 52 und 95. Tabelle mit Cut-off-Werten für Fibrose, s. Seite 102 • Ultraschall alle 6 Monate, mit oder ohne AFP. Alpha-Fetoprotein ist wegen niedriger Sensitivität und Spezifität ein suboptimales Überwachungsinstrument 	

Zeitpunkt für die Überweisung zur Lebertransplantation Am besten früh überweisen, da die Krankheit rasch fortschreitet	
= MELD [®] -Score 10-12 (Aufnahme auf die Transplantationsliste bei 15) Dekompensierte Zirrhose (mindestens eine der folgenden Komplikationen)	
<ul style="list-style-type: none"> • Aszites • Hepatische Enzephalopathie • Varizenblutung • Spontane bakterielle Peritonitis • Hepatorenales Syndrom • Hepatopulmonales Syndrom • NASH-bedingte Zirrhose⁽ⁱⁱ⁾ • Hepatozelluläres Karzinom (HCC) Siehe Organtransplantation bei Menschen mit HIV	

- Die Einheit sowohl für Serum-Kreatinin als auch für Serum-Bilirubin ist mg/dl.
MELD-Score = 10 {0,957 Ln (Serum-Kreatinin (mg/dl)) + 0,378 Ln (gesamtes Bilirubin (mg/dl)) + 1,12 Ln (INR) + 0,643}, siehe <http://www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older/>
- Insbesondere bei Stoffwechseldekompensation

Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)

Die Prävalenz der NAFLD ist höher bei Menschen mit HIV als in der Allgemeinbevölkerung (30-40% in den USA) [17]. Bei beinahe der Hälfte der Menschen mit HIV, die wegen unklarer Abweichungen bei Leberfunktionstests untersucht werden, wird eine NAFLD gefunden. Die Diagnose der NAFLD erfordert den Ausschluss sowohl von sekundären Ursachen als auch eines täglichen Alkoholkonsums von $\geq 30g$ bei Männern bzw. $\geq 20g$ bei Frauen.

Klinisches Spektrum einer NAFLD

Oft vergesellschaftet mit Komponenten des metabolischen Syndroms:

NAFLD ist definiert als:

- hepatische Steatose mit Beteiligung von $>5\%$ der Hepatozyten
- oft vergesellschaftet mit Komponenten des metabolischen Syndroms
- Ausschluss sowohl von sekundären Ursachen als auch einer alkoholischen Fettleber definiert als tägliche Alkoholkonsum von $\geq 30g$ bei Männern bzw. $\geq 20g$ bei Frauen.

Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)

- Frühe NASH: keine oder geringgradige (F0-F1) Fibrose
- Fibrotische NASH: mittelgradige ($\geq F2$) oder hochgradige ($\geq F3$, septenbildende) Fibrose
- NASH-Zirrhose (F4)
- HCC (kann in Abwesenheit einer Zirrhose und ohne histologischen Nachweis von NASH auftreten)

Häufigste Begleiterkrankungen

- Alkoholische Fettlebererkrankung (AFLD)
- Medikamenteninduzierte Fettlebererkrankung
- HCV-associated fatty liver (GT 3)

Bei ARV-Medikamenten zu berücksichtigen

- Lipidneutrale Kombinationen bei Personen mit Risiko für oder mit NAFLD erwägen

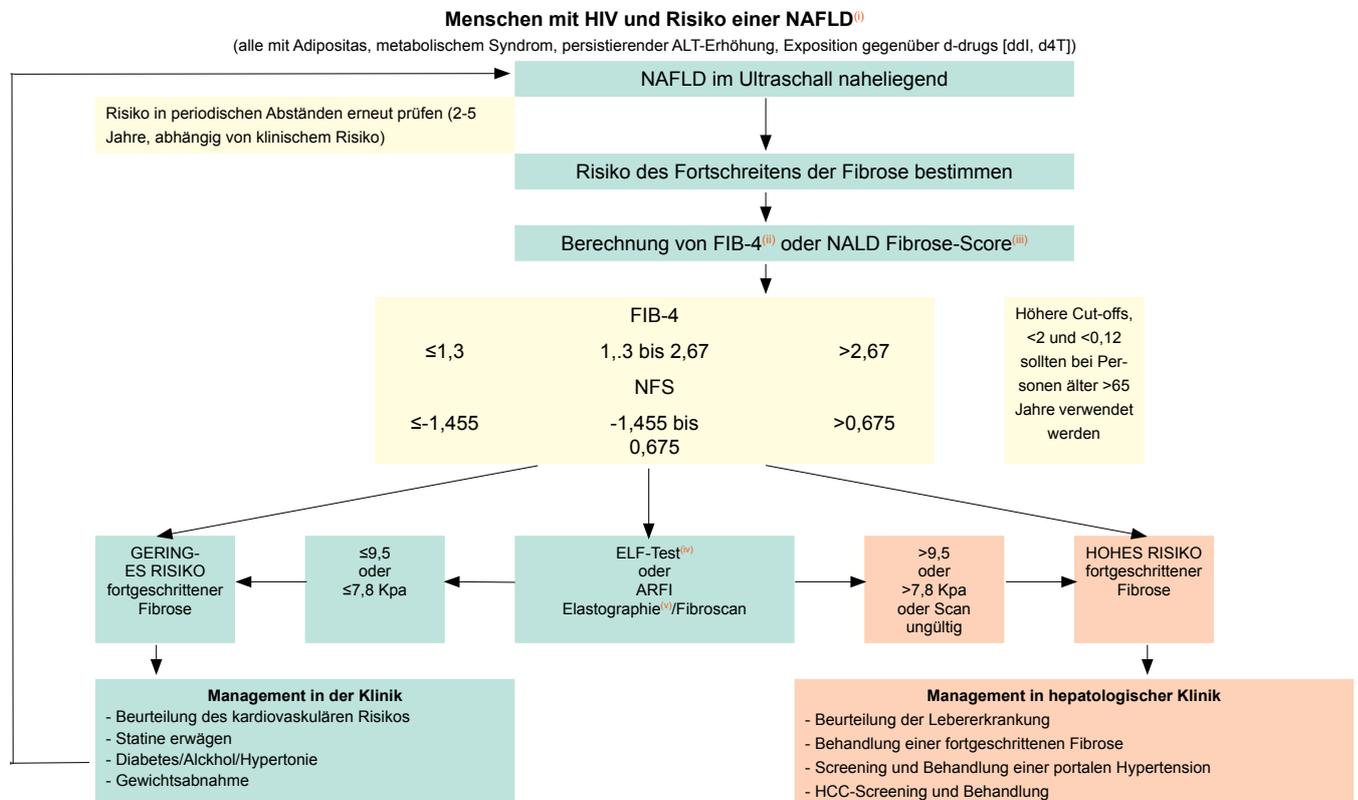
Diagnose

- Ultraschall ist das bevorzugte bildgebende First-line-Verfahren bei NAFLD.
- Wenn bildgebende Verfahren nicht verfügbar oder nicht anwendbar sind, sind Biomarker im Serum und Scores eine diagnostische Alternative.
- Falls verfügbar, kann in Zentren mit der entsprechenden Erfahrung der durch eine transiente Elastographie gemessene "controlled attenuation parameter" zur Diagnose einer HIV-assoziierten NAFLD herangezogen werden, auch wenn optimale Cut-off-Werte noch nicht etabliert sind.
- Eine quantitative Bestimmung von Leberfett kann nur durch eine 1H-Magnetresonanztomographie (1H-MRS) und MRT bestimmte „proton density fat-fraction“ (MRI-PDFF) erfolgen. Dieses Verfahren ist von Nutzen in klinischen Studien und experimentellen Untersuchungen, aber es ist teuer und nicht für den klinischen Alltag empfohlen.
- NASH muss mittels einer Leberbiopsie diagnostiziert werden, die eine Steatose, Ballonierung von Hepatozyten und lobuläre Entzündung nachweist.

Behandlung einer NAFLD

- Lebensstiländerungen und Gewichtsreduktion sind die Eckpfeiler der Therapie
- Restriktionen in der Ernährung **PLUS** schrittweise Steigerung des aeroben Trainings und des Resistenztrainings: kalorische Beschränkung (500-1000 /Tag) mit dem Ziel eines Gewichtsverlusts von 7-10% bei Personen mit Stammfettsucht und/oder Übergewicht; 150-200 min/Woche in 3-5 Sitzungen aerobe körperliche Übungen von moderater Intensität
- Eine Pharmakotherapie sollte Personen mit NASH vorbehalten bleiben, insbesondere mit mittelgradiger ($\geq F2$) Fibrose, sowie Personen mit weniger schwerer Erkrankung, aber einem höheren Progressionsrisiko (z.B. bei Diabetes, metabolischem Syndrom, persistierender ALT-Erhöhung, ausgeprägter nekroinflammatorischer Aktivität).
- Management und Behandlung der NASH sollten mit einem Hepatologen diskutiert werden. Zu den Optionen mit nachgewiesener Wirksamkeit gehören Pioglitazon, Vitamin E und Adipositas-Chirurgie, auch wenn noch keine spezifischen Studien bei HIV-Infektion vorliegen

Flussdiagramm zu Beurteilung und Beobachtung des Schweregrads der Erkrankung bei Verdacht auf NAFLD und metabolischen Risikofaktoren



Diese Empfehlungen sind weitgehend angelehnt an die EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity [18]

ⁱ NAFLD, Non-alcoholic fatty liver disease, nichtalkoholische Fettlebererkrankung

ⁱⁱ $FIB-4 = \text{Alter (Jahre)} \times \text{AST [U/l]} / (\text{Thrombozyten} [10^9/l] \times \text{ALT [U/l]})$

ⁱⁱⁱ $NFS = -1,675 + 0,037 \times \text{Alter (Jahre)} + 0,094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1,13 \times \text{gestörte Nüchternblutglukose/Diabetes mellitus}^{(iv)} (\text{ja}=1/\text{nein}=0) + 0,99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0,013 \times \text{Thrombozyten (x10}^9) - 0,66 \times \text{Albumin (g/dl)}$

^{iv} ELF™ Test, Der Enhanced Liver Fibrosis Test ist eine Blutuntersuchung, die eine Abschätzung der Schwere einer Leberfibrose durch Messung von Hyaluronsäure, Procollagen III N-Terminal Propeptide (PIIINP) und TIMP-1 (Tissue inhibitor of metalloproteinase 1) erlaubt

^v ARFI Elastographie, Acoustic Radiation Force Impulse

Diagnose und Behandlung des hepatorenenalen Syndroms (HRS)

Diagnose	<p>Ein HRS ist in Betracht zu ziehen bei Menschen mit HIV und mit Zirrhose und Aszites und einem Kreatininwert von >1,5 mg/dl. Es ist eine Ausschlussdiagnose. Bevor die Diagnose gestellt werden kann, müssen folgende Erkrankungen ausgeschlossen bzw. behandelt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis (mikrobiologische Kulturen aus unterschiedlichen Kompartimenten erforderlich) • Volumenverlust (Blutung, Diarrhoe, gesteigerte Diurese) • Vasodilatoren • Organisches Nierenversagen (Urinsediment; Ultraschalluntersuchung der Nieren) <p>Diuretika sollten abgesetzt werden und Albumin i.v. als Volumenexpander gegeben werden. Falls die Niereninsuffizienz dennoch weiterhin besteht, ist ein HRS zu diagnostizieren.</p>		
Empfohlene Therapie	<p>Lebertransplantation (Priorität abhängig vom MELD-Score, s. Seite 71). Für Personen auf der Transplantationsliste sollte der MELD-Score täglich aktualisiert und dem Transplantationszentrum mitgeteilt werden, siehe Organtransplantation bei Menschen mit HIV</p>		
Alternative (Überbrückungsbehandlung)	Vasokonstriktoren	Octreotid	100-200 µg s.c. tid → Ziel ist der Anstieg des mittleren arteriellen Drucks um 15 mmHg
		+ Midodrin	5-15 mg p.o. tid
		oder Terlipressin	0,5-2,0 mg i.v. alle 4-6 Stunden
	und Albumin i.v. (beides für mindestens 7 Tage)		50-100 g i.v. qd

Dosisanpassung von ARV bei eingeschränkter Leberfunktion

NRTI	
ABC	Child-Pugh Stadium A: 200 mg bid (orale Lösung verwenden) Child-Pugh Stadium B oder C: kontraindiziert
FTC	keine Dosisanpassung
3TC	keine Dosisanpassung
TAF	keine Dosisanpassung
TAF/FTC	keine Dosisanpassung
TDF	keine Dosisanpassung
TDF/FTC	keine Dosisanpassung
ZDV	Dosisreduzierung um 50% oder Verdopplung des Einnahmeintervalls bei Child-Pugh Stadium C
NNRTI	
EFV	keine Dosisanpassung; mit Vorsicht anzuwenden bei Personen mit Leberfunktionsstörung
TDF/FTC/EFV	keine Dosisanpassung; mit Vorsicht anzuwenden bei Personen mit Leberfunktionsstörung
ETV	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten
NVP	Child-Pugh Stadium B oder C: kontraindiziert
RPV	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten
TAF/FTC/RPV	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten
TDF/FTC/RPV	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten
TDF/3TC/DOR	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten

DOR	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten
PI	
ATV	Child-Pugh Stadium A: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium B: 300 mg qd (ungeboosted) Child-Pugh Stadium C: keine Dosisanpassung
ATV/c	Child-Pugh Stadium A: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium B oder C: nicht empfohlen
COBI	siehe Empfehlungen für den Haupt-PI
DRV	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: nicht empfohlen
DRV/c	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: nicht empfohlen
TAF/FTC/DRV/c	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: nicht empfohlen
LPV/r	keine Dosisempfehlungen; mit Vorsicht anzuwenden bei Personen mit Leberfunktionsstörung
RTV	siehe Empfehlungen für den Haupt-PI
FI	
ENF	keine Dosisanpassung
CCR5-Inhibitor	
MVC	Keine Dosisempfehlungen. Konzentrationen sind wahrscheinlich erhöht bei Personen mit Leberfunktionsstörung
INSTI	
RAL	keine Dosisanpassung
EVG	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten
DTG	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten
BIC	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten, nicht empfohlen
TAF/FTC/EVG/c	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten
TDF/FTC/EVG/c	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten
ABC/3TC/DTG	Einzelpräparate verwenden und diesbezügliche Dosisanpassungen beachten
TAF/FTC/BIC	Child-Pugh Stadium A oder B: keine Dosisanpassung Child-Pugh Stadium C: keine Daten

Hinweis: Da die klinischen Erfahrungen mit Dosisanpassungen bei Leberfunktionsstörung sehr begrenzt sind, ist eine Indikation für TDM gegeben.

Lipoatrophie und Adipositas: Prävention und Behandlung

Lipoatrophie	
Prävention <ul style="list-style-type: none">• d4T und ZDV vermeiden, vorsorglich Umstellung auf andere ARV. Ein Nutzen bei Umstellung anderer ARV ist nicht erwiesen.• Übermäßigen Gewichtsverlust durch Diät oder Bewegung vermeiden.• Bei ART-naïven Personen nimmt das Fett an den Extremitäten normalerweise zu bei Beginn einer ART, die kein d4T oder ZDV enthält, was ein Ansprechen im Sinne einer "Rückkehr zur Gesundheit" widerspiegelt.	Behandlung <ul style="list-style-type: none">• Modifikation der ART: Umstellung weg von d4T oder ZDV<ul style="list-style-type: none">– Zunahme des Fettgewebes an den Extremitäten insgesamt ~400-500 g/ Jahr (in den ersten beiden Jahren)– Risiko der Toxizität neuer Medikamente, siehe Nebenwirkungen von ARV und Medikamentenklassen• Chirurgische Intervention<ul style="list-style-type: none">– Zur kosmetischen Verbesserung nur bei (fazialer) Lipoatrophie geboten

i Siehe Online-Video-Vorlesung [CVD, CKD and Endocrinology](#) aus dem EACS-Online-Kurs Clinical Management of HIV.

Adipositas

Definition:

Body-Mass-Index (BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$

Ebenfalls wenn Körperfett $>25\%$ (Männer) oder $>33\%$ (Frauen) bei Personen mit geringer Muskelmasse

Der Taillenumfang ist ein Indikator für abdominales Fett und ein brauchbarer Prädiktor für kardiometabolische Erkrankungen. Cut-off-Punkte, die auf ein höheres kardiometabolisches Risiko hinweisen, sind $>88 \text{ cm}$ bei Frauen und $>102 \text{ cm}$ bei Männern. Natürlicherweise haben Menschen unterschiedlicher Ethnien einen unterschiedlichen Körperbau und unterschiedliche Proportionen. Asiaten haben einen natürlich schlankeren, zierlichen Körperbau, daher sind die Cut-off-Punkt des Taillenumfangs für Japaner, Chinesen und südasiatische Menschen niedriger als für Kaukasier.

Die Ausdehnung des viszeralen Fettgewebes (Visceral adipose tissue VAT area) auf $\geq 130 \text{ cm}^2$ ist ein validierter Schwellenwert für einen Anstieg des kardiometabolischen Risikos.

Konsequenzen:

Nicht nur ein kosmetisches Problem

Schlechtere Ergebnisse bei Operationen und akuten Infektionen (z.B. Pneumonie, Influenza)

Erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus, Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankung, bestimmte Krebsformen, obstruktive Schlafapnoe, Cholelithiasis, erektile Dysfunktion, nichtalkoholische Fettlebererkrankung, Osteoarthritis und Depression

Mitwirkende Faktoren:

Höheres Alter

Sitzende Lebensweise

Aufnahme von überschüssigen oder minderwertigen Kalorien (z.B. saturierte Fette, verarbeitete Zucker)

Exzessiver Alkoholkonsum

Bestimmte Arzneimittel (z.B. psychotrope Medikamente, Steroide, Antidiabetika)

Endokrine Störungen (z.B. GH-Mangel, Hypothyreose, Cushing-Syndrom, Hypogonadismus)

Beurteilung:

Gewicht, Taillenumfang und BMI, s. Seite [53](#)

Lipide nüchtern und Nüchternblutzucker, s. Seiten [54](#), [58](#) und [60](#)

Behandlung von Fettstoffwechselstörungen, s. Seite [60](#)

Beurteilung einer NAFLD, s. Seite [72](#)

Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, s. Seite [54](#)

Ziel:

Ein Ziel von 5% Gewichtsverlust gegenüber dem Ausgangsgewicht kann sich vorteilhaft auf adipositasbedingte Komorbiditäten auswirken.

Behandlung:

Strukturierte Bewegung

Diätetische Intervention

Es liegen keine Daten zu ART-Umstellung vor

Behandlung von Grund- oder Begleiterkrankungen

Verschiedene Medikamente sind zur Behandlung der Adipositas zugelassen (z.B. Orlistat, Phentermin/Topiramate, Lorcaserin, Naltrexon/Bupropion, Liraglutid); sie sollten jedoch von einem Endokrinologen oder Adipositas-Experten verschrieben werden. Alle diese Medikamente können Nebenwirkungen und Wechselwirkungen mit ART haben.

Adipositaschirurgische Eingriffen können bei Personen mit einem BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ oder $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ und Adipositas-assoziierten Komorbiditäten erwogen werden, falls sie sich als refraktär gegenüber ernsthaften Versuchen der Lebensstiländerung erweisen; sie sollten durch ein etabliertes, von Spezialisten geleitetes Adipositasprogramm koordiniert werden. Nach adipositaschirurgischen Eingriffen Medikamentenspiegelbestimmung (TDM) und Dosisanpassungen erwägen.

Eine Operation nur aus kosmetischen Gründen kann bei lokalisierten Lipomen und dorsozervikalen Fettansammlungen in Betracht gezogen werden.

Hyperlaktatämie und Laktatazidose: Diagnose, Prävention und Behandlung

Risikofaktoren	Prävention/Diagnose	Symptome
<ul style="list-style-type: none"> • HCV/HBV-Koinfektion • Verwendung von Ribavirin • Lebererkrankung • Niedrige CD4-Zellzahl • Schwangerschaft • weiblich • Adipositas 	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Routineüberwachung von Serum-Laktat-Spiegeln wird nicht empfohlen - sie erlaubt keine Vorhersagen zum Risiko einer Laktatazidose • Bestimmung von Serum-Laktat, Bikarbonat und arteriellen Blutgasen + pH ist bei Symptomen angezeigt, die auf eine Hyperlaktatämie deuten • Engmaschige Überwachung auf Symptome bei Vorliegen von mehr als 1 Risikofaktor 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperlaktatämie: unerklärte Übelkeit, Bauchschmerzen, Hepatomegalie, erhöhte ALT und/oder AST, Gewichtsverlust • Azidämie: motorische Schwäche, Dyspnoe, Arrhythmien • Symptome wie bei Guillain-Barré-Syndrom

Behandlung

Serum-Laktat (mmol/l)	Symptomê	Vorgehen
>5 ⁽ⁱ⁾	Ja/Nein	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung unter standardisierten Bedingungen wiederholen, um arteriellen pH-Wert und Bikarbonatwerte zu erhalten bzw. zu bestätigen⁽ⁱ⁾ • Bei Bestätigung andere Ursachen ausschließen <ul style="list-style-type: none"> – Arterieller pH ↓ und/oder Bikarbonat ↓⁽ⁱ⁾: NRTI absetzen – Arterieller pH und/oder Bikarbonat normal: Umstellung von hochrisikanten NRTI zu NRTI mit niedrigerem Risiko erwägen und sorgfältig überwachen ODER NRTI absetzen
2-5	Ja	Andere Ursachen ausschließen; falls keine anderen Ursachen: aufmerksame Nachbeobachtung ODER Umstellung von hochrisikanten NRTI zu NRTI mit niedrigerem Risiko erwägen ODER NRTI absetzen
2-5	Nein	Untersuchung wiederholen Bei Bestätigung aufmerksame Nachbeobachtung
<2		<2 Keine weiteren Maßnahmen

ⁱ Eine Laktatazidose ist ein seltenes, aber lebensbedrohliches Ereignis, das üblicherweise mit Symptomen einhergeht; hohes Risiko bei Serum-Laktatwerten von >5 und insbesondere von >10 mmol/l.

Behandlung einer Laktatazidose (unabhängig von den Serum-Laktatwerten)

Stationäre Aufnahme der Person. NRTI absetzen. Intravenöse Flüssigkeitszufuhr. Vitamine können supplementiert werden (Vitamin-B-Komplex forte 4 ml bid, Riboflavin 20 mg bid, Thiamin 100 mg bid; L-Carnitin 1000 mg bid), jedoch ist der Nutzen nicht erwiesen.

Reisen

Allgemeine Vor-sichtsmaßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> • Reisen aufschieben, bis der Gesundheitszu-stand stabil und die Therapie etabliert ist • Rezepte und Arztbrief für Notfälle mitgeben • Ärztliche Bescheinigung für Einfuhr persönli-cher Medikamente/Spritzen • Antiretrovirale Medikamente zwischen Aufgabe-gepäck und Handgepäck aufteilen • Vorsicht vor gefälschten Arzneimitteln
ART	<ul style="list-style-type: none"> • Einnahmezeiten beim Wechsel von Zeitzone eibehalten (z.B. 23:00 Ortszeit), bei Flügen ost-wärts verkürzt sich der Abstand zur nächsten Dosis
Erhöhte Anfälligkeit von Menschen mit HIV berücksichtigen⁽ⁱ⁾	<p>1. Lebensmittelhygiene beachten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Besonders wichtig für Reisende, die Freunde und Verwandte besuchen • Bakterielle Enterokolitis z.B. durchfallauslösende <i>E. coli</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i> • Opportunistische Darmparasitosen Cryptosporidium, Cyclospora, Cystoisospora, Microsporidia <p>2. Insektenstiche verhindern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Repellents (Diethyltoluamid, DEET ≥30%), Kleidung mit Insektizid behandeln (Permethrin) • Unter Moskitonetz schlafen • Malaria-Chemoprophylaxe/notfallmäßige • Stand-by-Therapie⁽ⁱⁱ⁾ • Gelbfieber, s. Seite 79 • Leishmaniasis <p>Vorsicht vor Sandfliegen (Hunde)</p>

Hinweise zu Reisebeschränkungen siehe <http://www.hivtravel.org>

- i Höhere intestinale Anfälligkeit infolge HIV-assoziiertes Zerstörung von GALT und niedriger CD4-Zellzahl. Schwerer Verlauf einer Malaria bei CD4-Zellzahl <350 Zellen/μl
- ii Entsprechend dem Malariarisiko am Reiseziel und den nationalen Richtlinien ist die Adhärenzberatung besonders wichtig für Personen, die Freunde und Verwandte besuchen. Siehe [Wechselwirkungen zwischen Malariamitteln und ARV](#)

Wechselwirkungen zwischen Malariamitteln und ARV

Malariamittel	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
First- und Second-Line-Medikamente	Amodiaquin	↑	↑	↔	↑	↑	↔	↑ ^a	↓?	↓29% ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Artemisinin	↑	↑	↑	↑	↑	D	↓	↓D	↓D	D	D	D	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Atovaquon	↔	↓10%	↔	↓ ^b	↓74% ^b	↔	↓75% ^b	↓E55% ^b	↓ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Chloroquin	↔ ^{c,d}	↔ ^{c,d}	↔ ^d	↔ ^d	↔ ^{c,d}	↔	↔ ^e	↔ ^f	↔ ^f	↔ ^g	↔	↔	↔	↔ ^d	↔	↔	↔	↔	↔
	Clindamycin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	doxycyclinD	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓?	↓?	↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Lumefantrin	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑175%	↑382% ^c	↔	↓~40%	↓	↓D46%	↔ ^g	↔	↔	↑10%	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Mefloquin	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↓28% ^c	↔	↓	↓	↓	↔ ^g	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Piperaquin	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	↑ ^c	E	↓	↓	↓	E ^g	E	E	↔	↑ ^c	↔	↔	↔	↔	↔
	Primaquin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^h	↔ ^h	↔ ^h	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Proguanil	↔	↓41% ^b	↔	↓ ^b	↓38% ^b	↔	↓44% ^b	↓E55% ^b	↓ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Pyrimethamin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	E	↔
	Chinin (Quinin)	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↓56% ^c	↔	↓	↓	↓	↔ ^g	E	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Sulfadoxin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	E	↔

Farblegende

- keine klinisch relevante Wechselwirkung erwartet
- diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden
- potenziell klinisch relevante Wechselwirkung, die eine engmaschigere Überwachung, Anpassung der Dosis oder des Verabreichungszeitpunkts erforderlich machen kann
- potenzielle Wechselwirkung, wahrscheinlich schwach ausgeprägt. Zusätzliche Maßnahmen, Überwachung oder Dosisanpassung sind wahrscheinlich nicht erforderlich

Legende

- ↑ potenziell erhöhte Exposition des Malariamittels
- ↓ potenziell erniedrigte Exposition des Malariamittels
- ↔ Kein wesentlicher Effekt
- D potenziell erniedrigte ARV-Exposition
- E potenziell erhöhte ARV-Exposition

ATV/c Atazanavir koformuliert mit COBI (300/150 mg qd)
 DRV/c Darunavir koformuliert mit COBI (800/150 mg qd)

Die Zahlen beziehen sich auf eine erhöhte oder erniedrigte AUC, wie in Arzneimittelwechselwirkungsstudien beobachtet.

Wechselwirkungen mit ZDV

Amodiaquin, Atovaquon, Primaquin, Pyrimethamin, Sulfadoxin (potenziell additive Hämatoxizität)

Hinweise

- a** Hepatotoxizität
- b** Einnahme mit reichlich fetthaltiger Mahlzeit, Dosiserhöhung erwägen
- c** EKG-Monitoring wird empfohlen
- d** Chloroquin-Konzentrationen können steigen, aber in Maßen. Keine Dosisanpassung erforderlich, Toxizität überwachen
- e** Chloroquin-Konzentrationen können steigen oder sinken. Keine Dosisanpassung erforderlich, aber Toxizität und Wirksamkeit überwachen
- f** Chloroquin-Konzentrationen können sinken, aber in Maßen. Keine Dosisanpassung erforderlich, Wirksamkeit überwachen
- g** beide Medikamente können zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen (Rilpivirin nur in supratherapeutischen Dosen)
- h** Anstieg hämatotoxischer Metabolite

Weitere Information

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Impfungen

<ul style="list-style-type: none"> • Impfungen erfolgen nach den nationalen Impfpfehlungen für die gesunde Allgemeinbevölkerung, vorzugsweise nach Erreichen der Virussuppression und einer Immunrestitution (CD4-Zellzahl >200 Zellen/µl). • Eine Wiederholung von Impfungen, die bei einer CD4-Zellzahl <200 Zellen/µl (<14%) oder Virämie durchgeführt wurden, sollte erwogen werden, sobald eine entsprechende Immunrestitution erreicht wurde (HIV-VL unter der Nachweisgrenze und CD4-Zellzahl >200 Zellen/µl). • Impfansprechraten können bei Menschen mit HIV deutlich niedriger sein (u.a. geringere Serokonversionsraten, schnellerer Titerabfall), daher sollte nicht nach einem Schnellimpfschema geimpft werden und die Bestimmung von Antikörper-Titern zur Beurteilung der Wirksamkeit erwogen werden, falls bei CD4-Zellzahl <200 Zellen/µl oder bei nicht supprimierter Virämie geimpft wurde (z.B. Tollwut, Frühsommer-Meningoenzephalitis [FSME], HAV, Meningokokken) • Polysaccharid-Impfstoffe sollten vermieden werden. • Für Hintergrunddaten siehe http://www.bhiva.org/vaccination-guidelines.aspx 	<ul style="list-style-type: none"> • Attenuierte Lebendimpfstoffe⁽ⁱ⁾ (zusätzlich zu den Anwendungsbeschränkungen in der Allgemeinbevölkerung): <ul style="list-style-type: none"> • Varicella, Masern, Mumps, Röteln (Rubeola), Gelbfieber Kontraindiziert bei CD4-Zellzahl <200 Zellen/µl (14%) und/oder AIDS. Unvollständiger Schutz nach Impfung bei nicht supprimierter Virämie. • Oraler Typhuslebensimpfstoff Kontraindiziert bei CD4-Zellzahl <200 Zellen/µl (14%); inaktivierten parenteralen Typhus-Polysaccharid-Impfstoff verwenden; vorzugsweise bei einer CD4-Zellzahl >200 Zellen/µl (>14%)
--	--

Infektion	Impfrationale bei Menschen mit HIV	Anmerkungen
Influenza-Virus	häufigeres Auftreten von Pneumonien. Ausdrücklich empfohlen für alle Menschen mit HIV	Jährlich
Humanes Papilloma-Virus (HPV)	Infektionsrisiko und -wege wie bei HIV. Häufigeres Auftreten von Zervix- und Analkarzinom	Impfung mit 3 Dosen für alle Menschen mit HIV im Alter zwischen 9 und 40 (Kostenübernahme durch Krankenkassen variiert in verschiedenen Staaten je nach Alter, Geschlecht und sexueller Orientierung). Verwendung des neunvalenten Impfstoffs, wenn verfügbar. Personen mit höhergradiger zervikaler Dysplasie können von einer vollständigen Impfung zur sekundären Prävention profitieren.
Hepatitis B Virus (HBV)	Infektionsrisiko und -wege wie bei HIV. HIV beschleunigt den Verlauf einer Lebererkrankung.	Impfung wenn seronegativ. Wiederholungsimpfungen, bis anti-HBs-Antikörper ≥ 10 IE/l / ≥ 100 IE/l (entsprechend den nationalen Empfehlungen). Um ≥ 100 IE/l bei Non-Respondern zu erreichen, 3 Wiederholungsimpfungen falls anti-HBs <10 IE/l, 1 Wiederholungsimpfung bei anti-HBs <100 IE/l ⁽ⁱⁱ⁾ ; eine Verdopplung der Dosis (40 µg) ist insbesondere bei niedriger CD4-Zellzahl und hoher HIV-VL zu erwägen. S. Seite 95
Hepatitis A Virus (HAV)	je nach Risikoprofil (Reisen, MSM, IVD, aktive Hepatitis-B- oder C-Infektion, chronische Lebererkrankung)	Impfung wenn seronegativ. Eventuell Antikörper-Titer bei Personen mit hohem Risiko überprüfen. Schwächere Immunantwort bei Verwendung von Hepatitis-A-/B-Kombinationsimpfstoff zu erwarten. S. Seite 95
<i>Neisseria meningitidis</i>	je nach Risikoprofil (Reisen, enge Kontakte zu Kindern, MSM)	Konjugierten 4-valenten Impfstoff ⁽ⁱⁱⁱ⁾ verwenden falls verfügbar (2 Dosen im Abstand von 1-2 Monaten). Bei anhaltender Exposition alle 5 Jahre Auffrischungsimpfung. Der Polysaccharidimpfstoff wird nicht mehr empfohlen.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	häufigeres Auftreten invasiver Erkrankung mit schwererem Verlauf. Ausdrücklich empfohlen für alle Menschen mit HIV	Eine Dosis 13-valenter Konjugatimpfstoff ⁽ⁱⁱⁱ⁾ (CPV-13) für alle Menschen mit HIV, also auch bei Vorimpfung mit PPV-23-Polysaccharid-Impfstoff. Keine generelle Empfehlung für eine Booster-Impfung. In einigen nationalen Empfehlungen wird eine Dosis PPV-23 im Abstand von mindestens 2 Monaten nach einer CPV-13-Impfung für alle Menschen mit HIV erwogen.
Varicella Zoster Virus (VZV)	häufigeres Auftreten und schwererer Verlauf sowohl von Windpocken als auch von Zoster	Serologie bei negativer Expositionsanamnese, Impfung wenn seronegativ. Kontraindikationen siehe*. Zur Prävention von Windpocken entsprechend nationalen Leitlinien eher den adjuvanten Subunit-Impfstoff in Erwägung ziehen als den attenuierten Lebendimpfstoff
Gelbfieber-Virus	Vorgeschrieben bei Reisen in bestimmte Länder (Impfbefreiungsschreiben mitgeben, falls kein wirkliches Expositionsrisiko besteht)	kontraindiziert bei früheren oder aktuellen hämatologischen Neoplasien oder Thymuserkrankungen (Thymom, Resektion/Bestrahlung) Weitere Kontraindikationen siehe*. Auffrischungsimpfung alle 10 Jahre
Rabies (Tollwut)		Bei Menschen mit HIV und CD4-Zellzahl <200 Zellen/µl oder nicht supprimierter Virämie Impfung vor Exposition mit 3 Dosen (0, 7, 28 Tage) erwägen und Titerkontrolle nach 14 Tagen sowie nach Exposition Immunglobuline für alle nicht geimpften Personen.

- i Lebendimpfstoffe gleichzeitig oder in einem Abstand von 4 Wochen geben
- ii Bei Nichtansprechen sollte die ART TDF oder TAF beinhalten
- iii Konjugatimpfstoffe sind stärker immunogen, induzieren Gedächtniszellen, sprechen auf Booster-Impfungen an und reduzieren die Schleimhautbesiedlung

Sexuelle und reproduktive Gesundheit von Frauen und Männern mit HIV

Fragen zur sexuellen und reproduktiven Gesundheit und Sexualfunktionen sollten routinemäßig bei jeder Beratung zu HIV gestellt werden.

Effektive Maßnahmen zur Verringerung der sexuellen Übertragung von HIV	
Maßnahme	Anmerkung
Verwendung von Kondomen für Männer oder für Frauen	<ul style="list-style-type: none">• Effektiv bei behandelten und unbehandelten Menschen mit HIV
Postexpositionsprophylaxe (PEP)	<ul style="list-style-type: none">• Zu erwägen nach ungeschütztem Anal- oder Vaginalverkehr, wenn bei einem Partner HIV-VL nachweisbar und der andere Partner seronegativ ist• Beginn so schnell wie möglich und innerhalb von 48/72 Stunden nach sexueller Exposition, siehe Postexpositionsprophylaxe (PEP)
Präexpositionsprophylaxe (PrEP)	<ul style="list-style-type: none">• Wirksam bei HIV-negativen Personen mit hochriskanten sexuellen Konstellationen, siehe Präexpositionsprophylaxe (PrEP)
ART für HIV-positive Partner	<ul style="list-style-type: none">• Als wirksam angesehen bei vollständig suppressiver ART >6 Monate und ohne aktive STI• z.B. in serodiskordanten Paaren zu erwägen⁽ⁱ⁾

Undetectable = untransmittable U=U, nicht nachweisbar = nicht ansteckend [19], [20]. Die Evidenz dafür, dass Menschen mit HIV und nicht nachweisbarer Viruslast HIV sexuell nicht übertragen, ist eindeutig. In den letzten Jahren wurden große Studien zur sexuellen Übertragung von HIV mit tausenden serodiskordanten Paaren durchgeführt, bei denen ein Partner mit HIV lebte, der andere nicht. In diesen Studien gab es nicht einen einzigen Fall einer sexuellen Übertragung von HIV von einem virologisch supprimierten Menschen mit HIV auf den HIV-negativen Partner. Jedoch kann jemand nur dann wissen, ob er oder sie virologisch supprimiert ist, wenn eine Bestimmung der VL durchgeführt wird.

ⁱ siehe Seite 11

Reproduktive Gesundheit

Es muss sichergestellt werden, dass Frauen und Männer, die mit HIV leben, bei der HIV-Diagnose und in der Nachsorge nach ihren reproduktiven Bedürfnissen gefragt werden und eine angemessene und kontinuierliche Beratung zu Aspekten der Fortpflanzung erhalten. Verhütungs- und Familienplanungsberatung für Frauen mit HIV ist unbedingt erforderlich, wenn eine Schwangerschaft derzeit nicht erwünscht ist.

Konzeption:

Fragen der reproduktiven Gesundheit sollten vorzugsweise mit beiden Partnern erörtert werden, insbesondere bei serodiskordanten Paaren. Siehe [Wechselwirkungen zwischen Kontrazeptiva/Hormonersatztherapie und ARV](#)

Herangehensweise bei serodiskordanten Paaren mit Kinderwunsch:

ART-Beginn bei dem Partner, der mit HIV lebt, falls therapieäuf. Eine Untersuchung beider Partner auf STI (und falls erforderlich, Behandlung) ist obligatorisch.

Zu ART bei Frauen mit HIV, die schwanger werden wollen, s. Seiten 17-18

Keine Einzelmethode schützt vollständig vor einer HIV-Übertragung; die folgende Liste bietet ausgewählte Maßnahmen, die die Sicherheit für serodiskordante Paare ohne aktive STI erhöhen:

- Wenn der HIV-positive Partner eine HIV-VL unter der Nachweisgrenze hat, ungeschützter Geschlechtsverkehr zum Zeitpunkt der maximalen Fertilität (bestimmt durch Ovulationsmonitoring),
- Wenn der Mann HIV-negativ ist, vaginale Injektion von Samenflüssigkeit mit einer Spritze zum Zeitpunkt der maximalen Fertilität.

Eine Spermienwäsche (mit oder ohne intrazytoplasmatische Spermieninjektion) zum Zeitpunkt der Konzeption ist wegen der Effektivität von ART zur Vermeidung einer HIV-Übertragung bei HIV-positiven Männern mit HIV-VL unter der Nachweisgrenze nicht länger erforderlich.

Kontrazeption

Frauen mit HIV im gebärfähigen Alter sollten eine Verhütungsberatung erhalten. Falls hormonelle Kontrazeptiva die bevorzugte Option sind, sollte EFV vermieden werden, da es die Wirksamkeit dieses kontrazeptiven Verfahrens beeinträchtigen kann. Geboostete Regimes können mit bestimmten kontrazeptiven Verfahren verwendet werden, siehe [Wechselwirkungen zwischen Kontrazeptiva und ARV](#). Andernfalls sollte ein Intrauterinpressar wegen seiner hohen Wirksamkeit, der gut etablierten Sicherheit und des Fehlens von Wechselwirkungen als präferierte Option empfohlen werden. Die Übertragungsrisiken von STI und HIV sollten im Rahmen der Kontrazeptionsberatung sorgfältig erörtert werden.

Postreproduktive sexuelle Gesundheit

Screening auf perimenopausale Symptome bei Frauen ≥40 Jahre zum Zeitpunkt einer HIV-Diagnose und vor Beginn einer ART. Jährliches Follow-up wenn indiziert.

Sexuelle Funktionsstörungen

Leitlinien zur Behandlung von sexuellen Funktionsstörungen in der Allgemeinbevölkerung liegen für Männer, aber nicht für Frauen vor. Gegebenenfalls an einen Spezialisten überweisen, siehe [Sexuelle Funktionsstörungen](#) und [Behandlung sexueller Funktionsstörungen bei Männern mit HIV](#)

STI-Screening und Behandlung

Eine Untersuchung auf STI sollte allen sexuell aktiven Menschen mit HIV zum Zeitpunkt der HIV-Diagnose angeboten werden, danach jährlich oder dann, wenn STI-Symptome berichtet werden sowie bei einer Schwangerschaft.

Das diagnostische Vorgehen sollte lokalen oder nationalen Leitlinien folgen. Umfassendere Informationen unter

<http://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm>

Folgende STI sollten bei Menschen mit HIV und ihren Sexualpartnern generell in Erwägung gezogen werden:

	Therapie	Anmerkung
Chlamydieninfektion	In Erwägung ziehen: Doxycyclin (100 mg p.o. 7-10 Tage, in der Schwangerschaft kontraindiziert) oder Azithromycin (1 g p.o.) Urethritis und Zervizitis. ⁽ⁱ⁾ Bei <i>Lymphogranuloma venereum (LGV)</i> Doxycyclin (100 mg p.o. bid für 21 Tage) oder Azithromycin (1 g p.o. jede Woche für 3 Wochen). Alternativen: Erythromycin (500 mg/6 h p.o. ⁽ⁱⁱ⁾) oder Levofloxacin (500 mg/ Tag) für 7 Tage (oder 21 Tage bei LGV)	<ul style="list-style-type: none"> • Kann bei HIV-positiven MSM eine therapieresistente Proktitis verursachen • An Koinfektionen mit <i>Neisseria gonorrhoeae</i> denken
Gonorrhoe	Ceftriaxon (500 mg i.m. als Einzeldosis) ⁽ⁱ⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Kann Proktitis, Prostatitis und Epididymitis verursachen • Bei Frauen oft asymptomatisch • Die Prävalenz von Fluorchinolon-Resistenz ist in allen Regionen hoch
HBV-Infektion HCV-Infektion	Siehe detaillierte Information zu HIV/HCV- bzw. HIV/ HBV-Koinfektionen, Seiten 96-97	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung von TDF, 3TC oder FTC kann zu HBV-Reaktivierung führen • Cluster akuter HCV-Infektionen bei HIV-positiven MSM quer durch Europa
HPV-Infektion	Es gibt verschiedene Behandlungsmöglichkeiten für Genitalwarzen, aber keine Evidenz dafür, dass ein Verfahren besser als ein anderes wäre. Zu erwägen sind eine chirurgische Entfernung mit Laserchirurgie, Infrarotkoagulation, Kryotherapie u.a. Die Behandlung von präinvasiven Zervixläsionen und peri- und intraanalen Läsionen sollte lokalen oder nationalen Leitlinien folgen	<ul style="list-style-type: none"> • Infektion meistens asymptomatisch; Rezidive von Genitalwarzen sind häufig • Zervikaler PAP-Test bei allen HIV-positiven Frauen empfohlen • HPV-Screening und Abstrich des Analbereichs sollten bei allen Menschen mit HIV durchgeführt werden, die Analverkehr praktizieren • Bei verdächtigem zytologischen Befund hochauflösende Anoskopie erwägen (rektale Palpation oder äußere Inspektion sind nicht ausreichend)
HSV-Infektion	Primärinfektion: Aciclovir (400-800 mg p.o. tid), Famciclovir (250-500 mg tid) oder Valaciclovir (1000 mg p.o. bid) für 7-10 Tage Rezidivierende Episoden: Aciclovir (400 mg p.o. tid) oder Valaciclovir (500 mg p.o. bid) für 5-10 Tage Suppressive Behandlung: Eine dauerhafte suppressive Behandlung wird üblicherweise Personen angeboten, bei denen sechs oder mehr klinische Episoden pro Jahr auftreten, oder die aufgrund ihrer klinischen Rezidive erhebliche Angst- oder Stresszustände erleben. Dauerhafte Suppression: Aciclovir (400-800 mg bid oder tid) oder Famciclovir 500 mg bid oder Valaciclovir 500 mg p.o. bid	<ul style="list-style-type: none"> • Die isolierte Behandlung von HSV2 verhindert nicht die Übertragung von HIV und • vermindert die HIV-Krankheitsprogression nur geringfügig
Syphilis	Penicillin ist der Goldstandard in der Syphilis-Behandlung, auch bei Schwangeren. Primäre/sekundäre Syphilis: Benzathin-Penicillin G (2,4 Millionen IE i.m. als Einzeldosis). Im Frühstadium der Syphilis beugt die zusätzliche Behandlung mit Prednisolon (20–60 mg/d für 3 Tage) einer Optikus-Neuritis, Uveitis und einer Jarisch–Herxheimer-Reaktion vor. Alternative Behandlung mit Doxycyclin 100 mg p.o. bid für 2 Wochen Latente Syphilis in der Spätphase und Syphilis unbekannter Dauer: Benzathin-Penicillin G (2,4 Millionen IE i.m. wöchentlich an Tag 1, 8 und 15); die Alternative Doxycyclin (100 mg p.o. bid für 2 Wochen) gilt als weniger wirksam. Neurosyphilis: Penicillin G (6 x 3 - 4 Millionen IU i.v. für mindestens 2 Wochen) Es gibt keine Evidenz für eine allgemeine Empfehlung zur Prednisolon-Gabe in dieser Situation. Alternative Regime: Ceftriaxon (2 g i.v. täglich für 10-14 Tage) falls die Person sicher mit anderen beta-Lactam-Antibiotika behandelt werden kann. Doxycyclin (200 mg p.o. zweimal täglich) für 21 Tage ist ein alternativer Ansatz, der jedoch außergewöhnlichen Umständen vorbehalten bleiben sollte. Hierzu liegen sehr wenige Daten vor, die die Anwendung unterstützen ⁽ⁱ⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Atypische Serologie und ungewöhnliche klinische Verläufe sind zu erwarten • Liquoruntersuchung bei Personen mit neurologischen Symptomen erwägen (Nachweis von intrathekal produzierten spezifischen Antikörpern, Pleozytose u.a.) • Bei erfolgreicher Therapie verschwinden die klinischen Symptome und der Titer des VDRL-Tests sinkt innerhalb von 6-12 Monaten auf ein Viertel

i lokale Leitlinien beachten

ii selten verwendet

Sexuelle Funktionsstörungen

Wenn sexuelle Beschwerden bestehen:	Was genau ist das Problem? In welcher(n) Phase(n) des sexuellen Reaktionszyklus tritt das Problem auf?	1. Begehren (Mangel von sexuellem Begehren oder Libido; Wunschkrepanz mit Partner; Aversion gegen sexuelle Aktivitäten) 2. Erregung (Schwierigkeit mit der körperlichen oder emotionalen sexuellen Erregung; Schwierigkeiten oder Unvermögen eine Erektion zu bekommen oder mit der für einen Geschlechtsverkehr nötigen Steifheit aufrecht zu erhalten (Erektionsstörungen), Ausbleiben oder Beeinträchtigung nächtlicher Erektionen (MÄNNER); Lubrikationsstörungen (FRAUEN); Schwierigkeiten, den Erregungszustand zu erhalten) 3. Orgasmus (Orgasmusprobleme) 4. Schmerz (Schmerzen bei sexuellen Aktivitäten, Schwierigkeiten mit vaginaler/analer Penetration - Angst, Muskelanspannung; Mangel an sexueller Befriedigung und Lust)	
	Selbstbeurteilung der Sexualfunktion (Fragebogen):	Männer International Index of Erectile Function, siehe http://files.sld.cu/urologia/files/2011/08/iief.pdf Frauen Female Sexual Function Index (FSFI), siehe http://www.fsfiquestionnaire.com	
Auf endokrine Ursachen untersuchen:	Zeichen von Hypogonadismus	Männer - Auf Zeichen einer Testosteroninsuffizienz achten (vor allem Ausbleiben nächtlicher Erektionen, Abnahme der Hodengröße, verringertes Ejakulatvolumen, Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Verlust von Körperbehaarung und Bart; ferner verringerte sexuelle Erregung und Libido, verminderte Häufigkeit sexueller Gedanken und Phantasien, verminderte Empfindlichkeit der Genitalien, Erektionsstörung, Vitalitätsverlust, Müdigkeit, Verlust von Muskelmasse und -kraft) - Bei Anzeichen oder Symptomen von Hypogonadismus Hormonuntersuchungen vorschlagen: luteinisierendes Hormon (LH), Follikel-stimulierendes Hormon (FSH), Gesamttestosteron; Sexualhormon-bindendes-Globulin (SHBG) zur Berechnung des freien Testosterons, siehe http://www.issam.ch/freetesto.htm	Bei Vorliegen von Hypogonadismus (Gesamttestosteron <300 ng/dl oder berechnetes freies Testosteron unterhalb des Normalwerts): Überweisung an einen Endokrinologen oder Andrologen Kein Hypogonadismus: auf andere Ursachen untersuchen
		Frauen - Auf Zeichen eines Estradiolmangels/Menopause achten (Amenorrhoe oder ausgebliebene Menstrualperioden, Scheidentrockenheit, Hitzewallungen, Nachtschweiss, Schlafstörungen, emotionale Labilität, Müdigkeit, rezidivierende Infektionen des Urogenitaltrakts) - Bei Symptomen der Menopause Hormonuntersuchungen vorschlagen: LH, FSH, Estradiol	Bei Symptomen der Menopause: Überweisung an Endokrinologen oder Gynäkologen Kein Hypogonadismus: auf andere Ursachen untersuchen
Auf andere Ursachen untersuchen:	Psychologische oder soziale Probleme	Stigma, Körperbildveränderung, Depression, Befürchtung einen HIV-negativen Partner zu infizieren, Angst, Bewusstsein der chronischen Erkrankung, Kondomgebrauch	Überweisung an klinischen Psychologen
	Infektionen	Männer - Urogenitaltraktinfektionen (Hinweis: wenn ein vollständiger sexueller Reaktionszyklus möglich ist - z.B. mit einem anderen Partner, bei Masturbation oder nächtlichen Erektionen - sind somatischen Faktoren nicht wesentlich beteiligt)	Überweisung an Urologen, Andrologen, Kardiologen
		Frauen - Urogenitaltraktinfektionen	Überweisung an Gynäkologen
Andere relevante Arzneimittel, Drogen, Lebensstilfaktoren	Mit sexuellen Funktionsstörungen assoziierte Medikamente: 1) Psychotrope Substanzen – Männer und Frauen (Antidepressiva, Antiepileptika, Antipsychotika, Benzodiazepine), 2) Lipidsenker Männer (Statine, Fibrate), 3) Antihypertensiva - Männer (ACE-Hemmer, Betablocker, Alphablocker), 4) Andere - Männer und Frauen (Omeprazol, Spironolacton, Metoclopramid, Finasterid, Cimetidin); 5) Männer und Frauen - ob ARV zu sexuellen Funktionsstörungen beitragen, ist umstritten und in Studien wurde ein Nutzen von Umstellungen nicht erwiesen		Änderungen der Therapie erwägen

Behandlung sexueller Funktionsstörungen bei Männern mit HIV

Behandlung von Erektionsstörungen	Behandlung der Ejaculatio praecox
<p>Vorzugsweise oral mit PDE5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil).</p> <ul style="list-style-type: none">• Mindestens 30 Minuten vor Beginn der sexuellen Aktivität• Niedrigere Dosis verwenden bei gleichzeitiger Gabe von PI/r <p>- Sildenafil (25 mg alle 48 Stunden) - Tadalafil 5 mg initiale Dosis mit maximaler Dosis 10 mg in 72 Stunden - Vardenafil 2,5 mg maximale Dosis in 72 Stunden</p> <p>Cave: Popper haben eine synergistische Wirkung mit PD5-Blockern, was zu ausgeprägter Hypotonie führen kann; eine gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none">• Tadalafil ist auch zugelassen für die tägliche Einnahme als Dauerbehandlung	<p>Verhaltensinterventionen und/oder psychosexuelle Beratung in Betracht ziehen, SSRI, trizyklische Antidepressiva, Clomipramin und topische Anästhetika.</p> <ul style="list-style-type: none">• Niedrigere Dosis von Clomipramin und anderen trizyklischen Antidepressiva verwenden bei gleichzeitiger Gabe von PI/r• Dapoxetin, ein kurzwirksamer SSRI, ist das einzige Arzneimittel, das in Europa als Bedarfsmedikation zur Behandlung der vorzeitigen Ejakulation zugelassen ist.• Die Behandlung muss aufrechterhalten werden, da ein Wiederauftreten nach Absetzen der Medikamente sehr wahrscheinlich ist.

Depression: Screening und Diagnose

Bedeutung

- Für Depressionen wird eine höhere Prävalenz bei Menschen mit HIV beschrieben (20-40% versus 7% in der Allgemeinbevölkerung)
- Mit einer Depression gehen signifikante Beeinträchtigungen und ein schlechterer HIV-Therapieerfolg einher
- Depressive Störungen sind oft mit einer erheblichen Angst und einem geringen allgemeinen Wohlbefinden verbunden. Screening und Diagnose

Screening und Diagnose		
Wer?	Wie screenen?	Wie diagnostizieren?
<p>Ein Screening aller Menschen mit HIV wird angesichts der hohen Prävalenz der Depression empfohlen</p> <p>Gruppen mit besonders hohem Risiko</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depression in der Familienanamnese • Depressive Episode in der persönlichen Anamnese • Höheres Alter • Adoleszenz • Personen mit früherem Drogengebrauch, psychiatrischer, neurologischer oder schwerer körperlicher Begleiterkrankung • Einnahme von EFV • Konsum von neurotrophen Substanzen und Freizeitdrogen • Im Rahmen der Untersuchungen bei neurokognitiver Beeinträchtigung, s. Seite 88 	<ul style="list-style-type: none"> • Alle 1-2 Jahre screenen • Zwei zentrale Fragen: • 1. Haben Sie sich in den letzten Monaten häufig deprimiert, traurig oder hoffnungslos gefühlt? • 2. Haben Sie das Interesse an Aktivitäten verloren, die Ihnen sonst immer Spaß gemacht haben? <p>Spezifische Symptome bei Männern:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gestresst, Burn-out, Wutausbrüche, Bewältigung durch Arbeit oder Alkohol <ul style="list-style-type: none"> • Organische Ursachen ausschließen • (z.B. Hypothyroidismus, Hypogonadismus, Addison-Krankheit, andere Medikamente, Vitamin-B12-Mangel) 	<p>Symptome – regelmäßig evaluieren</p> <p>A. Mindestens 2 Wochen deprimierte Stimmung ODER</p> <p>B. Interessensverlust ODER</p> <p>C. Vermindertes Gefühl der Freude</p> <p>PLUS 4 der folgenden 7 Items:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gewichtsveränderung von $\geq 5\%$ in einem Monat oder anhaltende Appetitveränderung 2. Schlaflosigkeit oder Schlafsucht in der meisten Zeit 3. Änderungen in Geschwindigkeit der Gedanken und Bewegung 4. Erschöpfung 5. Schuldgefühle, Gefühl der Wertlosigkeit 6. Herabgesetzte Konzentration und Entschlusskraft 7. Suizidgedanken oder Suizidversuch⁽ⁱ⁾

i EFV ist mit einem höheren Risiko für Suizidvorstellungen assoziiert

Depression: Behandlung

Schweregrad der Depression	Zahl der Symptome (s. Seite 84: A, B oder C + 4/7)	Behandlung	Konsultation eines Experten
Keine	<4	Nein	
Leicht	4	<ul style="list-style-type: none"> • Problem-fokussierten Beratung • Behandlung mit Antidepressiva in Erwägung ziehen⁽ⁱ⁾ • Körperliche Aktivität empfehlen 	<ul style="list-style-type: none"> • Immer, wenn der behandelte Arzt nicht mit der Verschreibung von Antidepressiva vertraut ist • Wenn eine Depression nicht auf die Behandlung anspricht • Wenn die Person Suizidgedanken hat • Bei komplexen Konstellationen wie Drogenabhängigkeit, Angststörungen, Persönlichkeitsstörungen, Demenz, heftige und schwere Lebensereignisse
Mittelschwer	5-6	Behandlung mit Antidepressiva beginnen ⁽ⁱ⁾	
Schwer	>6	An einen Experten überweisen (unbedingt!)	

ⁱ Siehe Wechselwirkungen zwischen Antidepressiva und ARV

Ist bei einer Person eine Depression diagnostiziert, wird die Umstellung von EFV auf ein anderes ARV als drittes ART-Medikament empfohlen.

Einteilung, Dosierungen, Sicherheit und Nebenwirkungen von Antidepressiva

Mechanismus & Einteilung	Anfangsdosis	Standarddosis	Letalität bei Überdosis	Schlaflosigkeit und Agitation ⁽ⁱⁱ⁾	Sedierung	Übelkeit oder gastro-intestinale Nebenwirkungen	Sexuelle Funktionsstörung	Gewichtszunahme
mg/Tag								
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)⁽ⁱ⁾								
Paroxetin	10-20	20-40	Gering	+	- / +	+	++	++
Sertralin	25-50	50-150	Gering	+	- / +	+	+	+
Citalopram	10-20	20-40	Gering	+	- / +	+	+	+
Escitalopram	5-10	10-20	Gering	+	- / +	+	+	+
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer								
Venlafaxin	37.5-75	75-225	Mäßig	++	- / +	+	+	- / +
Alpha2-Rezeptor-Antagonist								
Mirtazapin	30	30-60	Gering	- / +	++	- / +	- / +	++

- keine
- + mäßig
- ++ schwer

- i Bei vielen Menschen mit HIV geht die SSRI-Induktionsbehandlung mit Nebenwirkungen einher (Gastrointestinaltrakt, Benommenheit, Angst, Panikattacken). Ein Therapiebeginn mit niedrigeren Dosierungen (i.e. 10, 25 & 10 mg für Paroxetin, Sertralin und Citalopram, respektive) und eine Erhöhung auf die oben angegebene Anfangsdosis nach 4 bis 7 Tagen - falls toleriert - kann diese Nebenwirkungen verringern.
- ii Schlaflosigkeit ist assoziiert mit DTG- und anderen INSTI-haltigen ART-Regimes und dem Gebrauch einiger Antidepressiva. Kliniker sollten Vorsicht walten lassen bei der gleichzeitigen Verschreibung von DTG und INSTI und Antidepressiva.

Wechselwirkungen zwischen Antidepressiva und ARV

Antidepressiva		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	
SSRI	Citalopram	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Escitalopram	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Fluoxetin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Fluvoxamin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Paroxetin	↑↓?	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↑3%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Sertralin	↑	↓	↑	↓49%	↓	↔	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↓7%	↔	↔	↔	↔	↑9%	↔
SNRI	Duloxetin	↑	↑↓	↑	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Venlafaxin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	D	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
TZA	Amitriptylin	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↔	↔	↔	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Clomipramin	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Desipramin	↑a	↑a	↑	↑	↑5%a	↔	↔	↔	↔	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	doxepin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Imipramin	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Nortriptylin	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↔	↔	↔	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Trimipramin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
TeZA	Maprotilin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Mianserin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Mirtazapin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Andere	Bupropion	↔	↓	↔	↓	↓57%	↔	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Lamotrigin	↔	↓32% ^c	↔	↓	↓50%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓1%	↔	↔	↔	↔	↔	
	Nefazodon	↑	↑	↑	↑	↑	E	↓E	↓E	↓E	E	E	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	Johanniskraut	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	↔	↔	↔	D	↔
	Trazodon	↑a	↑a	↑	↑	↑a	↔	↓	↓	↓	↔b	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Farblegende

- keine klinisch relevante Wechselwirkung erwartet
- diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden
- potenziell klinisch relevante Wechselwirkung, die eine engmaschigere Überwachung, Anpassung der Dosis oder des Verabreichungszeitpunkts erforderlich machen kann
- potenzielle Wechselwirkung, wahrscheinlich schwach ausgeprägt. Zusätzliche Maßnahmen, Überwachung oder Dosisanpassung sind wahrscheinlich nicht erforderlich

Legende

- ↑ potenziell erhöhte Exposition des Antidepressivums
- ↓ potenziell erniedrigte Exposition des Antidepressivums
- ↔ Kein wesentlicher Effekt
- D potenziell erniedrigte ARV-Exposition
- E potenziell erhöhte ARV-Exposition
- ATV/c Atazanavir koformuliert mit COBI (300/150 mg qd)
- DRV/c Darunavir koformuliert mit COBI (800/150 mg qd)

Die Zahlen beziehen sich auf eine erhöhte oder erniedrigte AUC, wie in Arzneimittelwechselwirkungsstudien beobachtet.

- SSRI** selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
- SNRI** Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
- TZA** trizyklische Antidepressiva
- TeZA** tetrazyklische Antidepressiva

Wechselwirkungen mit ZDV

Zwischen ZDV und Antidepressiva sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten

Hinweise

- a** EKG-Monitoring wird empfohlen
- b** Vorsicht ist geboten, da beide Medikamente eine Verlängerung des QT-Intervalls induzieren können
- c** keine PK-Veränderungen mit ungeboostetem ATV
- d** Die europäische SmPC empfiehlt DTG 50 mg bid bei Menschen mit HIV ohne INSTI-Resistenz. Die US-Verschreibungsinformation empfiehlt, eine gleichzeitige Gabe zu vermeiden, da es keine ausreichenden Daten gibt, um eine Dosisempfehlung zu geben.

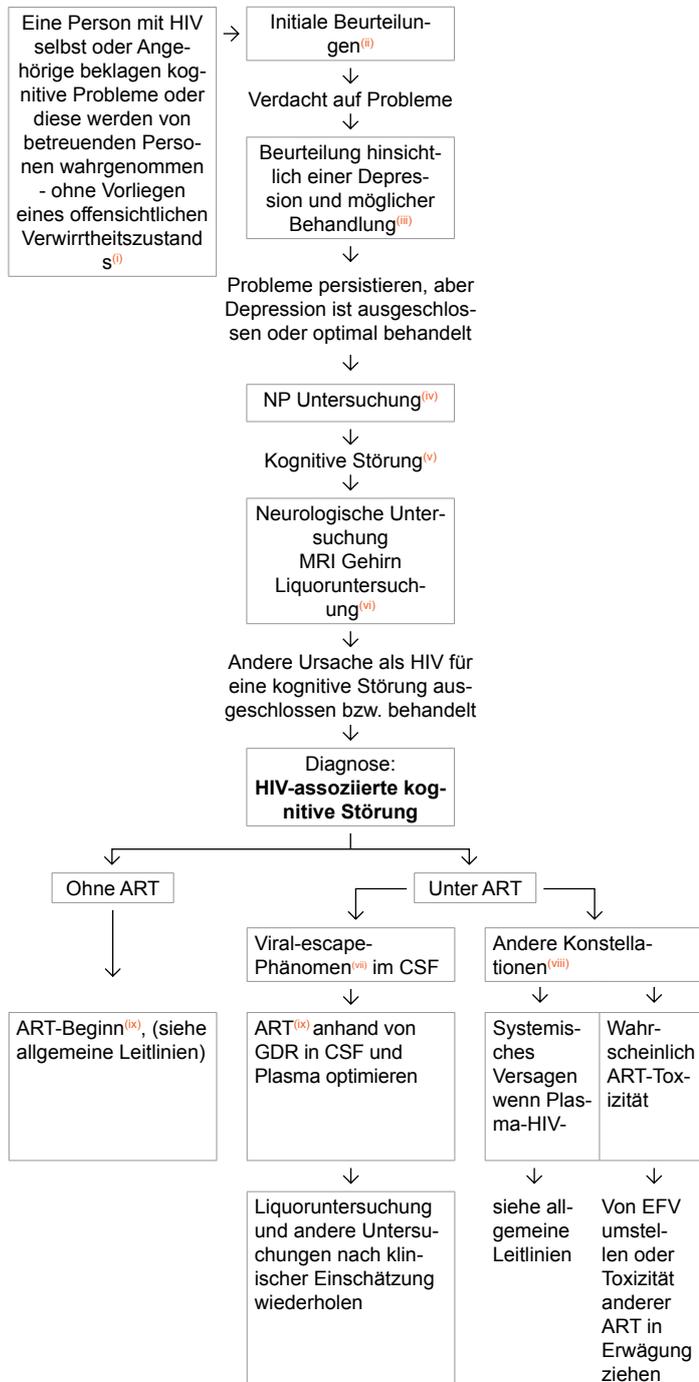
Weitere Information

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Algorithmus: Diagnose und Behandlung von HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen bei Personen ohne offensichtliche Verwirrheitszustände

Abkürzungen

CSF	Liquor cerebrospinalis
GDR	genotypischer Resistenztest
HAD	HIV-assoziierte Demenz
LOQ	Limit of quantification, Nachweisgrenze
MND	leichte neurokognitive Störung
MRI	Magnetresonanztomographie des Gehirns
NP	neuropsychologisch
OI	opportunistische Infektionen
RCT	randomisierte kontrollierte Studie



i Erkrankungen mit offensichtlichen Verwirrheitszuständen:

1. Schwere psychiatrische Krankheiten
2. Abusus psychotroper Substanzen
3. Alkoholabusus
4. Folgekrankheiten vorangegangener OI des ZNS oder anderen neurologischen Krankheiten
5. Aktuelle OI des ZNS oder andere neurologische Krankheiten

ii Folgende Fragen können zur Beurteilung durch den Arzt hilfreich sein

1. Erleben Sie oft einen Gedächtnisverlust (z.B. vergessen Sie das Auftreten von besonderen Ereignissen, auch von neueren Ereignissen, Verabredungen, usw.)?
2. Haben Sie das Gefühl, dass Sie langsamer denken, Aktivitäten planen oder Probleme lösen?
3. Haben Sie Schwierigkeiten mit der Aufmerksamkeit (z.B. bei einer Unterhaltung, einem Buch oder Film)?

Die Antwort "ja" auf eine oder mehrere dieser Fragen kann auf das Vorhandensein - wenn auch nicht unbedingt im Zusammenhang mit HIV stehender - kognitiver Störungen hindeuten.

iii Siehe Depression: Screening und Diagnose

iv Die neuropsychologische Untersuchung muss Tests in den folgenden kognitiven Bereichen umfassen: Redefluss, exekutive Funktionen, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis, verbales und visuelles Lernen, verbales und visuelles Gedächtnis, motorische Fähigkeiten plus Beurteilung der täglichen Funktionstüchtigkeit.

v Eine neurokognitive Beeinträchtigung ist definiert als eine Beeinträchtigung kognitiver Funktionen im oben beschriebenen neuropsychologischen Test, wenn die Performance im Vergleich zu Alters- und Bildungsentsprechenden Kontrollgruppen schlechter ist und als klinisch signifikant eingeschätzt wird.

vi Neurologische Untersuchung, MRI des Gehirns und Liquoruntersuchung sind zum Ausschluss anderer Erkrankungen und zur genaueren Charakterisierung einer HIV-assoziierten neurokognitiven Störung erforderlich, sie schließen die Untersuchung der HIV-VL im Liquor ein, sowie falls erforderlich, einen parallelen genotypischen Resistenztest in Liquor und Plasma.

vii Definition des Viral-escape-Phänomens im CSF: entweder HIV-VL im Liquor über LOQ und HIV-VL im Plasma unter LOQ; oder HIV-VL im Liquor und HIV-VL im Plasma nachweisbar mit höherer HIV-VL im CSF als im Plasma

Bei Viral-escape-Phänomen im CSF:

- ART-Zweifachtherapien vermeiden
- ATV (geboostet oder ungeboostet) vermeiden, da es in retrospektiven Kohorten mit Escape-Phänomen im CSF assoziiert war
- RAL 1200 mg qd und COBI als Booster vermeiden, da keine Evidenz bei Escape-Phänomen im CSF

viii Schließt alle Situationen ein, für die Definition des Viral-escape-Phänomens nicht zutrifft, aber bei denen eine Optimierung der ART nützlich sein kann

ix EFV vermeiden wegen seiner in einer kontrollierten klinischen Studie erwiesenen nachteiligen Auswirkungen auf kognitive Funktionen und wegen der neuropsychiatrischen ZNS-Wirkungen.

Siehe Online-Video-Vorlesungen CNS and HIV-Part 1 und CNS and HIV-Part 2 aus dem EACS-Online-Kurs Clinical Management of HIV.

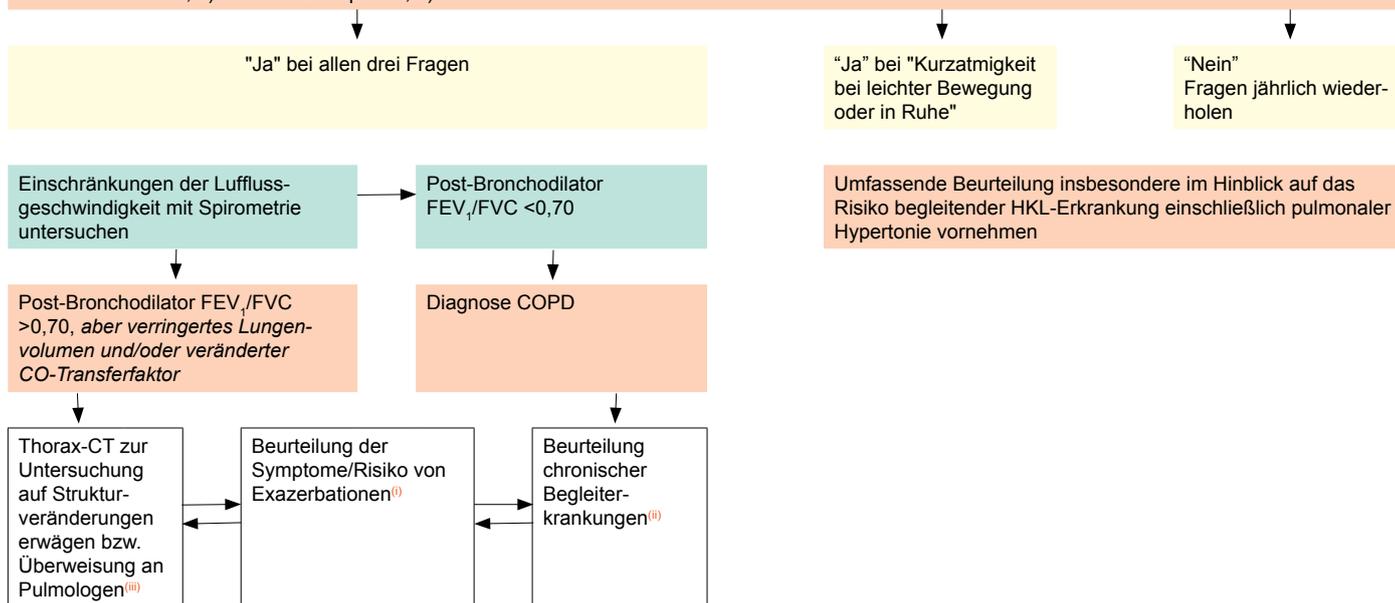
Chronische Lungenerkrankung bei Menschen mit HIV

Screening auf chronische Lungenerkrankung:

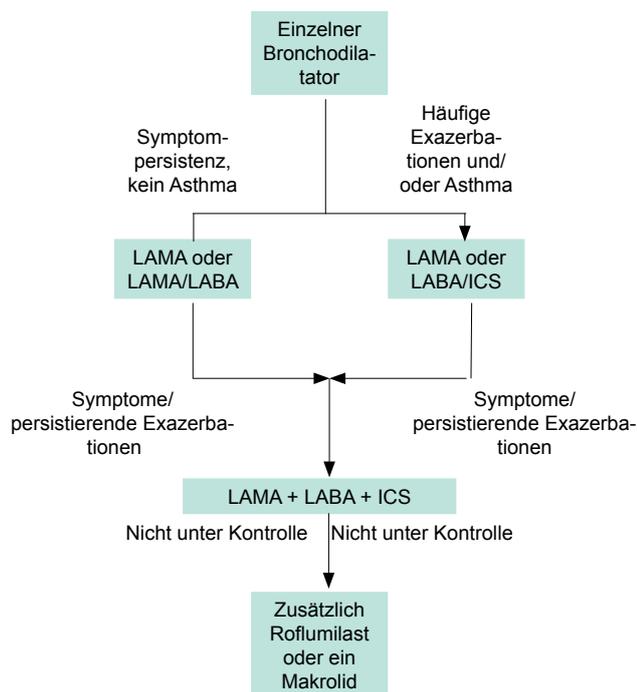
1. Sind Sie 40 Jahre oder älter?
2. Haben Sie in Ihrem Leben mehr als 10 Packungsjahre geraucht?

Dann auf respiratorische Symptome untersuchen:

3. Haben Sie IRGENDNEINES der folgenden Symptome regelmäßig: 1) Kurzatmigkeit beim Hinaufgehen eines kleinen Hügels oder bei schnellem Gehen in flachem Gelände; 2) Husten bzw. Sputum; 3) Keuchen



Behandlung einer COPD^(iv)



- LABA:** langwirksame Beta2-Agonisten
LAMA: langwirksame Muscarinrezeptor-Antagonisten
ICS: inhalative Corticosteroide

Erneute Überprüfung und regelmäßige Anpassung entsprechend dem Ansprechen auf Therapie in Bezug auf Dyspnoe und/oder akute Exazerbationen

Es gibt 3 lebensrettende Interventionen:

1. Einstellen des Rauchens
2. Sauerstoffsättigung im stabilen Ruhezustand (nicht exazerbiert) $SpO_2 \leq 88\%$ (oder $PaO_2 \leq 55$ mmHg)
3. Nicht-invasive Ventilation (NIV) bei Personen mit akuter hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz nach einer akuten Exazerbation

- Beurteilt werden entweder die Dyspnoe anhand der mMRC-Skala, siehe <https://www.verywell.com/guidelines-for-the-mmrc-dyspnea-scale-914740> oder Symptome unter Verwendung von CAT™, siehe <http://www.catesonline.org/> und Exazerbationen in der Anamnese (einschließlich frühere Krankenhausaufenthalte)
- Eine COPD hat wesentliche extrapulmonale (systemische) Auswirkungen, u.a. Gewichtsverlust, Ernährungsstörungen und muskuloskeletale Funktionsstörungen
- Auf der Grundlage von Expertenmeinungen
- Jede pharmakologische Behandlung sollte individualisiert sein und vom Schweregrad der Symptome, dem Exazerbationsrisiko, Nebenwirkungen, Begleiterkrankungen sowie der Verfügbarkeit und den Kosten der Medikamente gesteuert sein; das individuelle Ansprechen, persönliche Präferenzen und das Vermögen, unterschiedliche Medikamentenverabreichungssysteme handhaben zu können, spielen eine Rolle. Inhalationstechniken müssen regelmäßig kontrolliert werden. Für eine Langzeittherapie mit oralen Glukokortikoiden bei COPD ist kein Nutzen nachgewiesen und sie erhöht das Pneumonierisiko. Eine zusätzliche Gabe von ICS zu LAMA oder LABA/LAMA wird bei Personen mit häufigen Exazerbationen und/oder Asthma und/oder Eosinophilie (>3%) empfohlen, oder bei Personen ohne ausreichende Kontrolle unter einer LAMA/LABA-Kombinationsbehandlung. Bei Personen mit einer Eosinopenie (<1%) sollten ICS vermieden werden

Inhalative Glukokortikoide nicht mit geboosteten ART-Regimes anwenden, siehe [Wechselwirkungen zwischen Kortikosteroiden und ARV](#). Eine Influenza- und Pneumokokken-Impfung verringert die Häufigkeit von Infektionen des unteren Respirationstrakts, siehe [Impfungen](#)

Wechselwirkungen zwischen Bronchodilatoren (bei COPD) und ARV

Bronchodilatoren		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
LAMA	Aclidiniumbromid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Glycopyrroniumbromid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Tiotropiumbromid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Umeclidiniumbromid	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
SAMA	Ipratropium	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
LABA	Formoterol	↔a	↔a	↔	↔	↔a	↔	↔	↔	↔	↔a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Indacaterol	↑b	↑b	↑b	↑b	↑b	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑b	↔	↔	↔	↔	↔
	Olodaterol	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Salmeterol	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↓	↓	↓	↔a	↔	↔	↔	↔	↑c	↔	↔	↔	↔	↔
	Vilanterol	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
SABA	Salbutamol (Albuterol)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
MX	Aminophyllin	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Theophyllin	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
PDE4	Roflumilast	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ICS	Beclometason	↑d	↑d	↑?d	↓11%	↑d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑d	↔	↔	↔	↔	↔
	Budesonid	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
	Fluticason	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔

Farblegende

- keine klinisch relevante Wechselwirkung erwartet
- diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden
- potenziell klinisch relevante Wechselwirkung, die eine engmaschigere Überwachung, Anpassung der Dosis oder des Verabreichungszeitpunkts erforderlich machen kann
- potenzielle Wechselwirkung, wahrscheinlich schwach ausgeprägt. Zusätzliche Maßnahmen, Überwachung oder Dosisanpassung sind wahrscheinlich nicht erforderlich

Legende

- ↑ potenziell erhöhte Exposition des Bronchodilatators
- ↓ potenziell erniedrigte Exposition des Bronchodilatators
- ↔ Kein wesentlicher Effekt
- D potenziell erniedrigte ARV-Exposition
- E potenziell erhöhte ARV-Exposition

ATV/c Atazanavir koformuliert mit COBI (300/150 mg qd)
 DRV/c Darunavir koformuliert mit COBI (800/150 mg qd)

Die Zahlen beziehen sich auf eine erhöhte oder erniedrigte AUC, wie in Arzneimittelwechselwirkungsstudien beobachtet.

- ICS** inhalative Corticosteroide
- LABA** langwirksame Beta2-Agonisten
- LAMA** langwirksame Muscarinrezeptor-Antagonisten
- MX** Methylxanthine
- PD4** Phosphodiesterase-4-Hemmer
- SABA** kurzwirksame Beta2-Agonisten
- SAMA** kurzwirksame Muscarinrezeptor-Antagonisten

Wechselwirkungen mit ZDV

Zwischen ZDV und Bronchodilatoren sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten.

Hinweise

- a** Vorsicht, da beide Medikamente eine Verlängerung des QT-Intervalls induzieren können
- b** bis zu zweifach erhöhte Exposition möglich, jedoch aufgrund der Sicherheitsdaten von Indacaterol keine Bedenken
- c** EKG-Monitoring wird empfohlen
- d** erhöhte Konzentration des aktiven Metaboliten bei Gabe von RTV 100 mg bid beobachtet, aber ohne wesentlichen Effekt auf die Nebennierenfunktion. Dennoch ist Vorsicht angebracht und es sollte die niedrigste mögliche Kortikosteroid-Dosis verwendet und auf Nebenwirkungen von Kortikosteroiden überwacht werden

Weitere Information

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Wechselwirkungen zwischen pulmonalen Antihypertensiva und ARV

Pulmonale Anti-hypertensiva		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
ERA	Ambrisentan	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Bosentan	↑ ^a	D	↓	↓	↓ ^b	D	D	D	D	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔				
	Macitentan	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
PDE5	Sildenafil	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↓ ^{3%}	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Tadalafil	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
sGC	Riociguat	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
PA	Epoprostenol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Iloprost	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Treprostinil	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
IPr	Selexipag	↔ ^c	↔ ^c	↔ ^c	↔ ^c	↑120% ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ^c	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Farblegende

- keine klinisch relevante Wechselwirkung erwartet
- diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden
- potenziell klinisch relevante Wechselwirkung, die eine engmaschigere Überwachung, Anpassung der Dosis oder des Verabreichungszeitpunkts erforderlich machen kann
- potenzielle Wechselwirkung, wahrscheinlich schwach ausgeprägt. Zusätzliche Maßnahmen, Überwachung oder Dosisanpassung sind wahrscheinlich nicht erforderlich

Legende

- ↑ potenziell erhöhte Exposition des pulmonalen Antihypertensivums
- ↓ potenziell erniedrigte Exposition des pulmonalen Antihypertensivums
- ↔ Kein wesentlicher Effekt
- D potenziell erniedrigte ARV-Exposition
- E potenziell erhöhte ARV-Exposition

ATV/c Atazanavir koformuliert mit COBI (300/150 mg qd)
 DRV/c Darunavir koformuliert mit COBI (800/150 mg qd)

- ERA** Endothelin-Rezeptorantagonisten
- IPr** IP-Rezeptorantagonisten
- PA** Prostazyklinanaloge
- PDE5** Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren
- sGC** lösliche Guanylatzyklasestimulatoren

Wechselwirkungen mit ZDV

Zwischen ZDV und pulmonalen Antihypertensiva sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten.

Hinweise

- a** Die gleichzeitige Gabe ist in den europäischen Zulassungen nicht empfohlen, aber die Zulassung in den USA schlägt folgende Dosis-Modifikationen vor:
Bei Beginn einer Bosentan-Behandlung bei Personen, die bereits mit PI/r, PI/c oder EVG/c behandelt werden, Bosentan-Dosis von 62,5 mg qd verwenden oder jeden 2. Tag geben. Bosentan mindestens 36 h vor Behandlungsbeginn mit PI/r, PI/c oder EVG/c absetzen und nach mindestens 10 Tagen Pausierung mit 62,5 mg qd oder jeden 2. Tag wieder aufnehmen
- b** potenziell additive Lebertoxizität
- c** Exposition gegenüber Ausgangssubstanz erhöht, aber gegenüber aktivem Metaboliten unverändert
- d** Diese Veränderung ist wahrscheinlich klinisch nicht relevant.

Weitere Information

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Frailty (Gebrechlichkeit) im Kontext des Alternsprozesses

Gebrechlichkeit definiert die altersbedingte Erschöpfung der homöostatischen Reserven. Ein Individuum mit Gebrechlichkeit ist einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Stressoren und dem damit verbundenen Risiko negativer gesundheitlicher Folgen ausgesetzt. Dieses geriatrische Syndrom, das biologische, psychologische und soziale Aspekte umfasst, ist bei Menschen mit HIV im Vergleich zu entsprechenden HIV-negativen Kontrollen häufiger als erwartet [21]. Zu den gängigsten Instrumenten zur Messung der Gebrechlichkeit gehört der Frailty-Phänotyp nach Fried [22] und der Frailty-Index [23]

Merkmal	Frailty-Phänotyp	Frailty-Index
Klinische Definition	Basierend auf dem Vorhandensein von Anzeichen, Symptomen (Vorstufe)	Basierend auf dem Vorhandensein von Erkrankungen, Beeinträchtigungen (Akkumulation von Defiziten)
Wie beurteilen	Beurteilung von 5 Kriterien [22]: 1. selbstberichteter Gewichtsverlust (a) 2. selbstberichtete Erschöpfung (b) 3. geringe körperliche Aktivität, gemessen mit dem Minnesota Leisure physical activity questionnaire (c) 4. Messung der Gehgeschwindigkeit über 4 m (d) 5. Messung der Griffstärke (e)	Ein Frailty-Index wird auf Grundlage von gesundheitlichen Defiziten berechnet, wobei bei >30 Defizite beurteilt werden [23] Gesundheitsvariablen, einschließlich Krankheitszeichen und Symptome, Laboruntersuchungen und selbstberichtete Daten Routinemäßig erhobene Daten aus Patientenakten können einfließen, wenn sie altersbezogene, erworbene gesundheitliche Defizite beschreiben, die verschiedene physiologische Systeme betreffen
Wie interpretieren	Kategoriale Variablen Gesamtscore von 5 Items: 0 Defizite = fit 1-2 Defizite = pre-frail, Vorstufe zu gebrechlich 3 + Defizite = gebrechlich	Kontinuierliche Variablen Index reicht von 0 bis 1: >0,25 = fit 0,25 - 0,4 = gebrechlich >0,4 = stark gebrechlich
Wie mit Gebrechlichkeit umgehen [24]	Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) einsetzen, das darauf abzielt, die Interventionen entsprechend dem Nutzen/Prioritäten für eine bestimmte Person durch einen multidisziplinären Diagnose- und Behandlungsprozess zu personalisieren, und das medizinische, psychosoziale und funktionelle Einschränkungen identifiziert, um die allgemeine Gesundheit mit dem Altern und die Verbesserung der Lebensqualität zu maximieren	
Empfehlungen [25], [26]	Bei Menschen mit HIV und Frailty: 1. Erhaltung bzw. Rückgewinnung der körperlichen Funktion und Reduzierung einer Sarkopenie durch Verordnung körperlicher Aktivität mit einer Krafttrainingskomponente 2. Polypharmazie durch Reduzierung oder Absetzen ungeeigneter/überflüssiger Medikamente angehen, siehe Arzneimittelverordnung bei älteren Menschen mit HIV 3. Suche nach und Behebung von modifizierbaren Ursachen für Müdigkeit 4. Bei unbeabsichtigtem Gewichtsverlust von Menschen mit HIV nach behebbaren Ursachen suchen und eine Nahrungsmittelanreicherung bzw. Protein-/Kalorienergänzung erwägen 5. Personen mit Vitamin-D-Mangel Vitamin D verschreiben, s. Seite 62	

(a) ein selbstberichteter unbeabsichtigter Gewichtsverlust wird angenommen, falls der Gewichtsverlust 4,5 kg im letzten Jahr oder 2,3 kg in den letzten 6 Monaten übersteigt

(b) Erschöpfung liegt vor, wenn die befragte Person "gelegentlich" oder "meistens" auf eine dieser Fragen antwortet: Wie oft hatten Sie in der letzten Woche das Gefühl, dass (i) alles, was Sie taten, eine Anstrengung war, oder (ii) dass Sie nicht "in Gang" kommen konnten

(c) eine geringe körperliche Aktivität wurde angenommen, wenn Teilnehmer auf die Frage, ob ihr Gesundheitszustand intensive Aktivitäten wie Laufen, Heben schwerer Gegenstände, anstrengende Sportaktivitäten einschränkt, mit "ja, stark eingeschränkt" antworteten

(d) Gehgeschwindigkeit, gemessen in einem Gehstest über 4 Meter in üblicher Gehgeschwindigkeit bei einem Versuch. Ein Defizit wird nach folgenden geschlechtsspezifischen Kriterien eingestuft:

- Männer: Größe ≤173 cm und Geschwindigkeit ≤0,6531 m/s; Größe >173 cm und Geschwindigkeit ≤0,762 m/s
- Frauen: Größe ≤159 cm und Geschwindigkeit ≤0,6531 m/s; Größe >159 cm und Geschwindigkeit ≤0,762 m/s

(e) die maximale Griffstärke kann unter Verwendung eines in der Hand gehaltenen Dynamometers anhand des Mittelwerts von drei aufeinanderfolgenden Messungen der dominanten Hand (adjustiert nach Geschlecht und BMI-Quartil, basierend auf der CHS-Population [23]): bestimmt werden:

- Männer: BMI ≤24 kg und Stärke <29 kg; BMI 24,1–26 und Stärke <30 kg; BMI 26,1–28 und Stärke <30 kg; BMI >28 und Stärke <32 kg
- Frauen: BMI ≤23 und Stärke <17 kg; BMI 23,1–26 und Stärke <17,3 kg; BMI 26,1–29 und Stärke <18 kg; BMI >29 und Stärke <21 kg

Organtransplantation bei Menschen mit HIV

Allgemeine Grundlagen

- Eine HIV-Infektion ist keine Kontraindikation für eine Transplantation.
- HIV-Experten sollten am besten Mitglieder des multidisziplinären Teams sein und die Prä-Transplantationsbeurteilung verantworten sowie die Hauptverantwortung für die Behandlung der HIV-Infektion und die Prävention und Behandlung von OI übernehmen.

Kriterien für Organempfänger und Organspender

- Menschen mit HIV sollten für eine Organtransplantation nach denselben Kriterien in Erwägung gezogen werden, die bei HIV-negativen Personen angewendet werden. Menschen mit HIV und HCC können für eine Lebertransplantation in Betracht kommen, wenn sie die Mailand-Kriterien erfüllen⁽ⁱ⁾

Organspende

- Menschen mit HIV können Organe von HIV-negativen Lebendspendern (Niere) sowie von verstorbenen Spendern erhalten (alle Transplantate)
- In einigen europäischen Ländern ist die Verwendung von Organen HIV-positiver Spender erlaubt, Wirksamkeit und Sicherheit dieses Ansatzes werden derzeit in Studien evaluiert

Kriterien bezüglich der HIV-Infektion

Den meisten internationalen Leitlinien zufolge sollten Menschen mit HIV die folgenden Kriterien erfüllen, um als Organempfänger in Betracht zu kommen:

1. **Klinische Kriterien.** Keine aktiven OI oder HIV-assoziierten Tumoren. Ausschluss von Personen mit PML, chronischer Krypto-/Mikrosporidiose, multiresistenter Pilz- oder Mykobakteriuminfektion, NHL oder viszeralem KS. Bei nicht-HIV-assoziierten Tumoren finden dieselben Kriterien wie bei HIV-negativen Personen Anwendung.
2. **Immunologische Kriterien.** CD4-Zellzahl >200 Zellen/µl für alle Transplantationen mit Ausnahme der Lebertransplantation, hier CD4-Zellzahl >100 Zellen/µl. Personen mit opportunistischen Infektionen in der Anamnese sollten eine CD4-Zellzahl von >200 Zellen/µl haben.
3. **Virologische Kriterien.** Vollständige Kontrolle der HIV-Replikation vor und nach Transplantation sollte in allen Fällen bestätigt/zu erwarten sein.
4. **Drogengebrauch.** Abstinenzperiode: Alkohol 6 Monate; Heroin/Kokain 2 Jahre. Ehemalige IVD können an einem Methadonprogramm teilnehmen.

Vorbereitung von Menschen mit HIV auf eine Transplantation

Antiretrovirale Therapie

- Bei der Auswahl der ART-Komponenten sollten Medikamente vermieden werden, die bekanntermaßen Organfunktionsstörungen verursachen können, sowie - falls möglich - Medikamente, die potenziell viele Arzneimittelwechselwirkungen haben, siehe [Wechselwirkungen von Immunsuppressiva \(in der Organtransplantation\) und ARV](#)
- Die Verwendung pharmakologischer Booster (RTV oder COBI) und bestimmter NNRTI wird am besten vermieden, siehe [Wechselwirkungen von Immunsuppressiva \(in der Organtransplantation\) und ARV](#)
- Bei Personen, bei denen die Indikation für eine Transplantation in naher Zukunft gegeben sein könnte, sollte die ART wenn möglich entsprechend modifiziert werden.
- RAL (und wahrscheinlich DTG) plus 2 NRTI ist das bevorzugte Regime.
- Falls die Person noch keine ART begonnen hat und eine Transplantation erwogen wird, sollte so schnell wie möglich eine ART begonnen werden, vorzugsweise vor der Transplantation.

Koinfektion mit einer Virushepatitis

Bei jedem Kandidaten für eine Lebertransplantation sollte alles versucht werden, eine zugrundeliegende Virushepatitis - unabhängig vom MELD-Score - zu behandeln, s. Seiten [95-101](#). Bei Personen mit HCV-Koinfektion kann die Behandlung mit DAA die Leberfunktion verbessern und darin resultieren, dass sie von der Transplantationswarteliste genommen werden können.

Prävention von Infektionen

- Das Screening auf und die Behandlung von einer latenten TB werden für alle Menschen mit HIV empfohlen (s. Seite [116](#)) und sind besonders wichtig bei Personen vor und nach einer Transplantation wegen der zusätzlichen Gabe von Immunsuppressiva. Impfschemata und Untersuchungsprotokolle vor Transplantation sind dieselben wie bei HIV-negativen Organempfängern.

Nachsorge nach einer Transplantation

Antiretrovirale Therapie

- Es gelten dieselben Empfehlungen wie für Personen in der Vorbereitungsphase der Transplantation.
- Außerdem können ARV die Nebenwirkungen von Immunsuppressiva verstärken (Nierenfunktionsstörung, Knochenmarksuppression, medikamenteninduzierte Leberschädigung usw.) Daher ist es wesentlich, die Auswahl der Medikamente sorgfältig zu überlegen, siehe [Nebenwirkungen von ARV und Medikamentenklassen](#)
- TAF wird bevorzugt gegenüber TDF, falls verfügbar, um eine additive Nephrotoxizität mit Immunsuppressiva zu verringern

Primäre und sekundäre krankheitsspezifische Chemoprophylaxe

- Bei HIV-positiven Transplantatempfängern sollten dieselben Überwachungs-, Prophylaxe- und Impfschemata für OI Anwendung finden wie bei HIV-negativen Organempfängern.
- Screening und Behandlung einer latenten TB haben Priorität, s. Seite [116](#)

Koinfektion mit einer Virushepatitis

- Wirksamkeit und Sicherheit von DAA bei HIV-positiven Empfängern von Lebertransplantaten sind genauso wie bei HIV-negativen Empfängern.
- Eine HBV-Behandlung sollte demselben Therapieschema wie bei HIV-negativen Personen folgen.

Immunsuppressive Behandlung

- Wie bei HIV-negativen Transplantatempfängern. Das Risiko einer akuten Abstoßungsreaktion ist jedoch doppelt so hoch wie bei HIV-negativen Organempfängern und muss daher sorgfältig überwacht werden.
- Besondere Aufmerksamkeit gilt Arzneimittelwechselwirkungen mit der ART, siehe [Wechselwirkungen zwischen Immunsuppressiva \(in der Organtransplantation\) und ARV](#).
- Der Einsatz von pharmakologischen Boostern (RTV oder COBI) und von bestimmten NNRTI sollte mit Vorsicht erfolgen und erfordert eine engmaschige Überwachung der Immunsuppressiva, siehe [Wechselwirkungen zwischen Immunsuppressiva \(in der Organtransplantation\) und ARV](#).

- i Mailand-Kriterien (auch Milan-Kriterien): solitärer Tumor kleiner als 5 cm oder 2-3 Tumoren <3 cm und keine vaskuläre Tumordinvasion oder extrahepatischen Metastasen.

Wechselwirkungen zwischen Immunsuppressiva (in der Organtransplantation) und ARV

Immunsuppressiva		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
CS	Prednison	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓20%	↓	↓	↔	↔	↔	E11%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
AM	Azathioprin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Mycophenolat	↔	↓a	↔	↓a	↓a	↔	↓a	↔	↓a D13%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓?	↔	↔	↔	↑Eb
CNI	Cyclosporin	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	E	↓a	↓a	↓a	E	E	E	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	E	Eb
	Tacrolimus*	↑a	↑a	↑a	↑a	↑a	↓a	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↔	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔b
mTOR	Everolimus	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Sirolimus	↑	↑	↑	↑	↑	↓a	↓a	↓a	↓a	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔b
Other	Antithy- mozyten- globulin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Basiliximab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Belatacept	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Farblgende

- keine klinisch relevante Wechselwirkung erwartet
- diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden
- potenziell klinisch relevante Wechselwirkung, die eine engmaschigere Überwachung, Anpassung der Dosis oder des Verabreichungszeitpunkts erforderlich machen kann
- potenzielle Wechselwirkung, wahrscheinlich schwach ausgeprägt. Zusätzliche Maßnahmen, Überwachung oder Dosisanpassung sind wahrscheinlich nicht erforderlich

Legende

- ↑ potenziell erhöhte Exposition des Immunsuppressivums
- ↓ potenziell erniedrigte Exposition des Immunsuppressivums
- ↔ Kein wesentlicher Effekt
- D potenziell erniedrigte ARV-Exposition
- E potenziell erhöhte ARV-Exposition

ATV/c Atazanavir koformuliert mit COBI (300/150 mg qd)

DRV/c Darunavir koformuliert mit COBI (800/150 mg qd)

* als Retardformulierung verfügbar

Die Zahlen beziehen sich auf eine erhöhte oder erniedrigte AUC, wie in Arzneimittelwechselwirkungsstudien beobachtet.

- AM** Antimetabolit
- CNI** Calcineurininhibitoren
- CS** Kortikosteroide (Corticosteroide)
- mTOR** mTOR-Inhibitoren

Wechselwirkungen mit ZDV

Azathioprin (potenziell additive Hämatotoxizität).
Mycophenolat (potenzielle Änderung des Mycophenolat-Spiegels, Plasmakonzentrationen überwachen)

Hinweise

- a** TDM des Immunsuppressivums wird empfohlen
- b** Nierenfunktion überwachen

Weitere Information

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Teil V Klinisches Management und Behandlung von Koinfektionen mit Virushepatitis bei Menschen mit HIV

Alle Personen mit HCV/HIV-Koinfektion sollten eine DAA-Behandlung zur Eradikation von HCV erhalten, unabhängig vom Grad der Leberfibrose: eine Leberfibrose schreitet bei koinfizierten Personen rascher fort und zur Behandlung sind sehr gut verträgliche und hochwirksame DAA verfügbar. Mit DAA werden bei HCV/HIV-koinfizierten vergleichbare Heilungsraten wie bei HCV-monoinfizierten Personen bei ähnlicher Verträglichkeit erzielt. Die Behandlungsindikation und Regimes sind daher dieselben wie bei HCV-monoinfizierten Personen. Bei allen Personen mit HBV/HIV-Koinfektion sollte TDF oder TAF Bestandteil der ART sein, es sei denn, es besteht eine Tenofovir-Unverträglichkeit. Alle HBsAg-positiven Personen sollten auf Hepatitis Delta (HDV) gescreent werden.

Allgemeine Empfehlungen für Personen mit einer Virushepatitis und HIV-Koinfektion

Screening bei Erstuntersuchung

1. Menschen mit HIV sollten zum Zeitpunkt der HIV-Diagnose auf HCV untersucht werden, anschließend einmal jährlich⁽⁹⁾. Zum Screening sollte ein anti-HCV-Antikörpertest verwendet werden.⁽¹⁰⁾ Bei einem positiven Ergebnis sollten HCV-RNA⁽¹¹⁾ und Genotyp bestimmt werden. Alternativ kann ein HCV-core-Antigentest durchgeführt werden, um eine chronische HCV-Infektion zu bestätigen. Menschen mit HIV und Verhaltensweisen, die mit einem erhöhten Risiko einer HCV-Übertragung einhergehen⁽¹²⁾ sollten alle 3-6 Monate auf eine HCV-Infektion getestet werden. Menschen mit HIV, bei denen eine kürzlich erworbene primäre HCV-Infektion vermutet wird und die einen negativen HCV-Antikörpertest haben, sollten auf HCV-RNA getestet werden. HCV-RNA oder ein HCV-core-Antigen-Test in Abständen von 3-6 Monaten wird ebenfalls für Menschen mit HIV und fortgesetztem Risikoverhalten für eine HCV-Reinfektion nach erfolgreicher Behandlung oder spontaner Viruselimination empfohlen.
2. Menschen mit HIV sollten auf HAV und HBV untersucht werden. Personen, die anti-HBc-positiv und HBsAg-negativ sind, sollten insbesondere bei erhöhten Lebertransaminasen zusätzlich zum HBsAg-Test auf HBV-DNA untersucht werden, um eine okkulte HBV-Infektion auszuschließen.
3. Alle HBsAg-positiven Personen sollten auf Hepatitis-Delta-Antikörper untersucht werden.
4. Menschen mit HIV und Virushepatitis sollten im Hinblick auf gleichzeitig bestehende Ursachen für eine Lebererkrankung wie Alkoholkonsum, Herzerkrankungen, Niereninsuffizienz, Autoimmunerkrankung, genetische oder metabolische Lebererkrankungen (z.B. genetische Hämochromatose, Diabetes mellitus oder Adipositas) und medikamenteninduzierte Hepatotoxizität begutachtet werden.
5. Das Ausmaß der Leberschädigung sollte bei allen Menschen mit HIV und Virushepatitis anhand des großen Blutbilds, ALT, AST, GGT, ALP, Synthesefunktion der Leber (z.B. Gerinnung, Albumin, Cholinesterase) ermittelt und die Stadieneinteilung der Fibrose vorgenommen werden (z.B. FibroScan, Leberbiopsie, Serumfibrosemarker⁽¹³⁾), siehe [Cut-off-Werte nicht-invasiver Untersuchungsverfahren für die Diagnose einer schweren Fibrose und Zirrhose](#)

Screening auf Komplikationen

6. Ein HCC-Screening ist indiziert bei allen Personen mit Zirrhose mit HBV- oder HCV-Koinfektion (auch wenn eine HCV-Infektion behandelt wurde und die HBV-Replikation medikamentös unterdrückt ist) in einer Situation, in der eine Behandlung von HCC möglich ist. Obwohl die Kosteneffizienz des HCC-Screenings bei Personen mit F3-Fibrose ungewiss ist, kann die Überwachung auf der Grundlage einer individuellen Risikobewertung in Betracht gezogen werden, s. Seite 52 Bei HBV-positiven Nicht-Zirrhotikern sollte das HCC-Screening den aktuellen EASL Leitlinien folgen (<https://easl.eu/publication/easl-clinical-practice-guidelines-management-of-hepatocellular-carcinoma/>). Risikofaktoren für HCC in dieser Gruppe sind u.a. HCC in der Familienanamnese, Ethnizität (asiatische oder afrikanische Abstammung), HDV und Alter >45 Jahre. Die EASL Leitlinien schlagen die Verwendung des PAGE-B-Scores zur Beurteilung des HCC-Risikos bei Kaukasiern vor, jedoch wurde dieser Score nicht bei Menschen mit HIV validiert, s. Seiten 8, 52 und 71
7. Ein Screening auf Ösophagusvarizen bei Diagnose einer Zirrhose ist ebenfalls indiziert (falls initiales Screening auf Ösophagusvarizen negativ ist, ist je nach Vorhandensein einer fortschreitenden Lebererkrankung eine Wiederholung alle 2-3 Jahre angezeigt), s. Seite 70

Lebererkrankung im Endstadium (ESLD)

8. Bei Menschen mit HIV und Leberzirrhose sind dieselben Behandlungsmaßnahmen bei Ösophagusvarizen, hepato-renalem Syndrom, hepatischer Enzephalopathie oder Aszites erforderlich wie bei HIV-negativen Personen, s. Seite 70-71 und [Diagnose und Behandlung des hepato-renalen Syndroms \(HRS\)](#)
9. Personen mit einer Virushepatitis/HIV-Koinfektion und ESLD bedürfen besonderer Sorgfalt beim Management der Leberinsuffizienz, siehe [Dosisanpassung von ARV bei eingeschränkter Leberfunktion](#). ART bei zirrhotischen Menschen mit HIV verlängert die Gesamtüberlebenszeit.
10. Menschen mit HIV und HCC oder einem MELD-Score >15⁽¹⁴⁾, CD4-Zellzahl >100 Zellen/ μ l und Optionen für eine wirksame und dauerhafte HART sollten im Hinblick auf eine Lebertransplantation (OLT) evaluiert werden, siehe

Organtransplantation bei Menschen mit HIV

11. Nierenkomplikationen sind häufig, s. Seite 64 und [Diagnose und Behandlung des hepato-renalen Syndroms \(HRS\)](#)

Impfungen s. Seite 79

12. Menschen mit HIV und ohne anti-HAV IgG-Antikörper bzw. anti-HBs-Antikörper sollten die entsprechenden Impfungen unabhängig von der CD4-Zellzahl angeboten werden, um einer Infektion vorzubeugen. Das Ansprechen auf HBV-Schutzimpfung wird von der CD4-Zellzahl und der HIV-Viruslast beeinflusst. Bei Menschen mit HIV und niedriger CD4-Zellzahl (<200 Zellen/ μ l) und HIV-Replikation sollte vor einer Impfung zunächst eine ART begonnen werden. Für Personen, die lediglich anti-HBc-IgG positiv sind (HBsAg negativ, anti-HBc positiv und anti-HBs negativ) fehlen Daten zum Impfeffekt, eine Impfung dieser Personengruppe wird gegenwärtig nicht empfohlen. Falls keine anti-HBc-Ergebnisse zur Verfügung stehen, wird eine HBV-Impfung aller HBsAg negativer Personen empfohlen.
13. Bei gegen HBV geimpften Menschen mit HIV ohne ausreichendes Ansprechen (anti-HBs <10 IU/l) sollte eine Wiederholung der Impfung erwogen werden. Eine Dosisverdopplung (40 μ g) an 3-4 Zeitpunkten (Monat 0, 1, 6 und 12) kann die Ansprechraten verbessern. Personen, die nach HBV-Schutzimpfung nicht serokonvertieren und weiterhin ein Risiko für HBV haben, sollten jährlich serologisch auf HBV getestet werden. Eine TDFbasierte ART war bei diesen Personen mit der Prävention einer HBV-Infektion assoziiert und eine TDF- oder TAF-haltige ART wird empfohlen

Prävention/Unterstützung

14. Psychiatrische, soziale und medizinische Hilfe sollte Personen zugänglich gemacht werden, die Alkohol trinken, um den Alkoholkonsum zu beenden.
15. Eine Substitutionstherapie (Opioidsatztherapie) sollte bei Personen mit aktivem Drogengebrauch als Schritt hin zu einer Beendigung eines aktiven Drogengebrauchs gefördert werden. Verschiedene Hilfen (z.B. Nadel- und Spritzen-Austauschprogramme) reduzieren das Risiko einer Reinfektion sowie einer parenteralen Virusübertragung (Schadensbegrenzung, Harm-Reduction-Strategie), siehe [Drogenabhängigkeit](#)
16. Da HBV und HIV, gelegentlich auch HCV, sexuell übertragen werden, ist eine adäquate Beratung ratsam, die auch auf die Verwendung von Kondomen eingeht. Über das Risiko einer HCV-Übertragung infolge von schleimhautverletzenden Sexualpraktiken mit hoher Wahrscheinlichkeit eines Blutkontakts oder bei fortgesetztem injizierendem Drogengebrauch, Chem-Sex (Sex unter Einfluss von Freizeitdrogen, die vor bzw. während Sexualkontakten v.a. intravenös injiziert werden), sollte informiert werden; risikoreduzierende Maßnahmen sollten diskutiert werden.
17. Um das Risiko einer Mutter-Kind-Übertragung von HCV zu verringern, sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte eine HCV-Therapie vor Konzeption durchgeführt werden, da nur begrenzt Daten zur Sicherheit während der Schwangerschaft vorliegen

- i Screeningintervalle zur Detektion einer kürzlich erworbenen HCV-Infektion sollten auf individuelle Risikobeurteilungen und die lokale Epidemiologie abgestimmt sein, wie im Consensus-Konferenz-Statement des European AIDS Treatment Network (NEAT) beschrieben, www.neat-id.org
- ii Anti-HCV-Antikörper werden 1-6 Monate nach Infektion positiv: späte Serokonversionen sind beschrieben; selten völliges Fehlen bei Immunsuppression
- iii Es gibt keine standardisierte Umrechnungsformel für die Konvertierung von HCV-RNA, gemessen in Kopien/ml, in HCV-RNA, gemessen als Kopien pro IE/ml. Die Umrechnungsfaktoren reichen von 1 bis 5 HCV-RNA Kopien pro IE/ml.
- iv Risiko einer perkutanen HCV-Transmission durch Instrumenten-Sharing bei injizierendem Drogengebrauch; Risiko einer mukosalen HCV-Transmission einschließlich Fisting, rezeptiver Analverkehr ohne Kondom, Instrumenten-Sharing bei intranasalem Drogengebrauch, gemeinsame Benutzung von Sexspielzeugen oder Analduschen und Geschlechtsverkehr, der ein Rektaltrauma mit Blutung verursacht; das Vorhandensein ulzerativer sexuell übertragener Infektionen (STI) erhöht das Risiko einer HCV-Transmission
- v Serum-Fibrosemarker sind u.a. APRI, FIB-4, Hyaluronsäure, Fibrometer, Fibrotest, Forns, Hepascore und andere Indices. Eine Kombination von Biomarkern im Blut, Messung der Lebersteifigkeit und Blutuntersuchungen oder wiederholte Beurteilungen können die Genauigkeit verbessern (<https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/>) und Seite 102. Für HCC, siehe [Allgemeine Empfehlungen für Menschen mit einer Virushepatitis/HIV-Koinfektion, Krebserkrankungen: Screening-Untersuchungen und Leberzirrhose: Behandlung](#)
- vi MELD-Score Berechnung s. Seite 71

Behandlung und Überwachung von Menschen mit HBV/HIV-Koinfektion

Behandlungsindikation

1. Alle Personen mit HBV/HIV-Koinfektion sollten eine ART mit TDF oder TAF als Bestandteil erhalten, es sei denn, es besteht eine Tenofovir-Unverträglichkeit.
2. Eine Beendigung einer auch gegen HBV wirksamen AART sollte bei Personen mit HIV/HBV-Koinfektion vermieden werden, da ein hohes Risiko für eine schweres Wiederaufflammen der Hepatitis und eine Dekompensation im Anschluss an die Reaktivierung einer HBV-bedingten Hepatitis besteht.

Wahl der Behandlung

3. Sind TDF oder TAF absolut kontraindiziert, kann Entecavir bei nicht mit 3TC vorbehandelten Personen gemeinsam mit einem voll wirksamen ART verschrieben werden.
4. Personen mit Leberzirrhose und niedriger CD4-Zellzahl erfordern eine sorgfältige Überwachung während der ersten Monate nach ART-Beginn, um ein Immunrekonstitutionssyndrom mit nachfolgender Leberdekomensation aufgrund des Aufflammens von Leberenzymen nicht zu übersehen (Management von Personen mit Zirrhose s. Seiten 70-74). Beachtet werden sollte, dass die Diagnose einer Zirrhose bei Personen schwierig sein kann, die bereits in HBV-Behandlung sind.
5. Vorsicht ist geboten bei einer Umstellung eines TDF/TAF-basierten Regimes auf Medikamente mit einer niedrigeren genetischen Hemmschwelle, z.B. FTC oder 3TC, insbesondere bei 3TC-vorbehandelten zirrhotischen Personen weil ein viraler Durchbruch aufgrund archivierter YMDD-Mutationen wahrscheinlich ist. Dies wurde auch für Personen mit früherer HBV-Resistenz gegenüber 3TC beschrieben, die von TDF auf Entecavir umgestellt wurden.
6. Vor einer eventuellen Vereinfachung der ART mit einem Regime ohne TDF/TAF sollte der HBV-Status erneut geprüft werden.
7. Im Fall von HBV/HIV koinfizierten Personen mit Veränderungen der Knochenmarkdichte oder chronischer Nierenerkrankung siehe Empfehlungen für Dosisanpassung von ARV bei eingeschränkter Nierenfunktion und Seiten 61-66

Behandlungsziel

8. Die optimale Therapiedauer für Nukleos(t)idanaloga mit anti-HBV-Aktivität ist unklar und Experten empfehlen eine lebenslange Behandlung. Bei Personen unter ART, bei der der Nukleosidbestandteil geändert werden muss, kann die HBV-Behandlung vorsichtig beendet werden bei nicht-zirrhotischen HBeAg-positiven Personen, die die HBe-Serokonversion für mindestens ein Jahr aufweisen oder nach bestätigter HBs-Serokonversion bei HBeAg-negativen Personen. Für Personen mit HIV und Leberzirrhose wird eine Beendigung einer wirksamen HBV-Behandlung nicht empfohlen, um eine Leberdekomensation aufgrund des Aufflammens von Leberenzymen zu vermeiden.

Überwachung der Behandlung

9. Lebertests (Blut) sollten im 1. Jahr alle 3 Monate und danach alle 6-12 Monate durchgeführt werden.
10. Die HBV-DNA sollten im 1. Jahr alle 3-6 Monate und danach alle 12 Monate durchgeführt werden.
11. HBsAg sollte in Abständen von 12 Monaten kontrolliert werden, mindestens bis zum Verschwinden von HBsAg

HBV-Reaktivierung

12. Bei HBs-Ag negativen, anti-HBc positiven Menschen mit HIV und Immunsuppression:
 - Personen mit schwerer immunsuppressiver Therapie (Chemotherapie bei Lymphom/Leukämie oder Stammzell- oder Organtransplantation) sollten mit TDF/TAF behandelt werden, um einer HBV-Reaktivierung vorzubeugen. Bei Personen mit anderen Markern einer eventuellen HBV-Exposition einschließlich isolierter anti-HBs-Positivität (ohne Impfung in der Anamnese) ist eine sorgfältige Überwachung auf eine HBV-Reaktivierung erforderlich.
 - Bei Menschen mit HIV, die mit Arzneimitteln zur B-Zell-Depletion behandelt werden (Rituximab, Ofatumumab, Natalizumab, Alemtuzumab, Ibritumomab) sollte TDF/TAF Bestandteil der ART sein. Wenn TDF/TAF kontraindiziert ist, zählen 3TC und FTC zu den Second-Line-Optionen. Es sind jedoch Fälle einer Reaktivierung aufgrund einer 3TC-Resistenz beschrieben.
 - Bei Personen, die immunsuppressiv behandelt werden (z.B. TNF-alpha-Inhibitor) ist eine sorgfältige Überwachung hinsichtlich einer HBV-Reaktivierung mit Bestimmung von HBV-DNA und HBsAg erforderlich. Falls dies nicht möglich ist, wird zusätzlich TDF/TAF empfohlen.

Behandlung und Überwachung von Menschen mit HCV/HIV-Koinfektion

Behandlungsindikation

1. Bei allen Personen mit HCV/HIV-Koinfektion sollte eine HCV-Therapie mit DAA (IFN-frei und vorzugsweise auch ohne Ribavirin) unabhängig vom Fibrosestadium erwogen werden.
2. Mit DAA werden bei HCV/HIV-Koinfizierten vergleichbare Heilungsraten wie bei HCV-monoinfizierten Personen bei ähnlicher Verträglichkeit erzielt. Die Behandlungsindikation und Regimes sind daher dieselben wie bei HCV-monoinfizierten Personen.

Wahl der Behandlung

3. IFN- und vorzugsweise auch RBV-freie DAA -Kombinationen sind heute Standard in der Behandlung der chronischen HCV, s. Tabelle [HCV-Therapieoptionen bei HCV/HIV-koinfizierten Menschen](#). IFN-haltige HCV-Regimes werden nicht länger empfohlen. Für Diagnostik und Management IFN-haltiger HCV-Regimes wird auf die EACS Leitlinien v8.2 verwiesen, die online unter http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf verfügbar sind.
4. Die Wahl der DAA-Kombination beruht auf HCV-GT⁰, Stadium der Leberfibrose, Vorbehandlung und - falls untersucht - Resistenz-assoziierten Substitutionen (RAS)
5. Die Verwendung älterer HCV-Proteaseinhibitoren der ersten Generation (Boceprevir und Telaprevir) wird wegen der erhöhten Toxizität nicht mehr empfohlen.
6. Wegen Arzneimittelwechselwirkungen insbesondere bei HIV- und HCV-PI wird eine sorgfältige Prüfung auf Interaktionen vor Beginn der HCV-Therapie dringend empfohlen, siehe [Wechselwirkungen zwischen DAA und ARV](#) oder <http://www.hep-druginteractions.org>
7. Ein Resistenztest solle, falls verfügbar, durchgeführt werden vor einer erneuten Behandlung von Personen, bei denen eine PI- und/oder NS5A-Inhibitor-haltige Therapie versagt hat. Die Dreifachkombination SOF/VEL/VOX über 12 Wochen ist die Therapie der Wahl bei erneuter Behandlung, insbesondere, wenn kein Resistenztest verfügbar ist. Bei Personen mit komplexen Mutationsmustern kann auch SOF+GLE/PIB + RBV für 12-16 Wochen in Erwägung gezogen werden. Sind SOF/VEL/VOX oder SOF+GLE/PIB nicht verfügbar, können andere Behandlungsregimes aus einer Kombination von mindestens 2 aktiven DAA zu zusammengestellt werden, bei denen ein Arzneimittel eine höhere genetische Resistenzbarriere hat und die Behandlungsdauer verlängert wird, eventuell unter Hinzufügung von RBV. Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose ist SOF/VEL + RBV für 24 Wochen die einzige Option für eine Wiederbehandlung, falls eine Kontraindikation für eine Lebertransplantation besteht.

Behandlungsziel

8. Primäres Ziel der HCV-Therapie ist der SVR₁₂ definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA 12 Wochen nach Ende der Therapie (untersucht mit sensitiven molekularen Tests) oder die Bestimmung von HCV-Core-Antigen, wenn HCV-RNA-Tests nicht verfügbar oder unbezahlbar sind. SVR₁₂ entspricht in den allermeisten Fällen einer definitiven Heilung der HCV-Infektion
- i Ist der Mensch mit HIV ein Kandidat für die Behandlung mit pangenotypischen Medikamenten, ist eine Bestimmung des HCV-GT vor Therapiebeginn nicht zwingend erforderlich. Eine erneute Bestimmung von GT und Subtyp sollte bei Personen durchgeführt werden, bei denen die Bestimmung erfolgte, bevor Tests der 2. Generation verfügbar waren (2. Generation Line-Probe-Assay oder Real-Time-PCR) oder bei Personen mit einem Risiko einer 'Superinfektion', bei denen GT und Subtyp in der aktuellsten verfügbaren Probe getestet werden sollten.

Siehe auch die Online-Video-Vorlesungen [HCV/HIV Co-infection-Part 1](#), [HCV/HIV Co-infection-Part 2](#) und [HCV/HIV Co-infection-Part 3](#) aus dem EACS-Online-Kurs Clinical Management of HIV.

Überwachung der Behandlung

9. Bei Personen mit fortgeschrittener Fibrose (≥F3) werden Differentialblutbild, Kreatinin, Leberenzyme, Bilirubin, Albumin und INR-Bestimmung nach 2-4 Wochen Therapie empfohlen. Bei HBsAg negativen Menschen mit HIV und positivem anti-HBc wird die Überwachung von ALT und HBV-DNA bei ALT-Erhöhung empfohlen.
10. Menschen mit HIV und Niereninsuffizienz unter SOF-haltiger Therapie sollte auch das Kreatinin überwacht werden.
11. Eine HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie sollte nur durchgeführt werden, um die Compliance und/oder einen viralen Breakthrough bei Menschen mit HIV und DAA-Erfahrung zu beurteilen; die HCV-RNA sollte am Behandlungsende und 12 oder 24 Wochen nach Behandlungsende gemessen werden (zur Beurteilung des SVR). Bei Menschen mit HIV unter oraler DAA-Behandlung wurde zu keinem Zeitpunkt während der Therapie ein Zusammenhang zwischen Viruslast und SVR gefunden. Kann die HCV-RNA nicht bestimmt werden, kann ein SVR durch Verschwinden von HCV-Core-Antigen 24 Wochen nach Behandlungsende festgestellt werden.
12. HIV-VL alle 12 Wochen.

Überwachung im Anschluss an die Behandlung

13. Die Überwachung auf HCC und Ösophagusvarizen sollte fortgesetzt werden, auch wenn ein SVR erreicht wurde, wenn vor der Behandlung entsprechende Indikationen bestanden, s. Seiten [8](#), [52](#), [70](#) und [71](#)
14. Alle Menschen mit HIV und gleichzeitig bestehenden Ursachen für eine Lebererkrankung sollten regelmäßig klinisch untersucht werden.
15. Ein Anstieg des Körpergewichts und Veränderungen im Fett- und Glukosestoffwechsel wurden im Anschluss an SVR beschrieben. Daher sollten im Anschluss an SVR Überwachung, Beratung und Behandlung von Adipositas und metabolischen Veränderungen intensiviert werden, s. Seite [75](#)

Behandlung der kürzlich erworbenen HCV-Infektion

16. IFN-haltige HCV-Regimes werden nicht länger empfohlen. Für Diagnostik und Management IFN-haltiger HCV-Regimes wird auf die EACS Leitlinien v8.2 verwiesen, die online unter http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf verfügbar sind.
17. Nach der Diagnose einer kürzlich erworbenen HCV-Infektion sollte die HCV-RNA 4 Wochen später erneut gemessen werden. Eine Behandlung wird empfohlen bei Menschen mit HIV, falls die HCV-RNA in Woche 4 nicht im Vergleich zur initialen HCV-RNA um 2*log gesunken ist, da die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Elimination sehr gering ist, sowie bei Personen mit persistierender Serum-HCV-RNA 12 Wochen nach Diagnose einer kürzlich erworbenen HCV, siehe [Algorithmus: Management einer kürzlich erworbenen HCV-Infektion bei Menschen mit HIV](#). Bei Menschen mit HIV und fortgesetztem Risikoverhalten ist eine HCV-Behandlung unmittelbar nach Diagnose empfohlen, um weitere Übertragungen zu reduzieren. Empfohlen wird eine IFN-freie DAA-Behandlung wie bei therapie-naïven Nicht-Zirrhotikern empfohlen (ausgenommen Personen mit bestehender Zirrhose), s. Seiten [98-99](#)
18. Für detaillierte Informationen zur Behandlung der kürzlich erworbenen HCV-Infektion verweisen wir auf die Leitlinie der Consensus-Konferenz des European AIDS Treatment Network (NEAT), www.neat-id.org

HCV-Therapieoptionen bei HCV/HIV-koinfizierten Personen

Präferierte Optionen zur DAA-Therapie der HCV (ausgenommen mit Protease- oder NS5A-Inhibitoren vorbehandelte Personen)				
HCV GT	Therapieregime	Therapiedauer & RBV-Verwendung		
		Nicht-zirrhotisch	kompenzierte Zirrhose	Dekompensierte Zirrhose CTP-Stadien B/C
1 & 4	EBR/GZR	12 Wochen ⁽ⁱ⁾		nicht empfohlen
	GLE/PIB	8 Wochen	12 Wochen	nicht empfohlen
	SOF/VEL	12 Wochen		12 Wochen mit RBV
	SOF/LDV +/- RBV	8-12 Wochen ohne RBV ⁽ⁱⁱ⁾	12 Wochen mit RBV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	
2	GLE/PIB	8 Wochen	12 Wochen	nicht empfohlen
	SOF/VEL	12 Wochen		12 Wochen mit RBV
3	GLE/PIB	8 Wochen ^(iv)	12 Wochen ^(iv)	nicht empfohlen
	SOF/VEL +/- RBV	12 Wochen ^(v)	12 Wochen mit RBV ^(vi) oder 24 Wochen ohne RBV	
	SOF/VEL/VOX	-	12 Wochen	nicht empfohlen
5 & 6	GLE/PIB	8 Wochen	12 Wochen	nicht empfohlen
	SOF/LDV +/- RBV	12 Wochen +/- RBV ^(vii)	12 Wochen mit RBV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	
	SOF/VEL	12 Wochen		12 Wochen mit RBV

EBR = Elbasvir
GLE = Glecaprevir
GZR = Grazoprevir
LDV = Ledipasvir
PIB = Pibrentasvir
RBV = Ribavirin
SOF = Sofosbuvir
VEL = Velpatasvir
VOX = Voxilaprevir
RAS = Resistenz-assoziierte Substitutionen

- i** Verlängerung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen und zusätzliche Gabe von RBV bei Menschen mit HIV und GT1a mit einem Ausgangswert für HCV-RNA >800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAS, die die Aktivität von EBR mindestens um das 5fache reduziert, um das Risiko eines Therapieversagens zu minimieren und in vorbehandelten Menschen mit HIV und HCV GT4 und einer HCV-RNA >800.000 IE/ml. 8 Wochen können erwogen werden bei Therapienaiven mit GT 1b und F0-F2
- ii** 8 Wochen Therapie ohne RBV nur bei therapienaiven Menschen mit HIV und F <3 und Ausgangswert HCV-RNA <6 Millionen IE/ml
- iii** Bei Personen mit RBV-Unverträglichkeit kann die Behandlungsdauer auf 24 Wochen verlängert werden. RBV kann fortfallen bei therapienaiven oder vorbehandelten Personen mit kompensierter Zirrhose, wenn zum Ausgangszeitpunkt keine NS5A-RAS vorliegen.
- iv** Bei HCV GT3 mit vorangegangenen Therapieversagen unter IFN und RBV +/- SOF oder SOF und RBV sollte die Therapiedauer 16 Wochen betragen
- v** Zusätzlich RBV bei therapieerfahrenen Menschen mit HIV und NS5A-RAS zum Ausgangszeitpunkt, falls RAS-Test verfügbar ist; falls diese Personen eine RBV-Intoleranz haben, kann die Therapie auf 24 Wochen ohne RBV verlängert werden
- vi** Falls RAS-Test verfügbar ist und die Abwesenheit von NS5A RAS Y93H erweist, kann RBV bei naiven Menschen mit HIV und kompensierter Zirrhose weggelassen werden
- vii** Verlängerung der Therapiedauer mit RBV auf 12 Wochen oder ohne RBV auf 24 Wochen bei DAA-vorbehandelten Menschen mit HIV (Exposition gegenüber IFN/RBV/SOF)

Optionen zur DAA-Therapie der HCV, falls die präferierten Optionen nicht verfügbar sind (ausgenommen mit Protease- oder NS5A-Inhibitoren vorbehandelte Personen)

HCV GT	Therapieregime	Therapiedauer & RBV-Verwendung		
		Nicht-zirrhotisch	kompenzierte Zirrhose	dekompensierte Zirrhose CTP-Stadien B/C
1 & 4	OBV/PTV/r + DSV	8 ⁽ⁱ⁾ -12 Wochen bei GT 1b	12 Wochen bei GT 1b	nicht empfohlen
	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12 Wochen bei GT 1a	24 Wochen bei GT 1a	nicht empfohlen
	OBV/PTV/r + RBV	12 Wochen bei GT 4		nicht empfohlen
	SOF + DCV +/- RBV	12 Wochen +/- RBV ⁽ⁱⁱ⁾	12 Wochen mit RBV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	
	SOF/VEL/VOX	8 Wochen ^(iv)	12 Wochen	nicht empfohlen
2	SOF + DCV	12 Wochen		12 Wochen mit RBV
	SOF/VEL/VOX	8 Wochen ^(iv)	12 Wochen	nicht empfohlen
3	SOF + DCV +/- RBV	12 Wochen +/- RBV ^(v) oder 24 Wochen ohne RBV	24 Wochen mit RBV	
	SOF/VEL/VOX	8 Wochen ^(iv)	12 Wochen	nicht empfohlen
5 & 6	SOF + DCV +/- RBV	12 Wochen +/- RBV oder 24 Wochen ohne RBV ^(vi)	12 Wochen mit RBV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	
	SOF/VEL/VOX	8 Wochen ^(iv)	12 Wochen	nicht empfohlen

DCV = Daclatasvir

DSV = Dasabuvir

OBV = Ombitasvir

PTV/r = Paritaprevir/RTV

RBV = Ribavirin

SOF = Sofosbuvir

VEL = Velpatasvir

VOX = Voxilaprevir

RAS = Resistenz-assoziierte Substitutionen

i 8 Wochen Therapie ohne RBV nur bei Menschen mit HIV ohne Zirrhose

ii Zusätzlich RBV bei GT1a bei therapieerfahrenen Menschen mit HIV, aber nicht bei Personen ohne NS5A-RAS, falls RAS-Test verfügbar ist

iii Bei Menschen mit HIV, die eine RBV-Intoleranz haben, kann die Therapiedauer auf 24 Wochen verlängert werden. RBV kann sowohl bei therapieerfahrenen als auch bei therapieerfahrenen Menschen mit HIV und kompensierter Zirrhose weggelassen werden, falls zum Ausgangszeitpunkt keine NS5A-RAS vorliegen.

iv Verlängerung der Therapiedauer auf 12 Wochen bei DAA-vorbehandelten Menschen mit HIV

v Zusätzlich RBV nur bei therapieerfahrenen Menschen mit HIV und NS5A-RAS zum Ausgangszeitpunkt, falls RAS-Test verfügbar ist; falls diese Personen eine RBV-Intoleranz haben, kann die Therapie auf 24 Wochen ohne RBV verlängert werden

vi Verlängerung der Therapiedauer mit RBV auf 12 Wochen oder ohne RBV auf 24 Wochen bei DAA-vorbehandelten Menschen mit HIV (Exposition gegenüber IFN/RBV/SOF)

Wechselwirkungen zwischen DAA und ARV

HCV-Medikamente	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	
Daclatasvir	↑31% a	↑110% a	↑	↑41%	↑15%	↔	↓32% b	↓	↓	↔	↔	↔	↓2% E33%	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑10% E10%
Elbasvir/ Grazoprevir	↑	↑376% ↑958%	↑	↑66% ↑650%	↑271% ↑1186%	↓4% ↑7%	↓54% ↓83%	↓	↓	↑7% ↓2%	↔	↔	↓2% ↓19%	↑118% ↑436%	↓19% ↓11%	↔	↔	↔	↔	↔	↓7% ↓14%
Glecaprevir/ Pibrentasvir	↑	↑553% ↑64%	↑	↑397% -	↑338% ↑146%	↔	↓	↓	↓	E 84%	E	E	↔	↑205% ↑57% E47%	E47%	↔	↔	↔	↔	↔	E29%
	↑	↑94% ↓17% ↓18% c	↑	D d	↑117% ↑17% ↓7%	E	f	↓	↓E	E 225% g	E	E	↓16% ↓5% ↓2%	↑	E134%	↓18% ↓9% ↓9%	↓16% ↓1% ↓15%	↓18% ↓9% ↓9%	E	E	↓16% ↓1% ↓15%
	↑	↑187% c	↑	↑e	↑510% -	E	f	↓	↓E	E g	E	E	↔	↑	E20%	↔	↔	↔	E	↔	↔
Simeprevir	↑	↑	↑	↑159%	↑	↔	↓71%	↓	↓	↑6% E12%	↔	↔	↔	↑	↓11% E8%	↔	↔	↔	↔	↔	↓14% E18%
Sofosbuvir	↔	↔	↑	↑34%	↔	↔	↓6%	↔	↔	↑9%	↔	↔	↔	↔	↓5% D27%	↔	↓6%	↔	↔	↔	↓6%
Sofosbuvir/ Ledipasvir	↑h	↑8% ↑113% h	↑h	↑34% ↑39% h	↔h	↑4% ↓8%	↓6% ↓34%	↔	↔	↑10% ↑8% h	E	↑7% ↓13%	↔	↑36% ↑78% h	↓5% ↓9% D~20%	↑21% ↑18% D 10%	↔	↑21% ↑18% D 6%	E32%	E	E h
Sofosbuvir/ Velpatasvir	↔h	↑22% ↑142% h	↔h	↓28% ↓16% h	↓29% ↑2% h	↔	↓3% ↓53%	↓	↓	↑16% ↓1%	↔	↔	↓8% ↓9%	↑h	↑24% ↓2%	↔	↔	↔	↔	↔	E h
Sofosbuvir/ Voxilaprevir	↑	↑40% ↑93% ↑331%	↑h	↓28% ↓5% ↑143% i	↑	↔	↓	↓	↓	↔	E	↑9% ↓4% ↓9%	↔	↑22% ↑16% ↑171% h	↔	↔	↔	↔	E	E	E h

Farblegende

- keine klinisch relevante Wechselwirkung erwartet
- diese Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig gegeben werden
- potenziell klinisch relevante Wechselwirkung, die eine engmaschigere Überwachung, Anpassung der Dosis oder des Verabreichungszeitpunkts erforderlich machen kann
- potenzielle Wechselwirkung, wahrscheinlich schwach ausgeprägt. Zusätzliche Maßnahmen, Überwachung oder Dosisanpassung sind wahrscheinlich nicht erforderlich

Legende

- ↑ potenziell erhöhte Exposition des DAA
- ↓ potenziell erniedrigte Exposition des DAA
- ↔ Kein wesentlicher Effekt
- D potenziell erniedrigte ARV-Exposition
- E potenziell erhöhte ARV-Exposition

ATV/c Atazanavir koformuliert mit COBI (300/150 mg qd)
 DRV/c Darunavir koformuliert mit COBI (800/150 mg qd)

Die Zahlen beziehen sich auf eine erhöhte oder erniedrigte AUC, wie in Arzneimittelwechselwirkungsstudien beobachtet.

Die ersten/zweiten Zahlen beziehen sich auf AUC-Veränderungen von EBR/GZR oder GLE/PIB oder SOF/LDV oder SOF/VEL.

Die ersten/zweiten/dritten Zahlen beziehen sich auf AUC-Veränderungen von SOF/VEL/VOX

Wechselwirkungen mit ZDV

Zwischen ZDV und DAA sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten

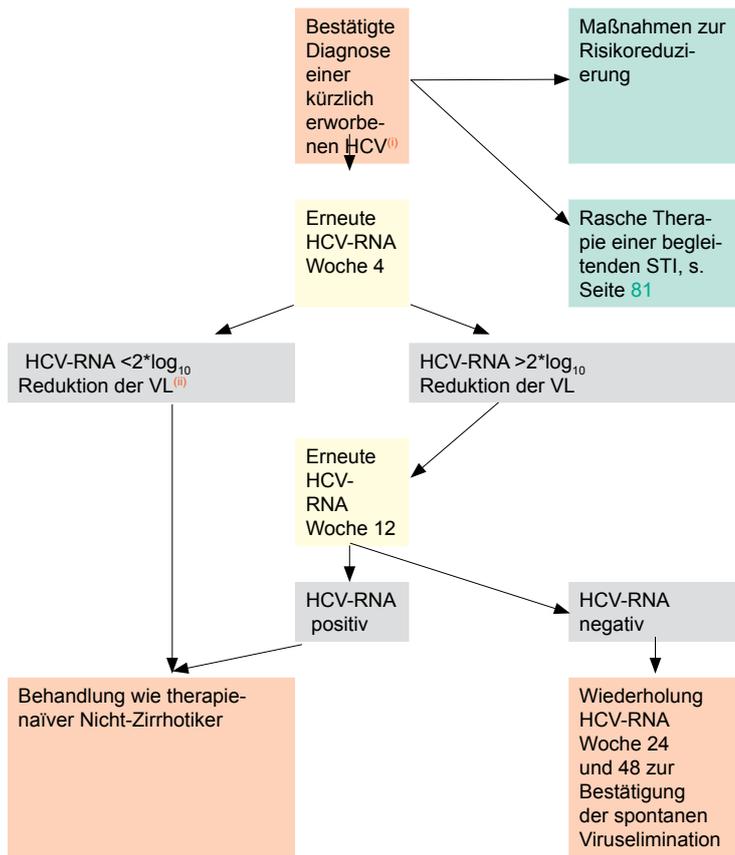
Hinweise

- a Daclatasvir sollte auf 30 mg qd reduziert werden bei Behandlung mit ATV/c, ATV/r oder EVG/c. Keine Dosisreduzierung bei ungeboostetem ATV
- b Daclatasvir sollte auf 90 mg qd erhöht werden
- c Studienergebnisse beziehen sich auf ungeboostetes ATV. Anwendung nur mit ungeboostetem ATV (ATV erhöht die Paritaprevir-Plasmakonzentration durch CYP3A4 und OATP1B1/3-Inhibition, nicht empfohlen ohne DSV)
- d Eine gleichzeitige Gabe senkt DRV Talkonzentrationen um etwa 50%. Zwar wird die Koadministration von DRV und Ombitasvir/Paritaprevir/r + Dasabuvir in den USA nicht empfohlen, die Europäische Zusammenfassung der Produkteigenschaften (SmPC, Fachinformation) empfiehlt, dass DRV (Dosis 800 mg qd und gleichzeitige Einnahme mit Ombitasvir/Paritaprevir/r + Dasabuvir) bei Fehlen einer ausgeprägten Resistenz gegenüber HIV-PI ohne zusätzliches RTV angewendet werden kann.
- e Nicht empfohlen wegen Anstiegs der Paritaprevir-Konzentration bei gleichzeitiger Gabe mit DRV 800 mg und Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir (Viekirax). Zur Beachtung: stärkere Erhöhungen der Paritaprevir-Konzentrationen wurden in Phase-2-Studien untersucht und hatten keine klinisch relevante Bedeutung für die Sicherheit.
- f erhebliche Probleme mit der Verträglichkeit
- g nicht empfohlen außer wenn der Nutzen das Risiko einer potenziellen QT-Verlängerung bei höheren Konzentrationen von Rilpivirin überwiegt; Koadministration sollte nur bei Personen ohne QT-Verlängerung und ohne andere QT-Zeit verlängernde Arzneimittel erwogen werden
- h Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, da Tenofovir-Konzentrationen ansteigen, wenn das Regime TDF beinhaltet
- i Studienergebnisse beziehen sich auf einmal täglich DRV/r. DRV zweimal täglich wurde nicht untersucht und sollte mit Vorsicht angewendet werden, da VOX-Konzentrationen stärker ansteigen könnten als bei einmal täglicher Dosierung von DRV (dies wäre von zusätzlicher Bedeutung bei zirrhotischen Patienten). Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, da Tenofovir-Konzentrationen ansteigen, wenn das Regime TDF beinhaltet.

Weitere Information

Für weitere Arzneimittelwechselwirkungen, detailliertere pharmakokinetische Interaktionsdaten und Dosisanpassungen siehe <http://www.hiv-druginteractions.org> (University of Liverpool)

Algorithmus: Management einer kürzlich erworbenen HCV-Infektion bei Menschen mit HIV



- i Falls verfügbar, unmittelbarer Beginn der DAA-Behandlung bei Personen mit einem Risiko weiterer Übertragungen here
- ii HCV-RNA <2*log₁₀ Reduktion in Woche 4 wird als chronische HCV-Infektion aufgefasst

Cut-off-Werte nicht-invasiver Untersuchungsverfahren zum Nachweis einer ausgeprägten Fibrose und Zirrhose

HIV/Hepatitis C-Koinfektion (entsprechend den EASL-Empfehlungen zur Behandlung der Hepatitis C 2018 [1])

Untersuchungsverfahren	Fibrose-Stadium	Cut off (kPa)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiver prädiktiver Wert (%)	Negativer prädiktiver Wert (%)
Fibroscan	F3*	10	72	80	62	89
	F4*	13	72-77	85-90	42-56	95-98
APRI	F4	2	48	94	n.a.	n.a.
		1	77	75	n.a.	n.a.
Fib-4	F4	3.25	55	92	n.a.	n.a.
		1.45	90	58	n.a.	n.a.

Diese Cut-off-Werte wurden aus verschiedenen Studien abgeleitet und die optimalen Werte können zwischen unterschiedlichen Patientenpopulationen variieren und müssen im Kontext der individuellen klinischen Beurteilung interpretiert werden

* Die Unterscheidung zwischen F3 und F4 ist häufig ungenau und muss im Kontext der individuellen klinischen Beurteilung interpretiert werden

HIV/Hepatitis B-Koinfektion [2], [3], [4]

Untersuchungsverfahren	Fibrose-Stadium	Cut off (kPa)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiver prädiktiver Wert (%)	Negativer prädiktiver Wert (%)
Fibroscan	F3	7.6	85	87	77	92
	F4	9.4	92	94	79	98
APRI	F4	2	35	89	26	92
		1	65	75	22	95

Hepatitis D und E bei Menschen mit HIV

Hepatitis Delta Virus (HDV)

1. Alle HBsAg-positiven Personen mit HIV sollten auf Hepatitis-Delta-Antikörper untersucht werden.
2. Bei Menschen mit HIV und positiven HDV-Antikörpern sollte die HDV-RNA zur Beurteilung der Krankheitsaktivität gemessen werden
3. Bei Menschen mit HIV und chronischer HDV-Koinfektion sowie ausgeprägter Leberfibrose ($\geq F2$) kann eine langfristige (mindestens 12monatige) Behandlung mit PEG-IFN zusammen mit einer TDF-haltigen ART erwogen werden
4. Nicht-invasive Fibrosemarker (transiente Elastographie und Serummarker) sollten bei Menschen mit HIV und chronischer HDV-Infektion mit Vorsicht verwendet werden, da keine etablierten Schwellenwerte existieren
5. Wegen seiner anti-HBV-Aktivität sollte TDF/TAF zusätzlich zu PEG-IFN gegeben werden um die HBV-DNA-Werte zu reduzieren
6. Menschen mit HIV, die nicht auf eine PEG-IFN-Behandlung ansprechen, sollten an universitäre Zentren überwiesen und falls möglich in klinische Studien zu neuen anti-HDV-Arzneimitteln aufgenommen werden
7. Die Wirksamkeit einer Behandlung sollte anhand von Messungen der HBV-DNA und HDV-RNA beurteilt werden, falls verfügbar, und anhand des Follow-ups der biochemischen Leberfibrose-Einschätzungen
8. Eine persistierende negative HDV-RNA ohne Behandlung und eine anti-HBs-Serokonversion sind die Idealziele der antiviralen HDV-Behandlung, auch wenn sie nur bei einer Minderheit von Menschen mit HIV erreicht werden. Eine histologische Remission der Lebererkrankung ist ein wenig anspruchsvolles, aber wahrscheinlicher erreichbares Ziel.
9. Bei Menschen mit HDV und Lebererkrankung im Endstadium oder HCC sollte eine Lebertransplantation von HBsAg-negativen Spendern dringend erwogen werden. Transplantieren mit anti-HBV-Prophylaxe im Anschluss an die Transplantation heilt HBV- und HDV-Infektion

Hepatitis E Virus (HEV)

10. Ein Screening auf eine HEV-Infektion ist bei Menschen mit HIV angebracht bei Symptomen einer akuten Hepatitis, unerklärtem Aufflackern von Aminotransferasen (selbst bei Verdacht auf drogenbedingte Leberschädigung), unerklärte Erhöhung von Leberfunktionstests, neuralgischer Amyotrophie, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis oder Proteinurie
11. Das Screening sollte anti-HEV IgG and IgM und HEV-RNA in Blut und falls möglich auch im Stuhl umfassen
12. Eine Behandlung mit RBV (600 mg täglich) kann in Fällen von schwerer akuter HEV, akut bis chronischem Leberversagen, extrahepatischen HEV-assoziierten Erkrankungen oder bei Personen mit persistierender HEV-Replikation drei Monate nach dem ersten HEV-RNA-Nachweis erwogen werden. RBV sollte über eine Dauer von 12 Monaten gegeben werden, gefolgt von Bestimmungen der HEV-RNA in Serum und Stuhl. Ist die HEV-RNA in beiden Proben negativ, kann die RBV-Behandlung beendet werden. Bei Menschen mit HIV, bei denen die HEV-RNA im Serum und/oder im Stuhl noch nachweisbar ist, kann die RBV-Behandlung für weitere drei Monate fortgesetzt werden. Bei einer chronischen HEV-Infektion bei immunsupprimierten Personen sollte eine Reduzierung der Immunsuppression erwogen werden

Teil VI Opportunistische Infektionen

In diesem Teil:

- Empfehlungen zum Zeitpunkt des ART-Beginns bei Menschen mit HIV und OI und ohne frühere ART
- Überblick zu IRIS und Behandlungsempfehlungen
- Überblick über die wichtigsten Aspekte in der Behandlung der häufigsten OI bei Menschen mit HIV in Europa

Für eine detailliertere Diskussion verweisen wir auf nationale Leitlinien

Siehe Online-Video-Vorlesungen [HIV and the Management of IRIS-Part 1](#), [HIV and the Management of IRIS-Part 2](#), [HIV and Pulmonary Infections-Part 1](#), [HIV and Pulmonary Infections-Part 2](#), [HIV and Pulmonary Infections-Part 3](#), [CNS and HIV-related opportunistic infections-Part 1](#), [CNS and HIV-related opportunistic infections-Part 2](#), [Tuberculosis and HIV Co-infection-Part 1](#) und [Tuberculosis and HIV Co-infection-Part 2](#) aus dem EACS- Online-Kurs Clinical Management of HIV.

Beginn der ART bei Menschen mit HIV und opportunistischen Infektionen (OI)

	CD4-Zellzahl	Beginn der ART	Anmerkungen
Allgemeine Empfehlung	Alle	Sobald wie möglich und innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung der OI	
Tuberkulose	<50 Zellen/ μ l >50 Zellen/ μ l	Sobald wie möglich und innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der TB-Behandlung Kann bis zu 8 Wochen nach Beginn der TB-Behandlung aufgeschoben werden, insbesondere bei Adhärenzproblemen, Arzneimittelwechselwirkungen oder Toxizität	Ein Grenzwert von 100 Zellen/ μ l könnte angesichts der Variabilität der CD4-Zellzahlbestimmungen angemessener sein CD4-Grenzwerte gelten auch bei TB-Meningitis - bei engmaschiger Überwachung wegen des erhöhten Risikos für Nebenwirkungen Zu den Einzelheiten siehe ART bei TB/ HIV-Koinfektion , Seite 20
Kryptokokken-Meningitis	Alle	ART-Beginn mindest um 4 Wochen aufschieben (einige Spezialisten empfehlen bei schwerer Kryptokokken-Meningitis einen Aufschub von 6-10 Wochen)	
CMV-Manifestation mit Organbeteiligungen	Alle	Ein Aufschub von maximal 2 Wochen kann erwogen werden	insbesondere bei Personen mit Chorioretinitis und Enzephalitis wegen des IRIS-Risikos

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Definition	
Paradoxes IRIS	Paradoxe Verschlechterung von Symptomen im Zusammenhang mit einer ART-induzierten Immunrekonstitution und mit Entzündungszeichen (körperliche Untersuchung, Bildgebung, Biopsie), nach Ausschluss des erwarteten Verlaufs einer behandelten/unbehandelten OI oder Arzneimitteltoxizität [1]
'Unmasking' IRIS	Neuaufreten von Symptomen im Zusammenhang mit einer ART-induzierten Immunrekonstitution und mit Entzündungszeichen (körperliche Untersuchung, Bildgebung, Biopsie), nach Ausschluss des erwarteten Verlaufs einer behandelten/unbehandelten OI oder Arzneimitteltoxizität [1]
Prävention	
Kryptokokken-Meningitis:	
paradoxes IRIS	Behandlung mit Amphotericin B plus Flucytosin beginnen und den Beginn der cART für mindestens 4 Wochen aufschieben.
'unmasking' IRIS	Kryptokokken-Antigen im Serum bei neu diagnostizierten Menschen mit HIV und CD4-Zellzahlen <100 Zellen/ μ l bestimmen. Wird Kryptokokken-Antigen nachgewiesen, aktive Kryptokokken-Erkrankung ausschließen und vor allem den Liquor untersuchen, um eine Kryptokokken-Meningitis auszuschließen. Ist eine Meningitis ausgeschlossen, eine präventive Behandlung beginnen. Zu Einzelheiten siehe unten im Abschnitt Kryptokokken-Erkrankung
Tuberkulose	
paradoxe IRIS	Der gleichzeitige Beginn einer ART und prophylaktische Gabe von Prednison bei Personen mit CD4-Zellzahl <100 Zellen/ μ l, die die TB-Behandlung innerhalb von 30 Tagen vor dem ART-Beginn angefangen haben, kann das Risiko einer TB-IRIS um 30% reduzieren. Prednison -Dosis: 40 mg qd für 2 Wochen, gefolgt von 20 mg qd für 2 Wochen [2]
Behandlung	
Im allgemeinen klärt sich eine OI-IRIS innerhalb weniger Wochen bei Fortsetzung der spezifischen Therapie der OI, ohne Absetzung der ART und ohne antiinflammatorische Behandlung In Fällen, bei denen der Arzt eine antiinflammatorische Behandlung in Erwägung zieht, können Kortikosteroide oder nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen verwendet werden. Es liegen jedoch nur wenige oder keine Daten vor, die ihre Verwendung oder spezielle Behandlungsschemata bei speziellen Erkrankungen stützen würden.	
TB-IRIS	Der Beginn mit systemischen Kortikosteroiden ist empfohlen (z.B. orales Prednison 1,5 mg/kg/Tag für 2 Wochen, dann 0,75 mg/kg/Tag für 2 Wochen) [3]
Lebensbedrohliche ZNS-IRIS:	
TB-Meningitis	Orales Prednison (1,5 mg/kg/Tag für 2 Wochen, dann Ausschleichen) [4]
PML	Methylprednisolon i.v. (1 g/Tag für 3-5 Tage oder i.v. Dexamethason 0,3 mg/kg/Tag für 3-5 Tage), gefolgt von oralem Ausschleichen

Primärprophylaxe von OI entsprechend dem Grad des Immundefekts

CD4-Zellzahl Schwellenwert/Indikation			
CD4-Zellzahl <200 Zellen/µl, prozentualer Anteil CD4 <14%, rezidivierender Mundsoor oder erhebliche begleitende Immunsuppression			
Prophylaxe der <i>Pneumocystis-jirovecii</i>-Pneumonie (PcP) & <i>Toxoplasma gondii</i>-Infektion			
Stop: wenn CD4-Zellzahl >100 Zellen/µl und HIV-VL für 3 Monate unter der Nachweisgrenze			
* z.B. Anwendung von Kortikosteroiden >20 mg Prednison-Äquivalent pro Tag für >2 Wochen, Chemotherapie bei Krebserkrankungen, biologische Wirkstoffe wie Rituximab und andere. In diesen Situationen müssen Entscheidungen für Beginn oder Absetzen im Einzelfall getroffen werden.			
	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Positive oder negative Serologie für Toxoplasmose	Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMX)	800/160 mg x 3/Woche p.o. oder 400/80 mg qd p.o. oder 800/160 mg qd p.o.	
Negative Serologie für Toxoplasmose	Pentamidin	300 mg in 6 ml sterilem Wasser 1 x Inhalation/Monat	Keine Prävention der seltenen extrapulmonalen Manifestationen von <i>P. jirovecii</i>
Negative Serologie für Toxoplasmose	Dapson	100 mg qd p.o.	Untersuchung auf G6PD-Mangel
Negative Serologie für Toxoplasmose	Atovaquon-Suspension	1500 mg qd (mit Nahrung)	
Positive Serologie für Toxoplasmose	Dapson + Pyrimethamin + Folinsäure	200 mg/Woche p.o. 75 mg/Woche p.o. 25-30 mg/Woche p.o.	Untersuchung auf G6PD-Mangel
Positive Serologie für Toxoplasmose	Atovaquon-Suspension +/- Pyrimethamin + Folinsäure	1500 mg qd p.o. (mit Nahrung) 75 mg/Woche p.o. 25-30 mg/Woche p.o.	
CD4-Zellzahl <50 Zellen/µl			
Prophylaxe gegen nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM) (<i>M. avium</i> complex, <i>M. genavense</i>, <i>M. kansasii</i>)			
Prophylaxe wird nicht empfohlen, wenn ART begonnen wurde			
Prophylaxe kann erwogen werden bei Personen mit CD4-Zellzahlen <50 Zellen/µl, die unter ART virämisch bleiben (resistentes HIV ohne Möglichkeit, virologische Kontrolle zu erreichen); vor Beginn eine disseminierte MAC-Erkrankung ausschließen			
Therapieregime sind alternativ	Azithromycin oder Clarithromycin	1200-1250 mg/Woche p.o. 500 mg bid p.o.	Wechselwirkungen mit antiretroviralen Medikamenten prüfen, s. Wechselwirkungen von ARV und anderen Medikamente
	oder Rifabutin	300 mg qd p.o.	Wechselwirkungen mit antiretroviralen Medikamenten prüfen, s. Wechselwirkungen von ARV und anderen Medikamente

Primärprophylaxe, Behandlung und Sekundärprophylaxe/Erhaltungstherapie einzelner OI

Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PcP)

Primärprophylaxe			
Start: wenn CD4-Zellzahl <200 Zellen/µl, prozentualer Anteil CD4 <14%, rezidivierender Mundsoor oder erhebliche begleitende Immunsuppression, siehe Primärprophylaxe von OI Stop: wenn CD4-Zellzahl >100 Zellen/µl und HIV-VL für 3 Monate unter der Nachweisgrenze			
	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Negative oder positive Serologie für Toxoplasmose	TMP-SMX	800/160 mg x 3/Woche p.o. oder 400/80 mg qd p.o. oder 800/160 mg qd p.o.	
Negative Serologie für Toxoplasmose	Pentamidin	300 mg in 6 ml sterilem Wasser 1 x Inhalation/Monat	Keine Prävention der seltenen extrapulmonalen Manifestationen von <i>P. jirovecii</i>
Negative Serologie für Toxoplasmose	Dapson	100 mg qd p.o.	Untersuchung auf G6PD-Mangel
Negative Serologie für Toxoplasmose	Atovaquon-Suspension	1500 mg qd p.o. (mit Nahrung)	
Positive Serologie für Toxoplasmose	Dapson	200 mg/Woche p.o.	Untersuchung auf G6PD-Mangel
	+ Pyrimethamin	75 mg/Woche p.o.	
	+ Folinsäure	25-30 mg/Woche p.o.	
Positive Serologie für Toxoplasmose	Atovaquon-Suspension +/- Pyrimethamin + Folinsäure	1500 mg qd p.o. (mit Nahrung) 75 mg/Woche p.o. 25-30 mg/Woche p.o.	
Behandlung			
Behandlungsdauer mindestens 21 Tage , anschließend Sekundärprophylaxe bis CD4-Zellzahl >200 Zellen/µl und HIV-VL für 3 Monate unter der Nachweisgrenze Diagnose: Definitive Diagnose: Husten und Belastungsdyspnoe UND Diagnose in der Zytologie / Histopathologie im induzierten Sputum (Sensitivität bis zu 80%), bronchoalveolare Lavage (Sensitivität >95%) oder bronchoskopische Gewebebiopsie (Sensitivität >95%) Verdachtsdiagnose: CD4-Zellzahl <200 Zellen/µl UND Dyspnoe / Sauerstoffmangel bei Belastung und Husten UND radiologischer Befund vereinbar mit PcP UND kein Anhalt für bakterielle Pneumonie UND Ansprechen auf PcP-Behandlung			
	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Therapie der Wahl	TMP-SMX	5 mg/kg tid TMP i.v./p.o. + 25 mg/kg tid SMX i.v./p.o.	Benefit von Kortikosteroid-Gabe, wenn innerhalb von 72 Stunden nach Behandlungsbeginn begonnen
	+ Prednison wenn PaO ₂ <10 kPa oder <70 mmHg, oder alveolarer/arterieller O ₂ Gradient >35 mmHg. Beginn der Prednison-Gabe vorzugsweise 15-30 min vor TMP/SMX	40 mg bid p.o. 5 Tage 40 mg qd p.o. 5 Tage 20 mg qd p.o. 10 Tage	
Alternative Therapie für <i>leichte bis schwere</i> PcP	Primaquin	30 mg (Basis) qd p.o.	Untersuchung auf G6PD-Mangel
	+ Clindamycin	600-900 mg tid i.v./p.o.	
	oder Pentamidin	4 mg/kg qd i.v. (Infusion über 60 min.)	
Alternative Therapie für <i>milde bis leichte</i> PcP	Für jedes Therapieregime: + Prednison , wenn PaO ₂ <10 kPa oder <70mmHg, oder Alveolarer/arterieller O ₂ Gradient >35 mmHg. Beginn der Prednison-Gabe vorzugsweise 15-30 min vor TMP/SMX Einige Experten empfehlen zusätzlich zur Standardtherapie Caspofungin oder andere Echinocandine bei Personen mit schwerer PcP (intensivmedizinische Behandlung erforderlich)	40 mg bid p.o. 5 Tage 40 mg qd p.o. 5 Tage 20 mg qd p.o. 10 Tage 70 mg qd i.v. Tag 1, dann 50 mg qd i.v.	Benefit von Kortikosteroid-Gabe, wenn innerhalb von 72 Stunden nach Behandlungsbeginn begonnen
	Primaquin	30 mg (Basis) qd p.o.	
	+ Clindamycin	600-900 mg tid p.o.	
Alternative Therapie für <i>milde bis leichte</i> PcP	oder Atovaquon-Suspension	750 mg bid p.o. (mit Nahrung)	Untersuchung auf G6PD-Mangel Bei Hautausschlag: Dosis von TMP um 50% reduzieren, Antihistaminika
	oder Dapson	100 mg qd p.o.	
	+ Trimethoprim	5 mg/kg tid p.o.	

Sekundärprophylaxe / Erhaltungstherapie

Stop: wenn CD4-Zellzahl >200 Zellen/µl und HIV-VL für 3 Monate unter der Nachweisgrenze

	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Negative oder positive Serologie für Toxoplasmose	TMP-SMX	800/160 mg x 3/ Woche p.o. oder 400/80 mg qd p.o.	
Negative Serologie für Toxoplasmose	Pentamidin	300 mg in 6 ml sterilem Wasser 1 x Inhalation/Monat	Nicht verwenden in den seltenen Fällen extrapulmonaler Manifestationen von <i>P. jirovecii</i>
Negative Serologie für Toxoplasmose	Dapson	100 mg qd p.o.	Untersuchung auf G6PD-Mangel
Negative Serologie für Toxoplasmose	Atovaquon-Suspension	1500 mg qd p.o. (mit Nahrung)	
Positive Serologie für Toxoplasmose	Dapson + Pyrimethamin + Folsäure	200 mg/ Woche p.o. 75 mg/ Woche p.o. 25-30 mg/ Woche p.o.	
Positive Serologie für Toxoplasmose Toxoplasma gondii-Enzephalitis	Atovaquon-Suspension +/- Pyrimethamin + Folsäure	1500 mg qd p.o. (mit Nahrung) 75 mg/ Woche p.o. 25-30 mg/ Woche p.o.	

Primärprophylaxe

Start: wenn CD4-Zellzahl <200 Zellen/µl, prozentualer Anteil CD4 <14%, rezidivierender Mundsoor oder erhebliche begleitende Immunsuppression (s. oben)

Stop: wenn CD4-Zellzahl >100 Zellen/µl und HIV-VL für 3 Monate unter der Nachweisgrenze

	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Bevorzugte Prophylaxe	TMP-SMX	800/160 mg x 3/ Woche p.o. or 400/80 mg qd p.o. or 800/160 mg qd p.o.	Alle Regimes sind auch gegen PcP wirksam
Alternative Prophylaxe	Atovaquon-Suspension	1500 mg qd p.o. (mit Nahrung)	
	Dapson + Pyrimethamin + Folsäure	200 mg/ Woche p.o. 75 mg/ Woche p.o. 25-30 mg/ Woche p.o.	Untersuchung auf G6PD-Mangel
	Atovaquon-Suspension + Pyrimethamin + Folsäure	1500 mg qd p.o. (mit Nahrung) 75 mg/ Woche p.o. 25-30 mg/ Woche p.o.	

Behandlung

Behandlung für 6 Wochen, anschließend Sekundärprophylaxe bis CD4 Zellzahl >200 Zellen/µl für 6 Monate

Diagnose:

Definitive Diagnose: klinische Symptome, typischer neuroradiologischer Befund UND zytologischer / histologischer Erregernachweis im Gewebe

Verdachtsdiagnose: klinische Symptome, typischer neuroradiologischer Befund UND Ansprechen auf empirische Therapie. Standardvorgehen in den meisten klinischen Settings.

	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Therapie der Wahl	Pyrimethamin	Tag 1: 200 mg qd p.o., dann • bei ≥60 kg; 75 mg qd p.o. • bei <60 kg; 50 mg qd p.o.	Monitoring auf Pyrimethamin-assoziierte Myelotoxizität, v.a. Neutropenie
	+ Sulfadiazin	• bei ≥60 kg; 3000 mg bid p.o./i.v. • bei <60 kg; 2000 mg bid p.o./i.v.	Sulfadiazin ist mit Kristallurie assoziiert und kann zu Nierenversagen und Urolithiasis führen. Eine gute Hydrierung ist wesentlich. Nierenfunktion und Harnsediment sollten auf Mikrohämaturie und Kristallurie untersucht werden
	+ Folsäure	10-15 mg qd p.o.	
Alternative Therapie	Pyrimethamin	Tag 1: 200 mg qd p.o., dann • bei ≥60 kg; 75 mg qd p.o. • bei <60 kg; 50 mg qd p.o.	Monitoring auf Pyrimethamin-assoziierte Myelotoxizität, v.a. Neutropenie
	+ Clindamycin + Folsäure	600-900 mg qid p.o./i.v. 10-15 mg qd p.o.	Zusätzlich PcP-Prophylaxe erforderlich
	oder TMP-SMX	5 mg TMP/kg bid iv/p.o. 25 mg SMX/kg bid i.v./p.o.	Bevorzugtes intravenöses Regime falls perorale Therapie nicht möglich ist
	oder Pyrimethamin	Tag 1: 200 mg qd p.o., dann bei ≥60 kg; 75 mg qd p.o. bei <60 kg; 50 mg qd p.o.	Monitoring auf Pyrimethamin-assoziierte Myelotoxizität, v.a. Neutropenie
	+ Atovaquon + Folsäure	1500 mg bid p.o. (mit Nahrung) 10-15 mg qd p.o.	
	oder Sulfadiazin	• bei ≥60 kg; 3000 mg bid p.o./i.v. • bei <60 kg; 2000 mg bid p.o./i.v.	Sulfadiazin ist mit Kristallurie assoziiert und kann zu Nierenversagen und Urolithiasis führen. Eine gute Hydrierung ist wesentlich. Nierenfunktion und Harnsediment sollten auf Mikrohämaturie und Kristallurie untersucht werden
+ Atovaquon	1500 mg bid p.o. (mit Nahrung)		
oder Pyrimethamin	Tag 1: 200 mg qd p.o., dann • bei ≥60 kg; 75 mg qd p.o. • bei <60 kg; 50 mg qd p.o.	Monitoring auf Pyrimethamin-assoziierte Myelotoxizität, v.a. Neutropenie	
+ Azithromycin + Folsäure	900-1200 mg qd p.o. 10-15 mg qd p.o.		

Stop: wenn CD4-Zellzahl >300 Zellen/µl und HIV-VL für 6 Monate unter der Nachweisgrenze

	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Therapieregime sind alternativ	Sulfadiazin + Pyrimethamin + Folinsäure	2000-3000 mg bid - qid p.o. 25-50 mg qd p.o. 10-15 mg qd p.o.	
	oder Clindamycin + Pyrimethamin + Folinsäure	600 mg tid p.o. 25-50 mg qd p.o. 10-15 mg qd p.o.	Zusätzlich PcP-Prophylaxe erforderlich
	oder Atovaquon-Suspension + Pyrimethamin + Folinsäure	750-1500 mg bid p.o. (mit Nahrung) 25-50 mg qd p.o. 10-15 mg qd p.o.	
	oder Atovaquon-Suspension	750-1500 mg bid p.o. (mit Nahrung)	
	oder TMP-SMX	800/160 mg bid p.o.	

Kryptokokkose – Erkrankung verursacht durch *Cryptococcus neoformans*

Behandlung

Eine Kryptokokken-Meningitis ist die häufigste Manifestation einer Kryptokokkose. Kryptokokken können ebenfalls eine Pneumonitis verursachen, die schwer von einer Pneumocystis-Pneumonie zu unterscheiden kann. Eine Infektion kann auch andere Organe betreffen oder disseminiert sein.

Primärprophylaxe: Ergebnisse einer großen randomisierten klinischen Studie in Afrika (REALITY Studie [5]) legen nahe, dass eine verstärkte Infektionsprophylaxe bei stark immungeschwächten Personen (<50 CD4-Zellen/µl) unter Verwendung von INH (12 Wochen), Fluconazol 100 mg/Tag für 12 Wochen, Azithromycin 500 mg/Tag für 5 Tage und die Einmalgabe von Albendazol 400 mg das Gesamtrisiko von opportunistischen Infektionen (einschließlich Kryptokokken-Meningitis) und die Mortalität senkt. Wegen der unterschiedlichen Epidemiologie opportunistischer Infektionen in Afrika und Europa können diese Ergebnisse nicht auf europäische Länder übertragen werden.

Diagnose: positive Mikroskopie ODER Antigennachweis ODER Kultur aus dem Liquor cerebrospinalis, Blut oder Urin. Kryptokokken-Antigen im Serum sollte bei allen neu diagnostizierten Menschen mit HIV und CD4-Zellzahlen <100 Zellen/µl bestimmt werden. Siehe unten, Präventive Therapie

Behandlung (Kryptokokken-Meningitis und disseminierte Kryptokokkose)

14 Tage Induktionstherapie, dann 8 Wochen Folgetherapie, anschließend Sekundärprophylaxe für mindestens 12 Monate. Stop, wenn CD4 Zellzahl >100 Zellen/µl und HIV-VL für 3 Monate unter der Nachweisgrenze

	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Präventive Therapie	Fluconazol	1 x 800 mg/Tag p.o. für 2 Wochen gefolgt von 1 x 400 mg/Tag p.o. für 8 Wochen	Im Fall von: - positivem Kryptokokken-Antigen - asymptomatischen Patienten mit CD4-Zellzahlen <100 Zellen/µl - Ausschluss einer Kryptokokken-Meningitis, pulmonalen oder anderen Manifestation
Induktionstherapie	liposomales Amphotericin B + Flucytosin	3 mg/kg/Tag i.v. 4 x 25 mg/kg/Tag p.o.	14 Tage - Wiederholte Lumbalpunktionen (LP), bis der Öffnungsdruck <20 cm H ₂ O ist: - wenn Liquorkultur steril, Umstellung auf perorale Therapie - Wiederholte LPs und ggf. Liquordrainage sind essentiell in der Behandlung einer intrakraniellen Druckerhöhung und erhöhen die Überlebenschancen - Kortikosteroide sind zur Verringerung eines erhöhten intrakraniellen Drucks unwirksam; sie können schädlich sein und sind kontraindiziert - Flucytosin-Dosis muss an die Nierenfunktion angepasst werden - Beginn einer antiretroviralen Therapie mindestens 4 Wochen aufschieben, da früher Beginn einer ART mit erniedrigter Überlebensrate einhergeht - Wegen erheblicher Nephrotoxizität sollte Amphotericin B nur verwendet werden, wenn kein liposomales Amphotericin B verfügbar ist. - Flucytosin ist evtl. nicht in allen europäischen Ländern verfügbar. Ersatz durch Fluconazol 800 mg/Tag während der Induktionsphase kann erwogen werden - Eine große randomisierte kontrollierte Studie in Settings mit begrenzten Ressourcen legt nahe, dass eine Woche Amphotericin B + Flucytosin oder zwei Wochen Fluconazol 1200 mg qd plus Flucytosin akzeptable Induktionsregime darstellen könnten [6]
	oder Amphotericin B + Flucytosin	0,7 mg/kg/Tag i.v. 4 x 25 mg/kg/Tag p.o.	

Konsolidierungstherapie	Fluconazol	1 x 400 mg/Tag p.o. (initiale Ladedosis 1 x 800 mg am 1. Tag)	8 Wochen. Siehe Wechselwirkungen von ARV und anderen Medikamenten
--------------------------------	-------------------	--	--

Sekundärprophylaxe / Erhaltungstherapie

Mindestens 12 Monate

Stop erwägen: wenn CD4-Zellzahl >100 Zellen/µl und HIV-VL für 3 Monate unter der Nachweisgrenze

Candidiasis

Oropharyngeale Candidiasis

Diagnose: typisches klinisches Bild. Für alle Azol-haltigen Therapien, siehe [Wechselwirkungen von ARV und anderen Medikamenten](#)

	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Bevorzugte Alternativen	Fluconazol	150-200 mg qd p.o.	Einmalig oder bis Verbesserung (5-7 Tage)
	Nystatin	3-6 Filmtabletten à 400.000 IE (ca. 4-6 ml Suspension)/Tag	7-14 Tage
	oder Amphotericin B	orale Suspension 1-2 g bid - qid	

Ösophagitis

Definitive Diagnose: makroskopische Inspektion bei Endoskopie ODER Histologie einer Biopsie ODER Zytologie aus einer Probe von der Schleimhautoberfläche

Verdachtsdiagnose: bei kürzlich einsetzender Dysphagie UND oropharyngealer Candidiasis

	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Bevorzugte Alternativen	Fluconazol	400 mg qd oder 400 mg initiale Ladedosis, dann 200 mg/Tag p.o.	3 Tage 10-14 Tage
	zu erwägen Posaconazol oder Voriconazol oder Caspofungin und andere Echinocandine	400 mg bid p.o. 200 mg bid p.o. 70 mg i.v. qd Tag 1, dann 50 mg qd	In therapierefraktären Fällen Behandlung auf Grundlage eines Resistenztests. Dosis von Posaconazol und Voriconazol entsprechend den MIC von Candida und Medikamenten-Talspiegeln

Histoplasmose (*Histoplasma capsulatum*)

Behandlung

In Hoch-Endemieregionen (Französisch Guayana), ist die Histoplasmose die häufigste OI.

Diagnose: Antigennachweis in Blut, Urin oder bronchoalveolärer Flüssigkeit ODER positive Mikroskopie ODER mykologische Kultur (Blut, Urin, bronchoalveoläre Flüssigkeit, Liquor oder Gewebebiopsie) ODER PCR in Blutprobe oder anderen klinischen Proben. Kommerzielle Antigenassays sind nicht in allen europäischen Ländern erhältlich. PCR-Technologien sind in der Entwicklung, aber noch nicht routinemäßig verfügbar. *Aspergillus* Galactomanan-Assays könne in der Diagnostik von disseminierten Infektionen hilfreich sein, da es zu Kreuzreaktivität kommt.

Hinweis: Der Liquor, der typischerweise eine lymphatische Pleozytose zeigt, ist gewöhnlich in Mikroskopie und Kultur negativ. Der Nachweis von Histoplasma-Antigen oder Antikörper ist empfindlicher. Eine klinische Diagnose ist im Fall von negativem Histoplasma-Antigen oder Antikörper im Liquor möglich, wenn eine disseminierte Histoplasmose vorliegt und eine ZNS-Infektion nicht durch eine andere Ursache erklärt werden kann.

Fluconazol sollte nicht zur Behandlung der Histoplasmose eingesetzt werden. Zu Voriconazol oder Posaconazol liegt nur wenig klinische Evidenz vor. **Vorsicht vor Wechselwirkungen von Azol-Präparaten mit antiretroviralen Medikamenten**, siehe [Wechselwirkungen von ARV und anderen Medikamenten](#). Zur Therapieoptimierung wird die Bestimmung der Plasmakonzentration von Itraconazol empfohlen, wegen der besseren Bioverfügbarkeit sollte die orale Itraconazol-Suspension bevorzugt werden. Die Itraconazol-Konzentration im Serum sollte mindestens 1 mcg/ml betragen bei Messung in der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC).

	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Schwere disseminierte Histoplasmose	Induktionstherapie: liposomales Amphotericin B	3 mg/kg qd i.v.	Für 2 Wochen oder bis zu klinischer Besserung
	Konsolidierungstherapie: Itraconazol	3 x 200 mg/Tag p.o. für 3 Tage dann 2 x 200 mg/Tag p.o.	Für mindestens 12 Monate
Moderate disseminierte Histoplasmose	Itraconazol	3 x 200 mg/Tag p.o. für 3 Tage, dann 2 x 200mg/Tag p.o.	Für mindestens 12 Monate
Histoplasma-Meningitis	Induktionstherapie: liposomales Amphotericin B	5 mg/kg/Tag i.v.	Für 4-6 Wochen
	Konsolidierungstherapie: Itraconazol	200 mg bid - tid p.o.	Für mindestens 12 Monate und bis zur Normalisierung der Liquorbefunde. Bestimmung der Plasmakonzentration von Itraconazol

Sekundärprophylaxe / Erhaltungstherapie

Stop: wenn CD4-Zellzahl >150 Zellen/µl und HIV-VL für 6 Monate unter der Nachweisgrenze, negative Blutkulturen, Histoplasma-Antigen <2 µg/l oder negative PCR und >1 Jahr Therapie

Langfristige suppressive Therapie zu erwägen in schweren Fällen von Meningitis und Rezidiv trotz adäquater Behandlung

	Itraconazol	200 mg qd p.o.	
--	--------------------	----------------	--

Talaromykose (*Talaromyces*, frühere Bezeichnung *Penicillium marneffeii*)

Behandlung [7]

Diagnose bei Menschen mit HIV berücksichtigen, die in Asien gelebt haben.

Diagnose: Antigennachweis in Blut, Urin oder bronchoalveolärer Flüssigkeit ODER positive Mikroskopie ODER mykologische Kultur aus Blut, Urin oder bronchoalveolärer Flüssigkeit Liquor oder Gewebebiopsie oder PCR in Blutprobe ODER andere klinische Proben.

Aspergillus Galactomanan-Assays könne in der Diagnostik von disseminierten Infektionen hilfreich sein, da es zu Kreuzreaktivität kommt.

	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Schwere disseminierte Talaromykose	Induktionstherapie: liposomales Amphotericin B	3 mg/kg qd i.v.	Für 2 Wochen oder bis zu klinischer Besserung
	Konsolidierungstherapie: Itraconazol	200 mg tid p.o. für 3 Tage, dann 200 mg bid p.o.	Für mindestens 10 Wochen (gefolgt von Sekundärprophylaxe)
Moderate Talaromykose	Itraconazol	200 mg tid p.o. für 3 Tage, dann 200 mg bid p.o.	Für 8 Wochen (gefolgt von Sekundärprophylaxe)

Sekundärprophylaxe / Erhaltungstherapie

Sekundärprophylaxe: Itraconazol 200 mg qd p.o.

Stop: wenn CD4-Zellzahl >100 Zellen/ μ l und HIV-VL für 6 Monate unter der Nachweisgrenze, negative Blutkulturen oder negative PCR/Antigen-negativ

Herpes simplex virus (HSV) Infektionen

Behandlung

Diagnose: Antigen-Test / PCR / Kultur aus Abstrich / CSF / Biopsie. Hautläsionen sind kein verlässliches Symptom.

während der Behandlung: Nierenfunktion überwachen, Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Erstmanifestation und Rezidiv genitaler / mukokutaner HSV			Siehe Sexuelle und reproduktive Gesundheit bei Frauen und Männern mit HIV, Seite 80
Schwere mukokutane Läsionen	Aciclovir	5 mg/kg tid i.v.	Wenn sich die Läsionen zurückbilden, Umstellung auf orale Therapie bis zur Abheilung der Läsionen
Enzephalitis	Aciclovir	10 mg/kg tid i.v.	14-21Tage
Aciclovir-resistente mukokutane HSV-Infektion	Foscarnet	90 mg/kg bid i.v.	Bis zu einem klinischen Ansprechen

Varicella-zoster-Virus (VZV) Infektionen

Behandlung

Diagnose: typisches klinisches Erscheinungsbild mit/ohne Antikörpertest ODER Antigen-Test / PCR / Kultur aus Abstrich / CSF / Biopsie

während der Behandlung: Nierenfunktion überwachen, Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Primäre Varicella-Infektion (Windpocken)	Valaciclovir	1000 mg tid p.o.	5-7 Tage
Herpes Zoster (Gürtelrose): Nicht disseminiert	Valaciclovir	1000 mg tid p.o.	7-10 Tage
	oder Famciclovir	500 mg tid p.o.	7-10 Tage
	oder Aciclovir	800 mg x 5/Tag p.o.	
Herpes Zoster: Disseminiert	Aciclovir	10 mg/kg tid i.v.	10-14 Tage
Enzephalitis (einschließlich Vaskulitis)	Aciclovir	10-15 mg/kg tid i.v.	14-21 Tage

Cytomegalovirus (CMV) Infektionen

Behandlung

Diagnose einer Retinitis: klinisches Erscheinungsbild mit typischen Retinalläsionen UND Ansprechen auf Therapie. PCR von Kammer- und Glaskörperflüssigkeit optional

Diagnose einer Ösophagitis / Kolitis: endoskopischer Nachweis von Ulzerationen UND typisches histopathologisches Bild (zelluläre / nukleäre Einschlusskörperchen)

Diagnose einer Enzephalitis / Myelitis: klinisches Bild UND positive PCR im Liquor UND Ausschluss anderer Ursachen. Antikörpertest und PCR in Blutprobe sind für die Diagnose von Organerkrankungen nicht hilfreich

während der Behandlung: Nierenfunktion überwachen, Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Retinitis, Sehfähigkeit unmittelbar durch Läsionen bedroht	Ganciclovir	5 mg/kg bid i.v.	3 Wochen, anschließend Sekundärprophylaxe
	oder Foscarnet	90 mg/kg bid i.v.	Foscarnet als alternative Therapie bei Toxizität von oder Resistenz gegen Ganciclovir. Einige Experts würden ergänzend intravitreale Injektionen von Ganciclovir (2 mg) oder Foscarnet (2,4 mg) für 1-4 Dosen über 7-10 Tage in Kombination mit systemischer CMV-Behandlung geben
Retinitis, kleine periphere Retinalläsionen	Valganciclovir	900 mg bid p.o. (mit Nahrung)	2-3 Wochen, anschließend Sekundärprophylaxe
	oder Foscarnet	90 mg/kg bid i.v.	
Ösophagitis/Kolitis	Ganciclovir	5 mg/kg bid i.v.	3-6 Wochen bis Symptome verschwinden, anschließend Sekundärprophylaxe
	oder Foscarnet	90 mg/kg bid iv	
	oder Valganciclovir	900 mg bid p.o. (mit Nahrung)	bei leichter Erkrankung, falls eine orale Therapie vertragen wird
Enzephalitis/Myelitis	Ganciclovir	5 mg/kg bid i.v.	Behandlung bis zum Verschwinden der Symptome und Beendigung der CMV-Replikation im CSF (negative PCR CMV-DNA im CSF) Individualisierte Behandlung je nach klinischer Symptomatik und Ansprechen auf die Therapie. Einige Leitlinien empfehlen Ganciclovir in Kombination mit Foscarnet
	Foscarnet	90 mg/kg bid i.v.	

Sekundärprophylaxe / Erhaltungstherapie: Cytomegalovirus (CMV) Retinitis

Stop: wenn CD4-Zellzahl >100 Zellen/µl und HIV-VL für 3 Monate unter der Nachweisgrenze

Therapieregime sind alternativ	Valganciclovir	900 mg qd p.o. (mit Nahrung)	
	oder Ganciclovir	5 mg/kg qd (x 5 Tage/ Woche) i.v.	
	oder Foscarnet	90-120 mg/kg qd (x 5 Tage/ Woche) i.v.	
	oder Cidofovir + Probenecid + NaCl 0,9% Lösung	1 x 5 mg/kg alle 2 Wochen i.v.	

Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Behandlung

Definitive Diagnose (Labor): Nachweis von JCV-DNA in CSF UND Vorliegen eines entsprechenden klinisch-radiologischen Befundes

Definitive Diagnose (Histologie): typischer histologischer Befund mit in-situ-Nachweis von JCV-DNA-Antigen UND Vorliegen eines entsprechenden klinisch-radiologischen Befundes

Verdachtsdiagnose: Vorliegen eines entsprechenden klinisch-radiologischen Befundes, wenn JCV-DNA im CSF negativ ist oder nicht untersucht wurde JCV-DNA im Plasma kann die PML-Diagnose ergänzen, insbesondere wenn CSF nicht verfügbar ist. Kann auch als Marker der Krankheitsprogression verwendet werden [8].

Person ohne ART	Sofortiger Beginn einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung (gemäß den allgemeinen Therapieleitlinien, s. Initiale Kombinationsregimes für ART-naïve Erwachsene mit HIV . INSTI sollten präferiert werden, da eine rasche Immunrekonstitution bei PML wichtig ist. Achtung auf die Entwicklung eines IRIS, s. Abschnitt IRIS
Person unter ART, HIV-VL Therapieversagen	Optimierung der cART (gemäß den allgemeinen Therapieleitlinien, siehe Virologisches Therapieversagen), INSTI sollten präferiert werden, da eine rasche Immunrekonstitution bei PML wichtig ist. Achtung auf die Entwicklung eines IRIS, s. Abschnitt IRIS
Person unter ART, Behandlungsdauer Wochen bis Monate oder wirksame cART	Fortsetzung der aktuellen cART
	Hinweis: Es gibt keine spezifische Therapie der JCV-Infektion, die sich - abgesehen von Einzelfällen - bei PML als wirksam erwiesen hätte. Daher gibt es keine Empfehlung zur Anwendung der folgenden Arzneimittel, die früher bzw. gelegentlich bei PML eingesetzt wurden: Alpha-IFN, Cidofovir, Kortikosteroide (Ausnahme: Behandlung der IRIS-PML, s. Abschnitt IRIS), Cytarabin, i.v.-Immunglobuline, Mefloquin, Mirtazapin. Neuere immunbasierte Ansätze haben eine gewisse Wirksamkeit gezeigt, darunter Interleukin-7, Infusion von Polyomavirus-spezifischen, HLA-gematcheten T-Zellen, anti-PD1-Inhibitoren, aber derzeit liegen keine abschließenden Daten vor, die ihre Empfehlung für die klinische Anwendung stützen.

Bazilläre Angiomatose (*Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*)

Behandlung

Diagnose: typische Histologie

	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
	Doxycyclin	100 mg bid p.o.	Bis Besserung eintritt (bis 2 Monate) Auf Wechselwirkungen mit ARV überprüfen, s. Wechselwirkungen von ARV und anderen Medikamenten
	oder Clarithromycin	500 mg bid p.o.	

Infektionen mit Nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) (*M. avium* complex, *M. genavense*, *M. kansasii*)

Primärprophylaxe			
Primärprophylaxe			
Prophylaxe nicht empfohlen, wenn ART begonnen wurde Prophylaxe kann erwogen werden für Personen mit CD4-Zellzahlen <50 Zellen/ μ l, die unter cART virämisch bleiben (resistentes HIV ohne Möglichkeit, virologische Kontrolle zu erreichen); vor Beginn disseminierte MAC-Erkrankung ausschließen			
	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Die aufgeführten Regime sind Alternativen	Azithromycin	1200-1250 mg/ Woche p.o.	Auf Wechselwirkungen mit ARV überprüfen, siehe Wechselwirkungen von ARV und anderen Medikamenten
	oder Clarithromycin	500 mg bid p.o.	
Behandlung			
Diagnose: klinisches Bild, Kulturen aus Blut, Lymphknoten, Knochenmark oder anderen, normalerweise sterilen Proben. Bei allen Regimes Wechselwirkungen mit antiretroviralen Medikamenten prüfen, siehe Wechselwirkungen von ARV und anderen Medikamenten			
<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> complex (MAC)			
Therapie der Wahl	Clarithromycin + Ethambutol +/- Rifabutin	500 mg bid p.o. 15-20 mg/kg qd p.o. 300 mg qd p.o. (oder 150 mg qd bei PI/b)	12 Monate, anschließend Sekundärprophylaxe Rifabutin ist besonders dann indiziert, wenn ein Verdacht auf Resistenz gegen Makrolide oder Ethambutol besteht, ein schwerer Immundefekt vorliegt (CD4-Zellzahl <50 Zellen/ μ l), hoher Bakteriengehalt (>2 log KBE/ml Blut), keine ART
	Rifabutin kann ersetzt werden durch: + Levofloxacin oder + Amikacin	500 mg qd p.o. 10-15 mg/kg qd iv	Levofloxacin oder Amikacin können als 4. Medikament in Erwägung gezogen werden bei disseminierter oder schwerer/refraktärer Erkrankung (keine Daten zu zusätzlichem klinischen Nutzen)
	Azithromycin + Ethambutol	500 mg qd po 15-20 mg/kg qd po	Zusätzliche Medikamente wie oben erwägen
<i>Mycobacterium kansasii</i>			
	Rifampicin + Isoniazid + Ethambutol	600 mg qd p.o. (oder Rifabutin 300 mg qd p.o.) 300 mg qd p.o. 15-20 mg/kg qd p.o.	12 Monate nach negativer Kultur
	oder Rifampicin + Clarithromycin + Ethambutol	600 mg qd p.o. (oder Rifabutin 300 mg qd p.o.) 500 mg bid p.o. 15-20 mg qd p.o.	12 Monate nach negativer Kultur
Sekundärprophylaxe / Erhaltungstherapie MAC			
Stop: wenn CD4-Zellzahl >100 Zellen/ μ l und HIV-VL für 6 Monate unter der Nachweisgrenze and MAC treatment for at least 12 months			
<i>Mycobacterium avium</i> (MAC) infection Therapieregime sind alternativ	Clarithromycin + Ethambutol	500 mg bid p.o. 15-20 mg/kg qd p.o.	
	oder Azithromycin + Ethambutol	500 mg qd p.o. 15-20 mg/kg qd p.o.	

Kryptosporidiose (*C. parvum*, *C. hominis*)

Behandlung			
Diagnose einer Kryptosporidiose bei Menschen mit HIV und chronischem Durchfall, meistens in Fällen mit CD4-Zellzahl <100 Zellen/ μ l, erfolgt durch Immunfluoreszenz, säurefeste Färbung, Cryptosporidium-Antigen oder PCR an Stuhl- oder Gewebeprobe. Bei chronischer Diarrhoe (>4 Wochen) ist die Diagnose einer Kryptosporidiose eine AIDS-definierende Krankheit.			
Tragende Säule der Behandlung ist der Beginn einer ART, um die Immunkompetenz mit CD4-Zellzahl >100 Zellen/ μ l wieder herzustellen. Zusätzliche Maßnahmen sind symptomatische Behandlung, Rehydrierung und Elektrolytausgleich. In schweren Fällen kann eine Behandlung mit nachstehend aufgeführten Antiprotozoika zusätzlich zur ART erfolgen; ohne Immunrestauration sind Antiprotozoika jedoch nicht ausreichend, um eine Eradikation der Protozoen zu erreichen.			
	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
	Nitazoxanid	500-1000 mg bid p.o.	14 Tage
	oder Paromomycin	500 mg qid p.o.	14-21 Tage

Cystoisosporiasis (*Cystoisospora belli*, frühere Bezeichnung *Isospora belli*)

Behandlung			
<p>Diagnose einer Cystoisosporiasis bei Personen mit chronischen, meist wässrigen Durchfällen erfolgt durch UV-Fluoreszenz oder Mikroskopie von Stuhlproben, Duodenalaspiraten oder Gewebeprobe aus dem Darm. Bei chronischer Diarrhoe (>4 Wochen) ist die Diagnose einer Cystoisosporiasis eine AIDS-definierende Krankheit.</p> <p>Neben der Therapie mit Antiprotozoika zusätzlich symptomatische Behandlung, Rehydrierung und Elektrolytausgleich.</p>			
	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Therapie der Wahl	TMP-SMX	1600/320 mg bid p.o. oder 800/160 mg bid p.o.	Behandlung mindestens 10 Tage, längere Behandlungsdauer von 3-4 Wochen falls Symptome sich verschlechtern oder persistieren Behandlung mindestens 10 Tage, Dosiserhöhung auf 2 x 2 Tabletten/Tag, falls Symptome sich verschlechtern oder persistieren
Alternative Therapie, falls TMP-SMX nicht vertragen wird	Pyrimethamin + Folinsäure oder Ciprofloxacin	50-75 mg qd p.o. 10-15 mg qd p.o. 500 mg bid p.o.	10 Tage Monitoring auf Pyrimethamin-assoziierte Myelotoxizität, v.a. Neutropenie 7 Tage
Sekundärprophylaxe / Erhaltungstherapie			
<p>Stopp: wenn CD4-Zellzahl >200 Zellen/µl und HIV-VL für 6 Monate unter der Nachweisgrenze und keine Anzeichen einer persistierenden Cystoisosporiasis</p>			
Therapie der Wahl	TMP-SMX	800/160 mg drei Mal wöchentlich p.o. oder 800/160 mg qd p.o. oder 1600/320 mg drei Mal wöchentlich p.o.	
Alternative Therapie, falls TMP-SMX nicht vertragen wird	Pyrimethamin + Folinsäure	25 mg qd p.o. 10-15 mg qd p.o.	Monitoring auf Pyrimethamin-assoziierte Myelotoxizität, v.a. Neutropenie

Leishmaniasis

Behandlung			
<p>Diagnose: Mikroskopie oder PCR in Abstrichen, Körperflüssigkeiten oder Gewebe</p>			
	Medikament	Dosierung	Anmerkungen
Therapie der Wahl	liposomales Amphotericin B	2-4 mg/kg qd i.v. für 10 aufeinanderfolgende Tage	anschließend Sekundärprophylaxe
	oder liposomales Amphotericin B	4 mg/kg qd i.v. an Tag 1-5, 10, 17, 24, 31 und 38	
Alternative Therapie	Amphotericin B Lipidcomplex	3 mg/kg qd i.v.	10 Tage
	oder Amphotericin B deoxycholat	0,5-1 mg/kg qd i.v. (Gesamtdosis 1,5-2 g)	
	oder N-Methylglucaminantimonat (Glucantime®)	20 mg/kg qd i.v. oder i.m.	4 Wochen
	oder Miltefosin	100 mg/kg qd p.o.	4 Wochen
Sekundärprophylaxe / Erhaltungstherapie			
<p>Stopp erwägen: wenn CD4-Zellzahl >200-350 Zellen/µl und HIV-VL für länger als 3 Monate unter der Nachweisgrenze, kein Rezidiv für mindestens 6 Monate und negative PCR (Blut) oder Antigen-negativ im Urin</p>			
Therapie der Wahl	liposomales Amphotericin B	4 mg/kg alle 2-4 Wochen i.v.	
	oder Amphotericin B Lipidcomplex	3 mg/kg alle 3 Wochen i.v.	
Alternative Therapie	N-Methylglucaminantimonat (Glucantime®)	20 mg/kg alle 4 Wochen i.v./i.m.	
	oder Miltefosin	100 mg qd p.o.	
	oder Pentamidin	300 mg alle 3 bis 4 Wochen i.v.	

Diagnose und Behandlung der TB bei Menschen mit HIV

TB-Behandlung bei Menschen mit HIV

Zur Standardtherapie der TB bei Menschen mit HIV, einschließlich der entsprechenden Wahl der ARV, siehe Tabelle und [ART bei TB/HIV-Koinfektion](#). Siehe auch die Online-Video-Vorlesungen [TB and HIV Co-infection-Part 1](#) und [TB and HIV Co-infection Part 2](#) aus dem EACS-Online-Kurs Clinical Management of HIV.

Erkrankung	Medikament	Dosierung ¹⁾	Anmerkungen*
Medikamentensensibles <i>Mycobacterium tuberculosis</i> [9]			
Initialphase	Rifampicin + Isoniazid + Pyrazinamid + Ethambutol	abhängig vom Körpergewicht	Initialphase für 2 Monate, anschließend Kontinuitätsphase (Rifampicin+Isoniazid) je nach Art der TB (s. unten) Es besteht die Möglichkeit, Ethambutol wegzulassen, wenn <i>M. tuberculosis</i> nachgewiesenermaßen voll medikamentensensibel ist Präventive Steroidbehandlung zur Vermeidung eines IRIS kann erwogen werden.
Alternative	Rifabutin + Isoniazid + Pyrazinamid + Ethambutol	abhängig vom Körpergewicht	Initialphase für 2 Monate, anschließend Kontinuitätsphase je nach Art der TB (s. unten) Es besteht die Möglichkeit, Ethambutol wegzulassen, wenn <i>M. tuberculosis</i> nachgewiesenermaßen voll medikamentensensibel ist
Kontinuitätsphase	Rifampicin/Rifabutin + Isoniazid je nach Art der TB		Gesamtdauer der Therapie: 1. Pulmonale TB, Medikamentensensibilität: 6 Monate 2. Pulmonale TB & positive Kultur in Woche 8 der TB-Behandlung: 9 Monate 3. Extrapulmonale TB mit ZNS-Beteiligung oder disseminierte TB: 9-12 Monate 4. Extrapulmonale TB mit Knochen-/Gelenkbeteiligung oder andere Lokalisation: 6-9 Monate

* Intermittierende Behandlungsschemata bei TB (2 oder 3x/Woche) sind bei Menschen mit HIV kontraindiziert. Ausgelassene bzw. verpasste Medikamentendosen können zu Therapieversagen, einem Rezidiv oder Resistenzbildung führen. [10]

¹⁾ Für entsprechende Details bitte die separate Tabelle zur Dosierung von TB-Medikamenten einsehen, Seite 117

<p>Diagnose von multiresistenter TB (MDR-TB) / extensiv resistenter TB (XDR-TB)</p> <p>Verdacht auf MDR-/XDR-TB besteht bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • vorangegangener TB-Behandlung • Kontakt zu Indexfall mit MDR-/XDR-TB • Geburt, Reise oder Arbeitsaufenthalt in Gebiet, das endemisch für MDR-TB ist • schlechte Adhärenz im früheren Verlauf • keine klinische Besserung bei Standardtherapie bzw. positives Sputum nach 2 Monaten TB-Behandlung oder positive Kultur in Monat 3 • Obdachlosigkeit/Heimunterkunft sowie in einigen Ländern kürzlich zurückliegender/derzeitiger Gefängnisaufenthalt • in Regionen mit sehr hoher Prävalenz von MDR-/XDR-TB <p>MDR-TB: Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin XDR-TB: Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin und Fluorchinolone und mindestens eines der folgenden injizierbaren Medikamente: Kanamycin, Capreomycin oder Amikacin</p>
<p>Schnellresistenzverfahren</p> <p>Gene Xpert oder ähnliche Technologien haben den Vorteil eines schnellen Nachweises einer Rifampicin-Resistenz. Die Bestimmung der Medikamentensensibilität ist wichtig für die Optimierung der Therapie. Bestimmte Länder/Regionen haben keine Möglichkeit zur Resistenzbestimmung und sind auf eine empirische Vorgehensweise angewiesen.</p>
<p>Behandlung der resistenten TB</p> <p>INH-resistente TB [11]</p> <ul style="list-style-type: none"> • RIF oder RFB + Z + E für 2 Monate und RIF oder RFB + E für 10 Monate • RIF + E + Z + ein FFluorchinolon für 6 Monate <p>Einige Experten empfehlen, in der Intensivphase ein FQ hinzuzufügen und E durch das FQ in der Kontinuitätsphase zu ersetzen.</p> <p>Rifampicin-resistente TB und MDR-/XDR-TB</p> <p>Die Behandlung von MDR-/XDR-TB ist ein Spezialgebiet. Die WHO hat kürzlich neue Leitlinien veröffentlicht [12]. Andere Spezialisten haben andere Ansichten und die Vorgehensweisen können variieren. Die Initialtherapie sollte 4 wahrscheinlich wirksame TB-Medikamente beinhalten, und nachdem Bedaquilin beendet wurde sollte die Behandlung mindestens aktive Substanzen beinhalten. Die Compliance mit der Behandlung ist entscheidend. Falls erforderlich, sollte jede Dosis eines MDR/XDR-TB-Regimes während der gesamten Behandlungsdauer als direkt observierte Therapie (DOT) gegeben werden. Chirurgie Eine chirurgische Resektion kann bei bestimmten Personen mit fokaler pulmonaler MDR-/XDR-TB Bestandteil der Therapie sein.</p>

<p>Medikamentenauswahl</p> <p>Jedes empirisch zusammengestellte Regime sollte erneut beurteilt und ggf. modifiziert werden, wenn die Ergebnisse der Resistenztestung vorliegen.</p>
<p>Gruppe A: Alle Medikamente verwenden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacin (LFX) oder Moxifloxacin (MFX) • Bedaquilin (BED) • Linezolid (LZD)
<p>Gruppe B: 1 oder 2 Arzneimittel hinzufügen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clofazimin (CFX) • Cycloserin (CS) oder Terizidon (TRD)
<p>Gruppe C: Zur Komplettierung des Regimes hinzufügen und falls Medikamente aus den Gruppen A und B nicht verwendet werden können</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ethambutol (E) • Delamanid (DLM) • Pyrazinamid (Z) • Amikacin (AMK) (oder Streptomycin (S) – nur wenn empfindlich) • Imipenem–Cilastatin (IPM-CLN) oder Meropenem (MPM) mit Amoxicillin/Clavulansäure (AMX) • Ethionamid (ETO) oder Prothionamid (PTO) • p-Aminosalicylsäure (PAS)
<p>Dauer der MDR/XDR-TB Behandlung</p> <p>6 Monate Intensivphase bei Verwendung von 4 oder mehr Arzneimitteln, gefolgt von 12-14 Monaten Dreifachkombination, abhängig vom Ansprechen. Bei Personen mit Rifampicin-resistenter TB oder MDR-TB, die zuvor nicht mit Second-line-Medikamenten behandelt wurden und bei denen eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen und injizierbaren Second-line-Medikamenten ausgeschlossen wurde oder sehr unwahrscheinlich ist, kann eine kürzere Behandlungsdauer von 9-12 Monaten anstelle des konventionellen Regimes erwogen werden. [13,14] Bei XDR-TB zeigte die Dreifachkombination von Pretomanid, Bedaquilin und Linezolid über 6 Monate (3 zusätzliche Monate wenn im 4. Monat kulturpositiv) vielversprechende Ergebnisse [15]</p>
<p>Wechselwirkungen zwischen ART und MDR/XDR-TB Regimes</p> <p>Bei der Behandlung von MDR-TB oder XDR-TB ist es unabdingbar, Wechselwirkungen und potenzielle Toxizitäten sorgfältig zu prüfen, bevor eine ART begonnen wird.</p>

Latente Tuberkulose	
<p>Indikation: TST >5 mm oder positiver IGRA oder enger Kontakt mit Personen mit (mikroskopisch) Sputum-positiver Tuberkulose. Siehe Untersuchung von Menschen mit HIV beim ersten und bei nachfolgenden Arztbesuchen</p> <p>Einige nationale Leitlinien berücksichtigen ethnische Zugehörigkeit, CD4-Zellzahl und die Anwendung von ART bei der Indikation zur Behandlung einer latenten Tuberkulose.</p>	
Regime*	Anmerkungen
Isoniazid 5 mg/kg/Tag (max. 300 mg) p.o. + Pyridoxin (Vit B6) 25 mg/Tag p.o.	6-9 Monate 9-monatige Dauer in TB-Hochprävalenzländern ist zu erwägen.
Rifampicin 600 mg/Tag p.o. oder Rifabutin ** p.o. (Dosierung entsprechend der aktuellen cART)	4 Monate, Wechselwirkungen mit ARV überprüfen, s. Wechselwirkungen von ARV und anderen Medikamenten und Tabelle zu ART-relevanten Wechselwirkungen mit Rifampicin und Rifabutin, Seite 21
Rifampicin 600 mg/Tag p.o. oder Rifabutin ** p.o. (Dosierung entsprechend der aktuellen cART) + Isoniazid 5 mg/kg/Tag (max. 300 mg) p.o. + Pyridoxin (Vit B6) 25 mg/Tag p.o.	3 Monate, Wechselwirkungen mit ARV überprüfen, s. Wechselwirkungen von ARV und anderen Medikamenten und Tabelle zu ART-relevanten Wechselwirkungen mit Rifampicin und Rifabutin, Seite 21
Rifampicin 600 mg x 2/ Woche p.o. + Isoniazid 900 mg x 2/ Woche p.o. + Pyridoxin (Vit B6) 300 mg x 1/ Woche p.o.	3 Monate, Wechselwirkungen mit ARV überprüfen, s. Wechselwirkungen von ARV und anderen Medikamenten
Rifapentin *** 900 mg x 1 / Woche p.o. + Isoniazid 900 mg x 1/ Woche p.o.	3 Monate, Rifapentin ist in Europa noch nicht verfügbar.
Rifapentin 450 mg (<45 kg) oder 600 mg (>45 kg) /Tag p.o. + Isoniazid 300 mg/Tag p.o. + Pyridoxin (Vit B6) 25 mg/Tag p.o. [16]	4 Wochen, Rifapentin ist in Europa noch nicht verfügbar.

* Andere präventive Regimes können bei hohem Risiko einer latenten Infektion mit MDR-/XDR-TB in Erwägung gezogen werden.

** Rifabutin ist kein von der WHO empfohlenes Regime

*** Rifapentin ist nicht von der EMA zugelassen

Dosierungen von TB-Medikamenten [12,17]

Medikamentenname	Dosierung	Anmerkungen
First-line-Medikamente		
Isoniazid	5 mg/kg qd (übliche Dosis 300 mg)	Max. 375 mg qd Vorsicht: Neurotoxizität, zusätzlich Pyridoxin 20 mg qd
Rifampin	10 mg/kg qd (übliche Dosis 600 mg)	Rifampin ist nicht empfohlen bei Personen, die PI, ETR, RPV, EVG/c oder TAF erhalten, siehe Wechselwirkungen von ARV und anderen Medikamenten und Tabelle zu ART-relevanten Wechselwirkungen mit Rifampicin und Rifabutin, Seite 21
Rifabutin ohne PI, EFV, RPV mit PI mit EFV mit TAF oder EVG/c	5 mg/kg qd (übliche Dosis 300 mg) 150 mg qd 450-600 mg qd nicht empfohlen	
Pyrazinamid 40-55 kg 56-75 kg 76-90 kg >90 kg	1000 mg qd 1500 mg qd 2000 mg qd 2000 mg qd	
Ethambutol 40-55 kg 56-75 kg >75 kg	800 mg qd 1200 mg qd 1200 mg qd	Max. 1600 mg qd Vorsicht: Optikus-Neuritis Farbsehen vor Behandlungsbeginn untersuchen
Weitere Medikamente		
Levofloxacin 30-46 kg >46 kg	750 mg qd 1000 mg qd	Max. 1500 mg qd
Moxifloxacin	400 mg qd	Max. 800 mg qd (im standardisierten kürzeren MDR-TB-Regime verwendet) EKG-Monitoring wegen möglicher QT-Verlängerung
Bedaquilin	400 mg qd für 2 Wochen 200 mg qd dreimal wöchentlich für 22 Wochen	EFV, ETV: potenzielle Verringerung von Bedaquilin-Exposition und Aktivität. Nicht empfohlen Geboostete Regime: Anstieg der Bedaquilin-Exposition. EKG-Monitoring wegen möglicher QT-Verlängerung empfohlen Koadministration >14 Tage vermeiden
Linezolid	600 mg qd	Max. 1200 mg qd Vorsicht: hämatologische Nebenwirkungen und Neurotoxizität, einschließlich Optikus-Neuritis
Clofazimin	100 mg qd	Alternative: 200 mg für 2 Monate, dann 100 mg qd Vorsicht: Hauttoxizität EKG-Monitoring wegen möglicher QT-Verlängerung
Cycloserin oder Terizidon 30-46 kg >46 kg	500 mg qd 750 mg qd	Max. 1000 mg qd Vorsicht: Neurotoxizität, zusätzlich Pyridoxin, bis zu 50 mg/250 mg Cycloserin
Delamanid	100 mg bid für 24 Wochen	EKG-Monitoring wegen möglicher QT-Verlängerung
Imipenem/Cilastatin	1000/1000 mg bid i.v.	
Meropenem	1000 mg tid i.v.	
Amoxicillin/Clavulansäure	500/125 mg tid	Verwendung nur mit Carbapenemen (Imipenem/Meropenem)
Amikacin 30-35 kg 36-45 kg 46-55 kg >55 kg	625 mg qd i.v. 750 mg qd i.v. 750-1000 mg qd i.v. 1000 mg qd i.v.	Kann nach Initialperiode auf dreimal wöchentlich reduziert werden Audiometrie sollte vor Therapiebeginn durchgeführt werden Vorsicht: Nierenfunktion überwachen, Audiometrie und Medikamentenspiegel
Streptomycin	12-18 mg/kg qd i.v.	Max. 1000 mg qd i.v.
Ethionamid oder Prothionamid 30-45 kg 46-70 kg >70 kg	500 mg qd 750 mg qd 1000 mg qd	Vorsicht: gastrointestinale Toxizität; zusätzlich Pyridoxin, bis zu 50 mg/250 mg Prothionamid
para-Aminosalicylsäure (PAS)	4000 mg bid	Bei >70 kg Körpergewicht Erhöhung auf 4000-6000 mg bid möglich Vorsicht: gastrointestinale Toxizität

Video-Links (alle Videos sind in englisch)

EACS Leitlinien	Video-Vorlesungen	Link zur Video-Vorlesung
Primäre HIV-Infektion	When to Start ART Part 1	https://vimeo.com/197164442/93941a8e75
	When to Start ART Part 2	https://vimeo.com/197167665/3f00ac2634
	What ART to Start Part 1	https://vimeo.com/197374541/32232bd037
	What ART to Start Part 2	https://vimeo.com/197378793/215317ddab
Umstellungsstrategien für Personen mit Virussuppression	How to Change ART	https://vimeo.com/197161843/ae0c46e0be
Virologisches Therapieversagen	Adherence and Prevention of HIV Drug Resistance	https://vimeo.com/197381327/d7e972c0d5
Präexpositionsprophylaxe	PrEP Part 1	https://vimeo.com/196714648/6a196a71a4
	PrEP Part 2	https://vimeo.com/196716750/a12a32989b
Nebenwirkungen von ARV und Medikamentenklassen	Adverse Effects and Monitoring	https://vimeo.com/197275138/3df1c99e55
Krebserkrankungen: Screening-Untersuchungen	Clinical Management of Cancers and HIV Part 1	https://vimeo.com/197398883/6cbeebb66e
	Clinical Management of Cancers and HIV Part 2	https://vimeo.com/197748761/68cc01229a
	Epidemiology of Cancers Part 1	https://vimeo.com/197749519/afea560124
	Epidemiology of Cancers Part 2	https://vimeo.com/197749948/e7e5062f2d
Prävention von HKL-Erkrankungen	HIV and CVD, CKD, Endocrinology	https://vimeo.com/197488153/396253a733
Nierenerkrankung: Definition, Diagnose und Behandlung	HIV and CVD, CKD, Endocrinology	https://vimeo.com/197488153/396253a733
Lipodystrophie: Prävention und Behandlung	HIV and CVD, CKD, Endocrinology	https://vimeo.com/197488153/396253a733
Algorithmus: Diagnose und Behandlung von HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen bei Personen ohne offensichtliche Verwirrheitszustände	CNS and HIV Part 1	https://vimeo.com/197280954/e995f1c097
	CNS and HIV Part 2	https://vimeo.com/197370416/ee3655aa09
Diagnostisches Vorgehen für HCV bei Personen mit HCV/HIV-Koinfektion	Hepatitis C and HIV Co-infection Part 1	https://vimeo.com/197259934/bc5cac91d1
	Hepatitis C and HIV Co-infection Part 2	https://vimeo.com/197261826/0462d2df0e
	Hepatitis C and HIV Co-infection Part 3	https://vimeo.com/197262690/a323b6cd72
Opportunistische Infektionen (OI)	HIV and the Management of IRIS Part 1	https://vimeo.com/197762901/a147257ffc
	HIV and the Management of IRIS Part 2	https://vimeo.com/197765956/9b61e5d15d
	Pulmonary Infections Part 1	https://vimeo.com/197388161/dc24235ab6
	Pulmonary Infections Part 2	https://vimeo.com/197389876/7c26fb8551
	Pulmonary Infections Part 3	https://vimeo.com/197392161/f90020ae21
	CNS and HIV-related Opportunistic Infections Part 1	https://vimeo.com/197752868/34462456dd
	CNS and HIV-related Opportunistic Infections Part 2	https://vimeo.com/197758431/6b2939c62a
	Diagnose und Therapie der TB bei Menschen mit HIV	Tuberculosis and HIV Co-infection Part 1
Tuberculosis and HIV Co-infection Part 2		https://vimeo.com/197161188/4e881b687c

Literatur

Angaben in grün beziehen sich auf spezielle Literatur zu einem bestimmten Teil

Angaben in schwarz beziehen sich auf allgemeine Literatur zu allen Teilen

Teil I Untersuchung von Menschen mit HIV beim ersten und bei nachfolgenden Arztbesuchen

Siehe Literatur zu Teil IV

Teil II ART bei Menschen mit HIV

1. Insight Start study group: Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med.* 2015 Aug 27; 373(9):795-807
2. Cohen MS, Chen YQ, McAuley M et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission *N Engl J Med* 2016; 375:830-839. DOI: 10.1056/NEJMoa1600693
3. Rodger, A. J., Cambiano, V., Bruun, T, et al for the PARTNER Study Group. 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), 2428–2438. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30418-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30418-0)
4. Langewitz W, Denz M, Keller A, et al. Spontaneous talking time at start of consultation in outpatient clinic: cohort study. *BMJ* 2002;325: 682-683
5. Glass TR, De Geest S, Hirschel B, et al.; Swiss HIV Cohort Study. Self-reported non-adherence to antiretroviral therapy repeatedly assessed by two questions predicts treatment failure in virologically suppressed patients. *Antivir Ther.* 2008;13(1):77-85
6. WHO 2003 p.95-107
7. Arroll, B., Goodyear-Smith, F., Crengle, S., Gunn, J., Fishman, T., Fal-lon, K., Hatcher, S. (2010). Validation of PHQ-2 and PHQ-9 to Screen for Major Depression in Primary Care Population. *Annals of Family Medicine*, 8(4), 348-353
8. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, et al. Depression and HIV AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. *Acquir. Immune Defic Syndr.* 2011 Oct 1; 58(2):181-7
9. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS.* 2010 Jun 1;24(9):1243-50
10. a) Bowring AL, Gouillou M, Hellard M et al. Comparing short versions of the AUDIT in a community-based survey of young people. *BMC Public Health.* 2013 Apr 4;13(1):301
b) Manual for the Fast Alcohol Screen Test (FAST), available at <http://www.dldocs.stir.ac.uk/documents/fastmanual.pdf>
11. Hendershot CS, Stoner SA, Pantalone DW, et al. Alcohol use and antiretroviral adherence: review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Oct 1;52(2):180-202
12. Fehr J, Nicca D, Langewitz W, Haerry D, Battegay M. Assessing a patient's readiness to start and maintain ART (Revision 2015). Available at http://www.ready4therapy.ch/pdf/cART_english.pdf
13. NAMSAL ANRS 12313 Study Group. Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1. *N Engl J Med.* 2019 Jul 24. doi: 10.1056/NEJMoa1904340
14. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med.* 2019 Jul 24. doi: 10.1056/NEJMoa190282
15. Ryom L, Lundgren J, EL-Sadr W et al for D:A:D *Lancet HIV* 2018 Jun;5(6): e291-e300
16. Halvas EK, Joseph K, Brandt L et al. Nonsuppressible viremia on ART from large cell clones carrying intact proviruses. *CROI 2019.* Oral abstract 23
17. Zash R, Holmes L, Diseko M, et al. Neural Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med.* 2019 Jul 22 doi: 10.1056/NEJMoa1905230
18. Török ME et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011 Jun 1; 52:1374
19. Meintjes, G., Stek, C., Blumenthal, L., et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *New England Journal of Medicine* 2018, 379(20), 1915–1925. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa180076>
20. De Castro N, Marcy O, Chazallon C, et al for ANRS 12300 Replate TB2 study group. Virologic efficacy of Raltegravir vs. Efavirenz based antiretroviral treatment in HIV1-infected adults with tuberculosis: w48 results of the ANRS 12300 REFLATE TB2 Trial. *IAS 2019.*
21. Hare C, Coll J, Ruane P et al. The phase 3 DISCOVER study: daily F/

TAF or F/TDF for HIV preexposure prophylaxis. *CROI 2019.* Abstract # 104

Mondi A, Lorenzini P, Taveilli A et al., "Effectiveness of Single- vs Multi-tablet Regimens as First-Line ART in ICONA Cohort," *CROI 2019,* #511

Gallant, J., Lazzarin, A., Mills, 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, multi-centre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017, 390(10107), 2063–2072. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32299-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32299-7)

Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013 Nov 7;369(19):1807-18.

Sax, P. E., Pozniak, A., Montes, M. L., 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), 2073–2082. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32340-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32340-1)

Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR et al. Durable Efficacy of Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) in Antiretroviral Treatment-Naïve Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI Studies. *IAS 2019.*

Molina, J.-M., Squires, K., Sax, P. et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet HIV* 2018, 5(5), e211–e220. [http://doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30021-3](http://doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30021-3)

Orkin, C., Squires, K. E., Molina, J.-M., et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2019, 68(4), 535–544. <http://doi.org/10.1093/cid/ciy540>

Raffi F, Babiker AG, Richert L et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2014 Nov 29;384(9958):1942-51. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61170-3

Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, et al; ACTG A5257 Team. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med.* 2014 Oct 7;161(7):461-71

Llibre, J. M., Hung, C.-C., Brinson, C., Castelli, F., Girard, P. M., Kahl, L. P., et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-riplivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* 2018, 391(10123), 839–849. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33095-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33095-7)

van Wyk J, Ajana F, Bisshop F et al. Switching to DTG + 3TC Fixed-Dose Combination (FDC) Is Non-inferior to Continuing a TAF-Based Regimen (TBR) in Maintaining Virologic Suppression Through 24 Weeks (TANGO Study). *IAS 2019*

Ford N, Shubber Z, Calmy A, et al. Choice of antiretroviral drugs for post-exposure prophylaxis for adults and adolescents: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2015 Jun 1;60 Suppl 3:S170-6

Molina J.-M., Charreau I, Spire B., et al. For ANRS IPERGAY study group. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *The Lancet HIV* 2017, 4(9), e402–e410. [http://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30089-9](http://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30089-9)

McCormack S, Dunn DT, Desai M et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016; 387: 53–60

Teil III Arzneimittelwechselwirkungen und andere verschreibungsrelevante Aspekte bei Menschen mit HIV

1. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674-94
2. Sandkovsky S, Moore R, et al. Acceptable raltegravir and etravirine concentrations in plasma when administered via gastrostomy tube. *Pharmacotherapy*. 2012 Feb 31 (2); 142-147
3. Cattaneo D et al. *AAC* 2012
4. Jongbloed-de Hoon M et al. *JAIDS* 2017, 74 :571-574
5. Roskam-Kwint M et al. *J Antimicrob Chemother* 2018
6. Adkison K et al. 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Abstract 42
7. Brown K et al. *EACS* 2017
8. <https://www.medicines.org.uk/emc/> (accessed on 28 May 2019)
9. Ashley C, Dunleavy A, editors. *The Renal Drug Handbook*. 5th ed. Boca Raton: CRC Press; 2019
10. Holmes HM et al. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med* 2006
11. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc* 2015
12. O'Mahony D et al. *Age Ageing* 2015
13. Good practice guidelines for the assessment and treatment of adults with gender dysphoria. *Royal College of Psychiatrists, London, 2013, Document CR181*
14. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Hembree WC et al. J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(9):3132-54
15. Guidelines for the primary and gender-affirming care of transgender and gender nonbinary people. *Department of Family & Community Medicine, University of California, 2016*
16. Endocrine care of transpeople part I. A review of cross-sex hormonal treatments, outcomes and adverse effects in transmen. *Meriggiola MC, Gava G. Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015, 83(5):597-606

Teil IV Prävention und Management von Komorbiditäten bei Menschen mit HIV

1. <http://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway>
2. European Smoking Cessation Guidelines (http://www.ensp.org/sites/default/files/ENSP-ESCG_FINAL.pdf)
3. Calvo-Sanchez M et al. *HIV Med* 2015; 16: 201-210
4. https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/index.htm
5. ESC/EAC Guidelines for the Management of Dyslipidaemias *Eur Heart J* September 2019
6. EHS 2013 Guidelines. *J. Hypertens*; 2013;7:1281-1357
7. ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension *EHJ*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104
8. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005
9. American Diabetes association. Standards of Medical Care in Diabetes- 2017 Abridged for Primary Care Providers *Clin Diabetes*. 2017 Jan;35(1):5-26
10. <https://kdigo.org/guidelines>
11. Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference *Kidney Int*. 2018 Mar;93(3):545-559
12. Mocroft et al. for the D:A:D study. *PLoS Med*. 2015 Mar 31;12(3)
13. Scherzer R et al. for the VA cohort. *AIDS*. 2014 Jun 1;28(9):1289-95
14. Cai J, Osikowicz M, Sebastiani G. Clinical significance of elevated liver transaminases in HIV-infected patients. *AIDS* 2019 Jul 1;33(8):1267-1282
15. Roberto de Franchis on behalf of the Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015 63(3):743-752
16. Portal Hypertensive Bleeding in Cirrhosis: Risk Stratification, Diagnosis, and Management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases *Hepatology*. 2017 Jan;65(1):310-335
17. Maurice JB et al. *AIDS* 2017; 31:1621-32
18. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease *European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) European Association for the Study of Obesity (EASO)*. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388-402
19. Cohen MS, Chen YQ, McAuley M et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission *N Engl J Med* 2016; 375:830-839
20. 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: 2428-38

21. Kooij KW et al. HIV infection is independently associated with frailty in middle-aged HIV type 1-infected individuals compared with similar but uninfected controls. *AIDS*. 2016 Jan;30(2):241-50
22. Fried LP, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M146-56
23. Searle SD, et al. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr* 2008; 8:24
24. Koroukian SM, Schiltz N, Warner DF, Sun J, Bakaki PM, Smyth KA, et al. Combinations of chronic conditions, functional limitations, and geriatric syndromes that predict health outcomes. *J Gen Intern Med* 2016; 31:630-637
25. Dent E, et al. The Asia-Pacific Clinical Practice Guidelines for the Management of Frailty. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Jul 1;18(7):564-575
26. Theou O, et al Reversing Frailty Levels in Primary Care Using the CARES Model. *Can Geriatr J*. 2017 Sep; 20(3): 105-111
27. Eron JJ Jr, Lelievre JD, Kalayjian R et al. Safety of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in HIV-1-infected adults with end-stage renal disease on chronic haemodialysis: an open-label, single-arm, multicentre, phase 3b trial. *Lancet HIV* 2018 Dec 13. S2352-3018(18)30296-0. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30296-0
28. Michienzi SM, Schriever CA and Badowski ME. Abacavir/lamivudine/dolutegravir single tablet regimen in patients with human immunodeficiency virus and end-stage renal disease on hemodialysis. *Int J STD AIDS* 2019 doi: 10.1177/0956462418800865

Peters B, Post F, Wierzbicki AS et al. Screening for chronic co-morbid disease in people with HIV: the need for a strategic approach. *HIV Med*. 2013 Jan;14 Suppl 1:1-11

El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-2296

Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS*. 2009 Nov 13;23(17):2337-45

Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 16;97(6):425-32

De Wit S, Sabin CA, Weber R et al. Incidence and risk factors for new onset diabetes mellitus in HIV infected patients: the D:A:D study. *Diabetes care* 2008 Jun;31(6):1224-9

Tien PC, Schneider MF, Cox C et al. Association of HIV infection with incident diabetes mellitus: impact of using hemoglobin A1C as a criterion for diabetes. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Nov 1;61(3):334-40

Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013 Apr 22;173(8):614-22

Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med*. 2014 Jul 1;161(1):1-10

Worm SW, Sabin S, Weber R et al. Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from the 3 Major Drug classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *J Infect Dis*. 2010 Feb 1;201(3):318-30

Triant VA, Lee H, Hadigan C et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506-2512

Islam FM, Wu J, Jansson et al. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012 Sep;13(8):453-68

Grinfeld C, Delaney JA, Wanke C et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurement from the FRAM study. *AIDS*. 2009 Sep 10;23(14):1841-9

Friis-Moeller N, Thibébaud R, Reiss P et al. for the D:A:D study group. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010 Oct;17(5):491-501

Rothman MS, Bessesen MT. HIV infection and osteoporosis: patho-physiology, diagnosis and treatment options. *Curr Osteoporos Rep*. 2012 Dec;10(4):270-7

Ryom L, Mocroft A, Kirk O et al. on behalf of the D:A:D study group. 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 May;207(9):1359-1369

Alsauskas ZC, Medapalli RK, Ross MJ. Expert opinion on pharmacotherapy of kidney disease in HIV-infected patients. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:691-704

J Hepatol. 2016 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. Epub 2016 Apr 7

J Hepatol. 2016 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. Epub 2016 Apr 7

Agüero F, Forner A, Manzano C et al. Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2016 Feb;63(2):488-98

Jose M Miro, Torre-Cisneros J, Moreno et al. AGESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005 Jun-Jul;23(6):353-62

Van Maarseveen EM, Rogers CC, Trofe-Clark J, et al. Drug-drug interactions between antiretroviral and immunosuppressive agents in HIV-infected patients after solid organ transplantation: a review. *AIDS Patient Care STDS*. 2012 Oct;26(10):568-81

Mazuecos A, Fernandez A, Andres A, et al. Spanish Study Group Advances in Renal Transplantation (GREAT). Kidney transplantation outcomes in HIV infection: the European experience. *Am J Transplant*. 2011 Mar;11(3):635-6

Stock PG, Barin B, Murphy B et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med*. 2010 Nov 18;363(21):2004-14. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Mar 7;364(11):1082

Mocroft A, Kirk O, Reiss P et al. for the EuroSIDA Study Group. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010 Jul 17;24(11):1667-78

Bonjoch A, Bayes B, Riba J, et al. Validation of estimated renal function measurements compared with the isotopic glomerular filtration rate in an HIV-infected cohort. *Antiviral Res* 2010;88:347-354

Chang HR, Pella PM. Atazanavir urolithiasis. *N Engl J Med* 2006;355:2158-2159

Gaspar G, Monereo A, Garcia-Reyne A et al. Fanconi syndrome and acute renal failure in a patient treated with tenofovir: a call for caution. *AIDS* 2004;18:351-352

Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005;40:1559-1585

Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001;34:283-287

Kovari H, Ledergerber B, Peter U et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2009;49:626-635

Weber R, Sabin CA, Friis-Moeller N et al. Liver related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: The D:A:D study. *Arch Intern. Med* 2006 Aug 14-28;166(15):1632-1641

Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003 Nov 22;362(9397):1708-13

http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm
www.health.vic.gov.au/agedcare/maintaining/falls/downloads/ph_frat.pdf
<https://www2.health.vic.gov.au/ageing-and-aged-care/wellbeing-and-participation/healthy-ageing/falls-prevention/falls-prevention-tools>
<http://www.shef.ac.uk/FRAX>

Teil V Klinisches Management und Behandlung von Koinfektionen mit Virushepatitis bei Menschen mit HIV

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. <https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/>
2. Miallhes P, Pradat P, Chevallier M, et al. Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients. *J Viral Hepat*. 2011;18(1):61-69
3. WHO Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B 2015 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1
4. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. <https://easl.eu/publication/management-of-hepatitis-b-virus-infection/>

AASLD Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org/>

AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. February 2018. <http://www.aasld.org/publications/practice-guidelines-0>

Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011 Feb 20;25(4):399-409

Ingiliz P, Rockstroh JK. HIV-HCV co-infection facing HCV protease inhibitor licensing: implications for clinicians. *Liver Int* 2012 Sep;32(8): 1194-9

Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS*. 2009;23:89-93

Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut* 2012;61(Suppl 1):i47-i58

Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 2003;362:1708-13

Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-50

Núñez M, Miralles C, Berdún MA, et al. PRESCO Study Group. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Ret-ro-viruses*. 2007;23:972-82

Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials* 2012;13:142-52

Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, et al. Combination Therapy With Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in Patients With HIV: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:86-96

Sulkowski M, Pol S, Mallolas J et al. P05411 study investigators. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:597-605

Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C, et al. ANRS HC26 Study Group. High Early Virological Response with Telaprevir-Pegylated-Interferon-Ribavirin in Treatment-experienced Hepatitis C Virus Genotype 1/HIV Co-infected Patients: ANRS HC26 Telaprevir Study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2013; abstract 36

Poizot-Martin I, Bellissant E, Piroth L, et al. ANRS-HC27 BOCEPREVIH Study Group. ANRS-HC27 BocepreVIH Interim Analysis: High Early Virologic Response with Boceprevir + Pegylated Interferon + Ribavirin in Hepatitis C Virus/HIV Co-infected Patients with Previous Failure to Pegylated Interferon + Ribavirin. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2013

Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, et al. GESIDA 3603/5607 Study Group. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009 Aug;50(2):407-13

Berenguer J, Rodriguez E, Miralles P, et al. GESIDA HIV/HCV Cohort Study Group. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(5):728-36

Hézode C, Fontaine H, Dorival C, et al. CUPIC Study Group. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol.* 2013 May 10. doi:pii: S0168-8278(13)00290-0. 10.1016/j.jhep.2013.04.035

Miro JM, Montejó M, Castells L, et al. Spanish OLT in HIV-Infected Patients Working Group investigators. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant.* 2012;12:1866-76

Terrault NA, Roland ME, Schiano T, et al. Solid Organ Transplantation in HIV: Multi-Site Study Investigators. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl.* 2012;18:716-26

Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, et al. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology.* 2010;52:1251-1257

Neukam K, Camacho A, Caruz A, et al. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus (HCV)-coinfected patients using HCV genotype, IL28B variations, and HCV-RNA load. *J Hepatol.* 2012;56:788-794

Teil VI Opportunistische Infektionen (OI)

1. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57:167-70
2. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al.; PredART Trial Team. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *N Engl J Med.* 2018; 379:1915-1925
3. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morrioni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2010; 24:2381-90
4. Pepper DJ, Marais S, Maartens G, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:e96-107
5. Hakim J, Musiime V, Szubert AJ et al for the REALITY Trial Team. Enhanced Prophylaxis plus Antiretroviral Therapy for Advanced HIV Infection in Africa. *N Engl J Med.* 2017 Jul 20;377(3):233-245
6. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, et al. Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. *N Engl J Med.* 2018 Mar 15;378(11):1004-1017
7. Le T, Kinh NV, Cuc NTK, Tung NLN, Lam NT, Thuy PTT, Cuong DD, Phuc PTH, Vinh VH, Hanh DTH, Tam VV, Thanh NT, Thuy TP, Hang NT, Long HB, Nhan HT, Wertheim HFL, Merson L, Shikuma C, Day JN, Chau NVV, Farrar J, Thwaites G, Wolbers M; IVAP Investigators. A Trial of Itraconazole or Amphotericin B for HIV-Associated Talaromycosis. *N Engl J Med* 2017;376(24):2329-40
8. Ferretti F, Bestetti A, Yiannoutsos CT, et al. Diagnostic and prognostic value of JC virus DNA in plasma in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Clin Infect Dis.* 2018 Jan 15. doi: 10.1093/cid/ciy030
9. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N et al. Official American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016; 63:e147-95
10. Gopalan N, Santhanakrishnan RK, Palaniappan AN, et al. Daily vs Intermittent Antituberculosis Therapy for Pulmonary Tuberculosis in Patients With HIV: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2018. Apr 1;178(4):485-493
11. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016 Nov 16. pii: S1473-3099(16)30407-8
12. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf>
13. Aung, K. J. M., Van Deun, A., Declercq, E., Sarker, M. R., Das, P. K., Hossain, M. A., Rieder, H. L. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* Volume 18, Number 10, 1 October 2014, pp. 1180-1187(8)
14. A.J. Nunn, P.P.J. Phillips, S.K. Meredith, C.-Y. Chiang, F. Conradie, D. Dalai, A. van Deun, P.-T. Dat, N. Lan, I. Master, T. Mebrahtu, D. Meressa, R. Moodliar, N. Ngubane, K. Sanders, S.B. Squire, G. Torrea, B. Tsogt, and I.D. Rusen, for the STREAM Study Collaborators. A Trial of

a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *NEJM,* March 13, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1811867

15. F Conradie, A Diacon, D Everitt, C Mendel, A Crook, P Howell, K Comins, M Spigelman. Sustained high rate of successful treatment outcomes: interim results of 75 patients in the Nix-TB clinical study of pretomanid, bedaquiline and linezolid. 49th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), 2018. Abstract OA03-213-25
16. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. BRIEF TB/A5279 Study Team. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis *N Engl J Med.* 2019 Mar 14;380(11):1001-1011. doi: 10.1056/NEJMoa1806808
17. BHIVA guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2018 (2019 interim update). <https://www.bhiva.org/TB-guidelines>

Vereinigtes Königreich: British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011. *HIV Medicine* (2011), 12 (Suppl. 2), 1-140 (<http://www.bhiva.org/OI-guidelines.aspx>)

USA: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf

Frankreich: https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/05/experts-vih_infections.pdf

Spanien: GESIDA/SEIMC Writing Committee. Recomendaciones de GESIDA sobre el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el VIH. Actualización Mayo 2018. http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/08/gesida_TB_en_VIH.pdf

Deutschland und Österreich: Thoden J, Potthoff A, Bogner JR, Brockmeyer NH, Esser S, Grabmeier-Pfistershammer K, Haas B, Hahn K, Härter G, Hartmann M, Herzmann C, Hutterer J, Jordan AR, Lange C, Mauss S, Meyer-Olson D, Mosthaf F, Oette M, Reuter S, Rieger A, Rosenkranz T, Ruhnke M, Schaaf B, Schwarze S, Stellbrink HJ, Stocker H, Stoehr A, Stoll M, Träder C, Vogel M, Wagner D, Wyen C, Hoffmann C; Deutsche AIDS Gesellschaft; Österreichische AIDS-Gesellschaft. Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies (DAIG/ÖAG) (AWMF 055/066). *Infection.* 2013 Sep;41 Suppl 2:S91-115. doi: 10.1007/s15010-013-0504-1. Epub 2013 Sep 14.

Italien: Evidence-based renewal of the Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. *New Microbiol.* 2018 Oct;41(4):247-255. http://www.newmicrobiologica.org/PUB/allegati_pdf/2018/4/247.pdf and http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf

Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016 Nov 16. pii: S1473-3099(16)30407-8

Nahid P, Dorman SE, Alipanah N et al. Official American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016; 63:e147-95