hautnah 2021 · 20:161–166
<https://doi.org/10.1007/s12326-021-00450-w>
Angenommen: 6. Juli 2021
Online publiziert: 16. August 2021
© Der/die Autor(en) 2021

M. Skoll

Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

HIV-Therapie – ein Überblick

Seit der Einführung von AZT (Zidovudin) im Jahr 1987, dem ersten zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassenen Medikament, konnten hinsichtlich der Therapiemöglichkeiten von HIV bahnbrechende Entwicklungen und Erfolge verzeichnet werden. Im Vergleich zu antiretroviralen Therapien vor einigen Jahren, weisen viele der heute zur Verfügung stehenden und empfohlenen Medikamente ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil, eine höhere Resistenzbarriere und eine für die Adhärenz der Patientinnen und Patienten besser förderliche Einnahmemodalität auf.

Therapieziel

Das Ziel der HIV-Therapie liegt darin, die HIV-Replikation so zu unterdrücken, dass die Viruslast im Plasma der Patienten nicht nachweisbar ist. Die Nachweisbarkeitsgrenze der viral RNA wird international mit 50 Kopien/ml angeführt. Eine nicht nachweisbare Viruslast ermöglicht es den Patienten, die Infektion in Schach zu halten, indem sich das Immunsystem – hier insbesondere die CD4-Zellzahl – nach Therapiebeginn erholt und diesen gebesserten Zustand auch beibehält.

» Bei der HIV-Therapie werden in der Regel verschiedene Wirkstoffklassen kombiniert

Diese Erfolge der antiretroviralen Therapien haben es ermöglicht, dass eine HIV-Infektion, die un- bzw. inadäquat behandelt in der Regel tödlich verläuft, heutzutage eine chronische Erkrankung darstellt. Bei frühzeitiger Diagnose und raschem Therapiebeginn, korrekter Adhärenz und regelmäßigen medizinischen

Kontrollen ist zudem bekannt, dass Menschen, die mit einer HIV-Infektion leben („people living with HIV“, PLHIV), eine annähernd normale Lebenserwartung haben [1].

Die aktuell zur Verfügung stehenden antiretroviralen Therapien werden in 5 Wirkstoffklassen unterteilt. Hierzu zählen nukleosidische bzw. nukleotische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs), Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs), Protease-Inhibitoren (PIs), Entry-Inhibitoren und Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTIs). Der Replikationszyklus von HIV kann durch die Therapiemöglichkeiten somit beim Eintritt von HIV in die Zielzelle, im Rahmen der Integration in das Wirtsgenom (Reverse Transkriptase/Integrase) und der posttranslationalen Modifikation (Protease) beeinträchtigt werden. Die HIV-Therapie besteht in der Regel aus einer Kombination verschiedener Wirkstoffklassen. Am häufigsten kommt hierbei die Verwendung zweier NRTIs mit einem NNRTI, einem PI bzw. einem INSTI zur Anwendung [1].

NRTIs

NRTIs sind physiologischen Nukleosiden ähnlich, weisen allerdings eine Änderung am Zuckermolekül auf. Eine intrazelluläre Phosphorylierung nach zellulärer Aufnahme führt dazu, dass sie ihre Wirksamkeit als Triphosphatderivate entfalten und somit das HIV-Enzym Reverse Transkriptase inhibieren [1].

Ein wesentlicher Nachteil der NRTIs lag früher oftmals in der mitochondrialen Toxizität. Die mitochondriale DNA-Polymerase wird nämlich ebenfalls durch bestimmte NRTIs gehemmt, ein Prozess, der letztlich zu einer Degeneration der

Mitochondrien führt [2]. Als Folge kam es zu den oftmals auch in den Medien kursierenden Bildern von HIV-Infizierten mit Lipoatrophie sowie zu Langzeitnebenwirkungen wie Myelotoxizität, Polyneuropathie und metabolischen Störungen [1, 3].

Die wichtigsten heutzutage verwendeten NRTIs, die allesamt eine wesentlich bessere Verträglichkeit aufweisen, sind Tenofovir-Disoproxil-Fumarat (TDF) und Tenofovir-Alafenamid-Fumarat (TAF), Abacavir (ABC), Lamivudin (3TC) und Emtricitabin (FTC; [1]).

TDF und TAF stellen eine Vorstufe von Tenofovir dar, das mit Adenosinmonophosphat verwandt ist. TDF wurde bereits 2001 als antiretrovirale Therapie zugelassen, während TAF erst seit 2016 in Kombinationspräparaten zur Verfügung steht. Während TDF bereits im Plasma zu Tenofovir umgewandelt wird, erfolgt dieser Schritt bei TAF erst intrazellulär. Dies bietet den Vorteil, dass die Tenofovir-Plasmaspiegel unter TAF um bis zu 90 % niedriger sind, während gleichzeitig fünffach höhere intrazelluläre Konzentrationen erreicht werden können. Aufgrund dieses Wirkmechanismus ist eine geringere Dosierung von TAF im Vergleich zu TDF notwendig.

» Regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktionsparameter sind unter TDF empfohlen

Zu den wesentlichsten Nebenwirkungen von TDF zählen die potenzielle Nephrotoxizität sowie Knochenschäden, die als Langzeitfolge auftreten können. Regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktionsparameter sind daher unter TDF empfohlen [1]. Rezente Studien konnten zeigen, dass es unter TAF-basierten The-

rapien zu einer Gewichtszunahme kommen kann. Die genaue Ursache hierfür ist noch nicht geklärt, allerdings dürfte es einen Zusammenhang mit Geschlecht und Ethnie geben, da es insbesondere bei dunkelhäutigen Frauen in diesen Studien zu teilweise massiver Gewichtszunahme kam [4].

TAF und TDF weisen zudem eine gute Wirksamkeit in der Behandlung von Hepatitis B auf, weshalb sie auch für diese Indikation zugelassen sind. Bei der Einnahme bestimmter Begleitmedikationen, wie Rifampicin, Rifabutin und Johanneskraut kann die Plasmakonzentration von TAF aufgrund der Induktion von P-Glykoprotein gesenkt werden, sodass in diesen Fällen TDF gegenüber TAF Vorzug gegeben werden sollte. TDF in Kombination mit FTC kommt auch als Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP) zur Anwendung. Obwohl TAF (ebenfalls in Kombination mit FTC) in Studien sehr gute Ergebnisse als PrEP zeigt, wird es dennoch für diese Indikation kaum genutzt, da TDF in Form von kostengünstigeren Generika verordnet werden kann [1].

Abacavir, das erstmals 1999 zugelassen wurde, stellt ein Guanodin-Analogon dar. Es ist sowohl als Einzelsubstanz als auch in Kombinationspräparaten verfügbar. Vor dem Therapiebeginn mit Abacavir ist die Bestimmung des HLA B*57:01-Status der Patienten obligat, da bei Vorliegen dieses Allels eine genetische Prädisposition für das Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion vorliegt. Hierbei handelt es sich um eine allergische Reaktion mit Fieber, die auch lebensbedrohlich verlaufen kann.

ABC stellt somit eine Therapie dar, die bei neu diagnostizierten HIV-Patienten nicht sofort verordnet, sondern erst nach Vorliegen des genetischen Befundes in Betracht gezogen werden kann [1]. Aufgrund der Ergebnisse einiger Kohortenstudien, die ein erhöhtes Risiko von Myokardinfarkten in Zusammenhang mit der Verabreichung von ABC beschrieben [5], wird bei PLHIV mit kardiovaskulären Vorerkrankungen bzw. Risikofaktoren eher auf andere NRTIs wie TAF und TDF zurückgegriffen, obwohl Metaanalysen klinischer Studien dieses Risiko nicht aufzeigen konnten [6].

3TC und FTC sind sehr gut verträgliche Cytidinanaloga. Da sie beide um die gleichen Basen konkurrieren, wäre eine Kombinationstherapie mit beiden Substanzen nicht sinnvoll. Ein Nachteil von 3TC liegt in der geringen Resistenzbarriere, sodass es bei unregelmäßiger Einnahme der Medikation bzw. bei Anwendung als Monotherapie zu Resistenzmutationen kommen kann [1]. Eine Metaanalyse konnte aufzeigen, dass es zwischen FTC und 3TC keine klinisch relevanten Unterschiede gibt [7].

Die beiden Substanzen unterscheiden sich darin, dass FTC eine etwas längere Halbwertszeit als 3TC aufweist. Die Dosierung von 3TC muss bei eingeschränkter Nierenfunktion ab einer GFR unter 50 ml/min reduziert werden. Des Weiteren haben FTC und 3TC auch eine Wirksamkeit gegen HBV, die allerdings schwächer ist als jene von TAF bzw. TDF, sodass Emtricitabin bzw. Lamivudin zur alleinigen Behandlung einer Hepatitis-B-Infektion nicht ausreichen. FTC stellt heutzutage aufgrund der Verfügbarkeit in vielen Kombinationspräparaten wahrscheinlich die meistverwendete antiretrovirale Substanz dar [1].

Als sogenannten Backbone im Rahmen von Kombinationspräparaten findet man meistens TDF bzw. TAF gemeinsam mit FTC sowie ABC gemeinsam mit 3TC. Die Nutzung zweier NRTIs als Teil einer antiretroviralen Therapie mit insgesamt 3 Substanzen hat vor allem historische Gründe. NRTIs waren die ersten zur Verfügung stehenden antiretroviralen Therapien, und eine Kombination von 2 NRTIs zum Zeitpunkt der Zulassung von NNRTIs und PIs war bereits etabliert [1].

NNRTIs

Die ersten NNRTIs wurden 1996 zugelassen. Die Bindung der NNRTIs an die Reverse Transkriptase erfolgt direkt und nichtkompetitiv, wobei die Bindungsstelle nahe an der Substratbindungsstelle der Nukleoside liegt. Die Hemmung der Virusreplikation erfolgt durch konformationelle Änderungen der Reversen Transkriptase nach der Bindung. NNRTIs haben im Vergleich zu INSTIs und PIs den Nachteil, dass sie oftmals wesentlich an-

fälliger für mögliche Resistenzmutationen sind [1]. Ihre Metabolisierung erfolgt über das Cytochrom P450-System, sodass man gewisse Medikamenteninteraktionen beachten muss [8]. Es wird allgemein empfohlen, bei therapie-naiven Patienten, also PLHIV, die bislang noch keine HIV-Therapie eingenommen haben, vor Einleitung einer antiretroviralen Therapie eine Resistenztestung durchzuführen, da in Europa die Rate an übertragenen NNRTI-Resistenzen bei 4–5 % liegt [9]. Die Klasse der NNRTIs umfasst zahlreiche Medikamente, wobei zu den am häufigsten zum Einsatz kommenden Doravirin (DOR) und Rilpivirin (RPV) zählen [1].

Doravirin ist der neueste NNRTI und wurde erst 2019 zugelassen. Die Wirksamkeit von DOR ist auch bei Vorliegen einiger Resistenzmutationen gegeben, was einen entscheidenden Vorteil gegenüber anderen NNRTIs mit sich bringt [1]. Doravirin kann unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden, verfügt über eine lange Halbwertszeit [1] und dürfte eine höhere Resistenzbarriere als RPV aufweisen [10]. DOR ist als Einzelsubstanz und als Kombinationspräparat verfügbar und führt im Vergleich zu anderen NNRTIs auch bei höherer Dosierung zu keinen QT-Verlängerungen [1].

Rilpivirin hat eine sehr gute Verträglichkeit und eine Halbwertszeit von 40 Stunden. Da es in Studien bei Patienten mit sehr hoher Viruslast zum Auftreten von Resistenzmutationen kam, ist RPV im therapie-naiven Setting nur bei Patienten mit einer Viruslast unter 100.000 Kopien/ml zugelassen [1]. Ein wesentlicher Nachteil dieser antiretroviralen Therapie liegt darin, dass es mit einer Nahrung – als Richtwert gelten hier 400 kcal [11] – einzunehmen ist, weshalb es für PLHIV, deren Nahrungsaufnahme nicht immer zu regelmäßigen Zeiten stattfindet, nicht die optimale Therapie darstellt. Zudem sind Medikamenteninteraktionen zu beachten, wobei insbesondere Protonenpumpenhemmer bei Therapie mit RPV kontraindiziert sind [1].

Protease-Inhibitoren

Das Wirkprinzip der Protease-Inhibitoren (PIs) beruht auf der Hemmung der viralen Protease, wodurch im Rahmen der Virusreplikation lediglich nichtinfektiöse Viruspartikel entstehen. Obwohl das Nebenwirkungsprofil und die Tablettenanzahl mancher PIs eher ungünstig sind, stellten sie aufgrund ihrer guten Wirksamkeit ab Mitte der 1990er Jahre einen wesentlichen Bestandteil antiretroviraler Therapieregime dar [1]. Zu den wesentlichsten Nebenwirkungen älterer PIs zählt die Dyslipidämie [12].

» Alle Protease-Inhibitoren werden heute gemeinsam mit einem Booster verabreicht

Fast alle Vertreter dieser Substanzklasse werden auch mit einem erhöhten KHK-Risiko assoziiert, so auch der aktuell bevorzugte PI Darunavir (DRV; [13]). Alle Protease-Inhibitoren werden heute gemeinsam mit einem Booster verabreicht, um sicherzustellen, dass ein ausreichender Wirkspiegel erreicht wird. Da diese Booster nicht nur auf die entsprechenden PIs, sondern auch auf mögliche Begleitmedikationen der Patienten Auswirkungen haben können, stehen Medikamenteninteraktionen bei PLHIV mit PI-basierten Therapien oftmals im Vordergrund.

Die heute verfügbaren Booster sind Ritonavir (/r) und Cobicistat (/c). Der größte Vorteil der PIs liegt in der hohen genetischen Barriere, sodass verglichen mit NNRTIs ein geringeres Risiko für das Auftreten von Resistenzmutationen vorliegt. Eine Therapie mit Protease-Inhibitoren ist somit insbesondere bei PLHIV erforderlich, wenn Resistenzen gegen antiretrovirale Substanzen einen Einsatz rechtfertigen bzw. nötig machen. Heutzutage werden PIs vor allem aufgrund der Verfügbarkeit von INSTIs weniger genutzt [1].

DRV hat eine der höchsten Resistenzbarrieren [1]. Dies hat sich in Vergleichsstudien mit INSTI-basierten Regimen auch wieder bestätigt, insgesamt war DRV den Integrase-Inhibitoren allerdings ein wenig unterlegen [14, 15]. Die

hautnah 2021 · 20:161–166 <https://doi.org/10.1007/s12326-021-00450-w>
© Der/die Autor(en) 2021

M. Skoll

HIV-Therapie – ein Überblick

Zusammenfassung

Bereits mehr als 30 Jahre sind seit der Zulassung der ersten antiretroviralen Therapien vergangen, und die Entwicklungen der medikamentösen Behandlung der HIV-Infektion konnten seither großartige Erfolge verzeichnen. Heutzutage steht HIV-Behandlern ein breites Spektrum an Wirkstoffen zur Verfügung, um für die Patientinnen und Patienten sozusagen individualisierte HIV-Therapien zu verordnen. Es gibt 5 Wirkstoffklassen, die auf jeweils unterschiedliche Angriffspunkte im HIV-Replikationszyklus abzielen. Für eine adäquate Therapie ist stets eine Kombination von Medikamenten aus diesen Klassen erforderlich, wobei neben den bekannten klassischen Dreifachtherapien auch bereits bestimmte duale Therapien für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen sind. Moderne antiretrovirale Therapien sind sehr gut verträglich und einfach einzunehmen, wodurch die Therapietreue der Patienten positiv beeinflusst wird. Entscheidend für die

Wahl der passenden antiretroviralen Therapie sind auch die Resistenzbarriere sowie das Interaktionspotenzial der jeweiligen Substanzen. Bei erfolgreicher Behandlung der HIV-Infektion wird die viral RNA im Plasma der betroffenen Person unter die Nachweisbarkeitsgrenze gesenkt, wodurch in weiterer Folge neben den positiven Auswirkungen auf das Immunsystem der Patienten auch die Transmission der HIV-Infektion über sexuelle Kontakte verhindert wird. In diesem Beitrag wird ein Überblick über die wichtigsten Wirkstoffe der jeweiligen Klassen mit entsprechenden Vor- und Nachteilen der Substanzen geschaffen sowie aktuelle Empfehlungen zur Kombination antiretroviraler Medikamente dargestellt.

Schlüsselwörter

Antiretrovirale Therapien · Wirkstoffklassen · Nebenwirkungsprofil · Resistenzbarriere · Duale Therapien

HIV Treatment—An Overview

Abstract

More than 30 years have passed since the approval of the first antiretroviral therapies, and the developments in the drug treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection have since achieved great success. Nowadays, a wide range of medications are available to practitioners treating HIV in order to prescribe the most suitable individual HIV therapies to their patients. There are five drug classes, each targeting different points in the HIV replication cycle. A combination of drugs from these classes is always required for adequate therapy, whereby, in addition to the known classic triple therapies, certain dual therapies have been approved for the treatment of HIV infection. Modern antiretroviral therapies are very well tolerated and easy to take, which has a positive effect on patient compliance. The resistance barrier and the interaction potential of the

respective substances are also decisive for the choice of the appropriate antiretroviral therapy. With successful treatment of the HIV infection, the viral RNA in the plasma of the patient is reduced below the level of detection, which in addition to the positive effects on the immune system of the patient also prevents the transmission of the HIV infection through sexual contacts. This article provides an overview of the most important antiretroviral medications in the respective classes, describing advantages and disadvantages of the substances, as well as current recommendations for combining antiretroviral drugs.

Keywords

Antiretroviral therapies · Drug classes · Side effects profile · Resistance barrier · Dual therapies

bei manch anderen PIs vorkommenden Dyslipidämien und Erhöhungen der Leberfunktionsparameter spielen bei einer Therapie mit DRV kaum eine Rolle. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass

5–15 % der Patienten einen Ausschlag entwickeln [1].

Tab. 1 Die aktuellen Guidelines der European AIDS Clinical Society empfehlen bei therapie-naiven HIV-Infizierten folgende antiretrovirale Therapiekombinationen. (Mod. nach [23])

2 NRTIs + 1 INSTI	1 NRTI + 1 INSTI	2 NRTIs + 1 NNRTI	2 NRTIs + 1 PI/r oder PI/c
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	DTG + 3TC DTG/3TC	TAF/FTC oder TDF/FTC oder TDF/3TC + DOR TDF/3TC/DOR	TAF/FTC oder TDF/FTC oder TDF/3TC + DRV/r oder DRV/c TAF/FTC/DRV/c
TAF/FTC oder TDF/FTC oder TDF/3TC + DTG	–	TAF/FTC oder TDF/FTC oder TDF/3TC + RPV TAF/FTC/RPV TDF/FTC/RPV	–
TAF/FTC/BIC	–	–	–
TAF/FTC oder TDF/FTC oder TDF/3TC + RAL qd oder bid	–	–	–

Entry-Inhibitoren

Entry-Inhibitoren kommen heutzutage für die Behandlung der HIV-Infektion in den meisten Fällen nicht mehr zur Anwendung, sodass hier nicht genauer auf diese Wirkstoffklasse eingegangen wird.

Integrase-Inhibitoren

Integrase-Inhibitoren (INSTIs) hemmen die virale Integrase, die für die Integration viraler DNA in die Wirts-DNA im Zellkern eine wichtige Rolle spielt [16], wobei menschliche Zellen wahrscheinlich über kein vergleichbares Enzym verfügen [1]. Die wesentlichen Schritte der Integration viraler DNA umfassen die Bindung der Integrase, eine anschließende Prozessierung, gefolgt vom Strangtransfer und der Lückenreparatur [17].

Der Schritt des Strangtransfers wird durch die zugelassenen INSTIs unterbunden. Es handelt sich hierbei um die neueste Wirkstoffklasse der antiretroviralen Therapien. Es gibt INSTIs der ersten und der zweiten Generation, wobei jene der ersten Generation eine niedrigere Resistenzbarriere aufweisen. Allgemein betrachtet verfügen Integrase-Inhibitoren über eine sehr hohe Effektivität bei meist sehr guter Verträglichkeit. Die wichtigsten Medikamente dieser Klasse sind Dolutegravir (DTG), Bictegravir (BIC) und Raltegravir (RAL; [1]).

Dolutegravir ist der erste INSTI der zweiten Generation und weist eine gute Verträglichkeit auf [1]. Zu den wesentlichsten Nebenwirkungen zählen Schlafstörungen sowie eine Gewichtszunahme, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von TAF, wobei hier die Ursache noch nicht vollständig geklärt ist [4, 18]. DTG ver-

fügt über eine hohe Resistenzbarriere und ist als Einzel- und als Kombinationspräparat verfügbar [1].

Bictegravir, das seit 2018 zugelassen ist, ist nur als Kombinationspräparat mit TAF und FTC verfügbar und hat eine Halbwertszeit von 18 h [1]. In großen Phase-III-Studien war es DTG nach 96 Wochen virologisch nicht unterlegen und wies eine gute Verträglichkeit auf [19, 20]. Zu den wesentlichsten Nebenwirkungen zählen neuropsychiatrische Beschwerden [21] sowie das Auftreten einer Gewichtszunahme, die ähnlich wie bei DTG-haltigen Therapien ist [18].

» Integrase-Inhibitoren verfügen über eine sehr hohe Effektivität bei meist sehr guter Verträglichkeit

Raltegravir wurde bereits 2007 zugelassen und war der erste Vertreter dieser damals neuen Wirkstoffklasse. RAL ist äußerst gut verträglich, hat jedoch den Nachteil, dass es mit einer höheren Tabletteneinnahme einhergeht – entweder 400 mg 2-mal täglich oder 2-mal 600 mg 1-mal täglich. Es hat ein sehr geringes Interaktionspotenzial, sodass es vor allem für PLHIV mit zahlreichen Begleitmedikationen gut geeignet ist. Die Resistenzbarriere ist allerdings niedriger als bei DTG und BIC [1].

In den letzten Jahren gab es auch mehrere Untersuchungen zur Effektivität dualer Therapiekonzepte zur Behandlung der HIV-Infektion. Die multizentrischen GEMINI-Studien konnten zeigen, dass eine Zweifachtherapie mit DTG und 3TC bei therapie-naiven PatientInnen

genauso effektiv wie eine Dreifachtherapie ist [22], was letztlich im Jahr 2019 zur Zulassung dieser Therapiekombination führte [1].

Zahlreiche Wirkstoffkombinationen sind heutzutage bereits als Single-Tablet-Regime (STR) verfügbar, sodass die antiretrovirale Therapie vieler PLHIV in der täglichen Einnahme einer einzigen Tablette besteht [1].

Die aktuellen Guidelines der European AIDS Clinical Society empfehlen bei therapie-naiven HIV-Infizierten die in **Tab. 1** dargestellten antiretroviralen Therapiekombinationen [23].

Mit früher Diagnose, raschem Therapiebeginn und Therapietreue zu annähernd normaler Lebenserwartung

Während bei PLHIV früher mit dem Beginn der antiretroviralen Therapie zugewartet wurde, bis das Immunsystem sich verschlechterte und die CD4-Zellzahl auf einem niedrigeren Niveau war, wird heute ein möglichst rascher Therapiebeginn empfohlen [24], wodurch bei entsprechend früher Diagnosestellung und Therapietreue auch eine annähernd normale Lebenserwartung erreicht werden kann [1]. Der rasche Therapiebeginn führt nicht nur dazu, dass das Immunsystem trotz HIV-Infektion keine wesentlichen Beeinträchtigungen erfährt, sondern verhindert durch Supprimierung der viralen RNA im Plasma der PLHIV auch die Möglichkeit einer weiteren sexuellen Transmission der Infektion.

Diese dadurch geschaffene Präventionsmaßnahme mit der Bezeichnung „treatment as prevention“ ist von enor-

mer Wichtigkeit. Die Erkenntnis, dass eine nicht nachweisbare Viruslast einen kondomlosen Geschlechtsverkehr ohne Risiko einer Übertragung der Infektion ermöglicht, hat dazu geführt, dass die UNAIDS 2018 die Kampagne „U=U“ (undetektierbar = unübertragbar) hervorbrachte [25], wodurch ein wichtiger Schritt in Richtung Aufklärung und gleichzeitig gegen Stigmatisierung gesetzt wurde.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Skoll

Universitätsklinik für Dermatologie,
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
michael.skoll@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Skoll gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. www.hivbuch.de. Zugegriffen: 22. Juni 2021
2. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P (1999) Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 354(9184):1112–1115
3. Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, Gervasoni C, Ravasio L, Corsico L et al (2002) Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naïve HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 29(1):21–31
4. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M et al (2019) Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med* 381(9):803–815
5. Dorjee K, Choden T, Baxi SM, Steinmaus C, Reingold AL (2018) Risk of cardiovascular disease associated with exposure to abacavir among individuals with HIV: a systematic review and meta-analysis of results from 17 epidemiologic studies. *Int J Antimicrob Agents* 52(5):541–553
6. Nan C, Shaefer M, Urbaityte R, Oyee J, Hopking J, Ragone L et al (2018) Abacavir use and risk for myocardial infarction and cardiovascular events: pooled analysis of data from clinical trials. *Open Forum Infect Dis* 5(5):ofy86
7. Ford N, Vitoria M, Doherty M, Gray A (2017) Candidates for inclusion in a universal antiretroviral regimen: are lamivudine and emtricitabine interchangeable? *Curr Opin HIV AIDS* 12(4):334–338
8. Usach I, Melis V, Peris J-E (2013) Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability. *J Int AIDS Soc* 16:1–14
9. Hofstra LM, Sauvageot N, Albert J, Alexiev I, Garcia F, Struck D et al (2016) Transmission of HIV drug resistance and the predicted effect on current first-line regimens in Europe. *Clin Infect Dis* 62(5):655–663
10. Feng M, Sachs NA, Xu M, Grobler J, Blair W, Hazuda DJ et al (2016) Doravirine suppresses common nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated mutants at clinically relevant concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 60(4):2241–2247
11. Crauwels HM, van Heeswijk RPG, Buelens A, Stevens M, Boven K, Hoetelmans RMW (2013) Impact of food and different meal types on the pharmacokinetics of rilpivirine. *J Clin Pharmacol* 53(8):834–840
12. Nolan D (2003) Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. *Drugs* 63(23):2555–2574
13. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, Reiss P, Kirk O, Law M et al (2018) Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV* 5(6):e291–e300
14. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses M-A, Antinori A, Dumitru I et al (2014) Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 383(9936):2222–2231
15. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C et al (2014) 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* 161(7):461–471
16. Nair V (2002) HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. *Rev Med Virol* 12(3):179–193
17. Engelman AN, Singh PK (2018) Cellular and molecular mechanisms of HIV-1 integration targeting. *Cell Mol Life Sci* 75(14):2491–2507
18. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C, Esser S et al (2020) Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clin Infect Dis* 71(6):1379–1389
19. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C et al (2019) Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 6(6):e355–e363
20. Stellbrink H-J, Arribas JR, Stephens JL, Albrecht H, Sax PE, Maggiolo F et al (2019) Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 6(6):e364–72
21. Hoffmann C, Llibre JM (2019) Neuropsychiatric adverse events with dolutegravir and other integrase strand transfer inhibitors. *AIDS Rev* 21(1):4–10
22. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE et al (2019) Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 393(10167):143–155
23. www.eacsociety.org. Zugegriffen: 22. Juni 2021
24. www.aidsgesellschaft.info. Zugegriffen: 22. Juni 2021
25. The Joint United Nations Programme on HIV and AIDS. www.unaids.org. Zugegriffen: 22. Juni 2021

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Hier steht eine Anzeige.