

CME Fortbildung HIV

Langzeit antiretrovirale Therapie

PD Dr. med. Julia Roider
Zentrum Klinische Infektiologie am LMU Klinikum (Klik)



Dr. Julia Roider, München

Literatur

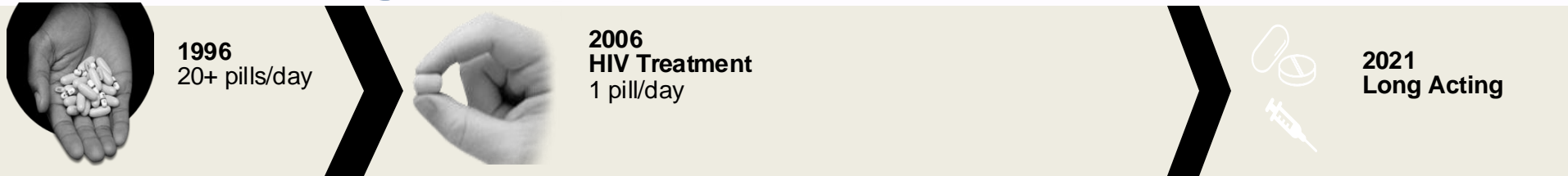
- EACS (European AIDS Society) Leitlinien:
<https://eacs.sanfordguide.com/>
- Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV Infektion:
<https://daignet.de/leitlinien-und-empfehlungen/hiv-leitlinien/>
- Interaktionschecker Liverpool University:
<https://www.hiv-druginteractions.org/>
- Resistenzmutationen Bewertung HIV Grade:
https://www.hiv-grade.de/grade_new/



Abkürzungen

- ART: Antiretrovirale Therapie
- NRTI (Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren):
TDF/Tenofovir, TAF/ Tenofoviralfenamid, ABC/Abacavir, 3TC/Lamivudin,
F/FTC/Emtricitabine, AZT/Zidovudin
- NNRTI (Nicht Nukleosidische Reverse Transcriptase Inhibitoren):
RPV/Rilpivirin, DOR/Doravirin
- PI (Protease Inhibitoren): DRVb/DarunavirBooster
- INI (Integrase Inhibitoren): DTG/Dolutegravir, CAB/Cabotegravir, BIC/Bictegravir
- TDM: Therapeutisches Drug Monitoring
- STIs: Sexuell übertragbare Infektionen
- HBV: Hepatitis B Virus
- RAMs: Resistenz-assoziierte Mutationen
- STR: single tablet Regime

Langzeit Therapie der HIV Infektion I



- HIV-Infektion (bislang) nicht heilbar
- Lebenslange antiretrovirale Therapie indiziert
- State-of-the-art: 1 Tablette/Tag (STR)
- Alternativ: Long acting Therapie (= Depotspritzen intragluteal)
 - Zugelassen: CAB + RPV alle 8 Wochen i.m.
 - Aussicht: Injektionstherapien alle 6 Monate i.m.



Langzeit Therapie der HIV Infektion II



Grundlagen des Therapieerfolgs:

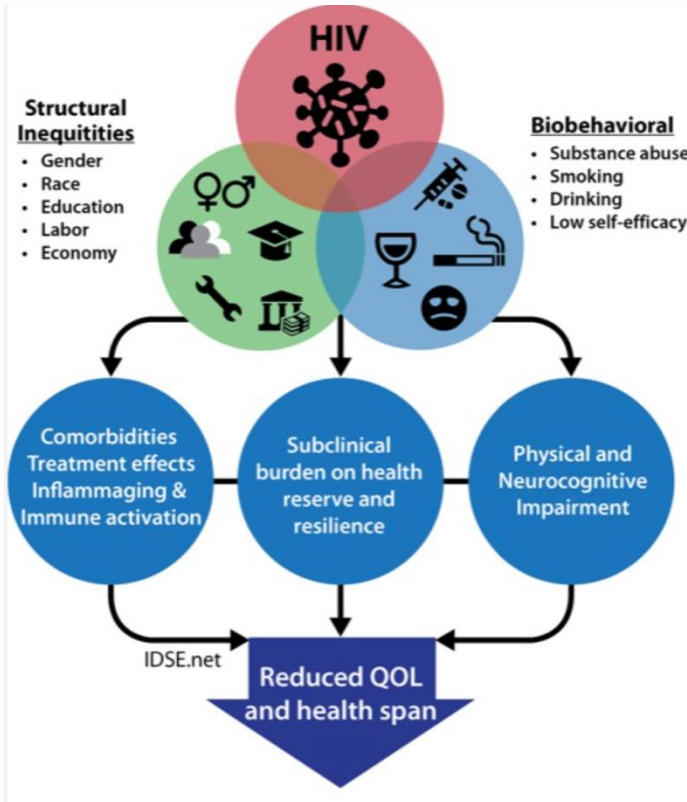
- Wirksamkeit – Potenz und Resistenzschwelle
- Verträglichkeit – Keine Nebenwirkungen (UAW)
- Adhärenz – Einfaches Therapieregime



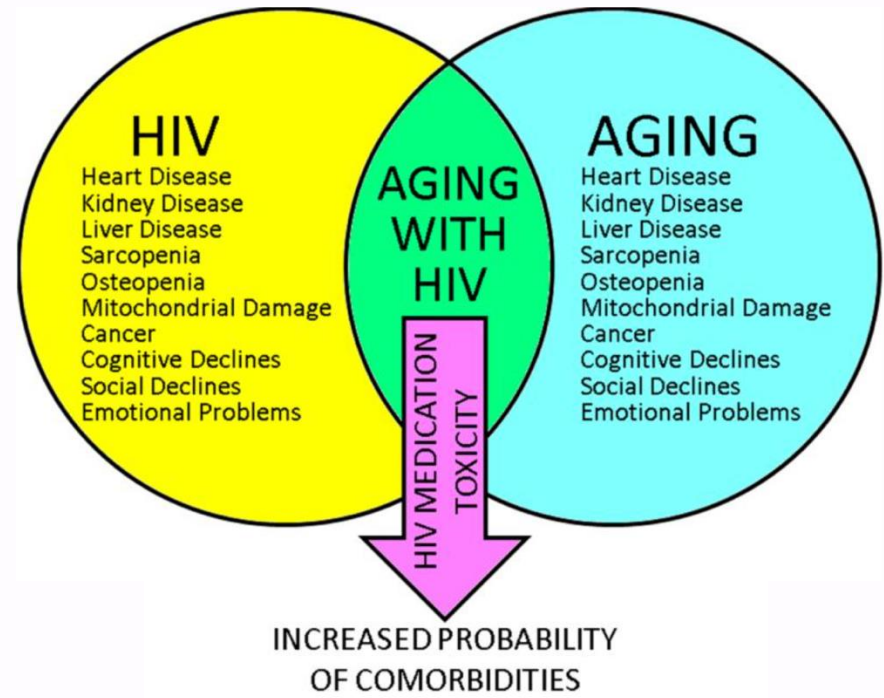
Therapieziel: HI-VL <50 Kopien/ml unter ART



HIV Langzeitherapie und Komorbiditäten



Guardigni V. 2018 Sept, IDSE



Vance DE. 2010 Mar;110(3):42-7;
DOI:10.1097/01.naj.0000368952.80634.42



Langzeit Therapie der HIV-Infektion IV



Prävention und Therapie von Komorbiditäten:

- Metabolisch/kardiovaskuläres Risiko:
 - Hypercholesterinämie (Reprise Trial, *NEJM* 2023)
 - Diabetes mellitus (UAW moderne INIs)
 - Adipositas (UAW moderne ART? INIs, TAF)
 - Niereninsuffizienz (UAW TDF)



Langzeit Therapie der HIV-Infektion V



Prävention und Therapie von Komorbiditäten:

- Erhöhtes Krebsrisiko: Vorsorgeuntersuchungen!
- Osteoporose/ Osteomalazie
 - Vitamin D Mangel substituieren
 - UAW ART (TDF, PI/b)
- STIs, weitere Koinfektionen

Verlaufskontrolle Routine Labor I



- HIV-spezifische Parameter: Alle 3-(6) Monate
 - Plasma HI-Viruslast
 - CD4 abs. + %, CD4/CD8 ratio
- Routinelabor: Alle 3-(6) Monate
 - Differentialblutbild
 - Leberwerte
 - Nierenretentionsparameter

Verlaufskontrolle Routine Labor II



- Komorbiditäten: Jährlich oder bei Anlass
 - Lipidstatus
 - Nüchtern Glukose/ HbA1c
 - Calcium/Phosphat/Alkalische Phosphatase
 - Urinsediment
 - Evtl Krebsvorsorge (PSA/DRU; Anal-Zytologie)
- STI: Jährlich oder bei Symptomatik/Anamnese
 - Syphilis
 - Hepatitis C

Labor und ART

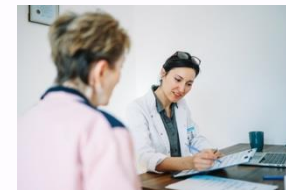


- **TDF/(TAF): Nierentoxizität, Knochentoxizität**
 - Serum: Kreatinin/Phosphat/Albumin;
 - Urinsediment: Albumin/ α 1-Mikroglobulin/Phosphat
 - Calcium/Phosphat/Alkalische Phosphatase

- **PI/b: Zuckerstoffwechsel, Fettstoffwechsel**
 - Lipidstatus
 - Nüchtern glukose, HbA1c

- **2. Generation INIs (BIC/DTG): Zuckerstoffwechsel**
 - Nüchtern glukose, HbA1c
 - Lactat (bei Komedikation mit Metformin)

Routine-Sprechstunde

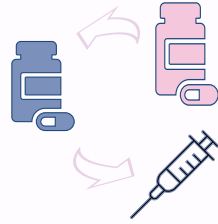


- Therapieziel erreicht?
 - Plasma Viruslast < 50 Kopien/ml
 - < 6 Monate nach ART-Start, aber: abhängig Initial HI-VL
- Beschwerden?
- Probleme?
- Sexualität?
- Psychisches Befinden?
- Adhärenz?

Termin Wiedervorstellung



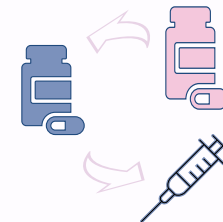
Switch bei virologischer Suppression I



Wegen Nebenwirkungen:

- Toxizitäten
 - Nephrotoxizität/ Knochentoxizität bei TDF
 - BB-Veränderungen bei AZT
 - Dyslipidämien bei PIs
 - Präventiv ABC wegen kardiovaskulärem Risiko
- Subjektive Beschwerden
 - Auch wenn nicht nachvollziehbar, berücksichtigen

Switch bei virologischer Suppression II

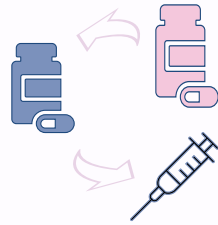


- **Wegen Bequemlichkeit/„Convenience“**
 - Zu viele Tabletten
 - Zu große Tabletten
 - Nahrungsaufnahme notwendig
 - Tablettenaversion

- **Wegen Interaktionen**
 - v.a. bei NNRTI/ PI-basierten Regimen
 - <https://www.hiv-druginteractions.org/>

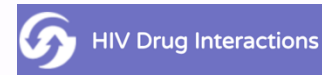


Switch bei virologischer Suppression III



Vor jeder Umstellung:

- Anamnese/ Vorbefunden:
 - ART-Historie?
 - Virologisches Versagen in Vorgeschichte?
 - Gründe für früheren Switch?
 - Vorliegende Resistenztests?
- Bei früheren Therapieversagen/ dokumentierte Resistenz
Wirksamkeit des neuen Regimes prüfen:
<https://www.hiv-grade.de/cms/grade/>
- Neue Interaktionen prüfen:
<https://www.hiv-druginteractions.org/>
- Bei Switch auf Regime ohne TDF/TAF: HBV Status prüfen

HIV-GRADE

Antiretrovirale Therapie bei Frauen



- **Schwangerschaft/ geplante Schwangerschaft:**
 - 3-fach Therapie mit wirksamen Substanzen
 - Empfohlene Kombinationen:
TDF/XTC + DTG oder RAL 400mg (bid)
TDF/XTC + DRVr
 - Cave: Relevante Spiegelveränderungen => TDM
- **Gewicht:**
 - Kombination TAF/INI Zunahme bei nicht kaukasischen Frauen



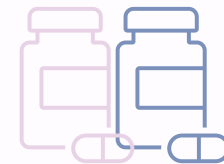
ZNS-Gängigkeit



- **Substanzen mit guter Liquorgängigkeit:**
 - AZT
 - DTG
 - ABC
 - DRV/b
 - FTC
 - RAL
 - Maraviroc

⇒ **Relevanz v.a. bei HIV-Enzephalopathie**

Duale orale Therapieoptionen



- **Optionen** (Evidenz aus klinischen Zulassungsstudien)
 - DTG/RPV p.o. STR (zugelassen für switch, HI-VL<50)
 - DTG/3TC p.o. STR
(zugelassen für Firstline HI-VL< 500.000 und Switch)
Vorteil: Unabhängig von Nahrungsaufnahme + PPI
- **Vorteile**
 - Weniger Substanzen = weniger potentielle UAW
- **Nachteile**
 - Nicht wirksam gegen Hepatitis B

Zukunft der ART?: Long acting Therapie



Plenary Lecture

The End of Oral? Long-Acting Formulations Are Changing the Management of Infectious Diseases

Charles W. Flexner

*The Johns Hopkins University
Baltimore, MD, USA*

CROI 2024

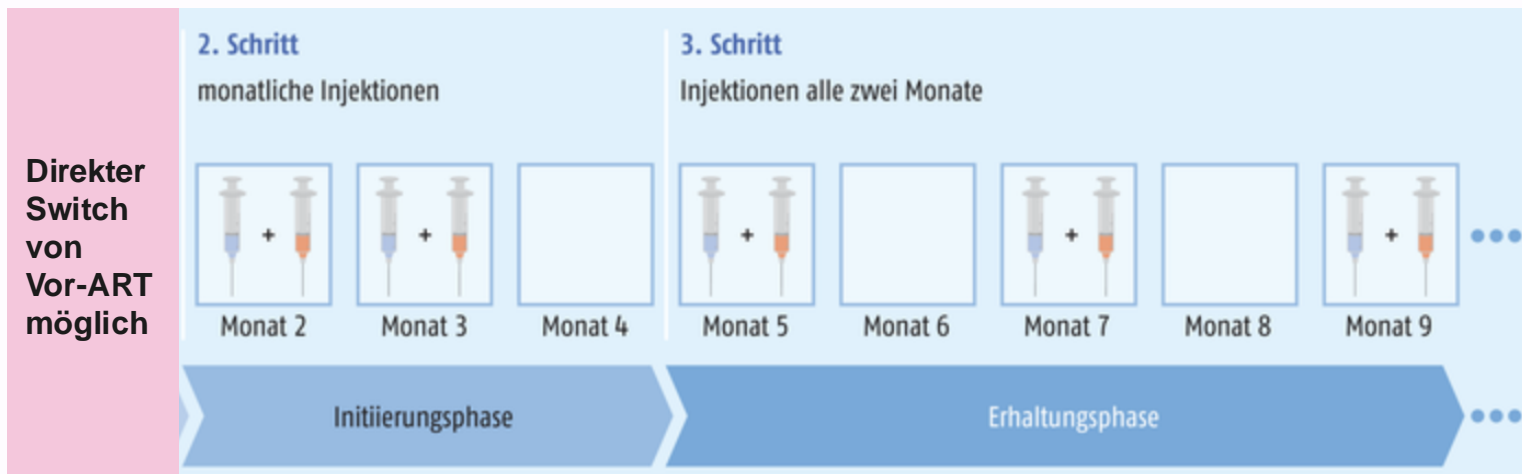


Long acting/ Injektionstherapie



Long-acting CAB/RPV

- Zugelassen für Switch, HI-VL < 50 Kopien/ml
- Keine INI/NNRTI - RAMs
- Mit/ohne oralen Lead-in für 4 Wochen
- 2. Injektion nach 4 Wochen, danach weiter alle 8 Wochen
- Injektionen intragluteal: RPV 900 mg, CAB 600 mg



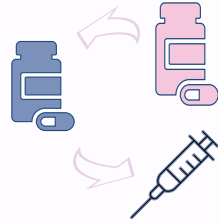


Long acting/ Injektionstherapie



- **Therapieversagen assoziiert mit**
 - BMI > 30kg/m²
 - Archivierte RPV-assoziierte Resistenzmutationen
 - Genotyp A6/A1 (häufig z.B. Ukraine)
- **Abwägung Vorteile und Nachteile**
 - Häufigere Arzttermine (mind. 5x/ Jahr)
 - Injektionsstellen-Nebenwirkungen
 - Fixe Wiedervorstellungstermine (Korridor 14 Tage)
 - Keine tägliche Tabletteneinnahme

Kontrollen nach ART-Umstellung



- **Verträglichkeit** überprüfen nach 2 Wochen
 - BB, Niere, Leber
- **Wirksamkeit** überprüfen nach 4 Wochen
 - HI-Viruslast
 - CD4 nicht obligat

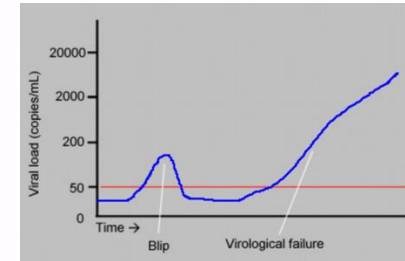
Therapeutisches Drug Monitoring/TDM



- Kein Routineverfahren
- Indikation muss klar sein:
 - Talspiegel für Wirksamkeit, Spitzenspiegel für Toxizität
 - Bei unklarer Adhärenz, u U eingeschränkte Aussagekraft
 - Bei V.a. Resorptionsstörungen
 - Bei V.a. Interaktionen
 - Schwangerschaft

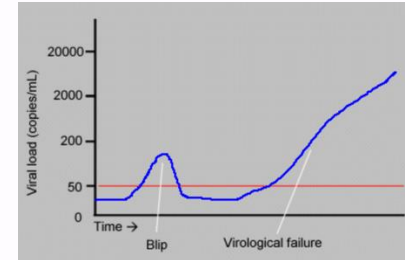
HI-Viruslast nicht supprimiert

- **Anamnese:** Immer!
 - Adhärenz/ Psychosozial
 - Einnahmemodalitäten/ Ernährung
 - Interaktionen (neue Komedikation?)
- **Virologie:** Situativ
 - Engmaschige HI-VL Kontrollen (1-2 Monate)
 - Unter versagender Therapie: (Versuch) Resistenztestung
 - Historische Resistenztestungen sichten
 - TDM (Therapeutisches Drug Monitoring)



i-base.info

Therapieversagen oder Blip?



i-base.info

Viruslast >50 Kopien/ml und <200 Kopien/ml

- „**Nachweisgrenze**“: <50 Kopien/ml, auch wenn empfindlichere Tests Nachweisgrenzen von <20 Kopien/ml haben
- **Therapieversagen:**
Wiederholt nachweisbare VL, wenn zuvor <50 Kopien/ml
- **Blip:**
Nur gelegentlich (oder 1x) nachweisbare VL (<200 Kopien/ml), mit längeren Phasen VL <50 Kopien/ml

Fall 1



- Patientin, 58 Jahre, ED HIV 2020
- ART mit BIC/F/TAF
- War auf Heimatbesuch, ca 2 Wochen keine ART eingenommen, weil Tabletten ausgegangen



Was tun Sie?

Fall 1



Das haben wir getan:

1. Adhärenzgespräch
2. Re-Start vorbestehende ART, u.a. weil BIC/F/TAF (STR/ hohe Resistenzbarriere)
3. HI-VL Kontrolle vor Restart und nach 4 Wochen
4. Resistenztestung vor Restart nicht sinnvoll (Wildtyp zu erwarten, Adhärenz Problem)
5. Falls HI-VL nach 4 Wochen >50 Kopien/ml, ggf. Resistenztestung

Fall 1

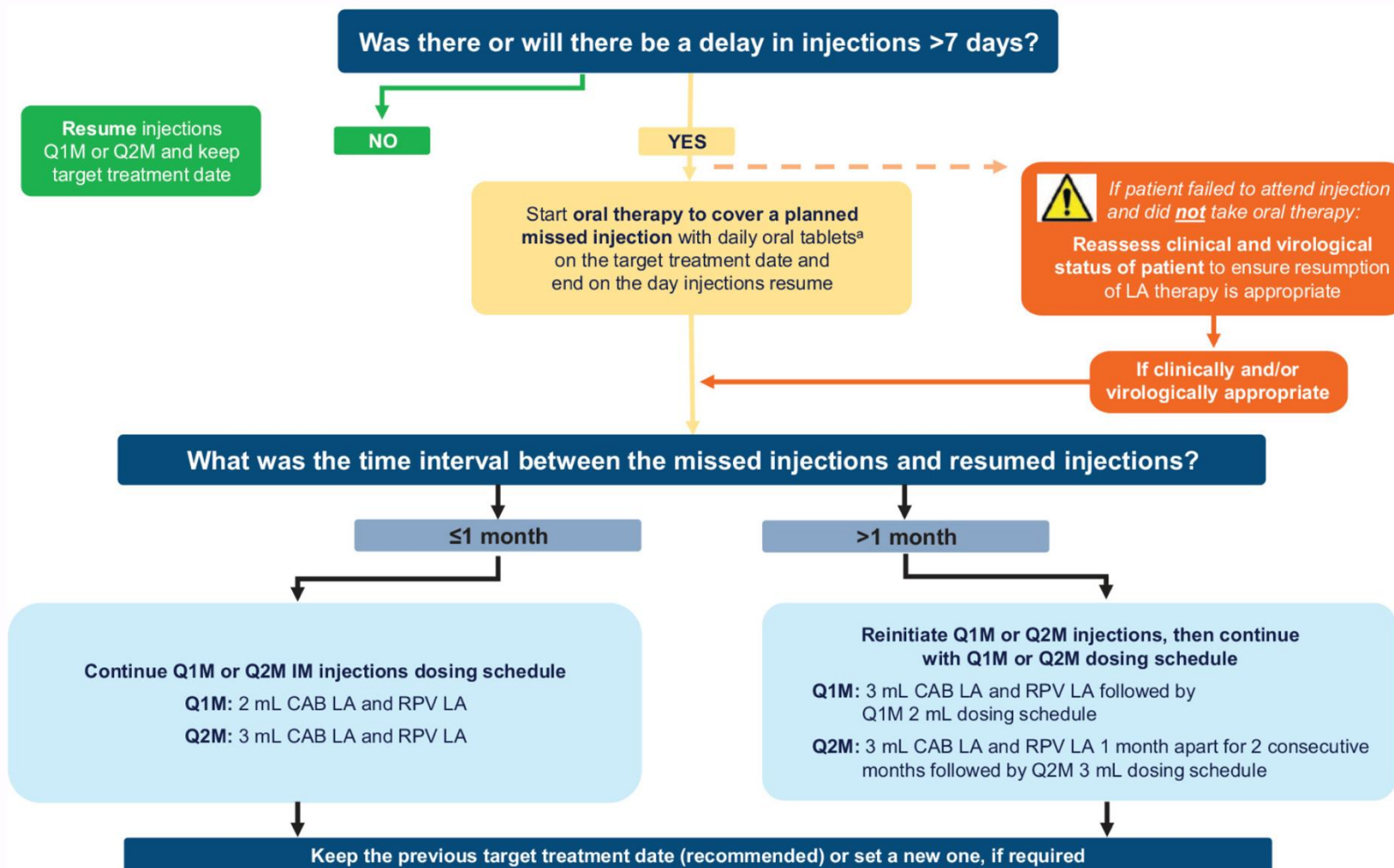


- Patientin berichtet Adhärenzprobleme
 - Angst, dass Tabletten von Verwandten entdeckt werden...
- Umstellung auf CAB/RPL i.m. erfolgt
 - VL unter Nachweisgrenze
 - Keine Hepatitis B
 - Keine INI/NNRTI-Resistenz bekannt
- Die nächste Reise steht an: 3 Monate geplant

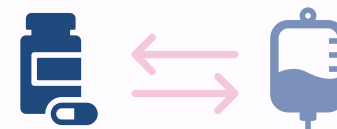


Was tun Sie?

Fall 1: Bridging bei long acting



Fall 2



- Patientin, 58 Jahre, ED HIV 2019
- ART mit DTG/3TC,
bei Mamma-Ca mit Chemotherapie/Paclitaxel intermittierend
DTG/3TC + DTG, seit 3 Monaten wieder DTG/3TC
- Routinevorstellung Ambulanz: Keine Auffälligkeiten
- HI-VL: 3.200 Kopien/ml



Was tun Sie?

Fall 2

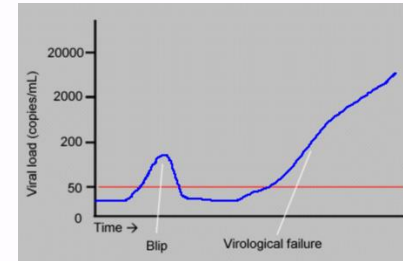


Das haben wir getan:

1. Adhärenzgespräch: Pat gibt keine missed doses an, nach längerem Gespräch aber evtl doch DTG-Monotherapie eingenommen?
2. Resistenztestung
3. Switch diskutiert, z.B. DRVc/F/TAF, in diesem Moment noch nicht empfohlen
4. Verlaufskontrolle nach 4 Wochen

Strategien Therapieversagen

Viruslast >200 Kopien/ml

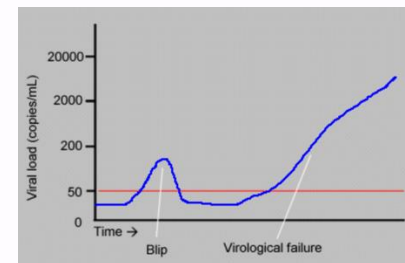


i-base.info

- **KEINE** Resistenzmutationen nachweisbar:
 - Adhärenzgespräch/ Einnahmemodalitäten/ Ernährung/Interaktionen
 - HI-VL Kontrolle engmaschiger (1-2 Monate)
 - Ggf. TDM (Therapeutisches Drug Monitoring)
 - Regime weiter einnehmen
 - Switch diskutieren

Strategien Therapieversagen

Viruslast >200 Kopien/ml



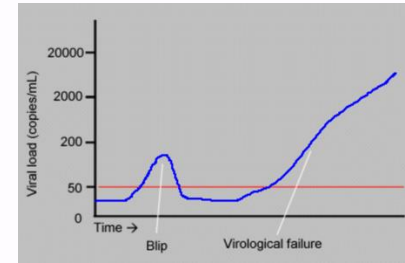
i-base.info

- Resistenzmutationen **NACHWEISBAR**
 - <https://www.hiv-grade.de/cms/grade/>
 - Kumulative Resistenzen beachten
 - Neues Regime aus 2-3 wirksamen Komponenten
 - Ziel: VL <50 Kopien/ml < 6 Monate

HIV-GRADE

Strategien Therapieversagen

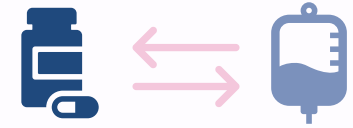
Viruslast >200 Kopien/ml



i-base.info

- Neues Regime bei Resistenzmutationen **NACHWEISBAR**
 - i.d.R. Klassenwechsel, da Kreuzresistenz innerhalb der Substanzklasse
 - Hohe Resistenzschwelle:
 - PI/booster (DRV/b)
 - INI 2. Generation DTG, BIC
 - NNRTI 2. Generation Doravirin
 - Multiresistentes Virus:
 - Fostemsavir/ Ibalizumab/ Lenacapavir

Fall 2



Viruslast 3.200 Kopien/ml

Resistenzmutationen **NACHWEISBAR:**

Sequenzbereich fuer RT	AS 1-255, 09_cpx
Mutationen fuer NRTI	keine
Mutationen fuer NNRTI	keine
Sequenzbereich fuer PR	AS 1-99, 09_cpx
Mutationen fuer PI	L10I,G16E,K20R
Sequenzbereich der INT	AS 28-281, 09_cpx
Mutationen fuer INI	L74I
V3-Loop-PCR	Dualtropismus



	Mutation List	Rating	SIR
BIC		Susceptible	(S)
CAB	L74I	flagged mutations	(S)
DTG	L74I	flagged mutations	(S)
DTG_BID	L74I	flagged mutations	(S)
EVG		Susceptible	(S)
RAL		Susceptible	(S)

Fall 2



Das haben wir getan:

- Switch auf DRV/c/F/TAF
 - ART mit 3 vollwirksamen Substanzen
 - Hohe Resistenzbarriere
 - Eine Tablette
- HI-VL Kontrolle 4 Wochen nach Switch: 100 Kopien/ml
- Erneute HI-VL Kontrolle nach 4 Wochen: <50 Kopien/ml
- Routinekontrollen alle 3 Monate

Fall 3



- Neuvorstellung: Patient 58 Jahre, ED HIV 1995
- Seit 1998 behandelt, multiple ART Regime
- Keine Information zu Regimen bzw. Therapieversagen
- Aktuell DTG+TDF/3TC
- HI-VL dokumentiert seit 2 Jahren <50 Kopien/ml

- Kommt wegen grippalem Infekt, Fieber, Halsschmerzen, Schnupfen seit 3 Tagen
- Labor: CRP 3.4 mg/dl, Leukos 12.000, HI-VL 185 Kopien/ml



Was tun Sie?

Fall 3

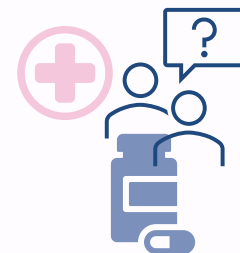


Labor: CRP 3.4 mg/dl, Leukos 12.000, HI-VL 185 Kopien/ml

Das haben wir getan:

- Symptomatische Therapie bei a.e. viraler Infekt
- V.a. zelluläre/ klonale Proliferation bei interkurrentem Infekt
- Adhärenzgespräch!
- Kontrolle Labor und Viruslast in 4 Wochen

Fall 4



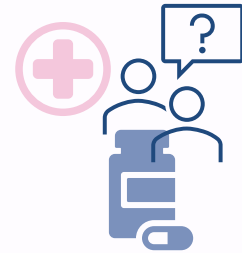
- Neuvorstellung: Patient 58 Jahre, ED HIV 1995
- Seit 1998 behandelt, multiple ART Regime
- Keine Information zu Regimen bzw. Therapieversagen
- Aktuell DTG+TDF/3TC
- Letzte HI-VL 800 Kopien/ml

- Kontrolle nach 4 Wochen: HI-VL 1.500 Kopien/ml , CD4 190/ μ l



Was tun Sie?

Fall 4



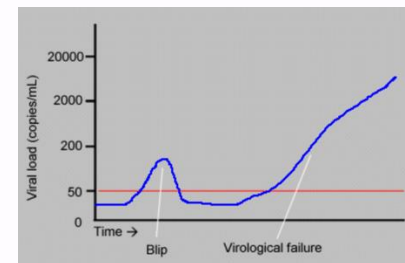
HI-VL 1.500 Kopien/ml , CD4 190/ μ l

Das haben wir getan:

- Resistenztest (ggf. proviral)
- Möglichst frühere Resistenztests anfordern
- Adhärenzgespräch
- Therapie weiter bis Ergebnis Resistenztest

Strategien Therapieversagen

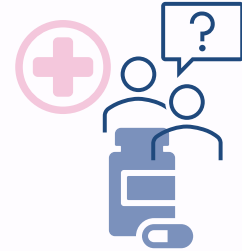
Multiresistentes Virus



i-base.info

- Wichtige Aspekte:
 - (Funktionelle) Monotherapie immer vermeiden
 - Keine Therapieunterbrechungen
 - Evtl. nicht alle relevanten Resistenzen nachweisbar
 - ART-Historie berücksichtigen
 - M184V/I (3TC/FTC Resistenz) reduziert virale Fitness
 - Möglichst einfache Therapieregime verbessern Adhärenz

Fall 4



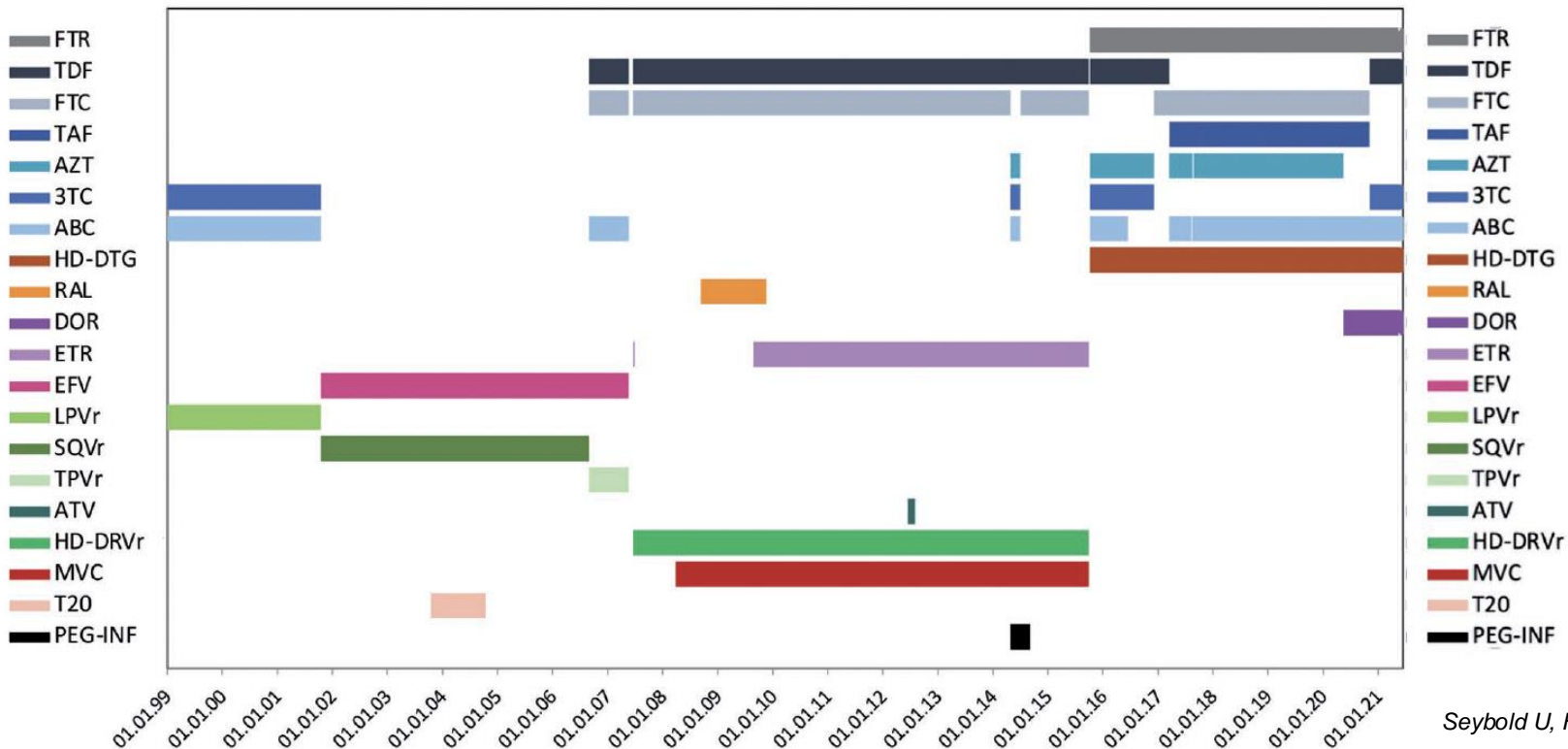
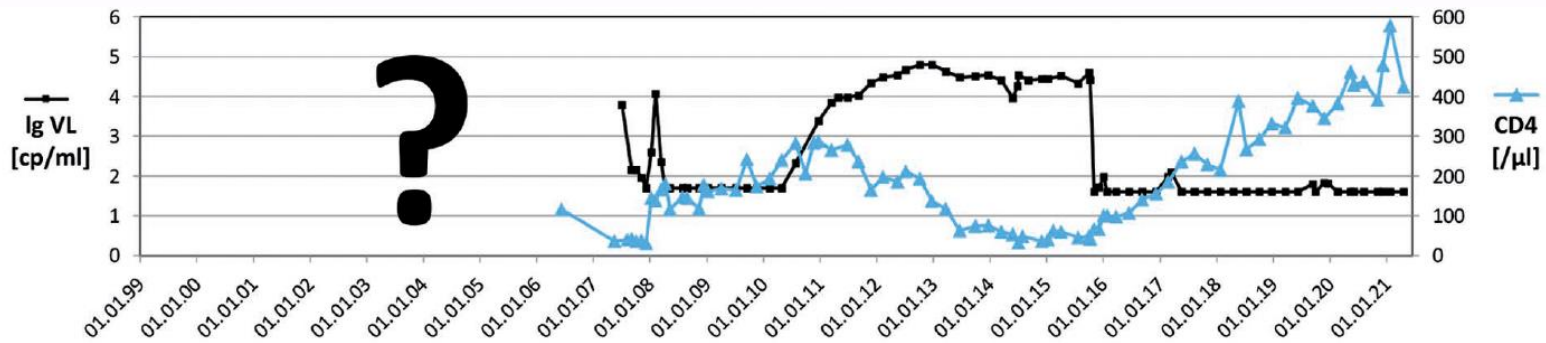
HI-VL 1.500 Kopien/ml , CD4 190/ μ l

- Kumulativer Resistenztest (Auszug):
 - Multiple RAMs im NRTI- und NNRTI-Bereich
 - INI-RAMs: N155H; GP41; V38A; Q39H
 - PI-RAMs: L10I; V11I; I13V; I15V; L19I; K20R,...

Das haben wir getan:

- Switch Salvage Regime: TDF/3TC/DTG bid/DOR + Fostemsavir
- HI-VL i V <50 Kopien/ml; CD4 ansteigend

Fall 4: Fall und Verlauf





Zusammenfassung



- Ziel jeder ART: HI-VL dauerhaft <50 Kopien/ml
- Bei jedem Termin Adhärenz und Verträglichkeit abfragen
- Patientenwunsch berücksichtigen
- Einfache Therapieregime fördern Adhärenz
- Vorgehen bei virologischem Versagen abhängig von zugrunde liegender Situation

Vielen Dank

email: julia.roider@med.uni-muenchen.de



DGI / DZIF JOINT MEETING 2025

German Society for Infectious Diseases (DGI)
German Center for Infection Research (DZIF)

www.dgi-dzif-joint-meeting.de

Dr. Julia Roider, München