

# Neue EACS-Leitlinien

Die europäische Aids-Gesellschaft EACS stellt alle zwei Jahre im Oktober die aktualisierten Leitlinien vor.



An erster Stelle der Firstline-Therapie stehen dies- und jenseits des Atlantiks der Nuke-Backbone aus FTC/TDF oder TAF plus Integrasehemmer. Anders als in Amerika gehören in Europa noch das NRTI Rilpivirin und der Proteasehemmer Darunavir/r zu den dritten Substanzen. Die europäischen Leitlinien – so das Argument – sollen ja auch für osteuropäische Länder mit geringen Ressourcen brauchbar sein, wobei neuerdings die zuerst genannten Regime die am meisten präferierten sind. Atazanavir/r ist aufgrund von Nierentoxizität in die alternative Reihe verwiesen worden (Abb. 1).

## TDF ODER TAF?

Zur Frage TDF oder TAF finden sich Empfehlungen/Anmerkungen an unterschiedlichen Stellen. Den Stellenwert von TAF in der Firstline sieht die EACS ähnlich wie die amerikanische DHHS in besonderen Situationen wie Nierenproblemen, Osteoporose-Gefahr usw. Man kann aber auch proaktiv Langzeittoxizität durch TAF vermeiden.

## SWITCH

Indikation für einen proaktiven Switch sind Toxizitäten oder die Verhütung von Langzeittoxizität. Indikation für eine Untersuchung auf eine solche Nierenpathologie sind eine progrediente Abnahme der eGFR und eine eGFR <90 ml/Min ohne andere Ursache, eine bestätigte Hypophosphatämie und/oder ein bestätigter Anstieg von UP/C (detektiert Gesamtweiß und glomeruläres/tubuläres Eiweiß im Urin), eine Niereninsuffizienz (eGFR <60/ml/Min) und eine tubuläre Proteinurie. Bei bestätigter proximaler renaler Tubulopathie ist TDF durch ein

nicht-Tenofovir haltiges Medikament oder alternativ TAF zu ersetzen. Als Beispiele für die Prävention von Langzeittoxizität werden die Prävention von Lipoatrophie bei d4T oder AZT sowie neuerdings die proximalen renalen Tubulopathie bei TDF genannt.

Unter dem Stichwort „Medikamentenklassen-sparende Strategien“ wird als neue Switch-Option Dolutegravir plus Rilpivirin genannt. Von der Dolutegravir-Monotherapie wird abgeraten.

## THERAPIEVERSAGEN

Klinisch wichtig ist die Neudefinition des Therapieversagens. Hier unterscheidet man die unvollständige Suppression (VL bleibt 6 Monate nach Therapiestart >200 Kopien/ml) vom viralen Rebound (VL steigt nach Absinken unter Nachweisgrenze auf >50 Kopien/ml). Bei einer Viruslast >50 bis <500 Kopien/ml ist die Adhärenz zu prüfen, die VL 1 oder 2 Monate erneut zu messen und falls kein Resistenztest möglich ist, solle man eine Umstellung aufgrund von früheren Behandlungen bzw. Resistenztests erwägen. Bei bestätigter Viruslast >500 Kopien/ml sollte man so schnell wie möglich umstellen.

## SCHWANGERSCHAFT

Neu ist die Empfehlung zum Einsatz von Integrasehemmer bei Schwangeren, die spät im 2. oder 3. Trimester mit der ART beginnen. Efavirenz, Raltegravir, Rilpivirin und Darunavir können in der Schwangerschaft so weiterbehandelt werden. Zu TAF und Cobicistat liegen keine Erfahrungen bei Schwangeren vor, daher nicht empfohlen. Vom Stillen wird nach wie vor abgeraten.

## NEUE KAPITEL

Es wurden vier neue Kapitel aufgenommen. Bei der Organtransplantation sollen bei HIV-Positiven die gleichen Kriterien wie bei HIV-Negativen gelten. Ein Screening für chronische Lungenerkrankungen sollte nach Meinung der EACS bei Rauchern und über 40-Jährigen Standard werden. Ein Screening für NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) wird empfohlen, insbesondere bei Patienten mit metabolischem Syndrom. Die Prävalenz der NAFLD ist bei Personen mit HIV-Infektion höher als in der Allgemeinbevölkerung und bei der Hälfte der HIV-Positiven, die wegen unklarer Abweichungen der Leberfunktionstests untersucht werden, wird eine NAFLD gefunden. Das Kapitel Arzneimittelverordnung bei älteren Menschen besteht aus einer schlichten Graphik zu allgemeinen Aspekten.

## HPV-IMPFUNG

Die HIV-Impfung mit 3 Dosen empfiehlt die EACS für alle HIV-positiven Personen bis zum Alter von 26 Jahren sowie für MSM bis 40. Eingesetzt werden sollte der neunvalente Impfstoff. Allerdings sieht die Gesellschaft auch Schwierigkeiten. Bei bereits vorliegender HPV-Infektion ist die Wirksamkeit der Impfung nämlich fraglich und eine Kostenübernahme durch Krankenkassen nicht immer und überall gegeben.

<http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>

Große Teile der neuen Version sind nur online oder in der EACS Leitlinien APP verfügbar.

Dr. Ramona Pauli, München

**A) Empfohlene Regimes (aus den folgenden Regimes sollte eines ausgewählt werden) \*,\*\***

Regime	Dosierung	Vorsichtsmaßnahmen	diätetische Besonderheiten
<b>2 NRTI + INSTI</b>			
ABC/3TC/DTG <sup>(I, II)</sup>	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 Tablette qd	Al/Ca/Mg-haltige Antazida oder Multivitaminpillen sollten in sicherem zeitlichen Abstand genommen werden (mindestens 2h später oder 6h vorher). DTG 50 mg bid mit Rifampicin	keine
TAF/FTC <sup>(III)</sup> oder TDF/FTC <sup>(III)</sup>	TAF/FTC 25/200 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC 300/200 mg, 1 Tablette qd		keine
+ DTG	+ DTG 50 mg, 1 Tablette qd		
TAF/FTC/EVG/c <sup>(III)</sup> oder TDF/FTC/EVG/c <sup>(III, IV)</sup>	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg, 1 Tablette qd	Al/Ca/Mg-haltige Antazida oder Multivitaminpillen sollten in sicherem zeitlichen Abstand genommen werden (mindestens 2h später oder 6h vorher).	mit Nahrung
TAF/FTC <sup>(III)</sup> oder TDF/FTC <sup>(III)</sup>	TAF/FTC 25/200 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC 300/200 mg, 1 Tablette qd	gleichzeitige Gabe von Al- oder Mg-haltigen Antazida nicht empfohlen.	keine
+ RAL	+ RAL 400 mg, 1 Tablette bid	RAL 400 oder 800 mg bid mit Rifampicin.	
<b>2 NRTI + NNRTI</b>			
TAF/FTC/RPV <sup>(III)</sup> oder TDF/FTC/RPV <sup>(III)</sup>	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 Tablette qd	nur wenn CD4-Zellzahl >200 Zellen/µl und HIV-VL <100.000 Kopien/ml. PPI kontraindiziert; Einnahme von H <sub>2</sub> -Antagonisten 12h vor oder 4h nach RPV.	mit Nahrung
<b>2 NRTI + PI/r oder PI/c</b>			
TAF/FTC <sup>(III)</sup> oder TDF/FTC <sup>(III)</sup>	TAF/FTC 10/200 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC 300/200 mg, 1 Tablette qd	Überwachung von Personen mit bekannter Sulfonamid-Allergie.	mit Nahrung
+ DRV/c <sup>(V)</sup> oder + DRV/r <sup>(V)</sup>	DRV/c 800/150 mg, 1 Tablette qd oder + DRV 800 mg, 1 Tablette qd + RTV 100 mg, 1 Tablette qd		

**B) Alternative Regimes (wenn keines der bevorzugten Regimes praktikabel oder verfügbar ist, aus welchem Grund auch immer)**

Regime	Dosierung	Vorsichtsmaßnahmen	diätetische Besonderheiten
<b>2 NRTI + INSTI</b>			
ABC/3TC <sup>(I, II)</sup> + RAL	ABC/3TC 600/300 mg, 1 Tablette qd + RAL 400 mg, 1 Tablette bid	gleichzeitige Gabe von Al- oder Mg-haltigen Antazida nicht empfohlen. RAL 400 oder 800 mg bid mit Rifampicin.	keine
<b>2 NRTI + NNRTI</b>			
ABC/3TC <sup>(I, II)</sup> + EFV <sup>(VI)</sup>	ABC/3TC 600/300 mg, 1 Tablette qd + EFV 600 mg, 1 Tablette qd	nur wenn HIV-VL <100.000 Kopien/ml	zum Schlafengehen oder 2 Stunden vor Abendessen
TDF/FTC/EFV <sup>(III, VI)</sup>	TDF/FTC/EFV 300/200/600 mg, 1 Tablette qd		
<b>2 NRTI + PI/r oder PI/c</b>			
TAF/FTC <sup>(III)</sup> oder TDF/FTC <sup>(III)</sup>	TAF/FTC 10/200 mg 1 Tablette qd oder TDF/FTC 300/200 mg, 1 Tablette qd		mit Nahrung
+ ATV/c <sup>(VII, VIII)</sup> oder + ATV/r <sup>(VII, VIII)</sup>	+ ATV/c 300/150 mg, 1 Tablette qd oder + ATV 300 mg, 1 Tablette qd + RTV 100 mg, 1 Tablette qd		
ABC/3TC <sup>(I, II)</sup>	ABC/3TC 600/300 mg, 1 Tablette qd	nur wenn HIV-VL <100.000 Kopien/ml	mit Nahrung
+ ATV/c <sup>(VII, VIII)</sup> oder + ATV/r <sup>(VII, VIII)</sup>	+ ATV/c 300/150 mg 1 Tablette qd oder + ATV 300 mg, 1 Tablette qd + RTV 100 mg, 1 Tablette qd		
ABC/3TC <sup>(I, II)</sup>	ABC/3TC 600/300 mg, 1 Tablette qd	Überwachung von Personen mit bekannter Sulfonamid-Allergie.	mit Nahrung
+ DRV/c <sup>(V)</sup> oder + DRV/r <sup>(V)</sup>	+ DRV/c 800/150 mg, 1 Tablette qd oder + DRV 800 mg, 1 Tablette qd + RTV 100 mg, 1 Tablette qd		
<b>andere Kombinationen</b>			
RAL <sup>(II)</sup>	RAL 400 mg, 1 Tablette bid	nur wenn CD4-Zellzahl >200 Zellen/µl und HIV-VL <100.000 Kopien/ml.	mit Nahrung
+ DRV/c <sup>(V)</sup> oder + DRV/r <sup>(V)</sup>	+ DRV/c 800/150 mg, 1 Tablette qd oder + DRV 800 mg, 1 Tablette qd + RTV 100 mg, 1 Tablette qd	Gleichzeitige Gabe von Al- oder Mg-haltigen Antazida nicht empfohlen.	

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

\*\* Generische HIV-Medikamente werden stärker verfügbar und können verwendet werden, solange sie das gleiche Arzneimittel ersetzen und nicht zur Aufspaltung empfohlener Kombinationspräparate in Einzelpräparate führen.

<sup>I</sup> 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 (>20%) mit Vorsicht angewendet werden.

<sup>II</sup> Diese Kombination nur verwenden, wenn HBsAg-negativ.

<sup>III</sup> In einigen Ländern ist TDF als 245 mg (nicht 300 mg) etikettiert um die Menge des Prodrug (Tenofovirdisoproxil) anzugeben. 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. TAF\*\*\* sollte als erste Wahl\*\*\*\* vor TDF bei Personen bevorzugt werden, - die eine HKL-Erkrankung oder ein hohes Risiko dafür haben,

- bei Begleitmedikation von nephrotoxischen Medikamenten oder früherer TDF-Toxizität, - Osteoporose / progressiver Osteopenie oder Risikofaktoren, - Fragilitätsfraktur in der Anamnese.

\*\*\* Begrenzte Daten zur Verwendung von TAF bei eGFR <30 ml/min;

\*\*\*\* Expertenmeinung, klinische Daten stehen aus.

<sup>IV</sup> TDF/FTC/EVG/c Anwendung nur bei eGFR ≥70 ml/min. Es wird empfohlen, TDF/FTC/EVG/c bei Person mit eGFR <90 ml/min zu beginnen, es sei denn, es handelt sich um die bevorzugte Behandlung.

<sup>V</sup> Eine einzige Studie konnte einen Anstieg des Risikos für HKL-Erkrankung mit kumulativem DRV-Gebrauch zeigen [13].

<sup>VI</sup> EFV: nicht bei Suizidversuchen oder psychischer Erkrankung in der Anamnese geben; nicht wirksam gegen HIV-2 und HIV-1-Stämmen der Gruppe O.

<sup>VII</sup> Gleichzeitige Gabe von PPI ist kontraindiziert. Falls eine PPI-Begleitmedikation als unverzichtbar eingeschätzt wird, sollte ein alternatives Regime erwogen werden; ggf. kann Dosissteigerung von ATV auf 400 mg qd erwogen werden, engmaschiges klinisches Monitoring wird empfohlen und PPI-Dosierungen vergleichbar mit Omeprazol 20 mg sollten nicht überschritten werden und müssen etwa 12 Stunden vor ATV/r eingenommen werden. Einnahme von H<sub>2</sub>-Antagonisten 12h vor oder 4h nach ATV.

<sup>VIII</sup> Potentielle Nierentoxizität mit ATV/r und ATV/c.

Abb. 1 Initiale Kombinationsregimes für ART-naïve HIV-positive Erwachsene