

HANS-JÜRGEN STELLBRINK, HAMBURG

Kommentar zur Neufassung der Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie

Die Leitlinien der Deutschen und der Österreichischen AIDS-Gesellschaft zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion wurden neu gefasst.¹ Die aktuelle Version beinhaltet einige Änderungen gegenüber der Vorversion und einige Unterschiede zu den Leitlinien der Europäischen AIDS-Gesellschaft (EACS)² und den DHHS- Leitlinien.³

THERAPIEINDIKATION

Tabelle 1 zeigt die Bewertungsgrundlage, Tabelle 2 die aktuellen Empfehlungen zum Therapiebeginn auf der Basis von CD4+-Zellzahlen und Zusatzkriterien. Darin wird jetzt bei Unterschreiten einer CD4+-Zellzahl von 350/μL generell eine Therapie empfohlen. Wenn bei höheren CD4+-Zellzahlen als 350/μL weitere Kriterien hinzutreten, wird die Einleitung einer Therapie

im Bereich von 350-500/μL im allgemeinen als ratsam, wenn diese nicht vorliegen, als vertretbar betrachtet. Im Bereich von über 500 CD4+-Zellen/μL ist eine Therapieeinleitung vertretbar, wenn Zusatzkriterien vorliegen (Tab. 3). Liegen diese nicht vor, ist die Therapieindikation im allgemeinen abzulehnen.

In diesem Punkt sind die EACS-Leitlinien ähnlich, wenn auch etwas zurückhaltender, während die DHHS-Leitlinien die Therapie bei 350-500 CD4+-Zellen/μL für empfehlenswert und sogar über 500 CD4+-Zellen/μL für eher angezeigt oder vertretbar halten, allerdings mit Verweis auf die ungenügende Datenlage. Eine zweifelsfrei diagnostizierte HIV-Nephropathie gilt in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien als symptomatische HIV-Infektion und begründet daher ebenso wie WHO/CDC B- und C-Symptome eine Therapieindikation.

Graduierung von Therapie-Leitlinien		I	II	III
		Auf der Basis mindestens einer randomisierten Studie mit klinischen Endpunkten ¹	Auf der Basis von Surrogatmarkerstudien oder Kohortendaten	Nach Expertenmeinung
A	Eindeutige Empfehlung	A I	A II	A III
B	Im allgemeinen ratsam	B I	B II	B III
C	Vertretbar	C I	C II	C III
D	Im allgemeinen abzulehnen	D I	D II	D III
E	Eindeutige Ablehnung	E I	E II	E III

Tab. 1: Graduierung

Klinik	CD4+ T-Lymphozyten/μl	Zusatzkriterien*	Therapieempfehlung
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: C, B)	Alle Werte	-	AI
Asymptomatische Patienten (CDC: A)	< 200	-	AI
	200-350	-	AII
	350-500	gegeben	BII
		nicht gegeben	CII
>500	gegeben	CIII	
	nicht gegeben	DIII	
Akutes retrovirales Syndrom mit schwerer/lang dauernder Symptomatik	Alle Werte	-	BII
Asymptomatische/gering symptomatische Serokonversion	Alle Werte	-	CII

Tab. 2: Therapiebeginn

- Schwangerschaft
- Alter >50 Jahre
- HCV
- HBV
- Hohes kardiovaskuläres Risiko (Framingham-Risiko >20%/10 J.)
- Absinken der CD4+-Zellzahl
- Plasmavirämie >100.000 Kopien/mL
- Reduktion der Infektiosität

Tab. 3: Zusatzkriterien für die Therapieeinleitung

AKUTE INFEKTION

Bei der Frage nach der Therapieindikation bei primärer (akuter) HIV-Infektion wird jetzt differenziert: Bei protrahierten und/oder schweren Serokonversionssymptomen ist die Spontanprognose bezüglich Progression und CD4+-Zellzahlverlust sehr ungünstig. Eine Therapie wird daher im allgemeinen als ratsam angesehen, wobei die Frage nach einer zeitlichen Begrenzung im Einzelfall mit dem Patienten abgesprochen werden muss. Bei asymptomatischer oder gering symptomatischer Infektion ist die Therapie vertretbar, wird aber nicht allgemein empfohlen.

Die EACS-Leitlinien nennen als zusätzliches Kriterium eine CD4+-Zellzahl von unter 350/μL an Monat 3. In den DHHS-Empfehlungen wird die Therapie der akuten HIV-Infektion im Unterschied dazu generell als optional angesehen.

MITTEL DER WAHL

Bei den Empfehlungen zur Substanzwahl wurden folgende Bewertungsprinzipien verfolgt:

1. Vorliegen von langfristigen Wirksamkeitsdaten bzw. Vergleichsstudien mit dem therapeutischen Standard über mindestens 96 Wochen,
2. Bevorzugung von Substanzen/Kombinationen mit pharmakologischen Vorteilen wie Fixkombinationen oder Unabhängigkeit von Kühlung,

3. Geringere Priorisierung oder spezielle Anmerkungen bei Vorliegen von Anwendungsbeschränkungen (z.B. CD4+-Zellzahl-Restriktion) oder substanzspezifischen Toxizitäten,
4. Unterschiede in Wirksamkeit, Toxizität und Resistenzentwicklung.

Dabei wurde eine neue, vereinheitlichte Bewertung eingeführt (Tab. 4).

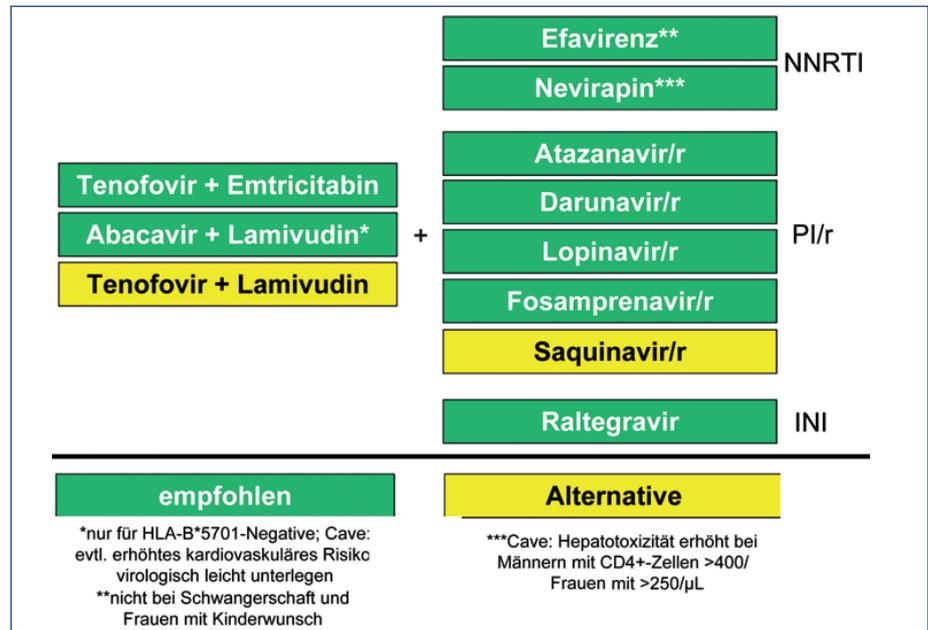
Einstufung:

- **„Empfohlen“** = Vorrangige/s Medikament/Kombination für die Primärtherapie. Es können Einschränkungen im Detail gemacht werden.
- **„Alternative“** = Mögliche Verwendung, falls eine der empfohlenen Optionen nicht sinnvoll erscheint oder nicht in Frage kommt.
- **„Nicht empfohlen“** = vertretbare Alternative in Einzelfällen, die Verwendung soll begründet erfolgen.
- **„Kontraindiziert“** = Verwendung ist nicht oder allenfalls in sehr sorgfältig begründeten Einzelfällen vertretbar.

Tab. 4: Bewertung Substanzen/Kombinationen

NNRTI

Die neue Fassung der Leitlinien unterscheidet sich von der Vorversion vor allem in der Bewertung von ABC/3TC, Proteaseinhibitoren und Raltegravir (Tab. 5). ABC/3TC wird wegen der geringfügig unterlegenen virologischen Wirksamkeit in ASSERT und ACTG5202, des Risikos einer Hypersensitivitätsreaktion (HSR) und der statistischen Assoziation mit Koronarerignissen zwar weiterhin für die Primärtherapie empfohlen, dies jedoch mit den entsprechenden Anmerkungen. Die fortgeführte Einstufung als „empfohlen“ wird durch die gleiche Wirksamkeit wie TDF/FTC in Kombination mit LPV/r, die Möglichkeit der Minimierung des HSR-Risikos durch Ausschluss eines hohen genetischen Risikos und das geringe Ausmaß der kardio-



Tab. 5: Substanzwahl

vaskulären Risikoerhöhung bei Patienten mit niedrigem vorbestehendem Koronarisiko begründet. Auch TDF/FTC wird aufgrund der ASSERT- und ACTG5202-Studien mit der Anmerkung des erhöhten Verlustes an Knochendichte versehen. Tenofovir+Lamivudin (TDF+3TC) wird wegen des Nachteils einer fehlenden Koformulierung als Alternative betrachtet. In Bezug auf ABC/3TC entsprechen diese Leitlinien den EACS-Leitlinien und unterscheiden sich damit von den DHHS-Leitlinien, in denen ABC/3TC als Alternative aufgeführt wird.

PROTEASEHEMMER

Die neuen Studiendaten zur Primärtherapie mit Darunavir/r (ARTEMIS) und Atazanavir (CASTLE) haben die Einstufung als „empfohlen“ zur Folge gehabt. Lopinavir/r wird – im Gegensatz zu den DHHS-Empfehlungen, aber in Übereinstimmung mit den EACS-Leitlinien – wegen der vorliegenden Langzeiterfahrungen und des pharmakologischen Vorteils der Koformulierung weiterhin empfohlen, allerdings mit der Anmerkung eines evtl. erhöhten Koronarrisikos. Für Fosamprenavir besteht bezüglich der Wirksamkeit eine ähnliche Datenlage wie für Lopinavir/r, so dass es

weiterhin empfohlen wird. In den EACS- und DHHS-Leitlinien wird es als Alternative genannt. Vor allem die fehlenden Vergleichsdaten über 48 Wochen hinaus haben in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur Einstufung von Saquinavir/r als „Alternative“ geführt. Dies ist ein Unterschied gegenüber den EACS-Leitlinien, die SQV/r weiterhin als „empfohlen“ führen.

INTEGRASEHEMMER

Neu ist die Einstufung von Raltegravir (RGV) als „empfohlen“. Sie beruht auf der sehr guten Datenlage über 96 Wochen mit Nichtunterlegenheit gegenüber Efavirenz. Diese entspricht den DHHS-Empfehlungen und geht weiter als die EACS-Leitlinien, die RGV wegen der hohen Kosten als Alternative betrachten. Der Hersteller ist diesen Bedenken bereits entgegengekommen und hat den Preis gesenkt.

NNRTI

Die Einstufung der NNRTI Efavirenz (EFV) und Nevirapin (NVP) hat sich nicht wesentlich verändert. Hier hat die verbesserte Studienlage bezüglich der virologischen Wirksamkeit für Nevirapin im Vergleich mit Atazanavir durch die >

Initialtherapie		1. Folgetherapie		Weitere Folgetherapien
NNRTI+ 2 NRTI	Diagnose des Therapieversagens (Viruslast, CD4, Resistenztest) und	Bei NNRTI-Resistenz: PI/r+ 1-2 NRTI +/- Etravirin*	Diagnose des Therapieversagens (Viruslast, CD4, Resistenztest) und	PI der 2. Generation, NRTI, Raltegravir, Maraviroc, Enfuvirtid, NNRTI der 2. Generation (Etravirine) ->mind. 2 gemäß Resistenztestung voll wirksame Substanzen; Hypersuszeptibilitäten berücksichtigen
PI/r+ 2 NRTI	Klärung der Ursachen des Therapieversagens (Adhärenz, Resistenz, Wechselwirkungen, evtl. TDM)	Bei PI-Resistenz: NNRTI+ 2 NRTI oder Altern. PI/r + 2 NRTI Bei NRTI-Resistenz: PI/r + altern. NRTI + Raltegravir und/oder Maraviroc*	Klärung der Ursachen des Therapieversagens (Adhärenz, Wechselwirkungen, evtl. TDM, Resistenz)	
INI + 2 NRTI		Bei INI-Resistenz PI/r +/- NNRTI +/- NRTI*		

Tab. 6: Therapie bei Versagen

ARTEN-Studie die Toxizitätsrisiken nicht aufwiegen können, die zu den entsprechenden Anmerkungen führten, hat aber die fortgeführte Einstufung als „empfohlen“ bekräftigt. Im Gegensatz dazu wird NVP in den DHHS-Leitlinien nur noch als Alternative genannt.

FOLGETHERAPIEN

Einige Passagen der Leitlinien, die sich mit Folgetherapien und Therapien bei Therapieversagen befassen, wurden gekürzt oder gestrichen. Hier werden angesichts der Vielfalt der Möglichkeiten nur noch strategische Empfehlungen gegeben (Tab. 6).

VIROLOGISCHES VERSAGEN

Als weitere Neuerung erfolgt die Definition des virologischen Therapieversagens jetzt indirekt. Bei fehlendem oder unzureichendem Ansprechen (Abfall der HIV-RNA um weniger als 2 log-Stufen nach 4 Wochen, eine nachweisbare HIV-RNA nach 6 Monaten oder einen Wiederanstieg auf über 50 Kopien/mL) soll eine Überprüfung der ART im Hinblick auf die Effektivität erfolgen. Dies hat seinen Grund in der Vielzahl von Möglichkeiten, die einem unzureichenden Ansprechen oder einem Wiederanstieg der Plasmavirämie zugrunde liegen (z.B. Adhärenzprobleme, Interaktionen, Resistenzen, Blips oder low-

level-Virämie unter PI/r-basierter Therapie). Die therapeutischen Konsequenzen einer sinkenden CD4+-Zellzahl oder des Auftretens opportunistischer Infektionen trotz virologischen Therapieerfolgs sind derzeit unklar, so dass auch hier die Empfehlungen vage gehalten sind und im Wesentlichen auf die möglichen Ursachen verweisen.

WIRTSCHAFTLICHKEIT

Ein weiterer neuer Aspekt dieser Leitlinien ist das Eingehen auf den Aspekt der Wirtschaftlichkeit.

- Klarstellung der bisher unbefriedigenden Datenlage für Österreich und Deutschland
 - Betonung des Primats der Orientierung am individuellen Patienten-Interesse
 - Allein Preise erlauben keine Abschätzung der Kosteneffektivität, nur bei gleichwertigen Optionen hilfreich
 - Keine schematische Vorgehensweise
- Vergleiche auch Beitrag Stoll (S. 21). ■

Prof. Hans-Jürgen Stellbrink
 Infektionmedizinisches Centrum Hamburg
 Grindelallee 53 · 20146 Hamburg
 E-Mail: stellbrink@ich-hamburg.de

¹ http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien_28-05-2010_V_late.pdf. Die Leitlinien stehen zum Download als PDF-Datei bereit
² http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guideline-spdf/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf
³ <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

Leitlinien und Industrie

Es darf nicht heißen „sponsored by...“

Die Empfehlungen der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) sind nicht rechtsverbindlich, dennoch setzen sie den Standard für Deutschland. Und dafür brauchen sie maximale Glaubwürdigkeit.

Bei der diesjährigen Aktualisierung der Deutschen Leitlinien zur HIV-Therapie war die Spannung groß, denn in den Amerikanischen Leitlinien waren einige Therapieregime überraschend in die zweite Linie abgerutscht, andere wiederum überraschend aufgestiegen. Rein wissenschaftliche Argumente dafür gab es nicht, was Spekulationen über Einflussnahme der Industrie Tür und Tor öffnet.

Erster Schritt: Offenlegung

Nun versuchen sich natürlich alle Gesellschaften schon im Vorfeld gegen den Vorwurf der Käuflichkeit zu schützen. Es gibt Standards für die Offenlegung des Interessenkonflikts. Diese nehmen es mehr oder weniger genau. Das Basismodell ist die Offenlegung von Beratung/Vorträgen, etwas weiter geht die Offenlegung von Projektförderung und Aktienbesitz (persönlich/Verwandte ersten Grades) und ganz selten erfährt man sogar, welche Beträge für welche Leistungen geflossen sind.

Zweiter Schritt: Abstimmung ohne Industrie

Im Fall der Deutschen AIDS-Gesellschaft kann man im Internet nachlesen, welcher der Beteiligten an der Erarbeitung der Leitlinien für welche Firma als Berater/Referent tätig war und welche Firma seine/ihre wissenschaftlichen Projekte unterstützt (hat). Das ist sicherlich lobenswert. Doch leider gibt es einen anderen Schwachpunkt – nämlich die Anwesenheit der Vertreter der Pharmaindustrie bei der Diskussion und Abstimmung der Leitlinien in der Versammlung der Gesellschaft. Die Industrievertreter sind zwar nicht stimmberechtigt, doch sie sehen und hören, wer sich wie positioniert. Und wer in der kleinen deutschen HIV-Szene würde sich vor ihnen gegen ein bestimmtes Medikament/Regime aussprechen? Und würde sich öffentlich gegen ihre Anwesenheit in der Versammlung aussprechen?

HAART-Breaker