

GEORG BEHRENS, HANNOVER

PRO – TAF empfohlen TDF die Alternative: Na und?



Die deutsch-österreichischen Leitlinien zur HIV-Therapie 2015 hatten es bereits angedeutet. Genvoya® wurde empfohlen, Stribild®, baugleich zu Genvoya® aber anstelle von Tenofoviralfenamid (TAF) mit Tenofovir-Disoproxilfumerat (TDF) in der Pille, wurde als Alternative gelistet. An eine anschließende öffentliche Diskussion über TAF versus TDF kann ich mich nicht erinnern. Warum also die Aufregung jetzt? Eine Konsensuskonferenz schreibt ja keine Gesetze für die Ewigkeit, sondern beurteilt die aktuelle Datenlage. Entscheidung können also stets revidiert werden, wenn neue Erkenntnisse auftauchen.

Die Datenlage zu TAF ist vergleichsweise umfangreich. Die über TDF noch umfassender und leider auch negativer. Der Jugend fehlt oft der Schatten dunkler Vergangenheit. Ein Plädoyer für TAF zu halten ist leicht und schadet keinem. TDF kann ja als Alternative weiter verordnet werden, wie bisher.¹ Falls ich ein Honorar für meine Arbeit bekommen sollte, spende ich es dem armen Teufel, der die Gegenseite vertreten soll. Der führt zwar Geld ständig im Munde, aber offensichtlich nicht in seiner Tasche. Ungewöhnlich für einen Anwalt seiner Klasse.

SIND SIE FALLSCHIRMSPRINGER?

Nein? Auch egal. Vielleicht möchten Sie ja mal Fallschirmspringen. Ich lade Sie ein, sich folgendes Szenario vorzustellen: Sie planen mit dem Fallschirmspringen zu beginnen. Eine neue Herausforderung, eine Paarung aus Spannung und Vorfreude. Zunächst erkundigen Sie sich gründlich. Welche Anbieter? Welche

Produkte? Wie ist die Performance? Wie steht's mit der Sicherheit? Was wird es kosten?

Der Sprung läuft in der Regel so ab: Sie fliegen auf eine Höhe von ca. 4.000 Meter. Dann springen Sie ab und genießen den freien Fall. In 1.000 Meter Höhe ziehen Sie die Leine des Fallschirms, der sich öffnet und Sie langsam zu Boden gleiten lässt. Dort landen Sie sicher, laufen mit einigen weiten Schritten aus, ein Lächeln auf dem Gesicht. Ein Gedanke schießt durch Ihren Kopf: Gleich nochmal.

Ein anderes Bild bleibt unausgesprochen in Ihrem Hinterkopf: Sie ziehen an der Leine, aber der Fallschirm öffnet sich nicht. Oder Sie werden ohnmächtig und können die Schirm nicht öffnen. Alles nicht so schlimm. Spätestens in 400 Metern Höhe wird durch den Öffnungsautomat der Reserveschirm geöffnet. Nichts wird passieren, die Landung kann etwas härter sein, aber es droht Ihnen kein großer Schaden.



DISOPROXIL ADVENTURE JUMPS

Am Flugplatz angekommen, sehen Sie das Angebot des ersten Anbieters (Disoproxil Adventure Jumps), einem etablierten Fallschirmhersteller. Bei den letz-

ten 500 Absprüngen wurde der Fallschirm 492 problemlos in 1.000 Metern geöffnet. Bei vier Sprüngen gab es „kleine Probleme“, wie es heißt. Da hat aber der Reserveschirm ganz problemlos funktioniert. Vier weitere Springer haben sich einfach darauf verlassen, dass der Reserveschirm auslöst, was dann auch geschah. Die Draufgänger wollten den freien Fall genießen, so lang es geht. Einer der 8 „Reserveschirm“-Kandidaten hat sich den Knöchel verstaucht. Der Anbieter sagt, der Springer sei unglücklich in ein Kaninchenloch getreten. Sechs der acht Springer, die mit dem Reserveschirm landeten, haben die Schnauze voll vom Fallschirmspringen. Zudem geht das Gerücht, wer länger mit dem Schirm von Disoproxil Adventure Jumps springt, verliert mit der Zeit an Knochendichte. Eine harte Landung könne dann auch mal ganz anders ausgehen. Zu allem Überfluss ist der Anbieter angehalten, Ihnen über seine Probleme mit der Schirmöffnung zu berichten. Die Fehlöffnungen seien selten, die Ursache noch nicht ganz geklärt. Die Zulassungsbehörden hätten aber angeordnet, dass das Packen der Schirme und auch die Sprünge stets von einem unabhängigen Fachmann überprüft werden muss. Das kostet aber nichts extra für Sie. Die Schirme haben eine Freigabe für Hobbyspringer, unterhalb von 3.000 Meter dürfe aber mit diesem System nur im Notfall gesprungen werden.

ALAFENAMID SECURITY EVENT

Gegenüber finden Sie den Stand des anderen Anbieters, dem Alafenamid Secu-

rity Event Service. Ein ganz ähnliches System. Im Gespräch erfahren Sie, dass das Problem mit der Schirmöffnung hier gelöst sei. Der Schirm ist von den Behörden geprüft, es sind sogar Sprünge aus der Mindesthöhe von 400 Meter zugelassen, die die Piloten aber gar nicht anbieten. Dass System ist bombensicher, unabhängige Experten müssen weder beim Packen noch bei den Sprüngen dabei sein. Das Packen sei ohnehin leichter zu erlernen, der Schirm wartungsärmer, bei den letzten 500 Sprüngen gab es keine Zwischenfälle, der Reserveschirm wurde noch nie benötigt. Vielleicht braucht man ihn gar nicht, er ist aber Pflicht. Wegen der steigenden Zahl der Interessenten gibt es aktuell (September 2017) Angebotswochen: Das System ist 20% billiger als der Schirm von Disoproxil Adventure Jumps. Nicht zuletzt: Auch internationale Fachleute, wie z.B. die DHHS-PJ (Division of Health, Happiness, and Safety during Parachute Jumps) empfehlen das System in ihrer aktuellen Veröffentlichung. Einer der potentiellen Fallschirmspringer neben Ihnen erzählt von Gerüchten, dass ein chinesischer Massenhersteller das System von Disoproxil Adventure Jumps für kleines Geld auf dem Markt werfen wird. Von Dumping-Preisen² ist die Rede. Bei Markteinführung soll das chinesische System nur für Interessierte sein, die gar nicht springen wollen (PrEP: Pre-Experience Parachut). Das Marketing propagiert die Devise, künftig wäre es cool, mit einem Fallschirm auf dem Rücken rumzulaufen. Später soll das Billigprodukt dann die etablierte Fallschirmspringerszene aufrühren...

EMOTIONEN SIND DABEI

Ja, mein Szenario spielt mit Emotionen, also dem Resultat aus allgemeinen Fakten und individuellen Bewertungen. Genau das ist das Rohmaterial, aus dem

S2k Leitlinien gemacht werden. Wie bei jedem Vergleich, hat meiner Stärken und Schwächen. Spaß macht es, im Bild mit den Variablen zu spielen: Was passiert beim Absprung mit Disoproxil Adventure Jumps aus geringerer Höhe (gar unterhalb der eigentlich zulässigen 3.500 Meter)? Was geschieht, wenn wir die Anzahl der Sprünge mit den beiden Systemen erhöhen? Gibt es nun auch Knöchelverletzungen beim Alafenamid Security Event Service, die ja weiterhin aus fast jeder Höhe springen lassen? Oder passiert gar schlimmeres bei den Springern von Disoproxil Adventure Jumps?



Schließlich der Vergleich der Daten aus den Zulassungen (siehe oben, je 500 von den Anbietern dokumentierte Sprünge mit 30-50 jährigen Profifallschirmspringern) im Vergleich zu den selbstorganisierten Daten der Flugpiloten aus über zehn Jahren Zusammenarbeit mit Disoproxil Adventure Jumps (mehr als 30.000 Absprünge von Hobbyfallschirmspringern aller Altersklassen, darunter Zeugenberichte unzähliger Notsituationen, Frakturen mit schweren Fehlstellungen, Politrauma etc.). Einige Piloten nehmen bestimmte Hobbyspringer gar nicht mehr mit und verstehen auch nicht, warum unabhängige Experten ihren Kohorten- und Meta-Daten nicht glauben wollen.

WOZU SURROGATMARKER?

Der wichtigste Grund, warum ich das Bild mit dem Fallschirmsprung wähle, ist die Analogie zwischen Absprung- bzw. Fallhöhe und glomerulärer Filtrationsrate (GFR). Der Höhenmesser erfasst übrigens selbst die Höhe indirekt über den Surrogatparameter „Luftdruck“, ein Analog also zur „estimated GRF“ (eGFR), die das Kreatinin misst. Dahinter steht ein Prinzip: Je tiefer ich falle, desto größer wird die Bedeutung des Fallschirms. Ich kann schnell fallen oder langsamer, die verbliebene Höhe ist und bleibt aber der Surrogatmarker für die Wahrscheinlichkeit des Aufpralls. Da hilft es auch nicht, ständig auf den Höhenmesser zu schauen, sprich, alle vier Wochen die eGFR zu bestimmen. In dieser Hinsicht ist die CD4-Zellzahl nicht anders, lediglich unter HIV-Spezialisten akzeptiert(er). Stellen wir uns nur vor, unter TDF-Therapie würde bei gleicher Suppression der Viruslast die Helferzellen in den ersten 3 Jahren der Therapie um, sagen wir, 30% absinken, ohne dass in den Studien klinische Ereignisse zu sehen wären. Der Aufschrei im G-BA wäre bis nach Foster City zu hören!

Wir nutzen Surrogatmarker entweder um schwerwiegende klinische Ereignisse vorherzusagen, die in der Zeitspanne von klinischen (Zulassungs-)Studien realistisch nicht abgebildet werden können oder aber, weil die klinischen Ereignisse unumkehrbar sind, und wir den Studienteilnehmern den Schaden nicht zumuten können. Der G-BA führt ja eine frühe (!) Nutzenbewertung durch und stützt sich bei HIV-Medikamenten ausschließlich auf die randomisierten Phase II und III Zulassungsstudien über 48 Wochen, manchmal 96 Wochen. Das ist in Analogie zum Fallschirmsprung die Zeit (bzw. unterschiedliche Fallgeschwindigkeit) der ersten zehn Sekunden im freien Fall (Höhe 4.000 bis 3.000 Meter). In Bezug

auf TDF habe ich den Eindruck, dass IQWiG und G-BA den Wissensstand aus der Zeit der TDF-Zulassung vor 10 Jahren als Maßstab nehmen und spätere Daten ignorieren. Wissenschaftliche Leitlinien sollten sich diesen Luxus nicht erlauben.

KURIOSER VORSCHLAG

Ich erinnere mich, dass ein Experte des IQWiG's in einer Anhörung vor dem G-BA nahelegte, zur Klärung der Frage, ob TDF oder TAF weniger organspezifische Endpunkte (an den Nieren) verursache, vergleichende Studien mit dem Endpunkten „Verdoppelung des Kreatinins“ durchzuführen.³ In der Analogie des Fallschirmsprunges würde das bedeuten, mehr Personen ohne den Reserveschirm springen zu lassen, um dann die Anzahl der Politraumapatienten in beiden Gruppen zu vergleichen. Ja, ich gebe zu, die Daten wären dann verlässlicher, jedoch trauen sich Ärzte, die selber HIV-Patienten betreuen, nur selten mit solchen Vorschlägen in die Öffentlichkeit.

AUS FEHLERN GELERNT

Aus Fehlern zu lernen, anstatt sie zu wiederholen, ist übrigens der Grund, warum wir in Kohortenstudien unter TDF immer seltener schwere Nierenfunktionsstörungen sehen: Die TDF-Therapie wird rechtzeitig beendet (bevor die eGFR zu sehr abfällt⁴), schwere Endpunkte resultieren vor allem aus dem Versagen des Reserveschirms nach Erreichen einer geringen Höhe, wenn also regelmäßige Kontrollen oder/und die richtige ärztliche Entscheidung ausbleiben. Wer also bei einer eGFR von 52 ml/min unter TDF-haltiger Therapie glaubt, es handelt sich nicht um relevante Toxizitäten, der Fallschirm (eGFR) wird schon wieder Auftrieb bekommen, sollte sein Glück beim Paragliding suchen. Beim Fall-

schirmsprung hat er nichts verloren, dort muss gehandelt werden!⁵

Vergleicht man den Fallschirmsprung mit der Knochendichte, fällt letztere unter TDF zwar nicht kontinuierlich, sondern nur anfangs. Wahrscheinlich ist sie bei vielen sonst „knochengesunden“ jungen HIV-Patienten auch weniger prädictiv für eine Fraktur. Aber wir haben Daten zu harten Endpunkten: Die anfänglichen Kohortendaten über Signale für vermehrte Frakturen unter TDF⁶ werden durch neue Daten bestätigt.⁷ In diesem Fall gilt für TDF „Mit dem Wissen wächst der Zweifel“. Dass Frakturen selten auftreten, macht die Daten nicht unglaubwürdig, und ihre klinischen Einschränkungen mögen für die (noch nicht multi-morbiden) HIV-Patienten oft vorübergehend sein.

Ich glaube, TDF-Therapie ähnelt einer dreimonatigen Gabe von 20 mg Prednisolon in absteigender Dosierung. Letzteres ist ein akzeptierter Risikofaktor für eine osteoporotische Fraktur später im Leben, und Experten empfehlen entsprechende Prophylaxen. Bevor die Gegenseite was anderes behauptet: Eine Osteoporose lässt sich sicher in der DEXA diagnostizieren, die Methode ist akzeptiert, auch wenn sie nicht immer eine Kasseneistung ist. Und wer heute im Gegenzug dem TAF mit dem Hinweis auf hohe intrazelluläre Tenofovirspiegel und Telomeraseinhibition in Blutzellen ans Leder will, kann nicht ernsthaft die klinische Evidenz als einzig relevante Argumentationsebene fordern. Die Datenlage zu dieser Idee passt auf die Rückseite eines Bierdeckels. Die Hilflosigkeit der gegnerischen Position wird aber durch Drohszenarien und Hinweise auf „potentielle“ oder „künftige Langzeittoxizitäten“ leicht erkennbar. Das Spiel mit den Emotionen unter dem Deckmantel der Wissenschaftlichkeit...

WIRTSCHAFTLICH MIT MACHIAVELLI

Die Wirtschaftlichkeit: Keiner kennt sie, alle wollen sie haben und Ärzte sollen sie realisieren. Ich bin neulich abends mit dem Präsident der DAIG beim Bier zusammengesessen. Ein netter Kerl, wie mir scheint. Auf meine Frage nach TAF versus TDF und der Rolle der „Wirtschaftlichkeit“ hat er gesagt: „Machiavelli hätte seine Freude daran. Das Vergütungssystem in der Medizin versucht seine Untertanen (Ärztinnen & Ärzte) nach der Maxime „divide et impera“ zu beherrschen.⁸ G-BA Entscheidungen werden durch interessengetriebene Kostenträger einseitig ausgelegt, Gesetzeschwächen durch Gerichte aufgedeckt.



© fotolia: SZ-Designs

Die resultierende Hängepartie müssen die Ärzte ausbügeln. Kostenträger und Pharmaunternehmen treffen geheime Vereinbarungen. Die Verantwortung für niedrige Verordnungskosten tragen die Ärzte. Nun entsteht der Eindruck, dass Generika über ihre Preispolitik die HIV-Leitlinien mitgestalten. Nur wenige Tage vor der Konsensuskonferenz fällt der Preis von generischem Tenofovir/Emtricitabin wie die Kurse beim Börsenkrach 2008. Und wieder streiten sich die Ärzte. In Leitlinien aber sollte zu allererst das Präparat klinisch-wissenschaftlich beurteilt und eingeordnet werden. Die Preisgestaltung geschieht dann meist anhand marktwirtschaftlicher Prinzipien. Medizinische oder gar ärztliche Kompetenz ist dort ja nicht mehr entscheidend.“

Der Abend mit dem DAIG-Präsident verlief redselig. Zum Beispiel diskutierten wir, warum die HIV-Leitlinie Abacavir/Epivir + Raltegravir empfiehlt, obwohl es für diese Kombination so gut wie keine Studiendaten gibt. Warum wurde Atazanavir viele Jahre in den Leitlinien empfohlen, bis es 2017 eine Alternative wurde, ohne dass sich die Datenlage seit 2015 nachteilig verändert hat. War die Expertenrunde in einer anderen Gemütslage? Und schließlich zur Wirtschaftlichkeit. Als die START-Studie vor einigen Jahren die Evidenz lieferte, dass eine ART unabhängig von den Helferzellzahlen schwerwiegende klinische Ereignisse (in einem composite endpoint) verhindern konnte, empfahlen auch die deutsch-österreichischen HIV-Leitlinien, alle HIV-Patienten bald nach der Diagnose mit einer ART zu behandeln. Dass für die Verhinderung eines Ereignisses in der START-Studie ca. 150 Patienten ein Jahr behandelt werden müssen, treibt die Kosten zur Verhinderung eines Ereignisses in den Bereich von 1,5 bis 2 Mio Euro. Ist das wirtschaftlich? „Wer weiss“, sagte der DAIG-Präsident, „vielleicht hat die sich abzeichnende Empfehlung für TAF in den Leitlinien ja auch zum akuten Preisverfall von Tenofovir/Emtricitabin beigetragen?“ Das wäre natürlich ein sehr wirtschaftlicher Effekt der Leitlinie.

SCHLECHTER VERLIERER

Der Anwalt des TDF wird sich aufführen, wie die Fans des FC Bayern nach dem Pokalfinale. Die beschwerten sich auch über die Schiedsrichterentscheidung und Regelauslegung aus dem (unausgesprochenen) Selbstverständnis heraus, Anhänger des langjährigen Gewinners und Favoriten zu sein, was einen gewissen inhärenten Titelanspruch rechtfertigt. Der Querpass von Rafinha im Champions league-Spiel des 1.FCB

(TDF) gegen Madrid (TAF) war so etwas wie das Fanconi-Syndrom im Videobeweis: Der 1. FCB hatte mehr Spielanteile und Dominanz, aber dann der schlimme Fehlpass von Rafinha in der 57. Minute. Im Rückspiel dann der Patzer von Torwart Ulreich. TAF hat die Nase vorn, weil TDF nicht mehr gut genug ist.

*Prof. Dr. med. Georg Behrens
Klinik für Immunologie und Rheumatologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1 · 30625 Hannover
E-Mail: behrens.georg@mh-hannover.de*

¹ DAIG-Leitlinie 2017: „Alternative: Kann gegeben werden, kann für bestimmte Patienten die bevorzugte Wahl darstellen.“

² Wikipedia: „Ein Dumping-Anbieter nimmt stets kurzfristig einen wirtschaftlichen Verlust in Kauf, um längerfristig für ihn selbst positive Folgeeffekte zu erzielen. Es kann verschiedene Ziele geben, ein Wirtschaftsgut zu einem Dumping-Preis anzubieten: Marktanteile der Konkurrenz verringern; Konkurrenz ganz vom Markt verdrängen, um ein Monopol zu erreichen; den Markteintritt zu erreichen; die Geschäftsanbahnung mit einem bestimmten Kunden, insbesondere im Dienstleistungsbereich.“

³ https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-233/2016-09-20_Wortprotokoll_Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_D-228.pdf

⁴ L. Ryom L, et al. Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons. AIDS. 2014; 28:187-99.

⁵ Ryom L, et al. D:A:D study group. Predictors of estimated glomerular filtration rate progression, stabilization or improvement after chronic renal impairment in HIV-positive individuals. AIDS. 2017; 31:1261-1270.

⁶ Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. AIDS. 2012; 26:825-31.

⁷ Komatsu A, et al. Osteoporosis-Related Fractures in HIV-Infected Patients Receiving Long-Term Tenofovir Disoproxil Fumarate: An Observational Cohort Study. Drug Saf. 2018 Apr 5; Garcia MG, et al. Fractures Related to Tenofovir: A Case/Noncase Study in the European Pharmacovigilance Database. Am J Ther. 2018; Borges Á H, et al. for EuroSIDA. Antiretrovirals, Fractures, and Osteonecrosis in a Large International HIV Cohort. Clin Infect Dis. 2017; 64:1413-1421.

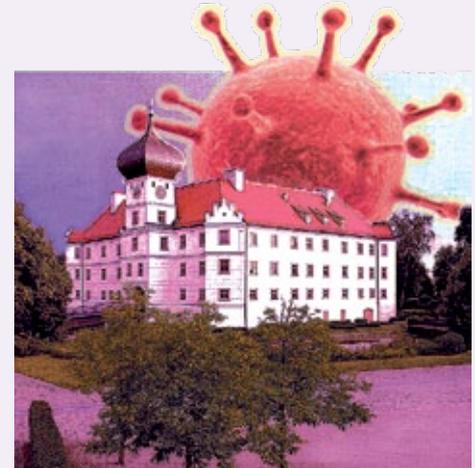
⁸ Divide et impera (lateinisch für teile und herrsche) ist eine Redewendung; sie empfiehlt, eine zu besiegende oder zu beherrschende Gruppe (wie z.B. ein Volk) in Untergruppen mit einander widerstrebenden Interessen aufzuspalten. Dadurch soll erreicht werden, dass die Teilgruppen sich gegeneinander wenden, statt sich als Gruppe vereint gegen den gemeinsamen Feind zu stellen.



Süddeutsches Infektiologie Symposium 2018

9. und 10. November 2018

Tagungshotel Hohenkammer bei München



Freitag, 9. November 2018

- Neue Diagnostikverfahren in Infektiologie
- PrEP zwischen Wunsch und Wirklichkeit
- Update HIV 2018

Samstag, 10. November 2018

- Update Viren
- Update Hepatitis
- Update Neue Antibiotika
- Infektiologisches Konsil
- Drei Kasuistiken interaktiv diskutiert
- Wer löst den Fall?
- Workshops: Hepatitis B und C:
 - Alte und neue Herausforderungen
 - ART – Deeskalation auf Dual?
 - Infektionen „unten rum“
 - Dermatologie für Infektiologen

Die Teilnehmerzahl für die Veranstaltung ist aufgrund der Raumkapazität auf 110 begrenzt.

Anmeldung per E-Mail

sis2018@hivandmore.de

Download Formular www.hivandmore.de

Frühbucher Pauschale bis 30. Juni 2018 nicht verpassen!