

FXREPORT

zu HIV und AIDS

Ausgabe Nr. 18-19/2003 vom 12.12.2003

Impressum

Redaktion: Bernd Vielhaber
Fon: 0 30 – 62 70 48 02/ Fax: 0 30 – 62 70 48 03
email: bernd.vielhaber@snaflu.de

Lektorat: Helmut Hartl, München

Herausgeber:
Deutsche AIDS-Hilfe e.V., Armin Schafberger
Dieffenbachstraße 33, 10967 Berlin
Fon: 0 30 – 69 00 87-0/ Fax: 0 30 – 69 00 87 42
www.aidshilfe.de/ email: faxreport@dah.aidshilfe.de

BESTELLUNG / RÜCKFRAGEN

Bei technischen Problemen, Abobestellung oder –
änderung wenden Sie sich bitte an Uli Sporleder
(email: uli.sporleder@dah.aidshilfe.de)

Spendenkonto der Deutschen AIDS-Hilfe e.V.
Kto.-Nr. 220 220 220, Berliner Sparkasse, BLZ 100 500
00

WICHTIGE HINWEISE!

Die hier genannten Verfahren, Medikamente, Inhalts-
stoffe und Generika werden ohne Rücksicht auf die
bestehende Patentlage mitgeteilt. Geschützte Waren-
namen (Warenzeichen) sind nicht als solche gekenn-
zeichnet; es darf daher nicht angenommen werden,
dass es sich bei den verwendeten Bezeichnungen um
freie Warennamen handelt. Redaktion und Heraus-
geber übernehmen keinerlei Gewähr für die Richtigkeit
der Angaben und haften nicht für Schäden durch et-
waige Irrtümer. Wir raten unseren Leserinnen und Le-
sern, auf die Originaltexte und die Beipackzettel der
Herstellerfirmen zurückzugreifen. Dies gilt insbesonde-
re dann, wenn eine Substanz verschrieben werden soll,
mit der weder der behandelnde Arzt/die behandelnde
Ärztin noch der Patient/die Patientin vertraut sind.

Wir danken für die Unterstützung von:

**Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung,
Abbott GmbH, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers
Squibb GmbH, Gilead Science, GlaxoSmithKline,
Hoffmann La Roche AG, MSD Sharp & Dohme
GmbH**

INHALT

***Sex, Drugs, and viral Escape – Bericht
vom XII International HIV Drug
Resistance Workshop (10. – 14. Juni
2003, Los Cabos, Mexiko) – letzter Teil***

..... 2

**Gute Medikamente sind niemals
unwiderstehlich..... 2**

CD8-Zellen erklären möglicherweise die

Tenazität von Tenofovir 2

Als nächstes kommerziell verfügbar: FTC

..... 3

CCR5-Antagonisten im Kreuzfeuer..... 4

Komplexe Kreuzresistenzen zwischen

den Integrase-Inhibitoren 4

Arcana in Arcadia?..... 5

**Gute Nachrichten, schlechte
Nachrichten und einige Perspektiven ... 6**

Referenzen..... 9



Sex, Drugs, and viral Escape – Bericht vom XII International HIV Drug Resistance Workshop (10. – 14. Juni 2003, Los Cabos, Mexiko) – letzter Teil

von Mark Mascolini mailmark@ptd.net

Gute Medikamente sind niemals unwiderstehlich

Ein verlässlich immer wieder kehrender Spruch auf jedem Resistenzworkshop geht in etwa so: *Wird HIV gegen eine neue antiretrovirale Substanz nicht resistent, denk erst gar nicht darüber nach, sie zu einem Medikament weiter zu entwickeln.*

Die Rationale ist simpel:

Jede Substanz, die auf HIV einen Selektionsdruck ausübt, der nicht hart genug ist um die Entstehung von Resistenzen zu provozieren, ist eine anämische Substanz.

Aber die Studien über die Resistenzprofile von antiretroviralen Kandidaten zeigen mehr, als nur, ob diese Substanzen in der Oberliga spielen können. Sie bringen oft neue Resistenzmechanismen und Wirkmechanismen an den Tag. Ein gutes Beispiel ist hierfür eine Studie mit dem Nukleotidanalogon Tenofovir.

CD8-Zellen erklären möglicherweise die Tenazität¹ von Tenofovir

Zu Tenofovir gibt es merkwürdige und vielleicht sogar einzigartige Daten. Als Monotherapie verabreicht, begrenzt es die Virusvermehrung eines extrem virulenten Simian Immunodeficiency Virus – dem SIV_{mac25} – in Makaken. Obwohl Tenofovir die Resistenzmutation K65R selektiert, die eine Verminderung der Suszeptibilität um den Faktor 5 zur Folge hat, hält es die VL der SIV_{mac25} infizierten Makaken über Jahre stabil niedrig.

Da die selbe Mutation bei Menschen, die mit Tenofovir behandelt werden auftritt, fragte sich Koen van Rompay (California National Primate Research Center), warum diese Substanz bei Affen trotz der Resistenz so lange und so gut wirkt [55]. Viren mit der K65R-Mutation sind weniger fit, als die Wild-Typ-Viren. Van Rompay hatte aber schon früher herausgefunden, dass die verminderte Replikationskapazität des Virus die persistierende Wirkung von Tenofovir bei Affen nicht hinreichend erklären kann. Da beobachtet worden war, dass mit Tenofovir behandelte Affen eine ausgeprägte CD8-Immunantwort haben, untersuchte Rompay die CD8-Zellen.

Zuerst verglich Rompay unbehandelte Makaken mit Tieren, die Tenofovir plus einen anti-CD8 monoklonalen Antikörper erhalten hatten, um ihre CD8-Zellen zu eliminieren. Nach der Infektion mit SIV, betrug bei den nicht behandelten Tieren die Halbwertszeit des viralen Zerfalls 4 bis 6 Tage. Bei den CD8-depletierten Tieren verkürzte sich die Halbwertszeit auf 1,3 bis 2 Tage. Van Rompay schlussfolgerte, dass Tenofovir CD8-Zellen benötigt, um eine optimale Unterdrückung der Vermehrung von Wild-Typ-Viren zu verursachen.

Als nächstes schaute sich van Rompay die CD8-Zellen von mit SIV_{mac25}-infizierten Affen an, deren Viruslast trotz K65R-Mutation lange Zeit unter Tenofovir-Therapie stabil niedrig lag. Die vier Tiere hatten über einen Zeitraum von 9 Monaten bis 6 Jahren Tenofovir erhalten und alle hatten die K65R-Mutation. Dennoch lag ihre VL nie über 125 Kopien/ml. Auch hier verwendete van Rompay monoklonale Antikörper, um die CD8-Zellen der Affen abzutöten. Ein bis zwei Wochen später, stiegen die VL um das 20 - 5.000fache an.

¹ Widerstandsfähigkeit



Die zu diesem Zeitpunkt untersuchten Virusisolate trugen die K65R-Mutation und zeigten eine fünffach erniedrigte Suszeptibilität gegenüber Tenofovir. Wuchsen die CD8-Zellen nach, sanken die VL wieder auf die Ausgangswerte ab. Später stoppte van Rompay die Tenofovir-Behandlung bei drei der Affen und sah einen langsamen Anstieg der VL. Die virologische Kontrolle konnte wieder hergestellt werden, wenn erneut Tenofovir eingesetzt wurde.

Van Rompay argumentierte, dass eine direkte Kontrolle der Virusvermehrung durch Tenofovir die anhaltende Suppression der K65R-SIV-Mutante nicht erklären kann. Vielmehr müsse der Hauptteil dieser Ehre – so seine Ergebnisse – an die CD8-vermittelte Immunantwort gegeben werden. Seine Studie zeigt darüber hinaus, dass dieser Mechanismus von einer kontinuierlichen Behandlung mit Tenofovir abhängt. Van Rompay vermutete, dass diese CD8-vermittelte Antwort erklären kann, warum bei mit Tenofovir behandelten Patienten trotz K65R-Mutation die VL nicht deutlich ansteigt.

Die klinische Forschung hat sich bislang dieser Hypothese nicht zugewendet. Möglicherweise werden solche Studie aber nicht mehr lange auf sich warten lassen, denn zwei auf dem Resistenzworkshop vorgestellte Studien haben gezeigt, dass die K65R-Mutation häufiger geworden ist, seit Tenofovir häufiger eingesetzt wird. Urvi Parikh (University of Pittsburgh) untersuchte 62.000 Virusisolate, die seit 1998 von Virco archiviert worden sind. Er stellte eine steigende Prävalenz der K65R-Mutation fest: 0,8 % in 1998, 0,9 % in 2000 und 2001, 2,1 % in 2002 und 3,8 % in der ersten Jahreshälfte 2003 [56].

Alan Winston (Chelsea and Westminster Hospital, London) berechnete die Prävalenz der K65R-Mutation, indem er nicht mit Tenofovir vorbehandelte, aber vor Oktober 2000 behandelte Patienten mit Patienten verglich, die zwischen Oktober 2000 und Oktober 2002 behandelt worden sind. Er stellte eine Prävalenz für die frühe Zeitperiode von 1,7 % und die spätere Periode von 4 % fest [57]. Sowohl Tenofovir, als auch bestimmte D-Nukleoside und Abacavir sind in der Lage, eine K65R-Mutation zu selektieren. Statistische Analysen zeigten aber, dass die K65R weniger auf Tenofovir, Didanosin oder Abacavir alleine zurückzuführen ist, sondern vielmehr auf Kombinationen. Diese Mutation tritt am häufigsten bei Patienten auf, die Didanosin mit Abacavir und Tenofovir (32 %) oder Didanosin mit Tenofovir (14 %) kombinieren. Die K65R tritt mit einer 76 %ig geringeren Wahrscheinlichkeit bei Patienten auf, die eins der Thymidinanaloga (AZT oder d4T) einnehmen, als bei Patienten, die keine dieser beiden Substanzen einsetzen.

Als nächstes kommerziell verfügbar: FTC

Zwischenzeitlich ist FTC in der EU zugelassen worden. Eine auf dem Resistenzworkshop präsentierte placebokontrollierte, randomisierte Studie verglich FTC QD mit d4T BID (jeweils in Kombination mit ddl und Efavirenz). Nach 48 Wochen wurden im d4T-Arm mehr neue Resistenzmutationen gesehen, als im FTC-Arm [58].

In der Studie wurde virologisches Versagen definiert als eine VL, die zu keinem Zeitpunkt unterhalb von 400 RNA-Kopien/ml lag oder bestätigt wieder auf über 400 Kopien/ml angestiegen war. Katyna Borroto-Esoda (Triangle Pharmaceuticals) berichtete, dass im FTC-Arm 6 % der Patienten ein virologisches Versagen zeigten, im Vergleich zu 15 % der Patienten im d4T-Arm. Nach Adjustierung für vor Studienbeginn existierende TAMs im d4T-Arm und für vor Studienbeginn existierende K103N-Mutation in beiden Armen blieb der Unterschied statistisch signifikant ($p = 0,0056$). (Obwohl die Studienteilnehmer gemäß der Einschlusskriterien nicht vorbehandelt sind durften, hatten dennoch einige von ihnen vor Studienbeginn Mutationen.)

Neue Mutationen entstanden bei 69 % der Patienten mit virologischem Therapieversagen im FTC-Arm und bei 85 % der Patienten mit virologischem Therapieversagen im d4T-Arm. Neue K103N-Mutationen traten bei 59 % dieser Patienten im d4T-Arm und bei 50 % dieser Patienten im FTC-Arm auf.



Niemand im FTC-Arm entwickelte neue TAMs – hingegen 6 Patienten im d4T-Arm (= 15 % der virologischen Therapieversagen des Arms). Niemand im d4T-Arm entwickelte eine neue M184V-Mutation – hingegen 6 Patienten im FTC-Arm (= 38 % der virologischen Therapieversagen des Arms.)

CCR5-Antagonisten im Kreuzfeuer

Seit der Zulassung des ersten Fusionsinhibitors Enfuvirtide (T-20), werden die in der Entwicklung befindlichen Substanzen, die verhindern sollen, dass HIV überhaupt erst eine Zielzelle infiziert, verstärkt beobachtet. CCR5-Antagonisten schienen bislang die Ersten unter Gleichen in diesem sehr geschäftigen Feld zu sein. Allerdings schätzen Forscher von Merck, dass die Ansprechrate von Patient zu Patient und von Population zu Population sehr unterschiedlich sein wird. Michael Miller (Merck Research Labs) zeigte, dass zwei Faktoren – die Dichte der CCR5-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und die Glykoproteinsequenz der Virushülle – die Potenz der CCR5-Antagonisten deutlich beeinflussen [59]. Bei Menschen machen diese Variablen das, was Variablen für gewöhnlich tun: sie variieren.

Studienergebnisse zeigen, dass die 50 %ige inhibitorische Konzentration (IC_{50}) der CCR5-Antagonisten in PBMCs ein breites Spektrum aufweist. Miller und Kollegen von Merck vermuteten, dass sich diese Bandbreite auf verschiedene Expressionsgrade von CCR5 auf Zellen mit einer ähnlich dichten Verteilung von CD4 und CXCR4-Rezeptoren zurückzuführen sei. Sie gingen allerdings auch der Vermutung nach, dass Viren auf Grund verschiedener, für die Interaktion mit CCR5 notwendiger, Hüllglykoproteine möglicherweise eine unterschiedliche Suszeptibilität für die CCR5-Antagonisten haben.

In drei Sets von Experimenten, die die Eigenschaften verschiedener Entry-Inhibitoren testeten, bestätigten sich beide Vermutungen als zutreffend. Ein Single-Virus Spreading Infection Assay zeigte, dass die IC_{95} der untersuchten Substanzen im den Faktor 25 variierten. Ein Viral Entry-Test ergab bei den IC_{50} CCR5-Antagonisten eine Bandbreite mit dem Faktor 7. Das selbe Assay ergab bei der Untersuchung von Substanzen, die die Bindung von HIV via CD4 oder gp41 blockieren, nur eine Variationsbreite mit dem Faktor 2. Wird der Expressionsgrad von CCR5 konstant gehalten, zeigt HIV mit unterschiedlichen Hüllglykoproteinen eine erhebliche Bandbreite bezüglich der Suszeptibilität gegenüber CCR5-Antagonisten. Die IC_{50} einer der so genannten Small-Molecule CCR5-Antagonisten, zeigte in diesen Tests eine Variabilität um den Faktor 70.

Sind die Expressionsgrade von CCR5 auf der Zelloberfläche und die Unterschiede bei den Glykoproteinen der Virushülle von klinischer Relevanz? Miller meint: „Möglicherweise.“ Verschiedene Zellen von verschiedenen Patienten exprimieren sehr unterschiedlich viel CCR5-Rezeptoren. Außerdem sind verschiedene Populationen auf dem Globus mit HI-Viren infiziert, die eine erhebliche Bandbreite bei den *env*-Sequenzen zeigen. „Zusammengenommen,“ schlussfolgerte Miller, „deute diese Beobachtungen darauf hin, dass das klinische Ansprechen auf CCR5-Antagonisten hoch variable sein wird.“ Miller betone aber, dass diese Ergebnisse die Forscher in diesen Feld keinesfalls dazu verleiten sollte, die Entwicklung der CCR5-Antagonisten zu beenden. Sie müssen allerdings Substanzen mit überragender Potenz und überragenden pharmakokinetischen Eigenschaften entwickeln.“

Komplexe Kreuzresistenzen zwischen den Integrase-Inhibitoren

Daria Hazuda und Kollegen von Merck verglichen die Resistenzprofile der Integrase-Inhibitoren. Sie fanden heraus, dass zwei der experimentellen Substanzen – Diketon S-1360 und Napthyridin L-870810 – trotz ihrer strukturellen Unterschiede kreuzresistent sind [60]. [Na ja, natürlich nicht die Substanzen, sondern die resistenten Viren...]



Eine ganze Reihe von Integrase-Inhibitoren untersuchend, fanden Hazuda und Kollegen einige mit einem einzigartigen Resistenzprofil und eine Substanz, die die Vermehrung von allen bislang identifizierten resistenten Isolaten unterdrücken kann.

Alle der untersuchten Substanzen selektierten ähnliche, jedoch nicht identische, Integrase-Resistenzmutationen, die im oder in unmittelbarer Nähe zum aktiven Zentrum des Enzyms Integrase angesiedelt sind. Obwohl alle Substanzen ziemlich ähnliche Mutationen selektieren, konnte Hazuda deutliche Unterschiede bei der Suszeptibilität des Virus gegen Substanzen der selben und auch anderer Klassen feststellen. Einige Substanzen – inklusive S-1360 – selektierten eine ganze Reihe Mutationen, die eine verminderte Suszeptibilität gegen die Integrase-Inhibitoren verursachen. Andere – inklusive L-870810 – hatten ein engeres Resistenzprofil. Ein noch namenloser Integrase-Inhibitor (mit einer IC_{95} gegen den Wild-Typ von $0,0005 \mu\text{Mol}$) war noch gegen alle bislang identifizierten Integrase-Inhibitor resistenten Viren in Hazudas Katalog wirksam. Das heißt aber nur, dass sie bislang nicht in der Lage gewesen ist, die Mutante zu entdecken, die gegen diese Substanz resistent ist.

Arcana in Arcadia?

Resistenz ist und bleibt der verschlungendste Aspekt des Gordischen Knotens. Die Beschäftigung mit Resistenzen ist hochkomplex und selbst für ausgewiesene Experten eine Herausforderung. In seinem Überblicksvortrag fragte Deenan Pillay das Auditorium, wer der Überzeugung sein, die V118I sei eine RT-Mutation. Einige meinten ja, andere nein und etliche hatten keine Ahnung. Diese unschuldige Publikumsabstimmung löste mehrere Minuten gespannter Debatte darüber aus, ob V118I als eine primäre Mutation einzuordnen ist oder als natürlicher Polymorphismus auftritt, – eine Debatte, die die „Uneingeweihten“ nach ihren Resistenztabellen suchen ließ um herauszufinden, ob V118I NRTIs oder NNRTIs beeinflusst. (Für das Protokoll: die IAS-USA betrachtet die V118I-Mutation als Mutation, die eine geringgradige Resistenz gegen 3TC bedingt. In einer Seitenbemerkung zitierte das Panel eine Studie, die diese Behauptung stützt [61] und eine, die ihr widerspricht [62].)

Derzeit mögen Fragen über die V118I, oder darüber, ob AZT-Mutationen die Phyrophosphat-abhängige Exzision der DNA-Kette [63], oder ob phylogenetische Methoden ein geeigneter Weg sind, um die Auswirkungen von Loki des Wild-Typ Enzyms Reverse Transkriptase auf die Replikationskapazität darzustellen [64], erhebliche Auswirkungen auf die Genauigkeit der Resistenzforschung haben. Allerdings sind dies wohl eher nicht die Fragen, die den durchschnittlichen HIV-Behandler beschäftigen, sondern scheinen eher Fragen zu sein, mit denen sich die Speerspitze der Resistenzforscher beschäftigen.

Bette Korber, die die riesige Datenmenge der HIV Sequenz-Datenbank im Los Alamos National Laboratory durchgearbeitet hat und unter anderem mit dem wahrscheinlichen Zeitpunkt wieder auftauchte, zu dem HIV erstmals beim Menschen aufgetreten ist [65], offerierte die knappste und beunruhigendste Einschätzung über die immense Bedeutung der Forschung an Resistenzen: „HIV verfügt über multiple Veränderungsstrategien – und jede einzelne davon ist außerordentlich. Sie liegen wirklich beinahe jenseits des überhaupt Vorstellbaren.“

Für Workshopteilnehmer, die versuchen, sich über die Fortschritte der Resistenzforschung auf dem Laufenden zu halten und die klinischen Implikationen der Ergebnisse versuchen herauszufinden, ist der Resistenzworkshop eine große Herausforderung. Die schiere Menge an Daten alleine ist schon schwer zu bewältigen. Aber die leicht beunruhigenden von den möglicherweise verhängnisvollen Ergebnissen zu unterscheiden, ist selbst für die an den Workshops teilnehmenden Experten eine Herausforderung.



Bislang hat es aber auf jedem Workshop Gelegenheiten gegeben, die ein wenig „Entspannung“ geboten haben – nämlich, wenn ein Vortrag oder ein Poster mit der Schlussfolgerung endete, dass die Identifizierung des guten alten Genotyps bei der Planung einer Therapie ausgesprochen hilfreich ist. Der Workshop dieses Jahr offerierte zwei gute Beispiele:

Gute Nachrichten, schlechte Nachrichten und einige Perspektiven

Die 36-Monats Daten der ARGENTA-Studie (genotypische Resistenzbestimmung versus Behandlungsstandard) ergaben eine große Datenmenge. Das möglicherweise wichtigste Ergebnis ist, dass das virologische Ansprechen auf die Therapie zum Zeitpunkt Monat drei prädiktiv für das virologische und klinische Ansprechen nach drei Jahren ist [66]. Andrea De Luca (Catholic University, Rome) randomisierte 174 Patienten auf einem versagenden Therapieregime. In einem Arm erfolgte die Auswahl der neuen Therapie mittels genotypischem Resistenztest und Expertenrat ($n = 85$) – im anderen Arm wurde die Auswahl der neuen Therapie auf der Grundlage des Behandlungsstandards getroffen ($n = 89$). In letzterer Gruppe befanden sich mehr IVDU (42 %), als im ersten Arm (22 %), ansonsten unterschieden sich die beiden Arme nicht signifikant. Die Ausgangs-Viruslasten lagen bei 4,17 log (Arm 1) bzw. 4,36 log (Arm 2), die Ausgangs-CD4-Werte betragen 266 Zellen/ μ l bzw. 264 Zellen/ μ l. Nach dem Zeitpunkt Monat 6 erhielten alle Studienteilnehmer einen genotypischen Resistenztest. In der Intend-To-Treat-Analyse der Studienteilnehmer mit einer VL unter 500 Kopien/ml, schnitt der Genotyp-Arm signifikant besser ab, als der Kontrollarm (27 % versus 12 %; $p = 0,02$).

Eine multivariate Analyse ergab folgende Faktoren als unabhängige Prädiktoren für die VL unter 500 Kopien/ml zum Zeitpunkt Monat 36:

- Δ VL zum Zeitpunkt Monat 3 (Odds Ratio [OR] 1,52 für jede Logstufe niedriger)
- VL vor Umstellen der Therapie unter 500 Kopien/ml (OR 1,88)
- VL vor Umstellen der Therapie (OR 0,68 für jede Logstufe höher)
- Medikamenteneinnahmefrequenz (einmal, zwei Mal, drei Mal täglich) der initialen Salvage-Therapie (OR 0,64 für jede zusätzliche Einnahme).

In dieser multivariaten Analyse war Behandlungsstandard versus genotypischer Resistenztest *nicht* prädiktiv für das Ansprechen auf die Therapie zum Zeitpunkt Monat 36. In einer zweiten multivariaten Analyse wurden fünf Variablen für klinische Progression oder Tod identifiziert: CDC Stadium C bei Studienbeginn (Hazard Ratio [HR] 2,78), Anzahl der nicht erfolgreichen Therapieregime (HR 0,98 für jedes zusätzliche Therapieregime), CD4-Zellzahl bei Studienbeginn (HR 0,70 für jede zusätzlichen 100 Zellen/ μ l), Viruslast bei Studienbeginn (HR 2,15 für jede weitere Logstufe), und Δ VL nach drei Monaten (HR 1,73 für jede Logstufe niedriger). Eine separate multivariate Analyse identifizierte drei Faktoren bei Studienbeginn, die eine Progression begünstigten: VL bei Studienbeginn (HR 1,44 für jede Logstufe höher), die PI-Mutation K20M (HR 3,17) und die PI-Mutation I84V (HR 3,38). Die K20M bedingt eine Resistenz gegen Indinavir, Ritonavir und Lopinavir, die I84V bedingt eine Kreuzresistenz gegen alle PIs.

De Luca hob die prädiktive Bedeutung der Veränderungen der Viruslast nach drei Monaten in seinen Schlussfolgerungen hervor: „Obwohl die bisherigen Studien zu Resistenztestungen nur eine begrenzte Follow-up Zeit haben“, schrieb er auf seinem Poster, „scheint das frühe virologische Ansprechen (nach drei Monaten) prädiktiv für das virologische und klinische Ansprechen nach 3 Jahren zu sein.“

Eine schön geplante Analyse von Maria Paola Trotta (National Institute of Infectious Diseases Lazzaro Spallanzani, Rome), war in der Lage zu zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, mit seiner VL unter den Wert von 80 Kopien/ml zu kommen, sehr stark mit der Zahl der NRTI-, NNRTI- und PI-Resistenzmutationen zusammenhängt [67]. Wie zu erwarten, war die Wahrscheinlichkeit nicht nur abhängig von der Zahl der Mutationen, sondern auch von der Therapiegeschichte.



In diese Studie wurde zwischen Juni 1999 und März 2002 470 Patienten mit virologischem Therapieversagen eingeschleust. Alle erhielten genotypische Resistenztests. Die Erfolge der nachfolgenden Therapieregime beobachtend, zählte Trotta 188 Patienten (40 %) bei denen die VL nach einer medianen Zeit von 15 Monaten unter 80 Kopien/ml sank.

Jede zusätzliche NRTI-Mutation verringerte die Wahrscheinlichkeit, diese niedrige VL zu erreichen um 8 % ($p = 0,01$) – ebenso jede zusätzliche PI-Mutation ($p = 0,002$). Jede zusätzliche NNRTI-Mutation hingegen senkte die Wahrscheinlichkeit um 37 % ($p = 0,003$).

Eine multivariaten Analyse der auf die Anzahl der NRTI-Mutationen bezogenen Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges, ergab eine Verminderung der Wahrscheinlichkeit um 6 % bei vier oder fünf vorliegenden Mutationen, um 29 % bei mehr als sechs Mutationen. Trotta berechnete die Auswirkungen kumulativer PI-Mutationen auf die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges bezogen auf die NNRTI-Vorbehandlung. Die NNRTI-Vorbehandlung als Referenz benutzend, errechnete sie, dass Patienten *mit* NNRTI-Vorbehandlung eine gute Chance für einen Therapieerfolg haben, solange sie nicht mehr als sieben PI-Mutationen haben. Bei sieben und mehr PI-Mutationen sinkt die Wahrscheinlichkeit um 80 %. Die PI-Vorbehandlung als Referenz benutzend, errechnete sie, dass bei Patienten *mit* PI-Vorbehandlung zwei NNRTI-Mutationen die Erfolgswahrscheinlichkeit um 46 % senken.

Trotta schlug folgende Grenzwerte für Mutationen vor, oberhalb derer die Wahrscheinlichkeit mit seiner VL unter 80 Kopien/ml zu gelangen sehr gering werden:

- NRTIs: sechs Mutationen
- PIs: (bei Patienten mit NNRTI-Vorbehandlung) sieben Mutationen
- NNRTIs: (bei Patienten mit PI-Vorbehandlung) zwei Mutationen.

In ihrer Kohorte hatten selbst Patienten mit einer hohen Anzahl an NRTI- und PI-Mutationen eine gute Chance, ihre VL in den zweistelligen Bereich abzusenken. Diese Studie bestätigte auch klinische Erfahrungen – die entsprechenden Daten sind in diesem Artikel nicht aufgeführt – wonach selbst noch höhere Zahlen von PI- und NNRTI-Mutationen solange nicht ruinös sind, solange die Viren der Patienten noch gegen Medikamente der jeweils anderen Klasse empfindlich sind. Trott schlussfolgerte, dass die Kenntnis des viralen Genotyps und die Interpretation des Testergebnisses durch Experten, dem Behandler helfen kann, Substanzen zu identifizieren, auf die das Virus zumindest teilweise noch suszeptibel ist – selbst, wenn das Virus eine hohe Zahl an Mutationen akquiriert hat.

Es muss nicht darauf hingewiesen werden, dass Trotta ihre Daten sozusagen mit einem Weitwinkelobjektiv betrachtet hat. Ihre Analyse vermied eine detaillierte Betrachtung der Folgen bestimmter Mutationen auf die Erfolgswahrscheinlichkeit bestimmter Substanzen. Dennoch bietet die Studie eine Rückversicherung, dass mit Hilfe eines genotypischen Resistenztests und entsprechender fachkundiger Hilfe bei der Interpretation der Ergebnisse, es durchaus möglich ist, nach einer begrenzten Zahl von Therapieversagen dennoch zu befriedigenden therapeutischen Ergebnissen zu kommen.

Der Wert einer „fachkundiger Hilfe bei der Interpretation der Ergebnisse“ kann nicht zu hoch eingeschätzt werden. Viele HIV-Behandler – selbst diejenigen, die sich selbst als „Experten“ bezeichnen – bekommen immer noch schlechte Noten, wenn es um die Interpretation relativ simpler Genotypen geht. Carlos Salama (Elmhurst Hospital, New York) ernüchterte auf dem Resistenzworkshop 2001 die Workshopteilnehmer mit der Auswertung einer Befragung der Teilnehmer eines HIV-Symposiums in New York, die massive Defizite beim Verständnis des Genotyps offen legte [68]. In diesem Jahr präsentierte Salama neuen Ergebnisse. Die Situation hat sich zwar leicht verbessert, aber bei weitem nicht in dem Ausmaß, was Patienten, die antiretrovirale Medikamente einnehmen müssen, erwarten dürfen [69].



Salama verteilte an 428 Teilnehmer des IAS-USA Frühjahrssymposium Fragebögen und erhielt 166 ausgefüllt zurück (27 %). Zwei Drittel der Antwortenden waren Behandler, die meisten anderen waren Praxispersonal und/oder Krankenpflegepersonal. Obwohl 57 % der Antwortenden angaben, sie hätten ihre Expertise bei der HIV-Behandlung sei moderat bis hoch und sich 22 % als Experten deklarierten, waren erstaunlich wenig Antwortende in der Lage, spezifische Mutationen einer Substanz oder Substanzgruppe zuzuordnen, die sie selektiert.

So waren nur 43 % in der Lage, eine Mutation zu identifizieren, die Resistenzen gegen fünf der sieben Substanzgruppen bedingt und 27 % waren nicht in der Lage, eine richtige Antwort pro Kategorie zu geben. Die Ärzte schnitten nicht besser ab, als die Nicht-Ärzte. Jedoch schnitten diejenigen Ärzte, die mehr HIV-Patienten behandelten besser ab, als diejenigen, die weniger HIV-Patienten behandelten. Die folgenden Prozentzahlen waren in der Lagen, zumindest eine richtige Antwort für jede Substanzgruppe zu geben:

- 66 % für 3TC
- 53 % für NNRTIs
- 50 % für AZT- und d4T-Mutationen
- 47 % für Nelfinavir
- 41 % für Tenofovir
- 33 % für NRTI-Kreuzresistenzmutationen
- 31 % für Abacavir.

Der Selektions-Bias wird wohl das Ergebnis besser gematcht haben, als wenn alle 428 Teilnehmer geantwortet hätten. Unabhängig von dem miesen Ergebnis: nur 45 Antwortenden (39 %) gaben an, einen Experten bei der Interpretation der Testergebnisse genotypischer Resistenztests zu konsultieren. Es liegt jedoch auf der Hand, dass die HIV-Community dringend ein Beratungsnetzwerk benötigt, um Behandler bei der Interpretation der Testergebnisse genotypischer Resistenztests zu unterstützen.

Schlechte Nachrichten wie diese oder gute wie die von De Luca [67] und Trotta [68] müssen immer im Zusammenhang gesehen werden. Etwas, was bei man immer auf Jonathan Schapiro (Stanford University) zählen kann. Genotypische Standardassays können in die Irre führen – wie Mellors [32], Hance [33], Kearney [34] und Frenkel [35] auf dem Resistenzworkshop gezeigt haben. Aber – wenn klug interpretiert – können genotypische Resistenztests Behandler dabei unterstützen, eine wirksame Folgetherapie zusammenzustellen. Solange die Behandler im Hinterkopf behalten – so Schapiro – dass die vom Assay identifizierte Sequenz normalerweise nur eine von mehreren Sequenzen ist, die in einem Patienten vorhanden sind.

„Wir müssen akzeptieren, dass diese Assays Limitationen haben,“ argumentierte Schapiro, "und dürfen ihren Wert nicht überbetonen. Wir dürfen sie allerdings auch nicht abtun, denn eine zunehmende Zahl von Studien zeigen, dass die Kenntnis des Genotyps sehr wohl hilfreich sein kann. Es ist wichtig, sich immer daran zu erinnern," schloss Schapiro, "dass Resistenztests – und Resistenz als solche – nur eine kleine Ecke des riesigen und bunt gescheckten HIV-Schachbretts sind."



Referenzen

- [55] Van Rompay KKA, Singh R, Wingfield C, et al. Immune-mediated suppression of virulent simian immunodeficiency virus induced by tenofovir treatment. 2003 Resistance Workshop Abstract 70.
- [56] Parikh U, Koontz D, Hammond J, et al. K65R: a multi-nucleoside resistance mutation of low but increasing frequency. 2003 Resistance Workshop Abstract 136.
- [57] Winston A, Pozniak A, Gazzard B, Nelson M. Which nucleoside and nucleotide backbone combinations select for the K65R mutation in HIV-1 reverse transcriptase? 2003 Resistance Workshop Abstract 137.
- [58] Borroto-Esoda K, Waters J, Quinn JB, et al. Characterization of baseline and treatment-emergent resistance mutations following one year of therapy on an entirely once a day regimen including emtricitabine (FTC). 2003 Resistance Workshop Abstract 7.
- [59] Miller MD, Lineberger JE, Dornadula G, et al. CCR5 cell surface density and HIV-1 envelope sequences govern antiretroviral potency of CCR5 antagonists. 2003 Resistance Workshop Abstract 61.
- [60] Hazuda DJ and the MRL HIV-1 Drug Discovery Team. The identification of active site mutations that confer resistance to structurally diverse inhibitors of HIV-1 integrase strand transfer supports a general mechanism of phosphotransferase inhibition. Resistance Workshop Abstract 10.
- [61] Hertogs K, Bloor S, De Vroey V, et al. A novel human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase mutational pattern confers phenotypic lamivudine resistance in the absence of mutation 184V. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:568-573.
- [62] D'Arminio-Monforte A, Cozzi-Lepri A, Balotta C, et al. 3TC-related mutations and response to therapy. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 4-8, 2001. Chicago. Abstract 447.
- [63] Smith AJ, Meyer PR, Asthana D, et al. Removal of chain-terminating nucleoside analogues by HIV-1 reverse transcriptase utilizing intracellular substrates. 2003 Resistance Workshop Abstract 38.
- [64] Barbour JD, Wrin T, Deeks SG, et al. Examination of a wide variation in replication capacity of wild-type HIV-1: analysis of genotype-phenotype association via tree-structured methods. 2003 Resistance Workshop Abstract 94.
- [65] Korber B, Muldoon M, Theiler J, et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 2000;288:1789-1796.
- [66] Cingolani A, Di Giambenedetto S, Bacarelli A, et al. Long-term clinical and viro-immunological outcomes of Argenta, a randomized trial on the usefulness of HIV-1 drug resistance genotyping and expert advice. 2003 Resistance Workshop Abstract 112.
- [67] Ciancio BC, Trotta MP, Lorenzini P, et al. The effect of number of mutations and of drug-class sparing on virological response to salvage genotype-guided antiretroviral therapy. 2003 Resistance Workshop Abstract 152.
- [68] Salama C, Policar M, Cervera C. Knowledge of genotypic resistance mutations among providers of care to patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;36:101-104.
- [69] Salama C. Clinician knowledge and attitudes towards genotypic testing. 2003 Resistance Workshop Abstract 113.