

Primäre 3-Klassen-Resistenz

Patienten mit Multiresistenz mussten früher viele Tabletten schlucken. Heute kann man die Therapie meist vereinfachen. Mein Patient mit einer primären 3-Klassen-Resistenz wünscht sich ein STR. Ist das möglich?

Patient, geb. 1969, Heterosexuell, Abteilungsleiter IT, Singel. Keine Begleiterkrankungen. Nikotin 20/d. Alkohol 1 Bier/Woche. Keine Drogen.

1/2010 Bei Routineuntersuchung beim Hausarzt Rundherde in der Milz. Generalisierte Lymphadenopathie. Bekannte Hydropherose re mit langstreckig erweitertem Ureter. Gutes Allgemeinbefinden. Vermehrt grippale Infekte im letzten Jahr. 170 cm, 70 kg.

2/2010 Stationäre Abklärung der „lymphomverdächtigen Milzinfiltration“. Erstdiagnose HIV. Transmission möglicherweise heterosexueller Kontakt in den USA 2007.

Labor 2/2010

VL 1.250.000 K/ml, CD4 290, 18%, Ratio 0,4, Zustand nach Hepatitis B Alle anderen Laborwerte im Normbereich

ART

Einleitung der ART 2/2010 mit einer Standardtherapie Darunavir 800 mg/ Norvir 100 mg / TDF/FTC. Nach drei Wochen kommt das Ergebnis des ini-

tialen Resistenztests: Primäre 3-Klassen-Resistenz (Tab. 1) . Zu diesem Zeitpunkt ist die Viruslast auf VL 24.500 K/ml abgefallen und die CD4-Zahl auf 305/µl gestiegen.

Der Patient wird angesichts der ausgedehnten Resistenz auf Darunavir 600 mg 2x 1, Norvir 100 mg 2x 1, TDF/FTC 1x 1, Raltegravir 400 mg 2x 1 umgestellt und ein weiterer Resistenztest ins damalige Referenzlabor für Retroviren nach Erlangen eingeschickt.

Unter der erweiterten ART fällt die Viruslast innerhalb von acht Wochen weiter ab auf 1.300 K/ml. Die CD4-Zahl ist stabil bei 320/µl. Das Referenzlabor Erlangen bestätigt die erste Resistenzanalyse. Bei der Therapie steht jetzt angesichts der wenigen Therapieoptionen das Verhindern weiterer Resistenzen im Vordergrund. Die Therapie wird daher um Maraviroc ergänzt.

Unter Darunavir 600 mg 2x 1, Norvir 100 mg 2x 1, Raltegravir 400 mg 2x 1, Maraviroc 500 mg 2x 1 fällt die Virus-

last weiter ab. Es kommt in den nächsten 12 Monate immer wieder zu Blips bis 100 K/ml, bleibt dann ab 1/2012 konstant <20 K/ml.

Im weiteren Verlauf wird bei konstanter Viruslast unter der Nachweisgrenze die ART vereinfacht. Zunächst wird Maraviroc abgesetzt, dann Darunavir/Ritonavir auf 800 mg/100 mg reduziert und Raltegravir durch Dolutegravir 50 mg ersetzt. Im letzten Schritt wird zur Reduktion der Tablettenzahl auf Darunavir/c/FTC/TAF plus Dolutegravir umgestellt. Der Patient möchte gerne ein STR. Geht das?

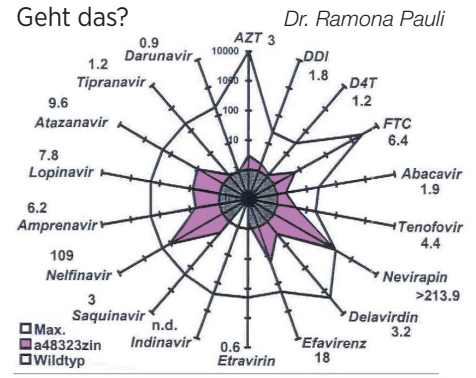


Abb 1 Phänotypische HIV-1-Resistenztestung

Tab 1 Ergebnis des ersten Resistenztests			
Nukleosidale und Nukleotidale RT-Inhibitoren	Resistenzinterpretation	Protease-Inhibitoren	Resistenzinterpretation
Abacavir (ABC) Didanosin (ddl) Lamivudin (3TC) / Emtricitabin (FTC) Stavudin (d4T) Tenofovir (TDF) Zidovudin (AZT)	Kein Nachweis von Resistenz Kein Nachweis von Resistenz Kein Nachweis von Resistenz Mögliche Resistenz Mögliche Resistenz Mögliche Resistenz	Amprenavir (APV) / Fosamprenavir (FPV) APV/r oder FPV/r ** Atazanavir (ATV) ATV/r ** Darunavir + Ritonavir (DRV/r) Indinavir (IDV) IDV/r ** Lopinavir + Ritonavir (LPV/r) Nelfinavir (NFV) Saquinavir + Ritonavir (SQV/r) Tipranavir + Ritonavir (TPV/r)	Resistenz Resistenz Resistenz Mögliche Resistenz Resistenz Resistenz Mögliche Resistenz Resistenz Resistenz Mögliche Resistenz
Nicht-nukleosidale RT-Inhibitoren	Resistenzinterpretation		
Efavirenz (EFV) Etravirin (ETR) Nevirapin (NVP)	Mögliche Resistenz Kein Nachweis von Resistenz Resistenz		
Resistenzassoziierte RT-Mutationen: M41L, T69N, G190A, L210W, T215S*		Resistenzassoziierte PR-Mutationen: I13V, D30N*, L33F, Q58E, I62V, L63P, A71T, V77I, V82A, N88D, L89I, L90M, I93L	

** Protease-Inhibitoren, die zur pharmakologischen Verstärkung zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir verabreicht wurden.

Tab 2 **Genotypische HIV-1-Resistenztestung**

Substanz- klasse:	mit Resistenz assoziierte Mutationen:	untypische Mutationen:	weitere Abweichungen von der Referenz und Sequenzbereich:
PI	I13V, D30N, L33F, Q58E, A71T, V82A, N88D, L89I, L90M		Q18H, N37HQ, I62V, L63P, I72T, V77I, I93L, Sequenzbereich Protease: AS 1-99
NNRTI	G190A	keine	V35I, K43Q, V60I, A98S, K122E, I135L, I178M, V179I, R211K, V245T, T286AT, A288AS, E297K, I329L, Sequenzbereich RT: AS 1-293 / 335
NRTI	M41L, T69NT, L210W	T215S	
INI	S119R	keine	L28I, S39C, L45V, A91E, L101I, T122I, T124A, T125A, F181L G193M, I203M, K215N, T218I, L234I Sequenzbereich Integrase: AS 1-277

**KOMMENTAR DES REFERENZ-
LABOR ERLANGEN 3/2010**

„Es zeigt sich eine übertragene 3-Klassen-Resistenz! Allerdings existieren durchaus noch einige Therapieoptionen. Bei den Proteaseinhibitoren ist Darunavir als die am besten geeignete Substanz anzusehen. Auch der Einsatz des neuen NNRTI Etravirin dürfte erfolgversprechend sein. Bei den Nukleosidanaloga werden aufgrund der vorliegenden Mutationen 3TC, FTC und auch Abacavir als empfindlich eingestuft. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass sich hier – wie bei übertragenen Resistenzen häufig – eine Revertante an Position 215 (hier T215S) findet. Diese ist ein Hinweis darauf, dass Viren mit einer T215Y oder T215F-Mutation übertragen wurden, die eine deutlich stärkere Nukleosidanaloga-Resistenz aufweisen und unter einer Nukleosidanaloga-Therapie rasch wieder selektioniert werden können.

Die von ihnen favorisierte Kombinationstherapie mit Ritonavir-geboostertem Darunavir und den zwei neuen Substanzen Maraviroc (Virus ist CCR5-trop) und Raltegravir erscheint daher durchaus erfolgversprechend, sollte aber bei hoher Viruslast evtl. noch durch Etravirin ergänzt werden.

Interpretation

Subtyp: B

Phänotyp. Resistenz	erwartete Resistenz*		Phänotyp. Resistenz	erwartete Resistenz *		Phänotyp. Resistenz	erwartete Resistenz *	
	FPV	R		SQV/r	I		keine	ABC
schwach	FPV	R	keine	SQV/r	I	keine	ABC	S
	FPV/r	R		SQV/r_SP	I		AZT	I
stark	ATV	R	keine	TPV/r	LS	keine	AZT_SP	I
	ATV/r	LS					d4T	I
	ATV/r_SP	LS		keine	DLV		LS	d4T_SP
keine	DRV/r	S	mäßig	EFV	R	keine	ddI	I
n.d.	IDV	R	keine	ETR	S	schwach	FTC	S
	IDV/r	R	stark	NVP	R		mäßig	TDF
schwach	LPV/r	LS					TDF_SP	I
stark	NFV	R	n.d.	3TC	S	n.d.	RAL	S