

# Initialtherapie Resistenzprofil neuer Proteasehemmer

Nach den außerordentlich bemerkenswerten Erfolgen der antiretroviralen Therapie (ART) durch die Einführung der Proteaseinhibitoren (PI) Mitte des letzten Jahrzehnts hat sich bald gezeigt, dass Resistenzentwicklung und Langzeittoxizität die maßgeblichen Probleme sind, die einem anhaltenden Ansprechen auf eine ART entgegenstehen. Nun sind in den vergangenen Jahren einige PI zugelassen worden, deren Einführung zu grundsätzlich neuem Verständnis hinsichtlich des Therapieansprechens geführt hat. Diese Erkenntnisse haben Optionen für neue Therapiestrategien eröffnet.

Die schnelle Resistenzentwicklung beruht auf der hohen Adaptationsfähigkeit von HIV. Daher sind seit Mitte der 90er Jahre Kombinationen aus drei antiretroviralen Substanzen *state of the art*, in der Regel zwei Nukleosidanaloga (NRTI) mit einem nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) oder einem PI. Nur so hat sich die ART als potent genug erwiesen, um in der Mehrheit der Behandelten die retrovirale Replikation langfristig unterdrücken zu können.

## Das Boostern – die blaue Pille der PI

Mit den neuen PI haben sich zum einen Kombinationen aus zwei PI als wirksame Strategien erwiesen, zum anderen erstreitet sich der kombinierte Einsatz eines geeigneten PIs mit niedrigen Dosen des PI Ritonavir (RTV) einen Platz als fest in der ART integriertes Mittel zur Stabilisierung und Optimierung von PI-Plasmaspiegeln. RTV blockiert zuverlässig das maßgeblich für den Abbau aller PI und NNRTI verantwortliche Cytochrom P450 3A. Dieser als Boostereffekt bekannte Effekt geht aufgrund der Erhöhung der  $C_{min}$ -Konzentration und der relativen Senkung der  $C_{max}$ -Konzentration (bei adaptierter Dosis) mit erhöhter Wirksamkeit und relativ erniedrigter Toxizität einher (Abb. 1a).

Zwei der neueren PI, Lopinavir (LPV) und Tipranavir (TPV), sind ungeboostert gar nicht einsetzbar, da sie allein keine hinreichend hohen oder anhaltenden Plasmaspiegel erreichen. Auch die neue Formulierung des Amprenavir (APV), das Fosamprenavir (FPV), ist in Deutschland nur geboostert zugelassen. Diese Substanz ist allerdings auch ungeboostert wirksam und wird in den USA durchaus so eingesetzt. Durch RTV vor dem Abbau geschützt aber haben sich alle drei PI als hoch potente Substanzen erwiesen. Im Fall von LPV/r scheint dies zu-

dem maßgeblich auf den Boostereffekt rückführbar zu sein, da LPV prinzipiell zum auch strukturell eng verwandten RTV kreuzresistent ist. So erklärt sich die Potenz von LPV/r durch die deutlich höheren Plasmaspiegel in Relation zu der zur Virus-Inhibition notwendigen Konzentration (Abb. 1b).

Maßgeblich für die Wirksamkeit scheint also der Abstand zwischen Plasmatalspiegel des PI ( $C_{min}$ ) und dem für eine definierte virale Suppression notwendigen Wirkspiegel zu sein. Verwendung findet dazu oft die inhibitorische Konzentration 50% ( $IC_{50}$ ), eine Konzentrationsangabe, die *in vitro* die virale Replikation auf die

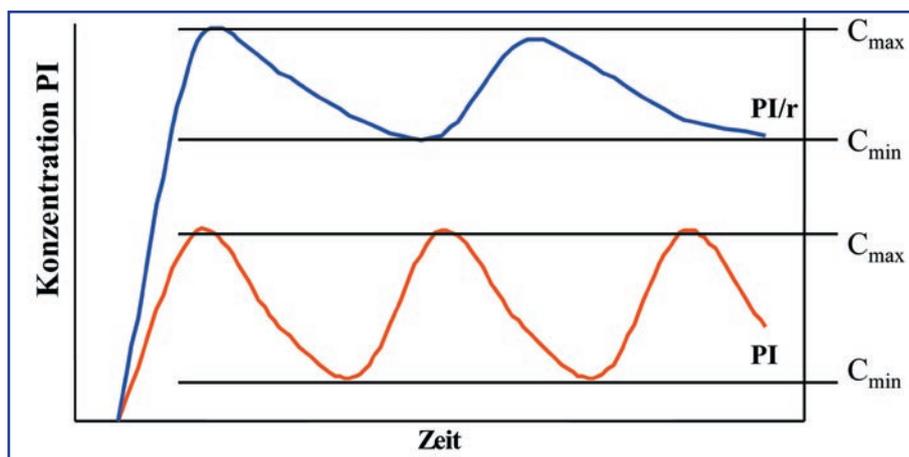


Abb. 1a: Plasmaspiegel von Proteaseinhibitoren mit und ohne Boostereffekt. Die Boostereffekte bewirkt bei gleicher Dosierung höhere Maximal- ( $C_{max}$ ) und höhere Minimalkonzentration ( $C_{min}$ )

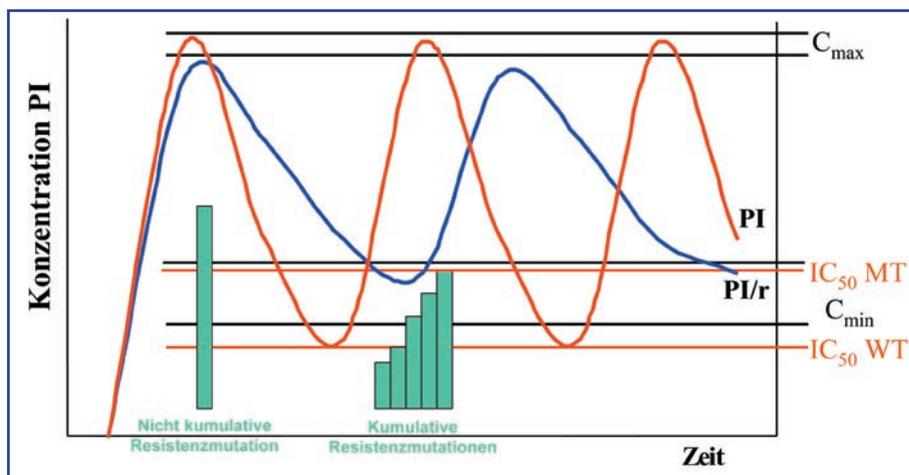


Abb. 1b: Plasmaspiegel von Proteaseinhibitoren mit und ohne Boostereffekt; angepasste Dosis. Die Boostereffekte bewirkt bei angepasster Dosierung geringere Spitzenspiegel ( $C_{max}$ ) und höhere Talspiegel ( $C_{min}$ ). Dosisabhängig können die Spiegel auch insgesamt angehoben werden. Dies führt zu relativ geringerer Toxizität bei erhöhter Wirksamkeit. Resistenz assoziierte Mutationen können einzeln starke Resistenz hervorrufen oder – wie bei den PI – erst durch Kumulation mehrerer Mutationen (grüne Balken). Die Anhebung der  $C_{min}$  durch die Boostereffekte zwingt das Virus mehr Mutationen zu erwerben.

Hälfte senkt. Das Verhältnis aus  $C_{min}$  zu  $IC_{50}$  wird auch inhibitorischer Quotient (IQ) genannt.

### Geboosterte PI bei Therapie-Naiven: Angewandte genetische Barriere oder darf's noch etwas mehr sein?

Da PI-Resistenz über die Anreicherung mehrerer Mutationen akkumuliert, gibt die Zahl der Resistenz-assoziierten Mutationen im Therapieversagen eine gewisse Information über die Ausprägung der Resistenz der Protease. Je mehr Mutationen das Virus benötigt, um klinisch relevant resistent zu werden, oder mit anderen Worten um mit seiner  $IC_{50}$  nahe an die  $C_{min}$  heranzukommen, desto länger wird die Akkumulation der notwendigen Mutationen dauern (Abb. 1b, Balken). Daher haben PI, und insbesondere geboosterte PI, eine hohe genetische Barriere zur Resistenz.

Dies liegt vermutlich nicht nur an der offensichtlich größeren Anzahl von notwendigen Mutationsgeschehnissen während der viralen Replikation, sondern vielmehr an der erhaltenen Unterdrückung der viralen Replikation während der Entstehungsphase der ersten Resistenzmutation, und ist in diesem Sinne Ausdruck der Potenz des PI/r. Folgt man diesem Gedanken, erscheint es vorstellbar, die Replikation so stark zu unterdrücken, dass die erste Resistenzmutation dem Virus nahezu keinen Vorteil mehr bringt. Dies gilt umso mehr, als dass Resistenzmutationen häufig mit Replikationsnachteilen für das Virus einhergehen. Man spricht in diesem Zusammenhang von einer Einbuße der viralen Fitness. Man stelle sich also vor, die Potenz eines PI kann so gesteigert werden, dass jede denkbare erste Mutation entweder zu geringe Resistenz vermittelt (so dass wegen des sehr hohen Plasmaspiegels kaum eine Senkung des inhibitorischen Quotienten verursacht wird) oder aber ausreichend starke Resistenz vermittelt, aber dabei eine so große Veränderung der Protease bewirkt, dass der mit der Resistenz einhergehende Verlust der viralen Fitness größer ist als der Vorteil der erworbenen Resistenz. Dann ist ohne zusätzliche Kompensation die resistente Variante dem Wildtyp unterlegen. Eine zweite kompensierende Mutation kann aber nahezu nicht entstehen, da sich die

erste Variante wegen ihres Nachteils gar nicht erst durchsetzt.

Diese Hypothese mag erklären, warum unter Einsatz geboosterter PI bei Therapie-Naiven das Therapieversagen nahezu ausschließlich ohne Entwicklung von PI-Resistenz erfolgt ist, wie es zuerst für LPV/r und mittlerweile auch für FPV/r gezeigt werden konnte. Die Zahl der Ausnahmen von dieser Regel ist derzeit trotz vieler Tausend Behandler weltweit äußerst gering (publiziert sind bisher nur zwei). Dies kann man durchaus als entscheidenden Durchbruch in der ART ansehen. Noch dazu war die Rate des Therapieversagens sowie die Rate der Resistenzentstehung gegenüber der Begleitmedikation im Vergleich zu den Studienarmen mit Nelfinavir (NFV) jeweils klar geringer. Der wahrscheinlichste Grund für das Fehlen von 3TC-Resistenz im Therapieversagen ist allerdings mangelnde Adhärenz. Dies legt den Gedanken nahe, dass das PI-Resistenz-freie Versagen unter PI/r ebenfalls maßgeblich mit Non-Adhärenz vergesellschaftet war. Leider stehen bis heute dazu keine Daten zu Plasmaspiegeln aus den betreffenden Studien zur Verfügung. Als Fazit aber bleiben die Fakten: ein Therapieversagen unter PI/r geht bei Therapie-Naiven nach gegenwärtiger Studienlage mit einer nie zuvor gesehenen geringen Rate an Resistenzen einher. Aus diesem Grund sind im Gegensatz zu jeder anderen First-line-Therapie die Therapieoptionen für die Folgetherapie nahezu uneingeschränkt, und das gerade auch wegen der geringen Rate an Resistenzentwicklung in der Begleitmedikation (Tab. 1).

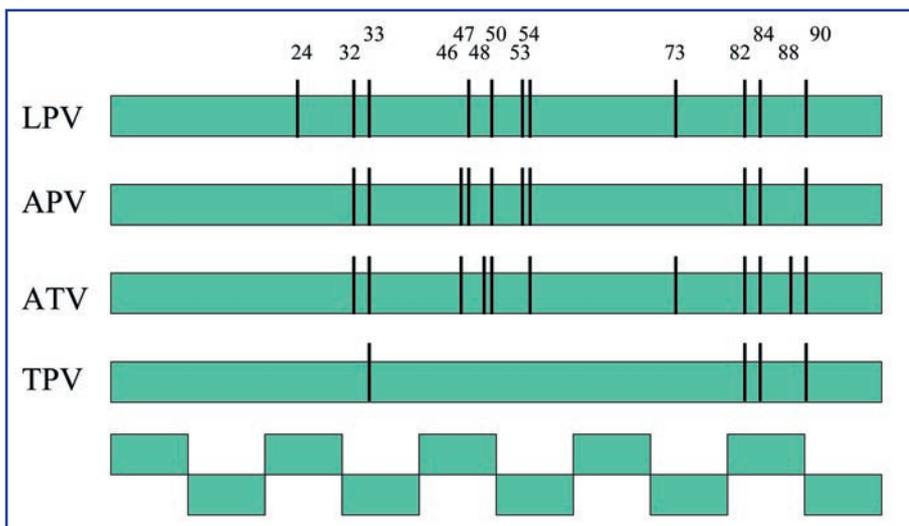
Wie eingangs schon angedeutet, ist das Boostern aber auch für andere PI durchaus ein adäquates Mittel zur Hebung und Stabilisierung der Plasmaspiegel. Nur für NFV und natürlich RTV sind keine nennenswerten Effekte beschrieben. Hingegen liegen durchaus umfangreiche Erfahrungen für den Einsatz von geboostertem Saquinavir (SQV) vor, wenn auch noch nicht für Therapie-Naive. Sicher lässt sich aber sagen, dass die Verträglichkeit von SQV/r hinreichend belegt als gut bezeichnet werden kann, und auch die Wirksamkeit in Therapie-Naiven wird sicher bald gezeigt werden. Für geboostertes Indinavir (IDV) gilt ähnliches, wobei das Nebenwirkungsprofil hinsichtlich der Nierensteinbildung bei hohen Spiegeln einen gewissen Respekt vor exzessivem Boostern vermittelt. Etwas steiniger ist der Weg für Atazanavir (ATV). Das liegt vor allem daran, dass die Substanz für Therapie-Naive keine Zulassung hat, ein Manko, das aus zwei Gründen äußerst seltsam anmutet. Zum einen hat ATV angesichts des innerhalb der Stoffklasse einzigartigen Lipid-Nebenwirkungsprofils offensichtliches Potential zur Vermeidung von typischer PI-spezifischer Langzeittoxizität.

### Resistenzen im ersten Therapieversagen – selektiv oder breit ins Kreuz

Zum anderen vermittelt die im Fall der Entstehung von primärer PI-Resistenz unter ATV häufig selektionierte 50L-Mutation nicht nur keinerlei Kreuzresistenz gegenüber anderen PI, sondern verstärkt sogar geringgradig deren Empfindlichkeit (Hypersuszeptibilität). Somit

First Line ART	Zu erwartende Resistenz	Folgeoptionen
2 NRTI + NNRTI	NNRTI + 184V + 0-2 TAMs	2 NRTI + PI/r
2 NRTI + PI	PI + 184V + 0-2 TAMs	2 NRTI + NNRTI / PI/r
2 NRTI + PI/r	184V	alle

**Tab. 1: Die zu erwartende Resistenz im ersten Therapieversagen ist nach dem Einsatz geboosterter PI am geringsten ausgeprägt.**



**Abb. 2: Resistenz-assoziierte Mutationen der neuen Proteaseinhibitoren. Auf eine Darstellung aller mutmaßlich beteiligten Mutationen wurde verzichtet. Stattdessen sollen die maßgeblichen Mutationen angezeigt sein. Es sei darauf hingewiesen, dass die hier genannten Mutationen in aller Regel mit einigen anderen zusammen auftreten und die entstehende Resistenz das Resultat aller vorhandener Mutationen ist. Klinische Interpretationen sollten unter Zuhilfenahme von geeigneten Systemen erfolgen.**

hat ATV das beste bekannte Profil primärer Resistenz aller PI. Ein ähnliches Profil hat nur NFV, das aber nur in ca. einem Viertel aller Fälle (bei Subtyp B) eine ebenfalls selektive, nur NFV-Resistenz vermittelnde Mutation 30N hervorruft. Zu einem kleinen Prozentsatz entsteht die Mutation 88S, die dann schon Kreuzresistenz zu ATV vermittelt. In den anderen fast drei Viertel entsteht die NFV-Resistenz überwiegend mittels bekannter und breiter Kreuzresistenz vermittelnder Mutationen wie 46I, 84V und 90M. Unter FPV/r – als geboostertem PI - ist noch kein Fall von Resistenzentwicklung im ersten Therapieversagen beschrieben worden. Es sei an dieser Stelle daher auf Mutationen verwiesen, die durch das wirkstoffgleiche APV hervorgerufen worden sind: 47V und 50V (Abb. 2). Beide Mutationen vermitteln Kreuzresistenz zu LPV/r. Unter LPV/r sind über fünf Jahre keine PI-Resistenzen beim ersten Therapieversagen beobachtet worden und in den beiden Fällen, die dann beschrieben wurden, ist eine Monotherapie mit LPV/r zum Zeitpunkt des Versagens nicht auszuschließen bzw. belegt. Während in einem Fall durchaus selektive LPV-Resistenz nachgewiesen wurde (mit dem Mutationen 32I, 46I und 47A), ging die Resistenz im zweiten Fall mit auch für RTV typischen Mutationen einher (33F, 54V, 82A). Für dieses Isolat sollte von eher breiter Kreuzresistenz ausgegangen werden. So kann wegen der

Seltenheit des Ereignisses primärer LPV-Resistenz noch nicht abgesehen werden, wie häufig selektive LPV-Resistenz entsteht.

### Kreuzresistenz

Während die gute Wirksamkeit von LPV/r im Wesentlichen auf dem Boostereffekt beruht, erweisen sich TPV/r und APV bzw. FPV/r schlicht als weniger kreuzresistent gegenüber aktuell vorkommenden Isolaten von PI-vorbehandelten Patienten. Außer den bereits genannten Mutationen sind an wesentlichen Mutationen für APV bzw. FPV/r 32I, 33F, 46I, 54V/M/L, 76V und vor allem auch 84V zu nennen (Abb. 2). Für LPV/r sind oft viele Mutationen genannt worden, aber etwas vereinfacht heben sich auch hier einige wenige Mutationen ab: 33F, 54V/T, 73S/C, 76V und vor allem jede Mutation an Position 82. Für TPV/r existieren noch wenige unabhängige Daten zur Kreuzresistenz. Im Wesentlichen aber gehen die Mutationen 33F, 82F/T/S/L, 84V und 90M auch mit TPV-Resistenz einher. Interessanterweise sprechen die Mutationen 48V (SQV-Resistenz) und 82A dagegen eher für die Empfindlichkeit gegenüber TPV, da sie vermehrt in hypersuszeptiblen Isolaten gefunden wurden. Schwieriger ist die Situation nach Studien über phänotypische Kreuzresistenz in klinischen Isolaten für ATV, dessen Vorteile daher in anderen Bereichen liegen sollten als in einer recht breiten Wirksamkeit in der Salvage-The-

rapie. Dennoch hat sich ATV/r im direkten klinischen Vergleich als gleichwertig zu LPV/r in vorbehandelten Patienten erwiesen. So stellt sich die Frage, wie groß der Unterschied in der Potenz sein mag im Vergleich zum ungeboosterten Einsatz. Im letzten Jahr gab es zudem einige Fallbeschreibungen, bei denen Viren von massiv mit PI vorbehandelten Patienten sich unerwarteterweise phänotypisch empfindlich gegenüber ATV und SQV erwiesen. Dies ließ sich auf eine neue Mutation 76V in der Protease zurückführen, die vor allem durch LPV/r hervorgerufen zu werden scheint. Bei Vorliegen dieser Mutation liegt sehr häufig eine erhebliche Steigerung der Empfindlichkeit gegenüber ATV und SQV (Resensitivierung) vor, die sich klinisch auch nutzen lässt, wie in einigen sehr eindrucksvollen Fallbeispielen gezeigt werden konnte. Gegenwärtig laufen ausführliche Analysen über die durchaus komplexen genetischen Hintergründe und die Nachhaltigkeit des klinischen Effekts der neuen Mutation.

Möglicherweise hat das Vorhandensein dieser bis dato unbekanntes Mutation das Ansprechen in den klinischen Studien unter ATV/r günstig beeinflusst. Sicher aber lässt sich an dieser Stelle sagen, dass gerade in der Situation zu erwartender starker Resistenz und dem geplanten Einsatz neuer Substanzen davon auszugehen ist, dass phänotypische Resistenzanalysen sinnvoll sind. Nur durch eine funktionelle Analyse ist der Situation mit in der Regel alles andere als umfassenden Informationen hinsichtlich der zu erwartenden Resistenz gegenüber einer neuen Substanz gerecht zu werden.

### Fazit:

Die in den letzten Jahren zugelassenen PI sind hoch potent und oft in ihren Kreuzresistenzprofilen vielversprechend. Insbesondere aber hat die Verbesserung der Pharmakodynamik durch die Boosterung maßgeblich zu Anhebung der Potenz beigetragen. Dies hat insbesondere die Resistenzentwicklung beim Einsatz in der First-line-Therapie erheblich verringert. Daher bieten sich auch für einige ältere PI möglicherweise wieder neue Optionen.

*Literatur bei Verfasser · Dr. Hauke Walter  
National Referenzzentrum für Retroviren  
Universität Erlangen-Nürnberg · Schlossgarten 4  
91054 Erlangen · Fax: ++49 (0) 9131/8526485  
e-mail: Hauke.Walter@viro.med.uni-erlangen.de*