

Prof. Matthias Stoll

# Resistenz gegen Enfuvirtid aus der Sicht des Kliniklers

**Hintergrund** – Enfuvirtid ist ein wichtiger Baustein einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei vorbehandelten Patienten. Die Entwicklung einer Resistenz lässt sich durch die Kombination mit weiteren wirksamen Substanzen nachhaltig verzögern bzw. verhindern. Treten Resistenzen auf, so liegen die genotypischen Veränderungen in einem eng umgrenzten Bereich des gp41. Diese Resistenz muss das Virus vermutlich regelhaft mit einer Reduktion der viralen Fitness erkaufen. Der beobachtete klinische Vorteil einer Enfuvirtid-Therapie trotz Resistenz geht auf eine eingeschränkte virale Fitness und pleiotrope Effekte zurück. Beim Absetzen von Enfuvirtid verschwindet die Resistenz schon nach kurzer Zeit aus der Zirkulation. Aus diesem Grund ist ein „Recycling“ der Substanz im weiteren Verlauf einer Salvage Therapie eine möglicherweise rationale Option.

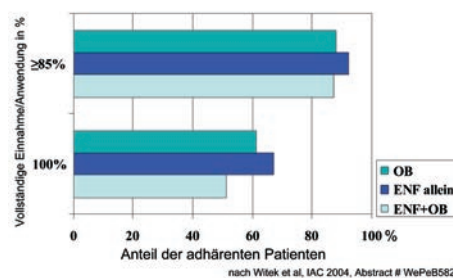
Enfuvirtid (Fuzeon®) ist der erste und derzeit einzige zugelassene Vertreter der Fusionsinhibitoren. Die Substanz bindet im Bereich der HR1-Domäne an gp41 und verhindert eine Konformationsänderung des Moleküls. Auf diesem Wege inhibiert Enfuvirtid in therapeutischer Dosierung spezifisch HIV-1 und ist sowohl gegen CXCR4- als auch gegen CCR5- und dualtrope Virusisolate wirksam, nicht jedoch gegen HIV-2. Zu antiretroviralen Medikamenten anderer Substanzklassen findet sich aufgrund des eigenständigen Funktionsmechanismus keine Kreuzresistenz. Es besteht eine synergistische Wirkung von Enfuvirtid in vitro u.a. mit Nukleosidanaloga, NNRTI, Proteasehemmern und CCR5-Inhibitoren.

## Vorteil: Keine Interaktionen

Enfuvirtid muss – als Peptid – parenteral verabreicht werden. Standarddosierung ist die zweimal tägliche Gabe von 90 mg subcutan. Als Peptid wird Enfuvirtid nicht über das Cytochrom P450 System (CYP450) abgebaut und es bestehen keine Interaktionspotenziale für dieses besonders wichtige Enzymsystem. Im Gegensatz zu den Proteaseinhibitoren und Reversen Transkriptasehemmern wirkt Enfuvirtid außerhalb der Zelle und des HI-Virus. Das hat den Vorteil, dass Transportmechanismen und zelluläre Effluxmechanismen keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Enfuvirtid haben.

## Günstig: Aktiver Partner

Die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde in mehreren multi-zentrischen, kontrollierten, internatio-



**Abb. 1:** In der klinischen Anwendung ist die Adhärenz wesentlich für die Resistenzentwicklung. Die Subcutangabe von Enfuvirtid zeigte eine vergleichbare Adhärenz zur Tabletteneinnahme der „optimized Background“ (OB) Therapie (ENF: Enfuvirtid)

nen Studien belegt. An den TORO-, RESIST- und POWER-Studien hatten Patienten mit virologisch versagender HAART teilgenommen, die intensiv mit antiretroviralen Substanzen aus den drei weiteren verfügbaren Klassen (nRTI, NNRTI und PI) vorbehandelt waren. Dabei zeigte sich, dass die Wirksamkeit am besten ist, wenn Enfuvirtid noch weitere virologisch wirksame Partner in einer „Optimized Background“ (OB) Therapie zur Seite hatte.

Die Adhärenz der Patienten in den TORO-Studien war nicht schlechter als für die Tabletten oder Kapseln der Begleittherapie, obwohl die parenterale Gabe von Enfuvirtid als Subkutanspritze umständlich ist und Lokalreaktionen bei der großen Mehrzahl der Patienten auftraten. Ein Grund dafür mag sein, dass systemische Nebenwirkungen unter Enfuvirtid vergleichsweise seltener auftraten.

## Resistenzentwicklung

Wenn Viren auf antivirale Wirkstoffe nicht ansprechen, ohne in ihrem Wirt schon vorher Kontakt zu diesen gehabt zu haben, spricht man von „primärer“ Resistenz. Dieses Problem hat in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung erhalten, seit man beobachtet hat, dass Primärresistenzen gegen nRTI, NNRTI und PI mit steigender Tendenz bei über 10% der nicht vorbehandelten HIV-Infizierten vorliegen. Gegen Enfuvirtid sind primäre Resistenzen sehr selten.

Sekundäre Resistenz bezeichnet dagegen das Auftreten von Viren, die unter antiviraler Behandlung gegen die eingesetzten Wirkstoffe unempfindlich werden. Sie entstehen beim HI-Virus durch Veränderungen im genetischen Code im Bereich der Zielstrukturen der antiretroviralen Medikamente.

Dadurch können sich diese so verändern, dass die Medikamente dort schlechter binden oder nicht mehr hemmend wirksam werden können.

## Schlüsselmutationen

Unter einer Monotherapie mit Enfuvirtid kann sich eine solche Resistenz sehr schnell manifestieren, weil bereits der Austausch einer einzelnen Aminosäure in einem umschriebenen Bereich in der HR1-Domäne des gp41 dafür ausreichen kann.

Insbesondere die dort liegenden zehn Aminosäuren an Position 36-45 (als Buchstabenfolge abgekürzt: „GI-VQQQNLL“) sind für die funktionelle Bindung besonders wichtig.

Die Schlüsselmutationen mit einem Austausch der Aminosäuren 38 (V38A, also GIAQQQNNLL statt GIVQQQNNLL) und 43 (N43D, GIVQQQNDLL statt GIVQQQNNLL) waren bei virologischem Versagen bei über 90% der Patienten in den TORO-Studien vorhanden.

Andere Mutation in diesem Bereich führen häufig nur zu teilweiser („intermediärer“) Resistenz. Trat allerdings mehr als eine Aminosäuresubstitution im Bereich 36-45 auf, bestand praktisch immer high-level Resistenz gegenüber Enfuvirtid. Allerdings ist die Angelegenheit in Wirklichkeit komplizierter, weil die Betrachtung nur dieser 10 Aminosäuren der HR1-Domäne nicht alle Aspekte berücksichtigt. Das HR1 bindet nämlich mit dieser Sequenz an eine andere Domäne im gp41, das HR2. Offensichtlich gibt es unterschiedliche Wildtyp-HIV-Viren (Polymorphismen), die trotz einer von „GIVQQQNNLL“ im HR1 verschiedenen Sequenz keine Resistenz gegen Enfuvirtid haben, weil diese Viren nämlich auch dazu passende Veränderungen im HR2 aufweisen. Aber auch beim Vorliegen solcher Varianten war das neue Auftreten von genotypischen Veränderungen in der Aminosäuresequenz 36-45 unter Therapie mit Enfuvirtid mit einer Resistenzentwicklung verbunden. Doch nicht nur virale, sondern auch wirtsseitige genetische Faktoren können Einfluss auf die Wirksamkeit von Enfuvirtid haben. So haben einige Menschen einen funktionslosen CCR5-Rezeptor ( $\Delta 32$ -CCR5). Dadurch wird die Annäherung von HIV an die Zielzelle schwieriger – das Virus bietet Enfuvirtid eine längere Zeit Möglichkeit an gp41 zu binden. In der Tat wirkte Enfuvirtid bei Vorliegen der  $\Delta 32$ -CCR5-Variante stärker antiviral.

## Resistenz ist nicht alles

Resistenz ist das Schreckgespenst in der antiretroviralen Therapie. Von anderen antiretroviralen Substanzen wissen wir, dass eine einmal aufgetretene Resistenz, obwohl sie nach Umstellung der Therapie scheinbar wieder verschwindet und selbst mit den empfindlichsten Labormethoden nicht mehr nachweisbar ist, trotzdem in ruhenden Zellen auf Dauer konserviert werden kann. Von dort ist das resistente Virus sofort wieder abrufbar, wenn mit dem vermeintlich

wieder wirksam gewordenen Medikament erneut behandelt wird. Gilt also im Prinzip immer: „Einmal resistent – immer resistent“?

## Enfuvirtid-Recycling

Es gibt eine Reihe von Gründen, die dafür sprechen, dass diese Regel für die Resistenz von HIV gegen den Fusionsinhibitor Enfuvirtid nicht (vollständig) gilt: Die unter Enfuvirtid selektierten Resistenzen verschwanden recht schnell im Laufe von Wochen bis Monaten, nachdem die Substanz abgesetzt wurde. Wurde Enfuvirtid dann wieder eingesetzt, war es auch wieder wirksam. Möglicherweise ist die Enfuvirtid-Resistenz aus zwei Gründen schlechter zu konservieren: (A) Das mutierte Virus ist weniger aggressiv (geringere virale Fitness) und kann sich weniger gut vermehren. (B) Enfuvirtid wird bisher bei intensiv vorbehandelten Patienten eingesetzt, bei denen nach jahrelangem Verlauf immer weniger ruhende Zielzellen für die Konservierung von neuen (resistenten) Virusvarianten in Form von proviraler DNA zur Verfügung stehen.

## Pleiotrope Effekte

Einige Untersuchungen belegen die verminderte virale Fitness von Enfuvirtid-resistenten Viren. Diese ist bei Untersuchungen auf Zellkulturebene („in vitro“) bisher umstritten. In der klinischen Erfahrung („in vivo“) ist das Ergebnis eindeutiger: Die resistenten Viren verschwanden nach dem Absetzen von Enfuvirtid sehr rasch wieder. Die Patienten profitierten außerdem immunologisch (Anstieg der CD4<sup>+</sup>T-Zellen) oder klinisch von der Fortführung einer virologisch versagenden Enfuvirtid-Therapie. Möglicherweise liegt dieser Beobachtung nicht nur die Verminderung der viralen Fitness zu Grunde, sondern auch andere bei einer HIV-Infektion günstige Effekte. So wirkt Enfuvirtid einerseits modulierend auf die bei der HIV-Infektion gesteigerte Immunaktivierung und verschiebt andererseits den klinisch ungünstigeren Tropismus für Lymphozyten in Richtung zu dem günstigeren für Makrophagen. ■

Prof. Dr. med. Matthias Stoll  
Abteilung Klinische Immunologie  
Zentrum Innere Medizin  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl Neuberg Str. 1 · D-30625 Hannover  
Email: [stoll.matthias@mh-hannover.de](mailto:stoll.matthias@mh-hannover.de)

## Literatur

- Barretina J, Blanco J, Bonjoch A, et al. Immunological and virological study of enfuvirtide-treated HIV-positive patients. *AIDS* 2004; 18: 1673-82
- Cooper D, Hicks C, Cahn P, et al. 24-Week RESIST study analyses: the efficacy of tipranavir/ritonavir (TPV/r) is superior to lopinavir/ritonavir (LPV/r), and the TPV/r treatment response is enhanced by inclusion of genotypically active antiretrovirals in the optimized background regimen (OBR) 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2005 Feb 22-25; Boston
- Katlama C, Carvalho MT, Cooper D et al. TMC114/r outperforms investigator-selected PI(s) in 3-class-experienced patients: week 24 primary analysis of POWER 1 (TMC114-C213), International AIDS Conference (IAS) Rio de Janeiro, Brazil, July 24-27, 2005
- Lalezari J, Henry M, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003;348:2175-85
- Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003;348:2186-95
- Montaner J, Chung J, Guimaraes D, et al. A treatment staging proposal derived from a post hoc analysis of the 48 week results from the TORO studies Abstract no. TuPeB4483. 15th International AIDS Conference; 2004 Jul 11-16; Bangkok
- Poveda E, Briz V, Soriano V. Enfuvirtide the first inhibitor to treat HIV infection. *AIDS Rev* 2005; 7: 139-147
- Reeves J, Gallo S, Ahmad N, et al. Sensitivity of HIV-1 to entry inhibitors correlates with envelope/coreceptor affinity, receptor density, and fusion kinetics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:16249-54
- Sista P, Melby T, Davison D, et al. Characterization of determinants of genotypic and phenotypic resistance to enfuvirtide in baseline and on-treatment HIV-1 isolates. *AIDS* 2004;18:1787-94
- Thompson M, True A, Chiu Y, et al. Pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic and safety assessment of QD versus BID dosing with enfuvirtide (ENF) in HIV-infected subjects. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2004 Oct 30-Nov 2; Washington, DC
- Walmsley S, Henry K, Katlama C, et al. Lack of influence of gp41 antibodies that cross-react with enfuvirtide on the efficacy and safety of enfuvirtide in TORO 1 and TORO 2 phase III trials [abstract no. 558]. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2003 Feb 10-14; Boston
- Witek J, Rockstroh J, Donatucci L, et al. Adherence to enfuvirtide and to background antiretroviral therapy over 48 weeks and its impact on treatment efficacy Abstract no. WePeB5822. 15th International AIDS Conference; 2004 Jul 11-16; Bangkok