

GEORG BEHRENS, HANNOVER

Duale Therapien

Aktuelle Daten – Stellenwert – Praktische Aspekte

Nach ersten Misserfolgen haben duale Therapiestrategien gezeigt, dass sie auch in der Firstline eingesetzt werden können. Vorsicht ist allerdings bei hoher Ausgangsviruslast geboten. Hier waren Resistenz-Entwicklungen häufiger als bei Triple-Therapie.

Nukleosidale Reversetranskriptase-Inhibitoren (NRTI) sind seit Beginn der HIV-Therapie fester Bestandteil antiretroviraler Kombinationen (ART), und Medikamente wie 3TC oder FTC gehören in jede erfolgreiche Erstlinientherapie. Beim Fußball würde man wohl analog von den „Leistungsträgern“ der Mannschaft sprechen. Das aus gutem Grund: NRTI haben eine hohe antivirale Wirksamkeit, brauchen meist nur einmal täglich eingenommen werden und haben ein vergleichbar geringes Interaktionspotential. Spätestens jedoch seitdem wir Nebenwirkungen wie Lipoatrophie beobachtet haben, versucht man in Therapiestudien zu belegen, dass eine ART auch ohne NRTI erfolgreich sein kann. Duale Therapien setzen, anders als die klassische „Triple-Therapie“, nur zwei Substanzen ein, blockieren aber dennoch zwei Angriffspunkte des HIV-Replikationszyklus. Minimalistischer sind nur noch Monotherapien mit Proteaseinhibitoren (PI), die aber bei therapie-naiven Patienten keinen Stellenwert erlangt haben. Selbst bei avirämischen Patienten unter ART sind sie nach den klassischen Kriterien des antiretroviralen Therapieansprechens etwas unterlegen. Andererseits entstehen im Falle des virologischen Versagens unter PI-Monotherapie keine Mutationen.

ALLER ANFANG IST SCHWER

Die SECOND LINE Studie¹ war der pragmatische Ansatz, auf das virolo-

gische Versagen einer Erstlinientherapie mit 2 NRTI + 1 NNRTI mit dem Wechsel auf eine duale Therapie mit einem PI/r (Lopinavir/r) + Integraseinhibitor (Raltegravir) zu reagieren. Die Ergebnisse der Studie sprechen dafür, dass diese „blinde“ Umstellung eine genotypische Resistenztestung entbehrlich macht und diese NRTI-freie Kombination eine attraktive Strategie für Regionen mit begrenzten Ressourcen und ohne Resistenztestung darstellt. Die antivirale „Nagelprobe“ einer ART erfolgte aber in SECOND LINE nicht, nämlich die Behandlung von therapie-naiven Patienten mit hohen Viruslasten.

VIELE NIETEN

Lange zurück liegt die Studie 006, in der Indinavir + Efavirenz nicht überzeugte.² Viele Jahre sind vergangen, seit die Kombination Lopinavir/r + Efavirenz (ACTG 5142) im virologischen Versagen sogar Resistenzen gegen den PI hinterließ.³ Danach wurden die Versuche dualer Therapien zaghafter, d.h. die Studien kleiner. Darunavir + Raltegravir versagte in einer einarmigen Pilotstudie vor allem bei Patienten mit einer Viruslast über 100.000 Kopien/ml überraschend häufig, später auch in der RADAR Studie⁴, sodass selbst die ermunternden Ergebnisse der PROGRESS Studie (Lopinavir/r + Raltegravir) wieder bezweifelt wurden.⁵ Vorsichtige Versuche mit Atazanavir ohne Ritonavir, dafür aber mit Raltegravir (SPARTAN) über 24 Wochen⁶ oder Atazanavir/r +

Maraviroc (A4001078) blieben ebenfalls auf der Strecke⁷, sei es aufgrund der unzureichenden antiviralen Wirksamkeit oder ausgeprägter Hyperbilirubinämien (Abb. 1).

Die MODERN-Studie versuchte es mit Darunavir/r + Maraviroc im Vergleich zu klassischen Triple-Therapie bei therapie-naiven Patienten und schaffte es nicht einmal bis zum geplanten Studienende: Die duale Therapie war schon frühzeitig unterlegen, die Studie wurde abgebrochen. Weitere Versuche kleinerer Studien, den Verzicht auf NRTIs als schadenfrei oder gar vorteilhaft zu beschreiben, scheiterten. So gilt bis heute, dass NRTIs wie Abacavir, Tenofovir, Emtricitabin und Lamivudin in der Erstlinientherapie gesetzt sind wie Philipp Lahm beim FC Bayern München in der Mannschaft, die zum Spielbeginn aufläuft.

EUROPÄISCHES NETZWERK AM START

Die NEAT 001-Studie⁸ ist eine randomisierte, offene, multizentrische, zweiar-mige Phase-3-Studie mit einem Nicht-Unterlegenheitsdesign. ART-naive Patienten mit einer Viruslast >1.000 Kopien/ml und Helferzellen <500/µl erhielten entweder Darunavir 800 mg + 100 mg Ritonavir QD zusammen mit Raltegravir 400 mg BID oder Darunavir 800 mg + 100 mg Ritonavir QD + Tenofovir/Emtricitabin QD. Die Studie wurde im Netzwerk NEAT europäischer Wissenschaftler zur Therapieoptimierung konzipiert

und durchgeführt. Sie ist der erfolgreiche Auftakt, eine Konkurrenz auf Augenhöhe mit vergleichbaren internationalen Initiativen zu werden.

Die Studie lief über 96 Wochen und hatte ein virologisches Versagen oder das Auftreten klinischer Komplikationen als primären Endpunkt. Etwas mehr als 400 Patienten wurden in jeden Arm randomisiert, knapp 90% davon waren männlich. Zwischen 32% und 36% der Patienten hatten eine Viruslast über 100.000 Kopien/ml, die mediane Helferzellzahl betrug rund 330 Zellen/ μ l, ca. 15% in beiden Armen hatten Helferzellen <200/ μ l.

ENDLICH ERFOLG?

Zu Woche 96 hatten im Raltegravir + Darunavir-Arm 17,4% und im klassischen Triple-Therapiearm 13,7% den primären Studienendpunkt erreicht. Damit war auch unter statistischen Gesichtspunkten die Nichtunterlegenheit der dualen Therapie gezeigt. In der uns geläufigeren Auswertung der Ergebnisse hatten 93% der Patienten unter der klassischen Triple-Therapie versus 89% unter dualer Therapie eine Viruslast <50 Kopien/ml. Der Helferzellanstieg war in beiden Gruppen mit ca. 260 Zellen/ml nahezu identisch. Also doch ein klares Unentschieden zwischen dualer Strategie und klassischer Triple-Therapie, oder steht noch mehr im Spielbericht, von dem der Zuschauer auf den Rängen nichts mitbekommen hat?

Stratifiziert man alle Teilnehmer anhand ihrer Ausgangsviruslast (Abb. 2), erreichten immerhin 36% der Patienten mit einer Viruslast >100.000 Kopien/ml den primären Therapieendpunkt nicht. Auch in der klassischen Triple-Therapie mit Darunavir/r betrug diese Rate 27%. Bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von <100.000 Kopien/ μ l erreichten jeweils 7% in beiden Armen nicht das The-

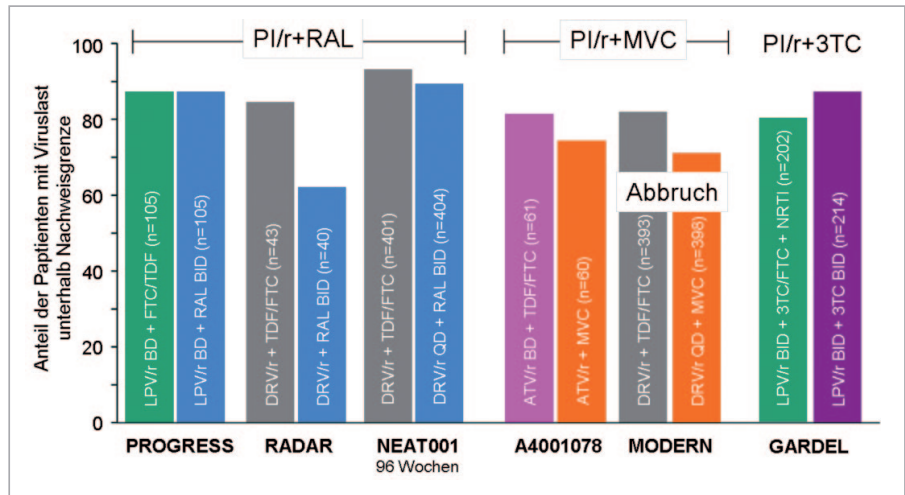


Abb. 1 Auswahl von Studien zur Effektivität dualer Therapien zur Woche 48

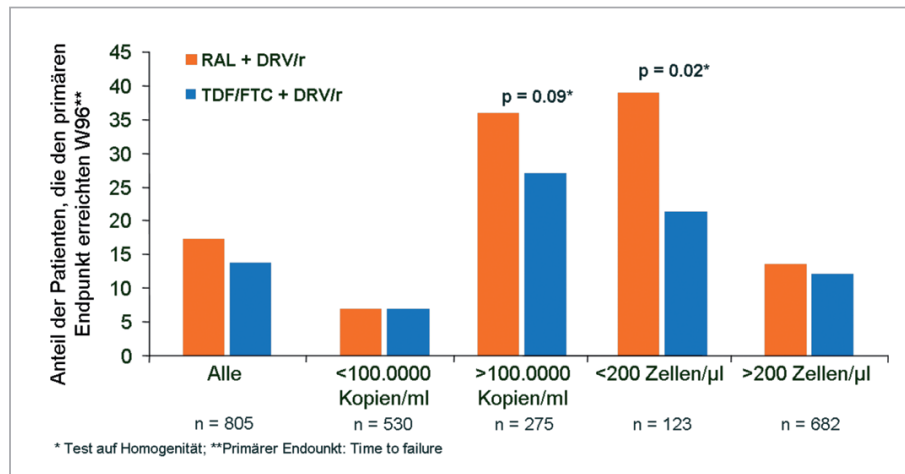


Abb. 2 NEAT 001: Virologisches Versagen nach Ausgangsviruslast und CD4 Zellzahl

rapieziel. Das tendenziell schlechtere Abschneiden der dualen Therapie wird noch deutlicher, wenn man lediglich die Patienten mit <200 Helferzellen/ μ l bei Therapiebeginn berücksichtigt, auch wenn hier die Patientenzahl auf nur 123 fällt. Hier erreichten unter der dualen Therapie nur sechs von zehn Patienten das primäre Therapieziel (39%) im Vergleich zu acht von zehn Patienten (21,3%) im Triple-Arm. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant.

MEHR RESISTENZEN

Ein protokolldefiniertes virologisches Versagen wurde bei 66 Patienten im Dualtherapie-Arm und 52 Patienten im

Tripletherapie-Arm beobachtet. Eine Genotypisierung war vorgesehen, wenn die Viruslast >500 Kopien/ml zur oder nach Woche 32 war. Diese erfolgte bei 28 von 36 Patienten in der Dualtherapie-Gruppe. Bei 5 Patienten fand sich eine Mutation (N155H), die mit einer Resistenz gegen Raltegravir vergesellschaftet ist. Im Arm mit der klassischen Triple-Therapie wurde eine Genotypisierung bei 13 von 15 Patienten durchgeführt, jedoch ohne dass relevante Resistenzmutationen detektiert wurden (Abb. 3). Die Viruslast beim Therapieversagen lag also bei über 50% der Patienten mit der Dualtherapie >500 Kopien/ml, unter der klassischen Triple-Therapie aber bei lediglich 30%

	RAL + DRV/r n=401	TDF/FTC + DRV/r n=404
Protokolldefiniertes virologisches Versagen (PDVV), n	66	52
Anzahl der PDVV, die Kriterien für für Genotypisierung erfüllen (HIV-RNA >500 Kopien/ml \geq W32)	36	15
Genotypisierung erfolgt	28/36	13/15
Hauptmutationen	5	0
NRTI	1 (K65R)	0
PI	0	0
INI	5 (N155H)	-

Abb. 3 NEAT 001: Therapieassoziierte Resistenzmutationen waren häufiger in der RAL + DVR/r Gruppe

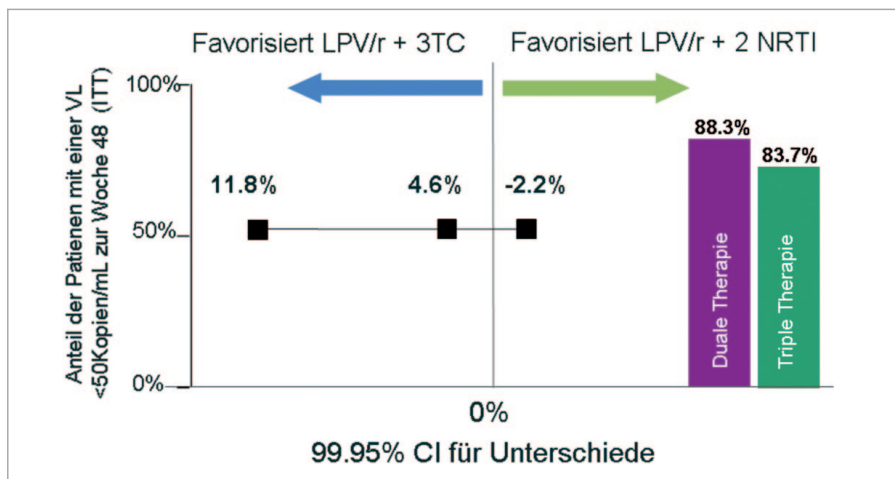


Abb. 4 GARDEL: Duale Therapie mit LPV/r + 3TC hat vergleichbare Effektivität wie Triple-Therapie

der Patienten. Von den fünf Patienten mit einer Resistenzentwicklung gegen den Integraseinhibitor hatten vier Patienten eine Ausgangsviruslast von über 500.000 Kopien/ml.

CAVE HOHE VIRUSLAST!

Hinsichtlich der Sicherheit und Tolerabilität ergaben sich zwischen den beiden Therapiearmen keine signifikanten Unterschiede. Patienten unter Dualtherapie hatten etwas höhere Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte, der Abfall der errechneten Kreatinin-clearance war in der Triple-Therapie mit -3,8 ml/min zur Woche 96 im Vergleich zu +0,9 ml/min im dualen Therapiearm ausgeprägter. Fazit: Die Studie zeigt die Nicht-Untergleichheit der dualen Therapie. Beim

Fußball würde man wohl von einem Unentschieden sprechen. Aber für Patienten mit hoher Viruslast finden sich Hinweise für eine schlechtere Wirkung der dualen Therapie und ein höheres Risiko der Selektion von Resistenzmutationen. Mit anderen Worten: mehr Verletzungen, Fouls und gelbe Karten im Team „duale Therapie“.

DUALE THERAPIE MIT 3TC

In der Gardel-Studie⁹ wurden 214 Patienten ohne vorherige HIV-Therapie auf Lopinavir/r + 3TC BID oder eine Standardtherapie aus 3TC oder FTC BID + Lopinavir/r BID + 1 NRTI (n=202) randomisiert und für 48 Wochen beobachtet. 43% der Patienten hatten eine Viruslast >100.000 Kopien/ml, 20% eine CD4-

Zahl <200/µl. Im dualen Therapiearm erreichten 88,3% der Patienten eine Viruslast <50 Kopien/ml im Vergleich zu 83,7% im klassischen Triple-Therapie-Arm. In diesem Arm war auch die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen mit 4,9% signifikant höher als im Vergleichsarm mit nur 0,9%. Statistisch war die duale Therapie nicht unterlegen. In den Worten der Fußballfans: Der Außenseiter hat ein Unentschieden erreicht. Wieder finden wir im Spielbericht einige interessante Details. Das virologische Ansprechen bei Patienten mit >100.000 Kopien/ml zu Beginn war im dualen Therapiearm mit 87,2% etwas besser als in der klassischen Triple-Therapie mit 77,9% (Abb. 4). Im Falle eines Therapieversagens traten in der dualen Therapie aber bei zwei Patienten M184V-Mutationen bis zur 48. Woche auf, in der klassischen Triple-Therapie mit Lopinavir/r zeigten sich keine Resistenzmutationen.

TRIPLE BLEIBT STANDARD

Wohin führen uns diese Studien? Wenn wir im Bild mit Philipp Lahm als Analog für einen NRTI und der auflaufenden Mannschaft des FC Bayern München bleiben, werden auch nach der NEAT 001 Studie in der Erstlinientherapie in aller Regel NRTIs dabei sein. Falls aber Philipp Lahm verletzt ist (Resistenzmutation), der sonst umgängliche Lahm plötzlich andere Spieler beleidigt und tritt (Nebenwirkungen verursacht), er eine Gelbsperre hat (oder diese ihm droht) bzw. er für ein späteres Spiel geschont werden soll, kann man auf ihn verzichten (bzw. auswechseln), d.h. dann ist eine duale Therapie durchaus möglich. Spielt der FC Bayern München aber gegen Real Madrid und muss von Anfang an mit Angriffsfußball des Gegners rechnen (=hohe Viruslast), wird Philipp Lahm wieder beim Anpfiff dabei sein.

DUAL GUTE RESERVE

Und Gardel? Lopinavir/r hat in Europa keine Lizenz für die einmal tägliche Therapie, sein Nebenwirkungsprofil ist im Vergleich zu anderen PIs ungünstiger. 3TC wurde in der Gardel-Studie zweimal täglich gegeben, im der Triple-Therapie erhielten viele Patienten AZT, was die erhöhten Abbruchraten erklärt. Das insgesamt sehr gute Abschneiden beider Therapiearme (>80%) ist vielleicht auf die wenigen Patienten mit niedrigen Helferzellen zurückzuführen, und mit 48 Wochen wurde – streng genommen – erst eine Halbzeit gespielt. Apropos Fußball: Vielleicht ist 3TC (oder FTC) das noch bessere Analog zu Philipp Lahm: Verlässlich, umgänglich, effektiv, skandalfrei, ausdauernd, auf vielen Positionen einsetzbar und teamfähig, mit großer Spielerfahrung auch auf internationaler Bühne etc. Kurzum, solch einen Spieler möchte jeder Trainer in seinem Team haben, vielleicht im Zusammenspiel mit Atazanavir/r oder Darunavir/r. Aus dem Fußball wissen wir auch, dass selbst wenn nach längerer Spielzeit schon Spieler vom Platz gestellt wurden (Nebenwirkungen etc.), eine Mannschaft trotz Unterzahl (duale Therapie) Spiele gut über die Zeit bringen und gewinnen kann – vor allem, wenn Philipp Lahm auf dem Platz bleibt...

Duale Therapien haben es mit qualitativ guten und aussagekräftigen Studien in die Liga der erstzunehmenden Strategien geschafft. Ihre Grenzen sind nach diesen Studien vielleicht besser erkennbar als ihr Potential. Der Verzicht auf NRTIs allein ist noch kein Gewinn, denn nur einige Patienten tragen das Risiko, relevante Nebenwirkungen unter z.B. Abacavir oder Tenofovir zu entwickeln. Darüber hinaus sind tablettenarme Erstlinientherapien heute eher die Regel als die Ausnahme. Dennoch bleibt unser Interesse, (in Studien) das Minimum einer ART aus-

zuloten, nicht zuletzt motiviert durch die Daten der PI-Monotherapien oder der erfolgreichen Reduktion von Efavirenz von 600 mg auf 400 mg in einer Studie.¹⁰

DUAL IN DER ZUKUNFT?

Das Training neuer dualer Therapiestrategien läuft schon. Weitere Spieltermine sind bereits angesetzt: Die dualen Kombinationen lang-wirksamer Medikamente zur i.m. Injektion, z.B. neue Formulierungen von Dolutegravir zusammen mit Rilpivirin (Latte II), sind attraktive Strategien für Therapie und Prävention. Wir können also gespannt sein, wie sich die Teams um die Trainer entwickeln, welche Spielerkombinationen die Stars von morgen werden und wo neue Talente aus der eigenen Nachwuchsarbeit in die erste Mannschaft aufsteigen. Irgendwann stellt auch Philipp Lahm seine Profikarriere ein oder verliert seinen Marktwert. Vielleicht spielt er dann als Generikum in einem „All Star“-Team für einen guten Zweck...

*Prof. Dr. med. Georg Behrens
Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Immunologie und Rheumatologie
OE6830
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
E-Mail: Behrens.Georg@mh-hannover.de*

¹ SECOND-LINE Study Group, Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, Nwizu C, Losso MH, Mohapi L, Martin A, Kerr S, Sohn AH, Tepler H, Van de Steen O, Molina JM, Emery S, Cooper DA. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2013;381(9883):2091-9. PubMed.

² Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, Stryker R, Johnson P, Labriola DF, Farina D, Manion DJ, Ruiz NM. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med*. 1999;341(25):1865-73.

³ Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, Garren KW, George T, Rooney JF, Brizz B, Lalloo UG, Murphy RL, Swindells S, Havir D, Mellors JW; AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008; 358(20):2095-106.

⁴ Bedimo R, Drechsler H, Cutrell J, Jain M, Tebas P, Maalouf N. RADAR study: week 48 safety and efficacy of raltegravir combined with boosted darunavir compared to tenofovir/emtricitabine combined with boosted darunavir in antiretroviral-naïve patients. Impact on bone health. IAS 2013; Poster WEPE512.

⁵ Reyes J, Lawal A, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Tian M, Fredrick LM, Podsadecki TJ, Nilius AM. Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: the progress study, 48-week results. *HIV Clin Trials*. 2011;12(5):255-67.

⁶ Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, Molina JM, McDonald C, Raffi F, Benetucci J, Mancini M, Yang R, Wirtz V, Percival L, Zhang J, Zhu L, Arkan D, Farajallah A, Nguyen BY, Leavitt R, McGrath D, Lataillade M, The Spartan Study Team. A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naïve HIV-infected patients: SPARTAN study results. *HIV Clin Trials*. 2012; 13(3):119-30.

⁷ Mills A, Mildvan D, Podzamczar D, Fätkenheuer G, Leal M, Than S, Valluri SR, Craig C, McFadyen L, Vourvahis M, Heera J, Valdez H, Rinehart AR, Portsmouth S. Maraviroc once-daily nucleoside analog-sparing regimen in treatment-naïve patients: randomized, open-label pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(2):164-70.

⁸ Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. First-Line RAL + DRV/r Is Non-Inferior To TDF/FTC + DRV/r: The NEAT001/ANRS143 Randomised Trial. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2014). Boston, March 3-6. Abstract 84LB.

⁹ Cahn P, The GARDEL Study Group. Dual therapy with lopinavir/ritonavir (LPV/r) and lamivudine (3TC) is non-inferior to standard triple drug therapy in naïve HIV-1 infected subjects: 48-week results of the GARDEL study. 14th European AIDS Conference, Brussels, abstract LBPS7/6, 2013.

¹⁰ ENCORE1 Study Group, Puls R, Amin J, Losso M, Phanuphak P, Nwizu C, Orrell C, Young B, Shahar E, Wolf M, Gazzard B, Read T, Hill A, Cooper DA, Emery S. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naïve adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;383(9927):1474-82.