

Meine Entscheidung – Kasuistik STR möglich?



Dr. Horst Schalk
Gruppenpraxis
Zimmermannplatz 1
1090 Wien

MEINE ENTSCHEIDUNG DR. HORST SCHALK, WIEN

Um eine eindeutige Entscheidung treffen zu können würde ich vorerst folgende Überlegungen anstellen:

- bei Patienten, bei denen Resistenzen in der Vergangenheit nachgewiesen wurden, und die therapeutisch gut laufen, sollte man mit Therapieumstellungen eher zurückhaltend sein, wenn allerdings der dringende Wunsch nach einem STR beim Patienten vorliegt, sollte man eine Umstellung zumindest in Erwägung ziehen.
- bei den vorliegenden Resistenzmutationen gegen NRTIs (K65R, M184V) und NNRTIs (Y181V) sowie auf Grund der geringeren Robustheit bezüglich Resistenzentwicklung sind

NNRTIs-haltige STR sicherlich nicht sinnvoll (Atripla®, Eviplera®, Odefsey®).

- Experimente außerhalb kontrollierter Studien mit Monotherapien (Pis oder INIs) sind sicherlich auch nicht zu empfehlen.
- Somit kommen folgende STR für mich in die engere Wahl: die beiden INI-haltigen STRs Triumeq® und Genvoya® sowie das PI-haltige TAF/FTC/DRV/c
- Triumeq® hätte den Vorteil, dass die Core-Substanz Dolutegravir ungeboostert verabreicht werden kann und dass kaum Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten auftreten, allerdings besteht für beide Backbone-Substanzen (ABC, 3TC) auf Grund der Resistenzmutationen K65R, M184V eine „High-Level-Resistance“. Triumeq® würde praktisch einer funktionellen Monotherapie gleichkommen, somit kommt für mich Triumeq® für diesen Patienten sicherlich nicht in Frage.
- für TAF/FTC/DRV/c spricht, dass dieses STR den PI Darunavir als Core-Substanz enthält, das beim Patienten

schon bisher eine optimale Wirkung zeigte und der Patient scheinbar gut verträgt, AZT als wahrscheinlichste Ursache für die Lipatrophie, sowie für das möglicherweise AZT-bedingte Fatigue-Syndrom wäre nicht Teil dieses neuen Regimes. Etwas Bauchschmerzen würden mir das Backbone bezüglich der beiden NRTI-Resistenzmutationen machen, da auf FTC eine „High-Level-Resistance“ und auf TAF eine „Intermediate Resistance“ besteht.

- Genvoya® zeigt gegenüber dem oben erwähnten TAF/FTC/DRV/c keine wirklichen Vorteile, da es sowohl den gleichen Backbone enthält und auch der geboosterte INI keinen wirklichen Vorteil zum geboosterten und bereits gewohnten PI Darunavir bringt.

Wenn nach ausführlicher Information des Patienten weiterhin der Wunsch nach einer Umstellung auf ein STR bestehen bleibt, würde ich ihm nach Abwägung aller Vor- und Nachteile – sobald verfügbar – zum Regime TAF/FTC/DRV/c raten.



Dr. Eva Wolf
M.P.H.
MVZ Karlsplatz
80335 München

MEINE ENTSCHEIDUNG DR. EVA WOLF, MÜNCHEN

Die bei Therapieversagen beobachteten NRTI-Mutationen bewirken eine Resistenz sowohl gegen ABC (K65R), TAF (K65R), TDF (K65R) als auch gegen 3TC (M184V) bzw. FTC (M184V). Die NNRTI-Mutation Y181V ist mit einer Resistenz gegen NVP, RPV und ETR und

zumindest einer Teilresistenz gegen EFV assoziiert. AZT ist bei diesen Mutationen nicht beeinträchtigt, bei K65R wird sogar von einer Hypersensibilität ausgegangen (Interpretation nach HIV-GRADE). Eine Umstellung auf ein Integrase-Inhibitor (INI)-basiertes Single Tablet Regime (STR) wie Triumeq® (ABC/3TC/DTG) oder Genvoya® (TAF/FTC/EVG/c) bzw. Stribild® (TDF/FTC/EVG/c) würde angesichts der NRTI-Mutationen eine funktionelle Monotherapie bedeuten. Aufgrund der im vergangenen Jahr publizierten Kohortendaten zu einer Dolutegravir-Monotherapie und damit verbundener Resistenzentwicklung würde ich

von einer Umstellung auf ein INI-basiertes STR abraten. Anders als in klinischen Studien zu Dolutegravir mit aktiven Substanzen im Backbone, war hier die Inzidenz von Resistenz-assoziierten Mutationen (RAMs) im Integrasegen erhöht. Die in den verschiedenen Kohorten unter DTG-Monotherapie entstandenen Mutationen (wie z.B. E92Q, E138K, G140A, Q148R/H, N155H) können zudem eine INI-Klassenresistenz verursachen.¹⁻⁴ Die Aktivität der aktuell in Phase-III-Studien befindlichen Integrasehemmer Cabotegravir und Bictegravir, die ein ähnliches Resistenzprofil aufweisen, kann damit ebenfalls wesentlich beeinträchtigt sein.⁵⁻⁶



Prof. Matthias Stoll
Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Immunologie
und Rheumatologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

MEINE ENTSCHEIDUNG

PROF. MATTHIAS STOLL, HANNOVER

Nach 3 Jahrzehnten Erfahrung mit ART staune ich immer noch darüber, dass selbst junge Patienten schon dezidiert „STR“ einfordern – und dabei also ein Akronym für eine anglizistische Wortschöpfung eines bestimmten Arzneimittelherstellers verwenden. Hier würde ich hinterfragen, was genau mit dem Wunsch gemeint ist: Wirklich STR? Oder nur: QD statt BID? Dieser Einstieg schafft partnerschaftliches Verständnis für die gemeinsam zu tragende Entscheidung und bringt zuweilen wichtige oder überraschende Aufschlüsse über die Motivation meiner Patienten.

Ich diskutiere mit dem Patienten dann die verbleibenden Möglichkeiten: Y181V – Verfügbare NNRTI kommen nicht infrage. M184V & K65R – Abacavir und Tenofovir wirken nicht sicher, auch nicht zusammen mit FTC oder 3TC. Die Tatsache andererseits, dass er nunmehr seit 8 Jahren unter Prezista®/Norvir®/Combi-

vir® gut virologisch kontrolliert ist, eröffnet Möglichkeiten für einfachere einmal-tägliche Therapieoptionen, die allesamt gemeinsam hätten, dass der Patient gerade zu Anfang engmaschiger im Hinblick auf Klinik, Viruslastverlauf und Labor kontrolliert werden sollte. Insgesamt ist das Risiko eines unkontrollierten Therapieversagens dadurch bei einer der u.g. Maintenance-Strategien mit Deeskalation nach so lange durchgehaltener erfolgreicher Induktionstherapie als so gering zu betrachten, dass es mir gegenüber den realen Risiken eines Therapieversagens durch die offensichtlich drohende Non-Adhärenz und die zunehmende Langzeittoxizität als gut vertretbar erscheint:

1a Deeskalation zu **Darunavir/r** (oder -/c). Vorteile: Die meisten Erfahrungen. Selbst beim Versagen dieser Option bliebe Darunavir als wirksame Substanz für die Zukunft erhalten. Potenzieller Nachteil: Wegen des früheren Status als „fast progressor“ besteht ein zu Beginn ein geringes Risiko für ein isoliertes Versagen der PI/r-Monotherapie im ZNS.

1b **TAF/FTC/DRV/c** (demnächst als STR verfügbar): Wegen der K65R m.E. kein echter Vorteil gegenüber Option (1a), außer dem rein haftungsrechtlichen Aspekt für den Arzt, eine vollständige Kombination, also

„in label“ verordnet zu haben.

2a Dual mit **DOL & 3TC**. Vorteil: Es gibt begrenzte Daten, dass auch bei isolierter M184V (als 3TC-assoziiertes NAM) das duale „Lamidol“-Regime sicher wirksam bleiben kann. Nachteile: Begrenztere Datenlage als zu PI/r, insbesondere kaum Langzeiterfahrung. Wenn's doch schief geht, sind die INSTI als Klasse verbrannt.

2b **ABC/3TC/DOL** (Triumeq® = STR): Wegen der K65R m.E. kein echter Vorteil gegenüber Option (2a), außer dem rein haftungsrechtlichen Aspekt für den Arzt, eine vollständige Kombination, also „in label“ verordnet zu haben.

3 Weiter wie bisher. Vorteile: Bisher gut wirksam. Virologisch rational. Im Falle von Unbehagen mit den Deeskalationsoptionen in jedem Falle eine gute Bridging-Strategie bis demnächst mehr Daten zu den dualen Optionen mit DOL vorliegen.

Ich würde die Entscheidung für oder gegen eine dieser fünf Optionen gemeinsam mit dem Patienten treffen und dies in der Akte auch so dokumentieren. Nur wenn der Patient mich danach fragen sollte, würde ich ihm sagen, dass „Option 1a“ aufgrund der langen Vorerfahrungen bei einem Wechsel derzeit mein persönlicher Favorit – als eine individuelle Therapieentscheidung für ihn – wäre.

Eine Umstellung auf ein STR ist daher weder mit den aktuell zugelassenen noch mit dem in der Pipeline befindlichen STR TAF/FTC/DRV/c – in diesem Fall ebenso eine funktionelle Monotherapie – zu empfehlen.

Bei bestehender Lipoatrophie und weiteren potentiell mit AZT assoziierten Nebenwirkungen kann aus meiner Sicht eine Umstellung auf eine einmal tägliche Kombination von DTG (Tivicay®; 50 mg) plus DRV/r (800/100 mg) erwo-

gen werden. Da die Viruslast aktuell supprimiert ist, eine gute Immunrekonstitution stattgefunden hat und bislang keine DRV-RAMs nachgewiesen wurden, kann DRV/r in diesem Fall einmal täglich (zum Essen) angewendet werden.

Falls aus bestimmten Gründen diese Therapie nicht toleriert werden sollte, würde ich einen Tropismustest und eine genotypische Resistenztestung aus proviraler DNA veranlassen, um auch die aktuelle Resistenzsituation der in den Zel-

len integrierten DNA zu eruieren (ggf. unter Einsatz von NGS, Next Generation Sequencing, mit höherer Sensitivität) und weitere Kombinationsmöglichkeiten auszuloten.

¹Katlama C, et al. J Antimicrob Chemother. 2016;71(9):2646-50.

²Oldenbuettel C, et al. Antivir Ther. 2017; 22(2):169-172.

³Rojas J, et al. J Antimicrob Chemother. 2016 Jul;71(7):1975-81.

⁴Blanco J et al. 24th, CROI 2017, Seattle, Washington, USA, Abstract #42.

⁵Margolis DA, et al. 21th IAC 2016, Durban, South Africa, Abstract THAB0206LB.

⁶Tsiang M et al, Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(12):7086-7097.

Meine Entscheidung – Kasuistik STR möglich?



Dr. med. Björn Jensen
Klinik für Gastroente-
rologie, Hepatologie
und Infektiologie
Universitätsklinikum
Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

MEINE ENTSCHEIDUNG

DR. BJÖRN JENSEN, DÜSSELDORF

Leider steht aufgrund des vorliegenden Mutationsmusters mit Resistenz gegenüber Tenofovir (TDF/TAF), Lamivudin/Emtricitabin (3TC/FTC) und auch Abacavir (ABC) aktuell keine aus meiner Sicht empfehlenswerte Option eines STR-Regimes zur Verfügung.

Hier würde es sich bei Genvoya® (TAF/FTC/EVG/c) und Triumeq® (ABC/3TC/DTG) de facto jeweils um Integraseschmer-Monotherapien handeln. Auch wenn eine derartige Therapie im Kontext von viralem fitness-Verlust durch die NRTI-Mutationen (K65R und M184V) insbesondere in Kombination mit Dolutegravir (DTG) funktionieren könnte, ist das Risiko eines Versagens mit INI-Resistenzentwicklung meiner Meinung nach unvermeidbar hoch. NNRTI-haltige STR wie Odefsey® (TAF/FTC/RPV) oder Atripla® (TDF/FTC/EFV) sind bei der zusätzlich nachgewiesenen Y181V und somit dann Resistenz gegenüber allen enthaltenen Bestandteilen als unwirksam einzuschätzen.

Trotz der durch die vorliegenden Mutationen induzierten Hypersuszeptibilität gegenüber AZT ist ein Therapieswitch

aber sicher empfehlenswert, da die beschriebenen Nebenwirkungen mit hoher Wahrscheinlichkeit zumindest teilweise AZT-induziert sein dürften. Gerade die nach mehrjähriger AZT-Einnahme langsam auftretende Lipoatrophie-Problematik würde sich im Verlauf sonst voraussichtlich verschlechtern.

Bei dem beschriebenen Patienten wäre aus meiner Sicht Tivicay® (DTG) und Prezista®/Norvir® (DRV 800 mg/RTV 100 mg) QD die beste Option und daher meine Empfehlung an den Patienten. Es handelt sich zwar um 3 Tabletten, mit der einmal täglichen Einnahme kann jedoch eine Therapievereinfachung zur bisher zweimal täglich einzunehmenden Vortherapie erfolgen. Grundsätzlich wäre auch Genvoya® (TAF/FTC/EVG/c) und Prezista® (DRV 800 mg) QD denkbar, mit nur 2 Tabletten. Dieses Regime wäre aufgrund der vorliegenden Resistenzen hinsichtlich Tenofovir (TAF) und Emtricitabin (FTC) jedoch off-label und aus meiner Sicht deshalb zweite Wahl.

Natürlich sind zahlreiche weitere Kombinationen denkbar, jedoch alle meinem Erachten nach aufgrund schlechterer Daten zur Wirksamkeit, der Tablettenanzahl, mindestens zweimal täglichen Einnahme oder des Nebenwirkungsprofils weniger attraktiv als die zuvor genannten. Dies gilt auch für eine Proteaseinhibitor-Monotherapie, für die allenfalls eingeschränkt zufriedenstellende Studiendaten vorliegen.

Mittelfristig werden mit der Verfügbarkeit neuer antiretroviraler Substanzen

oder fixed dose-Kombinationen selbstverständlich neue Optionen für ein STR-Regime verfügbar werden, hier handelt es sich allerdings noch um Zukunftsmusik.

Insbesondere das demnächst zu erwartende STR aus Tenofovir/Emtricitabin/Darunavir/Cobicistat (TAF/FTC/DRV/c) wäre eine Option, die man nach Verfügbarkeit mit dem Patienten besprechen sollte. Bei fehlendem Nachweis von Resistenzmutationen in der Protease, sowie aufgrund der hohen genetischen Barriere von geboosterten Proteaseinhibitoren (und im speziellen Darunavir) hätte ich auch unter Berücksichtigung des Resistenzprofils mit formal nur einer wirksamen Substanz keine Bedenken gegen diese Therapievereinfachung mit einem STR. Auch die bereits erwähnten viralen fitness-Effekte durch die vorliegenden NRTI-Mutationen sollten nicht außer Acht gelassen werden, so dass diese Strategie für mich in der beschriebenen Therapiesituation nicht mit einer Proteaseinhibitor-Monotherapie gleichzusetzen wäre.

Abschließend würde ich auch nach Vorliegen dieser STR-Option jedoch immer noch die Kombination Tivicay® (DTG) und Prezista®/Norvir® (DRV 800 mg/RTV 100 mg QD) präferieren. Falls der Patient jedoch einen starken Wunsch hinsichtlich einer Umstellung auf ein STR angibt, wäre die Kombination Tenofovir/Emtricitabin/Darunavir/Cobicistat (TAF/FTC/DRV/c) eine vertretbare Alternative.