

Empfehlung zur Bestimmung des HIV-1-Korezeptor-Gebrauchs

Erstellt unter Mitarbeit von:

Hauke Walter (Erlangen), Josef Eberle (München), Harm Müller (Hamburg), Christian Noah (Hamburg), Eva Wolf (München), Martin Stürmer (Frankfurt/M), Patrick Braun (Aachen), Klaus Korn (Erlangen), Martin Däumer (Kaiserslautern), Thomas Berg (Berlin), Martin Obermeier (Berlin), Alexander Thielen (Saarbrücken), Rolf Kaiser (Köln)

Stand 28.06.2009

Die neuen Medikamente aus der Gruppe der CCR5-Antagonisten haben sich bei der Behandlung solcher Therapie-naiver und Therapie-erfahrener Patienten als wirksam erwiesen, bei denen vor Therapiebeginn nur R5-trope Viren und keine X4-tropen Viren nachgewiesen wurden (Heera 2008, Hardy 2008). Um die Gabe von CCR5-Antagonisten zu ermöglichen, sind daher Methoden zur Feststellung des HIV-1-Korezeptorgebrauchs unerlässlich, die ein schnelles und sicheres Screening für X4-trope Viren im Blut der Betroffenen gewährleisten. In einer vom Nationalen Referenzzentrum für Retroviren koordinierten Methoden-Validierung wurden simultane genotypische und phänotypische Analysen in zehn ausgewählte Laboratorien in Deutschland durchgeführt. Die Analysen und Ausarbeitung der Empfehlung wurde in enger Kooperation mit HIV-GRADE e.V. und dem MPI für Informatik in Saarbrücken durchgeführt. In der genotypischen Analyse wird die Sequenz des V3-Loops im viralen Hüllprotein bestimmt, der maßgeblich die Interaktion mit dem CCR5-Corezeptor bestimmt. Im phänotypischen Test Trofile (Monogram) wird dagegen mit rekombinanten Viren die Infizierbarkeit von CXCR4- bzw. CCR5-exprimierenden Zellen geprüft. Da im letzten Jahr eine sensitivere Variante des Trofile-Assays eingeführt wurde, bedarf es der hier vorliegenden Aktualisierung der Empfehlungen. Auch stehen mittlerweile prospektive klinische Daten zum Therapieansprechen nach genotypischer Testung zur Verfügung (Thielen 2008, Obermeier 2009, Strang 2009, Harrigan 2009). Anhand dieser Vergleiche ist die konventionelle HIV-Sequenzanalyse aus dem Plasma mit nachfolgender Interpretation (genotypische Tropismusbestimmung) methodisch und klinisch als gleichwertig zum phänotypischen Verfahren anzusehen.

Wie bei den genotypischen Resistenzanalysen, bedürfen genotypische Tropismus-Analysen einer Interpretation, welche die festgestellten Mutationen deutet. Mehrere solche Systeme zur

Bestimmung des Korezeptortropismus aus der Sequenzinformation sind frei über das Internet zugänglich:

Wetcat: <http://genomiac2.ucsd.edu:8080/wetcat/tropism.html>

WebPSSM: <http://ubik.microbiol.washington.edu/computing/pssm>

geno2pheno_[coreceptor]: <http://coreceptor.bioinf.mpi-inf.mpg.de/index.php>

Interpretation mit geno2pheno

Nach Erfahrung der zehn beteiligten Labore bietet das System geno2pheno durch seinen differenzierten Interpretationsansatz die verlässlichsten Resultate in Bezug auf den Ausschluss von X4-Varianten. Das System gibt in der aktuellen Version als Ergebnis einen quantitativen Wert (die falsch positive Rate der Vorhersage für X4-Viren, FPR) an. Die FPR ist das Maß der Spezifität der Vorhersage und so gilt: Je höher die FPR, desto sicherer ist die exklusive Benutzung des CCR5-Korezeptors für dieses Virus und desto sicherer ist die Gabe des CCR5-Blockers. Gleichzeitig wird einem größeren Anteil an Patienten die Gabe von CCR5-Antagonisten vorenthalten, die möglicherweise hätten profitieren können (höhere falsch negative Rate der Vorhersage).

Deshalb empfiehlt es sich, die Interpretation bzw. die damit verbundene Therapieentscheidung individuell auf die jeweilige Patientensituation anzupassen. Für Patienten mit vielen Therapieoptionen wird der Einsatz von CCR5-Antagonisten nur empfohlen, wenn bei einer FPR von über 20% ein CCR5-tropes Virus vorhergesagt wird (Einstellung in geno2pheno_[coreceptor] „German Recommendations“). Dagegen kann für Patienten mit stark limitierten Therapieoptionen ein Wert von 12.5% FPR akzeptiert werden. Werden CXCR4-tropen Viren für FPR zwischen 12.5% und 20% vorhergesagt, ist eine zusätzliche phänotypische Korezeptorbestimmung zu erwägen. Liegt die FPR dagegen unter 12.5%, ist wegen des relativ hohen Risikos einer falsch negativen Vorhersage (also der Verkennung von CXCR4-tropen Viren, bei einer FPR von 12.5% etwa in einem Drittel der Vorhersagen) nicht empfohlen. Für diese Abwägung zur individualisierten Therapieauswahl ist ein besonders intensiver Austausch zwischen Klinikern und Virologen dringend empfohlen.

Abseits der Routinediagnostik ist es auch weiterhin notwendig, parallel genotypische und phänotypische Analysen durchzuführen, um die genotypischen Interpretationssysteme kontinuierlich mit aktuellen phänotypischen und korrespondierenden genotypischen Daten trainieren zu können.

Testung aus proviraler DNA

Klinisch stellt sich neben dem virologischen Versagen recht häufig die Frage nach der Umstellung aus Gründen der Medikamentenverträglichkeit und Nebenwirkungen. Ohne nachweisbare Virämie konnte der Korezeptorgebrauch zunächst nicht bestimmt werden. Hier wurde neben den oben genannten Analysen von Viruspartikeln aus dem Plasma inzwischen die Untersuchung von proviraler DNA etabliert. Diese Methode untersucht das Erbgut von HIV, das in das Genom infizierter Zellen integriert ist. Analog zur Validierung der Analysen aus Plasmaviren wurden durch mehrere Labore international und in Deutschland Daten und Erfahrungen gesammelt. Aus diesen Ergebnissen resultiert die Empfehlung, auch Analysen aus proviralen DNA-Sequenzen für die Therapieentscheidung zu verwenden. Wegen der therapeutisch stabilen Situation sollte hierfür ausschließlich ein cut-off für die FPR von 20% verwendet werden, um das Risiko eines Therapieversagens nach Umstellung so gering wie möglich zu halten. Zusätzliche Sicherheit entsteht hier, weil in proviraler DNA häufiger X4-trope Viren als in viraler RNA (geno und phänotypisch) gefunden werden. (siehe Beitrag M. Obermeier HIV&More, C.Verhofstede 2009). Das Wissen um die Bedeutung der CXCR4-tropen Viren für die Behandlung mit CCR5-Antagonisten steigt derzeit stetig an. Daher werden diese Empfehlungen rasch aktualisiert und sind unter www.viro.med.uni-erlangen.de auf der Seite des NRZ für Retroviren (unter Service) und anderen Foren (www.genafor.org) in der jeweils aktuellen Version erhältlich.

Literatur

Hardy D, Reynes J, Konourina I, Wheeler D, Moreno S, van der Ryst E, Towner W, Horban A, Mayer H, Goodrich J. Efficacy and Safety of Maraviroc plus Optimized Background Therapy in Treatment-experienced Patients Infected with CCR5-Tropic HIV-1: 48-Week Combined Analysis of the MOTIVATE Studies. 15th CROI 2008, Boston, MA,USA. Abstract 792.

Harrigan R. Screening for HIV tropism using population-based V3 genotypic analyses: a retrospective virological outcome analysis using stored plasma screening samples from Motivate-1. Antiviral Therapy IHDRW, Fort Myers 2009

Heera J, Saag M, Ive P, Whitcomb J, Lewis M, McFadyen L, Goodrich J, Mayer H, van der Ryst E, and Westby M. Virological Correlates Associated with Treatment Failure at Week 48 in the

Phase 3 Study of Maraviroc in Treatment-naive Patients. 15th CROI 2008, Boston, MA,USA.
Abstract 40LB.

Skrabal, K.; Low, A. J.; Dong, W.; Sing, T.; Cheung, P. K.; Mammano, F. & Harrigan, P. R. (2007), 'Determining human immunodeficiency virus coreceptor use in a clinical setting: degree of correlation between two phenotypic assays and a bioinformatic model.', *J Clin Microbiol* **45**(2), 279--284.

Kaiser R., Obermeier M., Thielen A., Walter H. in Kooperation mit HIV-GRADE e.V.:
Empfehlung zur Bestimmung des HIV-1-Korezeptor-Gebrauchs. *HIV&More* 9/2008.

Obermeier M, Sichtig N, Braun P, Däumer M, Walter H, Noah C, Wolf E, Müller H, Stürmer M, Lengauer T, Kaiser R, and Thielen A. Genotypic and phenotypic analysis of coreceptor usage in a large cohort of therapy-experienced patients in Germany; *Reviews in Antiviral Therapy*, in press.

Obermeier M, Carganico A, Bieniek B, Cordes C, Dupke S, Gölz J, Hillenbrand H, Hintsche B, Klausen G, Köppe S, Kreckel P, Lauenroth-Mai E, Mayr C, Moll A, Prziwara D, Schlote F, Schuler C, Schmidt W, Berg T, Baumgarten A. The Berlin Maraviroc cohort – Influence of genotypic tropism testing results on therapeutic outcome. *Reviews in Antiviral Therapy*; 1 (2009), 84-5.