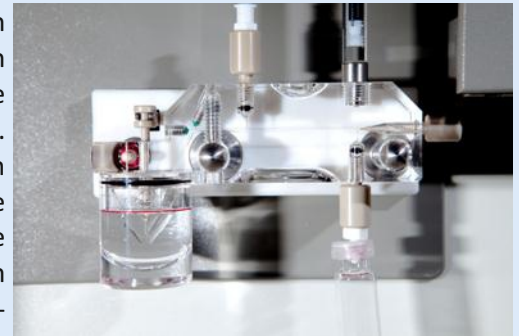




## HIV, HBV und HCV: Erfolgreiche, individualisierte Therapie gesteuert durch molekulardiagnostische Methoden

Noch vor wenigen Jahren kamen bei HIV-, HBV- und HCV-Infektionen jeweils immer die gleichen Standardtherapien zum Einsatz. Durch hochmoderne, molekulardiagnostische Tests kann aber heute individuell geplant werden, wie der einzelne Patient zu behandeln ist. Die exakte Anpassung der Therapie an virale und Wirtsfaktoren ermöglicht in vielen Fällen eine deutlich effektivere, dauerhafte Kontrolle oder sogar Heilung der Krankheit. Die aktuellen Real-Time PCR-Tests messen Viruskonzentrationen im Blut mit bis vor kurzem noch unvorstellbarer Sensitivität und ermöglichen so die sehr frühzeitige und zielgerichtete Anpassung einer antiviralen Therapie. Besonders hilfreich ist hierbei die molekularbiologische Resistenztestung der Viren für den gezielten Einsatz einer tatsächlich wirksamen Behandlung. Darüber hinaus kann schon im Vorfeld molekulardiagnostisch bestimmt werden, ob ein Patient die Therapie mit einem bestimmten Medikament (z. B. Abacavir) überhaupt vertragen wird, oder Alternativen gewählt werden müssen.



HIV, HBV und HCV sind weltweit verbreitet und Verursacher der am häufigsten vorkommenden Virusinfektionen. Nach Schätzungen der WHO sind ca. 300 bis 400 Millionen Menschen chronisch mit HBV, ca. 170 Millionen Menschen mit HCV und ca. 35 Millionen mit HIV infiziert. Allein an den Folgen einer chronischen HBV- bzw. HIV-Infektion sterben jährlich weltweit ca. 1 bzw. 2 Millionen Menschen. Gemeinsam sind allen drei Erregern die hohe Replikationsrate, die große Zahl von Mutationen bei der Vermehrung, die damit verbundene Möglichkeit der Resistenzentwicklung, und der parenterale, perinatale und sexuelle Übertragungsweg. Die Erfolgsaussichten der antiviralen Therapie bei HBV-, HCV- und HIV-Infektion im Sinne einer Ausheilung sind allerdings sehr unterschiedlich.

### Hepatitis C

Die besten Aussichten auf Heilung bestehen derzeit bei der HCV-Infektion, da dieses Virus kein eigentliches Persistenzreservoir besitzt und sich nur bei kontinuierlicher Vermehrung im Körper halten kann. Das macht das Virus für antivirale Therapien gut angreifbar. Die Therapiedauer und der Erfolg hängen maßgeblich vom HCV-Genotyp und der initialen Viruslast ab. Neben der etablierten Standardtherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin sind seit neuestem zwei Proteasehemmer (Boceprevir u. Telaprevir) für Patienten mit dem

HCV-Genotyp 1 zugelassen, die deutlich bessere Heilungschancen ermöglichen. Spielen bei Interferon und Ribavirin mögliche Virusresistenzen keine Rolle, können durch Virusmutationen auch unter laufender Therapie Resistenzen gegen die Proteasehemmer entstehen. Diese Mutationen sind genau charakterisiert und können zur Resistenztestung herangezogen werden. Dabei weisen Patienten mit HCV-Subtyp 1a ein höheres Resistenz- und „Breakthrough“-Risiko auf als Patienten mit dem Subtyp 1b. Die Subtypisierung erhält damit eine wichtige Bedeutung bei der Therapiesteuerung. Mit dem genetisch determinierten Marker IL28B wurde ein wichtiger Wirtsfaktor entdeckt, der individuelle Aussagen über den Spontanverlauf und die Erfolgsaussichten der Therapie ermöglicht (1, 2). Nähere Informationen hierzu finden Sie in einer gesonderten Laborinformation.

### Hepatitis B

Bei der Behandlung der chronischen HBV-Infektion kommen neben Interferon alfa hauptsächlich Nukleos(t)id-Analoga wie Lamivudin zum Einsatz, deren Angriffsziel die virale Polymerase ist. Ursache für therapieresistente HBV-Infektionen sind oft Mutationen im Polymerasegen. Mittels DNA-Sequenzierung und Datenbankabgleich können diese Mutationen eindeutig identifiziert werden. Da bei HBV das Polymerasegen und

das Surfacegen (HBsAg) in derselben Genregion in unterschiedlichen Leserastern codiert sind, werden bei der Resistenzbestimmung auch gleich der HBV-Genotyp und die sogenannten HBsAg-Escape-Mutationen mit bestimmt, die nach Impfung bzw. unter Immuntherapie mit Immunglobulinen zu Therapieversagen, zu Problemen im immunologischen Nachweis von HBsAg und einem schlechteren Ansprechen auf Standardtherapien führen können.

## HIV

In der HIV-Therapie werden zurzeit Inhibitoren aus fünf verschiedenen Wirkstoffklassen eingesetzt. Dies sind die Entry-Inhibitoren, die Integrasehemmer, die Proteasehemmer, nukleosidische und nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI und NNRTI). Auch mit langjähriger, hochaktiver, antiretroviraler Therapie (HAART) ist die HIV-Infektion weiterhin nicht heilbar. Neben unregelmäßiger Einnahme, unzureichender Bioverfügbarkeit und Interaktion mit anderen Medikamenten ist die Entwicklung resistenter Virusvarianten eine wichtige Ursache. Die hohe Replikationsrate und die hohe Fehlerrate der reversen Transkriptase des Virus bedingen ein rasches Auftreten resistenter Varianten unter Therapie, mit nachfolgender Selektion zur dominanten Spezies. Die Resistenztestung ist neben der Viruslast essenzieller Bestandteil internationaler Richtlinien zur antiviralen Therapie (3). Sie soll vor oder unter laufender Therapie erfolgen, da es in Therapiepausen zu einer irreführenden, scheinbaren Reversion zum nicht resistenten Wildtyp kommen kann. In Deutschland sind bei rund 10 % der Patienten bereits bei Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten. Ein genotypischer Resistenztest stellt durch Berücksichtigung von Primär- und Sekundärresistenzen eine erhöhte Effektivität der Therapie sicher. Für KV-Patienten ist sie nur bei Erfüllung der BUB-Kriterien des GBA zulässig.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat im Jahr 2008 festgelegt (4), dass vor Beginn einer antiretroviralen Therapie mit dem Wirkstoff Abacavir (Handelsnamen: Kivexa®, Trizivir®, Ziagen®) jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des Genmarkers HLA-B\*5701 untersucht werden muss. Bei Patienten, die diesen Genmarker tragen, sollte Abacavir nicht angewendet werden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine anderen Therapieoptionen verfügbar sind. Damit wurde erstmals eine pharmakogenetische Testung zur rechtlich verbindlichen Grundlage einer medikamentösen Behandlung gemacht.

## Die wichtigsten molekulardiagnostischen Analysen im Überblick:

**HCV:** Viruslast, IL28B-Polymorphismus (Gendiagnostik); Genotypisierung incl. Subtyp, Protease-Resistenzbestimmung (noch nicht im EBM)

**HBV:** Viruslast; Genotypisierung und Resistenzbestimmung (noch nicht im EBM)

**HIV:** Viruslast, Genotypisierung, Resistenzbestimmung, HLA B\*5701 vor Abacavir-Therapie (Gendiagnostik); alle Leistungen im EBM.

## Material

Für alle Analysen ist EDTA-Blut erforderlich (Viruslast 10 ml, sonst 5 ml); bei IL28B und HLA B\*5701 bitte an die Einwilligung nach GenDG denken.



**Abb. 1:** HIV-Resistenzbestimmung mittels Sequenzierung

## Literatur

1. Ge D et al., Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461:399-401
2. Thomas DL et al., Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461:798-801
3. Leitlinien der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) und der Österreichischen AIDS-Gesellschaft (ÖAG) in Abstimmung mit weiteren Fachgesellschaften, Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:S4-S15
4. [www.bfarm.de/nn\\_1095560/SharedDocs/Publikationen/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2008/abacavir-fi,templateld=raw,property=publicationFile.pdf/abacavir-fi.pdf](http://www.bfarm.de/nn_1095560/SharedDocs/Publikationen/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2008/abacavir-fi,templateld=raw,property=publicationFile.pdf/abacavir-fi.pdf)