

AIDS-HILFE KÖLN

MED-INFO

Medizinische Informationen zu HIV und AIDS

Ausgabe 39

Dezember 2002

Resistenzen

Zu dieser Ausgabe

Die Behandlung der HIV-Infektion konnte in den vergangenen Jahren wesentlich verbessert werden. Die sogenannte hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) gilt als Standard der Behandlung. Nach der anfänglichen Euphorie über die großen Erfolge der Behandlung kehrte etwas Ernüchterung ein, weil nach wie vor keine Heilung der HIV-Infektion möglich ist und weil sich im Laufe der Zeit verschiedene Schwierigkeiten mit der Behandlung ergeben. Eine dieser Schwierigkeiten ist die zunehmende Entwicklung von Resistenzen der HI-Viren gegen die Medikamente. Jeder, der sich mit der HIV-Infektion und ihrer Behandlung beschäftigt, hat sicherlich schon einmal etwas von „Resistenzen“ gehört. Was bedeutet das aber genau? In diesem MED-INFO-Heft soll etwas Licht in das Dunkel der Resistenzen gebracht werden.

Der erste Teil des Heftes informiert über allgemeine Grundlagen der Resistenzen. Im zweiten Teil wird sehr speziell auf die verschiedenen Methoden der Resistenzbestimmung eingegangen.

Teil 1 – Grundlagen

Was sind Resistenzen?

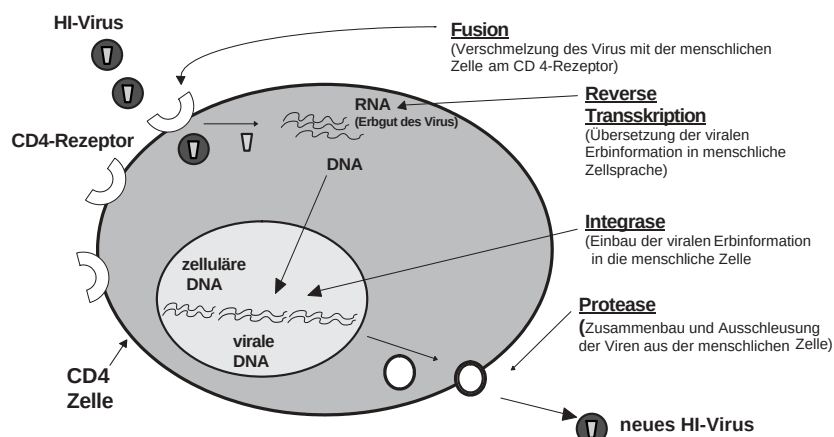
Wenn ein Virus „resistent“ gegen die HIV-Medikamente wird, wirken diese Medikamente nicht mehr richtig. Das Virus kann sich also vermehren, obwohl die Medikamente eingenommen werden. Um die Hintergründe zu verstehen, warum überhaupt Resistenzen entstehen, braucht man etwas Theorie.

Das HI-Virus vermehrt sich im menschlichen Körper, indem es den Zellapparat der körpereigenen Zellen nutzt. Dieser Zyklus ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 1: Vermehrungszyklus von HIV

Vermehrungsschritt	Hemmung durch:
Wenn HIV in den Körper eingedrungen ist, „sucht“ es seine Zielzellen. Es „findet“ die Zellen über Eigenschaften auf der Oberfläche, nämlich die CD4-Rezeptoren auf den T-Helferzellen. An diesen Rezeptor dockt das Virus an. Dann verschmelzen die Hülle des Virus und die Hülle der Zelle (=Fusion), so dass das Virus in die Zelle eindringen kann.	Fusionsinhibitoren
In der Zelle verliert das Virus seine Hülle, so dass die Erbanlage von HIV (RNA) frei in der Zelle liegt. Damit die Neubildung von HIV erfolgen kann, muss diese Erbanlage jetzt in die menschliche Erbanlage (DNA) eingebaut werden. Die Erbanlage von HIV ist in einer anderen „chemischen Sprache“ geschrieben als die der menschlichen Wirtszelle. Daher muss die Erbinformation des Virus zunächst in die Sprache der menschlichen Zelle „übersetzt“ werden, bevor der Einbau erfolgen kann. Diese Übersetzung wird Reverse Transkription genannt und von einem Hilfsstoff (=Enzym) übernommen, der entsprechend Reverse Transkriptase heißt (abgekürzt RT).	Reverse Transkriptase-Inhibitoren
Jetzt kann HIV, das mittlerweile in der Sprache der Zelle vorliegt (also als DNA), in die Erbanlage der Zelle eingebaut werden. Dieser Vorgang wird von einem Hilfsstoff namens „Integrase“ durchgeführt.	Integrase-Inhibitoren
Wenn der Einbau erfolgreich abgeschlossen ist, werden Einzelteile neuer Viren in großer Zahl hergestellt. Damit diese Viren zusammengebaut und aus der Zelle ausgeschleust werden können, ist ein weiterer Hilfsstoff notwendig, den HIV selbst mitbringt – die sog. „Protease“. Nach der Ausschleusung suchen die Viren neue Zielzellen, und der Vermehrungszyklus beginnt von neuem.	Protease-Inhibitoren

Vermehrungsschritte des HI-Virus



An jedem Schritt der Virusvermehrung ist eine Blockierung durch Medikamente vorstellbar. Bislang kommen in der Behandlung nur Medikamente zum Einsatz, die zu der Familie der Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (RTI) und der Familie der Protease-Inhibitoren (= PI) gehören (Inhibitor = Hemmer). In der Familie der Reverse-Transkriptase-Inhibitoren gibt es zwei „Unterfamilien“. Zum einen werden die sogenannten „Nukleosidalen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren“ (= NRTI) ver-

wendet, zum anderen die sogenannten „Nicht-Nukleosidalen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren“ (=NNRTI). Beide hemmen den gleichen Wirkstoff, die Reverse Transkriptase. Sie unterscheiden sich jedoch durch ihren chemischen Aufbau und die Art, wie sie die Reverse Transkriptase hemmen. Als nächste Familie werden Fusionshemmer in die HIV-Behandlung eingeführt werden. Das Medikament T20 gehört in diese Gruppe und wird voraussichtlich bald zugelassen werden.

Wie entstehen Resistenzen?

Eine Resistenz entsteht nun, wenn minimale Veränderungen in der Erbsubstanz (RNA) von HIV auftreten. Solche Veränderungen werden Mutationen genannt. Durch Mutationen werden die Hilfsstoffe Reverse Transkriptase und Protease, die HIV ja für seine Vermehrung in die Zelle mitbringt, so verändert, dass die Medikamente nicht mehr richtig an die Hilfsstoffe binden können. Dadurch können die Hilfsstoffe Reverse Transkriptase und Protease doch wieder arbeiten, so dass trotz der Medikamente eine Vermehrung von HIV stattfinden kann.

Nun kann man sich fragen, warum die Erbsubstanz von HIV sich überhaupt verändert und wie die Mutationen zustande kommen. Das hängt damit zusammen, dass der Übersetzungsvorgang von der viralen Erbanlage (RNA) in die menschliche Sprache (DNA) nicht fehlerfrei funktioniert. Der Hilfsstoff Reverse Transkriptase, der für diese Übersetzung verantwortlich ist, arbeitet ungenau und macht dabei reichlich Fehler. Auf diese Weise entstehen – unbeabsichtigt – zahlreiche Mutationen. Da der Vermehrungsvorgang von HIV ja in vielen Zellen gleichzeitig stattfindet, entstehen jeden Tag zahlreiche solcher Mutationen. Man rechnet, dass jeden Tag etwa 3000 Mutationen gebildet werden! Und all diese Viren, die diese Mutationen tragen, befinden sich gleichzeitig im Körper. Wenn man also von „dem“ Virus spricht, dann stimmt das strenggenommen gar nicht, denn es handelt sich nicht um „ein“ Virus. Es befinden sich viele verschiedene Viren gleichzeitig im Körper, die zwar alle miteinander verwandt sind, sich aber dennoch in Feinheiten (nämlich den Mutationen) unterscheiden. Man bezeichnet die vielen leicht verschiedenen, aber doch miteinander verwandten Viren übrigens mit dem Begriff „Quasispezies“.

Wenn nun zufällig eine dieser Mutationen bewirkt, dass gerade dieses eine Virus sich trotz der Ein-

nahme von Medikamenten vermehren kann, dann bedeutet das einen Überlebensvorteil für dieses Virus. Es vermehrt sich daher bevorzugt. Im Gegensatz dazu können sich die Viren, die keine (das ist der sogenannte Wild-Typ) oder nicht relevante Mutationen tragen durch die Wirkung der Medikamente nicht mehr so leicht vermehren. Nach einer gewissen Zeit wird der Virusstamm mit der „günstigen“ Mutation im Blut überwiegen, während alle anderen Stämme nur noch in ganz geringer Zahl vorliegen. Man sagt dann: „Das“ Virus ist resistent geworden (obwohl diese Aussage ja eigentlich nicht stimmt, da ja auch noch andere Viren im Blut sind). Den beschriebenen Vorgang bezeichnet man als Selektion (=Auswahl, weil nämlich die resistente HIV-Variante „ausgewählt“ wird).

Und damit wird schon eines der wesentlichen Probleme im Zusammenhang mit Resistenzen deutlich: Es liegen viele verschiedene Virusvarianten gleichzeitig im Blut vor, die eben beschriebenen Quasispezies. Von diesen Varianten ist eine vorherrschend im Blut, während gleichzeitig viele andere Varianten in geringer Anzahl vorhanden sind. Wenn man nun untersucht, ob Resistenzen vorhanden sind, dann werden fast nur die Resistenzen gemessen, die in dem vorherrschenden Virustyp vorliegen. Resistenzen, die in den anderen Virusvarianten vorhanden sind, können bei der Analyse entgehen.

Übrigens: Mutationen entstehen bereits, wenn noch gar keine Medikamente eingenommen werden. Daher sind Viren mit Mutationen schon im Körper vorhanden, auch wenn noch nie Medikamente eingenommen wurden. Allerdings sind es fast immer HIV-Varianten, die nur eine einzelne Mutation tragen, Sie bewirken in der Regel keine Resistenz.

Wann entstehen Resistenzen?

Durch eine optimale HIV-Therapie kann man die Entstehung von Resistenzen verhindern. Wenn die HIV-Medikamente gut wirken, dann ist nämlich die Vermehrung von HIV nahezu vollständig unterdrückt. Dadurch wird auch verhindert, dass es zur Bildung von Mutationen kommt: Die oben beschriebenen Fehler bei der Übersetzung können gar nicht erst auftreten, da diese Übersetzung überhaupt nicht mehr stattfindet. Allgemein gilt dabei eine Senkung der Viruslast unter 20 Kopien pro Milliliter Blut als ausreichend, um eine Resistenzbildung zu verhindern. Wenn die Medikamente aber nicht optimal wirken, können sich die Viren im Körper wieder vermehren, und es kann dementsprechend auch zur Resistenzbildung kommen.

Es gibt zahlreiche Gründe, warum die Medikamente nicht optimal wirken. Letztlich sind dies alle Situationen, die zu einer ungenügenden Menge des Medikaments im Blut führen können. Einige der wesentlichen sind

- eine ungenügende oder ungenaue Einnahme der Medikamente, z.B. das „Vergessen“ oder auch absichtliche Weglassen von Medikamenten

- falsche Dosis (z.B. 2 Kapseln statt 3 Kapseln)
- Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (z.B. können einige Medikamente wie Tuberkulosemittel, aber auch pflanzliche Präparate wie Johanniskraut die Wirkmenge von manchen HIV-Medikamenten herabsetzen)
- falsche Zusammenstellung der Kombinationstherapie (z.B. nur ein einziges Medikament (= Monotherapie) statt einer Kombination)

Ein ganz neuer Aspekt in Bezug auf die Entstehung von Resistenzen ist, dass auch die Veranlassungen des infizierten Menschen eine Rolle dafür spielen. Man geht davon aus, dass das Immunsystem jedes Menschen durch Vererbung bestimmte Eigenschaften hat. Und bei manchen scheinen Eigenschaften vorzuliegen, die besser mit HIV „zurechtkommen“ und dem Virus weniger Chancen geben, Resistenzen zu entwickeln. Andere wiederum haben Eigenschaften, die es dem Virus ermöglichen, leichter Resistenzen zu bilden. Was für Faktoren das im einzelnen sind und ob diese Faktoren für die Behandlung eine Rolle spielen werden, ist derzeit noch völlig offen.

Können sich Resistenzen zurückbilden?

Diese Frage hat die Wissenschaftler lange Zeit beschäftigt. Die einfache Antwort muss lauten: Nein. Wenn einmal eine bestimmte Resistenz aufgetreten ist, dann bleibt sie auch bestehen. Allerdings kann man sie unter Umständen nicht mehr messen.

Die Erklärung dafür ist relativ einfach: Eine Resistenz entsteht unter dem Druck der eingenommenen HIV-Medikamente. Der resistente Virustyp bleibt solange der vorherrschende (= dominante), wie die Medikamente eingenommen werden, gegen die eine Resistenz besteht. Wenn die Medikamente abgesetzt oder durch andere ersetzt wer-

den, gewinnen andere Quasispezies die Oberhand und überwiegen im Blut. Der „alte“ Virustyp bleibt aber vorhanden, wenn auch in geringer Menge! Er ist lediglich nicht mehr mit den gängigen Testmethoden nachweisbar.

Es ist daher bei der Interpretation einer Resistenzanalyse sehr wichtig zu berücksichtigen, dass nur der aktuell vorherrschende Virusstamm gemessen wird. Gleichzeitig können aber auch noch „alte“ resistente Virusstämme vorhanden sein. Sie können sich dann wieder vermehren, wenn erneut Medikamente verwendet werden, gegen die bereits eine Resistenz besteht.

Wie kann man Resistenzen feststellen?

Man kann Resistenzen grundsätzlich auf zwei Arten feststellen: die genotypische und die phänotypische Resistenzbestimmung. Bei der ge-

notypischen Resistenzbestimmung werden Veränderungen in der Erbsubstanz (= Genom) des Virus nachgewiesen. Bei der phänotypischen Re-

sistenzbestimmung wird die Vermehrungsfähigkeit des Virus getestet. Dabei gibt man die verschiedenen HIV-Medikamente zum Virus dazu und beobachtet, ob sich das Virus in Anwesenheit des Medikaments vermehren kann oder nicht.

Ein generelles Problem von allen Resistenzanalysen ist, dass sie nur in der Lage sind, den vorherr-

schen Virustyp zu erfassen. Damit können den Tests relevante Resistenzen entgehen.

Voraussetzung für eine Resistenzanalyse ist, dass die Viruslast nachweisbar sein muss (etwa über 1000 Kopien pro Milliliter Blut). Sonst kann keine Resistenzbestimmung durchgeführt werden. Außerdem ist eine Resistenzbestimmung nicht sinnvoll, wenn die Medikamente gut wirken.

Wann sollten Resistenztests durchgeführt werden?

Im Wesentlichen sind zwei Situationen sinnvoll, und zwar bei einem Therapieversagen und vor dem ersten Beginn einer Therapie. Es muß aber betont werden, dass **die Entscheidung für eine bestimmte Therapie nicht allein auf dem Ergebnis einer Resistenzanalyse beruhen sollte! Vor einer Therapieumstellung nur aufgrund einer Resistenzanalyse kann nur gewarnt werden!** Es sollten immer noch die „klassischen“ Werte Helferzellen und Viruslast herangezogen werden. Neben diesen Werten müssen andere Faktoren wie die bisherige Behandlung, Nebenwirkungen, Begleiterkrankungen, Begleitmedikamente oder Medikamentenspiegel berücksichtigt werden.

Da Resistenzbestimmungen nach wie vor relativ teuer und aufwendig sind, sollten sie (wie jede medizinische Untersuchung) aber auch wirklich nur dann durchgeführt werden, wenn sie sinnvoll sind. Eine ständige Wiederholung von Resistenzbestimmungen ist sinnlos und führt in der Regel nur zur Verunsicherung. In einem solchen Fall ist eine vernünftig durchgeführte HAART ohne Resistenzbestimmung sicher besser.

Resistenzbestimmung bei einem Therapieversagen

Unter einem Therapieversagen versteht man, dass die bisher eingenommenen Medikamente nicht mehr wirken. Die Viruslast, die zuvor unter der Nachweisgrenze war, steigt an und die Helferzellen fallen ab. Wenn die aktuelle Therapie nicht mehr wirkt, kann einer der möglichen Gründe sein, dass sich Resistenzen gebildet haben. Das Ergebnis der Resistenzanalyse soll dabei helfen festzulegen, welche Medikamente als nächstes ein-

gesetzt werden. Dennoch ist auch nach einer Resistenzanalyse keine absolute Garantie für die Wirksamkeit einer neuen Therapie gegeben. Für ein erneutes Versagen können folgende Gründe verantwortlich sein: ungenügende oder falsche Einnahme der Medikamente, ungenügende Medikamentenspiegel, Vorhandensein von nicht-dominanten resistenten Virusmutanten.

Die Resistenzbestimmung bei einem Therapieversagen ist mittlerweile etabliert. Es gibt zahlreiche Studien, die bewiesen haben, dass die Steuerung der Therapie und damit ihr Erfolg durch Resistenzanalysen verbessert werden. Allerdings – dieser Beweis gilt nur für relativ kurzfristige Zeiträume (d.h. über wenige Wochen). Es ist wissenschaftlich bislang keineswegs eindeutig bewiesen, dass die HIV-Behandlung langfristig (d.h. über Jahre hinweg) durch den Einsatz von Resistenzanalysen tatsächlich verbessert wird. **Es muß betont werden, dass eine Resistenztestung nicht absolut notwendig ist, um eine Umstellung der Therapie durchzuführen!** Eine gut durchdachte Umstellung der Therapie vor dem Hintergrund der Vortherapien und der Kenntnis der gesamten Krankheitsgeschichte ist allemal besser, als eine Therapie aufgrund einer Resistenzanalyse umzustellen, wenn dann die einfachsten Regeln der HIV-Therapie nicht beachtet werden!

Dennoch werden wohl auch langfristige Studien zeigen, dass die Behandlung durch Resistenzanalysen verbessert wird. Für Interessierte: die relevanten Studien in diesem Zusammenhang, sind die VIRADAPT und die GART Studie. Sie bewiesen als erste den Nutzen einer Resistenzanalyse für die HIV-Therapie.

Ein wichtiger Aspekt muss noch beachtet werden: Die Blutentnahme für eine Resistenzanalyse soll erfolgen, wenn die Medikamente der versagenden Therapie noch eingenommen werden! Der richtige Zeitpunkt der Resistenzanalyse kann nämlich entscheidend für die Interpretation des Ergebnisses sein. Wenn die versagende Therapie beendet wurde und erst danach eine Resistenzanalyse durchgeführt wurde, können möglicherweise einige Resistenzen bereits nicht mehr nachweisbar sein, weil ein anderer Stamm dominant geworden ist.

Resistenzbestimmung vor Beginn einer Therapie

Eine Resistenzanalyse kann außer bei einem Therapieversagen auch vor dem erstmaligen Beginn einer HIV-Therapie und im seltenen Fall einer akuten HIV-Infektion sinnvoll sein. Der Hintergedanke für eine Resistenzanalyse vor dem ersten Beginn einer HIV-Therapie und bei Patienten mit einer primären HIV-Infektion ist, dass zunehmend auch resistente Virusstämme übertragen werden. Da immer mehr Menschen mit einer antiretroviralen Therapie behandelt werden, gibt es insgesamt auch immer mehr HI-Viren, die irgendwann einmal Kontakt mit Medikamenten hatten. Und damit gibt es automatisch auch immer mehr Viren, die Resistenzmutationen tragen. Diese Resistenzen können bei der Übertragung weitergegeben werden. Man schätzt, dass mittlerweile bei bis zu 20 % der HIV-Neuinfektionen bereits resistente Viren weitergegeben werden (wobei die Zahlen je nach Untersuchung und Land sehr unterschiedlich sind).

Das gilt besonders für homosexuelle Männer, da diese traditionell einen breiten Zugang zu HIV-Therapien hatten. Daher gibt es in dieser Gruppe mehr Resistenzen. **Ganz wichtig: Es kann auch bei bereits infizierten Personen zu einer weiteren Infektion mit resistenten HI-Viren kommen!** Das nennt man eine Superinfektion. Dies ist ein wichtiger Grund, warum auch Positive untereinander unbedingt Safer Sex praktizieren sollten! Man sollte sich keinesfalls in Sicherheit wähnen, weil die HIV-In-

fektion ja jetzt behandelbar ist. Sie ist behandelbar, aber nicht heilbar. Und wenn man sich mit einem resistenten Virus infiziert von einer Person, die schon mit vielen Medikamenten behandelt wurde und viele Resistenzen hat, sind die Behandlungsmöglichkeiten von vornherein sehr eingeschränkt. Man hat dadurch gewissermaßen einige Jahre verloren, weil einige Medikamente nicht mehr in Frage kommen, die sonst problemlos hätten eingesetzt werden können.

Eine besondere Situation stellt die Schwangerschaft dar. Nach den derzeitigen Empfehlungen sollte in der Schwangerschaft – auf jeden Fall aber gegen Ende der Schwangerschaft – eine antiretrovirale Therapie durchgeführt werden, um die Übertragung der HIV-Infektion auf das Kind zu verhindern (weitere Maßnahmen sind ein Kaiserschnitt, die prophylaktische Behandlung des Kindes und der Verzicht aufs Stillen). Denn je höher die Viruslast der Mutter, desto wahrscheinlicher ist es, dass es zu einer Übertragung der HIV-Infektion auf das Kind kommt. Daher sollte die Viruslast so weit wie möglich abgesenkt werden – Ziel ist natürlich, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken. Um die dafür notwendige antiretrovirale Therapie möglichst optimal zu gestalten, wird daher empfohlen, dass in der Schwangerschaft bei der Mutter eine Resistenzanalyse durchgeführt wird.

Das Idealbild, das sich aus den genannten Überlegungen für eine Resistenzanalyse ergibt, ist folgendes:

Ausgehend von der Vorstellung, dass Resistenzen nie verschwinden, sondern lediglich nicht mehr messbar sind, wenn der Druck der Medikamente weggenommen wird, versucht man eine „Resistenzgeschichte“ zu erstellen. Jede Resistenz, die irgendwann einmal gemessen wurde, wird registriert und geht in die weiteren Überlegungen ein. Man addiert sozusagen alle Resistenzen, die man findet. Dazu führt man eine Resistenzanalyse vor Beginn der ersten HIV-Therapie durch und dann jedesmal, bevor die Therapie geändert werden soll.

Werden die Kosten für eine Resistenzanalyse von den Krankenkassen übernommen?

Nach derzeitigem Stand (Oktober 2002) werden die Kosten für eine Resistenzanalyse nicht routinemäßig von den Krankenkassen (weder privat noch gesetzlich) übernommen. Das hängt zum einen mit den sehr hohen Kosten zusammen (genotypisch ca. 500 Euro, phänotypisch ca. 800–1000 Euro). Zum anderen ist der medizinische Nutzen, den die Krankenkassen verlangen, bevor eine Leistung regelhaft erstattet wird, zwar naheliegend, nach den Kriterien der Kassen aber noch nicht hinreichend bewiesen. Zur Zeit muss daher jede einzelne Resistenzanalyse bei den Krankenkassen beantragt

werden. Eine weitere Möglichkeit ist es, an großen Behandlungszentren (besonders den Universitätskliniken) nachzufragen, ob dort Resistenzanalysen im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen – dann kostenlos – durchgeführt werden.

Aber keine Angst: wie bereits dargelegt hängt der Erfolg einer HIV-Behandlung nicht allein von Resistenzanalysen ab, sondern vor allen Dingen von der Erfahrung des behandelnden Arztes, von der regelmäßigen Einnahme der Medikamente und anderen entscheidenden Faktoren.

Wie ist also der Stellenwert von Resistenzanalysen zur Behandlung der HIV-Infektion?

Resistenzanalysen sind mittlerweile ein wichtiger Bestandteil der HIV-Therapie geworden. Es ist aber ganz wichtig zu berücksichtigen, dass eine Resistenzanalyse zur Steuerung der HIV-Therapie nur ein Hilfsmittel neben vielen anderen sein kann! Eine Therapie sollte niemals allein wegen einer Resistenzanalyse umgestellt werden! Zur Steuerung der Behandlung sind nach wie vor noch Helferzellen und Viruslast die wichtigsten Größen überhaupt. Daneben müssen andere Faktoren wie Nebenwirkungen, Vorgeschichte, Begleiterkrankungen, Begleitmedikamente oder Spiegelbestimmungen berücksichtigt werden.

Es ist mittlerweile relativ einfach, Resistenzen zu messen. Es bedarf aber großer Erfahrung auf dem Gebiet der HIV-Behandlung, um aus den Ergebnissen einer Resistenzanalyse die richtigen Schlüsse zu ziehen. Insbesondere der schwierige Nachweis von nicht mehr dominanten, „alten“ resistenten Virustypen macht die Interpretation sehr schwierig. Resistenztests können daher nur interpretiert werden, wenn man alle HIV-Medikamente berücksichtigt, die jemals vorher eingenommen wurden.

Das Ergebnis einer Resistenzanalyse ist nie unumstößlich. Gerade bei vorbehandelten Patienten wird es aber manchmal gar nicht anders gehen, als dass ein Medikament Bestandteil der neuen Kombi wird, gegen das eigentlich nach Ergebnis der Resistenzanalyse doch eine Resistenz besteht.

Das Gebiet der Resistenzanalyse unterliegt einem schnellen Wandel. Viele Fragen bleiben derzeit noch unbeantwortet. Die wichtigsten Fragen, die in der nächsten Zeit geklärt werden müssen, sind: Gibt es einen langfristigen Vorteil für Patienten mit einer HIV-Infektion, wenn regelmäßig Resistenzanalysen durchgeführt werden? Wann sollte eine genotypische, wann eine phänotypische Resistenzanalyse durchgeführt werden? Wie können die nicht vorherrschenden Virusvarianten besser erkannt werden? Und nicht zuletzt müssen die Tests billiger werden, damit sie als Routinewerkzeug in die Behandlung integriert werden können.

Viele Empfehlungen und „Meinungen“ müssen daher zur Zeit noch mit Zurückhaltung bewertet werden. Derzeit gehören Resistenztests unbedingt in die Hände von Spezialisten.

Teil 2 – Vertiefende Informationen

Dieser Spezialteil ist für diejenigen gedacht, die sich noch eingehender mit dem Thema Resistenzbestimmung beschäftigen wollen. Hier ist genau beschrieben, in welchen Fällen eine genotypische oder eine phänotypische Resistenzbestimmung

sinnvoll ist und wie sie funktionieren. Um die Vor- und Nachteile der Tests und auch ihre Interpretation verstehen zu können, bedarf es wieder einer gehörigen Portion Theorie.

Die genotypische Resistenzanalyse

Bei der genotypischen Resistenzanalyse werden Veränderungen in der Erbsubstanz, dem Genom, von HIV nachgewiesen. Um zu verstehen, wie der Nachweis dieser Veränderungen funktioniert, muss man wissen, dass die Erbinformation verschlüsselt ist. Der kleinste Bestandteil dieses Schlüssels (= Code) ist das sogenannte Codon. Viele Codons hängen an einem langen Strang hintereinander und bilden zusammen die Erbsubstanz – bei HIV in der Sprache des Virus, also als RNA. Die Codons sind nummeriert. Durch diese zugehörige Nummer wird die Position des Codons innerhalb der Erbinformation angegeben. Man findet diese Positionsnummer dann später auch in dem Befund der genotypischen Resistenzanalyse wieder.

Jedes Codon steht für einen bestimmten Baustein, den es verschlüsselt und der später zum Aufbau des HI-Virus verwendet wird. Diese Bausteine sind die sogenannten Aminosäuren. Davon gibt es 20 Stück, die in der Tabelle 2 zusammengefasst sind. Sie werden üblicherweise mit einem Buchstaben abgekürzt. Auch diese Buchstaben findet man später im Befund der genotypischen Resistenzanalyse wieder.

Wenn das HI-Virus sich vermehrt, wird der Strang der Erbinformation abgelesen. Es werden dann die entsprechenden Aminosäuren, die durch die Codons bestimmt werden, zusammengesetzt und bilden am Ende ein neues Virus.

Bei einer Mutation kommt es zu einem Fehler in einem beliebigen Codon. Dadurch wird eine andere Aminosäure verschlüsselt als eigentlich vorgesehen. Wenn das HI-Virus sich nun vermehrt, wird nicht die „Original-Aminosäure“ verwendet, sondern eine „falsche“ Aminosäure. Dadurch wird natürlich auch das Virus verändert. So kann ein Virus entstehen, bei dem die Medikamente nicht mehr richtig wirken.

Tabelle 2: Aminosäuren des Menschen

Name	Abkürzung	Kennzeichnung im Befund
Alanin	Ala	A
Cystein	Cys	C
Aspartat	Asp	D
Glutamat	Glu	E
Phenylalanin	Phe	F
Glycin	Gly	G
Histidin	His	H
Isoleucin	Ile	I
Lysin	Lys	K
Leucin	Len	L
Methionin	Met	M
Asparagin	Asn	N
Prolin	Pro	P
Glutamin	Gln	Q
Arginin	Arg	R
Serin	Ser	S
Threonin	Thr	T
Valin	Val	V
Tryptophan	Trp	W
Tyrosin	Tyr	Y

Wenn eine genotypische Resistenzanalyse durchgeführt wird, dann wird die gesamte Reihenfolge der Codons von HIV untersucht, und es werden alle Codons in ihrer Reihenfolge aufgeschrieben. Dann wird diese Reihenfolge mit der Reihenfolge bei einem „normalen“ Virus, also einem Wildtyp-Virus, verglichen. An allen Stellen, an denen eine Abweichung vorliegt, befinden sich Mutationen. Diese Mutationen werden dann im Befund der genotypischen Resistenzanalyse wiedergegeben.

Eine Resistenzmutation wird dabei mit einem Buchstaben, einer Zahl und wieder einem Buchstaben beschrieben. Der erste Buchstabe gibt die Aminosäure wieder, die man bei einem Wildtyp-Virus er-

warten würde. Die Zahl gibt die Position an, die untersucht wird. Und der letzte Buchstabe gibt schließlich die Aminosäure an, die in der mutierten Form (fälschlicherweise) gebildet wird.

Ein Beispiel:

Die häufigste Mutation, die es gibt, ist die Mutation M184V. Das bedeutet, dass an der Position 184 normalerweise die Aminosäure Methionin verschlüsselt ist. Durch die Mutation wird jetzt aber die Aminosäure Valin verschlüsselt.

Nicht jede Mutation, die man findet, muss tatsächlich mit einer Resistenz einhergehen. Allerdings sind die meisten Mutationen, die die Wirksamkeit von Medikamenten verschlechtern, mittlerweile bekannt, so dass mit relativ großer Genauigkeit angegeben werden kann, welche Medikamente noch wirken und welche nicht. Dennoch handelt es sich um einen indirekten Nachweis einer Resistenz, weil ja nicht direkt geprüft wird, ob ein Medikament noch wirkt oder nicht.

In den folgenden Abbildungen sind die derzeit bekannten Mutationen zusammengefasst, die mit Resistenzen gegen die HIV-Medikamente assoziiert sind. Beim Angucken bitte nicht verzweifeln! Die Interpretation der genotypischen Resistenzanalyse ist sehr schwierig und bedarf großer Erfahrung.

Das Gebiet der Resistenzanalyse unterliegt einem ständigen Wandel, so dass die Listen keinen Anspruch auf Vollständigkeit haben. Durch zahlreiche neue Medikamente und ungewöhnliche Kombinationen von Medikamenten ergeben sich auch immer neue Muster von Resistenzmutationen.

Die Abbildungen sind folgendermaßen zu interpretieren: Der graue Balken entspricht der Erbsubstanz des HI-Virus – also dem Genom. Dort steht jeweils die Position, an der eine Änderung stattfindet. Zur Erinnerung: Diese Position ist einfach durchnummeriert und gibt das dazugehörige Codon an. In der jeweils oberen Spalte ist diejenige Aminosäure (siehe Tabelle 2, Seite 8) angegeben, die bei einem Wildtyp Virus zu erwarten wäre. In der Spalte unter dem grauen Balken ist dann diejenige „falsche“ Aminosäure angegeben, die bei einer Resistenzmutation beobachtet wird. Manchmal sind auch mehrere Aminosäuren angegeben. Dann kann jede der angegebenen mit einer Resistenz gegen das jeweilige Medikament einhergehen. Theoretisch könnte natürlich auch jede andere der 20 Aminosäuren als Mutation auftreten. In aller Regel treten dann aber keine Resistenzen auf. Deswegen werden nur die Aminosäuren angegeben, mit denen auch eine relevante Resistenzbildung verbunden ist.

Die Interpretation der Resistenzmuster ist in der Familie der **NRTI** (siehe Abb.1) besonders komplex und zum Teil widersprüchlich. Einige generelle Anmerkungen können aber gemacht werden.

Für einzelne Medikamente reicht es, dass eine einzelne Mutation vorliegt, damit bereits die Wirksamkeit gegen HIV herabgesetzt ist. Das gilt insbesondere für Epivir, bei dem typischerweise die Mutation M184V vorliegt. Für die anderen Medikamente hingegen müssen mehrere Mutationen vorhanden sein, bis eine Abschwächung der Wirkung eintritt.

Es gibt einige Mutationen, die mit einer Resistenz gegen alle NRTI (bis auf Epivir) assoziiert sind. Diese Mutationen sind die sogenannten NAM, die im drittletzten Balken zusammengefasst sind. NAM steht für „NRTI-assoziierte-Mutationen“. Manche Leute nennen die NAM auch TAM, was leider sehr verwirrend ist. TAM steht für „Thymidin-Analog-Mutationen“. Der Begriff kommt daher, dass die HIV-Medikamente Retrovir und Zerit aufgrund ihrer chemischen Struktur und aufgrund ihrer Wirkweise als „Thymidinanaloga“ bezeichnet werden. Die sogenannten TAM sind also Mutationen, die bei diesen Medikamenten auftreten. Außer dem Namen besteht aber zwischen den beiden Begriffen NAM und TAM kein Unterschied.

Wenn die Mutation M184V gegen Epivir auftritt, kann eine Änderung in der Bedeutung der NA-

Surftipps

Wer es ganz genau wissen möchte, kann in den aktuellsten Listen nachschauen, die im Internet veröffentlicht werden:

<http://www.iasusa.org>

<http://www.hopkins-aids.edu>

<http://www.hivatis.org>

<http://hivdb.stanford.edu/>

hiv-web.lanl.gov/content/index

oder:

<http://www.genafor.org/>

(diese Liste ist allerdings nur für absolute Spezialisten verständlich!)

Epivir	E	V				M					
	44	118				184					
	D	I				V I					
Hivid		K	T	L	M						
	65	69	74	184							
	R	D	V	V							
Retrovir	M	D	K	L				T	K		
	41	67	70	210				215	219		
	L	N	R	W				Y F	Q E		
Videx		K	L	M							
	65	74	184								
	R	V	V								
Viread	K										
	65										
	R										
Zerit	M	D	K	V	L				T	K	
	41	67	70	75	210				215	219	
	L	N	R	T M S A	W				Y F	Q E	
Ziagen	M	K	D	K	L	Y	M	L	T	K	
	41	65	67	70	74	115	184	210	215	219	
	L	R	N	R	V	F	V	W	Y F	Q E	
Multi-Resistenz NAMs	M	D	K	L				T	K		
	41	67	70	210				215	219		
	L	N	R	W				Y F	Q E		
Multi-Resistenz 151 Komplex	A	V		F	F	Q					
	62	75 77		116	151						
	V	I		L	Y	M					
Multi-Resistenz 69 Insertion	M	A	D	#	K	L				T	K
	41	62	67	69	70	210				215	219
	L	V	N	R	W				Y F	Q E	

Mutationen eintreten. Eine bestehende Resistenz gegen Retrovir, Zerit oder Viread kann dann zum Teil wieder zurückgebildet werden, während eine bestehende Resistenz gegen Ziagen, Videx oder Hivid eher verstärkt wird. Derzeit ist allerdings noch unklar, ob dieser Effekt für die Behandlung eine wesentliche Bedeutung hat oder ob es sich um einen Effekt handelt, den man nur im Labor beobachtet.

Für das relativ neue Medikament Viread scheint zu gelten, dass nicht wichtig ist, welche Mutationen vorliegen, sondern wie viele. Eine Resistenz gegen Viread kann offenbar dann entstehen, wenn mindestens drei (oder mehr) Mutationen aus der NAM-Gruppe gleichzeitig vorliegen. Aufgrund dieser Tatsache kann Viread auch bei Patienten, die vorher mit anderen NRTI behandelt wurden, oft noch erfolgreich eingesetzt werden.

Abbildung 1. Mutationen, die mit Resistenzen gegen NRTI assoziiert sind.

Im letzten Balken ist die Position 69 mit einem # markiert. Das steht für eine Besonderheit. An dieser Position kann es zu einer sogenannten „Insertion“ kommen. Das bedeutet so viel wie „Einfügung“ und heißt, dass neben einer Mutation, also dem Codieren einer „falschen“ Aminosäure, zusätzlich zwei weitere Aminosäuren in das fertige Virus eingebaut werden. Die häufigste Veränderung, die an dieser Stelle gefunden wird, ist die Veränderung T69SSS. Konkret heißt das, dass anstelle der Aminosäure Threonin, die beim Wildtyp-Virus verwendet wird, dreimal die Aminosäure Serin in das mutierte Virus eingebaut wird. Wenn diese Einfügung (Insertion) an der Position 69 auftritt, ist das Virus meist gegen alle NRTI (auch Viread) resistent. Ein Phänomen, bei dem bei einer bestimmten Mutation bzw. Kombination von Mutationen alle Medikamente einer Familie nicht mehr wirken, nennt man übrigens Kreuzresistenz oder Multi-Resistenz. Eine Kreuzresistenz kann auftreten, selbst wenn man nur ein einzelnes Medikament aus der Familie genommen hat. Dennoch sind dann alle anderen Medikamente dieser Familie ebenfalls nicht mehr wirksam. Es gibt also kaum sinnvolle Optionen für eine Folgetherapie.

Auch der sogenannte „151 Komplex“ ist mit einer Kreuzresistenz gegen alle NRTI assoziiert (aber nicht Viread – es kann auch beim Vorliegen des 151 Komplexes eingesetzt werden). Die Mutatio-

nen, die neben der Schlüsselmutation an Position 151 beobachtet werden, sind im vorletzten Balken zusammengefasst.

Die NNRTI (siehe Abb. 2) gelten als sehr gut wirksame Medikamentenfamilie. Ein großes Problem ist aber, dass bereits sehr wenige Mutationen ausreichen, um die Wirksamkeit herabzusetzen. Als Schlüsselmutationen in dieser Familie gelten die Mutation K103N und die Mutation Y188L. Wenn nur eine einzelne davon vorliegt, kann die Wirksamkeit bereits gegen alle Medikamente dieser Familie verringert sein (das ist im vorletzten Balken dargestellt).

Wenn von den im letzten Balken dargestellten Resistenzen mehr als zwei Mutationen gleichzeitig vorliegen (d.h. akkumulieren), sind ebenfalls alle Medikamente der NNRTI-Familie weniger gut wirksam.

In diesem Zusammenhang soll auch kurz der Begriff der Hypersuszeptibilität erklärt werden, der manchmal herumgeistert. Hypersuszeptibilität heißt „verbesserte Wirksamkeit“. Das bedeutet, dass in Laborversuchen beobachtet wurde, dass die Medikamente der NNRTI-Familie besser wirken können, wenn gleichzeitig Resistenzmutationen aus der NRTI-Gruppe (also aus der ersten Abbildung) vorliegen. In der Regel sind für diesen

Abbildung 2:
Mutationen, die mit Resistenzen
gegen NNRTI assoziiert sind.

Rescriptor	K			Y			P
	103			181			236
Sustiva	N			C			L
	L	K	V	Y	Y	G	P
	100	103	108	181	188	190	225
Viramune	I	N	I	C	L	S	H
				I		A	
	L	K	V	Y	Y	G	
Multi-Resistenz	100	103	106	181	188	190	
	I	N	A	C	C	A	
				I	L		
Multi-Resistenz Akkumulation	K			Y			
	103			188			
	N			L			
	L	V		Y	G	M	
	100	106		181	190	230	
	I	A		C	S	L	
				I	A		

Effekt mehr als drei NRTI-Mutationen erforderlich. Allerdings gibt es bislang keinen konkreten Beweis, dass dieser Effekt klinisch relevant ist. Auch ist nicht geklärt, ob die Medikamente auch beim Menschen wirklich besser wirken und sich dadurch die Behandlung optimieren ließe.

Eigentlich gibt es keine Argumente, die für einen Nutzen dieser „Hypersuszeptibilität“ sprechen, sondern gute Argumente dagegen: Wenn man den beobachteten Effekt auch in der Behandlung ausnutzen möchte, sind Resistenzen in einer an-

deren Substanzklasse notwendig, die ja gerade vermieden werden sollen. Die NNRTI sind bereits ohne Hypersuszeptibilität eine der potentesten Substanzklassen, besonders in der First-Line-Therapie, also der ersten Therapie, die man einnimmt. Es würde alle bisherigen Daten auf den Kopf stellen, wenn man die NNRTI aufspart, bis „genügend“ NRTI-Mutationen vorhanden sind, um dann einen relativ kleinen Zugewinn an Wirksamkeit zu haben. Die manchmal angepriesene Hypersuszeptibilität von NNRTI sollte daher also mit großer Vorsicht bewertet werden!

Abbildung 3: Mutationen, die mit Resistenzen gegen Proteasehemmer assoziiert sind.

Agenerase	L		V		M		I		I		G		I		L	
	10		32		46 47		50		54		73		84		90	
	F I R V		I		I L		V		V		L V M		S		V M	
Crixivan	L	K	L	V	M	M	I		A		G	V	V	I	L	
	10	20	24	32	36	46	54		71		73	77	82	84	90	
	I R V	M R	I	I	I	I L	V		V T		S A	I	A F T	V	M	
Fortovase	L					G		I		A		G	V	V	I	L
	10					48		54		71		73	77	82	84	90
	I R V					V		V L		V T		S	I	A	V	M
Kaletra	L	K	L	V	L	M	I	I	F	I	L	A	G	V	I	L
	10	20	24	32	33	46	47	50	53	54	63	71	73	82	84	90
	F I R V	M R	I	I	F	I L	V	V	L	V L	P	V T	S	A F T S	V	M
Norvir	L	K	V		L	M	M	I		A		V		V	I	L
	10	20	32	33	36	46	54		71		77		82	84	90	
	F I R V	M R	I	F	I	I L	V L		V T		I		A F T S	V	M	
Viracept	L	D		M		M	A		V		V		I	N	L	
	10	30		36	46	71		77		82	84	88	90			
	F I	N		I	I L	V T		I		A F T S		V	D S	M		
Multi-Resistenz	L			M		I		V		A		V		I	L	
	10			46		54		82		84		90				
	F I R V			I L		V M L		A F T S		V		M				

Bei den Mutationen gegen PI (siehe Abb. 3, S. 12) unterscheidet man sogenannte „Major“-Mutationen und sogenannte „Minor“-Mutationen. Diese Unterscheidung bedeutet folgendes: „Major“-Mutationen sind die „wichtigeren“. Es sind diejenigen Mutationen, die in aller Regel zuerst auftreten, wenn sich eine Resistenz gegen die jeweiligen Medikamente entwickelt. Wenn „Major“-Mutationen vorliegen, gibt es nahezu immer eine verminderte Wirksamkeit des jeweiligen Medikaments, die auch mit einer phänotypischen Resistenzanalyse gemessen werden kann.

„Minor“-Mutationen hingegen sind „weniger wichtig“. Sie treten meist später auf als die „Major“-Mutationen. Außerdem ändert sich die Wirksamkeit eines Medikaments nicht zwangsläufig. Dennoch sind sie so eine Art „Hilfsmutation“ für die „Major“-Mutationen und verstärken sie. So können sie beispielsweise die Vermehrungsfähigkeit des Virus (also die sogenannte „Virale Fitness“) verbessern. In der Abbildung sind die „Major“-Mutationen fett gekennzeichnet. Die „Minor“-Mutationen sind normal markiert.

Bei Kaletra ist gar keine „Major“-Mutation eingezeichnet. Die Erklärung liegt darin, dass für Kaletra die Resistenzentstehung scheinbar etwas anders funktioniert als für die anderen Medikamente. Bei Kaletra ist offenbar nicht so wichtig, welche Mutationen vorliegen, sondern wie viele. Eine Resistenz gegen Kaletra kann dann entstehen, wenn mindestens sechs Mutationen (oder mehr) gleichzeitig vorliegen. Man sagt auch die „genetische Barriere“ von Kaletra ist hoch. Mit „genetischer Barriere“ ist die Tatsache gemeint, dass eine Re-

sistenz erst bei einer großen Anzahl von Mutationen auftritt. Je mehr Mutationen erforderlich sind, desto höher die genetische Barriere. Aufgrund dieser Tatsache kann Kaletra auch bei Patienten, die vorher mit anderen PI behandelt wurden, oft noch erfolgreich eingesetzt werden.

Da Kaletra eines der relativ neuen Medikamente in der HIV-Behandlung ist, kann es durchaus sein, dass hier bald andere Erkenntnisse vorliegen. So könnte es beispielsweise sein, dass doch weniger als sechs Mutationen ausreichen, um eine Resistenz gegen Kaletra hervorzurufen. Außerdem wurde neu beschrieben, dass die Mutation I50V möglicherweise doch eine Major-Mutation darstellt.

Im Unterschied zu den NNRTI, bei denen bereits eine einzelne Mutation ausreichen kann, um eine Kreuzresistenz hervorzurufen, benötigt es bei den PI mehrere Mutationen, bis eine Kreuzresistenz auftritt. Diese Mutationen sind im letzten Balken dargestellt. Wenn vier oder mehr von diesen Mutationen gleichzeitig vorliegen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Kreuzresistenz sehr hoch.

In den Abbildungen wurde das neue Medikament T20 noch nicht erwähnt, das demnächst zugelassen werden soll. Es ist ein Fusionsinhibitor und soll Fuzeon heißen. Dementsprechend sind Mutationen nicht im Bereich der Erbsubstanz für die Hilfstoffe Reverse Transkriptase oder Protease zu erwarten. Bislang sind Mutationen im Bereich des Proteins gp41 beschrieben worden, das für die Bindung des Virus an die Zelle ganz wichtig ist.

Die phänotypische Resistenzanalyse

Als Alternative zu der genotypischen Resistenzanalyse stehen phänotypische Resistenztests zur Verfügung. Bei solch einem Test wird das Virus im Labor angezüchtet und vermehrt sich im Reagenzglas. Dann werden die Medikamente hinzugegeben, die getestet werden sollen – und zwar jedes Medikament in ein einzelnes Glas. Dort, wo sich das Virus vermehren kann, liegt eine Resistenz gegen das jeweilige Medikament vor. Dort, wo sich das Virus nicht vermehrt, wirkt das jeweils getestete Medikament noch.

Noch etwas genauer: die Ergebnisse der phänotypischen Resistenzanalyse werden in der Regel als „IC90“ angegeben (oder IC50). Das bedeutet folgendes: „IC“ steht für „Inhibitorische Konzentration“ und bezeichnet die Konzentration des Medikaments, die erforderlich ist, um die Vermehrung des HI-Virus zu 90 % (bzw. 50 %) zu reduzieren. Je resistenter ein Virus wird, desto mehr Medikament muß man hinzugeben, um die Vermehrung zu unterdrücken. Der Wert „IC90“ steigt also. Ähnlich wie bei der genotypischen Resistenzanalyse wird

dieser Wert dann mit dem Ergebnis bei einem „originalen“ Wildtyp-Virus verglichen. Im Endeffekt kann man durch diesen Vergleich die Aussage treffen: „Das untersuchte Virus ist sechsmal resistenter gegen das getestete Medikament als ein Wildtyp“.

Ein wichtiges Problem bei dieser Art der Messung und dieser Aussage ist, dass bei den meisten Medikamenten nicht klar ist, ab wann denn eine Resistenz klinisch relevant ist, also für den Patienten eine Bedeutung hat. Es könnte durchaus sein, dass ein Medikament, gegen das das Virus „zweimal resistenter“ als der Wildtyp ist, beim jeweiligen Patienten immer noch ausreichend wirkt. Wo die Grenze liegt, ab der die Medikamente im wirklichen Leben nicht mehr funktionieren, ist derzeit noch unklar.

Die phänotypische Resistenzbestimmung ist trotz vieler Weiterentwicklungen in den letzten Jahren technisch immer noch sehr schwierig. Sie dauert daher mindestens zwei Wochen, manchmal länger. Sie wird deswegen auch nur in wenigen Speziallabors durchgeführt. Der Vorteil ist, dass im Ge-

gensatz zur genotypischen Resistenzanalyse, eine direkte Aussage darüber möglich ist, welches Medikament wirkt und welches nicht.

Auf den ersten Blick scheinen die Ergebnisse einer phänotypischen Resistenzanalyse einfacher zu interpretieren als die der genotypischen Resistenzanalyse. Das Problem ist jedoch, dass unklar ist, ob die im Reagenzglas gemessenen Werte ohne weiteres auf den einzelnen Patienten übertragen werden können. Es gibt keine klar definierten Grenzwerte für die Ergebnisse der phänotypischen Resistenzanalyse. Ab wann ist eine abgeschwächte Wirkung wirklich relevant? Ist es eine zehnfache oder ist vielleicht beim einzelnen Patienten bereits eine zweifache Abschwächung relevant? Und schließlich sind die Grenzwerte von Labor zu Labor unterschiedlich, so dass die Ergebnisse verschiedener Tests kaum miteinander verglichen werden können.

In der folgenden Tabelle sind die Vor- und Nachteile der beiden Arten von Resistenzbestimmungen noch einmal gegenüber gestellt.

Tabelle 3: Vor- und Nachteile der genotypischen und phänotypischen Resistenzanalyse

Genotypische Resistenzanalyse		Phänotypische Resistenzanalyse	
Indirekte Messung, d.h. keine unmittelbare Aussage über den Phänotyp möglich	–	Direkte Messung	+
Sehr schwierige Interpretation		Die Ergebnisse sind ähnlich der Resistenztestung bei Bakterien	
Leicht auszuführen	+	Technisch schwierig	–
Allgemein verfügbar	+	Durchführung nur in wenigen Labors	–
Schnelle Bearbeitung (wenige Tage, evtl. sogar nur Stunden)	+	Zeitaufwendig (mind. 2 Wochen) und teuer	–
Frühe Erkennung von genotypischen Resistenzen, auch wenn im Phänotyp noch keine Resistenz vorliegt	+	Daten über Kreuzresistenz	+
Keine Erkennung von minoren Varianten	–	Keine Entdeckung von minoren Varianten	–
		Keine klar definierten Grenzwerte für die Ergebnisse	–
Viruslast >1000 Kopien/ml	–	Viruslast ca. 500–1000 Kopien/ml	–

Ein wesentliches Problem beider Arten der Resistenzanalysen ist, dass die sie noch nicht gut standardisiert sind. Das bedeutet, dass die Ergebnisse, die in verschiedenen Laboren ermittelt wurden, nicht unbedingt verglichen werden können. Insbesondere die Interpretation der genotypischen Resistenzanalyse kann aufgrund der Komplexität bei völlig gleichen Ergebnissen der Analyse ganz unterschiedlich ausfallen. Hier gilt – ähnlich wie die Forderung nach einem erfahrenen Arzt –, dass auch

das Labor eine gewisse Erfahrung in der Durchführung und Interpretation der Resistenzanalyse haben muss, damit man sich auf den Befund verlassen kann! Neben der Standardisierung ist es problematisch, dass die Ergebnisse der genotypischen und der phänotypischen Resistenzanalyse nicht immer übereinstimmen.

Um dieses Problem in den Griff zu bekommen, wird gerade an der Entwicklung eines sogenann-

ten „virtuellen Phänotyps“ gearbeitet. Es handelt sich dabei um den Versuch, durch Berechnungen festzustellen, wie bei einer bestimmten genotypischen Resistenzanalyse die phänotypische Resistenzanalyse ausfallen könnte. Auf den ersten Blick könnte man denken, dass das genau das gleiche ist wie die Interpretation einer genotypischen Analyse. Das stimmt aber nicht ganz. Denn das Problem liegt darin, dass die Ergebnisse der genotypischen und der phänotypischen Resistenzanalyse oft nicht gut miteinander übereinstimmen. Das liegt an den vielen verschiedenen Möglichkeiten von Mutationen.

Um den Phänotyp mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit vorhersagen zu können, bedarf es großer Datenbanken, in denen die Ergebnisse von genotypischen und phänotypischen Resistenzanalysen von tatsächlichen Patienten gespeichert sind. Diese Datenbanken müssen ständig aktualisiert und erweitert werden. Denn durch neue Medikamente und auch den stetigen Zuwachs an Informationen ändert sich die Situation ständig. Wenn man nun die Ergebnisse einer genotypischen Resistenzanalyse hat, kann versucht werden, das Ergebnis der phänotypischen Resistenzanalyse vorherzusagen. Dazu sind aufwändige Computerprogramme nötig, mit denen man die vielen Ergebnisse verglei-

chen kann, die in so einer Datenbank gespeichert sind.

Derzeit stimmen die Ergebnisse des virtuellen Phänotyps noch nicht mit dem klinischen Erfolg überein. Somit können zwar Empfehlungen ausgesprochen werden, wie der Phänotyp aussehen könnte – aber ob das auch zu einem Behandlungserfolg führt, weiß derzeit noch keiner. Das ist Gegenstand der Forschung.

Etwas vereinfacht kann man sagen:

- Mit der genotypischen Resistenzanalyse kann man vermuten, welche Medikamente nicht mehr wirken.
- Mit dem virtuellen Phänotyp kann man mit einer wesentlich größeren Wahrscheinlichkeit ermitteln, welche Medikamente nicht mehr wirken.
- Mit einer phänotypischen Analyse kann man direkt messen, welche Medikamente nicht mehr wirken.

Welche von diesen drei Methoden sich am besten für die Behandlung eignen, ist zur Zeit unbekannt.

Impressum

MED-INFO, Medizinische Informationen zu HIV und AIDS

herausgegeben von der:

AIDS-Hilfe Köln e.V.,
Beethovenstr. 1 · 50674 Köln
Tel. 0221/20 20 30,
in Zusammenarbeit mit der
Deutschen AIDS-Hilfe Berlin e.V.

Text:

Dr. J.C.Wasmuth, Uniklinik Bonn

Redaktionsgruppe:

Leitung:

Carlos Stemmerich

Ehrenamtliche Mitarbeit:

Sandra Altepöst
Daniela Kleinert
Christoph Feldmann
Barbara Gehrke
Eckhard Grützediek
Stefanie Schneidereit
Alexander Simnonia

V.i.S.d.P.:

Carlos Stemmerich

Gesamtherstellung:

Prima Print, Köln

Auflage:

4000

Hinweis:

Das MED-INFO
ist bei der Deutschen AIDS-Hilfe e.V. zu bestellen:
Tel: 030-69 00 87-0
Fax: 030-69 00 87-42
www.aidshilfe.de

Bestellnummer dieser Ausgabe: 140003

Folgende Ausgaben der MED-INFO-Reihe sind aktuell:

- Nr. 25: Feigwarzen, HPV-Infektion und AIDS
- Nr. 26: HIV und Zahngesundheit
- Nr. 28: Neurologische Erkrankungen bei HIV und AIDS
- Nr. 29: Antiretrovirale Therapiestrategien
- Nr. 30: Fettverteilungs- und Stoffwechselstörungen
- Nr. 31: Umgang mit der HIV-Therapie – Compliance –
- Nr. 32: PCP
- Nr. 33: Toxoplasmose
- Nr. 34: Kaposi-Sarkom
- Nr. 35: Zytomegalie (CMV)
- Nr. 36: Therapiepausen
- Nr. 37: Lymphome (Bestellnummer: 140001)
- Nr. 38: Sexuelle Störungen (Bestellnummer: 140002)
- Nr. 39: Resistenzen (Bestellnummer: 140003)
- Nr. 40: Magen-Darm-Beschwerden
(Bestellnummer: 140004)
- Nr. 41: Haut und HIV (Bestellnummer: 140005)
- Nr. 42: Feigwarzen, HPV und AIDS (Bestellnummer: 140007)

Alle Hefte sind auf der Homepage www.aidshilfe-koeln.de einzusehen und als PDF-Datei runterzuladen.

Das MED-INFO dient der persönlichen Information und ersetzt nicht das Gespräch mit einem Arzt des Vertrauens.

Geschützte Warennamen, Warenzeichen sind aus Gründen der besseren Lesbarkeit nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Alle Angaben in dieser Ausgabe entsprechen dem Wissensstand bei Fertigstellung des Heftes.