

HANS-JÜRGEN STELLBRINK*, CHRISTIAN NOAH**

Blip, niedrige Virämie oder Therapieversagen?

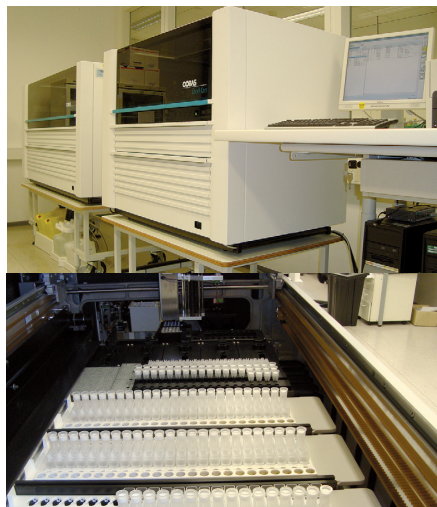
Der virologische Erfolg einer kombinierten antiretroviralen Therapie (ART) wird durch das Absinken der HIV-Plasmavirämie unter die Nachweisgrenze definiert. Steigt sie nach erfolgreicher therapeutischer Suppression unter die Nachweisgrenze auf Werte über 50 Kopien pro Milliliter an, stellt die Abgrenzung eines nachfolgenden Therapieversagens von einer nur transienten Virämie („Blip“) eine Herausforderung dar, denn definitionsgemäß lässt sich ein Blip als solcher nur retrospektiv erkennen. Dies führt häufig zur Verunsicherung von Patient sowie Behandler.

Die Bewertung der Literatur zu diesem Thema wird durch unterschiedliche Definitionen des Begriffes „Blip“ erschwert, insbesondere die Höhe der Plasmavirämie betreffend, und auch der Einsatz unterschiedlicher Assays zur Messung der Plasmavirämie ist problematisch.

Grundsätzlich kann nicht von einer vollständigen Suppression der Plasmavirämie ausgegangen werden, wenn diese unter die Nachweisgrenze gesenkt wurde. Virologische Studien belegen, dass bei scheinbar vollständiger therapeutischer Virus-suppression zu irgendeinem Zeitpunkt bei fast allen Patienten eine geringgradige Virämie im Sinne eines „set-point level“ unter Therapie nachweisbar ist.^{1, 2} Eine nachweisbare Plasmavirämie entspricht also nicht zwangsläufig einem drohenden Therapieversagen, sondern kann eine vorübergehende Virusfreisetzung aus latent infizierten Zellen, die Stimulation einer sehr niedriggradigen residuellen Replikation³⁻⁵ oder die zufallsmäßige Variation einer Plasmavirämie unterhalb der Nachweisgrenze darstellen.

ZUFALLSVARIATION BEI MESSUNG?

In einer Studie von Nettles et al. wurde bei 10 Patienten über einen Zeitraum von 3-4 Monaten alle 2-3 Tage eine Viruslastbestimmung parallel in 2 Laboren durchgeführt. In 9/10 Fällen trat dabei im Untersuchungszeitraum mindestens ein Blip auf. Nur einer der insgesamt 18 Blips war durch



das jeweils andere Labor reproduzierbar. Es ergab sich zudem keine Korrelation mit klinischen Daten, erniedrigten Plasmaspiegeln oder Resistenzmutationen. Die Autoren interpretieren Blips daher als biologische und statistische Zufallsvariationen.⁶ Prinzipiell ist also bei allen Plasmavirämie-Bestimmungsverfahren schon aus analytischen Gründen mit intermittierenden Viruslast-Signalen zu rechnen^{7, 8}, und auch die Verwendung von Plasmapräparationsröhrchen kann technisch bedingte RNA-Signale zur Folge haben.⁹

Grundsätzlich lässt sich bei einem unplausiblen Anstieg der Viruslast auch ein Laborfehler (Kreuzkontamination, Probenverwechslung) nicht mit Sicherheit ausschließen. Um das Risiko hierfür zu minimieren, sollte für die Viruslastbestimmung grundsätzlich ein separates Probenröhrchen in das Labor eingesandt werden.

VIREN AUS DEM LATENTEN RESERVOIR?

Neben diesen technischen Gründen für einen Blip könnte auch eine intermittierende Virämie durch stimulierende Einflüsse auf die residuelle Virusreplikation und die Freisetzung von Virus aus zellulären Reservoirs vorliegen. So wurde gezeigt, dass eine durch Infektionen^{10, 11} oder Impfungen¹²⁻¹⁵ verursachte Immunaktivierung zu einem vorübergehenden Anstieg der Viruslast führen kann. In bis zu einem Viertel der Fälle waren interkurrente Infekte für Anstiege der Plasmavirämie verantwortlich.¹⁶ Wenn vertretbar, sollte daher im Fall einer durchgeführten Impfung bzw. einer bestehenden Infektion eine Viruslastbestimmung um einige Wochen hinausgezögert werden.

JEDER DRITTE HAT BLIPS

Blips sind in der klinischen Praxis ein häufiges Phänomen. In einer aktuellen spanischen Arbeit⁸ trat in dem Beobachtungszeitraum von 8 Jahren bei 28,6% der Patienten unter antiretroviraler Therapie (n = 2.720) nach zunächst kontinuierlich negativer Viruslast eine geringgradige Virämie (51 bis 500 Kopien/ml) auf. Bei etwa der Hälfte der Patienten wurde eine Viruslast in einem Bereich zwischen 51 und 100 Kopien/ml gemessen. Bei 71% der Patienten lag die Viruslast nach 3 Monaten wieder unter der Nachweisgrenze. In diesen Fällen wurde die Definition eines Blips erfüllt. Bei 9% der Patienten wurde ein Therapieversagen (>500 Kopien/ml) beobachtet. In 20% der Fälle blieb die Viruslast zunächst unverändert in einem niedrigvirämischen Bereich. Im weiteren Follow-up sank bei 49% der Patienten die Viruslast wieder unter die Nachweisgrenze, 15% entwickelten ein virologisches Versagen, 36% blieben niedrig-virämisch (<500 Kopien/ml.). Aus der Studie ergab sich, dass eine Viruslast >120 Kopien/ml prädiktiv für ein virologisches Versagen ist. Die Autoren empfehlen daher bei einer Viruslast >120 Kopien/ml engmaschige Kontrollen. Zu bedenken ist, dass auch Einnahmefehler Ursache für einen Blip sein können.¹⁷

Ein transients Anstieg der Viruslast sollte deshalb stets Anlass sein, mit dem Patienten die Notwendigkeit einer hohen Adhärenz zu erörtern.

PERSISTIERENDE VIRÄMIE

Eine persistierende geringgradige Virämie (PGV) muss von einer intermittierenden Virämie („Blip“) unterschieden werden. Zu beachten ist, dass in der Literatur häufig relativ hohe HIV-RNA-Werte noch als „low-level viremia“ bezeichnet werden. Eine Virusevolution findet allerdings bereits bei einer Viruslast von im Mittel $3,9 \log_{10}$ (~8000 RNA-Kopien/ml) selbst unter PI/r-Therapie statt.¹⁸⁻²⁰ Wird die Therapie nicht erfolgreich umgestellt, resultiert eine immer weitergehende Kreuzresistenz.¹⁹ Der Einfluss einer niedriggradigen persistierenden Virämie auf ein nachfolgendes Therapieversagen wurde von Sungkanuph (2006) retrospektiv untersucht. Bei 27,5% der Patienten zeigte sich eine PGV, die mit einer signifikant höheren Rate eines Therapieversagens assoziiert war (39,7% vs. 9,2%). Dabei war eine persistierende Virämie >400 Kopien/ml prädiktiv für ein nachfolgendes Therapieversagen. Die Relevanz einer persistierend nachweisbaren niedriggradigen Plasmavirämie wird auch durch eine weitere Analyse belegt, in der die Virämie bei ca. 60% der Patienten in einer Serie von 79 über drei Jahre anstieg.²¹ Mit sensitiveren Techniken als der Standard-Genotypisierung lassen sich in dieser Situation z.T. bereits Resistenzen nachweisen²², während dies bei Blips im Allgemeinen nicht gelingt.⁶

SITUATIONEN IN DER PRAXIS

Klinisch-pragmatisch ist es hilfreich, die klinischen Situationen, in denen eine niedrig nachweisbare Plasmavirämie beobachtet wird, zu differenzieren (Abb. 1):

Szenario 1: Einmalig niedrig nachweisbare Plasmavirämie, die vorher mehrfach nicht nachweisbar war („Blip“).

Szenario 2: Mehr als zweimal pro Jahr nachweisbare Viruslast, die zwischenzeit-

lich nicht nachweisbar war („wiederholte Blips“).

Szenario 3: Mehrfach hintereinander nachweisbare Viruslast ohne steigende Tendenz (PGV ohne steigende Tendenz, „unzureichendes Ansprechen“).

Szenario 4: Mehrfach hintereinander nachweisbare Viruslast mit steigender Tendenz (PGV mit steigender Tendenz, „drohendes oder beginnendes Therapieversagen“).

Bezüglich der kurzfristigen Relevanz und der Dringlichkeit einer diagnostischen oder therapeutischen Maßnahme ist die Frage wichtig, ob die Virämie unter Therapie mit einem Ritonavir-geboosteten Proteaseinhibitor (PI/r) oder unter nukleosidalen (NRTI) mit nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren beobachtet wird. Eine irische Analyse sah keinen Unterschied im virologischen Versagen zwischen PI/r- und NNRTI-basierten Regimen²⁰, die Erfahrungen aus PI/r-Monotherapie-Studien²³ sprechen jedoch für eine langsamere Resistenzselektion unter PI/r. Im ersteren Fall werden wegen der hohen genetischen Barriere der PI/r auch nach längerem Bestehen einer niedrig nachweisbaren Plasmavirämie meistens keine Resistenzen beobachtet. Im Falle von Kombinationen mit niedriger genetischer Barriere (z.B. NRTI+NNRTI) hingegen sollte man jedoch bei Vorliegen von Szenario 3 und 4 unverzüglich reagieren, da bei Auftreten der ersten Resistenzmutationen rasch weitere Mutationen selektioniert werden können.

In Absprache mit dem Labor sollte eine Resistenzanalyse versucht werden. Diese gelingt jedoch häufig nicht und kann zudem fälschlicherweise (z.B. durch präferentielle Amplifikation des Wildtyps) ein sensitives Virus ergeben. Auch die Analyse aus Blut-

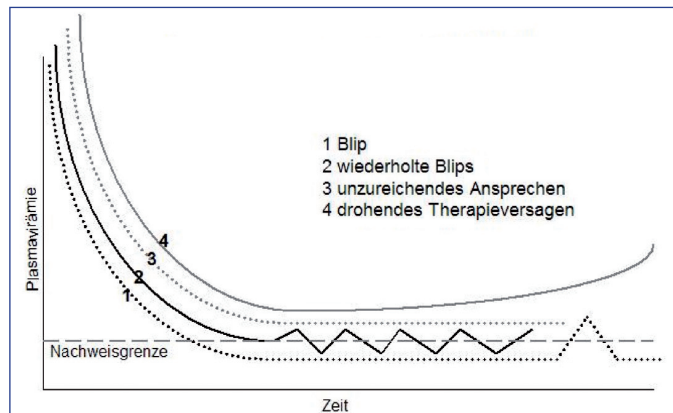


Abb. 1: Blip oder niedrige Virämie?

Lymphozyten ist u.U. nicht aussagekräftig, da auch für Zellen eine Nachweisgrenze der genotypischen Sequenzierung von ca. 10-15% für resistente Varianten gilt. Auch nach längerer Zeit der niedriggradigen Replikation resistenter Varianten haben diese u.U. noch nicht genug Zellen infiziert, um diese Grenze zu überschreiten. In vielen Fällen ist daher ein klinisch-pragmatisches Vorgehen notwendig.

Insbesondere unter einer Therapie mit niedriger genetischer Barriere darf eine erstmalig nachweisbare Plasmavirämie nicht vorschnell als irrelevant abgetan werden. Nur einmalig nachweisbare Virämien entsprechen zwar meistens einem Zufallseffekt ohne klaren Zusammenhang mit auslösenden Ereignissen wie akuten Begleitinfektionen.⁶ Mehrmals intermittierend nachweisbare Blips sollten jedoch zur Überprüfung der Therapie und der Adhärenz Anlass geben (s.u.). Das Risiko eines Therapieversagens ist bei mehrmaligem Auftreten eines Blips etwas erhöht.

WAS SAGT DIE HÖHE DER VIRÄMIE?

Darüber hinaus ist die Höhe der Plasmavirämie während des „Blips“ von Bedeutung:

HIV-RNA <100-120 Kopien/ml: Ein nachfolgendes Therapieversagen ist unwahrscheinlich. Eine planmäßige Kontrolle der Viruslast nach 3 Monaten ist unter PI/r-basierten Therapien vertretbar, es sollte aber die Adhärenz des Patienten überprüft werden, u.U. durch Messung von Medikamentenspiegeln (TDM). Auf den aus technischen

Gründen wenig vielversprechenden Versuch einer genotypischen Resistenzbestimmung kann in der Regel verzichtet werden.

HIV-RNA 100–400 Kopien: Insbesondere unter einer Therapie mit einer niedrigen genetischen Barriere empfiehlt sich eine vorgezogene Kontrolle nach ca. 4 Wochen.

Ist erneut eine Virämie nachweisbar oder steigt die Viruslast weiter an, sollte eine genotypische Resistenzbestimmung (GRB), ggfs. auch ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) durchgeführt und die ART entsprechend optimiert werden. Die kommerziell verfügbaren Systeme zur GRB (TruGene [Siemens]; ViroSeq [Abbott]) sind für Proben ab einer Viruslast von 1.000 bzw. 2.000 Kopien/ml vom Hersteller validiert worden. Auch entsprechend den deutsch-österreichischen und europäischen Therapieleitlinien^{24, 25} wird die Durchführung einer GRB erst ab einer Viruslast von 500 bis 1.000 Kopien/ml empfohlen. In der Praxis gehört die Resistenzbestimmung allerdings bereits bei geringerer Viruslast zur Routine.²⁶ Nach Standardprotokollen ist eine GRB bei Verfügbarkeit einer frischen Blutprobe mit guten Erfolgchancen ab einer Viruslast von etwa 100 Kopien/ml technisch durchführbar.

Viruslast >400/500–1.000 Kopien: Ein Therapieversagen ist wahrscheinlich. Eine umgehende GRB, ggf. auch ein TDM sollten veranlasst und die ART entsprechend optimiert werden.

WAS TUN BEI VIRUSLAST VON 29 K/ml?

Zusammenfassend entsprechen Blips häufig „falsch-positiven“ Signalen und müssen nicht als Problem bewertet werden, wenn sich (insbesondere bei wiederholtem Auftreten) kein Anhalt für eine ungenügende Adhärenz des Patienten, eine ungünstige pharmakokinetische Interaktion oder eine Koinfektion ergibt.

Seit kurzer Zeit ist die Version 2.0 des COBAS Ampliprep/COBAS Taqman HIV-1-Tests von Roche Diagnostics zur Viruslastbestimmung verfügbar, die mit einer Nachweisgrenze von 20 Kopien/ml gegen-

über der Vorgängerversion eine leicht höhere Sensitivität aufweist. Geringgradige Virämie-Signale zwischen 20 und 50 Kopien/ml sind angesichts noch fehlender längerfristiger klinischer Erfahrungen mit dem neuen Assay derzeit nicht eindeutig zu bewerten. Im Prinzip gelten jedoch die obigen Erwägungen.

Eine persistierende geringgradige Virämie sollte hingegen zu einer Überprüfung und Anpassung der Therapie mit dem Ziel einer erneuten Suppression unter die Nachweisgrenze Anlass geben.

Es ist pragmatisch anzunehmen, dass eine komplette Virussuppression über die gesamte Lebensdauer der Patienten kaum zu erreichen sein wird, wobei viele „Blips“ offensichtlich eher biologische und technische Zufallsvariationen als relevante Replikation widerspiegeln. Dennoch dürfte es über die Gesamtdauer der Therapie für HIV immer wieder Gelegenheiten zur Replikation und damit zur evolutionären Anpassung an die ART geben. Eine Optimierung der Virussuppression zu jedem Zeitpunkt stellt einen pragmatischen klinischen Umgang mit dieser Überlegung dar und kann eine maximale Verzögerung der Resistenzentwicklung erreichen, mit dem ultimativen Ziel der Normalisierung der Lebenserwartung unserer Patientinnen und Patienten. ■

Prof. Hans-Jürgen Stellbrink*

Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg (ICH)

E-Mail: stellbrink@ich-hamburg.de

Christian Noah**

Labor Lademannbogen, Hamburg

E-Mail: christian.noah@labor-lademannbogen.de

- ¹ Hatano H, Delwart E, Norris P, Lee T-H, Dunn-Williams J, Hunt P, et al. Evidence of Persistent Low-level Viremia in Long-term HAART-suppressed Individuals. 16th Conf Retrovir Opportun Infect, Montreal, Canada abstract no. 425. 2009.
- ² Maldarelli F, Palmer S, King MS, Wiegand A, Polis MA, Mican J, et al. ART suppresses plasma HIV-1 RNA to a stable set point predicted by pretherapy viremia. *PLoS Pathog* 2007 Apr;3(4):e46.
- ³ Tobin NH, Learn GH, Holte SE, Wang Y, Melvin AJ, Mc Kernan JL, et al. Evidence that low-level viremias during effective highly active antiretroviral therapy result from two processes: expression of archival virus and replication of virus. *J Virol* 2005 Aug;79(15):9625–34.
- ⁴ Frenkel LM, Wang Y, Learn GH, McKernan JL, Ellis GM, Mohan KM, et al. Multiple viral genetic analyses detect low-level human immunodeficiency virus type 1 replication during effective highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 2003 May;77(10):5721–30.
- ⁵ Palmer S, Maldarelli F, Wiegand A, Bernstein B, Hanna GJ, Brun SC, et al. Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 Mar 11;105(10):3879–84.
- ⁶ Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, Monie D, Han Y, Parsons

- T, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *Jama* 2005 Feb 16;293(7):817–29.
- ⁷ Manavi K. The Significance of Low-Level Plasma HIV Viral Load on COBAS TaqMan® HIV-1 Assays for Patients with Undetectable Plasma Viral Load on COBAS Ampli-cor® Monitor Version 1.5. *HIV Clin Trials* 2008;9(4):283–6.
- ⁸ Garcia-Gasco P, Maida I, Blanco F, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Vispo E, et al. Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: frequency, predictors and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2008 Mar;61(3):699–704.
- ⁹ Stosor V, Palella FJ, Jr., Berzins B, Till M, Leake A, Chmiel JS, et al. Transient viremia in HIV-infected patients and use of plasma preparation tubes. *Clin Infect Dis* 2005 Dec 1;41(11):1671–4.
- ¹⁰ Palacios R, Jimenez-Onate F, Aguilar M, Galindo MJ, Rivas P, Ocampo A, et al. Impact of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell counts in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Mar 1;44(3):356–9.
- ¹¹ Goletti D, Weissman D, Jackson RW, Graham NM, Vlahov D, Klein RS, et al. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996 Aug 1;157(3):1271–8.
- ¹² Kolber MA, Gabr AH, De La RA, Glock JA, Jayaweera D, Miller N, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *Aids* 2002 Mar 8;16(4):537–42.
- ¹³ Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, Gantt K, Hedayati S, Mannix M, et al. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1996 May 9;334(19):1222–30.
- ¹⁴ Ostrowski MA, Krakauer DC, Li Y, Justement SJ, Learn G, Ehler LA, et al. Effect of immune activation on the dynamics of human immunodeficiency virus replication and on the distribution of viral quasispices. *J Virol* 1998 Oct;72(10):7772–84.
- ¹⁵ Easterbrook PJ, Ives N, Waters A, Mullen J, O'Shea S, Peters B, et al. The natural history and clinical significance of intermittent viraemia in patients with initial viral suppression to < 400 copies/ml. *Aids* 2002 Jul 26;16(11):1521–7.
- ¹⁶ Podsadecki TJ, Vrijens BC, Toussiet EP, Rode RA, Hanna GJ. Decreased adherence to antiretroviral therapy observed prior to transient human immunodeficiency virus type 1 viremia. *J Infect Dis* 2007 Dec 15;196(12):1773–8.
- ¹⁷ Napravnik S, Edwards D, Stewart P, Stalzer B, Matteson E, Eron JJ, Jr. HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005 Sep 1;40(1):34–40.
- ¹⁸ Hatano H, Hunt P, Weidler J, Coakley E, Hoh R, Liegler T, et al. Rate of viral evolution and risk of losing future drug options in heavily pretreated, HIV-infected patients who continue to receive a stable, partially suppressive treatment regimen. *Clin Infect Dis* 2006 Nov 15;43(10):1329–36.
- ¹⁹ Sungkanuparph S, Groger RK, Overton ET, Fraser VJ, Powderly WG. Persistent low-level viraemia and virological failure in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2006 Oct;7(7):437–41.
- ²⁰ Lo RV, III, Gasink L, Kostman JR, Leonard D, Gross R. Natural history of patients with low-level HIV viremia on antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS* 2004 Aug;18(8):436–42.
- ²¹ Nettles RE, Kieffer TL, Simmons RP, Cofrancesco J, Jr., Moore RD, Gallant JE, et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004 Oct 1;39(7):1030–7.
- ²² Wilkin TJ, McKinnon JE, Dirienzo AG, Mollan K, Fletcher CV, Margolis DM, et al. Regimen Simplification to Atazanavir-Ritonavir Alone as Maintenance Antiretroviral Therapy: Final 48-Week Clinical and Virologic Outcomes. *J Infect Dis* 2009 Feb 1.
- ²³ European AIDS Clinical Society. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe. http://www.europeanaidssociety.org/guidelinespdf/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf. 2008. Ref Type: Internet Communication.
- ²⁴ Deutsche AIDS Gesellschaft, Österreichische AIDS-Gesellschaft. Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2009 Jan;134(S01).
- ²⁵ Cane PA, Kaye S, Smit E, Tilston P, Kirk S, Shepherd J, et al. Genotypic antiretroviral drug resistance testing at low viral loads in the UK. *HIV Med* 2008 Oct;9(8):673–6.