

Patrick Braun, Aachen

HIV-1 Subtypen: Resistenz und Antiretrovirale Therapie

Die meisten antiretroviralen Substanzen sind bei allen bisher bekannten HIV-1 Subtypen der Gruppe M wirksam. Die genetische Variation zwischen den einzelnen Subtypen ist allerdings nicht unerheblich und es könnte bei einzelnen Subtypen schneller zu einem Therapieversagen unter bestimmten Regimen kommen bzw. ein anderes Resistenzmuster entstehen. Gesichert ist beispielsweise, dass die Mutation V106M bei Subtyp C eine breite Kreuzresistenz gegen NNRTI vermittelt.

Die antiretroviralen Substanzen, die heute zum Einsatz kommen, wurden meist im nordamerikanischen und europäischen Raum entwickelt und an Patienten mit dem hier prädominanten HIV-1 Subtyp B geprüft. Daher sind auch die meisten vorliegenden Daten zu Resistenzentwicklung und -Mutationen aus den Beobachtungen mit diesem Subtyp generiert worden, der allerdings nur etwa 12% der weltweit rund 45 Millionen HIV-Infizierten betrifft (Osmanov et al., 2000). In Deutschland sind ca. 80% der HIV-Neuinfektionen auf Viren des Subtyps B zurückzuführen (Knechten et al., 2006). Doch der Anstieg an beobachteten HIV-1 non-B Infektionen nimmt in Europa (CATCH Studie: 1996-1999: 17%, 2000-2002: 28%) und in Deutschland kontinuierlich zu.

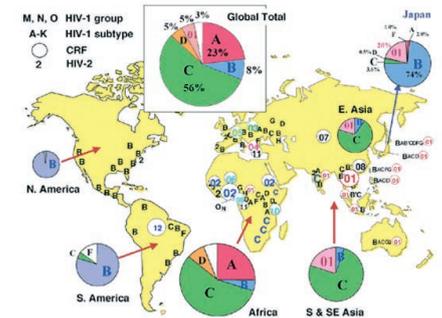
Genetische Unterschiede

Alle derzeit verfügbaren antiretroviralen Substanzen sind für HIV-1 der Gruppe M zugelassen. Unklar ist allerdings noch, ob es bei einzelnen Subtypen schnel-

ler zu einer Resistenzbildung kommen kann, denn HIV-1 Subtyp M unterscheidet sich in den therapeutisch wichtigen Genbereichen um 5-6% für das pol-Gen (Gonzales et al., 2001) und bis zu 25% für das env-Gen. So könnten, bedingt durch die genetische Prädisposition bei einigen HIV-1 non-B Subtypen, bestimmte Resistenz-relevante Mutationen leichter entstehen, beispielsweise wenn nur ein einzelner Nukleotidaustausch anstelle von zweien ausreicht, um einen Wirkverlust zu verursachen, oder wenn andere als die für Subtyp B beschriebenen Mutationen Resistenz-relevant sind.

NNRTI-Resistenz

Nicht-Nukleosidale-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) sind bei HIV-1 der Gruppe O und HIV-2 nicht wirksam. Zudem kann bei HIV-1 Subtyp C unter einer Efavirenz-haltigen Therapie die Mutation V106M des Reverse-Transkriptasegens entstehen, die eine breite Kreuzresistenz gegen die Klasse der NNRTI



bewirkt (Brenner et al., 2003). Diese Mutation ist extrem selten bei HIV-1 Subtyp B, da hier zwei Nukleotide im Reverse Transkriptase Gen ausgetauscht werden müssen, um einen Wechsel von Valin zu Methionin zu bewirken. Beim Subtyp C ist, bedingt durch die genetische Konstellation dieses Subtyps, nur ein Nukleotidaustausch erforderlich, um diesen Aminosäureaustausch zu realisieren. Die genetische Barriere ist somit an dieser Position für den Subtyp C niedriger als die für HIV-1 Subtyp B (s. Abb. 1). Es ist daher nicht verwunderlich, dass in der „Israel Multicenter Studie“ bei virologischem Versagen unter einer EFV-haltigen Kombinationstherapie die Mutation V106M bei 24% der Patienten mit Subtyp C, aber nur bei 0,3% der Patienten mit Subtyp B auftrat. Des Weiteren wurde in dieser Studie eine signifikant höhere Inzidenz für NNRTI-Mutationen in der Subtyp C Gruppe festgestellt (Grossmann et al., 2004).

• Subtyp C		
GTG =>		ATG
Valin		Methionin
• Subtyp B		
GTA =>		ATG
Valin		Methionin

Abb. 2: Entstehung der Mutation V106M bei HIV-1 Subtyp C und B

Eine unterschiedliche Resistenzentwicklung in Abhängigkeit vom Subtyp zeigte sich auch bei der Einmalgabe von Nevirapin zur vertikalen Transmissionsprophylaxe in Uganda. Die Mutter-zu-Kind-Transmissionsraten waren bei den beiden vorherrschenden HIV-Subtypen A und D gleich. In Folgeuntersuchungen fand sich aber eine signifikant höhere Rate von NVP-Resistenzen bei Müttern mit Subtyp D (36%) gegenüber Müttern mit Subtyp A (19%). Die dominierende Mutation bei Subtyp D war K103N, wäh-

HIV-Klassifikation

HIV-1 wird aktuell in die Gruppen M, N und O klassifiziert, wobei weltweit die meisten HIV-Infektionen durch Viren der Gruppe M verursacht werden. Diese Gruppe ist in die Subtypen A-K und viele hieraus rekombinierte HI-Viren (CRF, circulating recombinant forms, z.B. CRF02_AG) unterteilt.

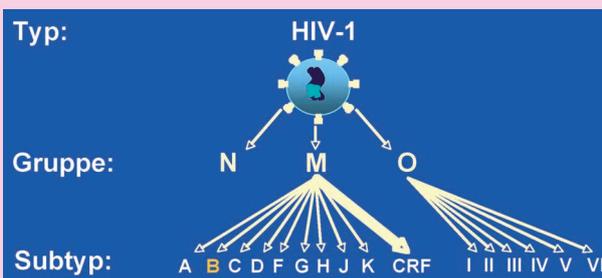


Abb. 1: Einteilung von HIV-1 in Gruppen und Subtypen

rend bei Subtyp A die Mutation Y181C häufiger auftrat (Eshleman et al., 2004). Als Erklärung für die höhere Resistenzrate bei Subtyp D wurde eine höhere Replikationsrate dieses Subtyps vermutet.

Proteasehemmer

Subtyp-spezifische Mutationswege sind auch im Bereich des Protease-Gens beschrieben. Im Bereich der sogenannten Primärmutationen ist hier vor allem die unterschiedliche Resistenzentwicklung bei Nelfinavir-Therapie für Subtyp C und G im Unterschied zu B zu erwähnen. Unter Nelfinavir entwickelt sich beim HIV-1 Subtyp C die Mutation L90M häufiger als die beschriebene Schlüsselmutation D30N (Grossmann et al., 2004), die mit höherer Wahrscheinlichkeit im Subtyp B entsteht und alle Folgeoptionen für die Klasse der Protease Inhibitoren offen läßt. Dagegen beeinträchtigt die Mutation L90M die Wirksamkeit von einigen weiteren Protease Inhibitoren erheblich. Als Grund für diesen Unterschied führt Grossmann die Variation an Position 89 an, die bei Subtyp B Leucin im Wildtyp und in anderen Stämmen Methionin ist (Grossmann et al., 2005), wobei das Methionin eine Barriere für die Entwicklung der Mutation D30N darstellen soll.

Niedrigere Resistenzschwelle

Non-B Subtypen weisen schon im Wildtyp im Allgemeinen eine höhere Anzahl an „Sekundärmutationen“ auf (Abb. 3). Van de Vijver (2005) diskutiert dieses vermehrte Auftreten im Zusammenhang mit einer reduzierten genetischen Barriere für die Entwicklung von Resistenzen gegen Protease-Inhibitoren. Zudem sind bei non-B Subtypen in der Resistenzanalyse auch Positionen zu beachten, die für den B-Subtyp anscheinend irrelevant sind. So zeigte Abecasis für crf02_AG eine signifikant erhöhte Suszeptibilität für Nelfinavir in Anwesenheit der Mutation K70R, während die Mutation E35D mit einer verminderten Empfindlichkeit korrelierte (Abecasis et al., 2005).

Gleiche Therapie – andere Mutationen

Die Fragestellung ob unter einer versagenden antiretroviralen Therapie unterschiedliche Mutationen in den verschiedenen Subtypen auftreten, wurde von Kantor et al. (2005) in einer großen Ko-

hornte retrospektiv untersucht. Im Rahmen der Studie wurden die HIV-1 non-B Nukleotidsequenzen des Protease- und des Reverse-Transkriptase-Gens von 3.686 Personen mit bekanntem Therapiestatus mit Sequenzen von 4.769 Personen, die mit HIV-1 Subtyp B infiziert waren, verglichen.

Die Resistenz-relevanten Mutationen bei Therapieversagen waren bei HIV-1 Subtyp B und HIV-1 Subtyp non-B vergleichbar. Des Weiteren waren unter einer versagenden Therapie bei non-B-Infektion keine neuen, d.h. bei Subtyp B noch nicht beschriebenen Mutationen, nachweisbar (Kantor et al., 2005).

Eine Subanalyse der EuroSIDA Studienkohorte ergab keinen signifikanten Subtyp-abhängigen Unterschied im virologischen (VL<500 Kopien/ml) und immunologischen (CD4-Anstieg um 100 Zellen/µl) Therapieansprechen (Bannister et al., 2006). Dabei wurden die Daten von Patienten ausgewertet, die NNRTI, PI- und ABC-naiv waren und deren Subtyp bekannt war. Ein virologisches Ansprechen sechs bis 12 Monate nach Therapiebeginn wurde bei 58% (n=689) der Patienten mit Subtyp B versus 66% (n=102) mit non-B Subtypen erreicht. Dies in etwa gleichwertige Ergebnis der Gruppe der non-B Subtypen ist allerdings nicht allgemein gültig, denn aufgrund der niedrigen non-B Fallzahl konnte man die einzelnen Subtypen und deren Therapieansprechen nicht differenzieren. Dennoch kommen andere Arbeitsgruppen zu ähnlichen Ergebnissen. So konnte beispielsweise eine französische Arbeitsgruppe (Bocket et al., 2005) ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im virologischen Therapieansprechen zwischen Subtyp B (n=317) und non-B Infektionen (n=99) finden.

Sammelbegriffe meiden!

Zur besseren Beurteilung der Resistenzentwicklung bei den unterschiedlichen Subtypen sollte zukünftig in Studien der allgemeine Sammelbegriff non-B Subtyp vermieden und stattdessen der jeweilige Subtyp benannt werden. Ebenso wäre

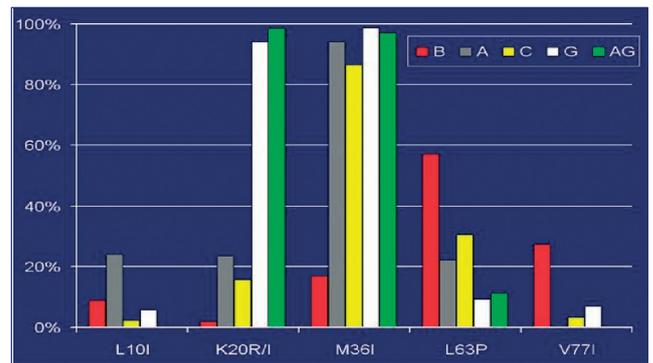


Abb. 3: Subtypenabhängige Verteilung von Sekundärmutationen (van de Vijver 2005)

ein Vergleich der Sequenzdaten mit dem entsprechenden „Sub-Wildtyp“ zur besseren Interpretation von Resistenzmutationen wünschenswert. Aus diesem Grund wäre es sinnvoll, bei der Resistenzinterpretation routinemäßig den HIV-Subtyp mit anzugeben. Eine Subtypenanalyse ist via Internet anhand der Sequenzen der Reversen Transkriptase und der Protease für den überwiegenden Teil der HI-Viren schnell und kostenfrei möglich.

Patrick Braun
Praxenzentrum · Blondelstr. 9 · 52062 Aachen
Email: pab@pzb.de

Literatur:

Abecasis A. B., Deforche K, Bachelet LT, et al., Lack of reduced susceptibility to PIs in wild-type non-B subtypes and detection of hypersusceptibility to nelfinavir in HIV-1 patients infected with crf02_AG. 3rd European HIV Drug Resistance Workshop, Athen, 2005, Abstract 28, Poster 5.2.

Bannister W. P., Ruiz L., Loveday C. et al., HIV-1 subtypes and response to combination antiretroviral therapy in Europe. *Antiviral Therapy*, 2006, 11: 707-715.

Bocket L., Cheret A., Deuffic-Burban S. et al., Impact of human immunodeficiency virus type 1 subtype on first-line antiretroviral therapy effectiveness. *Antiviral Therapy* 2005, 10: 247-254.

Brenner B., Turner D., Oliveira M. et al. AV106M mutation in HIV-1 clade C viruses exposed to Efavirenz confers cross-resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 17: F1_F5, 2003.

Camacho R., 3rd European HIV Drug Resistance Workshop, Athen, 2005, Vortrag.

Eshleman S. H., Wang J., Guay L. A. et al., Distinct patterns of selection and fading of K103R and Y181C are seen in women with subtype A vs D HIV-1 after single dose Nevirapine: HIVnet 012. *XIII Int. HIV Drug Resistance Workshop, Teneriffa, 2004, Abstract 50.*

Gonzales M. J., Machekano R. N., Shafer R. W. et al., Human immunodeficiency virus type 1 reverse-transcriptase and protease subtypes: classification, amino acid mutation patterns, and prevalence in northern California clinic-based population. *J. Infect. Dis.* 2001; 184:998-1006.

Grossmann Z., Istomina V., Averbuch D. et al., Genetic variation at NNRTI resistance associated positions in patients infected with HIV-1 subtype C. *AIDS* 2004, 18: 909-915.

Grossmann Z., Paxinos EE., Averbuch D. et al., Mutation D30N is not preferentially selected by human immunodeficiency virus type 1 subtype C in the development of resistance to nelfinavir. *Antimicrobial Agents in Chemotherapy* 2004; 48: 2159-65.

Grossmann Z., Maayan S., Averbuch D. et al., Differential impact of polymorphic substitutions at position 89 of the protease gene on resistance to protease inhibitors in subtype C patients. 3rd European HIV Drug Resistance Workshop, Athen, 2005, Abstract 44, Poster 7.8.

Kantor R., Drug Resistance testing and Interpretation in HIV non-B subtypes. *XV Int. AIDS Conference, Bangkok, 2004.*

Kantor R., Katzenstein D. A., Efron B. et al., Impact of HIV-1 subtype and antiretroviral therapy on protease and reverse-transcriptase genotype: results of a global collaboration. *PLoS Med* 2005; 2:e112.

Knechten H., Ranneberg B., van Lunzen J. et al., Prevalence of Primary Resistance in Therapy-naive Patients in Germany. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 2006, Poster 200.

Osmanov S., Pattou C., Walker N. et al., Estimated global distribution and regional spread of HIV-1 genetic subtypes in the year 2000. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2002, 29:184-190.

Van de Vijver DAMC, Wensing AMJ, Angarano G. et al., Potential impact of differences in frequency of minor substitutions between HIV-1 subtypes on the genetic barrier for resistance to protease inhibitors. 3rd European HIV Drug Resistance Workshop, Athen, 2005, Abstract 27, Poster 5.1.