

PROF. GERD FÄTKENHEUER, KÖLN

# Maraviroc – Anwendung in der Praxis

Mit Maraviroc (Celsentri®) liegt eine sehr gut verträgliche Substanz aus der neuen Klasse der CCR5-Antagonisten vor, welche die Therapieoptionen für vorbehandelte Patienten deutlich verbessert. Bei der Anwendung von Maraviroc sind einige Besonderheiten zu beachten, z.B. Durchführung eines Tropismus-Testes, Auswahl der Dosierung in Abhängigkeit von der Begleittherapie, die jedoch im klinischen Alltag leicht umzusetzen sind.

Klinische Studienergebnisse zur Therapie mit Maraviroc liegen bei vorbehandelten Patienten mit multiresistentem Virus und bei Therapie-naiven Patienten vor. In den sogenannten MOTIVATE-Studien wurde Maraviroc zusammen mit einer optimierten Hintergrundtherapie („Optimized Background Therapy“, OBT) angewendet und gegenüber Placebo plus einer OBT geprüft. Hierbei zeigte sich eine klare Überlegenheit von Maraviroc gegenüber dem Placebo-

Arm, der Anteil der Patienten mit einer Viruslast von <50 Kopien/ml nach 48 Wochen lag bei ca. 45% (Abb. 1). Die Verträglichkeit von Maraviroc war sehr gut, es traten keine spezifischen Nebenwirkungen auf.

Für den Einsatz von Maraviroc bei bisher nicht vorbehandelten Patienten liegen erste 48-Wochen-Ergebnisse aus der sogenannten MERIT-Studie vor. Hier wurde Maraviroc gegenüber Efavirenz getestet (beide in Kombination mit FTC und Teno-

fovir). Das primäre Studienziel war der Nachweis der Nichtunterlegenheit für Maraviroc gegenüber Efavirenz hinsichtlich des virologischen Ansprechens nach 48 Wochen. Dieses Ziel wurde für den Parameter Viruslast <400 Kopien/ml, nicht jedoch für <50 Kopien/ml erreicht (Abb. 2).

Die Verträglichkeit von Maraviroc war besser als von Efavirenz, und unter Maraviroc zeigte sich ein größerer Anstieg der CD4-Zellen.

Die Studie wird bis zur Woche 96 fortgeführt.

## WER SOLL MARAVIROC BEKOMMEN?

Maraviroc ist zugelassen für vorbehandelte Patienten mit CCR5-tropem Virus. Dies setzt folglich voraus, dass der CCR5-Tropismus nachgewiesen sein muss. Laut Zulassung soll dies mit einem „ausreichend validierten und empfindlichen“ Testverfahren erfolgen.

Die primäre Zielgruppe für den Einsatz von Maraviroc sind damit Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und multiplen Vortherapien. Ein gewisses Paradox besteht darin, dass gerade in dieser Patientengruppe die Prävalenz von CXCR4-Virus besonders hoch ist (50% und mehr). Bei Patienten, die X4-Virus oder dualtropes Virus aufweisen, ist Maraviroc nicht indiziert. In einer klinischen Studie mit dieser Patientengruppe hatte sich gezeigt, dass Patienten mit X4-Virus keinen erkennbaren Schaden durch den Einsatz von Maraviroc erleiden. Ein virologischer Nutzen ließ sich jedoch auch nicht nachweisen.

Maraviroc ist derzeit nicht zugelassen für den Einsatz bei Therapie-naiven Patienten. Hier stehen viele andere Optionen zur Verfügung, und die definitiven Studienergebnisse der MERIT-Studie sollten zunächst abgewartet werden.

## BESTIMMUNG DES TROPISMUS

Die Feststellung des Korezeptor-Gebrauchs (Tropismus) von HIV bei einem gegebenen Patienten muss vor der Anwendung von Maraviroc erfolgen. In den klinischen Studien ist hierfür bisher nur der sogenannte Trofile-Test der Firma Monogram zur Anwendung gekommen. Deshalb wird auch empfohlen, diesen Test weiter einzusetzen. Eine entsprechende Logistik zum Einsatz des Testes wurde inzwischen in Deutschland aufgebaut und die Kosten werden derzeit von der Firma Pfizer übernommen.

Auch wenn mit dem Trofile-Test die meisten klinischen Erfahrungen vorliegen, ist dieser Test nicht frei von Schwächen und auch nicht der einzige Test, der angewendet werden kann. Bei allen Testverfahren liegt ein Problem darin, dass Minoritäten

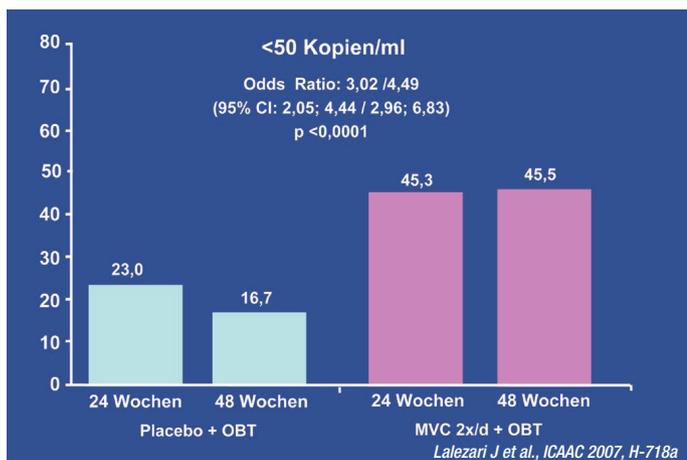


Abb. 1: Motivate 1: Reduktion der Viruslast auf <50 Kopien HIV-RNA pro ml

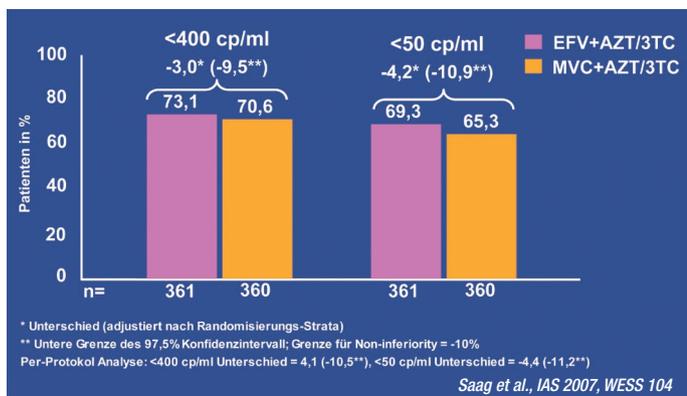


Abb. 2: MERIT: Anteil (%) Patienten mit VL <50 Kopien/ml zu Woche 48 (primärer Endpunkt)

von HIV vorliegen können, die durch das Testverfahren nicht erkannt werden. In einem solchen Falle besteht die Gefahr, dass es durch Gebrauch von Maraviroc zum sogenannten Tropismus-Shift, d.h. Wechsel des Korezeptors von R5 auf X4 kommt.

Wie bei der Resistenztestung auch unterscheidet man bei den Tropismus-Tests genotypische und phänotypische Verfahren. Beim Trofile-Test handelt es sich um ein phänotypisches Verfahren. Weitere phänotypische Tests sind derzeit in der Erprobung. Die genotypischen Testverfahren haben bisher keine allgemeine Anerkennung gefunden, da die genetische Variabilität der für den Rezeptorgebrauch relevanten V3-Region des Virus sehr variabel und eine Voraussage damit mit vielen Unsicherheiten behaftet ist. Neuere Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass auch genotypische Verfahren in Zukunft eine Rolle spielen werden, was die Durchführung des Tropismus-Testes stark vereinfachen wird. Der Tropismus wird dann in Zukunft im Rahmen eines üblichen genotypischen Resistenztestes unter Einschluss der V3-Region durchgeführt werden können.

### SOLLTEN PATIENTEN UMGESTELLT WERDEN?

Eine Umstellung auf Maraviroc kann bei all den Patienten zur Zeit nicht empfohlen werden, bei denen die Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze liegt. Bei diesen Patienten ist die Bestimmung des Tropismus nicht möglich und damit nicht gewährleistet, dass Maraviroc wirkt. Im negativen Fall könnte der Ersatz eines wirksamen Medikamentes durch Maraviroc zum Wirkungsverlust der gesamten Kombination und zur Bildung neuer Resistenzen führen.

Liegen bei Patienten eingefrorene Blutproben vor, so kann hieraus eine Tropismus-Testung erfolgen. Ob sich hiermit eine Möglichkeit zur Umstellung auf Maraviroc bei Patienten mit supprimierter Viruslast ergibt, soll demnächst in Studien überprüft werden. Für die klinische Praxis

kann dieses Verfahren derzeit ebenfalls nicht empfohlen werden.

### DOSIERUNG

Die Dosis von Maraviroc hängt stark von der zusätzlich gegebenen Begleittherapie ab. Enthält diese mit Ritonavir geboostete Proteasehemmer, so wird Maraviroc in der Dosierung 2x 150 mg/Tag gegeben. Dies gilt allerdings nicht für die Kombination mit Tipranavir, hier muss die Maraviroc-Dosis auf 2x 300 mg erhöht werden (Tab. 1). Werden gleichzeitig Induktoren des Cytochrom-P-450-Systems verordnet (Efavirenz, Rifampicin), dann muss die Dosis von Maraviroc weiter erhöht werden.

In den MOTIVATE-Studien wurde Maraviroc als einmal tägliche und als zweimal tägliche Dosierung getestet. Ein signifikanter Unterschied ließ sich zwischen den Dosierungs-Schemata nicht feststellen. Allerdings zeigte sich bei besonders schwierig zu behandelnden Patienten (z.B. mit CD4-Zellen unter 50/ $\mu$ l) eine Tendenz zum besseren Ansprechen in der zweimal täglichen Dosierung. In der MERIT-Studie musste der Studienarm mit einmal täglicher Dosierung wegen Unterlegenheit abgebrochen werden. Vom Hersteller wird deshalb die zweimal tägliche Gabe empfohlen.

### INTERAKTIONEN

Maraviroc ist ein Substrat des Cytochrom-P-450 3A-Systems, beeinflusst dieses jedoch selbst nicht. Interaktionen müssen deshalb mit allen Medikamenten in Betracht gezogen werden, bei denen es zur

Begleittherapie	Dosierung von Maraviroc
<b>Mit starken CYP 450-Inhibitoren</b>	
Proteasehemmer mit Ritonavir geboostet (außer Tipranavir)	2x 150 mg/d
Ketoconazol	2x 150 mg/d
Itraconazol	2x 150 mg/d
<b>Ohne starke CYP 450-Inhibitoren</b>	
Nevirapin	2x 300 mg/d
Etravirine	2x 300 mg/d
Enfuvirtid	2x 300 mg/d
Tipranavir/r	2x 300 mg/d
<b>Mit starken CYP 450-Induktoren</b>	
Efavirenz	2x 600 mg/d
Rifampicin	2x 600 mg/d
Phenytoin	2x 600 mg/d
Carbamazepin	2x 600 mg/d
Penobarbital	2x 600 mg/d

Tab. 1: Dosierungsempfehlungen für Maraviroc

Induktion oder Inhibition des Cytochrom-P-450-Systems kommt (siehe oben). Ausführliche Informationen zu Interaktionen enthält die Fachinformation zu Maraviroc, die im Zweifelsfall konsultiert werden sollte.

### KOMBINATION MIT NEUEN SUBSTANZEN

Aufgrund der guten Wirksamkeitsdaten für beide Substanzen erscheint die Kombination von Maraviroc mit dem Integrasehemmer Raltegravir besonders erfolgversprechend. Mit der Zulassung von Maraviroc wird eine solche Kombination erstmalig möglich. Wegen des Fehlens von Interaktionen und dem unterschiedlichen Angriffspunkt ist diese Kombination für vorbehandelte Patienten mit R5-tropem Virus eine sehr gute Option. Mit dem neuen NNRTI Etravirine (TMC 125) kann Maraviroc ebenfalls kombiniert werden. Auch hier bietet sich der kombinierte Einsatz in den laufenden Early-Access-Programmen an.

### THERAPIEVERSAGEN UNTER MARAVIROC

In den klinischen Studien wurde bei Patienten mit Therapieversagen ein hoher Anteil von Patienten gefunden, die zum Zeit-

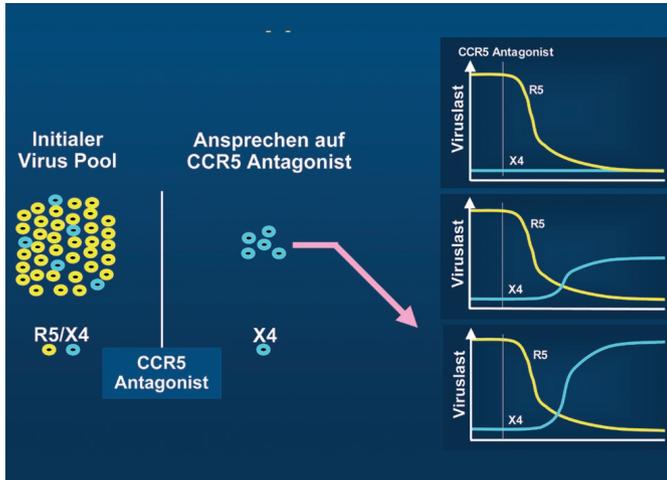


Abb. 3: Theoretisches Modell, wenn bei dualtropem R5/X4-Virus nur R5-Virus supprimiert wird

punkt des virologischen Versagens einen Wechsel von R5- auf X4-Virus aufwies. Der Wechsel des Tropismus ist damit ein entscheidender Mechanismus für das Auftreten eines Therapieversagens und entspricht damit einer Resistenzbildung, wie sie bei anderen antiretroviralen Medikamenten gesehen wird (Abb. 3). Seltener kommt es zum Auftreten einer echten Resistenzbildung. Diese ist dadurch gekennzeichnet, dass weiterhin R5-tropes Virus nachweisbar ist, das jedoch nicht auf die Behandlung mit Maraviroc anspricht.

### WANN SOLLTE EIN TROPISMUS-TEST DURCHGEFÜHRT WERDEN?

Vor Beginn einer Behandlung mit Maraviroc ist ein Tropismus-Test obligat. Bei Patienten, die gut auf die Therapie ansprechen und keine nachweisbare Viruslast aufweisen, lässt sich der Test nicht durchführen (ebenso wenig wie ein herkömmlicher Resistenztest). Beim Auftreten eines virologischen Therapieversagens ist ein erneuter Tropismus-Test zu empfehlen, da hiernach entschieden werden kann, ob die Behandlung mit Maraviroc weitergeführt werden kann.

### AUSWIRKUNGEN EINES TROPISMUS-WECHSELS

Das Auftreten eines X4-Virus wurde in vielen Studien mit einer schlechteren Prog-

nose der HIV-Infektion assoziiert. Unklar ist bisher allerdings geblieben, ob es sich hierbei um einen ursächlichen Zusammenhang handelt. Unklar ist weiterhin, ob ein durch die Therapie mit einem CCR5-Antagonisten induzierter Tropismus-Wechsel gleichzusetzen ist mit dem Auftreten von X4-

Virus im natürlichen Verlauf der Erkrankung. Die Daten aus den Maraviroc-Studien sprechen dafür, dass ein Wechsel des Tropismus von R5- zu X4-Virus unter einer Maraviroc-Therapie keine negativen Auswirkungen hat. Es wurde hierunter weder eine Verschlechterung der CD4-Werte noch ein gehäuftes Auftreten von opportunistischen Infektionen beobachtet. Zudem kommt es fast bei allen Patienten mit einem Tropismus-Wechsel unter Maraviroc zur Reversion nach R5-Virus nach Absetzen von Maraviroc.

### ZUKUNFT

Die ausgezeichnete Verträglichkeit und die gute Wirksamkeit von Maraviroc machen diese Substanz auch für Patienten attraktiv, die noch nicht exzessiv vorbehandelt sind. Sinnvoll könnte der Einsatz von Maraviroc auch in frühen Stadien der Erkrankung sein. Eine amerikanische Studie an Patienten mit akuter HIV-Infektion, in der die herkömmliche HAART (TDF/FTC plus Atazanavir/r) gegen eine Mehrklassentherapie (TDF/FTC plus Atazanavir/r, Maraviroc und Raltegravir) geprüft wird, ist bereits geplant.

Prof. Dr. Gerd Fätkenheuer

Klinik für Innere Medizin – Infektiologie

Kerpener Straße 62 · 50924 Köln

Tel. 0 221 / 478 48 86 · Fax 0 221 / 478 34 24

E-Mail: [g.fatkenheuer@uni-koeln.de](mailto:g.fatkenheuer@uni-koeln.de)

## Maraviroc wird auch bei rheumatoider Arthritis geprüft!

CCR5-Rezeptoren scheinen auch für die abnormalen Entzündungsreaktionen bei der rheumatoiden Arthritis mit verantwortlich zu sein. In den USA wird Maraviroc deshalb aktuell in einer Phase-II-Studie bei rheumatoider Arthritis (RA) in Kombination mit Methotrexat geprüft. Die Rekrutierung startete im Februar 2007. Es ist geplant, insgesamt 130 Patienten mit aktiver RA 12 Wochen lang mit dieser Kombination zu behandeln ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

### Wie wirkt Maraviroc bei RA?

*Professor Thomas Dörner, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité:*

„Es macht Sinn, CCR5-Rezeptoren auch bei der rheumatoiden Arthritis einzusetzen. In der initialen Phase und Erhaltungsphase der RA findet eine Autoimmunreaktion gegen körpereigenes Gewebe, in diesem Fall den Knorpel, statt und wird dort auch unterhalten. Wir wissen bisher nicht, was das initiale Moment bei der RA ist. Aber ist der Prozess erst einmal in Gang gekommen, werden im rheumatischen Gelenk ständig T-Zellen und D-Zellen aktiviert. Spezifisch wirkende Antikörper, unspezifisch wirkende Immunsuppressiva oder Antirheumatika unterbinden die Aktivierung der T-Zellen im Gelenk. Eine andere Möglichkeit ist, das Einströmen der Entzündungszellen in das Gelenk zu unterbinden. Dieser Einstrom wird durch Chemokine, die im Gelenk produziert werden, gesteuert. Und einer der wichtigen Chemokinrezeptoren für die T-Zellen ist eben der CCR5-Rezeptor: Die Blockade der CCR5-Rezeptoren soll verhindern, dass B-Zellen in das Gelenk einwandern und die Immunreaktion unterhalten. Bisher gibt es nur Studien der Phase IIa und IIb, Ergebnisse wurden jedoch noch nicht veröffentlicht.“

## Wer macht Tropismustests?

Die phänotypische Tropismusbestimmung mit dem Trofile Test wird zur Zeit noch zentral für alle Länder in den USA durchgeführt. In Deutschland arbeiten neun Labore an genotypischen Verfahren zur Bestimmung des Tropismus.

Bitte kontaktieren Sie bei Bedarf eines der unten genannten Labore oder den zuständigen Pfizer-HIV Projekt-Manager. Das Labor wird Ihnen dann den entsprechenden Anforderungsbogen zur Verfügung stellen und ein Teil der Probe zur Tropismusbestimmung in die USA senden.

Für den phänotypischen Test wird benötigt: 3 ml Plasma.

Für den genotypischen Test wird benötigt: 5 ml EDTA.

Die Viruslast sollte >500 Kopien/ml betragen.

*Folgende Schritte sind durchzuführen:*

### Phänotyp

- **Weniger als sechs Stunden** zwischen Abnahme der Blutprobe und Eintreffen im Labor?  
8 ml EDTA-Blut abnehmen und an Ihr annehmendes Labor schicken.
- **Länger als sechs Stunden** zwischen Abnahme der Blutprobe und Eintreffen im Labor?  
8 ml EDTA-Blut abnehmen, **abseren und mind. 3 ml Plasma bei -20°C einfrieren**. Gefrorenes Plasma vom Labor abholen lassen.

### Genotyp

- 5 ml EDTA-Blut abnehmen und bei Raumtemperatur an Ihr Labor schicken.

## Labore, die den Tropismustest anbieten

Labor	Ansprechpartner	Telefon/Fax	E-Mail
Universität Köln Fürst Pückler Str. 56 50935 Köln	Dr. R. Kaiser	Tel.: 0 221-478 77 41 Fax: 0 221-478 39 04	Rolf.Kaiser@uk-koeln.de
Universität Frankfurt Paul-Ehrlich-Str. 40 60596 Frankfurt	Dr. Martin Stürmer	Tel.: 0 69-63 01 64 54 Fax: 0 69-63 01 64 77	m.stuermer@em.uni-frankfurt.de
Labor Thiele Westpfalzkrankenhaus 67655 Kaiserslautern	Martin Däumer	Tel.: 0 631-31 670 0 Fax: 0 631-31 670 20	martin.daeumer@mpi-inf.mpg.de
Labor Lademannbogen Lademannbogen 61 22339 Hamburg	Dr. Christian Noah	Tel.: 0 40-538 05 192 Fax: 0 40-538 05 879	virology@labor-lademannbogen.de
Labor Gemeinschaftspraxis Dr. Jäger, Dr. Jägel-Guedes Karlsplatz 8 80335 München	Eva Wolf, Birgit Eckerlein	Tel.: 0 89-55 54 04 Fax: 0 89-55 54 00	info@labor.jajaprax.de
Labor Dr. Berg Seestr. 13 10439 Berlin	Dr. Thomas Berg	Tel.: 0 30-446 535 95 Fax: 0 30-447 381 45	bergdoctor@t-online.de
Praxis Drs. H. Knechten und L. Habets Blondelstr. 9 52062 Aachen	Patrick Braun	Tel.: 0 241-47 09 70 Fax: 0 241-40 86 52	PAB@pzb.de
Labor Dres Fenner Abt. PCR Bergstr. 14 20095 Hamburg	Dr. Harm Müller	Tel.: 0 40-30 95 50 Fax: 0 40-30 95 513	fennerlabor@fennerlabor.de
Labor Schönian Harzer Am Prime Parc 17 65479 Raunheim	Dr. Oliver Harzer	Tel.: 0 6142-91 36 80 Fax: 0 6142-91 36 890	info@labor-schoenianharzer.de