

An die

Betr. Patientin/Patient

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit bitten wir Sie um Kostenübernahme für die molekularbiologische Analyse des HIV-Korezeptor-Tropismus für die/den oben genannten Patientin/Patienten, die/der sich in unserer regelmäßigen Behandlung befindet.

Diagnose: chronische HIV-Infektion.

Aktuelle Medikation:

Aktuelle Viruslast: _____ HIV-Kopien/ml

Die Patientin/Der Patient leidet unter einer chronischen, nach den aktuellen Therapierichtlinien behandelten HIV-Infektion mit Indikation zur Therapieänderung aus folgenden Gründen:

Vor einer Therapie mit Maraviroc muss geprüft werden, ob die Viren, mit denen die Patientin/der Patient infiziert ist, gegen dieses Medikament empfindlich sind (s. u. Begründung). Falls eine Therapie mit Maraviroc möglich ist, wäre diese Therapieoption besonders erstrebenswert aus folgenden Gründen:

Begründung für die Notwendigkeit der molekularbiologische Analyse des HIV-Korezeptor-Tropismus vor Beginn einer Therapie mit Maraviroc:

Bei Maraviroc (Celsentri) handelt es sich um einen CCR5-Antagonisten, der den humanen Chemokinrezeptor 5. (CCR5) blockiert. Dieser Rezeptor befindet sich an der Zelloberfläche von allen HIV-suszeptiblen Zellen und fungiert als Korezeptor für den Viruseintritt in die Zelle. Allerdings gibt es auch HIV-Varianten, die alternativ den Humanen Chemokinrezeptor 4 (CXCR4) als Korezeptor nutzen können; in diesem Fall ist eine Therapie mit Maraviroc unwirksam.

Laut Zulassungstext der EMA (http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000811/WC500022190.pdf) ist folgendes festgelegt worden: „Vor der Einnahme von CELSENTRI muss durch eine ausreichend validierte und empfindliche Bestimmungsmethode anhand einer frisch entnommenen Blutprobe nachgewiesen werden, dass ausschließlich CCR5-tropes HIV-1 vorliegt und kein CXCR4-tropes oder dual-/gemischt-tropes Virus nachgewiesen wurde. [...]. Aus der Vorbehandlung und durch die Untersuchung zurückgestellter, älterer Blutproben lässt sich der virale Tropismus nicht sicher ableiten.“

Die aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur Therapie der HIV-1-Infektion, konsentiert Version vom 4.3.2010 (http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien_28-05-2010_V_late.pdf) verweist in Kapitel 2.7 CCR5-Inhibitoren: Maraviroc auf die Leitlinien zur Tropismustestung: „Die Anwendung setzt den Ausschluss eines dual- oder X4-tropen Virus mit einem ausreichend sensitiven, validierten Tropismus-Assay voraus (s. Leitlinien Tropismus-Testung)“. Wie in diesen Leitlinien dargestellt, ist die genotypische Tropismustestung sowohl aus viraler RNA als auch bei nicht nachweisbarer oder sehr niedriger Viruslast aus proviraler DNA entsprechend klinisch validiert (http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien%20zur%20Tropismus_Testung%20Stand%20Juni%202009.pdf).

Wir bitten daher um Kostenübernahme der Tropismustestung, um

- eine für die/den Patientin/Patienten nach Therapieleitlinien nicht geeignete und damit unnötige Kosten verursachende Therapie auf eine antiviral aktive Kombinationstherapie umstellen zu können
- eine für die/den Patientin/Patienten unverträgliche Therapie zu vermeiden, die mit schlechter Adhärenz und damit höherem Risiko eines virologischen Therapieversagens verbunden ist

Eine unwirksame oder schlecht verträgliche Therapie kann mit erheblichen Kosten verbunden sein, die durch eine Krankheitsprogression und damit einhergehende stationäre Aufenthalte oder andere kostenintensive Maßnahmen verursacht werden.

Die Kosten für eine Molekularbiologische Untersuchung auf den viralen Tropismus aus viraler RNA, falls eine nachweisbare Viruslast vorliegt, betragen 373,29 Euro (entspr. GOÄ 4780, 4782, 4784, 2x 4787). Bei nicht nachweisbarer oder sehr niedriger Viruslast wird eine Untersuchung aus proviraler DNA mit folgenden Kosten durchgeführt: 367,46 Euro (entspr. GOÄ 4003, 4780, 4784, 2x 4787).

Mit freundlichen Grüßen,

Literatur:

1. Di Stefano M, Monno L, Fiore JR, Buccoliero G, Appice A, Perulli LM, Pastore G, and Angarano G. Neurological disorders during HIV-1 infection correlate with viral load in cerebrospinal fluid but not with virus phenotype. *AIDS*, 1998. **12**(7): 737-43.
2. Casper C, Naver L, Clevestig P, Belfrage E, Leitner T, Albert J, Lindgren S, Ottenblad C, Bohlin AB, Fenyo EM, and Ehrnst A. Coreceptor change appears after immune deficiency is established in children infected with different HIV-1 subtypes. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2002. **18**(5): 343-52.
3. Spudich SS, Huang W, Nilsson AC, Petropoulos CJ, Liegler TJ, Whitcomb JM, and Price RW. HIV-1 chemokine coreceptor utilization in paired cerebrospinal fluid and plasma samples: a survey of subjects with viremia. *J Infect Dis*, 2005. **191**(6): 890-8.
4. Mayer H, van der Ryst E, Saag M, Clotet B, Fätkenheuer G, Clumeck N, Turner K, and Goodrich JM. Safety and Efficacy of MARAVIROC, a Novel CCR5 Antagonist, When Used in Combination with Optimized Background Therapy for the Treatment of Antiretroviral-Experienced Subjects Infected with Dual/Mixed-Tropic HIV-1: 24-Week Results of a Phase 2b Exploratory Trial. in *16th International AIDS Conference*. 2006. Toronto, Canada; Abstract ThLB0215
5. Lengauer T, Sander O, Sierra S, Thielen T, and Kaiser R. Bioinformatic prediction of HIV coreceptor usage. *Nature Biotech*, 2007. **25**(12): 1407-1410.
6. Saag M, Ive P, Heera J, Tawadrous M, DeJesus E, Clumeck N, Cooper D, Horban A, Mohapi L, Mingrone H, Reyes-Teran G, Walmsley S, Hackman F, van der Ryst E, and Mayer H. A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc versus efavirenz, both in combination with Combivir (zidovudine [ZDV]/lamivudine [3TC]), for the treatment of antiretroviral naive patients infected with R5 HIV 1: Week 48 results of the MERIT study. in *4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (IAS)*. 2007. Sydney, Australia; Abstract WESS104
7. Fätkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, Konourina I, Hoepelman AI, Lampiris H, Hirschel B, Tebas P, Raffi F, Trottier B, Bellos N, Saag M, Cooper DA, Westby M, Tawadrous M, Sullivan JF, Ridgway C, Dunne MW, Felstead S, Mayer H, and van der Ryst E. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2008. **359**(14): 1442-55.
8. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, Nadler J, Clotet B, Karlsson A, Wohlfeiler M, Montana JB, McHale M, Sullivan J, Ridgway C, Felstead S, Dunne MW, van der Ryst E, and Mayer H. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2008. **359**(14): 1429-41.
9. Gray L, Roche M, Churchill MJ, Sterjovski J, Ellett A, Pombourios P, Sherieff S, Wang B, Saksena N, Purcell DF, Wesselingh S, Cunningham AL, Brew BJ, Gabuzda D, and Gorry PR. Tissue-specific sequence alterations in the human immunodeficiency virus type 1 envelope favoring CCR5 usage contribute to persistence of dual-tropic virus in the brain. *J Virol*, 2009. **83**(11): 5430-41.
10. Karlsson U, Antonsson L, Repits J, Medstrand P, Owman C, Kidd-Ljunggren K, Hagberg L, Svennerholm B, Jansson M, Gisslen M, and Ljungberg B. Mode of coreceptor use by R5 HIV type 1 correlates with disease stage: a study of paired plasma and cerebrospinal fluid isolates. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2009. **25**(12): 1297-1305.
11. Soulie C, Tubiana R, Simon A, Lambert-Niclot S, Malet I, Canestri A, Brunet C, Murphy R, Kallama C, Calvez V, and Marcelin AG. Presence of HIV-1 R5 viruses in cerebrospinal fluid even in patients harboring R5X4/X4 viruses in plasma. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009. **51**(1): 60-4.
12. Verhofstede C, Vandekerckhove L, Eygen VV, Demecheleer E, Vandenbroucke I, Winters B, Plum J, Vogelaers D, and Stuyver L. CXCR4-using HIV type 1 variants are more commonly found in peripheral blood mononuclear cell DNA than in plasma RNA. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009. **50**(2): 126-36.
13. Yilmaz A, Watson V, Else L, and Gisslen M. Cerebrospinal fluid maraviroc concentrations in HIV-1 infected patients. *AIDS*, 2009. **23**(18): 2537-40.
14. Cooper DA, Heera J, Goodrich J, Tawadrous M, Saag M, DeJesus E, Clumeck N, Walmsley S, Ting N, Coakley E, Reeves JD, Reyes-Teran G, Westby M, Van Der Ryst E, Ive P, Mohapi L, Mingrone H, Horban A, Hackman F, Sullivan J, and Mayer H. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naive subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *J Infect Dis*, 2010. **201**(6): 803-13.
15. Furtado JJD, Madruga JV, Bicudo EL, Eira M, Lopes MIB, Netto EM, de Oliveira MS, Leite OHM, Machado AA, Tupinambas U, de Andrade Neto JL, Lima MPJ, Wajsbrot DB, and M. CL. Safety and efficacy of maraviroc (MVC) combined with multiple different therapeutic agents in highly treatment-experienced (TE) patients in Brazil. *Journal of the International AIDS Society*, 2010. **13**(Suppl. 4): P105.
16. Macartney M, Cameron J, Strang A, García A, Booth C, Marshall N, Johnson M, and Geretti AM. Use of a genotypic assay for the prediction of HIV-1 coreceptor tropism and guiding the use of CCR5 antagonists in clinical practice. in *8th European HIV Drug Resistance Workshop*. 2010. Sorrent, Italy; ?
17. McGovern R, Dong W, Zhong X, Knapp D, Thielen A, Chapman D, Lewis M, James I, Valdez H, and Harrigan PR. Population-based Sequencing of the V3-loop Is Comparable to the Enhanced Sensitivity Trofile Assay in Predicting Virologic Response to Maraviroc of Treatment-naive Patients in the MERIT Trial. in *17th CROI*. 2010. San Francisco, CA, USA; Abstract 92
18. McGovern RA, Thielen A, Mo T, Dong W, Woods CK, Chapman D, Lewis M, James I, Heera J, Valdez H, and Harrigan PR. Population-based V3 genotypic tropism assay: a retrospective analysis using screening samples from the A4001029 and MOTIVATE studies. *AIDS*, 2010. **24**(16): 2517-25.
19. Melica G, Canestri A, Peytavin G, Lelievre JD, Bouvier-Alias M, Clavel C, Calvez V, Lascaux AS, Kallama C, and Levy Y. Maraviroc-

- containing regimen suppresses HIV replication in the cerebrospinal fluid of patients with neurological symptoms. *AIDS*, 2010. **24**(13): 2130-3.
20. Nozza S, Galli L, Visco F, Soria A, Canducci F, Salpietro S, Gianotti N, Bigoloni A, Torre LD, Tambussi G, Lazzarin A, and Castagna A. Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience. *AIDS*, 2010. **24**(6): 924-8.
 21. Obermeier MJ, Carganico A, Dupke S, Schranz D, Cordes C, Freiwald M, Klausen G, Köppe S, Schuler C, Mayr C, Schleeauf D, Berg T, Krznaric I, and Baumgarten A. Clinical application of genotypic co-receptor tropism testing from viral RNA and proviral DNA: week 24 analysis of the Berlin maraviroc cohort. *Journal of the International AIDS Society*, 2010. **13**(Suppl. 4): P129.
 22. Perry CM. Maraviroc: a review of its use in the management of CCR5-tropic HIV-1 infection. *Drugs*, 2010. **70**(9): 1189-213.
 23. Portsmouth S, Valluri s, Daeumer M, Thiele B, Valdez H, Lewis M, Craig C, Thielen a, James I, Demarest, and Heera J. Population and ultra-deep sequencing for tropism determination are correlated with Trofile ES: genotypic re-analysis of the A4001078 maraviroc study. *Journal of the International AIDS Society*, 2010. **13**(Suppl. 4): P128.
 24. Prosperi MC, Bracciale L, Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Razzolini F, Meini G, Colafigli M, Marzocchetti A, Cauda R, Zazzi M, and De Luca A. Comparative determination of HIV-1 co-receptor tropism by Enhanced Sensitivity Trofile, gp120 V3-loop RNA and DNA genotyping. *Retrovirology*, 2010. **7**: 56.
 25. Reuter S, Braken P, Jensen B, Sierra-Aragon S, Oette M, Balduin M, Kaiser R, and Haussinger D. Maraviroc in treatment-experienced patients with HIV-1 infection - experience from routine clinical practice. *Eur J Med Res*, 2010. **15**(6): 231-7.
 26. Seclen E, Garrido C, Gonzalez Mdel M, Gonzalez-Lahoz J, de Mendoza C, Soriano V, and Poveda E. High sensitivity of specific genotypic tools for detection of X4 variants in antiretroviral-experienced patients suitable to be treated with CCR5 antagonists. *J Antimicrob Chemother*, 2010. **65**(7): 1486-92.
 27. Svicher V, D'Arrigo R, Alteri C, Andreoni M, Angarano G, Antinori A, Antonelli G, Bagnarelli P, Baldanti F, Bertoli A, Borderi M, Boeri E, Bonn I, Bruzzone B, Callegaro AP, Cammarota R, Canducci F, Ceccherini-Silberstein F, Clementi M, Monforte AD, De Luca A, Di Biagio A, Di Gianbenedetto S, Di Perri G, Di Pietro M, Fabeni L, Fadda G, Galli M, Gennari W, Ghisetti V, Giacometti A, Gori A, Leoncini F, Maggiolo F, Maserati R, Mazzotta F, Micheli V, Meini G, Monno L, Mussini C, Nozza S, Paolucci S, Parisi S, Pecorari M, Pizzi D, Quirino T, Re MC, Rizzardini G, Santangelo R, Soria A, Stazi F, Sterrantino G, Turriziani O, Viscoli C, Vullo V, Lazzarin A, and Perno CF. Performance of genotypic tropism testing in clinical practice using the enhanced sensitivity version of Trofile as reference assay: results from the OSCAR Study Group. *New Microbiol*, 2010. **33**(3): 195-206.
 28. Swenson LC, Knapp D, and Harrigan PR. Calibration and accuracy of the geno2pheno co-receptor algorithm for predicting HIV tropism for single and triplicate measurements of V3 genotype. *Journal of the International AIDS Society*, 2010. **13**(Suppl. 4): P128.
 29. Tiraboschi JM, Niubo J, Curto J, and Podzamczar D. Maraviroc Concentrations in Cerebrospinal Fluid in HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010.
 30. Vallejo A, Díaz L, Abad M, Gutiérrez C, Hernández B, Domínguez E, Madrid N, Dronza F, Casado JL, Rubio R, Muñoz E, Muñoz-Fernández MA, and Moreno S. Effect of a CCR5 antagonist in immune activation in highly suppressed HIV-1 infected patients. in *XVIII International AIDS Conference*. 2010. Vienna, Austria; Abstract TUPE0016
 31. van Lelyveld SFL, Symons J, Hoepelman AIM, Stam AJ, van Ham P, Nijhuis M, and Wensing AMJ. Correlation of clinical outcome of maraviroc treatment with different methods to determine HIV tropism: genotypic assay, MT-2 assay and Trofile. in *8th European HIV Drug Resistance Workshop*. 2010. Sorrent, Italy; Abstract 41
 32. Vandekerckhove LPR, Wensing AMJ, Kaiser R, Brun-Vezinet F, Clotet B, De Luca A, Dressler S, Garcia F, Geretti AM, Klimkait T, Korn K, Masquelier B, Perno CF, Schapiro J, Soriano V, Sönnborg A, Vandamme AM, Verhofstede C, Walter H, Zazzi M, and Boucher CA. Consensus statement of the European guidelines on clinical management of HIV-1 tropism testing. *Journal of the International AIDS Society*, 2010. **13**(Suppl. 4): O7.
 33. d'Ettorre G, Paiardini M, Ceccarelli G, Silvestri G, and Vullo V. HIV-associated immune activation: from bench to bedside. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2011.