
Augen auf bei der PI-Wahl

Heribert Knechten

PZB Aachen

=20

t

Antiretroviral regimens recommended for first-line therapy (IAS-USA guidelines 2006)

<i>Recommended components</i>				
NRTI		NNRTI	PI	
TDF + FTC	ZDV + 3TC	EFV (or NVP*)	LPV/r	SQV/r
ABC + FTC			ATV/r	FPV/r
<i>Alternate components</i>				
TDF + 3TC	ABC + 3TC			
ZDV + FTC				
<i>Special circumstances only (3-NRTI regimen)</i>				
ZDV+3TC+ABC#				

*In selected patients #No longer recommended for initial therapy except when use of NNRTIs or PIs is precluded

Adapted from Hammer *et al.* JAMA 2006; 296:827-43

IAS Guidelines

Recommended Components of initial Antiretroviral Therapy

	Component	Major Toxic Effects and Cautions
NRTI	TDF/FTC (3TC)	Baseline renal function should be evaluated before initiating tenofovir; Use with caution or avoid in patients with renal dysfunction
	ZDV/3TC	Headache, Nausea, Anemia, Lipoatrophy
	ABC/3TC	Hypersensitivity syndrome in 5% to 8% of persons (greater risk in person with the HLA-B5701 genotype)
NNRTI	EFV	CNS toxic effects may be limiting Teratogenic in first trimester of pregnancy
	NVP	Rash, Hepatotoxicity, Hypersensitivity Syndrome Avoid in women with >250 CD4 cells/ μ l and men with >400 CD4 cells/ μ l
	LPV/r	Gastrointestinal adverse effects, Hyperlipidemia, Lipodystrophy, Insulin resistance
PI	ATV/r	Hyperbilirubinemia, Avoid concomitant antacid use, do not use concomitant proton pump inhibitors
	FPV/r	Rash
	SQV/r	Gastrointestinal toxic effects with soft-formulation; incidence diminished with hard-gel formulation

Welche Anforderungen sollten an die erste Therapie unter Einschluss eines Protease-Inhibitors gestellt werden?

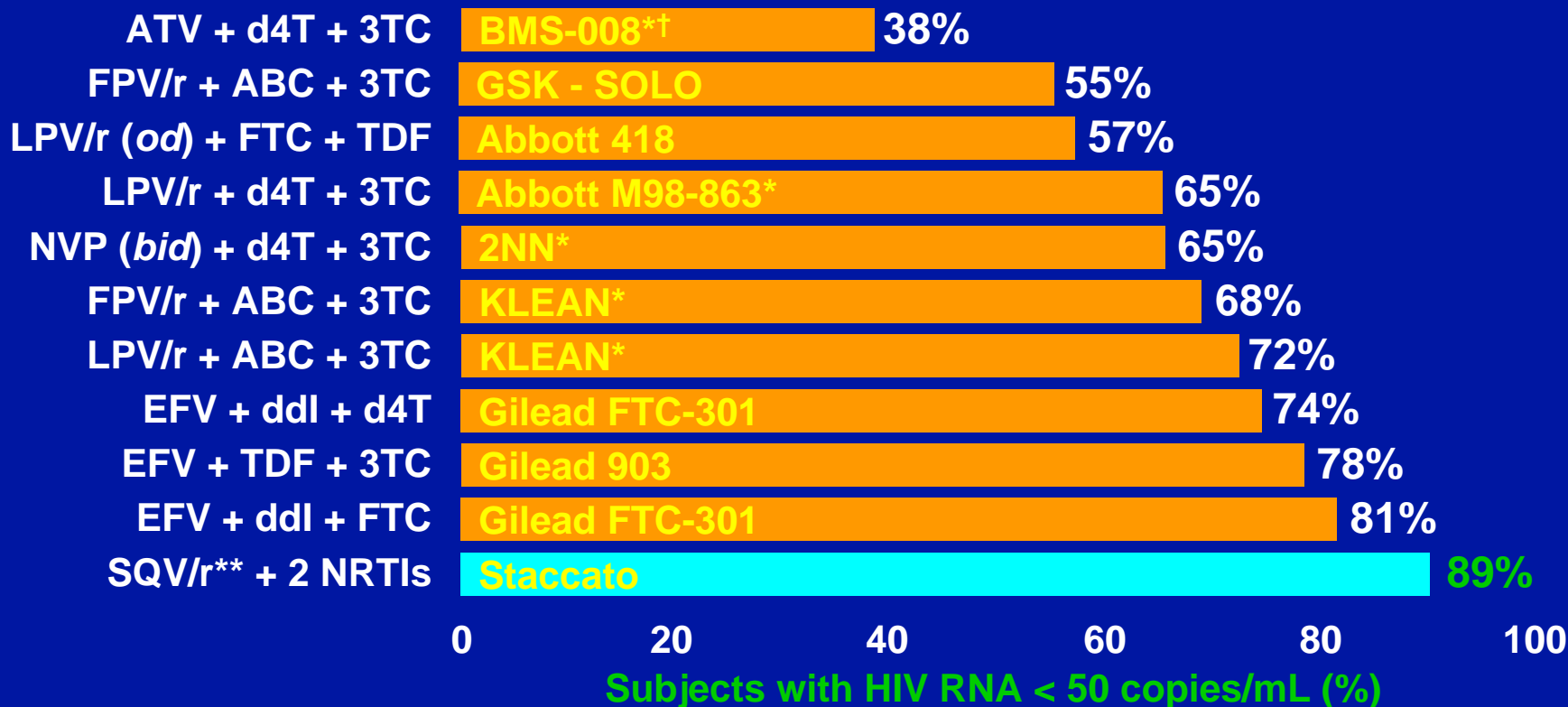
- Wirksamkeit
- Keine Resistenzentwicklung
- Verträglichkeit
- Wenig Interaktionen
- Einfache Einnahme

Keine Resistenzentwicklung: Daten aus der Staccato-Studie

- Therapie: SQV/r + 2 NRTI, n = 256
- Genotypisierung zu
 - Baseline
 - Bei Virologischem Versagen
- Virologisches Versagen wurde nur bei 10 von 258 (3,9%) ART-naiven Patienten unter einer Therapie mit Inverse innerhalb von 24 Wochen beobachtet
- Es hatten sich keine primären PI-Mutationen entwickelt
 - Bei 3 Patienten entwickelten sich Polymorphismen oder sekundäre Mutationen
 - Bei 3 Patienten entwickelten sich NRTI-Mutationen

Staccato: Highest response of 24-week analyses

(HIV RNA < 50 copies/mL; ITT)



† ATV 400 mg results used; *HIV RNA at 24 weeks estimated from graph;

**Investigational Inverse/r 1600/100 mg qd dosage. The approved dosing regimen is Inverse/r 1000/100 mg bid

1. Murphy *et al. AIDS* 2003; 17:2603-14

3. Podzamczar *et al. 9th EACS* 2003. Abstract F1/3

5. van Leth *et al. Lancet*. 2004; 363:1253-63

7. Staszewski *et al. 10th CROI* 2003. Poster 564b

9. Ananworanich *et al. Antivir Ther* 10: 761-7

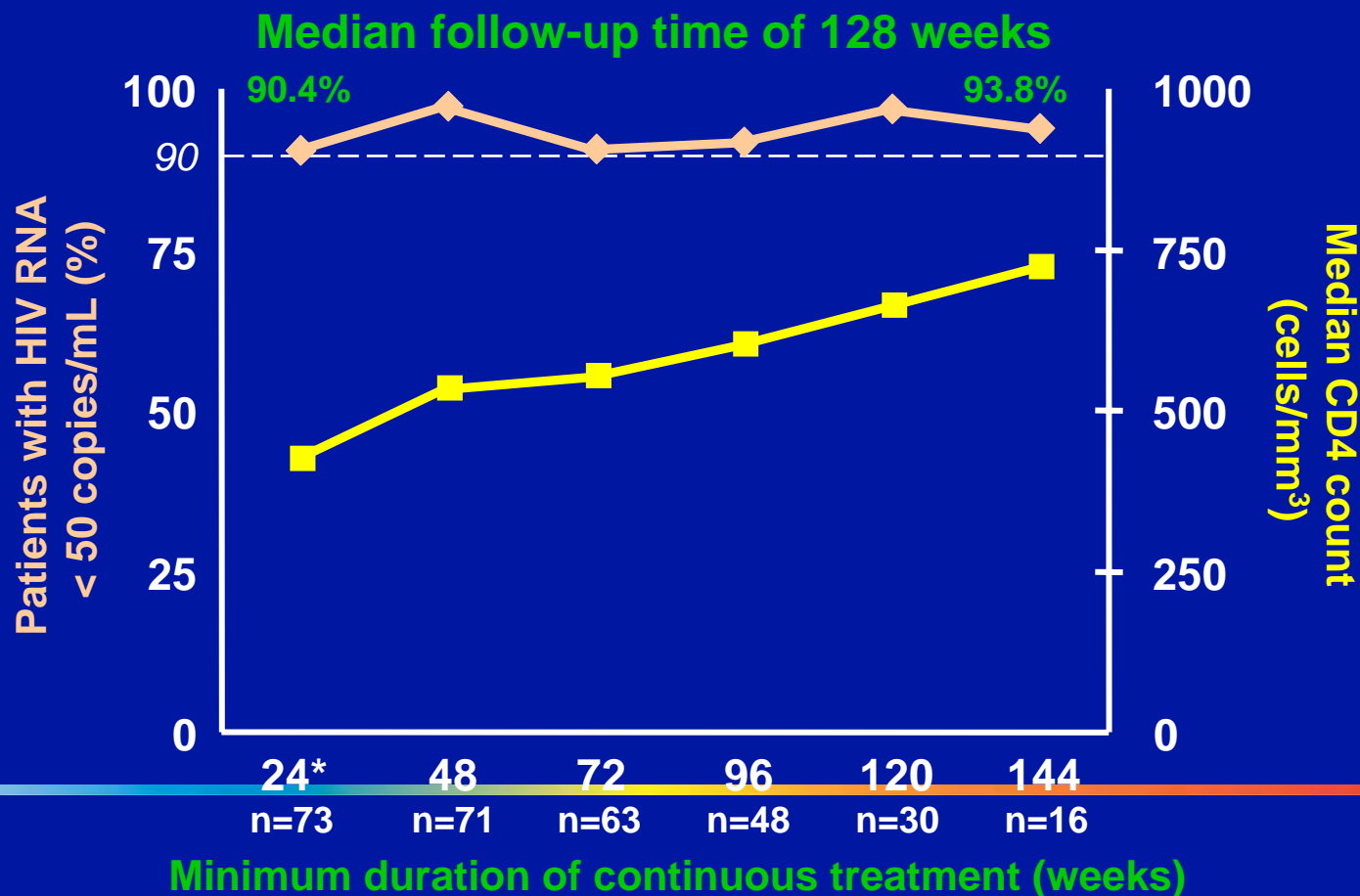
2. Gathe *et al. AIDS* 2004; 18:1529-37

4. Walmsley *et al. N Engl J Med* 2002; 346:2039-46

6. Saag *et al. JAMA* 2004; 292:180-9

8. Eron J, *et al. Lancet* 2006; 368: 476-82

Staccato: viral suppression >90% in continuous SQV/r treatment arm



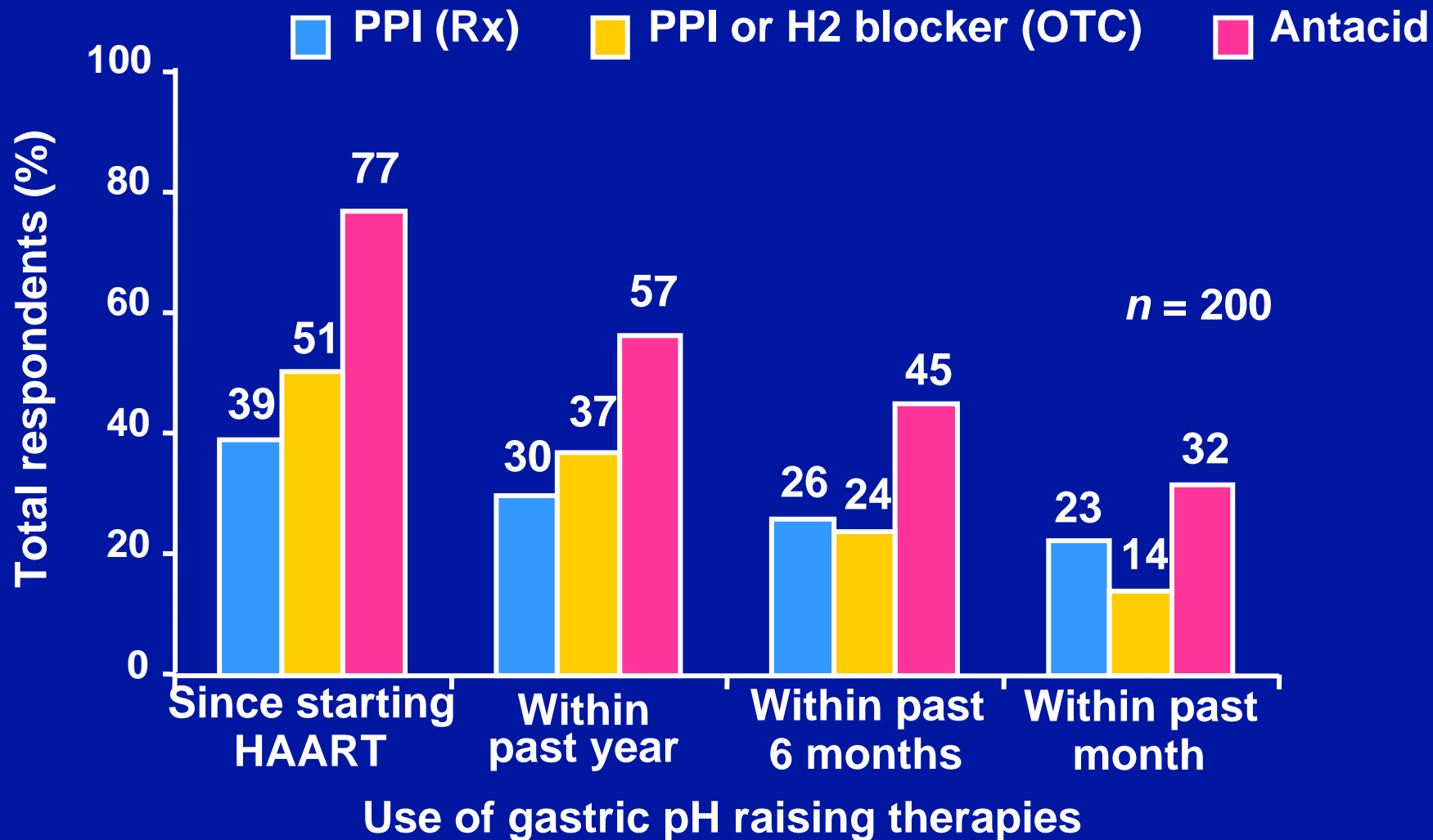
Investigational Invirase/r 1600/100 mg *qd* dosage.
 The approved dosing regimen is Invirase/r 1000/100 mg *bid*.

Ananworanich J *et al.* XVI IAC 2006; WEPE0110

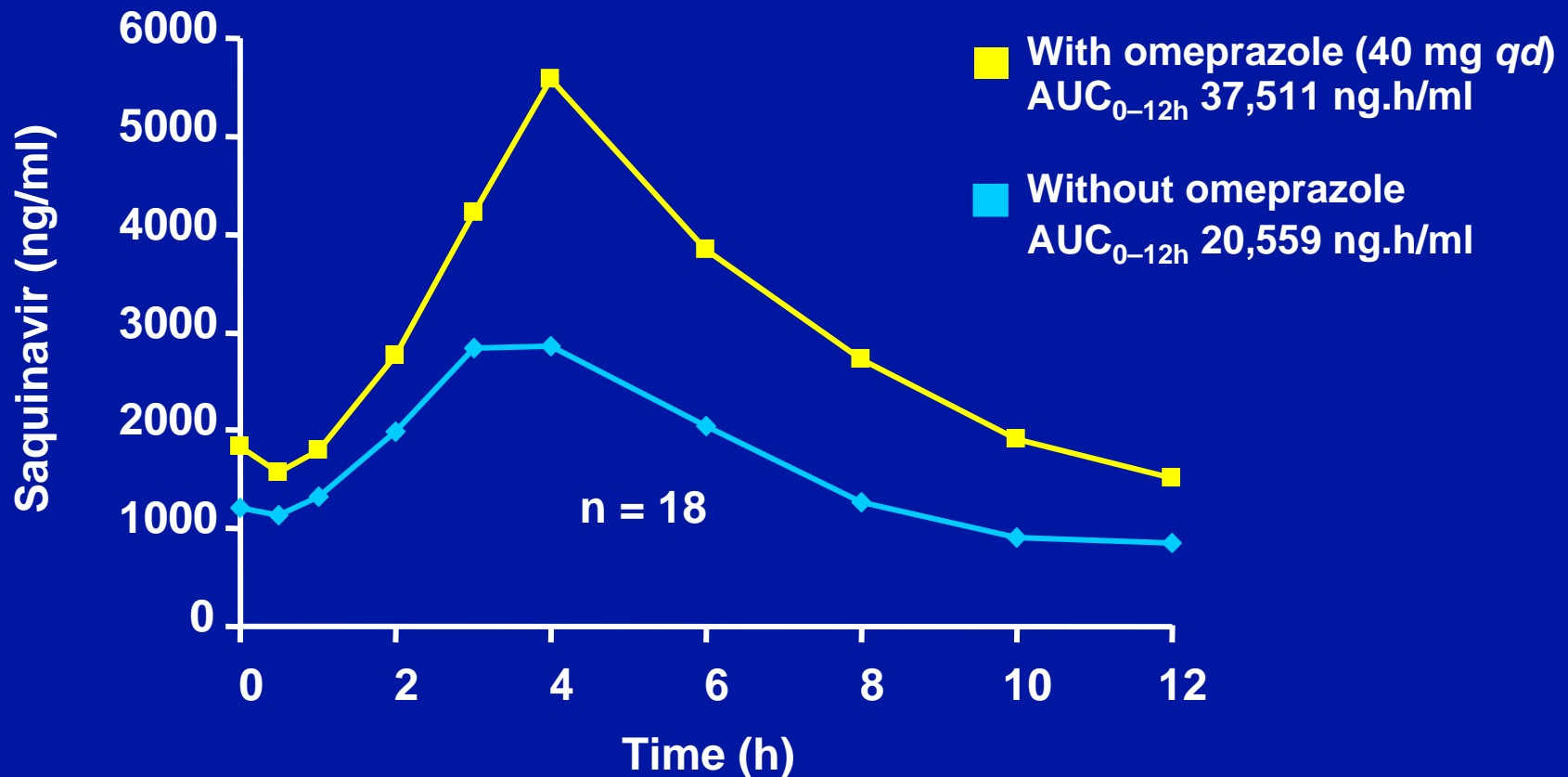
*End of induction period, before randomization, LOCF

Wenig Interaktionen:

Patienten mit HAART nutzen häufig Produkte, die den Säurewert des Magen beeinflussen



Effekt von Omeprazol auf die Saquinavir-Plasmakonzentration



Einfache Einnahme



Invirase® 500 mg Filmtablette

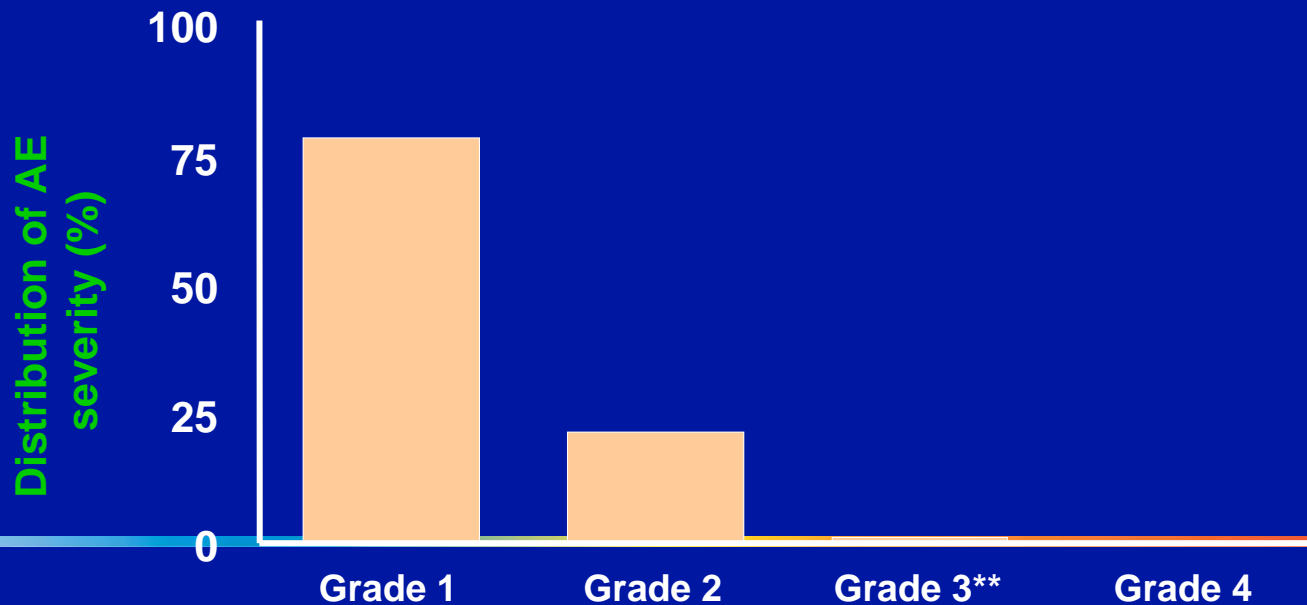
1000/100 mg *bid*

Welche Anforderungen sollten an die erste Therapie unter Einschluss eines Protease-Inhibitors gestellt werden?

- Wirksamkeit
- ✓ Keine Resistenzentwicklung
- Verträglichkeit
- ✓ Wenig Interaktionen
- ✓ Einfache Einnahme

No grade 3/4 adverse events related to saquinavir/r

- 63 patients (23.2%) reported a total of 89 drug-related AEs* over a median follow-up time of 32 weeks (IQR: 24–89.2)
- All but one were mild to moderate in nature



* Including lab abnormalities; blood counts, chemistries and lipids

**Single case related to EFV

Investigational Invirase/r 1600/100 mg *qd* dosage.

The approved dosing regimen is Invirase/r 1000/100 mg *bid*.

Welche Anforderungen sollten an die erste Therapie unter Einschluss eines Protease-Inhibitors gestellt werden?


■ Wirksamkeit

✓ Keine Resistenzentwicklung

■ Verträglichkeit

✓ Wenig Interaktionen

✓ Einfache Einnahme



Vergleich mit
„Real-Life“ Daten
aus der
Rainbow Cohort

RAINBOW - COHORT

- Internationale Beobachtungsstudie mit der Invirase[®] 500 mg Filmtablette
- Dokumentation der Effektivität (Viruslast, CD4)
- Dokumentation der Verträglichkeit
- Vergleiche möglich bezüglich Land, Vortherapie, Geschlecht, Lipide, etc.

RAINBOW - COHORT

Dokumentiert wird bereits in:

**Deutschland, Lettland, Niederlande, Österreich,
Polen, Schweiz, UK**

**In Deutschland wird seit Juni 2005 rekrutiert, bis
August 2006 waren 1200 Patienten in 56 Zentren
eingeschlossen, davon haben 777 neu eine
Therapie mit der Invirase® 500 mg Filmtablette
begonnen**

RAINBOW - COHORT

Beginn einer Therapie mit Invirase® 500 mg

	PI-vortherapiert	PI-naiv, ART-vortherapiert	ART-naiv
n = 777	436	153	188
Männlich (n)	82 % (359)	76 % (116)	84 % (158)
Alter (Jahre), Median (IQR)	44 (38, 51)	42 (37, 48)	39 (33, 45)
Größe (cm), Median, (IQR)	177 (171, 182)	177 (170, 182)	178 (173, 183)
Gewicht (kg), Median (IQR)	72 (65, 81)	73 (63, 81)	72 (65, 80)

* Stand August 06

RAINBOW-COHORT

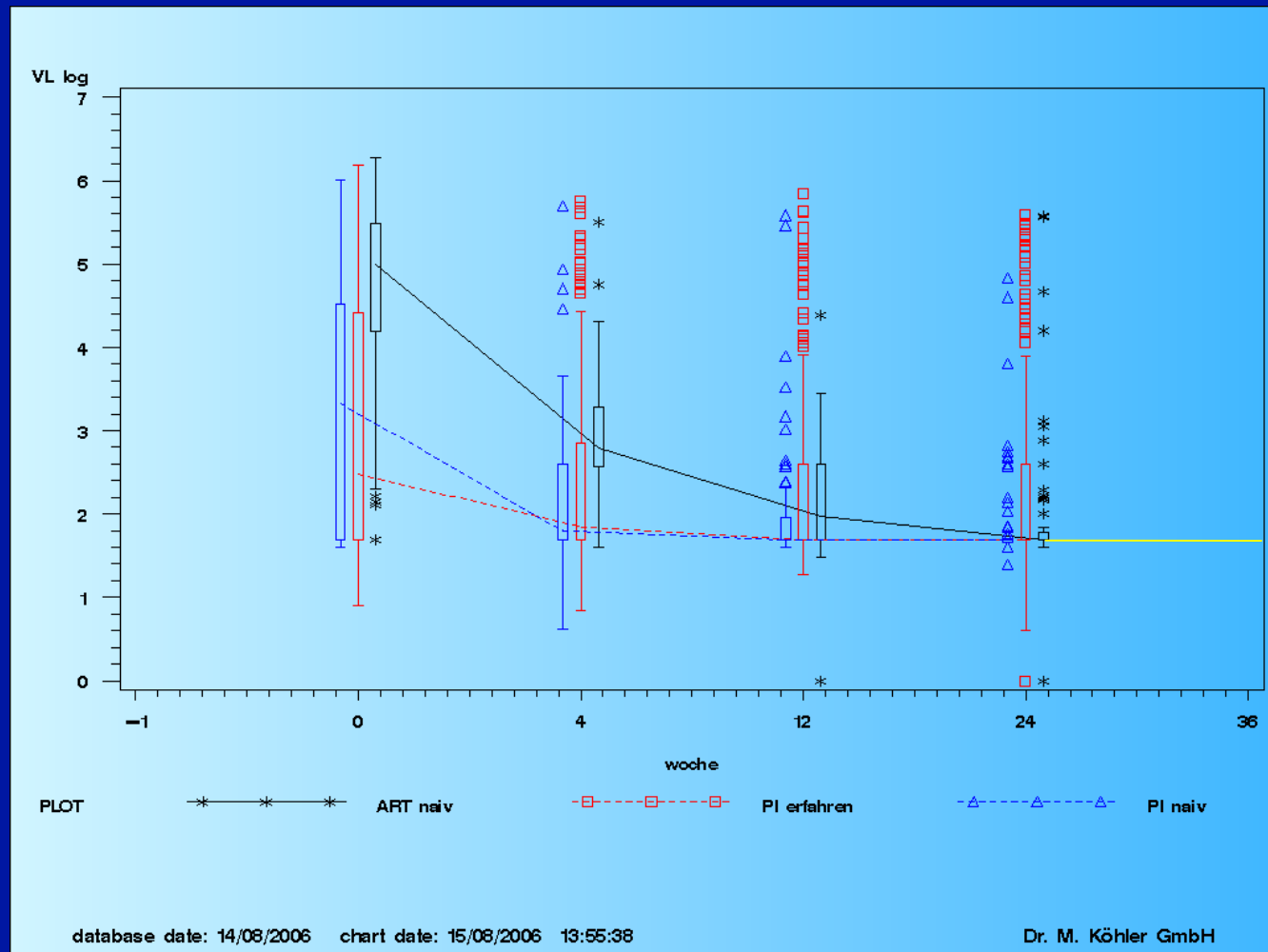
	PI- vortherapiert	PI-naiv, ART- vortherapiert	ART- naiv
n = 777	436	153	188
Infektionsmodus			
MSM	60 %	57 %	61 %
Heterosexuell	14 %	18 %	18 %
IDU	8 %	8 %	5 %
Andere	2 %	4 %	2 %
Herkunft			
Caucasian	85 %	84 %	81 %
African	6 %	9 %	8 %
Asian	1 %	3 %	3 %
Oriental	2 %	1 %	0 %
Andere	1 %	2 %	3 %

RAINBOW-COHORT

	PI-vortherapiert	PI-naiv, ART-vortherapiert	ART-naiv
n = 777	436	153	188
Zeit seit Erstdiagnose (Jahre)	11 (7, 15)	8 (5, 13)	1 (0, 3)
HIV-Stadium			
A	13 %	29 %	38 %
B	43 %	41 %	31 %
C	40 %	24 %	27 %
HIV RNA (Kopien/ml), Median (IQR)	304 (<50, 26.263)	2145 (<50, 33.415)	100.000 (15.700, 306.000)
CD4-Zellzahl (Zellen/ul), Median (IQR)	324 (187, 498)	375 (214, 555)	198 (89, 292)

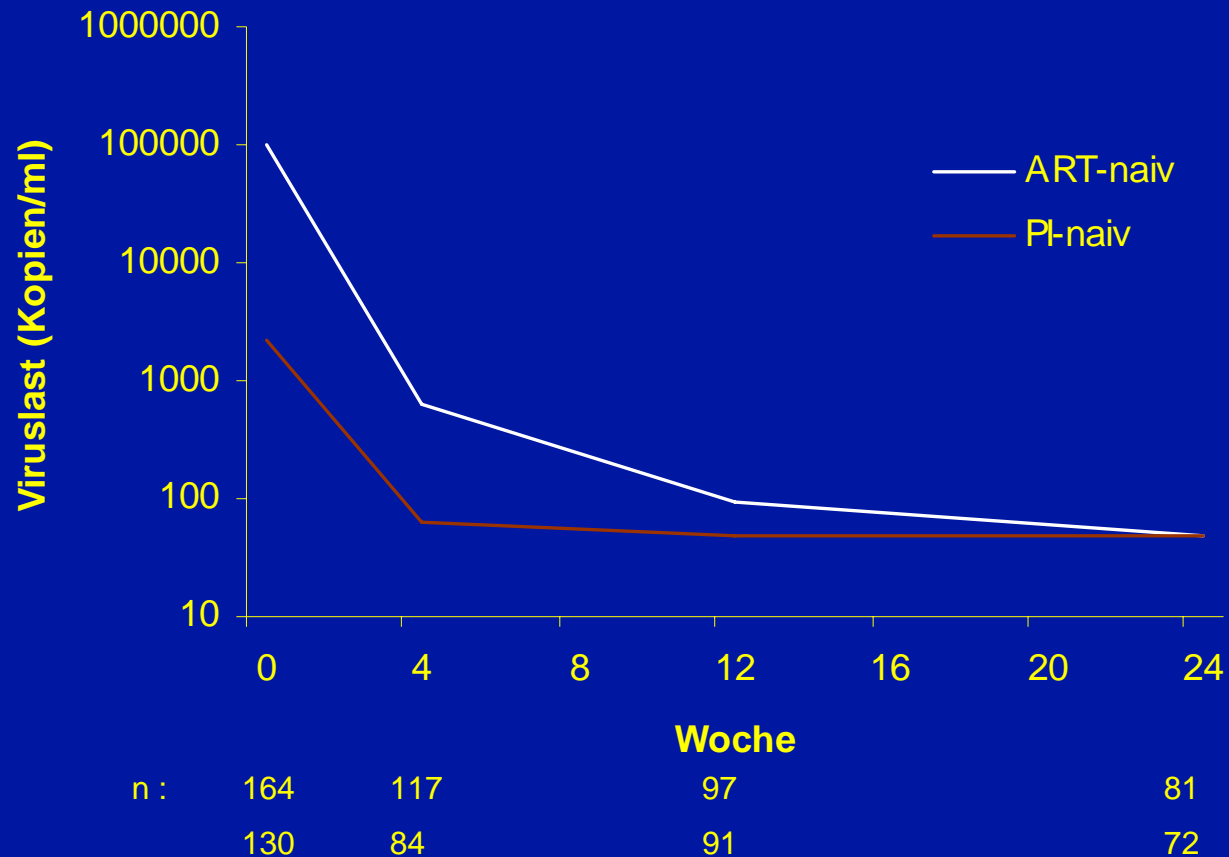
RAINBOW-COHORT

Medianer Verlauf Viruslast (Box-and-Whister-Plot)

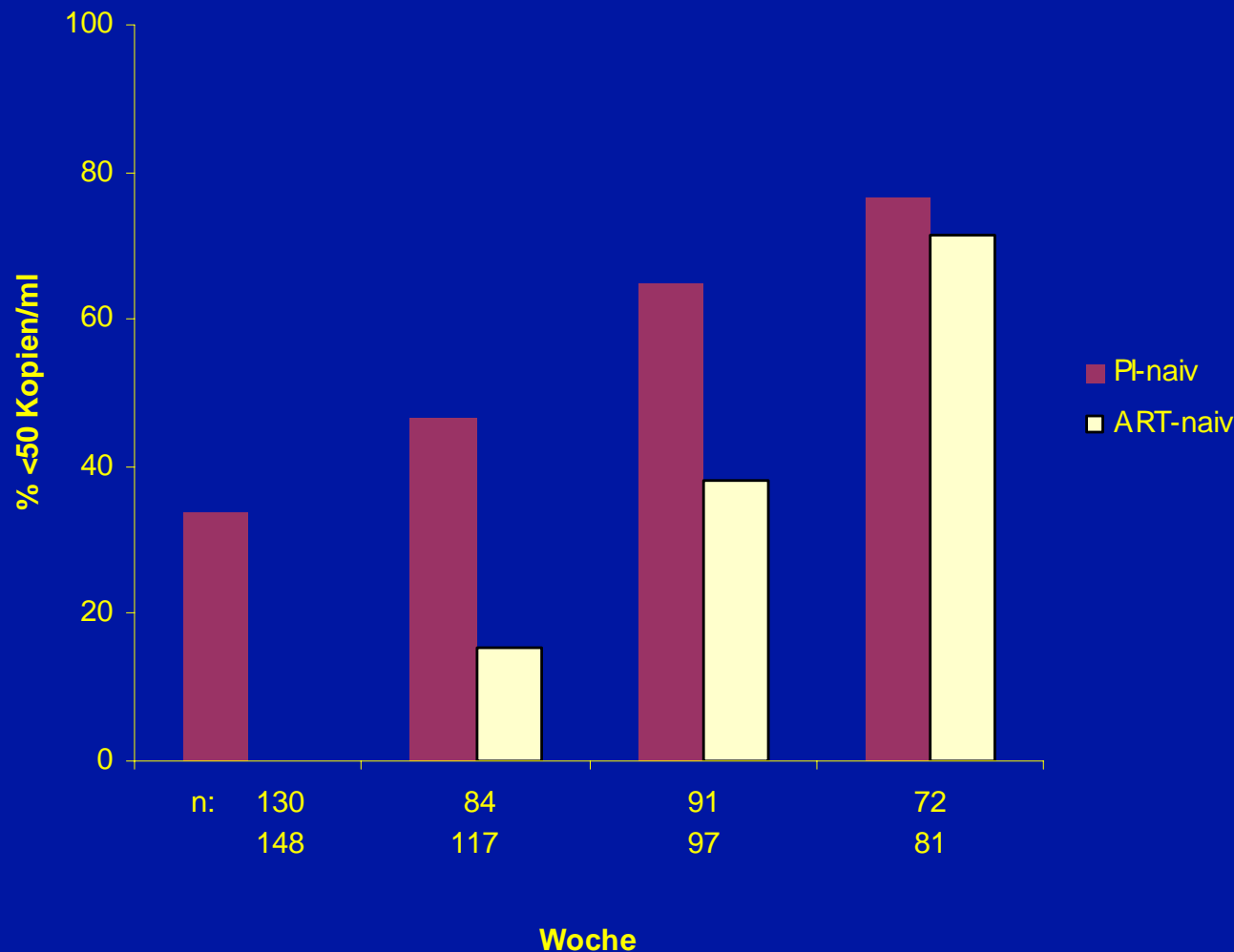


Nachweisgrenze
50 Kopien/ml

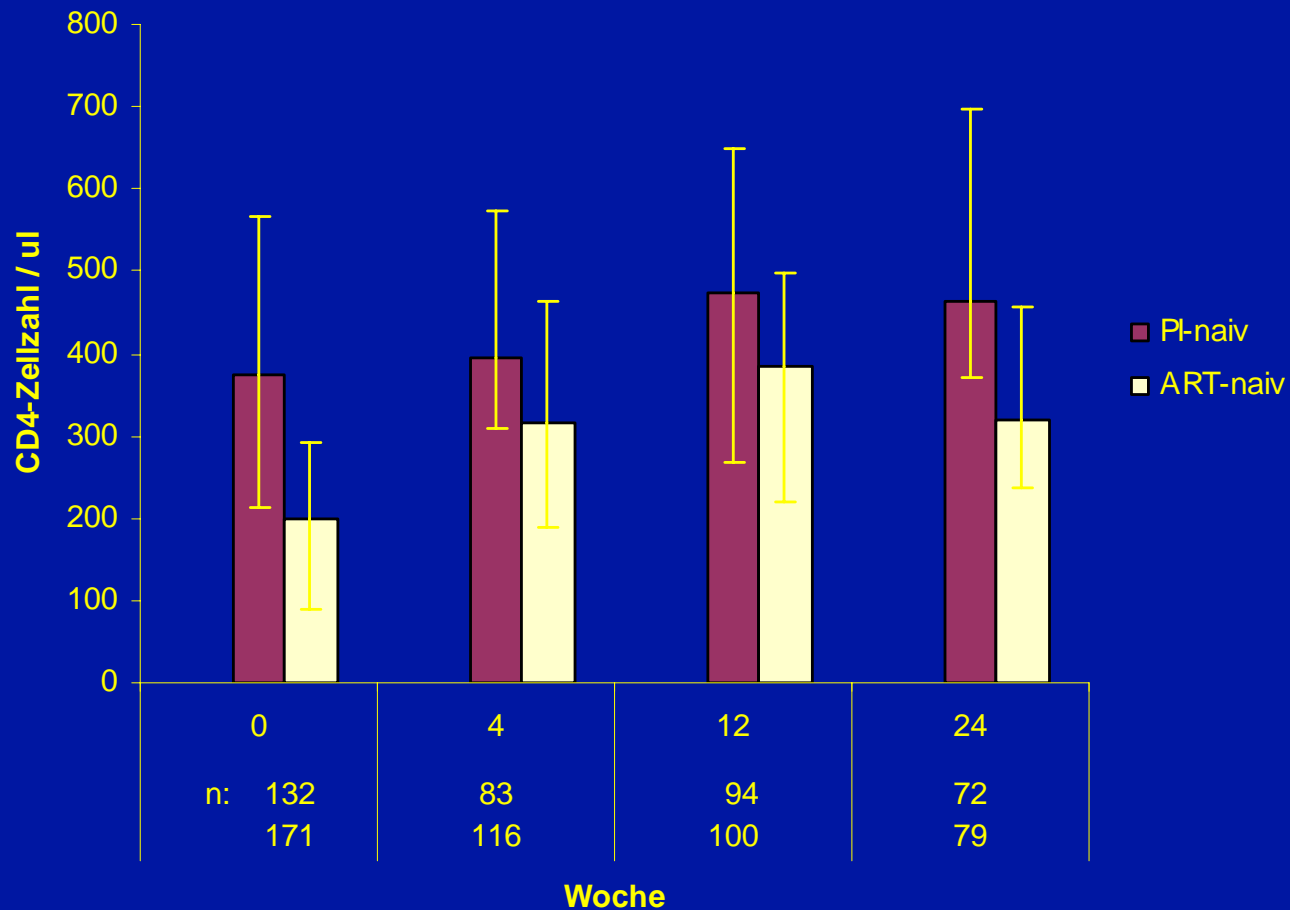
Medianer Verlauf der Viruslast



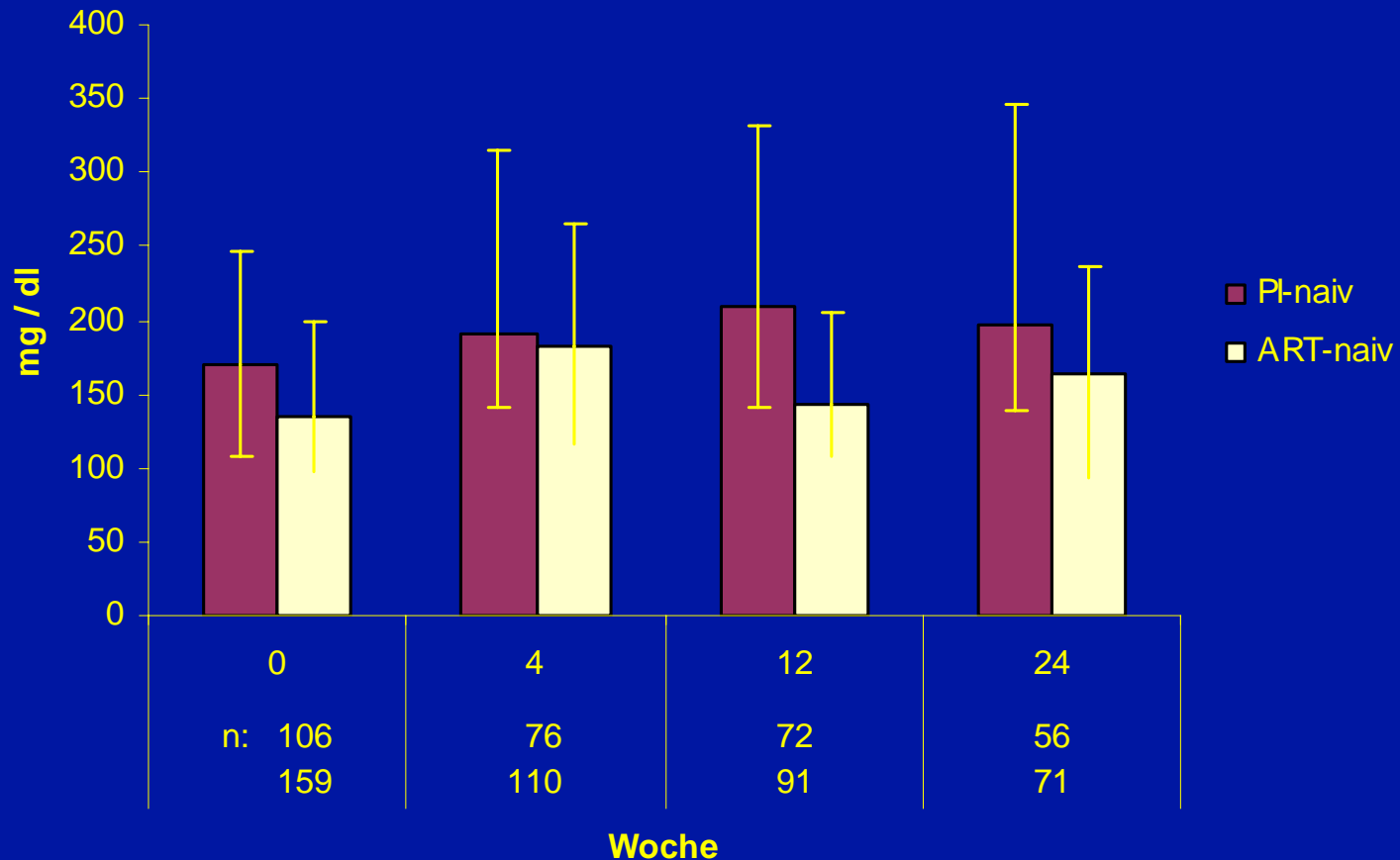
Anteil der Patienten mit einer Viruslast <50 Kopien/ml



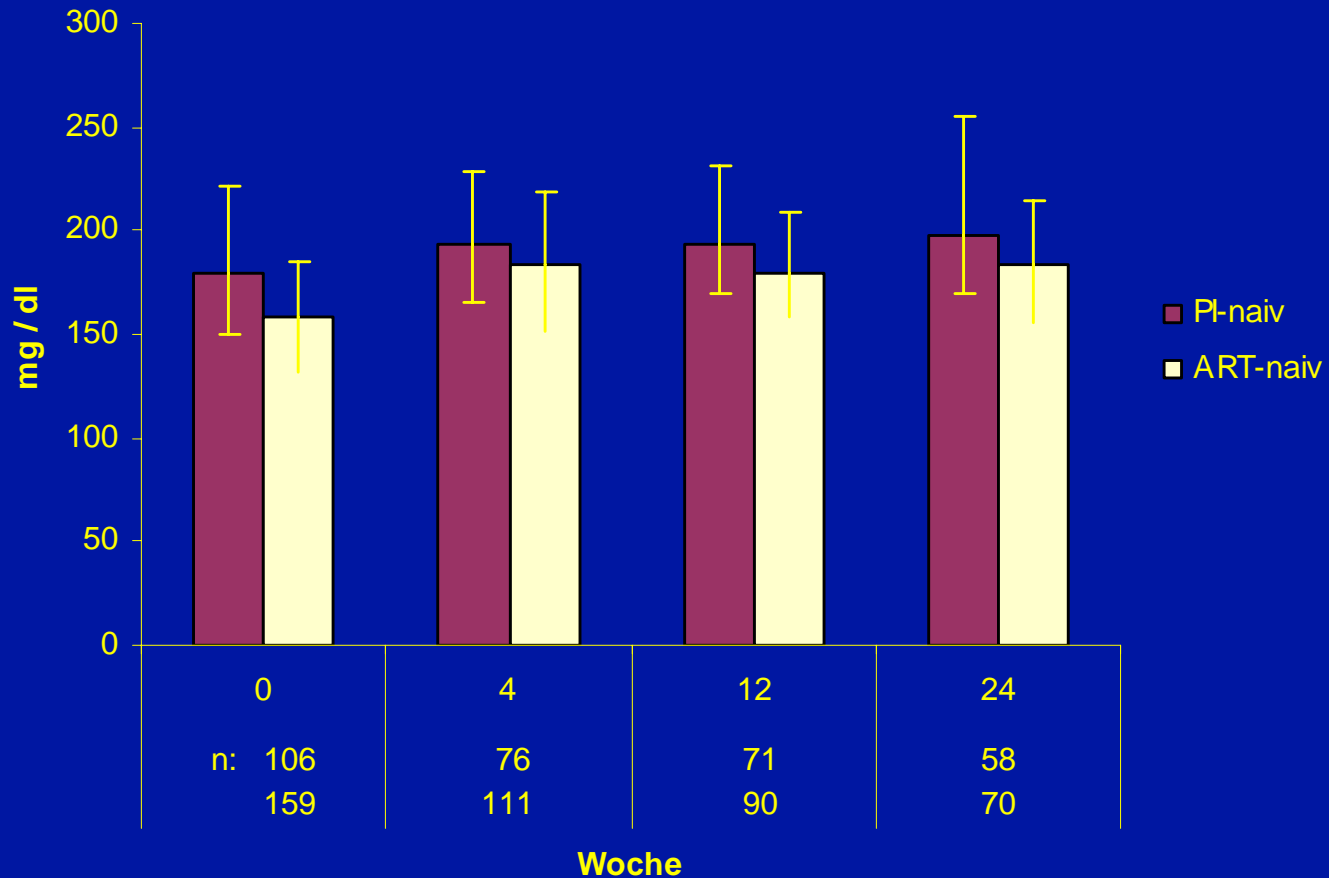
Medianer Verlauf der CD4-Zellzahl (IQR)



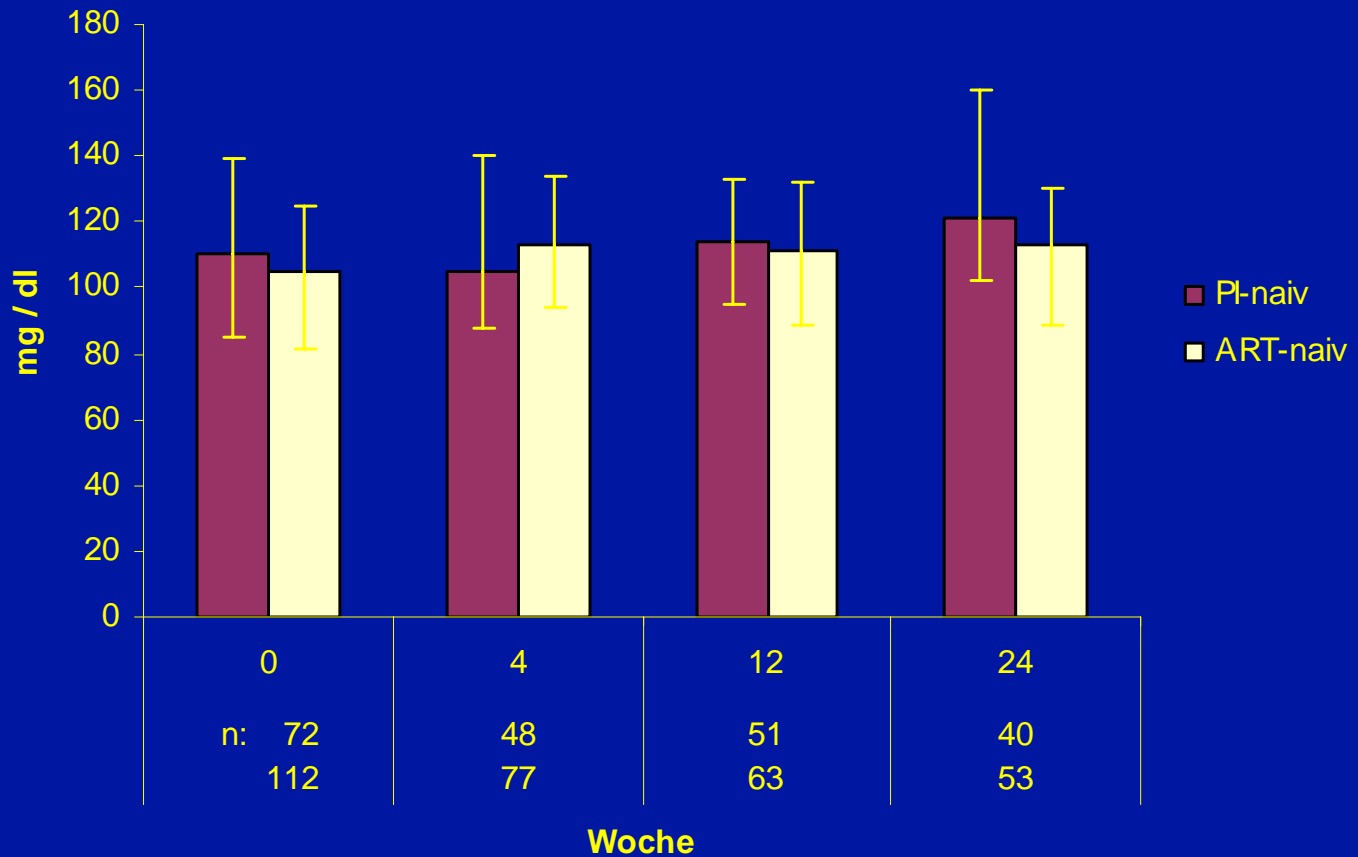
Medianer Verlauf Triglyceride (IQR)



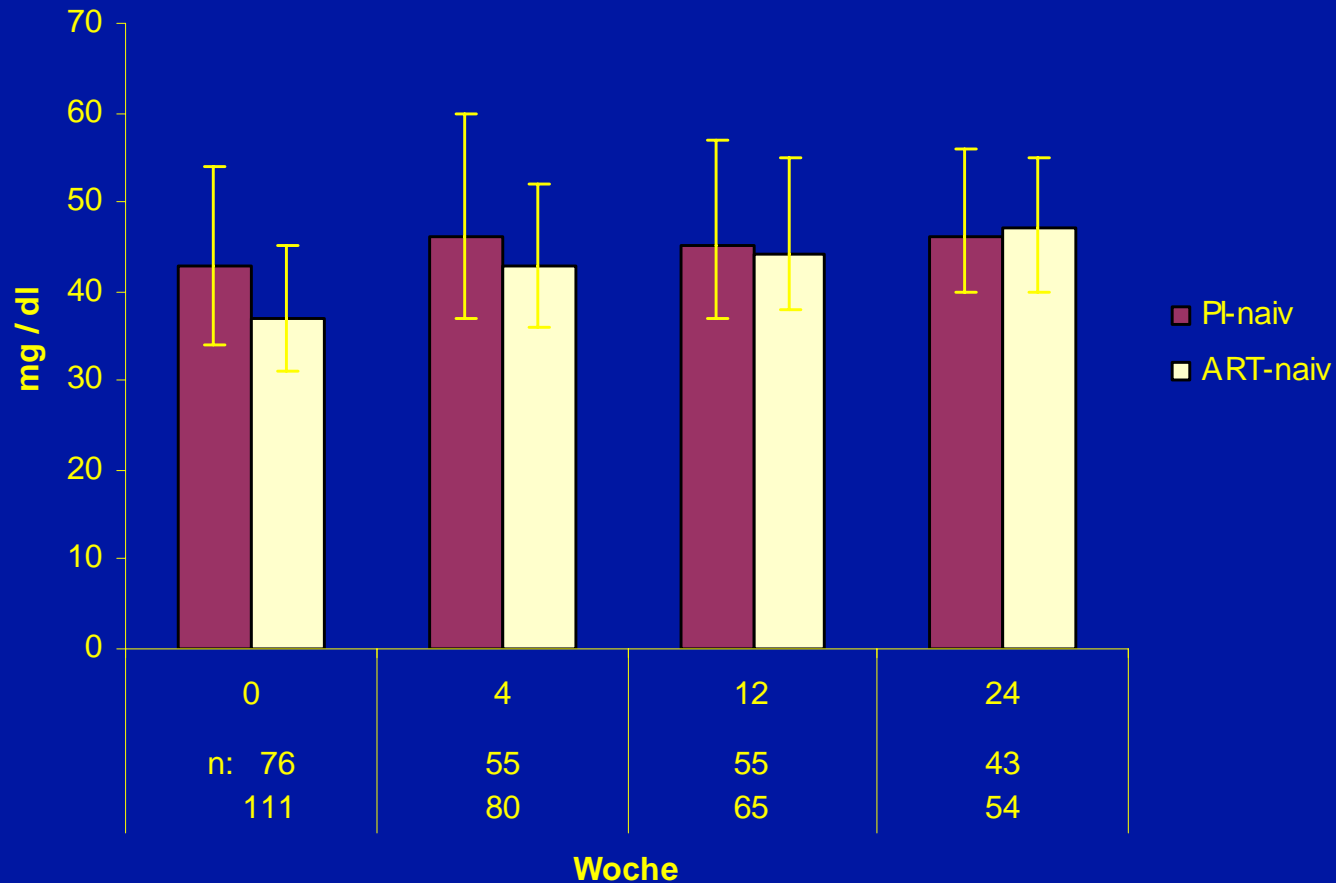
Medianer Verlauf Cholesterin (IQR)



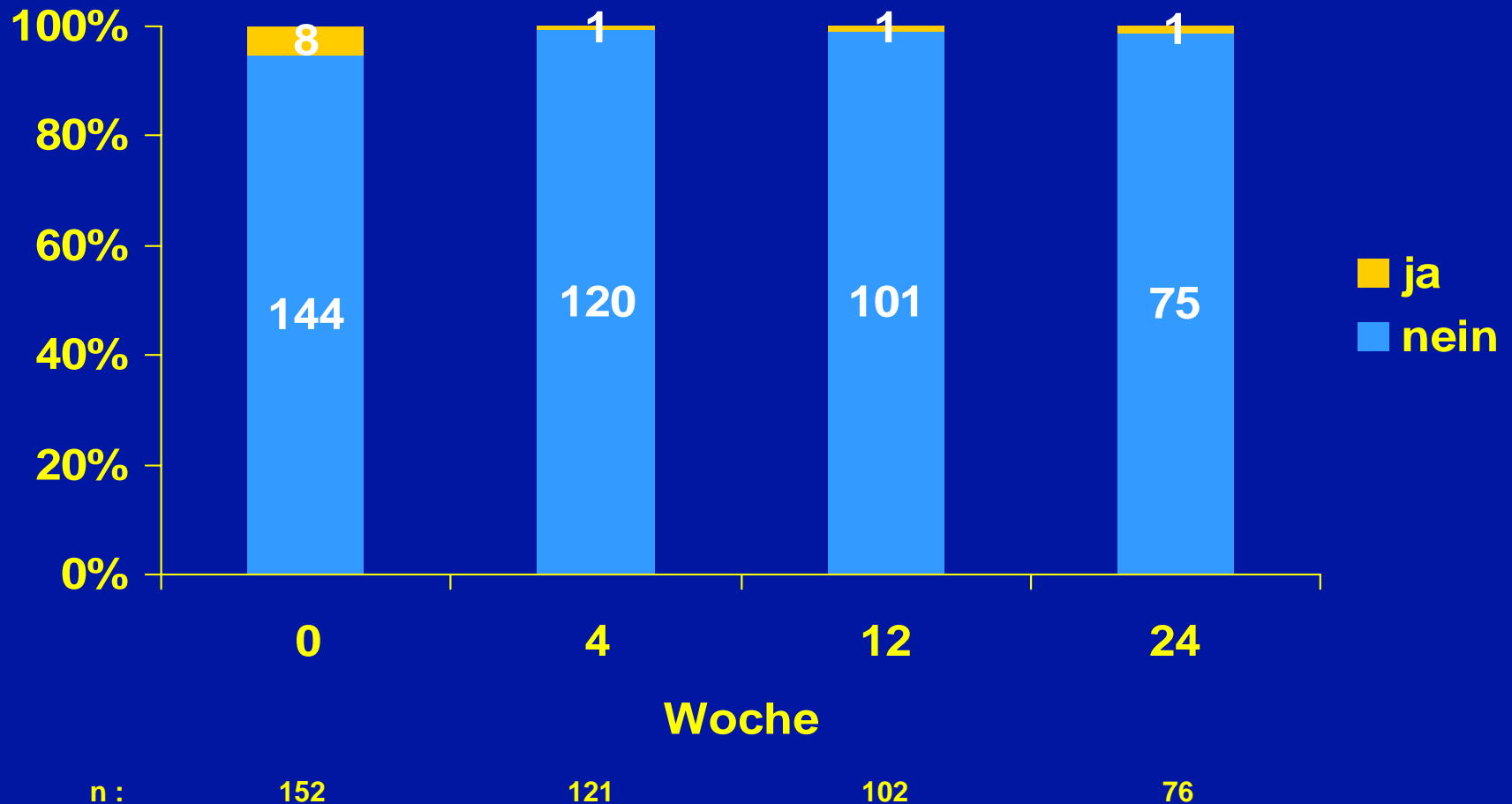
Medianer Verlauf LDL (IQR)



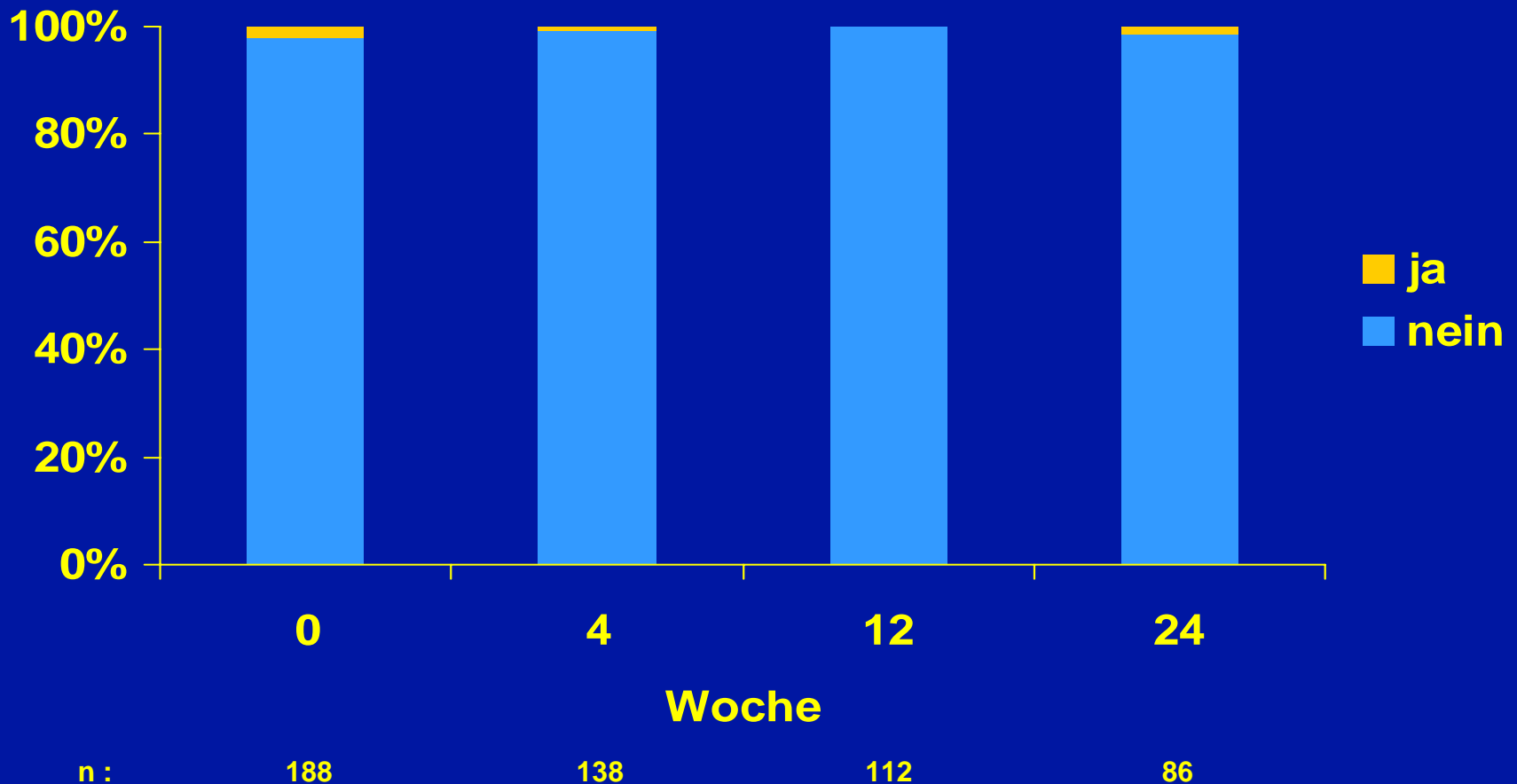
Medianer Verlauf HDL (IQR)



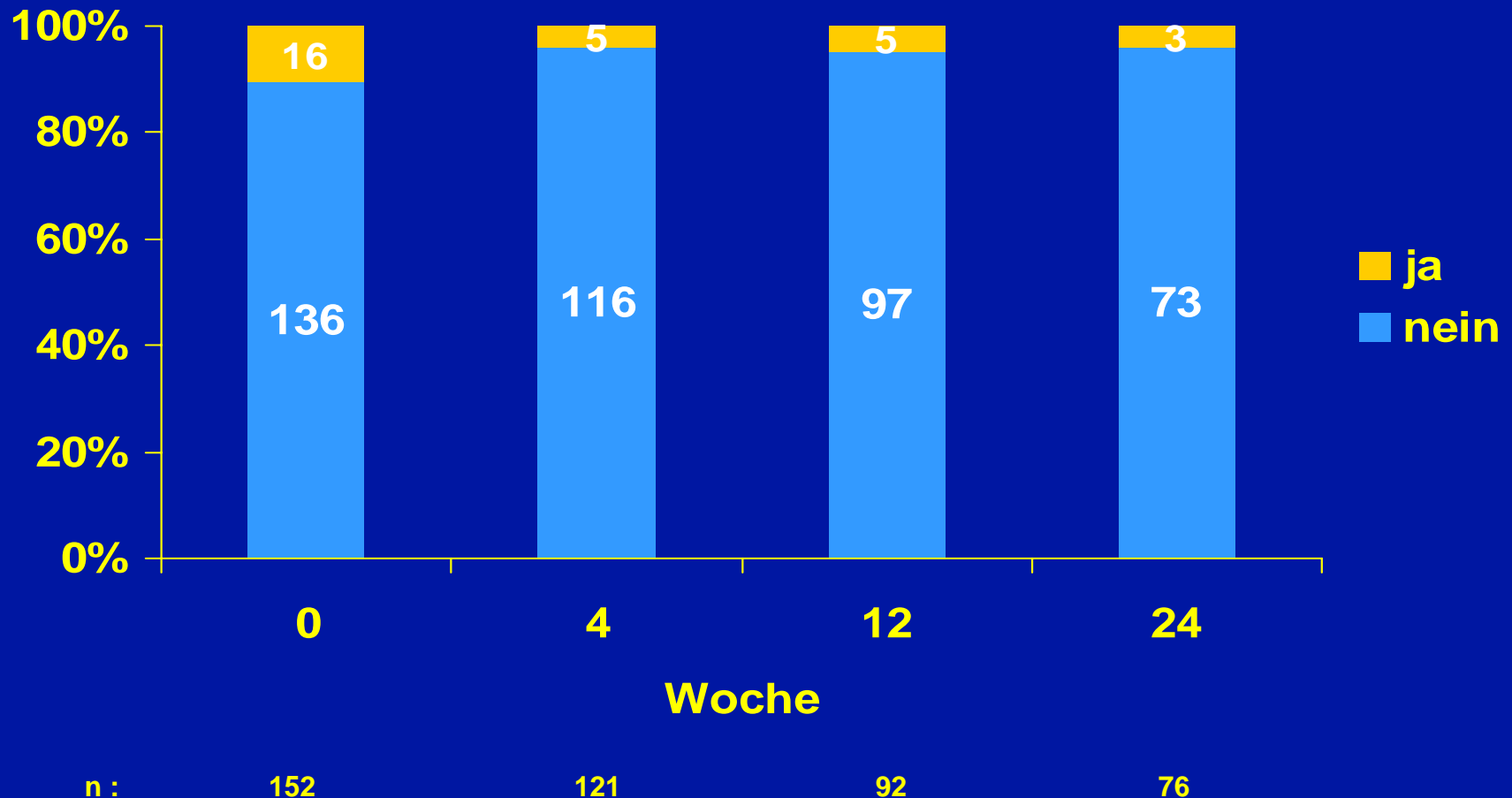
Gebrauch Lipidsenker – PI-naiv



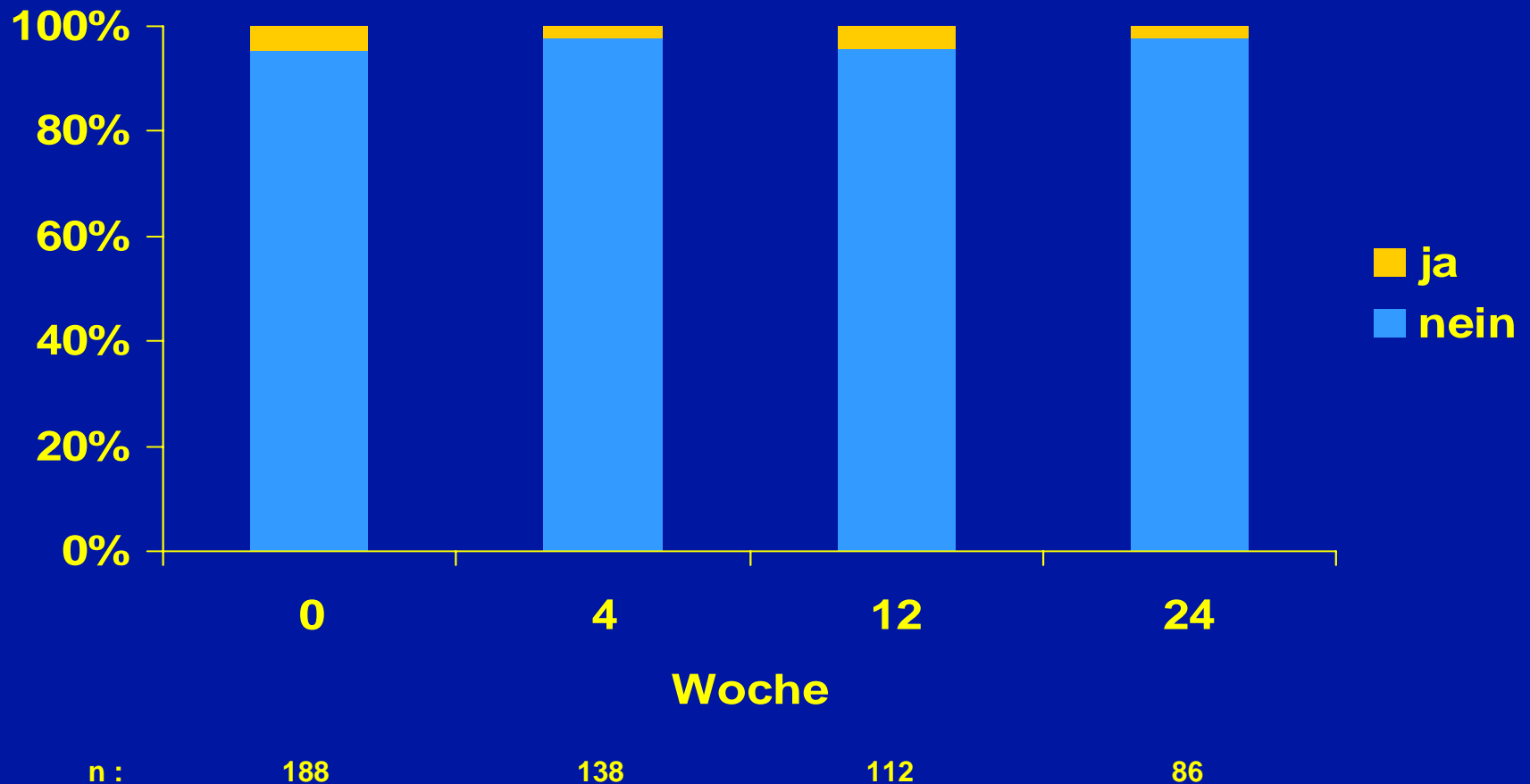
Gebrauch Lipidsenker – ART-naiv



Gebrauch Antidiarrhoika – PI-naiv



Gebrauch Antidiarrhoika – ART-naiv



RAINBOW - COHORT

■ Zusammenfassung

Therapie mit Invirase® 500 mg

- Patienten ohne antiretrovirale Vortherapie, PI-naive und PI-vortherapierte Patienten werden dokumentiert
- Bei unterschiedlicher Ausgangsviruslast (100.000, 2145, 304 Kopien/ml) ist die mediane VL nach 24 Wochen in allen 3 Behandlungsgruppen unter die Nachweisgrenze gesenkt
- Bei ART-naiven, PI-naiven und PI-vorbehandelten Patienten ist die mediane CD4-Zellzahl nach 24 Wochen um 122, 89 und 74 Zellen/ul gestiegen (Baseline 198, 375, 324)
- Bei den Lipidwerten (Triglyceride, Gesamtcholesterin, HDL, LDL) treten keine deutlichen Änderungen auf
- Bei ART-vortherapierten Patienten sinkt der Gebrauch von Lipidsenkern und Antidiarrhoika

RAINBOW-COHORT

- ✓ **Wirksamkeit**
- ✓ **Keine Resistenzentwicklung**
- ✓ **Verträglichkeit**
- ✓ **Wenig Interaktionen**
- ✓ **Einfache Einnahme**

RAINBOW - COHORT

Zentren

Baumann, Neuss

Bieniek, Berlin

Bihari, Köln

Brust, Mannheim

Buhk, Hamburg

Busch, Münster

Carganico, Berlin

Carls, Düsseldorf

Christensen, Münster

Cordes, Berlin

Fätkenheuer, Köln

Fenske, Hamburg

Fischer, Berlin

Ghosh, Berlin

Glässel, München

Hartl, München

Hegemann, Berlin

Hintsche, Berlin

Holm, Hannover

Hower, Dortmund

Isernhagen, Köln

Jäger, München

Jessen, Berlin

Karwat, München

Klauke, Frankfurt/Main

Knechten, Aachen

Krauthausen, Berlin

Lichtenstein, München

Linnig, Hamburg

Lutz, Frankfurt/Main

Markus, Frankfurt/Oder

Mauss, Düsseldorf

Mayr, Berlin

Meyer, Hamburg

Miasnikov, Düsseldorf

Moll, Berlin

Mosthaf, Karlsruhe

Müller, Stuttgart

Mutz, Osnabrück

Rausch, Berlin

Prziwara, Berlin

Reith, Düsseldorf

Römer, Köln

Scheidegger, München

Schewe, Hamburg

Schleehauf, Berlin

Schlote, Berlin

Schnaitmann, Stuttgart

Seidel, Jena

Starke, Wiesbaden

Staszewski, Frankfurt/Main

Stellbrink, Hamburg

Stoehr, Hamburg

Schmidt, Hannover

Strehlow, Düsseldorf

Thoden, Freiburg

Träder, Berlin

Van Lunzen, Hamburg

Volkert, München

Wünsche, Berlin



VIELEN DANK
den Mitarbeitern des PZB,
den Patienten und
Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit