

# „Therapieversagen was nun? Klinischer Alltag in der HIV- Ambulanz“

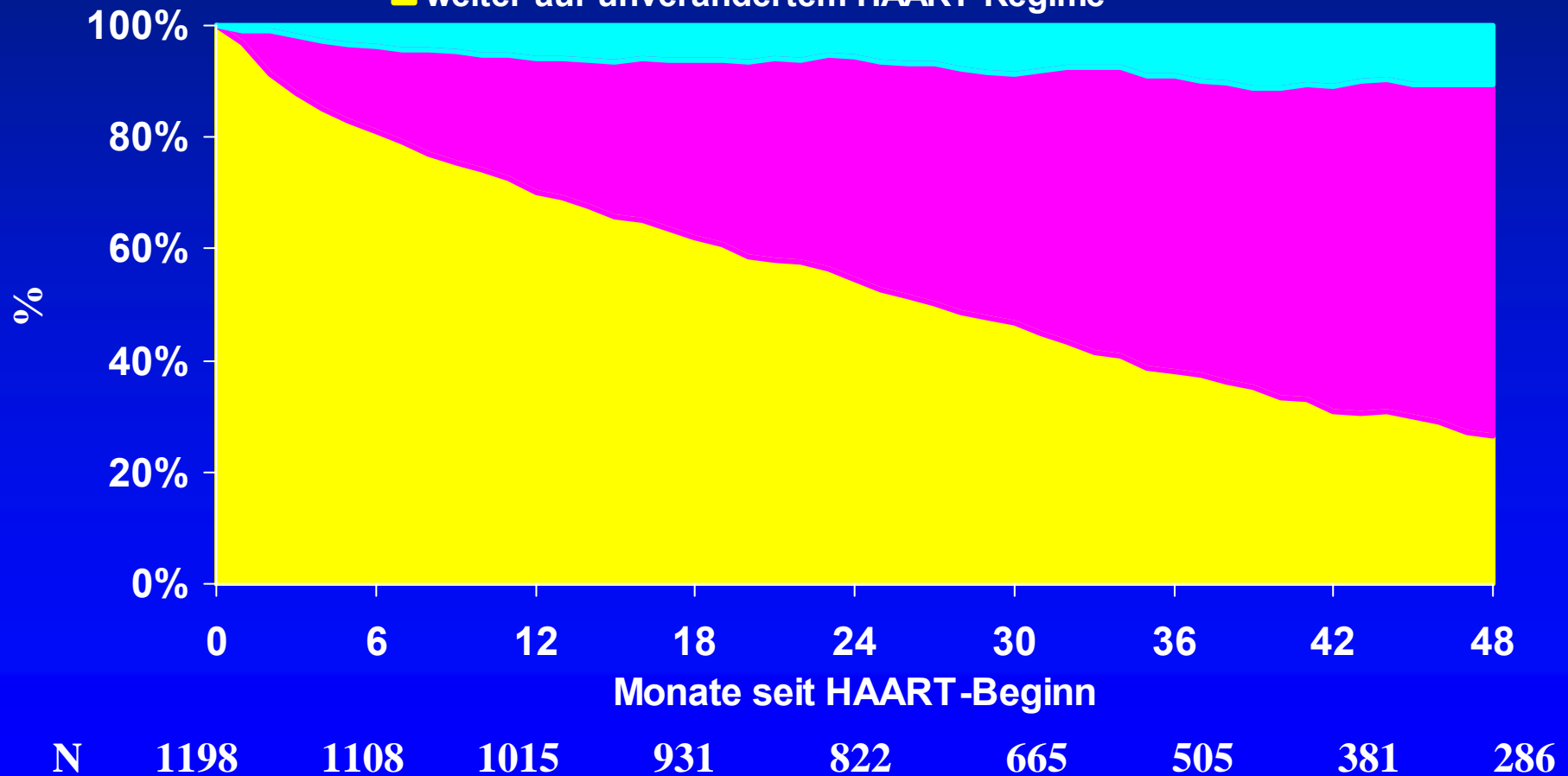
**Boehringer Ingelheim Symposium:  
Neue Therapiestandards, Freitag  
01.09.2006, HIV im Dialog, Berlin**



**Jürgen Rockstroh  
Medizinische Klinik und Poliklinik I,  
Universitätsklinikum Bonn**

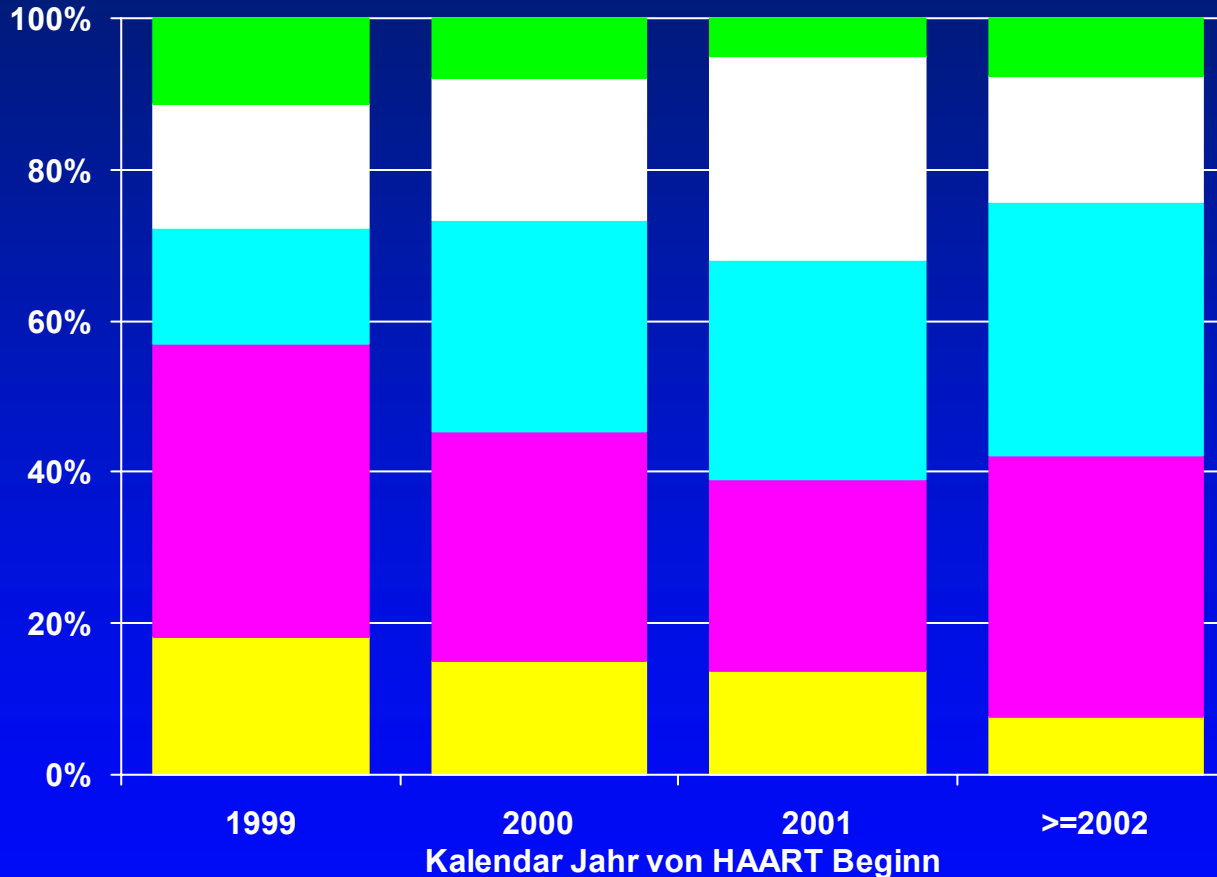
# Therapieänderungen innerhalb eines ersten HAART Regimes

- Alle antiretroviralen Medikamente abgesetzt
- Änderung des initialen HAART Regimes, aber weiter unter ART
- weiter auf unverändertem HAART Regime



# Gründe für Therapieänderungen innerhalb eines ersten HAART Regimes

**P=0.18**



Grund	N	CD4	VL
Unbekannt	49	312	2.26
Andere	112	391	2.60
Wunsch	189	364	2.60
Toxizität	190	386	2.28
Versagen	86	328	3.78

p=0.27 p<0.0001

	1999	2000	2001	>=2002	
N	271	139	138	78	
mediane CD4	382	348	355	336	p=0.36
mediane VL	2.60	2.60	2.60	2.72	p=0.37

# Was ist ein Therapieversagen ?

---

## Erfolgreiche/optimale Therapie

- maximale Reduktion der HIV RNA
- keine/minimale Resistenz
- Anstieg in CD4-Zellen
  - Überleben ↑
  - Morbidität/Tod ↓
- keine/limitierte Toxizität

## Therapieversagen

- Plasma HIV RNA ↑
- Abnahme oder kein Anstieg in CD4 Zellen
- klinische Progression der HIV-Erkrankung
- Medikamenten-NW

# Therapieversagen und Salvage-Therapie

---

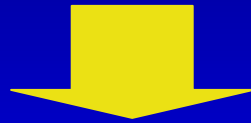
Therapieversagen ist eine ausgesprochen heterogene klinische Situation:  
Folgende Aspekte sollten berücksichtigt werden:

- **Therapievorgeschichte**
- **Ausmaß der Virusvermehrung**
- **Immunstatus**
- **Resistenzprofil**
- **Möglichkeit an neue (z.T. auch noch nicht zugelassene) Substanzen heranzukommen**
- **Zugang zu Resistenzbestimmung und therapeutischem Drug-Monitoring**
- **Patienten Compliance und Medikamentenverträglichkeitsprofil**

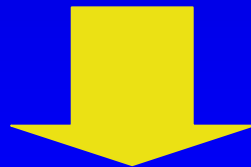
Formale, verbindliche Empfehlungen sind fast unmöglich zu geben

# Mechanismen für ein virologisches Therapieversagen

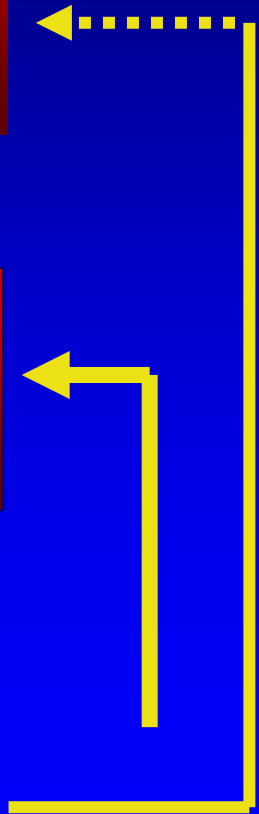
- **inadequate Regime ; niedrige Potenz**
- **eingeschränkte Compliance**
- **Medikamenteninteraktionen**



- **erniedrigte Plasmakonzentrationen von Medikamenten in einem Regime verhindern eine wirksame Kontrolle der HIV-Vermehrung**



- **Entstehung von Virusresistenzen**

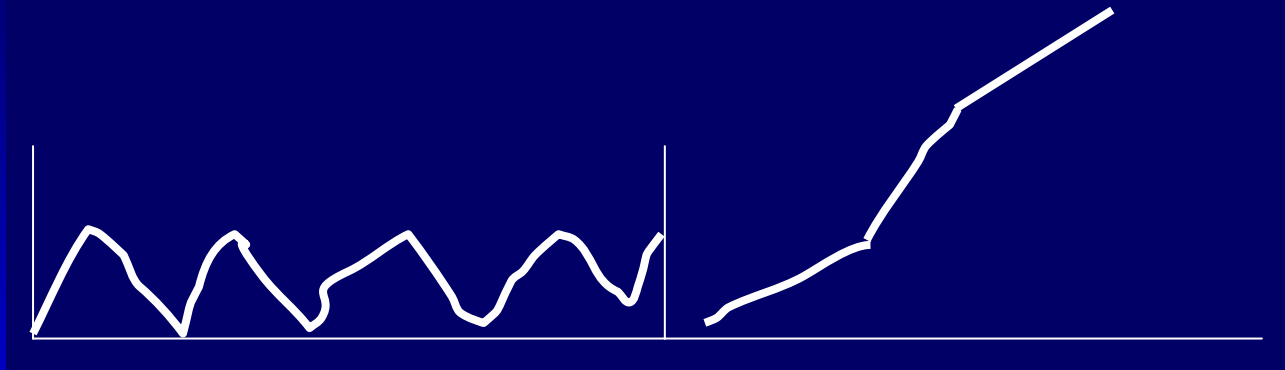


# Wie kann man ein virologisches Versagen definieren ?

< 50 Kopien/ml ?

< 200 Kopien/ml ?

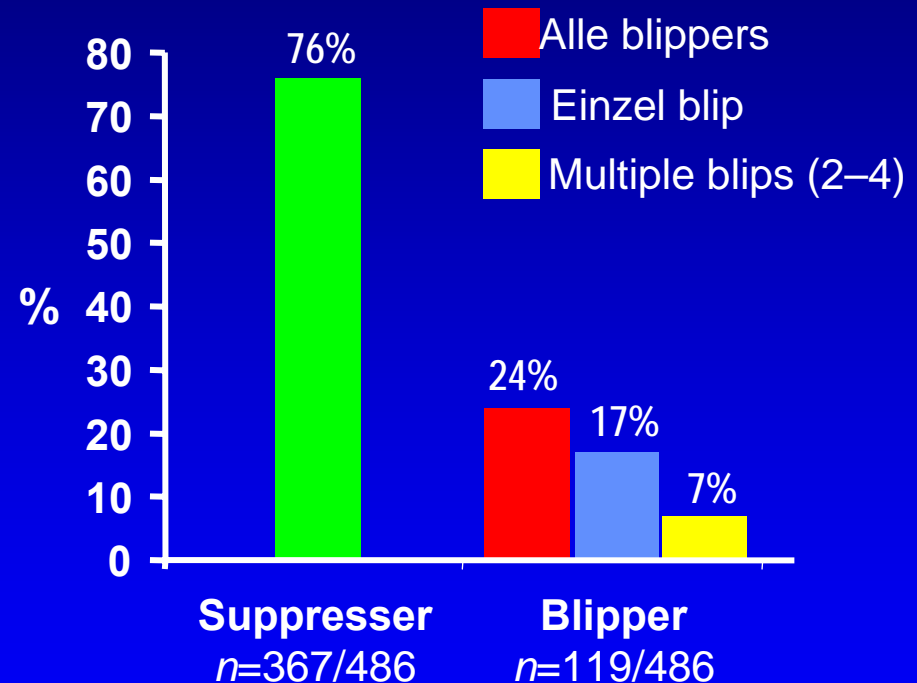
< 1000 Kopien/ml ?



- Unterscheidung Blip vs persistierendem HIV-RNA Nachweis
- Trotz niedrig meßbarer HIV-Replikation (<5000 Kopien/ml) anhaltender immunologischer Benefit
- Dynamik der HIV-RNA über Zeit wichtiger als die absolute Anzahl an HIV-RNA-Kopien

# Behandlungsstrategien: Welchen Stellenwert haben Blips

- Patienten mit VL <50 K/mL auf erster HAART-Therapie und andauernder virologischer Suppression  $\geq 1$  Jahr ( $n=486$ )
- Blips >50 und <400 K/mL
  - Plasma RNA kann Resistenzen von vorherigen Therapien aufweisen
- Langzeitnachbeobachtung:
  - Kein signifikanter Einfluß auf virologisches Ansprechen
  - Kein Einfluß auf CD4+ Anstieg
  - Keine neuen Resistenz Mutationen



# Entwicklung von Resistenzen bei fortlaufender niedriger Virämie

- Database Studie bei 1200 HIV+ Individuen
- 22 Personen erfüllten folgende Einschlusskriteria:
  - HIV RNA 50–1000 K/mL
  - Mindesten 2 genotypische Reistenztests durchgeführt
  - Keine Änderung der ART

## Mediane Änderung in CD4+ und HIV RNA

	1 <sup>st</sup> GT	2 <sup>nd</sup> GT
CD4+ (cells/mm <sup>3</sup> )	555	607
HIV RNA (c/mL)	240	264

- Nach einem Median von 28 Monaten:
  - 15/22 Patienten weisen neue Mutationen auf
  - 9 haben >1 log<sub>10</sub> Zunahme in HIV RNA

## Neue Mutationen

Mutation	# Pts
K65R	4
D67N	2
T69SSS	1
K70R	3
L74V	2
M184V	7
T215Y	1
K219Q	1
K103N	1
G190A	1
D30N	1
M36I	2
N88D	1
L90M	1

} NNRTI  
 } PI

# Management eines Therapieversagens

2 x HIV RNA > 400 Kopien/ml

Compliance Erfassung

Anamnese

- ART
- CD4/HIV-RNA

Plasma-  
Medikamentenspiegel

+ Resistenzbestimmung  
Genotyp/Phenotyp

Aktuelle CD4 HIV RNA

Therapeutische Entscheidung

Erste Therapierfolgskontrolle  
nach 15-30 Tagen nach Therapieumstellung

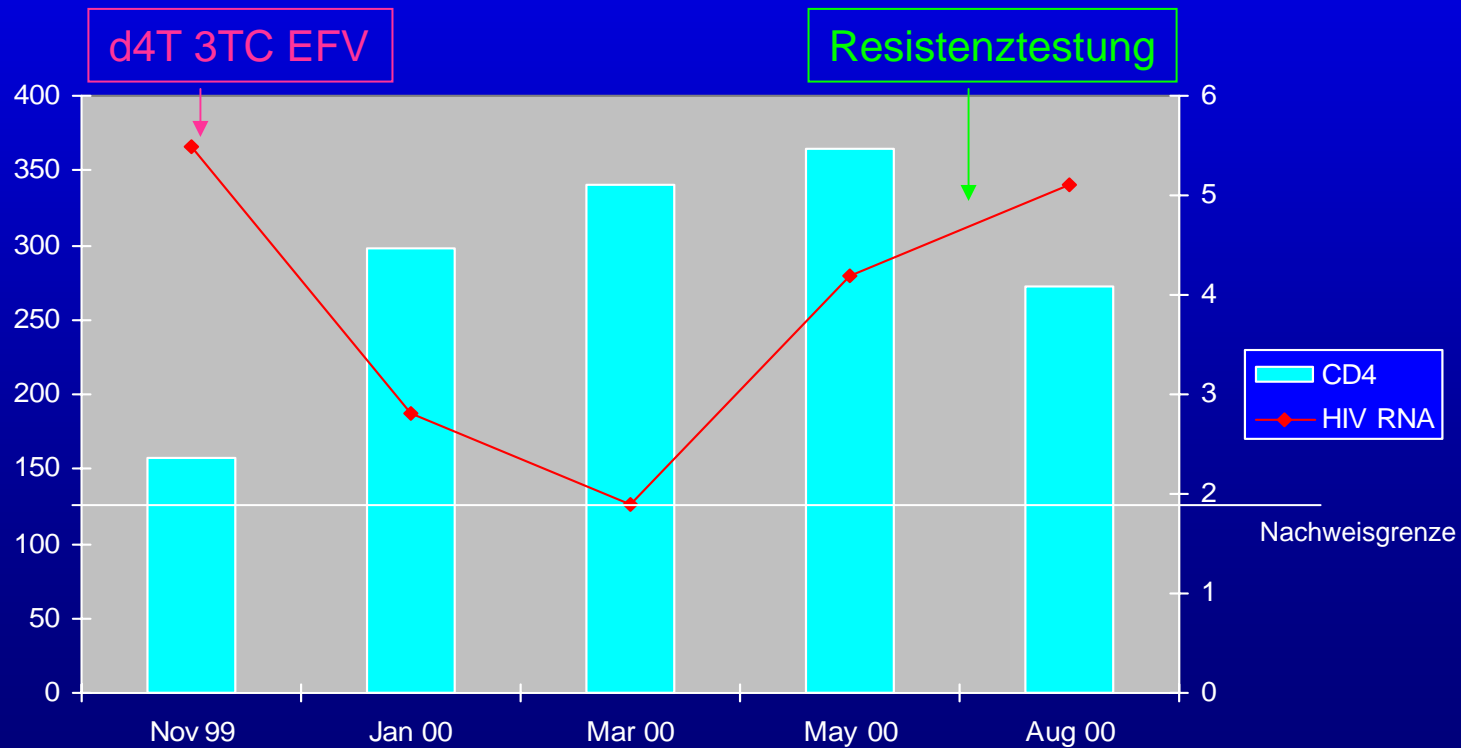
# **Patienten Verteilung an der Immunologischen Ambulanz, Medizinische Universitätsklinik I,**

**Universität Bonn 2/2006**

- **165/679 (24%) Patienten sind bislang antiretroviral naiv**
- **511/679 (75%) Patienten erhalten eine ART**
- **429/511 (84%) Patienten sind mit ihrer HIV-RNA < 50 Kopien/ml**

## Fall: R-H, \*1965, männlich

- HIV ED 06/99
- RF: MSM



## Fall: R-H, \*1965, männlich

---

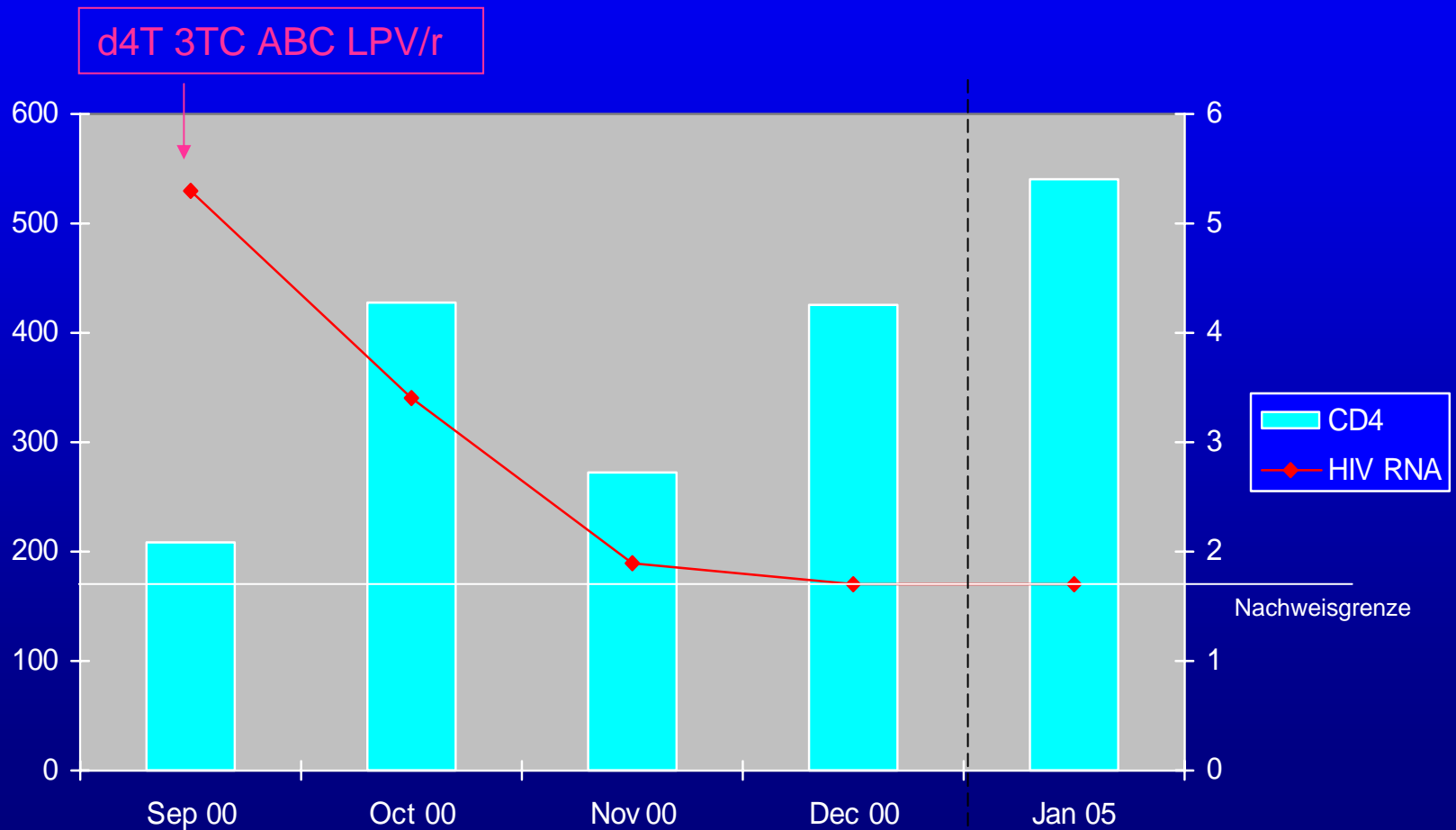
- Resistenztestung 06/00
  - PI: L 10 V
  - NRTI: M 41 L, M 184 V, L 214 F
  - NNRTI: K 103 N

## Fall: R-H, \*1965, männlich

---

- Resistenztestung 06/00
  - PI: L 10 V
  - NRTI: M 41 L, M 184 V, L 214 F
  - NNRTI: K 103 N
  
- Resistenztestung Probe 11/99
  - PI: L 10 V
  - NRTI: M 41 L
  - NNRTI: K 103 N

## Fall: R-H, \*1965, männlich



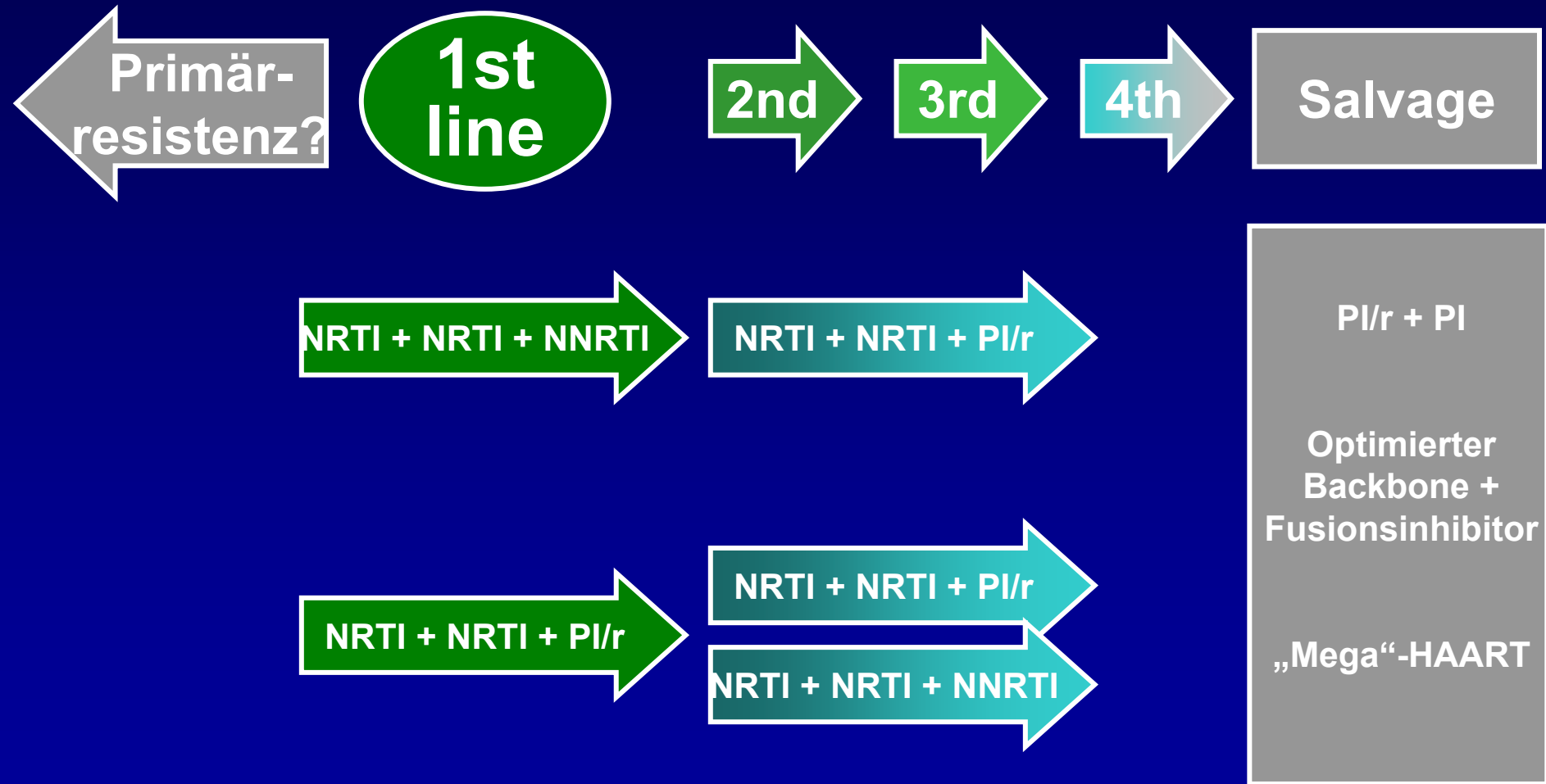
# The SPREAD Study: Transmitted HIV-1 Drug Resistance in Europe

- Survey of 1083 treatment-naïve patients in Europe (2002-03)
  - 77% male
  - 44% MSM, 42% HSX, 8% IDU
  - 18% from “high prevalence countries”

Drug class	Frequency of resistance related mutations	
NNRTI	2.6%	~70% single mutant (103N)
PI	3.0%	~70% single mutant (M46I, L; L90M)*
NRTI	5.4%	~60% single mutant (215 variants)
≥2 classes	0.7%	
Overall	9.1%	
*none resistant to boosted PI		

- Prevalence among:
  - Subtype B = 10.4% vs 6.3% in non-B (p=0.03)
  - Those infected <1 y = 10.6% vs 8.7% for chronically infected (p=NS)
- 12% among European HSX 12% vs 5.2% among recent immigrant

# Strategische Überlegungen bei der Wahl der 1st line Therapie



# Kreative klinische Ansätze – die klinische Perspektive

---

- **Doppel-PI Strategien**
- **STI vor Beginn einer Salvage-Therapie**
- **Einführung neuer Substanzen oder Medikamentenklassen**
- **Einflußnahme auf die replikative Kapazität des Virus**

# Anamnese

---

- 38 Jahre alter Mann
- HIV ED 1996, CDC C3
  - CD4-Zellnadir 35/ $\mu$ l
  - max. HIV-RNA > 100 000 Kop/ml
  - 06/96 kutanes Kaposi-Sarkom
- HAART-assoziierte PNP

# HAART Anamnese

---

- AZT, 3TC 06/96 – 10/96
- AZT, 3TC, IDV 800 10/96 – 08/98
- AZT, 3TC, NFV 08/98 – 12/98
- ddI, d4T, NFV 12/98 – 06/99
- AZT, 3TC, ABC, EFV 06/99 – 05/00
- AZT, 3TC, ABC, IDV 800/r 05/00 – 12/00
- AZT, 3TC, ABC, LPV/r, APV 12/00 - 12/02
- AZT, 3TC, ABC, TDF, ATV 12/02 – aktuell (08/04)

# Aktuelle Anamnese (08/04)

---

- Soorösophagitis
- HIV-assoziiertes Wasting
- Ausgeprägte Diarrhoe
- kognitiver Leistungsverlust
- Aktuelle CD4-Zellzahl 189/ $\mu$ l (8%)  
HIV-RNA 16 372 Kopien/ml

# Genotypischer Resistenztest

---

- NRTI 41L, 67N, 70R, 74I, 184V, 210W, 215F, 219Q
- NNRTI 108I
- PI 10I, 20I/T/M, 36I, **46I**, 71V, 73S, 77I, **90M**

# Geno to Pheno Virco

Drug		Matches in database	Proportion of matched samples:			Fold change in IC <sub>50</sub> (Cut-off for normal susceptible range)	Ref.
Trade name	Generic name		within normal susceptible range <sup>2</sup>	above normal susceptible range <sup>2</sup>	above normal susceptible range but below clinical cut-off <sup>2, 3, 4</sup>		
			25	50	75 (%)		
<b>NRTI / NtRTI *</b>							
Retrovir®	Zidovudine	80	100%	0%	0%		
Epivir®	Lamivudine	455	100%	0%	0%		
Videx®	Didanosine	35	100%	0%	0%		
Hivid®	Zalcitabine	196	100%	0%	0%		
Zerit®	Stavudine	238	100%	0%	0%		
Ziagen®	Abacavir	18	100%	0%	0%		
Emtriva™	Emtricitabine	1	100%	0%	0%		
Viread™ *	Tenofovir	1	100%	0%	0%	2.0 (3.0) 4	
<b>NNRTI</b>							
Viramune®	Nevirapine	5	100%	0%	0%	3.1 (8.0)	
Rescriptor®	Etravirine	7	100%	0%	0%	1.8 (10.0)	
Sustiva®, Stocrin®	Zalcitabine	1	100%	0%	0%	1.6 (6.0)	
<b>PI</b>							
Crixivan®	Didanosine	1	100%	0%	0%	8.9 (3.0)	
Norvir®	Nelfinavir	203	100%	0%	0%	12.4 (3.5)	
Viracept®	Nelfinavir	333	100%	0%	0%	23.4 (4.0)	
Invirase®, Fortovase®	Saquinavir	856	100%	0%	0%	3.8 (2.5)	
Agenerase®	Amprenavir	355	100%	0%	0%	2.6 (2.0)	
A component of Kaletra®	Lopinavir	84	100%	0%	0%	3.4 (2.5) 3	
Reyataz™	Atazanavir	0	0%	0%	0%		

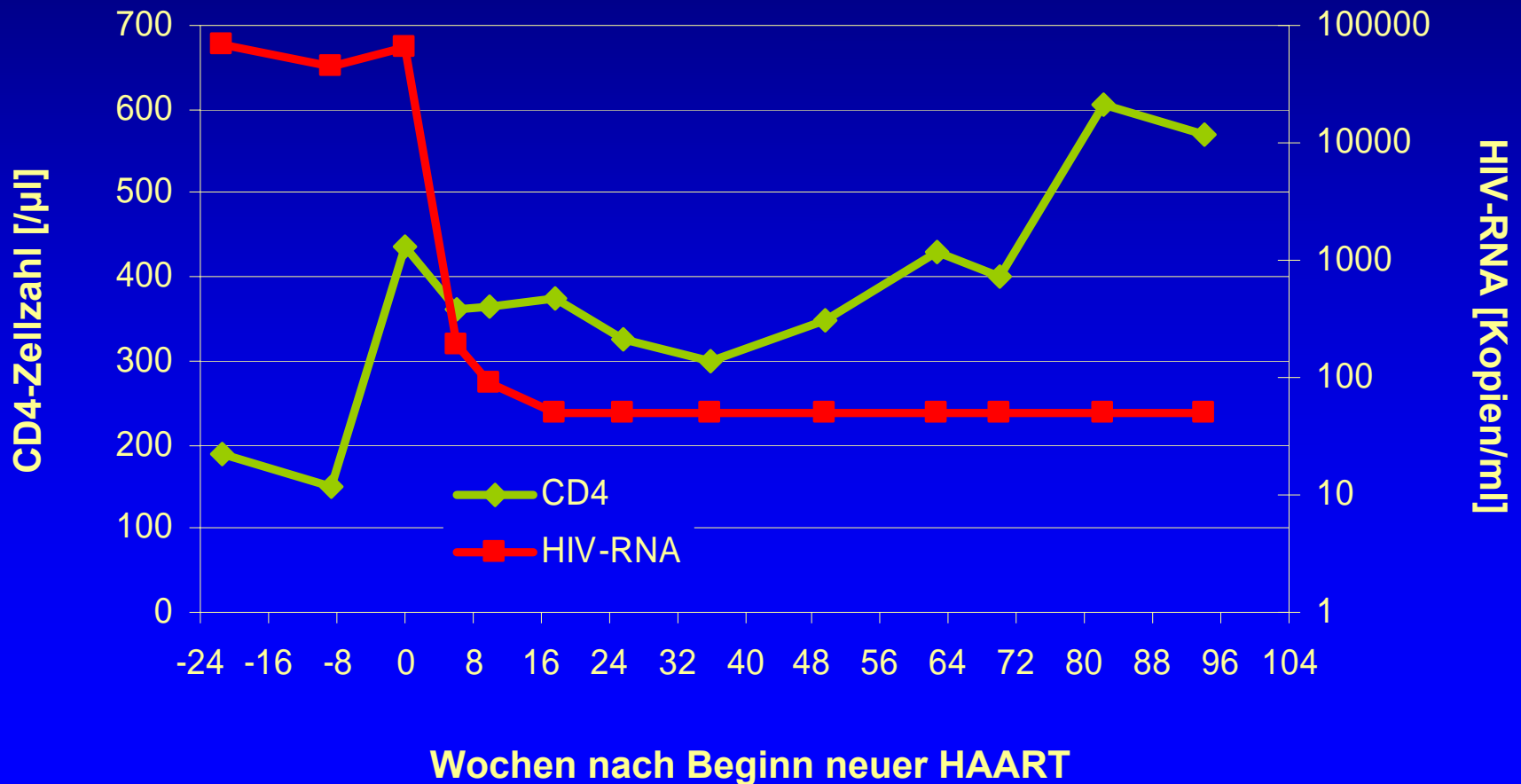
**TPV, T20, EFV, TZV**

Rule based Interpretation

Resistance Likely

# Verlauf CD4 und HIV-RNA

↓ TPV/r, T20, EFV, TZV



# Lipide und Leberwerte

---

	Vor Beginn der neuen HAART	Follow-up Nach 2 Jahren
<b>Gamma-GT [IU/ml]</b>	<b>52</b>	<b>229</b>
<b>ALT [IU/ml]</b>	<b>102</b>	<b>81</b>
<b>Triglyceride [mg/dl]</b>	<b>216</b>	<b>222</b>
<b>Cholesterin [mg/dl]</b>	<b>202</b>	<b>227</b>

## Fall 2: Anamnese

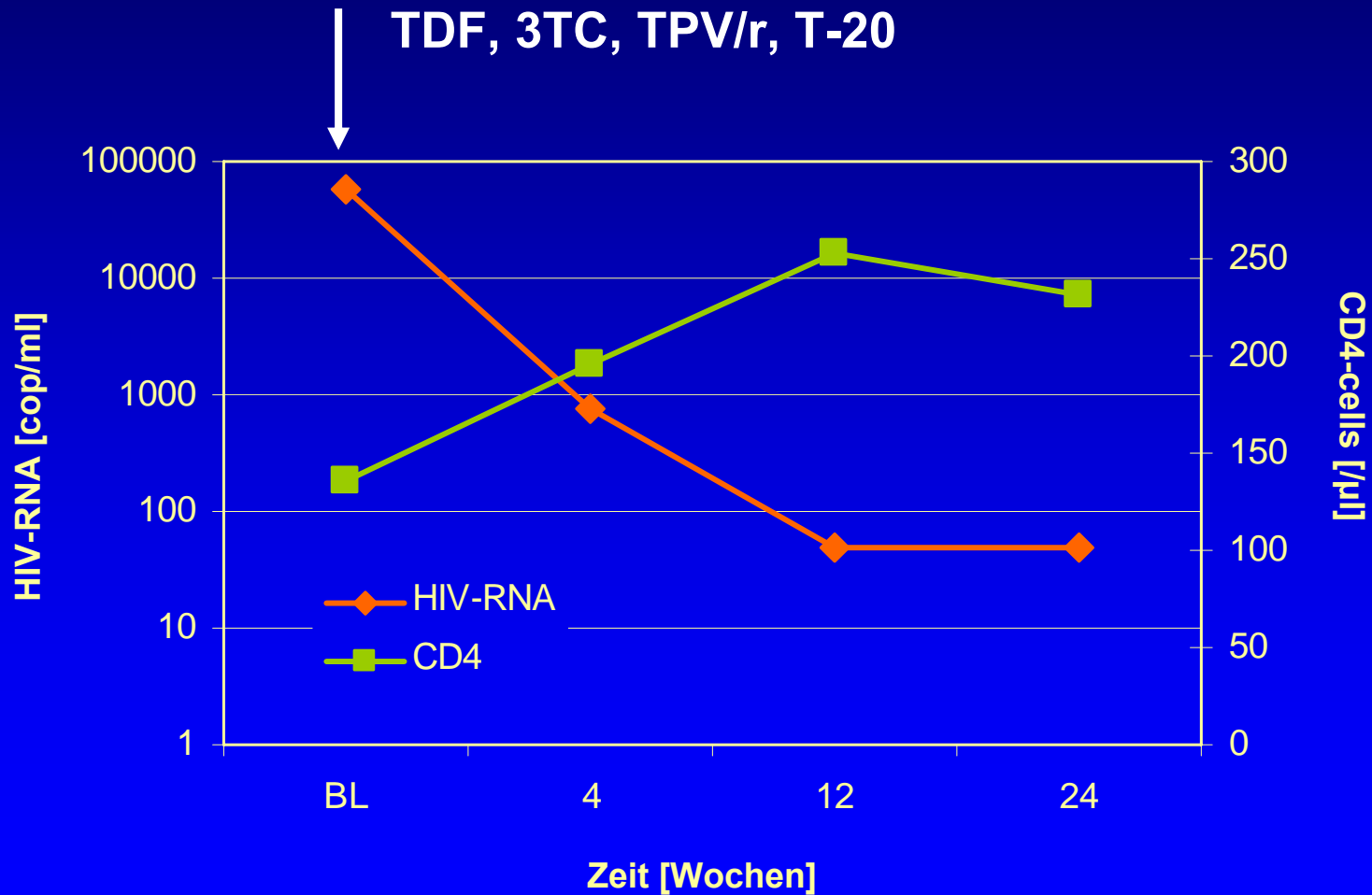
---

- 39 Jahre alter Mann
- HIV Erstdiagnose 1989, CDC C3
- Durchgemachte PCP und zerebrale Toxoplasmose
- CD4-Zellzahl 136 / $\mu$ l
- HIV-RNA: 57 540 Kopien/ml
- ART-Vorgeschichte:
  - NRTI: 3TC, AZT, d4T, ddC, ddl, TDF
  - NNRTI: EFV
  - PI: LPV/r, RTV, SQV
- Aktuelle HAART: TDF, LPV/r

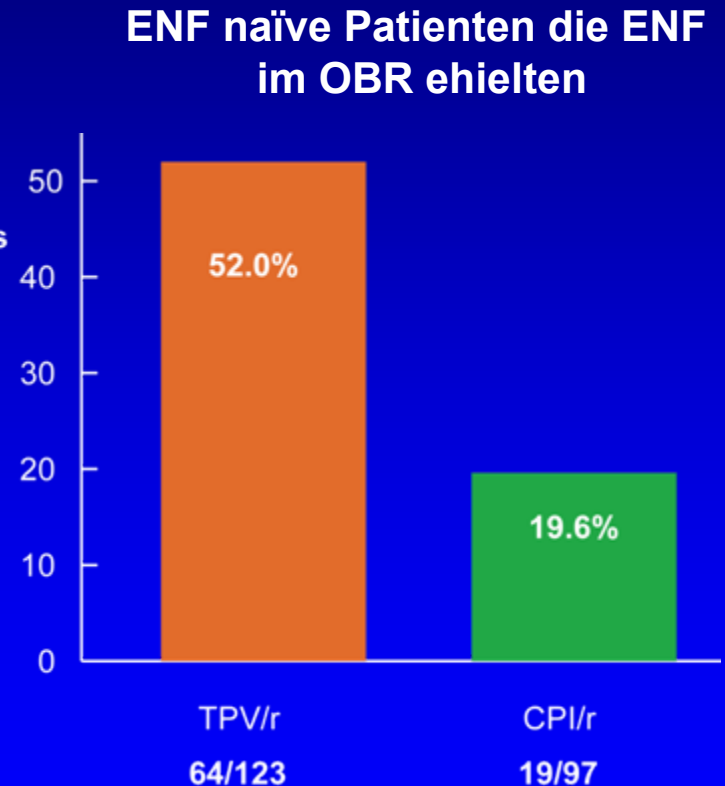
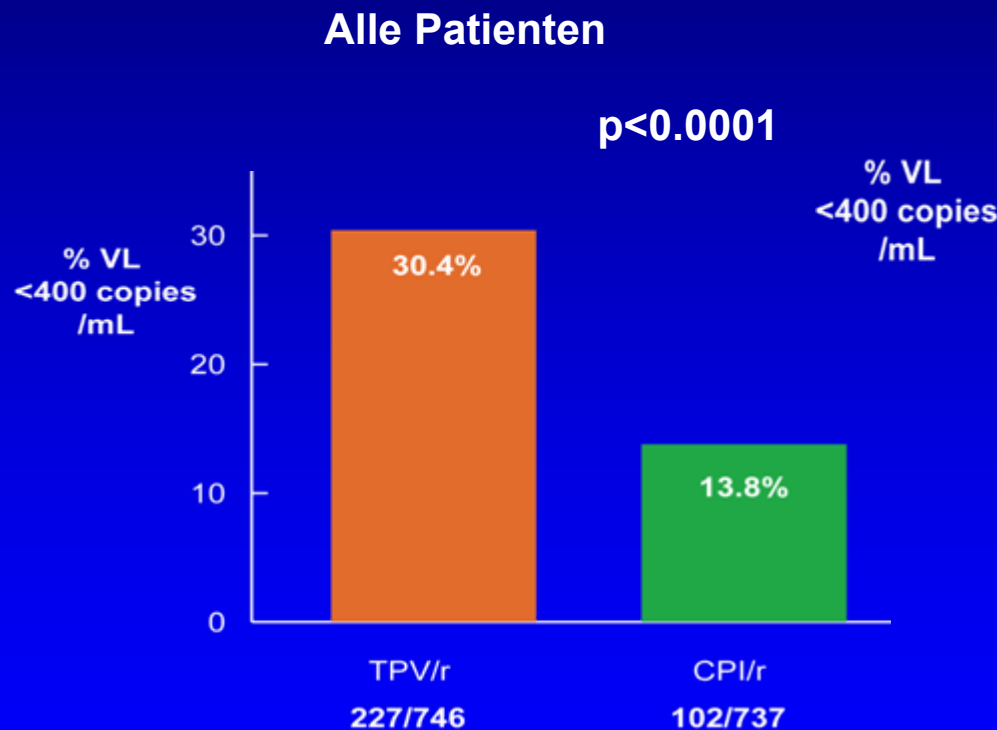
ANALYSED SEQUENCE REGION		CLADE		PATIENT ID		VIRCO ID			
PR 1-99   RT 1-400		B		WR-Dr		RVN00004242			
				<input type="checkbox"/> Patient Sample Fold Change in IC <sub>50</sub>					
DRUGS		0.3   1   10   100 (>100)				FC (95% confidence limits)	CCO 1	CCO 2	BCO
<b>NRTI / NtRTI mutations: 41L, 69D, 75M, 210W, 215Y</b>									
Zidovudine	AZT					14.7 (13.9-15.5)	1.2	9.6	
Lamivudine	3TC					2.3 (2.2-2.4)	1.0	3.4	
Didanosine	ddl					1.0 (1.0-1.1)	0.9	2.6	
Stavudine	d4T					1.6 (1.5-1.7)	0.9	2.0	
Abacavir	ABC					1.7 (1.6-1.8)	0.8	1.9	
Emtricitabine	FTC					3.0 (2.7-3.2)			3.5
Tenofovir DF	TDF					2.1 (2.0-2.2)	0.9	2.1	
<b>NNRTI mutations: 103N</b>									
Nevirapine	NVP					41.7 (39.7-43.9)			5.5
Efavirenz	EFV					18.8 (17.1-20.7)			3.4
<b>PI mutations: 10I, 24I, 33F, 46L, 54V, 63P, 82A</b>									
Indinavir	IDV					10.6 (9.8-11.5)	0.9	4.5	
Indinavir/r	IDV/r					10.6 (9.8-11.5)	10.6	40.1	
Nelfinavir	NFV					14.3 (13.4-15.3)	1.3	7.3	
Saquinavir/r	SQV/r					2.2 (2.0-2.4)	7.1	26.5	
Amprenavir	APV					6.8 (6.4-7.2)	0.9	2.0	
Amprenavir/r	APV/r					6.8 (6.4-7.2)	1.2*	9.6*	
Fosamprenavir	908					6.8 (6.4-7.2)			2.2
Lopinavir/r	LPV/r					52.3 (48.5-56.3)	9.7	56.1	
Atazanavir	ATV					10.9 (9.9-12.0)			2.4
Tipranavir/r	TPV/r					0.7 (0.6-0.8)	1.2	5.4	

\* these cut-offs are further being refined to improve precision

# Fall 2: CD4-Zellzahl und HIV-RNA



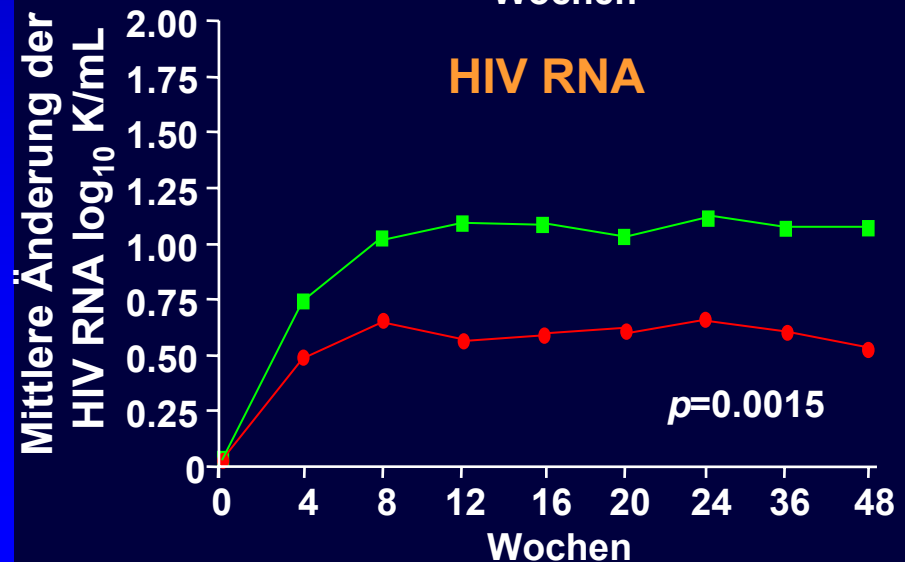
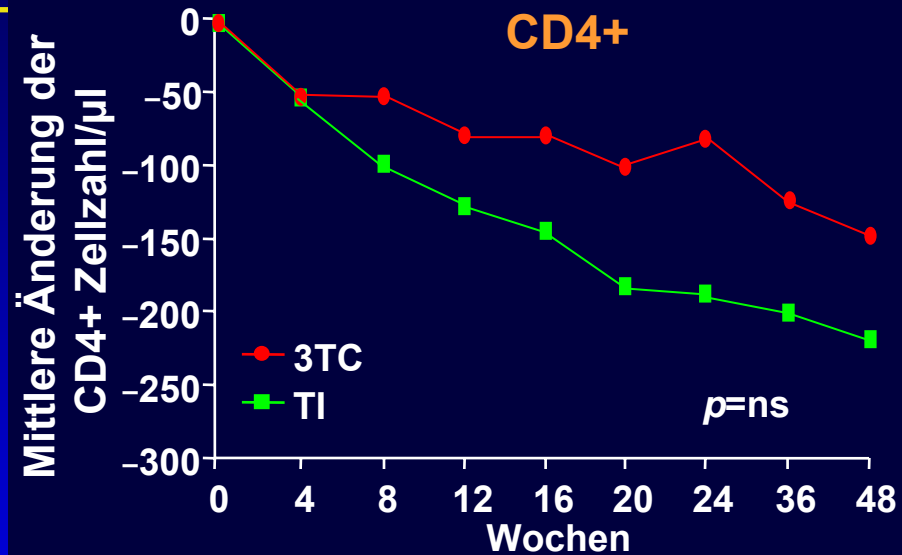
# Auswirkung eines zusätzlich "aktiven" antiretroviralen Substanz auf den langfristigen virologischen Therapieerfolg (kombinierte Analyse)



ITT, NC=F Analyse

# E-184V Studie: 3TC Monotherapie vs Therapiepause (TI)

- Prospektive, open-label randomisierte Studie ( $n=29$  in beiden Gruppen)
- Pat. mit 3TC-haltiger Therapie und HIV RNA  $>1000$  K/mL, CD4+  $>500$  Zellen/ $\text{mm}^3$  mit Wunsch nach Therapiepause (alle mit 184V)
- Randomisiert: 3TC Monotherapie oder Therapiepause
- Patienten beendeten die Studie bei CD4+  $<350$  cells/ $\text{mm}^3$  oder Auftreten einer OI
  - TI Gruppe: 69%
  - 3TC Gruppe: 41%
- x-facher Anstieg der Replikations-Kapazität: TI (9.75) und 3TC (2.36) ( $p=0.013$ )



# Werden Behandlungsziele neu definiert?

