Klinik HIV/AIDS Sempozyumu 2010

Direnç Sorunu ve Tedavi Değişiklikleri

Dr. Volkan Korten

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ARV ilaç direnci

Tedavi esnasında gelişen direnç

- İlaç baskısı kalkarsa arşivdeki duyarlı virus haftalar içinde tabloya hakim oluyor

Primer direnç – dirençli virus bulaşı

- İlaç baskısı olmasa da mutasyonlar uzun süre devam ediyor
- Duyarlı bir rezarvuar yok
- Duyarlı virusa, bir avantaj varsa ancak geri mutasyonlarla dönüş mümkün

Dirence bağlı virolojik başarısızlık nasıl önlenebilir ?

- Tedavi öncesi primer direnci tespit etmek
- İlk rejimi tam antiretroviral aktivite sağlayacak şekilde belirlemek
- Antiviral etkinlik yanında - kullanım kolaylığı, tolerans, uzun süreli tedavi uyumunu da gözetmek
- Virolojik başarısızlığı erken tanımak, en etkin kombinasyonu belirlemek için direnç mutasyonlarını tespit etmek
- Virolojik başarısızlığı agresif bir şekilde ele almak (erken ilaç değişimi)

Hirsch, CID 2008;47:266–285.

Virolojik başarısızlık

- 1. ayda > 1 log düşmeli, 24. hf da HIV-RNA < 50 olmalı (primer direnç, yetersiz baskılanma veya superinfeksiyon) IAS-USA 2,4,8. hf (< 50 olana dek ayda 1)
- İzole geçici yükselmeler (blips) – önemsiz
- Sürekli düşük düzeyli viremi – tedavi başarısızlığı ve dirençle ilişkili
  - Güçlendirme (tek ilaç ekleme veya değiştirme, örn 3. NRTI)
  - Devam edip > 1000 olunca direnç testi yapma

(lamivudine, emtricitabine ve NNRTI direncini arttırır)

Transmitted Resistance in the U.S.

- Overall prevalence: 15%
- ~2,000 newly diagnosed persons from 10 states
- Race/ethnicity not associated with resistance prevalence
- Lower prevalence among the 4% with non-subtype B viruses

- NNRTI (8%) > NRTI (6%) > PI (4.5%)

- NNRTIs: K103N (67%) > Y181C (14%) > G190A (9%)
- NRTIs: TAMs & T215 revertants >> M184V* (19%) >> K65R (1%)
- PIs: L90M > M46I/L > D30N >> V82A* > I84V*

* Did not occur in the absence of other mutations

Wheeler WH et al for the Resistant HIV Surveillance Group. Prevalence of TDR-associated mutations and HIV-1 subtypes in the U.S. – 2006. AIDS 2010

Direnç gelişimi için genetik bariyer

- Düşük (1 mut): 3TC, FTC, NVP, EFV, enfuvirtide, ATV
- Orta (1-2 mut): ddI, TNF, ABC, etravirine, raltegravir, elvitegravir, ATV/r
- Yüksek (3-4 mut). DRV/r, LPV/r, AZT/3TC

- Major populasyondaki direnç ilk tedavi sonuçlarını etkiliyor
- AIDS Clinical Trials Group A5095. EFV ve diğer rejimler
  - NNRTI direnci 5%. Bazal NNRTI direnci olan kişilerde olmayanlara göre daha yüksek başarısızlık (HR 2.27 [1.15-4.49; P = .018]

J Infect Dis. 2008;197:867-870.

- Direnç testlerine bakılarak ilaç verilirse direnç olmayanlarla benzer 96.hf sonuçları (RESINA çal. XVII IAC 2008, MOPDA201)
- Standard'da çıkmayan – azınlık populasyon direnci ?

  (> 2000 kopya – önemli ?)

Zidovudine/lamivudine ⇒ M184V → TAMs

Stavudine/lamivudine ⇒ M184V → TAMs

Zidovudine/lamivudine/abacavir ⇒ M184V → TAMs

Tenofovir/emtricitabine ⇒ M184V → K65R

Abacavir/lamivudine ⇒ M184V → L74V or K65R

TAM mutasyonları: pirofosforoliz ile nükleotid eksizyonu

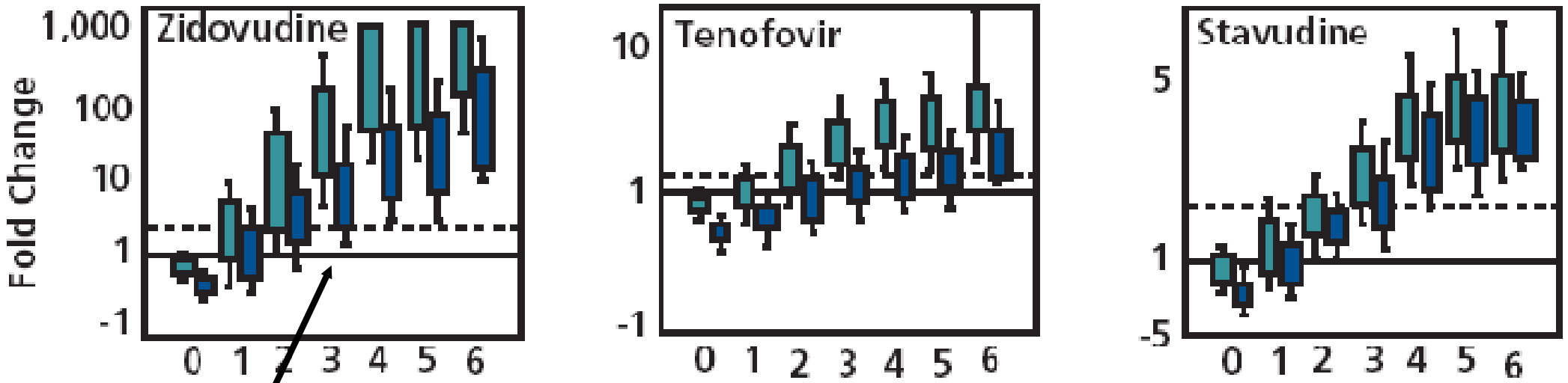
M184V →

M41L, L210W, T215Y

(daha sık, ZDV-R↑, çapraz direnç↑, M184V ile direnç azalması daha az)

D67N, K70R, K219Q/E/N/R

TAM mutasyonları sayısı



M184V TAM etkisini azaltır. ZDV, d4T, Tenofovir etkisini arttırır.

NRTI mutasyonları

- TAM'ler ile (genellikle tenofovir ile gelişen) K65R antagonist,
- Rakip mutasyon yolları nedeni ile genellikle aynı genomda bulunmuyorlar
- Bu nedenle bazı durumlarda tenofovir ile zidovudine kombine edilebiliyor

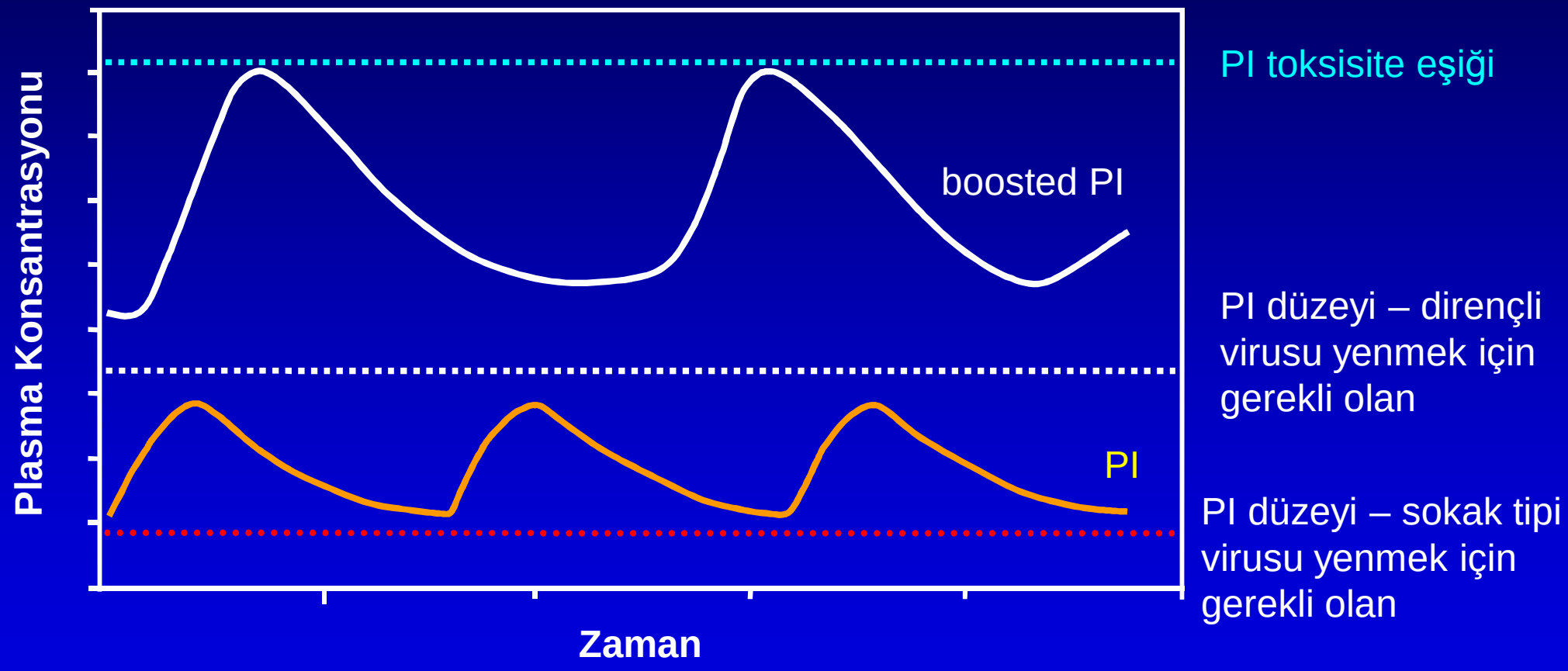
NNRTI'larla seçilen mutasyonlar

| | | |

Major PI mutasyonları

	23	24	30	32	33	46	47	48	50†	53	54	73	76†	82	84	88†	90
	L	L	D	V	L	M	I	G	I	F	I	G	L	V	I	N	L
ATVr		I			F	IL	V	VM	L	L	VTALM	ST		ATFS	VAC	DS	M
DRVr‡				I	F		VA		V		LM	ST	V		VAC		M
FPVr				I	F	IL	VA		V		VTALM	ST	V	ATFS	VAC		M
IDVr		I		V		IL	V			L	VTALM	ST	V	AFTS	VAC	S	M
LPVr		I		I	F	IL	VA	VM	V		VTALM		V	AFTS	VAC		M
NFV	I	I	N		F	IL	V	VM		L	VTALM	ST		AFTS	VAC	DS	M
SQVr		I						VM		L	VTALM	ST		AT	VAC	S	M
TPVr§				I	F	IL	V				VAM			ATFSL	VAC		M

RTV ile arttırılmış PI düzeyleri

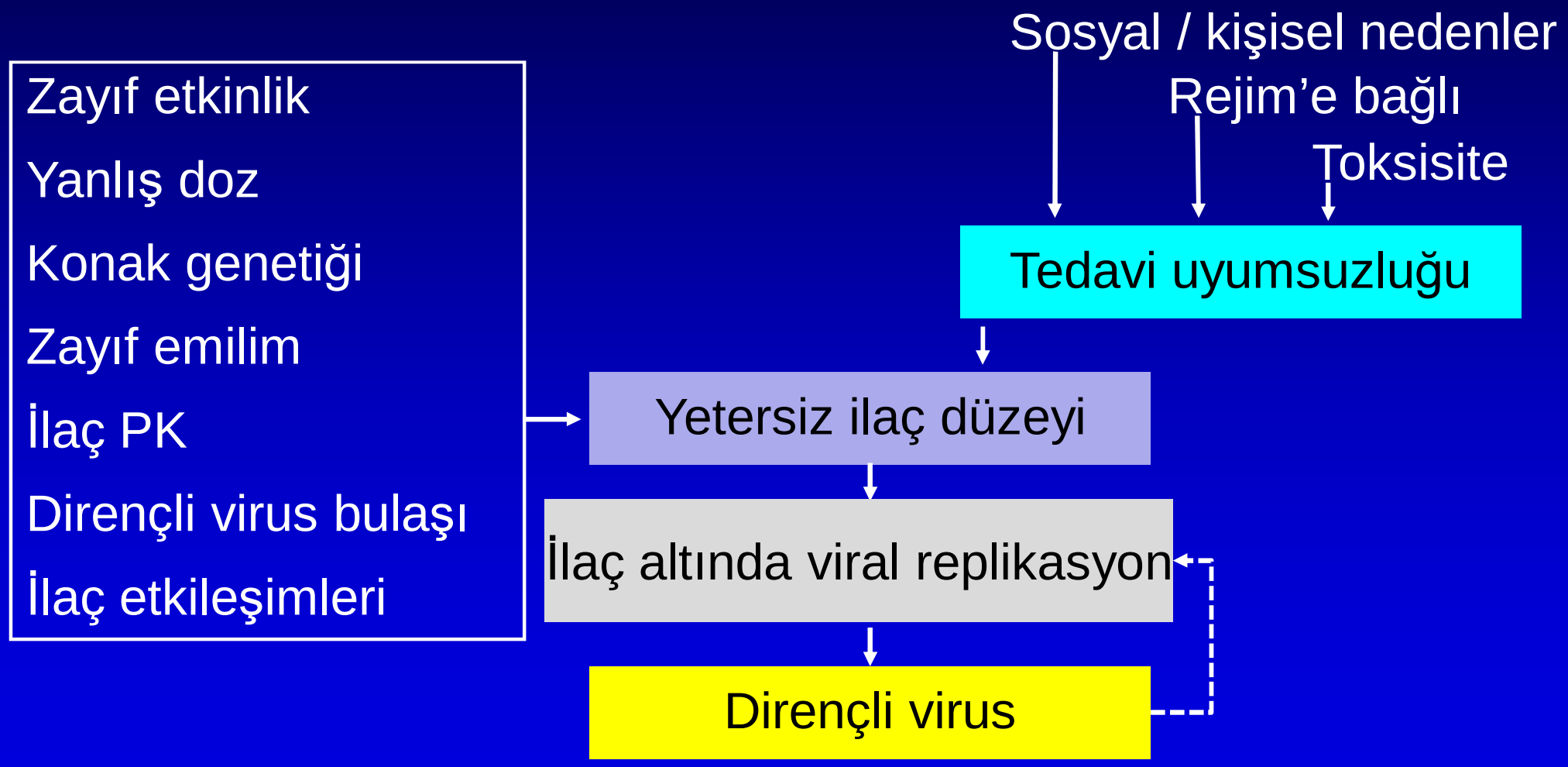


Moyle G, et al. Drugs. 1996;51:701-712.

İntegraz inhibitörü (raltegravir) direnci

- Düşük direnç bariyeri var – mutlaka etkin başka bir ilaçla kullanılmalı
- 3 direnç yolu
  - N155H
  - Q148K/R/H
  - Y143C/R
- Eğer integraz direnci nedeni ile başarısızlık olursa, gelecekteki seçenekleri etkiler
  - Geniş çapraz direnç: RAL ve ELV/r
  - S/GSK1349572, bazı RAL- ve ELV-dirençli suşlara etkin

ART başarısızlık nedenleri



AETC National Resource Center.

Devam eden viremi – direnç testine göre değiştirme

- Direnç testi hasta ilaçları alırken veya kestikten sonra 4 hf içinde alınmalı
- Rejimi devam ettirmek düşük genetik bariyeri olan ilaçlara direnci arttırır (NNRTIs, lamivudine, emtricitabine, enfuvirtide ve raltegravir).
- M184V varlığında TAM yavaş gelişir, virus replikasyon kapasitesi de azalır
- NNRTI mutasyonları (K103N, Y181C) viral replikasyonu yavaşlatmaz, ilacı devam etmenin anlamı yok. İleride etravirine cevabını da bozar.
- Direnç testi hemen çıkmayacak ise yüksek genetik bariyerli ilaçlara geçmek önerilir

İkinci basamak rejimleri: Kaç ilaç ? Hangi ilaçlar ?

- En az 2, tercihan 3 aktif ilaç yeni rejimde yer almalı
- Şu anda, hemen hemen tüm bilgi ve klinik tecrübe NRTI-içeren ikincil rejimleri kapsıyor
- 5 onaylı ARV sınıfı potansiyel olarak 2 tam yeni sınıfın ikincil rejimde olmasını sağlayabiliyor
- Ancak bilgiler yetersiz

Yoğun tedavi görmüş hastalarda HEDEF

Daha önceki tedavilere bakmaksızın

- **US-DHHS**
- **IAS-USA**

HIV-1 RNA < 50 kopya/mL

DHHS. http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines.
Hammer SM, et al. JAMA. 2008;300:555-570.

Başlangıç rejimi başarısızlığının sonuçları: ACTG 5142

- Genotypic resistance data (180/227 patients with virologic failure)
  - Incidence of any drug resistance mutation or 2-class resistance higher in patients with virologic failure on EFV-containing regimens

Characteristic	EFV + NRTIs (n = 250)	LPV/RTV + NRTIs (n = 253)	EFV + LPV/RTV (n = 250)
Virologic failures, n	60	94	73
Genotypic assays, n	46	78	56
Any mutation (except minor protease mutations), %*	48	21	70
NRTI mutations, %	30	19	11
NNRTI mutations, %†	43	3	66
Mutations in 2 drug classes, %‡	**26**	**1**	7

*EFV + LPV/RTV vs LPV/RTV + NRTIs, $P < .001$; EFV + NRTIs vs LPV/RTV + NRTIs, $P = .002$ †LPV/RTV + NRTIs vs EFV + NRTIs or EFV + LPV/RTV, $P < .001$
‡LPV/RTV + NRTIs vs EFV + NRTIs, $P < .001$; EFV + NRTIs vs EFV + LPV/RTV, $P = .01$

Riddler SA, et al. N Engl J Med. 2008;358:2095-2106.

CASTLE ve ARTEMIS çalışmalarında 96. Hf'da virolojik başarısızlık - direnç

Characteristic	CASTLE[1]		ARTEMIS[2]	
	ATV/RTV + TDF/FTC (n = 440)	LPV/RTV + TDF/FTC (n = 443)	DRV/RTV + TDF/FTC (n = 343)	LPV/RTV + TDF/FTC (n = 346)
Virologic failures, n	28	29	41	74
Genotypic assays, n	26	26	31	46
Major PI mutation, n	1	0	0	0
NRTI mutations, n	7	10	2	4

1. Molina JM, et al. J Acquir Immun Defic Syndr. 2010;53:323-332.
2. Mills A, et al. AIDS. 2009, 23:1679-1688.

NNRTI-temelli başlangıç tedavisi başarızlığında direncin sonuçları

(> 30%) (10% - 30%) Nadir (< 10%) veya yok

DHHS Preferred Regimens	HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Wk 48, %	Detectable Resistance at VF*		
		NRTI		NNRTI
		M184V/I	Other	
EFV, TDF, FTC	80 (n = 244)[1]			
	82 (n = 230)[2]			
	90† (n = 464)[3]			
EFV, TDF, 3TC	76 (n = 299)[4]			

*For patients with available baseline and postfailure genotypes.
†96 wks.

1. Gallant JE, et al. N Engl J Med. 2006;354:251-260. 2. Lennox J, et al. Lancet. 2009; 5;374:796-806.
3. Daar E, et al. CROI 2010. Abstract 59LB. 4. Gallant JE, et al. JAMA. 2004;292:191-201.

NRTI + 3TC/FTC + PI/r M184V'li hastada etkin ikincil rejim

- British Columbia HIV Drug Treatment Program, 2000-2006
- Pts with M184V ± NNRTI RAMs but no PI or other NRTI RAMs (N = 117)

Hastaya ek bir ilaç vermenin veya 3TC/FTC vermemenin bir farkı yok

Second-Line Regimen	HR, Time to Virologic Suppression (95% CI)
3TC/FTC + NRTI + boosted PI	Ref
3TC/FTC + NRTI + boosted PI + additional active agent(s)	1.09 (0.60-1.96)
3TC/FTC-sparing NRTIs + boosted PI ± additional active agent(s)	0.61 (0.37-1.03)

Hull M, et al. ICAAC 2009. Abstract H-916.

NRTI'ler sorunlu ise dikkatli olunulması veya kaçınılması gereken stratejiler

- 2 NRTI + ETR
  - TMC125-C227 çalışması: ETR, PI'e göre daha kötü, NRTI + NNRTI başarısızlığı ve direnç [1]
- 2 NRTI + RAL
  - SWITCHMRK çalışması: daha önce virolojik başarısızlık (NRTI direnci), 2 NRTI + RAL altında viral yükün yükselmesi ile sonuçlanabiliyor [2]

1. Ruxrungtham K, et al. HIV Med. 2008;9:883-896.
2. Eron J, et al. Lancet. 2010;375:396-407.

Başlangıçtaki direncin Etravirine cevabına etkisi

Number of Baseline NNRTI Mutations	Viral Load Reduction, log_{10} copies/mL
0	-1.82
1	-1.65
2	-1.00
≥ 3	-0.66

K101P, V179E, V179F, Y181I, Y181V, G190S, M230L

1. Vingerhoets J, et al. J Virol. 2005;79:12773-12782.
2. Vingerhoets J, et al. CROI 2006. Abstract 154.

NNRTI-temelli başlangıç tedavisi başarızlığında öneriler

- Başarısızlık nedenlerini araştır
- PI/r rejimleri iyi çalışılmış, etkin olması beklenir
- Az sayıda karşılaştırmalı bilgi
- Temel rejim: 2 NRTI muhtemelen yeterli (NRTI direnci yok veya sadece M184V varsa)
- Eğer daha kompleks NRTI mutasyonları varsa, PI/r ile yeni ilaçların kombinasyonu önerilir

PI-temelli başlangıç rejimi başarısızlığında – direnç sonuçları

Likely (> 30%) | Less likely (10% to 30%) | Rare (< 10%) or none

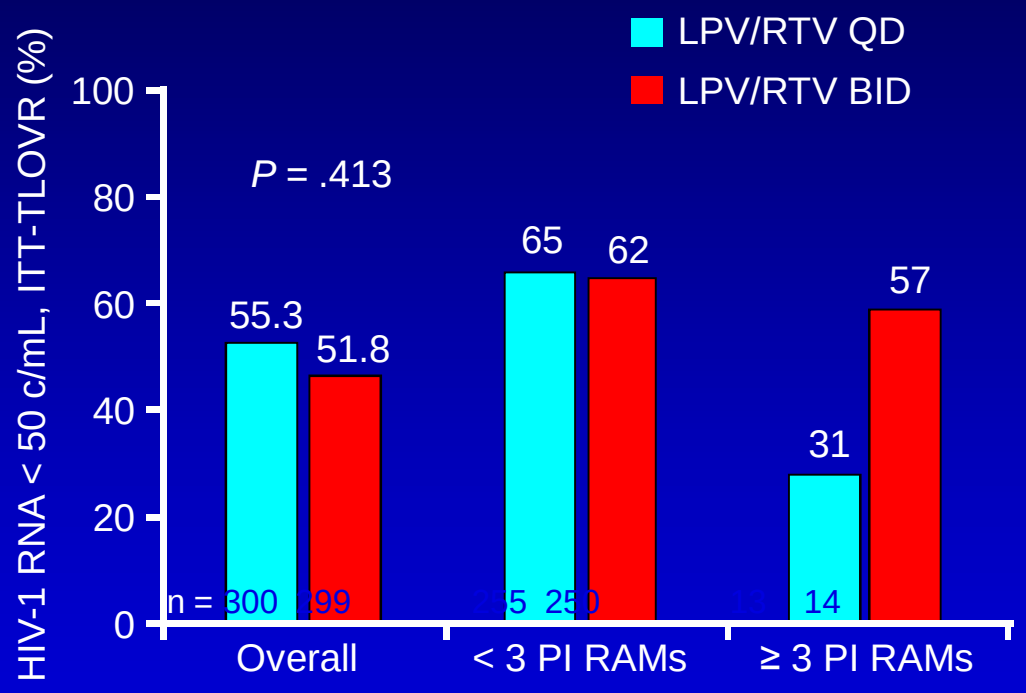
DHHS "Preferred" and/or IAS-USA "Recommended" Regimens	HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Wk 48, %	Detectable Resistance at VF*		
		NRTI		PI
		M184V/I	Other	
ATV/RTV, TDF/FTC	78 (n = 440)[1]			
	89 (n = 465)[2]†			
DRV/RTV, TDF/FTC	84 (n = 340)[3]			
LPV/RTV, TDF/FTC	76 (n = 443)[1]			
	78 (n = 346)[3]			
	67 (n = 345)[4]			
	64 (n = 170)[5]			
	77 (n = 664)[6]			
SQV/RTV, TDF/FTC	65 (n = 167)[5]			

*For patients with available baseline and postfailure genotypes. †96 weeks

1. Molina JM, et al. Lancet. 2008;372:646-655 2. Daar E, et al. CROI 2010 59 LB. 3. Ortiz R, et al. AIDS. 2008;22:1389-1397. 4. Smith K, et al. AIDS. 2009;23:1547-1556. 5. Walmsley SL, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50:367-374. 6. Gathe J, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50:474-481.

M06-802: Daha önce LPV-almamış hastalarda LPV/RTV tek doz vs çift doz

- Randomized, controlled trial of LPV-naive pts on stable therapy, HIV-1 RNA ≥ 1000 copies/mL
- LPV/RTV 800/200 mg QD (n = 300) vs 400/100 mg BID (n = 299), both with 2 optimized NRTIs
- QD noninferior to BID at Wk 48
- Response rates comparable btwn arms for pts with < 3 PI RAMs at BL
  - QD inferior to BID in pts with ≥ 3 BL PI mutations
  - Emergence of new PI RAMs similar btwn arms
- CD4: +135 (QD) vs +122 (BID)



- No differences in safety, AEs at Wk 48 except nausea greater with BID vs QD (7.4% vs 2.7%; *P* = .009)

Zadjenverg R, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010; [Epub ahead of print].

PI - temelli başlangıç tedavisi başarızlığında öneriler

- Başarısızlık nedenlerini araştır
- PI direnci, başlangıçta PI/r alan hastalarda nadirdir [1-4]
  - Değişik bir PI/r tam aktif olabilir (ancak ilk PI'nin eksik tarafları gözden geçirilmeli, örn. tolerans, doz aralığı)
- NRTI direnci de başlangıçta PI/r alan hastalarda nadirdir [1-4]
  - Sınırlı NRTI direnci varlığının takiben verilen NRTI + PI/r rejimini etkilemesi beklenmez
- Veriler tek doz DRV/RTV veya LPV/RTV'in tedavi almış, ama az sayıda veya hiç PI direnci tespit edilemeyen vakalarda kullanılabileceğini göstermektedir [5,6]
- Yeni bir sınıf ilacın ilave edilmesinin katkı sağladığı net olarak gösterilmemiştir

1. Molina JM, et al. Lancet. 2008; 372:646-655. 2. Daar E, et al. CROI 2010. Abstract 59LB. 3. Ortiz R, et al. AIDS. 2008; 22:1389-1397. 4. Eron J Jr, et al. Lancet. 2006;368:476-482. 5. Cahn P, et al. CROI 2010. Abstract 57. 6. Zadjenverg R, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;[Epub ahead of print].

RAL - temelli başlangıç rejimi başarısızlığında – direnç sonuçları

Likely (> 30%) Less likely (10% to 30%) Rare (< 10%) or none

DHHS "Preferred" Regimens	HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Wk 48, %	Detectable Resistance at VF*		
		NRTI		IN
		M184V/I	Other	
RAL, TDF/FTC*	78 (n = 440)[1]			

*For patients with available baseline and postfailure genotypes.

1. Lennox J, et al. Lancet. 2009; 374:796-806.

RAL - temelli başlangıç tedavisi başarızlığında öneriler

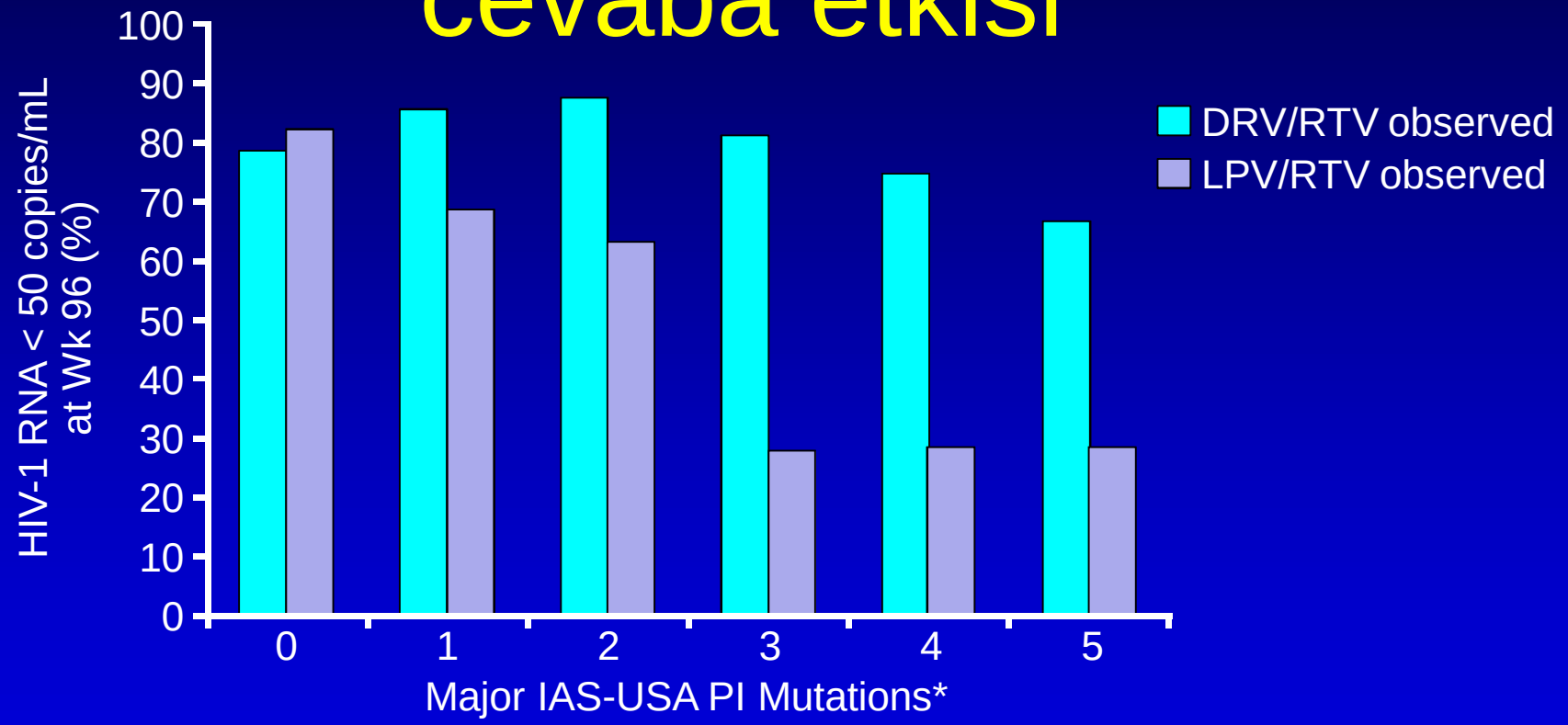
- Başarısızlık nedenlerini araştır
- Integraz genotipi gelecekteki kararlar için faydalı[1]
- Başarısız tedaviye devam kompleks direnç problemlerine yol açar ve 2. Jen. INSTI kullanımını engelleyebilir [2]
- NRTI direnç riski, NNRTI başarısızlığındaki duruma benzer [3]
  - İzlem prensipleri benzerdir

1. DeJesus E, et al. IAS 2007. Abstract TUPEB032. 2. Hatano H, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;[Epub ahead of print]. 3. Lennox J, et al. Lancet 2009; 374:796-806.

Yoğun tedavi görmüş hasta Kurtarma tedavisi

- 2. başarısızlık sonrasındaki ilaç seçiminde fenotipik testler yararlı
- CD4 sayısı iyi ise en az 2 tam etkin ilaç olana kadar bekle
  - NNRTI: Etravirine (TMC125)
  - PI: tipranavir ve darunavir
  - Integraz inh: Raltegravir
  - Giriş inhibitörleri
    - CCR5: Maraviroc
    - Füzyon: Enfuvirtide (T20)

TITAN çalışmasında major IAS-USA PI mutasyonlarının virolojik cevaba etkisi



*D30N, V321, L33F, M461, I47V, G48V, I50V/L, I54V/L/M, L76V, V82A/F/S/T, I84V, N88S, and L90M.

Identification of new genotypic cut-off levels to predict the efficacy of lopinavir/ritonavir and darunavir/ritonavir in the TITAN trial., Hill A, et al HIV Med. Copyright 2009. Vol 10: pp. 620-626.. Reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

SWITCHMRK -1 and -2: Switch From Stable LPV/RTV- to RAL-Based HAART

Stratified by duration of previous LPV/RTV therapy (≤ vs > 1 yr)

Mean change in lipids at Wk 12

HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Wk 24

HIV-infected patients with undetectable HIV-1 RNA for ≥ 3 mos on LPV/RTV-based regimen

(Protocol 032: N = 348; Protocol 033: N = 354)

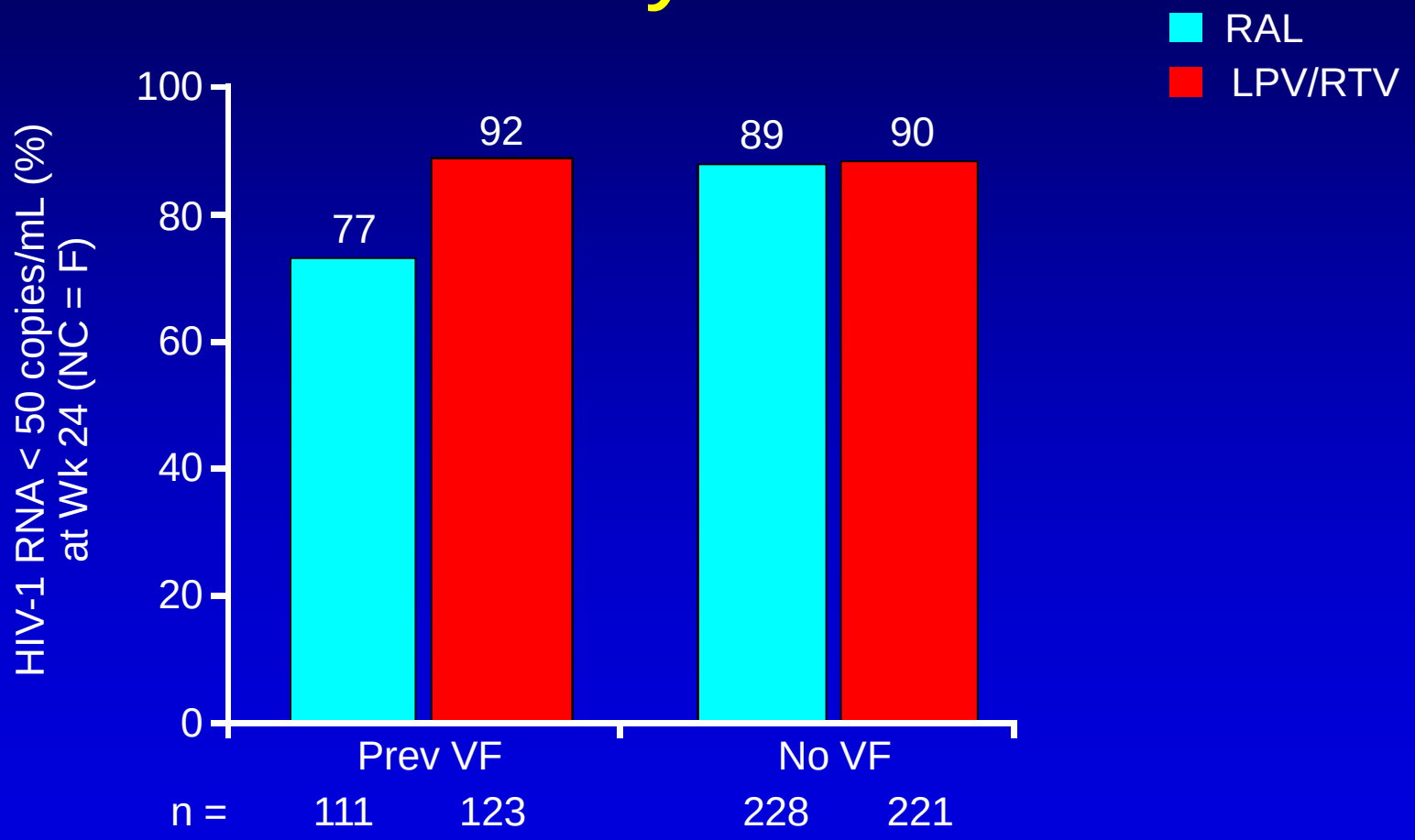
Switch to RAL*
(Protocol 032: n = 174; Protocol 033: n = 176)

Continue LPV/RTV*
(Protocol 032: n = 174; Protocol 033: n = 178)

*All patients continued treatment with background regimen including at least 2 NRTIs. No exclusion for number of previous regimens or history of previous virologic failure.

Eron J, et al. Lancet. 2010;375:396-407.

SWITCHMRK'da virolojik baskılanma – daha önce virolojik başarısızlık olan ve olmayanlar



Eron J, et al. Lancet. 2010;375:396-407.

Supresif olmayan rejime devam etme

- CD4 azalması ve klinik ilerlemeyi önlemek üzere viral yükü mümkün olduğu kadar baskılamak (CD4 – viral yük ayrımı)
- Viral çoğalma kapasitesini azaltan rejimler ile

(NNRTI devam edilmemeli) (PI ve NRTI direnç paternine bağlı)

- Lamivudine – tutma rejimi