

Progetto di Formazione PANDORA 1.0

HIV: DALLA RICERCA ALLA CLINICA

Test di Resistenza: clinical cases solving

Milano, H. San Paolo, 12 maggio 2014

Nicola Gianotti

Caso 1: Matteo, 18/10/1983

- Anamnesi muta
- 26/1/06 riscontro di infezione da HIV
- HIV-RNA = 170.928 copie/mL
- CD4+ = 265 / μ L
- Genotipo alla BL
 - Nessuna mutazione per RTI
 - 35D, 63P, 71D
- *Resistente a qualche PI?*

Caso 1: Matteo, 18/10/1983

- Anamnesi muta
- 26/1/06 riscontro di infezione da HIV
- HIV-RNA = 170.928 copie/mL
- CD4+ = 265 / μ L
- Genotipo alla BL
 - Nessuna mutazione per RTI
 - 35D, 63P, 71D

Lopinavir/ ritonavir ^v	L 10	K 20	L 24	V 32	L 33	M 46	I 47	I 50	F 53	I 54	L 63	A 71	G 73	L 76	V 82	I 84	L 90
	F	M	I	I	F	I	V	V	L	V	P	V	S	V	A	V	M
	I	R				L	A			L		T		F			
	R									A				T			
	V									M				S			
										T							
										S							

- 18/5/06: inizio cART con LPV/r + FTC/TDF (studio Kaletra meltrex)
- Risposta ottimale
- Nessun fallimento (neppure blips)
- Ottima tollerabilità anche da punto di vista del profilo lipidico

- 10/2/11: accetta (con qualche timore per il depotenziamento della terapia) di partecipare studio MOLO
- CD4+ = 578/ μ L
- Randomizzato a MT con LPV/r
- Mantiene viremia non rilevabile fino al 20/10/11 (426 copie/mL)
- 29/12/11 : si conferma VR (193 copie/mL)
- CD4+ = 708/ μ L
- Trough LPV = 6.345 ng/mL
- GRT: non amplificabile

- È un fallimento?
- Cambiare la terapia o proseguire invariata
- Come cambiare?

Come cambiare

- Reintrodurre NRTIs senza modificare PI
 - **Previsto dal protocollo**
 - **Scelta usuale in caso di fallimento a MT**
- Reintrodurre NRTIs e modificare PI
 - **Non documentato essere vantaggioso rispetto opzione precedente**
 - **Solitamente, fallimento a PI/r non associato a resistenza a PI/r**
- **Switch a NNRTI + NRTIs**

Switch a NNRTI + NRTIs

Pro

- Ragionevolmente efficace
 - **Mai fallimenti a NRTI/NNRTI**
- Più semplice

Contro

- Non ci sono dati
- Non viene ritenuta un'opzione "efficiente"
 - **(si introduce una nuova classe probabilmente senza reale necessità)**
- Tollerabilità potenzialmente inferiore se con EFV/NVR (allora non disponibile Eviplera)

- 12/1/12: viene reintrodotta Truvada
- Al controllo successivo HIV-RNA <50 copie/mL
- 28/6/12: HIV-RNA = 71 copie/mL
(confermato 20/9/12: 76 copie/mL)

GRT

- PI Major Resistance Mutations
 - I54A
- PI Minor Resistance Mutations
 - L10I, F53FL, A71V
- RT
 - M184V
- Tropismo
 - FPR = 56% (CCR5)

- È un fallimento?
- Cambiare la terapia o proseguire invariata
- Come cambiare?

Come cambiare ?

- Modificare solo PI/r
- Modificare PI/r e introdurre nuova classe in dual NRTI-sparing
 - **Studi SECOND-LINE ed EARNEST: risultati contrastanti, comunque opzione non superiore a PI/r + 2 NRTI**
- Switch a NNRTI+NRTIs
- Modificare PI/r e introdurre nuova classe + 1 NRTI
- Modificare PI/r e introdurre 2 nuove classi in triplice NRTI-sparing

DRV/r score (s)

	V	V	L	I	I	I	T	L	I	L
Darunavir/ ritonavir ^t	11	32	33	47	50	54	74	76	84	89
	I	I	F	V	V	M	P	V	V	V
						L				

De Luca et al.
Antivir Ther
2011;16(4):489-
97.

Peso = -1	Peso = 1	Peso = 2
10I	11I	50V
10V	33F	54M
13V	41K	89V
16E	47V	
48V	55R	
53I	60E	
53L	74P	
62V	76V	
66F	88D	
77I		

DRV/r 800/100 mg QD + MRV 150 mg/QD + TDF

Pro

- Non mutazioni DRV/r
- Dati Motivate favorevoli a questa posologia di MRV quando associata a PI/r senza NNRTI
- (ma in Motivate DRV proibito: non disponibili dati sull'associazione)
- Dati Veman favorevoli
- Regime QD!

Contro

- Mancanza di dati clinici specifici per DRV/r 800/100 mg + MRV 150 mg QD
- *Studio Modern interrotto per insufficiente efficacia braccio DRV/r 800/100 mg QD + MRV 150 mg/QD (... lo abbiamo scoperto dopo ...)*

È stata una scelta oculata?

È stata una scelta oculata?

- HIV-RNA al controllo successivo = 185 copie/mL
- 6/12/12: switch a DRV/r 600/100 BID + MRV 300mg QD
- Da allora HIV-RNA sempre <50 copie/mL

Caso 2: Ignazio, 27/11/1969

- Infezione da HIV dal 1992
- Storia terapeutica che il paziente non ricorda con precisione
- *“ti faccio un regalo: ti do una terapia con un’unica cp al giorno”*

- Giunge in trattamento con Atripla
 - HIV-RNA <50 copie/mL
 - CD4+ = 630/μL

Dopo circa un anno

- HIV-RNA = 142 copie/mL
- CD4+ = 570/ μ L

11/3/14

- **PI Major Resistance Mutations**
 - **D30N**
- **PI Minor Resistance Mutations**
 - **L10I, N88D**
- **NRTI Resistance Mutations**
 - **D67N, K70R, M184V, K219Q**
- **NNRTI Resistance Mutations**
 - **K101E, K103N, P225H**

A quali farmaci è fallito?

- L'esito del genotipo è solamente, completamente attribuibile ad Atripla?

ETR, una buona scelta?

Quale ETR score ha?

Table 2. Weight factors – 2008 ETR RAMs

Mutation	Prevalence (%) in the panel of 4,248 HIV-1 clinical isolates	ETR FC in the subset of HIV-1 clinical isolates with 1 ETR RAM (n=1,619), regardless of the presence of other NRTI or NNRTI RAMs*			ETR FC in a single site directed mutant	Effect on FC in linear model	Weight factor
		Median	Q1–Q3	n			
Y181I	1.5	42.0	23.2–129.7	34	12.5	High	3
Y181V	0.9	10.4	3.9–60.6	28	17.4	High	3
K101P	2.6	22.3	5.6–42.9	65	6.2	High	2.5
L100I	8.4	6.7	2.7–17	264	1.8	Medium	2.5
Y181C	32.0	4.4	2.1–11.6	552	3.9	Medium	2.5
M230L	1.1	4.3	2.7–10.5	20	3.4	High	2.5
E138A	2.5	2.9	1.4–10.6	44	2.0	Medium	1.5
V106I	4.4	2.6	1.4–5.2	63	NA	Low	1.5
G190S	3.7	0.8	0.6–1.7	32	0.2	Low	1.5
V179F [‡]	0.7	–	–	0	0.1	Medium	1.5
V90I	6.8	2.0	0.8–3.6	97	1.5	Low	1
V179D	2.1	1.7	1.0–4.7	33	2.6	Low	1
K101E	9.9	1.5	0.8–2.5	24	1.7	Low	1
K101H	2.2	1.1	0.6–2.8	8	1.3	Low	1
A98G	9.5	1.0	0.5–1.9	127	2.5	Low	1
V179T	0.6	0.9	0.7–1.2	2	0.8	Low	1
G190A	23.3	0.8	0.5–1.5	226	0.8	Low	1

*Median (Q1–Q3) FC for all isolates was 3.0 (1.1–9.3)

[‡]V179F was never present as single ETR RAM (always with Y181C)

Resistente a TDF?

Resistente a TDF?

- Solo TAM tipo 2
- Non TAM tipo 1
 - 41L, 210W, 215Y
- 184V aumenta suscettibilità a TDF

- Sicuramente non completamente inefficace
- Probabilmente mantiene una buona efficacia

Qualcuno considererebbe MRV?

- **PI Major Resistance Mutations**
 - **D30N**
- **PI Minor Resistance Mutations**
 - **L10I, N88D**
- **NRTI Resistance Mutations**
 - **D67N, K70R, M184V, K219Q**
- **NNRTI Resistance Mutations**
 - **K101E, K103N, P225H**
- **Predizione del tropismo corecettoriale**
 - **FPR = 0.1 % (CXCR4)**

**Cosa proporremmo a questo
paziente?**

TDF/FTC + ETR? (TDF/FTC/RPV?)

Pro

- Semplice (il pz è molto restio ad aumentare nr. pillole)
- Viremia molto bassa
- Forse potrebbero bastare un paio di farmaci anche solo parzialmente attivi

Contro

TDF/FTC + ETR? (TDF/FTC/RPV?)

Pro

- Semplice (il pz è molto restio ad aumentare nr. pillole)
- Viremia molto bassa
- Forse potrebbero bastare un paio di farmaci anche solo parzialmente attivi

Contro

- Efficacia di ogni singolo componente parzialmente o totalmente compromessa
- Estremamente improbabile che funzioni anche partendo da viremia molto bassa

TDF/FTC/EVG/COBI?

Pro

- Manterrebbe STR
- Viremia molto bassa
- Forse potrebbe bastare un solo farmaco attivo

Contro

TDF/FTC/EVG/COBI?

Pro

- Manterrebbe STR
- Viremia molto bassa
- Forse potrebbe bastare un solo farmaco attivo

Contro

- Regime comunque a bassa barriera genetica; efficacia di 2/3 componenti parzialmente o totalmente compromessa
- Estremamente improbabile che funzioni anche partendo da viremia molto bassa

- Volendo dare RAL, necessario prima effettuare un test di resistenza per InSTI?

- Duplice NRTI-sparing PI/r + RAL?

- Triplice PI/r + RAL + un altro farmaco?
 - Meglio DRV/r + RAL + ETR (Trio)?
 - Meglio DRV/r + RAL + TDF (risparmiando ETR per un eventuale ulteriore futuro fallimento)?

Come è andata a “finire”?

- 4/4/14: il pz si convince a cambiare terapia
- Prescritto: TDF + RAL + DRV/r 600/100 mg BID
- Avremmo potuto prescrivere DRV/r 800/100 mg QD?

... E adesso vi racconto come sono andate veramente le cose ...

... E adesso vi racconto come sono andate veramente le cose ...

- Conosciamo bene la storia terapeutica
 - Aveva effettivamente fallito d4T + 3TC + NFV alcuni anni prima
 - Poi aveva risposto bene a APV/r + ABC/3TC
 - Avergli dato Atripla (anche come semplificazione) è stata un'imprudenza, anche se per un po' (un anno) ha funzionato
- Un anno prima del GRT mostrato aveva già fatto un primo GRT per RTI/PI, InSTI, tropismo
- ? Aveva un senso fare test per
 - InSTI (poi risultato WT)
 - Tropismo (poi risultato X4)
- Un anno dopo (non avendo nel frattempo cambiato terapia = Atripla, perché rifiutava un regime più complesso) ripete GRT per RTI/PI, InSTI, tropismo
- ? Aveva senso ripetere test per
 - RTI/PI
 - InSTI
 - Tropismo