

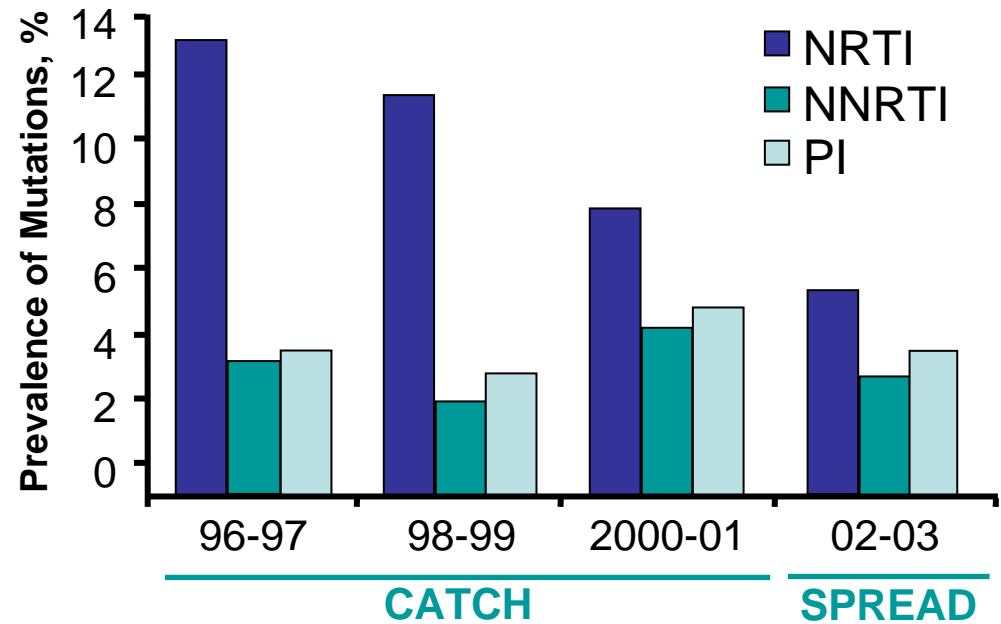
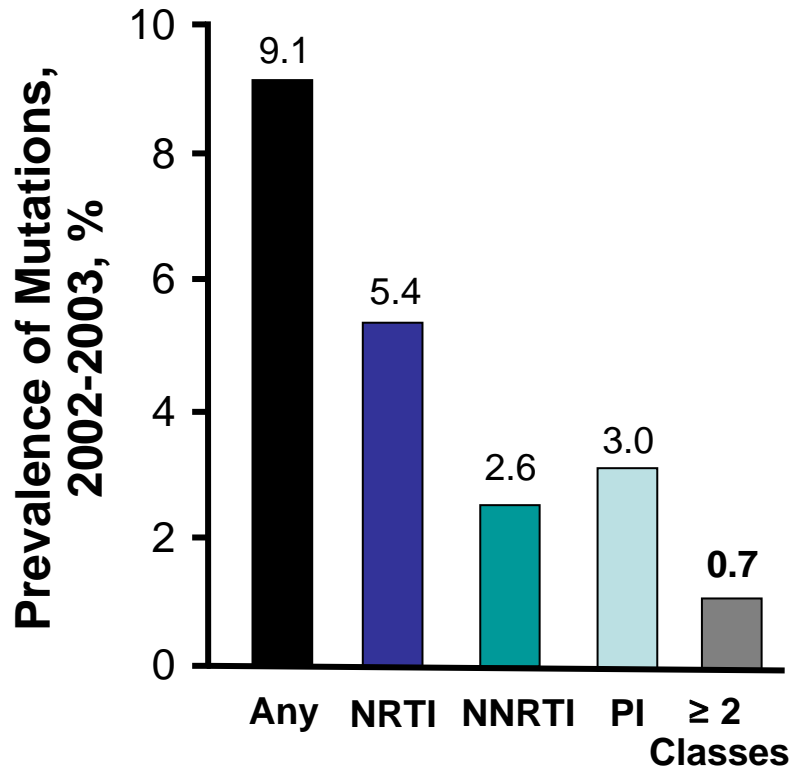
## CONGRESS REVIEW 06

Neue Daten zur Resistenz-  
entwicklung und zum Umgang  
mit resistenten Viren

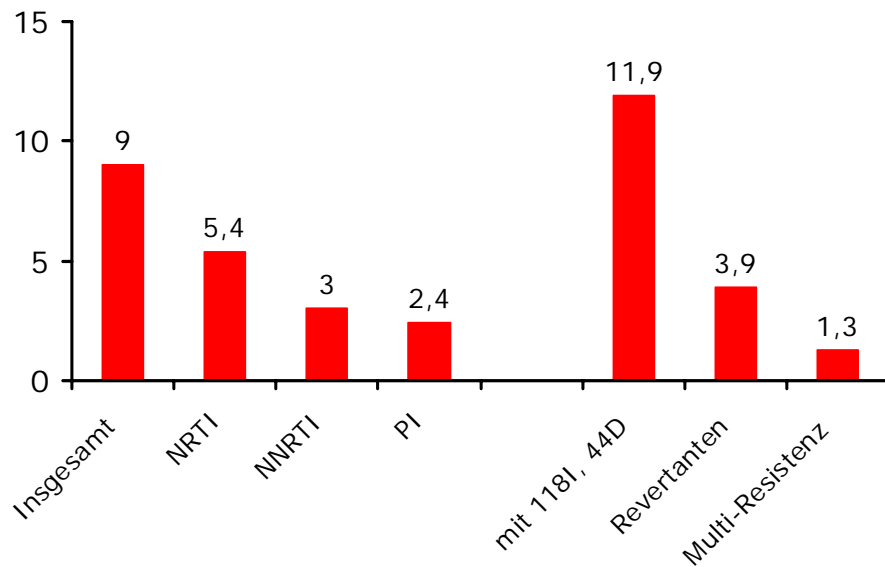
Dr. Martin Stürmer

6. Dezember 2006

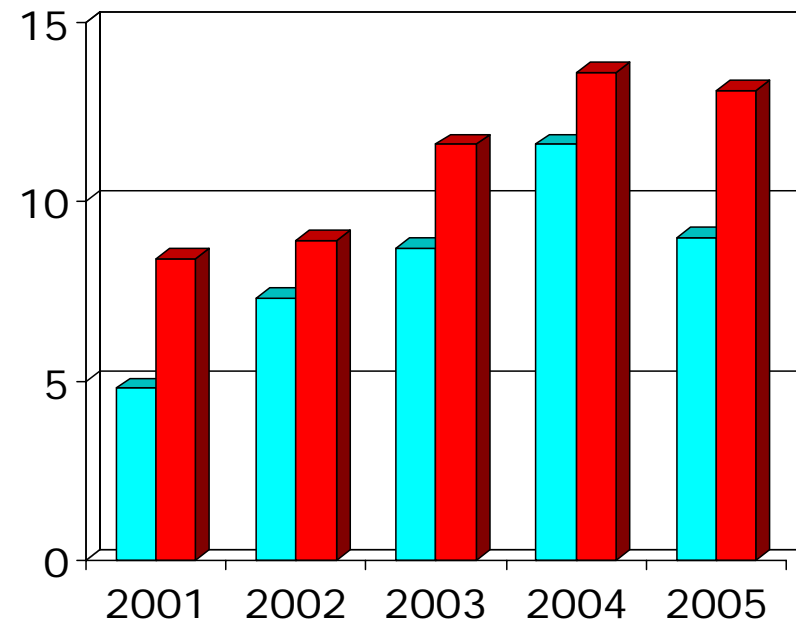
## Übertragung resistenter Viren in Europa: SPREAD and CATCH



## Übertragung resistenter Viren in Deutschland: RESINA



■ ohne 118I, 44D ■ inklusive 118I, 44D



Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Mark Oette, Düsseldorf

Institut für Medizinische Virologie  
Uniklinik Frankfurt/Main

## ACTG 5142: LPV/RTV vs EFV vs LPV/RTV + EFV Resistenz nach virologischem Versagen

	LPV/RTV + 2 NRTIs (n = 253)	EFV + 2 NRTIs (n = 250)	LPV/EFV (n = 250)
Observed VF,* n	94	60	73
Genotypic assays, n	52	33	39
NRTI mutations, n (%)	8 (15)	11 (33)	4 (10)
• M184I/V, n	7	8	1
• K65R, n	0	3	0
NNRTI mutations, n	2 (4)	16 (48)	27 (69)
• K103N, n	0	9	21
Major PI mutations,† n	0	0	2
Mutations in 2 classes, n	2	10	2

\*Defined as early, lack of suppression by 1 log<sub>10</sub> or rebound before Week 32, or late: failure to suppress to < 200 copies/mL or rebound after Week 32.

†30N, 32I, 33F, 46I, 47A/V, 48V, 50L/V, 82A/F/L/S/T, 84V, 90M.

## GS934: 96-Wochen ZDV/3TC vs TDF/FTC, je mit EFV Resistenz nach virologischem Versagen

	TDF + FTC, n (n = 244)	ZDV/3TC, n (n = 243)
Patients genotyped	14	29*
Wild type	4	7
Any resistance	10	20
• EFV resistance mutations	10	18
• M184V/I	2	9†
• TAMs	0	1
• K65R	0	0

\* $P = .017$ ; † $P = .037$

Gallant J, et al. IAC 2006. Abstract TUPE0064.

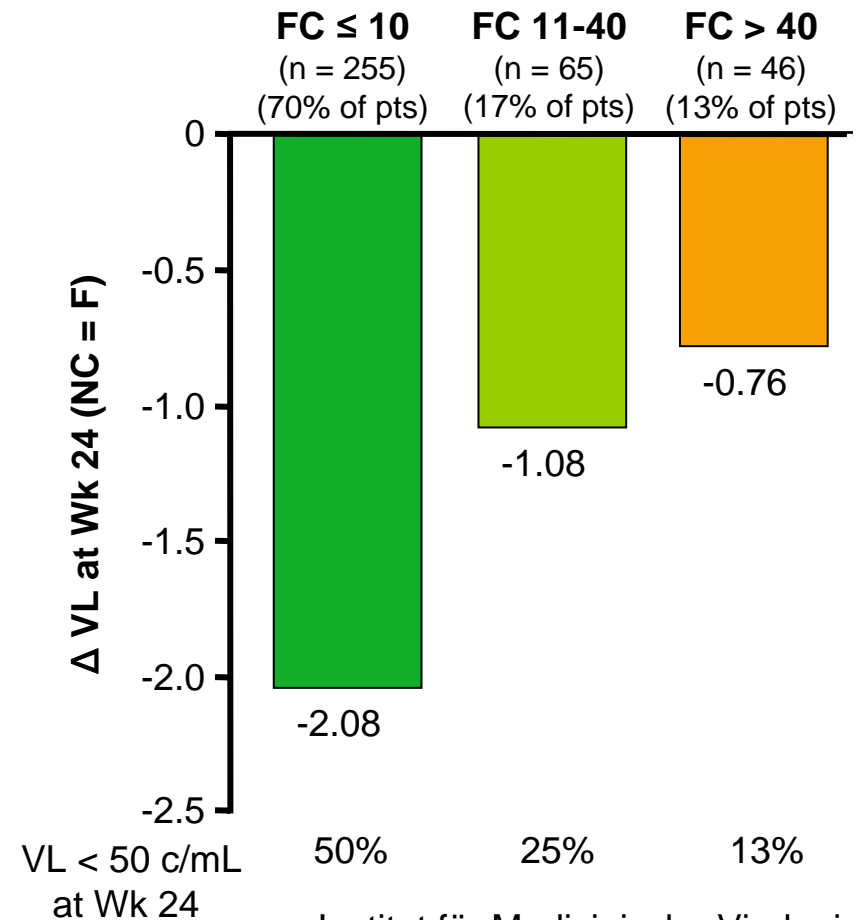
McCull DJ, et al. 8th Int Congress on Drug Ther in HIV infection 2006. P199.

Institut für Medizinische Virologie  
Uniklinik Frankfurt/Main

## Effekt der Baseline Resistenz auf DRV/r: Daten aus POWER 1, 2, 3

- Baseline fold change stärkster Prediktor für das Ansprechen nach Woche 24 (unadjusted)
- 11 Mutationen mit reduziertem Ansprechen assoziiert
  - V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, G73S, L76V, I84V, and L89V
  - 73% der Patienten hatten  $\leq 2$  von diesen Mutationen

No. of BL mutations (n)	0	1	2	3	$\geq 4$
% with VL < 50, Wk 24	64	50	42	22	10

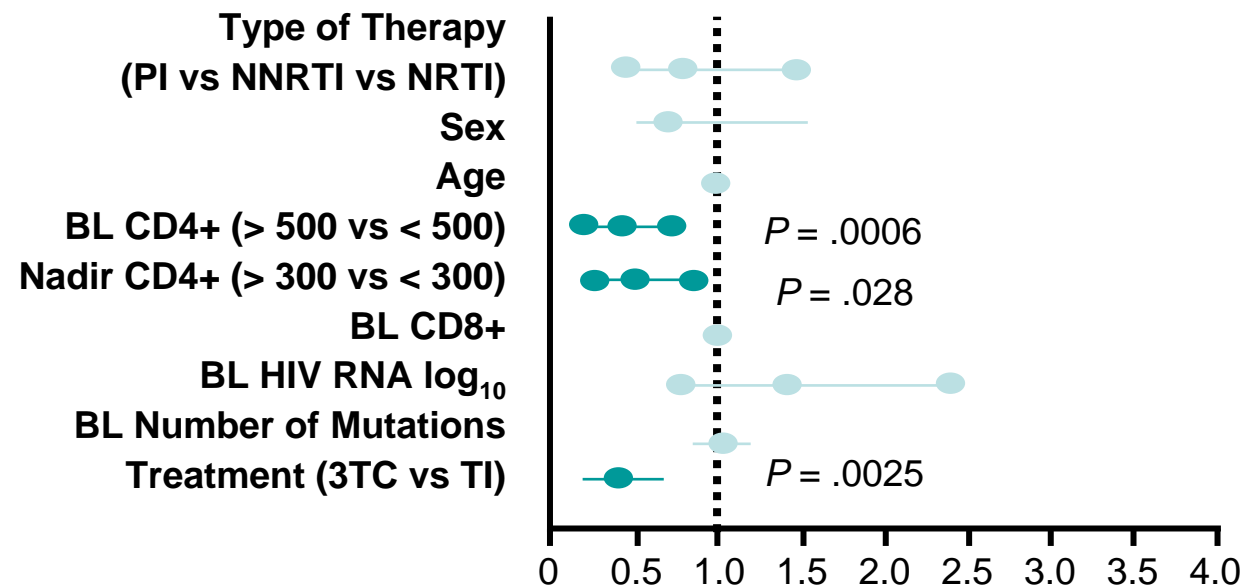


## PI Empfindlichkeit von PI-resistenten klinischen Isolaten: Auswertung der Virco-Datenbank

PI	<i>Reduced Response to Given PI</i>		<i>Minimal Response to Given PI</i>	
	<i>Isolates, n</i>	<i>Isolates Against Which Darunavir Had Maximal Response, %</i>	<i>Isolates, n</i>	<i>Isolates Against Which Darunavir Had Maximal Response, %</i>
Amprenavir/ritonavir	6466	97.0	3645	25.3
Atazanavir	--	--	10,076	72.5
Indinavir/ritonavir	3806	67.5	2064	50.8
Nelfinavir	4864	68.4	10,401	73.9
Lopinavir/ritonavir	4017	73.3	2947	41.9
Saquinavir/ritonavir	2733	68.0	2471	53.5
Tipranavir/ritonavir	8785	97.7	836	27.7

## 3TC Monotherapie vs Therapiepause: Prediktoren für Therapieansprechen

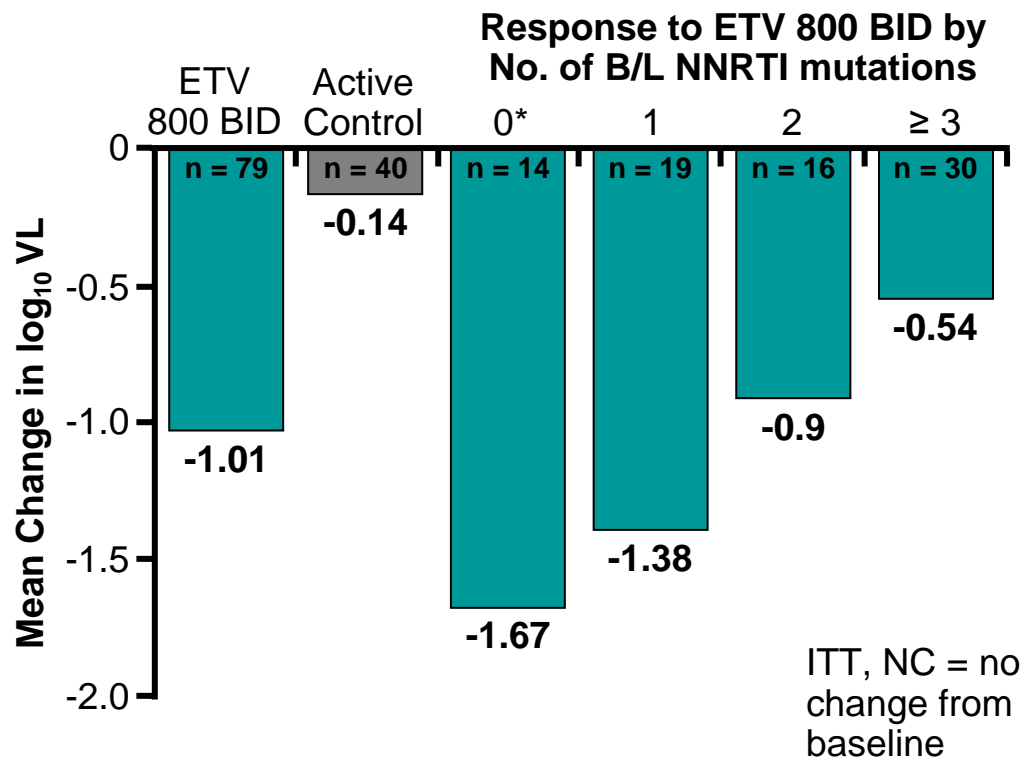
Adjustierte Risikoraten für immunologisches und klinisches Versagen  
(Cox Proportional Hazard Regression Model)



## **TZV/TDF: Einfluss von TAMs auf das virologische Ansprechen**

- Dauer et al.:
  - Genotypisierungen für 85/122 Patienten
  - negativer Prediktor: 41L + 210W + 215Y/F
- Bonjoch et al.:
  - Genotypisierungen für 28/28 Patienten
  - negativer Prediktor: 41L + 67N
- Dupke et al.:
  - Genotypisierungen für 39/63 Patienten
  - negativer Prediktor: 210W

## TMC125-C223: Baseline NNRTI Mutationen und virologisches Ansprechen nach 48 Wochen



\*All patients had NNRTI mutations from prior genotyping

- Jede der folgenden Mutationen, immer in Kombination mit bis zu 4 anderen Mutationen, war mit einem mittleren FC >10 assoziiert
  - K101P, V179E, V179F, Y181I, Y181V, G190S, M230L
  - V179E, G190S oder M230L waren immer zusammen mit der Y181C zu finden

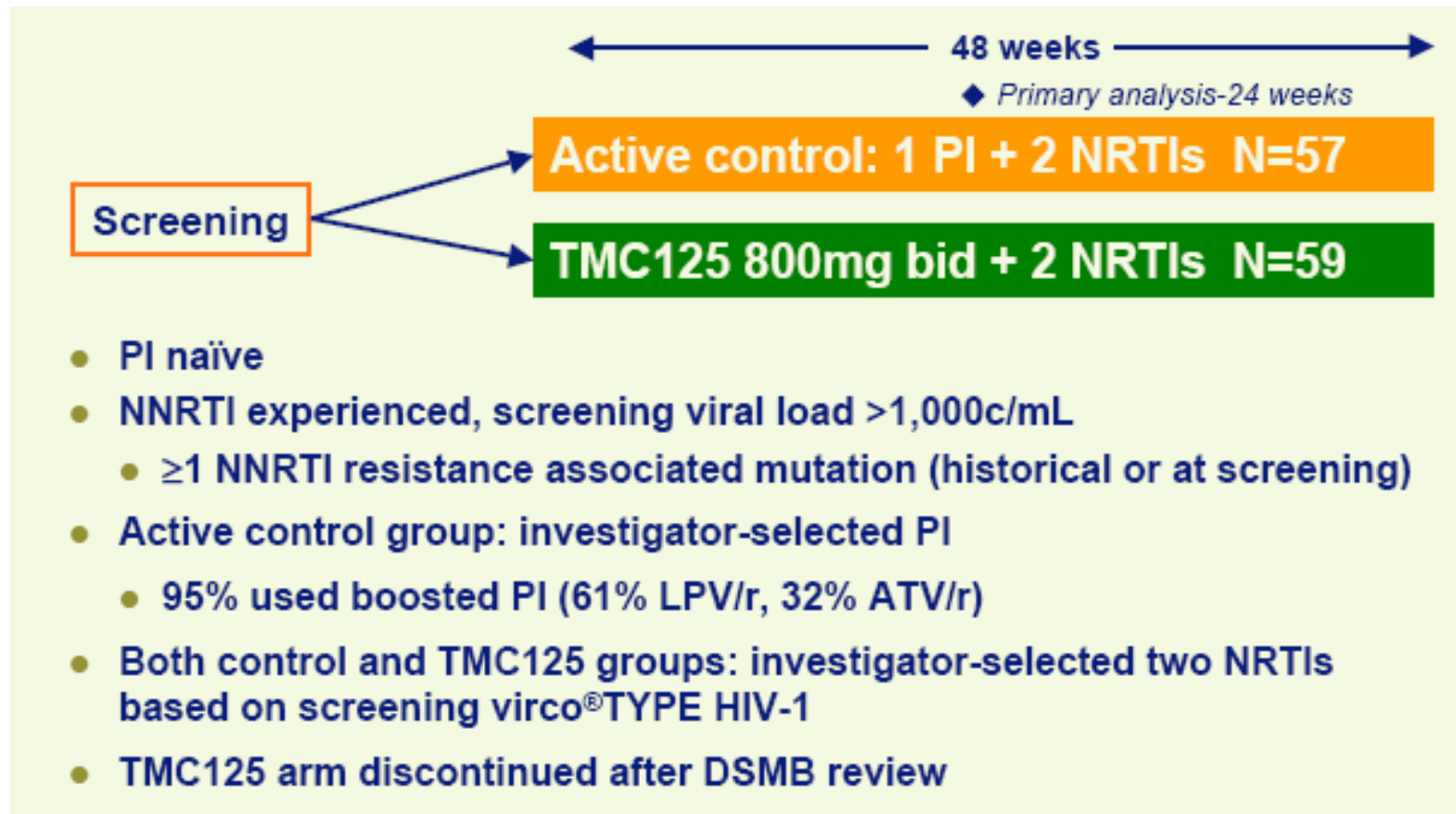
## **TMC125-C227: Abbruch wegen fehlender virologischer Potenz**

**2005-11-29**

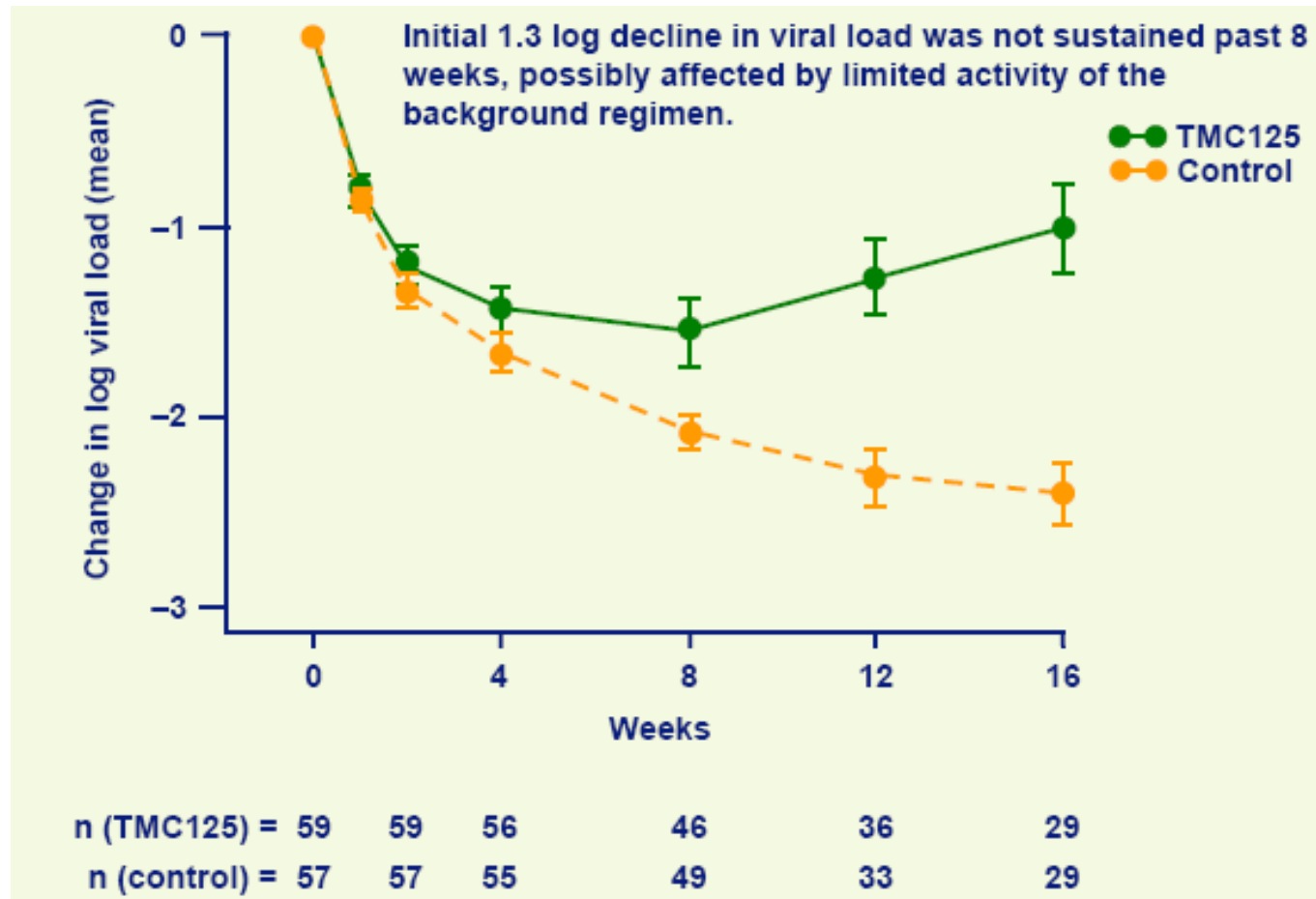
Tibotec bricht Forschungsstudie mit TMC125 ab

Quelle: <http://www.presseportal.de/story.htx?nr=755815&firmaid=57229>

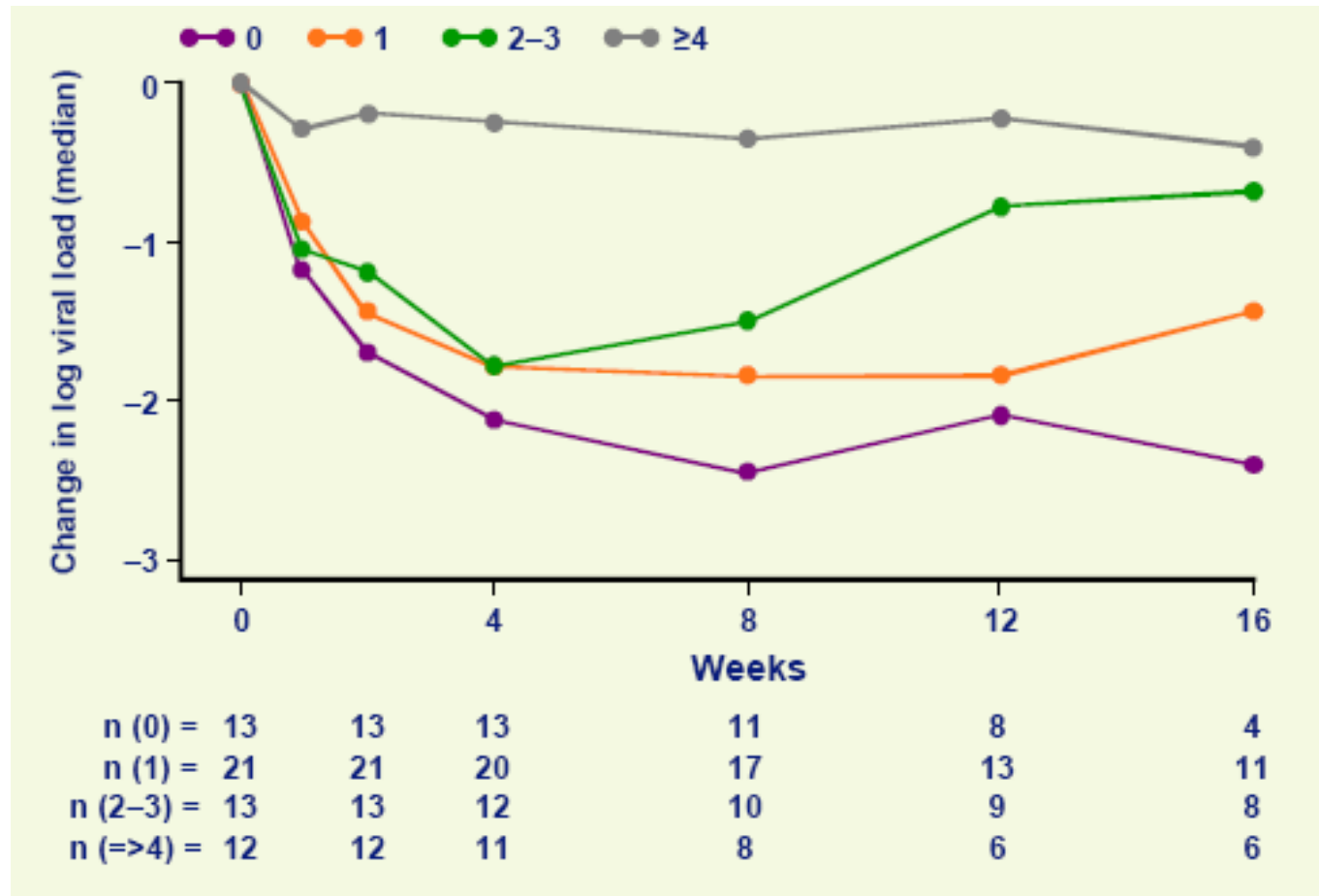
## TMC125-C227: Studiendesign



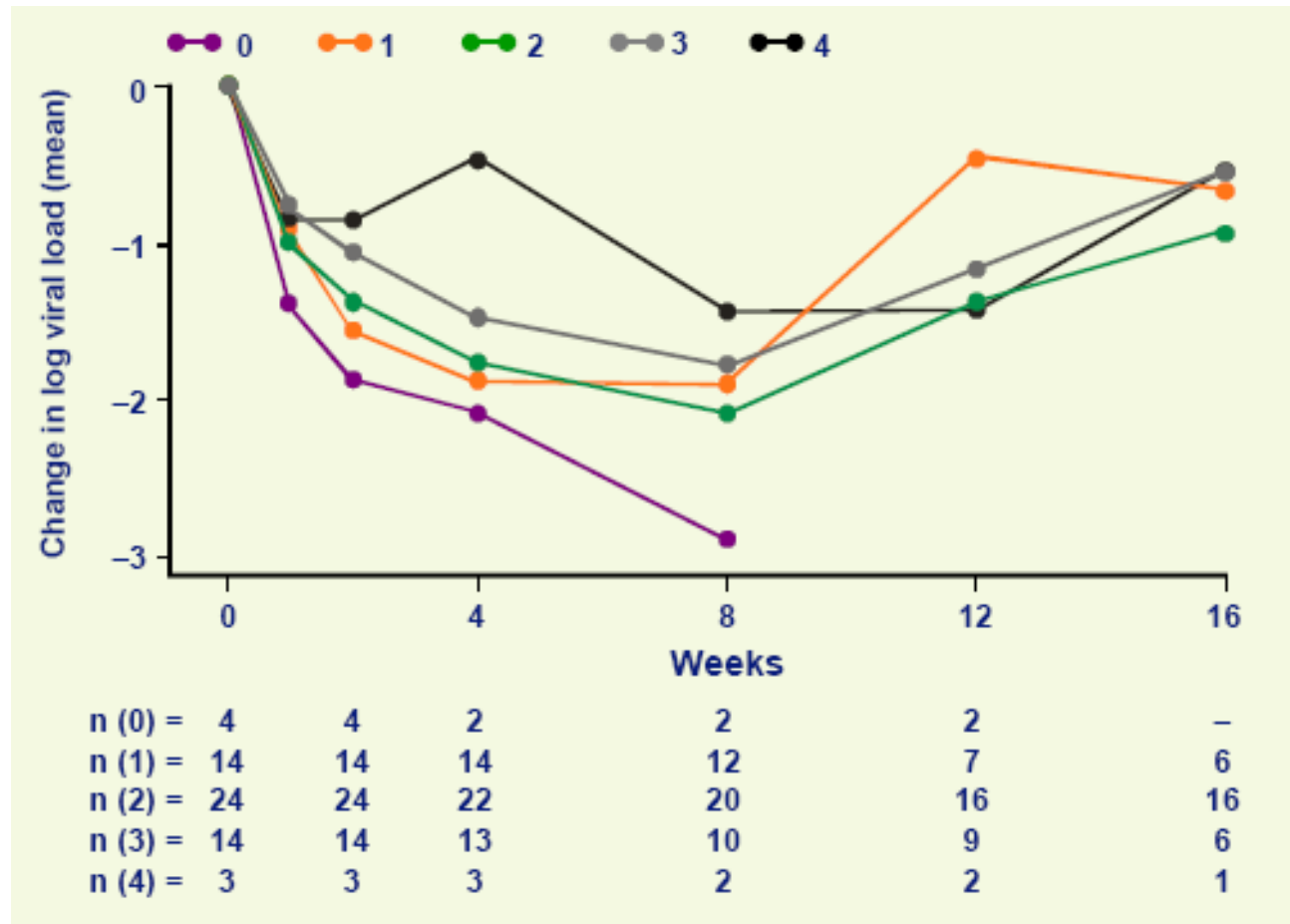
## TMC125-C227: Virologisches Ansprechen



## TMC125-C227: Virologisches Ansprechen (abh. von NRTI-Mutationen)



## TMC125-C227: Virologisches Ansprechen (abh. von NNRTI-Mutationen)



## TMC125-C227: Schlussfolgerungen

- **The level of both NRTI and NNRTI resistance was higher than what might have been expected from a first-line failure population**
  - **Many patients recycled previously used NRTIs**
- **Increasing numbers of TAMs and M184V were associated with increased NNRTI resistance**
- **The combination of high level NRTI and NNRTI resistance adversely impacted the TMC125 arm**
  - **Less likely to have affected the PI arm in this PI-naïve population**