

Atualização em TARV Resgate

**Alexandre M. Portelinha Filho
Departamento de infectologia
UNOESTE/HRPP
DST AIDS – Presidente Prudente**

Quadro 1. Recomendações para início de terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA)

Todas as PVHA, independentemente da contagem de CD4

Estimular início imediato da TARV, na perspectiva de redução da transmissibilidade do HIV, considerando a motivação da PVHA.

Sintomáticos (incluindo tuberculose ativa), independentemente da contagem de CD4

Iniciar TARV

Assintomáticos

CD4 \leq 500 células/mm³

Iniciar TARV

CD4 $>$ 500 células/mm³

Iniciar TARV na coinfeção HIV-HBV com indicação de tratamento para hepatite B
Considerar TARV nas seguintes situações:

- neoplasias não definidoras de aids com indicação de quimioterapia ou radioterapia
- doença cardiovascular estabelecida ou risco cardiovascular elevado (acima de 20%, segundo escore de Framingham)
- coinfeção HIV-HCV
- carga viral do HIV acima de 100.000 cópias/mL

Sem contagem de LT-CD4+ disponível

Na impossibilidade de se obter contagem de CD4, não se deve adiar o início do tratamento

Gestantes

Iniciar TARV

Esquema de terapia inicial – primeira linha

TDF + 3TC + EFV*

* na apresentação de dose fixa combinada, sempre que disponível




2 ITRN + IP/r

O lopinavir com booster de ritonavir (LPV/r) é a opção preferencial na classe dos inibidores da protease, quando da impossibilidade de uso de ITRNN na composição do esquema.

	Utilizar	Situação
1ª opção	ATV/r	Contraindicação ao LPV/r
2ª opção	FPV/r	Contraindicação ao LPV/r e ATV/r

Comparação das opções preferidas e alternativas de Primeira linha de ARV (Guidelines DHHS, IAS, EACS, WHO e Brasil)

GUIDELINES	NRTI BACKBONE			NNRTI			INSTI			PI		
	TDF/XTC	ABC/3TC	AZT/3TC	EFV	NVP	RIL	DTG	EVG	RAL	ATV	DRV	LPV
IAS (2016)	preferidos	preferidos	Não recomendados/ situações especiais	alternativos	alternativos	alternativos	preferidos	preferidos	preferidos	alternativos	alternativos	alternativos
DHHS (2016)	preferidos	preferidos	Não recomendados/ situações especiais	Não recomendados/ situações especiais	Não recomendados/ situações especiais	alternativos	preferidos	preferidos	preferidos	Não recomendados/ situações especiais	preferidos	Não recomendados/ situações especiais
EACS (2015)	preferidos	preferidos	Não recomendados/ situações especiais	alternativos	Não recomendados/ situações especiais	preferidos	preferidos	preferidos	preferidos	alternativos	preferidos	alternativos
WHO (2015)	preferidos	Não recomendados/ situações especiais	alternativos	preferidos	alternativos	Não recomendados/ situações especiais	alternativos	Não recomendados/ situações especiais	Não recomendados/ situações especiais	Não recomendados/ situações especiais	Não recomendados/ situações especiais	Não recomendados/ situações especiais
Brasil (2013)	preferidos	alternativos	alternativos	preferidos	alternativos	Não recomendados/ situações especiais	Não recomendados/ situações especiais	Não recomendados/ situações especiais	Não recomendados/ situações especiais	alternativos	Não recomendados/ situações especiais	preferidos

-  preferidos
-  alternativos
-  Não recomendados/
situações especiais

Causas de falha de tratamento ARV

Potência inadequada

Dose errada

Absorção

Farmacocinética das drogas

Resistência transmitida

Interações medicamentosas

Razões pessoais/sociais

Regime

Toxicidades

Adesão inadequada

Nível de droga Insuficiente

Replicação viral na
presença de drogas

Vírus resistentes

Consequências de resistência após falha de regime inicial baseado em ITRNN

■ Provável (> 30%)
 ■ Menos provável (10% to 30%)
 ■ Rara (< 10%) ou nenhuma

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.

Consequências da Resistência de Falha baseado em um regime inicial de IP

■ Provável (> 30%)
 ■ Menos Provável (10% to 30%)
 ■ Raro (< 10%) ou nenhum

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.

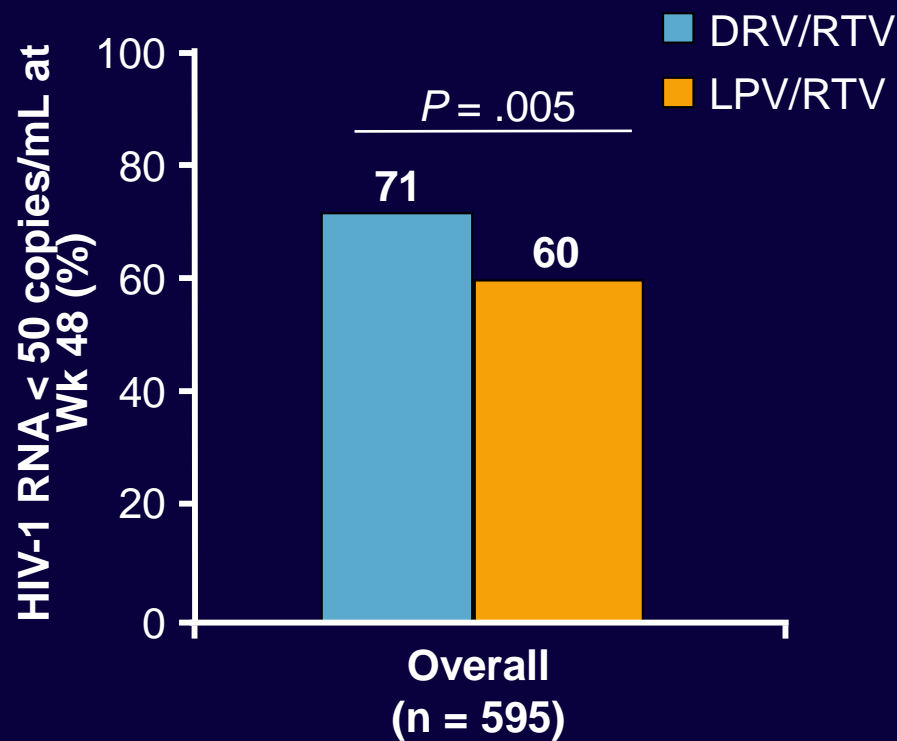
TITAN: DRV/RTV vs LPV/RTV em Tratamento de Pacientes Experimentados

- Pacientes Virgens de DRV e LPV/r com HIV-1 RNA > 1000 c/mL e em regime estável por ≥ 12 semanas randomizados para:
 - DRV/RTV 600/100 mg 2 X dia + OBR ou
 - LPV/RTV 400/100 mg 2 X dia + OBR

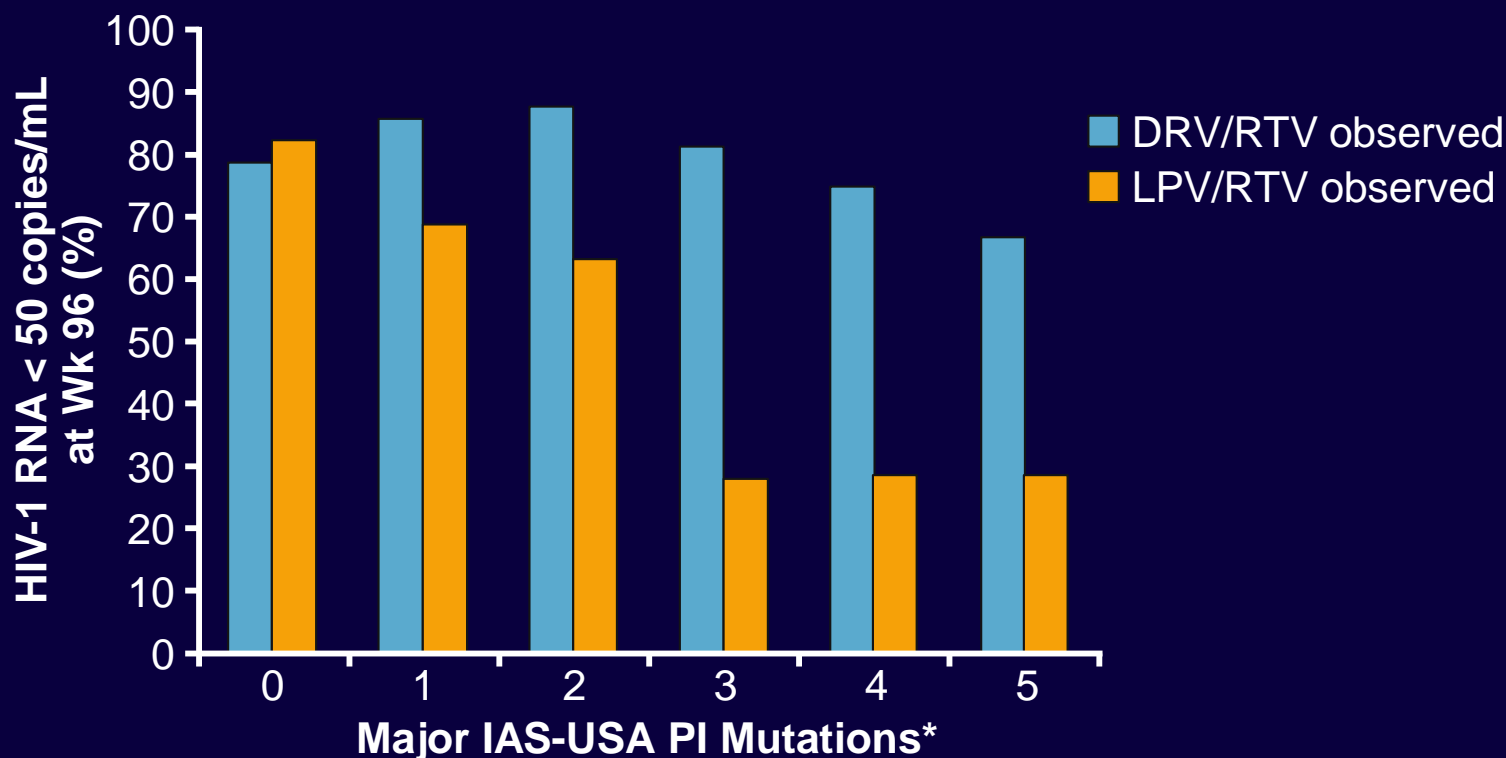
Experiência ARV prévia, %	DRV/RTV (n = 440)	LPV/RTV (n = 443)
≥ 4 NRTIs	52	51
≥ 1 NNRTI	76	77
0 PI	32	31
1 PI	36	39
≥ 2 PIs	32	30
Experiência nas 03 classes	46	46

TITAN: Resultados Viroológicos com DRV/RTV vs LPV/RTV no Tratamento de Pacientes Experimentados

- **DRV/RTV superior a LPV/RTV em taxas de:**
 - **HIV-1 RNA < 400 cópias/mL na semana 48 (primary endpoint)^[1]**
 - **HIV-1 RNA < 50 cópias/mL na semana 48^[1]**
 - **HIV-1 RNA < 400 cópias/mL na semana 96^[2]**
- **Todas as análises ITT-TLOVR**



Impacto das Mutações Maiores de IP IAS-USA na Resposta Viroológica no TITAN

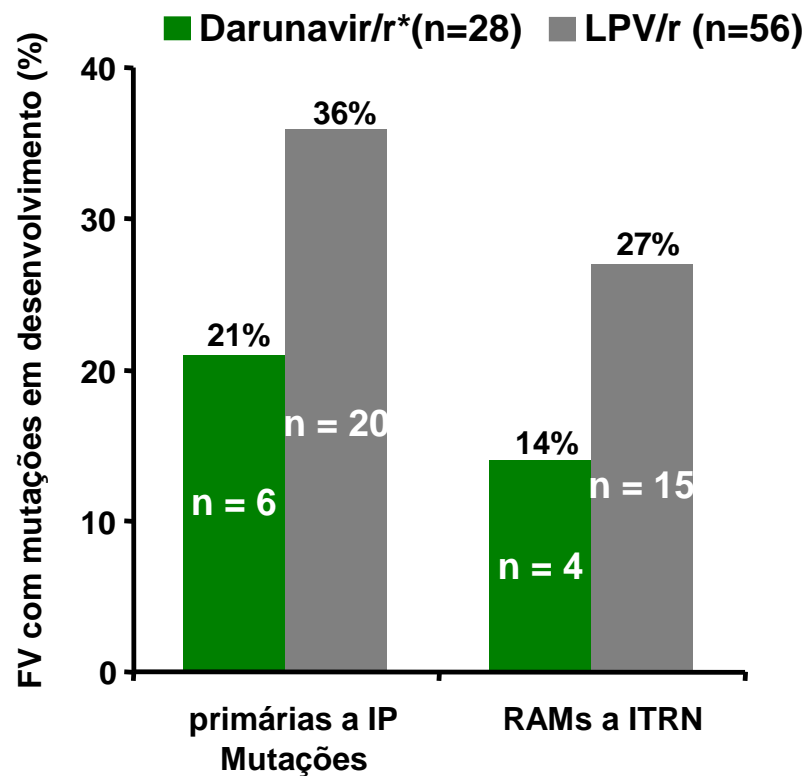


*D30N, V321, L33F, M461, I47V, G48V, I50V/L, I54V/L/M, L76V, V82A/F/S/T, I84V, N88S, and L90M.

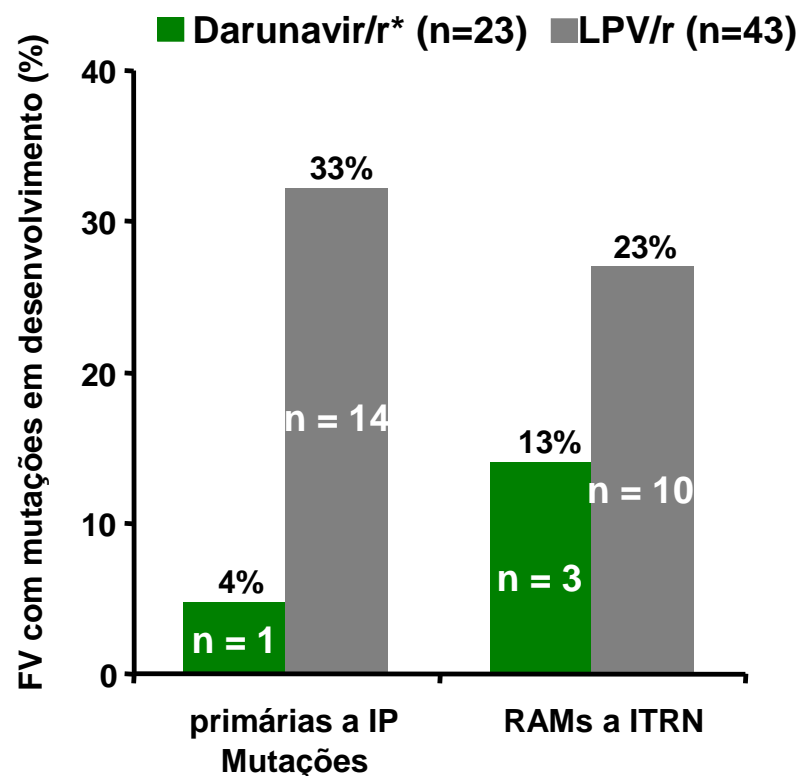
Identification of new genotypic cut-off levels to predict the efficacy of lopinavir/ritonavir and darunavir/ritonavir in the TITAN trial., Hill A, et al HIV Med. Copyright 2009. Vol 10: pp. 620-626..
Reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

TITAN: desenvolvimento de mutações primárias de resistência a IPs e RAMs a ITRN em casos de falha do tratamento

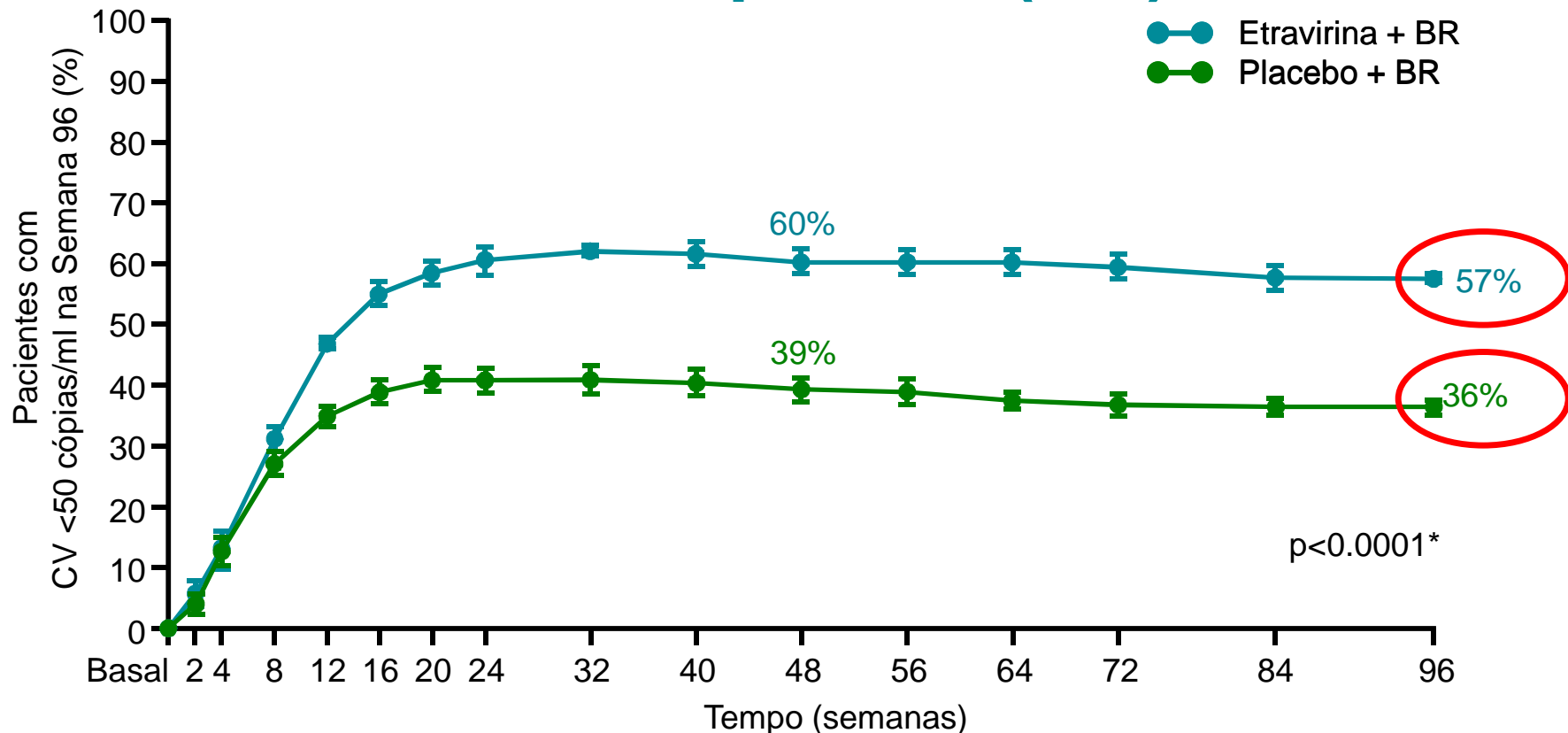
Todos os casos de FV



FV com FC do LPV ≤10



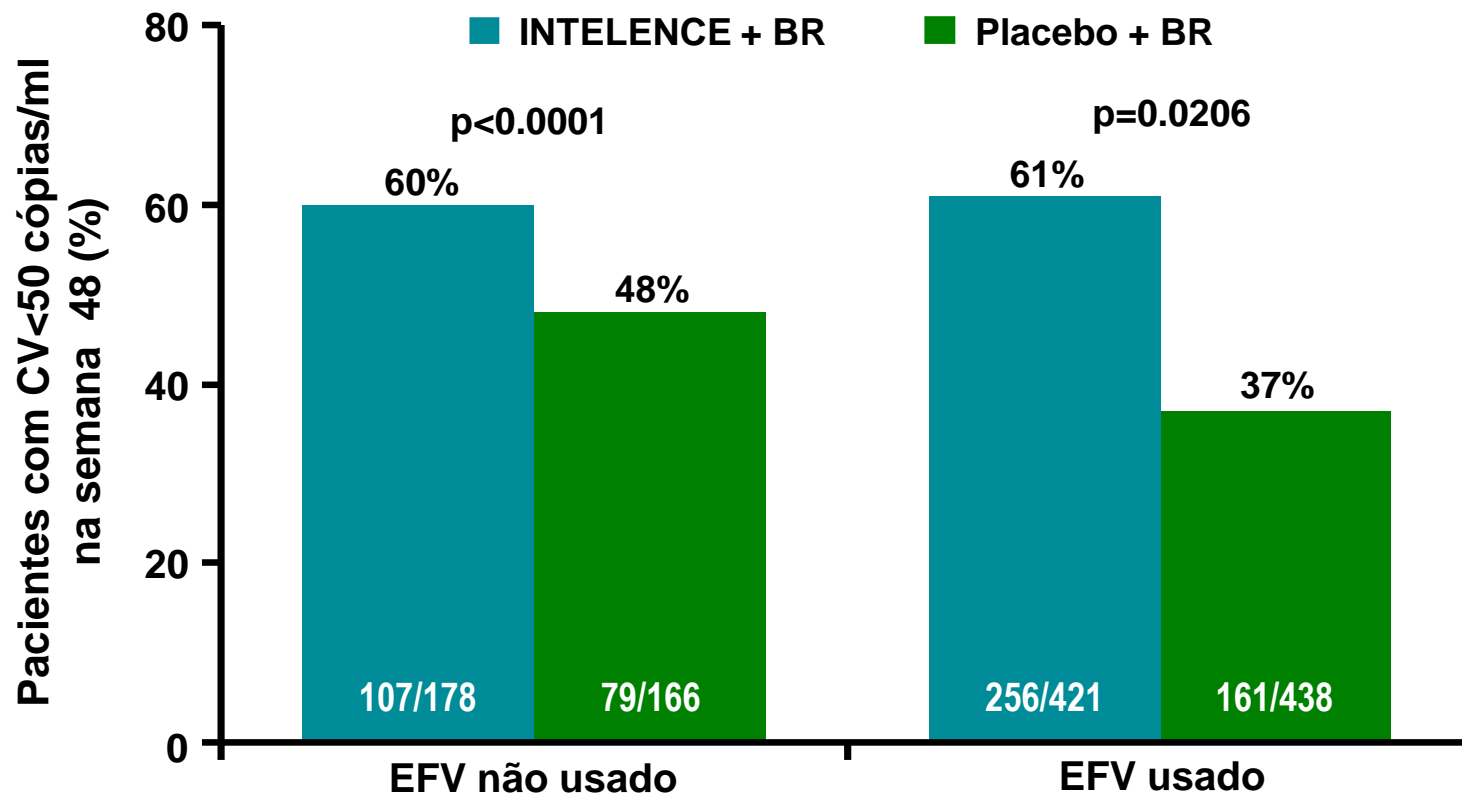
Semana 96: pacientes com CV <50 cópias/ml (ITT)



- 57% dos pacientes no grupo Etravirina + BR atingiram CV indetectável confirmada (<50 cópias/ml TLOVR) comparados com 36% no grupo placebo
- Isto representa uma queda de somente 3% da Semana 48 para pacientes em cada grupo

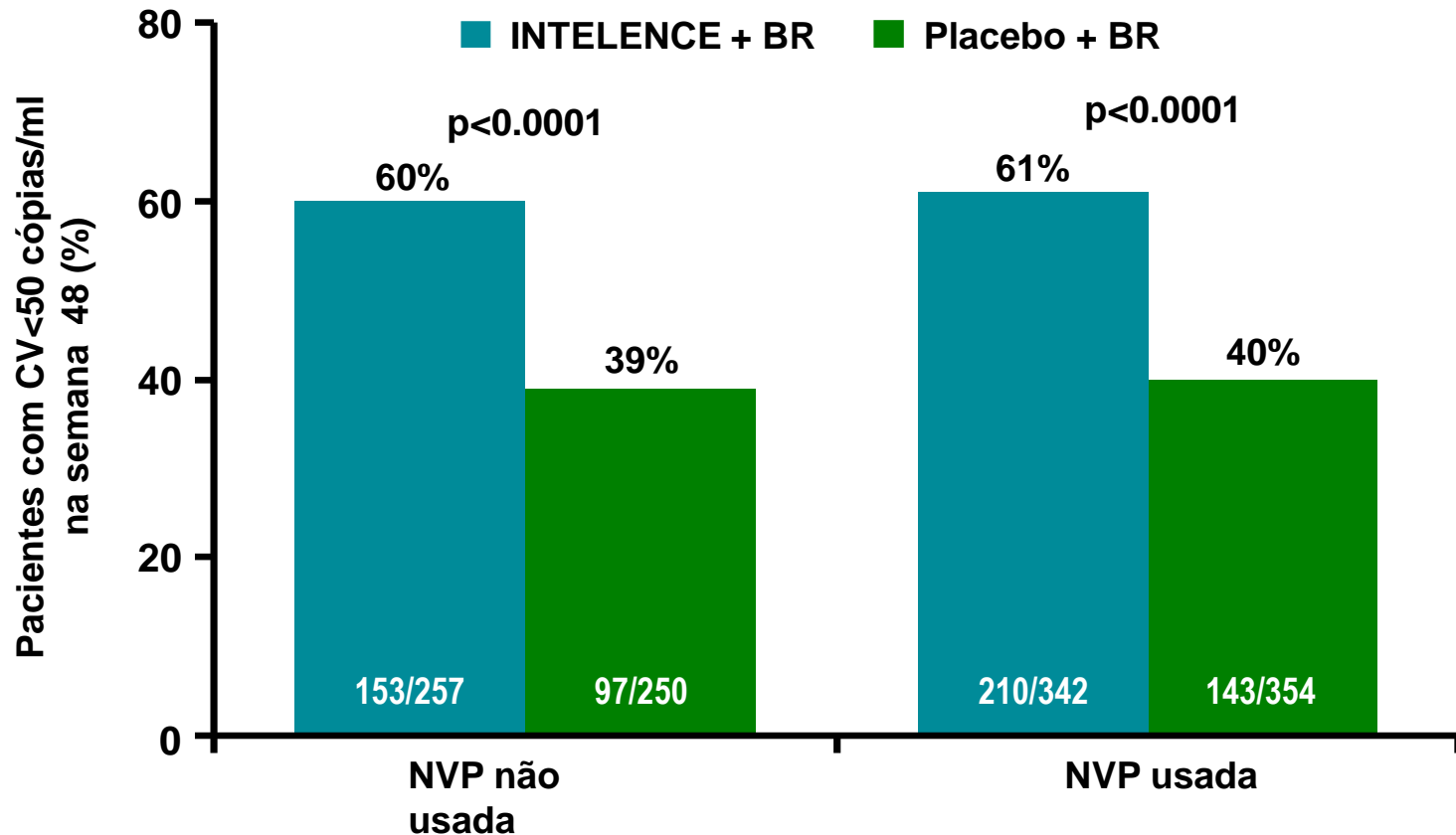
*modelo de regressão logística controlado por CV no basal, uso de ENF e número do estudo
Trottier B et al. CAHR 2009. Abstract P148

Resposta (CV <50 cópias/ml) na semana 48 por uso prévio de EFV (ITT-TLOVR)



- O uso prévio de EFV não foi um fator preditivo significativo de resposta no grupo INTELENCE (INTELENCE: p=0.5647; placebo: p=0.0119)
- INTELENCE proporciona resposta superior de CV versus placebo independentemente de uso prévio de EFV

Resposta (CV <50 cópias/ml) na semana 48 por uso prévio de NVP (ITT-TLOVR)



- Uso prévio de NVP não foi um fator preditivo significativo de resposta em nenhum dos dois grupos. (INTELENCE: $p=0.8995$; placebo: $p=0.6032$)
- INTELENCE proporciona resposta superior de CV versus placebo independentemente do uso prévio de NVP

Mutações de resistência para Etravirina

Peso relativo para cada mutação de ETR

1	1.5	2.5	3
V90I	V106I	L100I	Y181I
A98G	E138A	K101P	Y181V
K101E	V179F	Y181C	
K101H	G190S	M230L	
V179D			
V179T			
G190A			

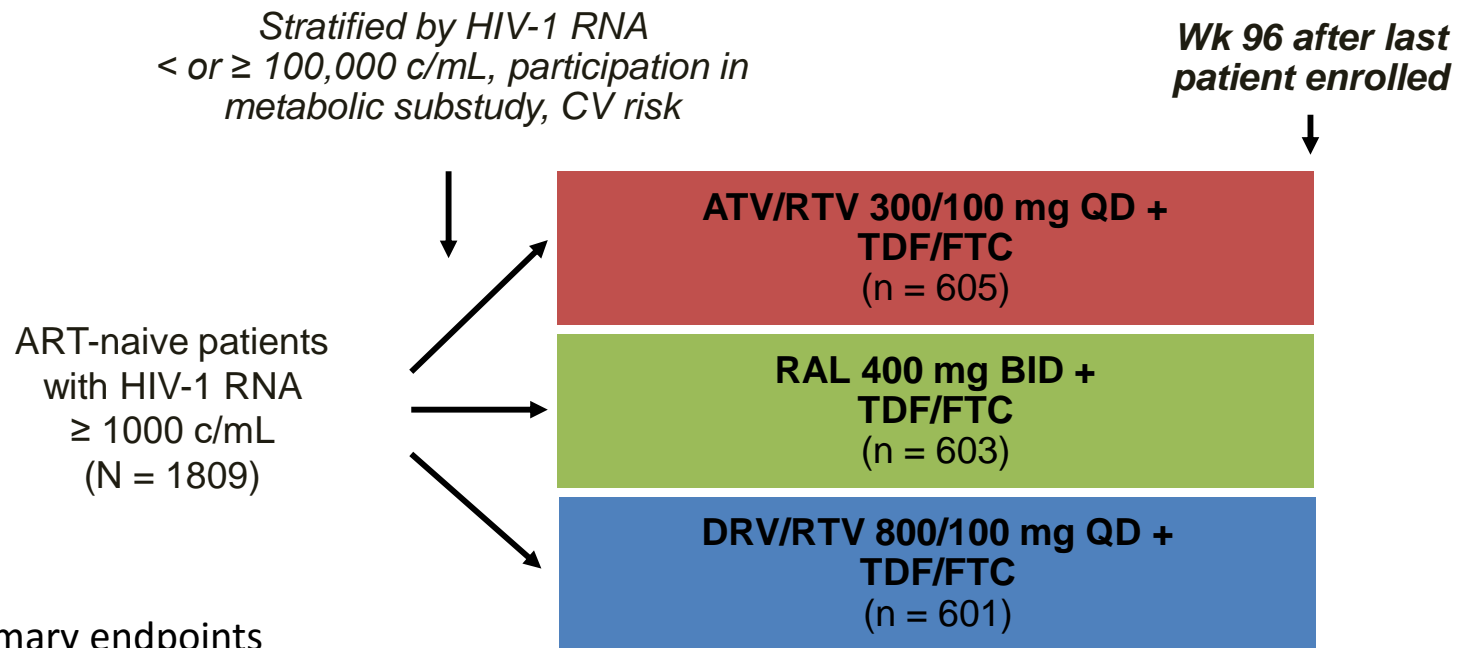


Relação entre o escore ponderado e a resposta virológica (<50 cópias/ml)



Exemplo: K101E + G190A ⇒ Soma dos pêsos ⇒ 2 ⇒ Resposta elevada

ACTG 5257: Estudo aberto ATV/RTV vs RAL vs DRV/RTV na primeira linha

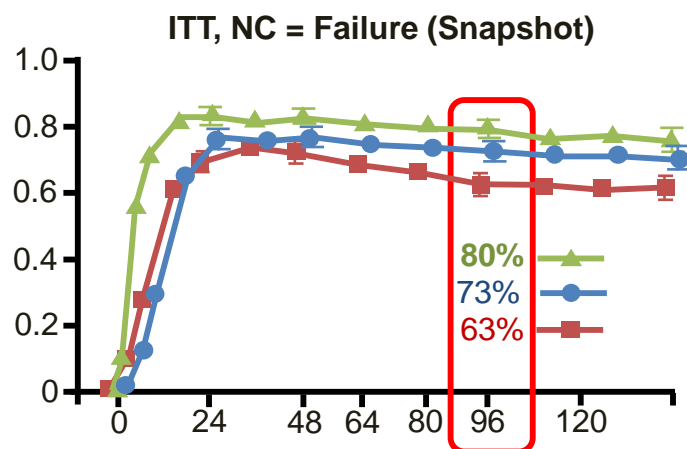
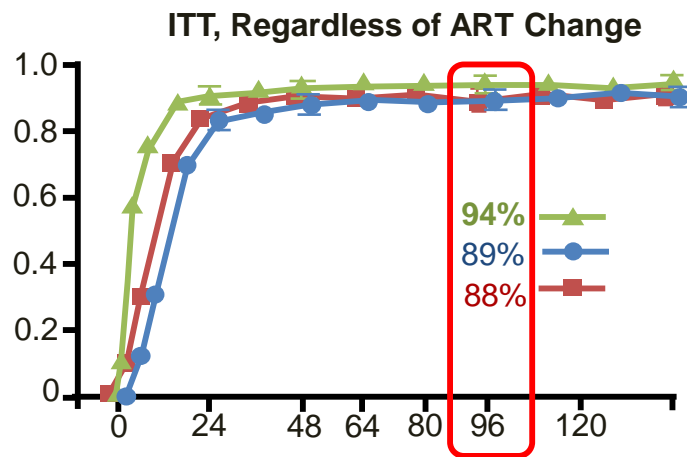


- Primary endpoints

- **Virologic failure:** time to HIV-1 RNA $>$ 1000 c/mL (at Wk 16 or before Wk 24) or $>$ 200 c/mL (at or after Wk 24)
- **Tolerability failure:** time to discontinuation of randomized component for toxicity
 - Composite endpoint: The earlier occurrence of either VF or TF in a given participant
 - Switch of regimens allowed for tolerability

ACTG 5257: Eficácia virológica

- Na análise ITT com mudanças na TARV permitidas (per protocolo), regimes similares em eficácia virológica na semana 96 e até a semana 144
- Na análise ITT quando mudança = falha (Snapshot), RAL foi superior a ambos os IPs/R na semana 96 e DRV/RTV foi superior a ATV/RTV nas semanas 96 e 144
- Alterações médias similares nas contagens de CD4+ entre os braços
 - ATV/RTV (+284); RAL (+288)
 - DRV/RTV (+256) cells/mm³



ACTG 5257:

Toxicity Associated Discontinuation

	ATV/r (N=605)	RAL (N=603)	DRV/r (N=601)
Any Toxicity Discontinuation	95 (16%)	8 (1%)	32 (5%)
Gastrointestinal Toxicity	25	2	14
Jaundice/Hyperbilirubinemia	47	0	0
Other Hepatic Toxicity	4	1	5
Skin Toxicity	7	2	5
Metabolic Toxicity	6	0	2
Renal Toxicity (All Nephrolithiasis)	4	0	0
Abnormal Chem/Heme (Excl. LFTs)	0	0	2
Other Toxicity	2	3	4

Estudo TRIO

Darunavir

Raltegravir

Etravirina

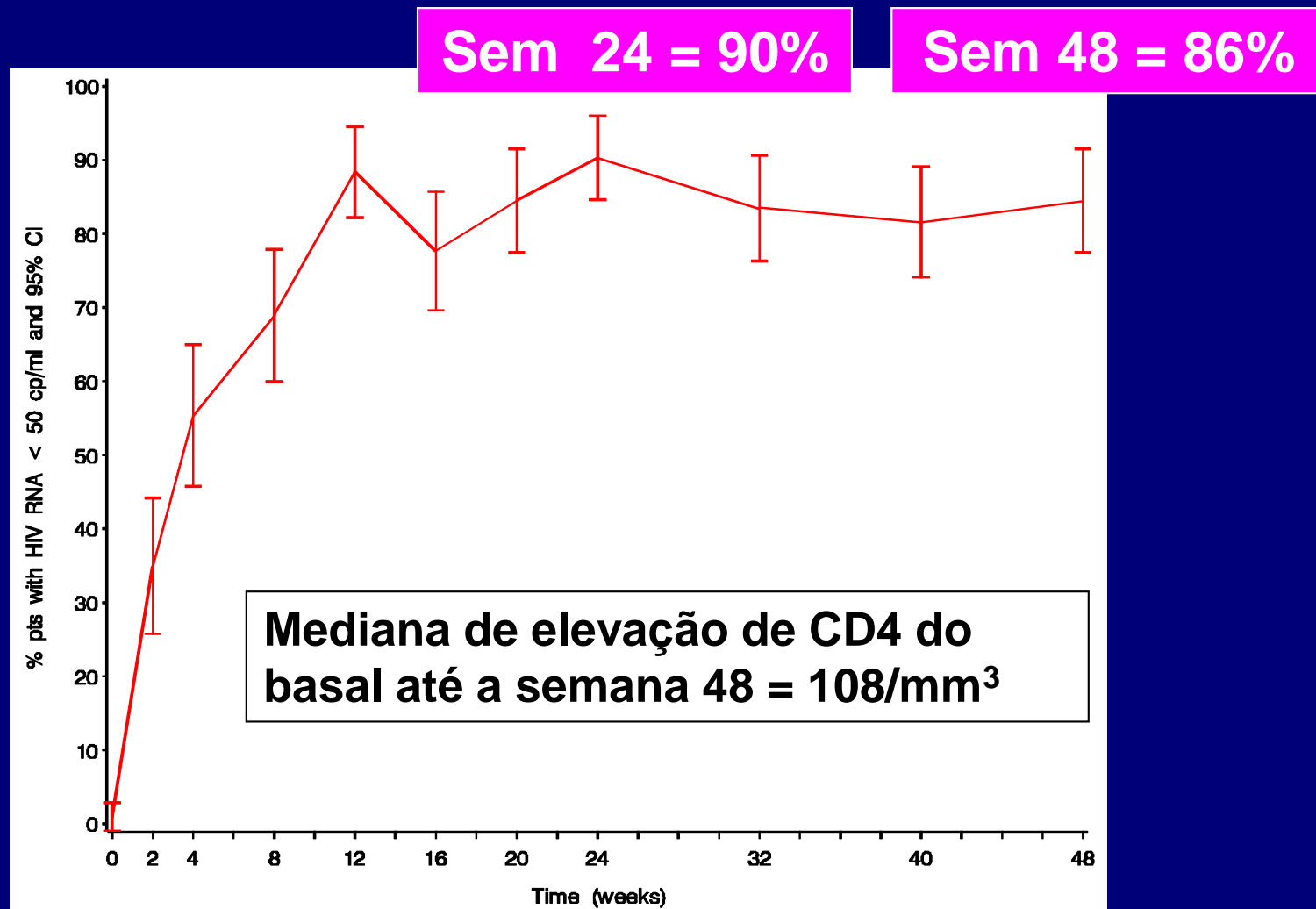
Critérios de elegibilidade

- Pacientes falhando a TARV com **HIV RNA > 1000 cp/mL**
- Sem restrição de CD4
- **Virgens para raltegravir, etravirine e darunavir**
- Com vírus resistente a multiplas drogas
 - **3 mutações maiores de IP** (lista do IAS 2006)
 - **Mas susceptível ao darunavir (1º algoritmo do Power) :**
 - **≤ 3 mutações** das seguintes: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, L76V, I84V e L89V
 - **3 mutações de ITRN** (lista do IAS 2006)
 - **Falha virológica prévia aos ITRNNs**
 - **Mas susceptível ao etravirine (1a análise da Tibotec para ETR)**
 - **≤ 3 mutações de ITRNN** dentre A98G, L100I, K101Q/P/E, K103H/N/S/T, V106A/M, V108I, E138G/K/Q, V179D/E/F/G/I, Y181C/I/V/C/H/L, Y188C/H/L, G190A/C/E/Q/S, P225H, F227C/L, M230I/L, P236L, K238N/T e Y318F

Características basais (n = 103)

Mediana de idade em anos (IQR)	45	(41 – 52)
Masculino, %	88	
HIV RNA log ₁₀ , cópias/ml, mediana (IQR)	4.0	(3.6 – 4.6)
CD4 cels/mm ³ , mediana (IQR)	255	(132 – 350)
CD4 Nadir em cels/mm ³ , mediana (IQR)	79	(25– 169)
Mediana de duração em anos da TARV prévia (IQR)	13	(11 – 15)
Mediana do No. Mutações na triagem (IQR)		
IP maiores	4	(3 – 5)
ITRNs	5	(4 – 6)
ITRNNs	1	(0 – 2)
% pacientes com 0 / 1 / 2 / 3 mutações		
DRV	4% / 31% / 30% / 35%	
ETR	34% / 31% / 31% / 3%	

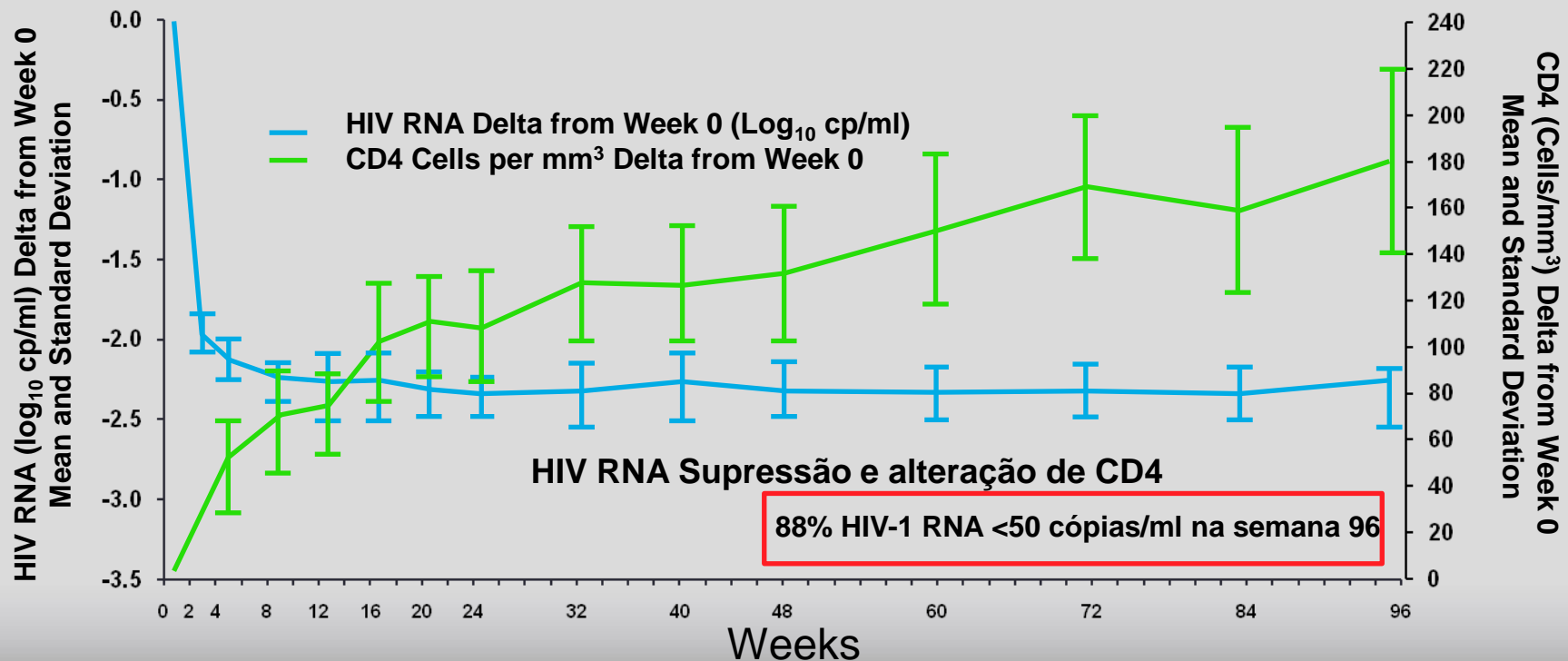
Proporção de pacientes com HIV RNA < 50 cópias/ml na semana 48 (missing = failure)



TRIO: Tratamento de pacientes multi-experimentados

- Estudo braço único com a combinação de DRV/r, ETR e RAL (+/- ITRNs, ENF) em pacientes multi-experimentados (96 semanas)

Baseline Characteristics (n=100)	
Years of ARV Use (Median)	13
CD4+ Nadir (Cells/mm ³ , Median)	80
# Mutations at Screening	
Major PI	4
NRTIs	5
NNRTIs	1



AST, masculino, 53 anos, sem comorbidades relatadas

Esquemas:	Início (ano)	Mo	
		FT ³	INT ⁴
1º - Lamivudina - 3TC , Estavudina - d4T , Ritonavir - RTV , Saquinavir cápsula gelatinosa mole - SQV		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2º - Zidovudina + Lamivudina - AZL , Efavirenz - EFZ		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3º - Zidovudina + Lamivudina - AZL , Atazanavir - ATV		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4º - Zidovudina + Lamivudina - AZL , Nevirapina - NVP		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5º - Lamivudina - 3TC , Estavudina - d4T , Lopinavir + Ritonavir - LPV		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6º - Zidovudina + Lamivudina - AZL , Lopinavir + Ritonavir - LPV		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7º - Ritonavir - RTV , Zidovudina + Lamivudina - AZL , Fosamprenavir - FPV		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8º - Zidovudina + Lamivudina - AZL , Lopinavir + Ritonavir - LPV		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9º - Lamivudina - 3TC , Estavudina - d4T , Efavirenz - EFZ		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DADOS CLINICOS				DADOS CLINICOS			
29. Resultado de Carga Viral (cópias/ml e log) [±] (realizado na rede pública ou privada)				30. Resultado de Linfócitos T CD4+ (cels/mm ³) e (%) [±]			
Situação	Data da Coleta	Cópias	Log	Situação	Data da Coleta	CD4 (µl)	% CD4
Última Carga Viral	01/09/2015	132863		Último CD4	01/09/2015	87	
Penúltima Carga Viral	01/06/2015	135501					



ALGORITMO BRASILEIRO
INTERPRETAÇÃO - GENOTIPAGEM DO HIV-1

Algoritmo_versao_12(05-2012)

Mutações Associadas ao ITRN:

65R 184V 211K

Mutações Associadas ao ITRNN:

100I 103N 225H

Outros Polimorfismos na Transcriptase Reversa:

20R 122E 123S 135I/T 177E 200K 237N 238T

Drogas Inibidoras da Transcriptase Reversa:

3TC	ABC	AZT	AZT+3TC	d4T	ddI	EFV	ETV	NVP	TDF	TDF+3TC
R	R	S	S	I	R	R	I	R	R	S

Mutações Associadas a Resistência aos Inibidores da Protease:

35D 41K 63P

Outros Polimorfismos na Protease:

64V

Drogas Inibidoras da Protease:

ATV/R	DRV/R	FPV/R	IDV/R	LPV/R	SQV/R	TPV/R
S	S	S	S	S	S	S

Legenda

Situação: **S** - Susceptível **I** - Intermediário **R** - Resistente **NA** - Não aplicável



HIVdb: Genotypic Resistance Interpretation Algorithm

Drug Resistance Interpretation: RT

NRTI Resistance Mutations: K65R, M184V

NNRTI Resistance Mutations: L100I, K103N, P225H, K238T

Other Mutations: K20R, K122E, D123S, I135IT, D177E, T200K, R211K, D237N

Nucleoside RTI

lamivudine (3TC)	High-level resistance
abacavir (ABC)	High-level resistance
zidovudine (AZT)	Susceptible
stavudine (D4T)	Intermediate resistance
didanosine (DDI)	High-level resistance
emtricitabine (FTC)	High-level resistance
tenofovir (TDF)	High-level resistance

Non-Nucleoside RTI

efavirenz (EFV)	High-level resistance
etravirine (ETR)	Intermediate resistance
nevirapine (NVP)	High-level resistance
rilpivirine (RPV)	High-level resistance



HIVdb: Genotypic Resistance Interpretation Algorithm

Drug Resistance Interpretation: PR

PI Major Resistance Mutations: None
PI Minor Resistance Mutations: None
Other Mutations: E35D, R41K, L63P, I64V

Protease Inhibitors

atazanavir/r (ATV/r)	Susceptible
darunavir/r (DRV/r)	Susceptible
fosamprenavir/r (FPV/r)	Susceptible
indinavir/r (IDV/r)	Susceptible
lopinavir/r (LPV/r)	Susceptible
nelfinavir (NFV)	Susceptible
saquinavir/r (SQV/r)	Susceptible
tipranavir/r (TPV/r)	Susceptible

- J.S.P, MASC, 48 a
- 3TC + D4T + SQV 07/1998 → 07/1999
- 3TC + D4T + SQV + RT 07/1999 → 12/2006
- 3TC + D4T + EFZ + LPV/RT 12/2006 →
04/2009
- **TODOS POR FALÊNCIA TERAPÊUTICA**

Identificação do Paciente:



Mutações Associadas aos ITRN

41L 67N 75L 118I 184V 210W 211K 214F 215Y/F 219E

Mutações Associadas aos ITRNN

103N 225H

Outros Polimorfismos na Transcriptase Reversa

Drogas Inibidoras da Transcriptase Reversa

Anti-TR	ABC	DDI	3TC	D4T	TDF	TDF+3TC	AZT	AZT+3TC	EFV	NVP
Situação	R	R	R	R	R	I	R	R	R	R

Mutações Associadas a Resistência aos Inibidores da Protease

10I 33F 34Q 43T 48I/M/V 53L 54V 62V 63P 71V 82A 84V

90M 93L

Outros Polimorfismos na Protease

Drogas Inibidoras da Protease

Anti-PR	FPV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	ATV	DRV/r	FPV/r	SQV/r	IDV/r	ATV/r
Situação	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	R

Identificação do Paciente:

Mutações Associadas aos ITRN

41L 67N 75L 118I 184V 210W 211K 214F 215Y/F 219E

Mutações Associadas aos ITRNN

103N 225H

Outros Polimorfismos na Transcriptase Reversa

Drogas Inibidoras da Transcriptase Reversa

Anti-TR	ABC	DDI	3TC	D4T	TDF	TDF+3TC	AZT	AZT+3TC	EFV	NVP
Situação	R	R	R	R	R	I	R	R	R	R

Mutações Associadas a Resistência aos Inibidores da Protease

10I 33F 34Q 43T 48I/M/V 53L 54V 62V 63P 71V 82A 84V
90M 93L

Outros Polimorfismos na Protease

**HOJE COM
DRV/RT + RTG +
ETV
CV INDETECTADA**

Drogas Inibidoras da Protease

Anti-PR	FPV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	ATV	DRV/r	FPV/r	SQV/r	IDV/r	ATV/r
Situação	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	R	R

DHHS – Guideline Tratamento de Pacientes Experimentados

- **Avaliação da falha virológica deveria incluir avaliar a gravidade da doença do paciente, histórico de ARV, uso de medicações concomitantes para verificar interações medicamentosas desfavoráveis, evolução de carga viral HIV e CD4, testes de resistência prévios**
- **Testes de resistência devem ser obtidos enquanto o paciente está tomando ARV ou dentro de 4 semanas após parar ARV (AII)). Mesmo se tiver mais de 4 semanas da interrupção dos ARV o teste de resistência ainda pode ser útil.(CIII).**
- **A meta do tratamento deve ser restabelecer a supressão virológica máxima (carga viral HIV < 50 cópias/mL) (AI).**
- **Um novo regime deve incluir pelo menos duas, e preferencialmente três drogas completamente ativas (AI). Uma droga completamente ativa é aquela que tenha demonstrado atividade nos teste de resistência e/ou seja droga de Mecanismo de ação novo.**

DHHS – Guideline Tratamento de Pacientes Experimentados

- Em geral, adicionar um único ARV completamente ativo não é recomendado devido ao risco de desenvolvimento rápido de resistência (BII).
- Para alguns pacientes altamente experimentados, a supressão virológica máxima não é possível. Neste caso a TARV deveria ser mantida (AI) com regime capaz de minimizar toxicidade, preservar contagem de células CD4, e evitar progressão clínica.
- Quando não é mais possível construir um regime supressivo viável para um paciente com HIV multiresistente, o clínico deve considerar a participação do paciente num ensaio clínico para pacientes multiexperimentados.
- Descontinuar ou interromper terapia pode levar a rápida elevação de carga viral HIV e diminuição da contagem de CD4 e aumentar o risco de progressão clínica, portanto esta estratégia não é recomendada. (AI).

Muito obrigado.