



2 Jornada: 31 de Octubre 2019

¿Qué le pedimos al tratamiento antirretroviral en la actualidad?

Ponente: Dra. Marta Montero. Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Chemsex: abordaje multidisciplinar

Ponente: Dra. Mariona Tasiás. Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

ETS: una nueva epidemia

Ponente: Dra. Carmen Ricart. Servicio de Enfermedades Infecciosas, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Promueve



Colabora





¿Qué le pedimos al tratamiento antirretroviral en la actualidad?

Marta Montero Alonso

Unidad de Enfermedades Infecciosas

Hospital Universitario y Politécnico La Fe

Valencia, 31 de octubre de 2019

Conflicto de intereses

He recibido compensaciones económicas por actividades educativas y consultorías de:

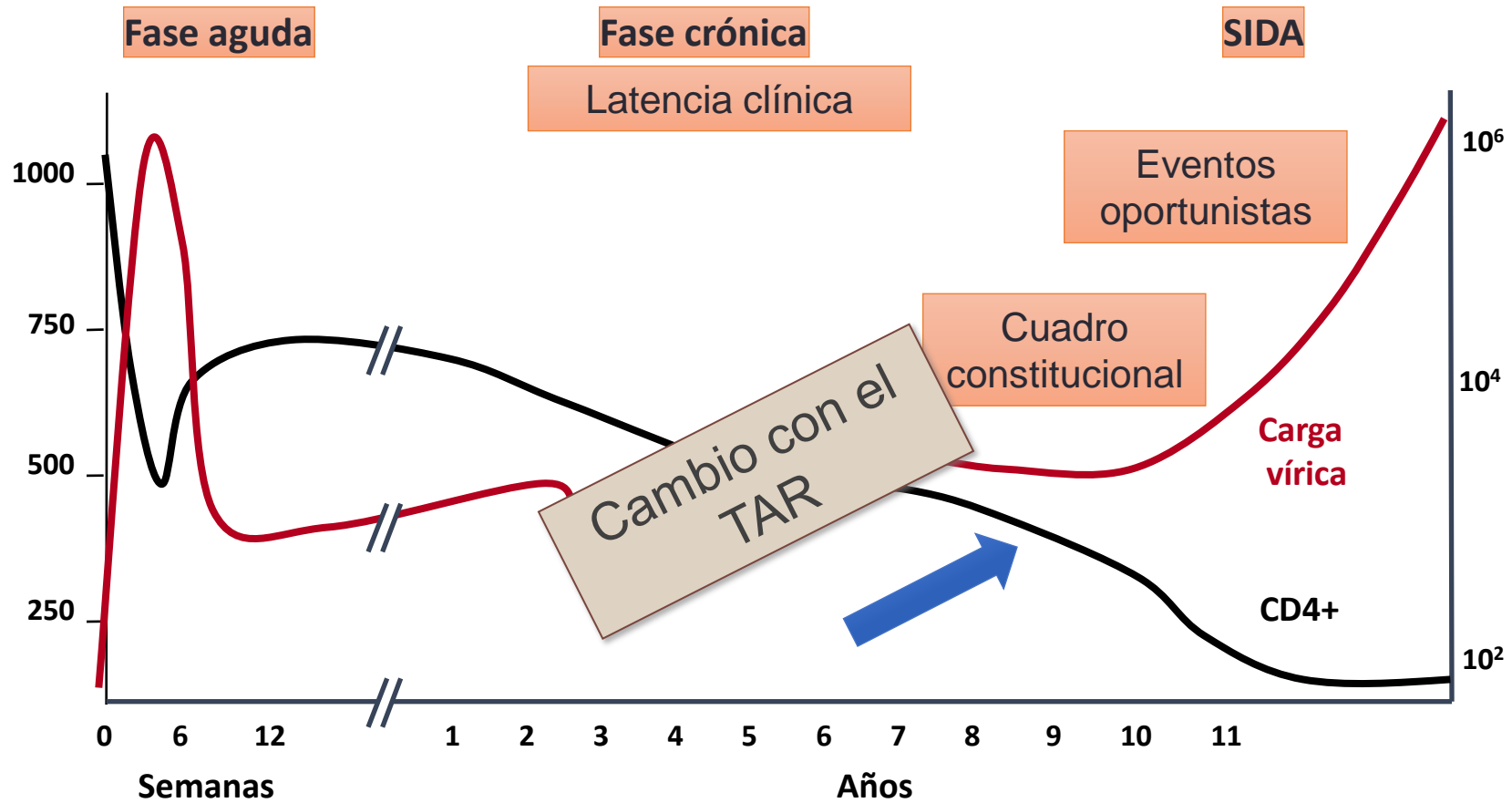
- ViiV Healthcare
- Gilead Sciences
- Merck Sharp & Dohme
- Janssen-Cilag
- ABBvie

Esquema de la charla

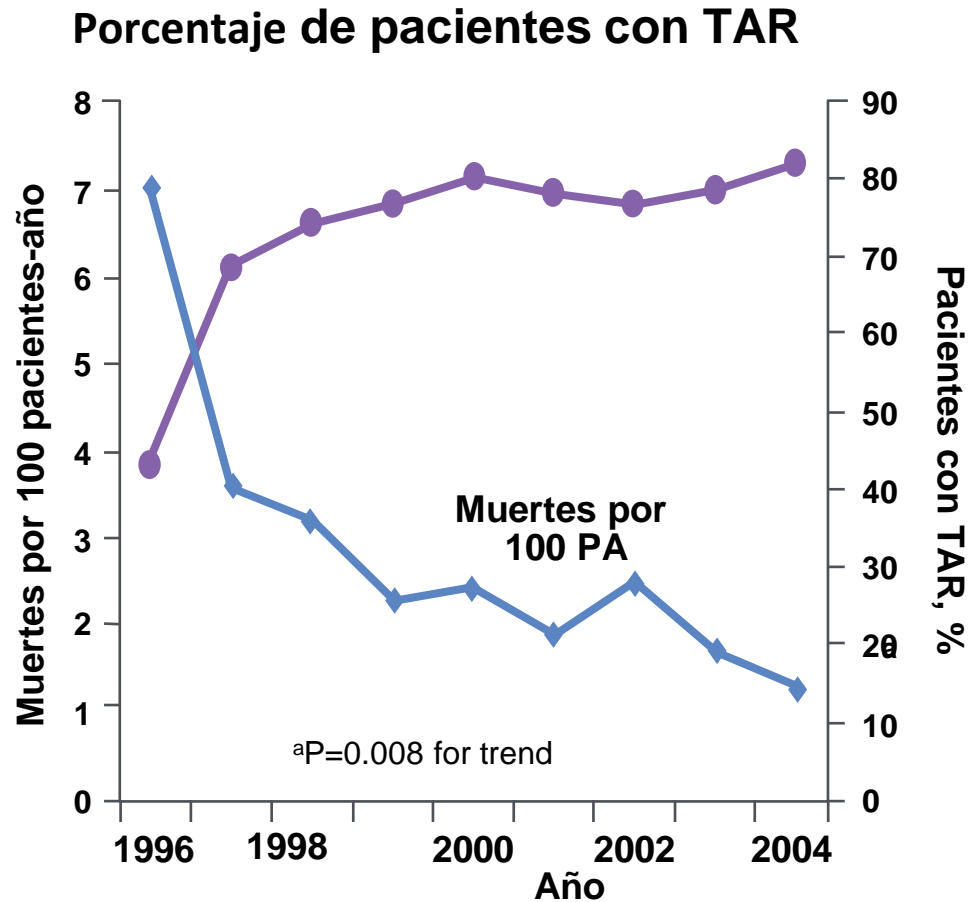
1. Situación epidemiológico del VIH
2. Objetivos del TAR
3. Pero....qué más le pedimos al TAR actual
4. Reflexiones-conclusiones

1. Situación epidemiológico del VIH

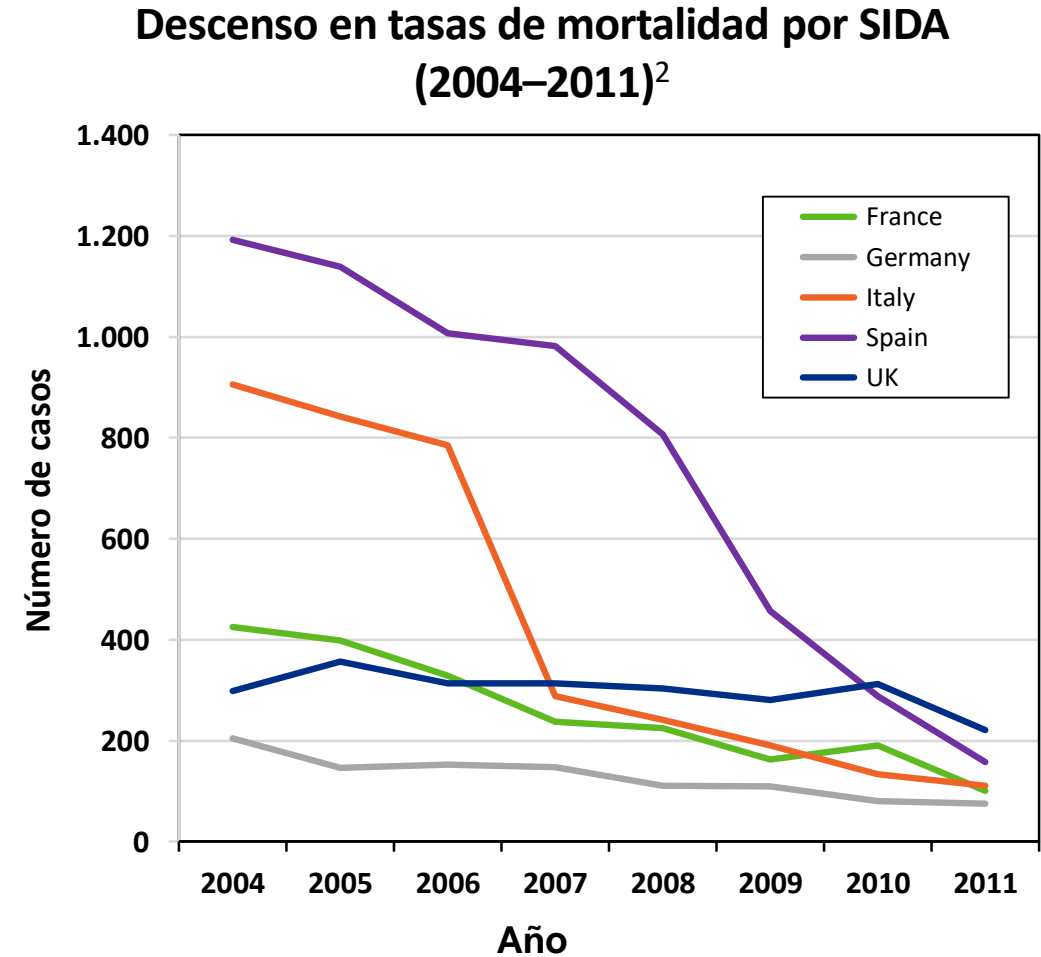
Historia natural de la infección por el VIH



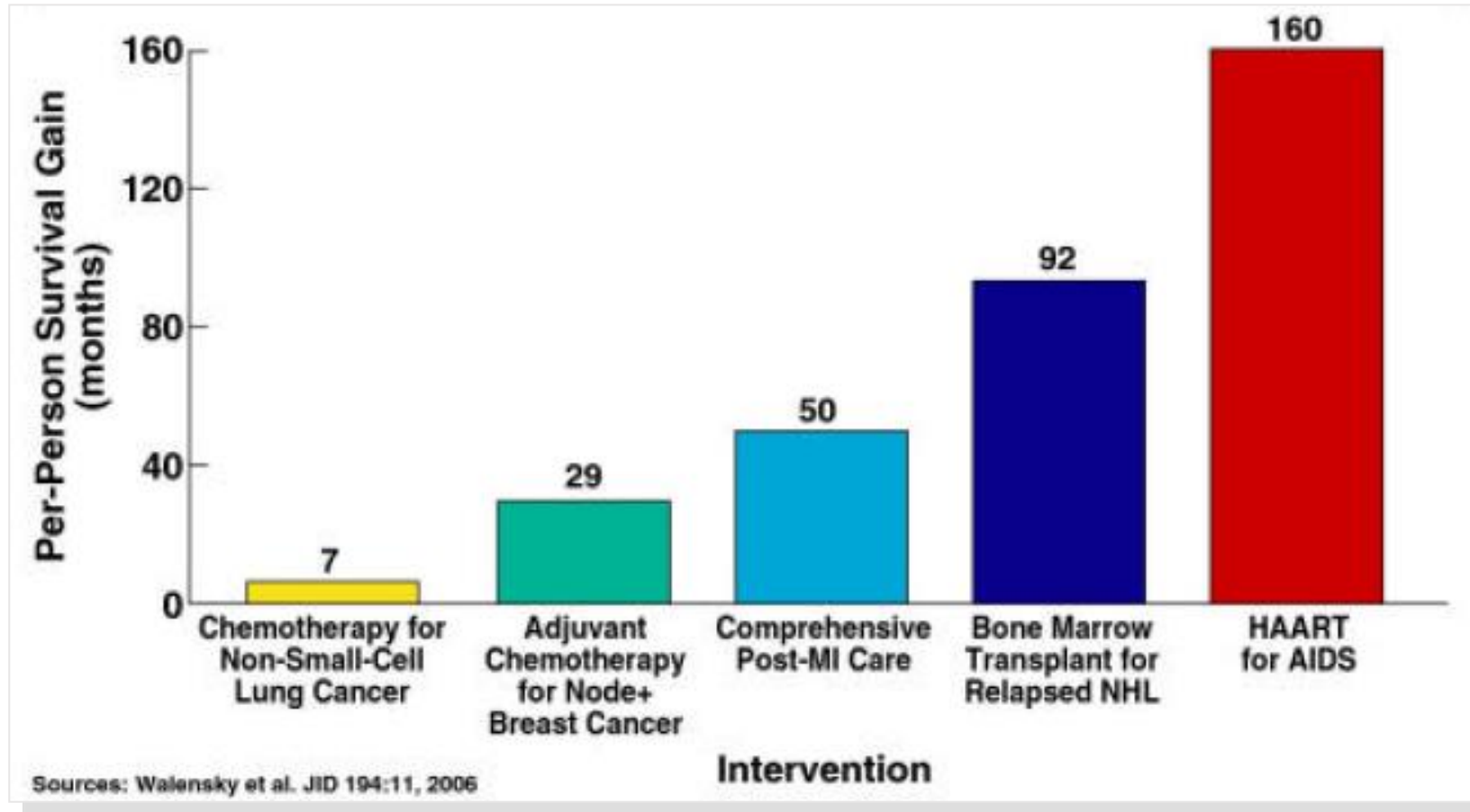
TAR: reduce la mortalidad asociada al VIH



TAR, tratamiento antirretrovírico; PA, pacientes-año

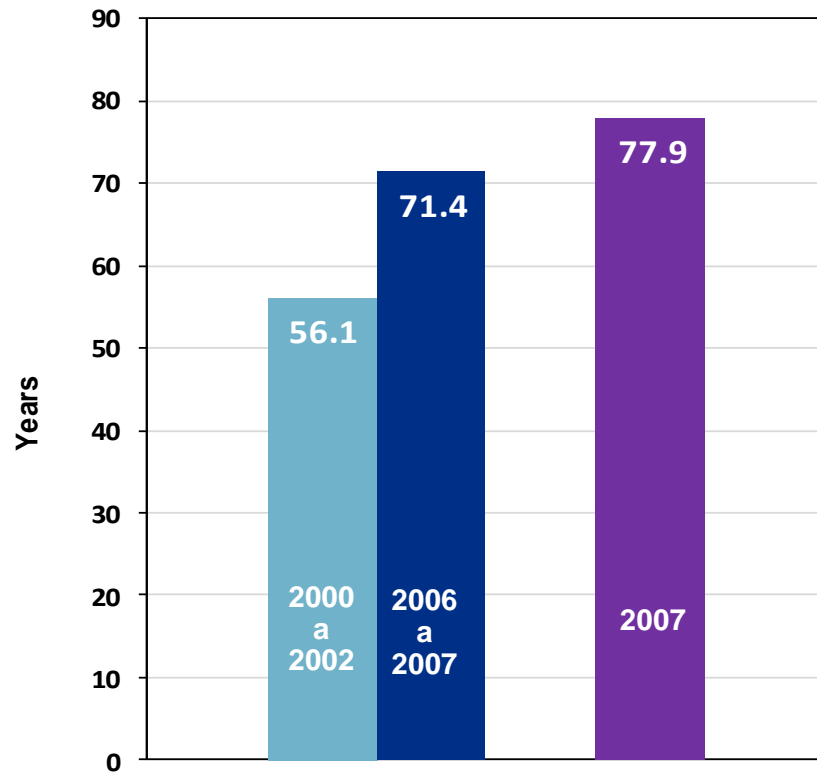


Beneficios del TAR: Supervivencia



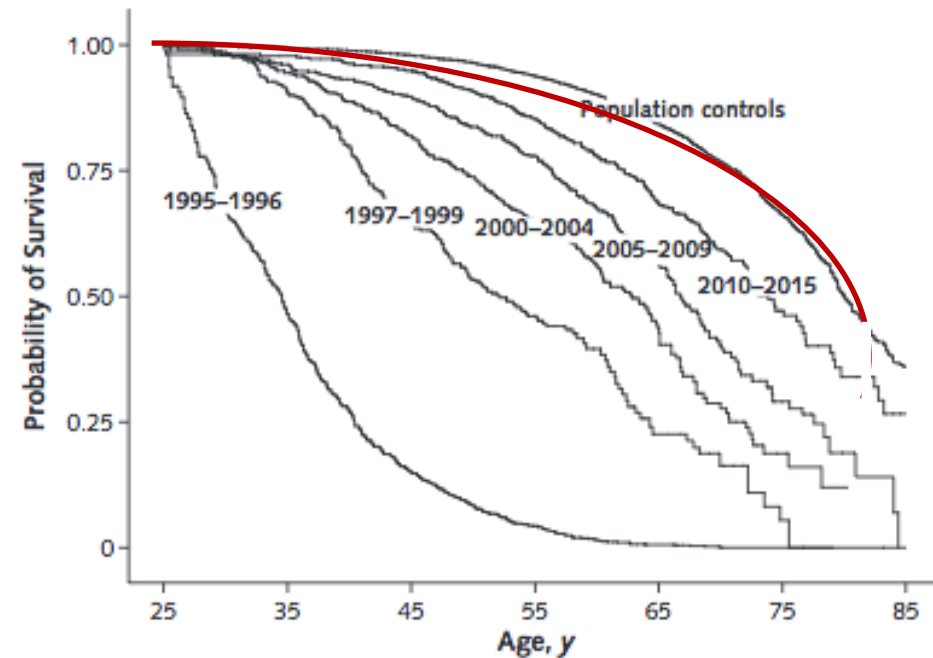
Aumento de la supervivencia de los pacientes VIH

Expectativa de vida en EE UU



La expectativa de vida de una persona VIH (+) de 20 años se ha incrementado en 15 años entre 2002 y 2007.

Figure. Cumulative survival curves by calendar period of observation for persons aged 25 y with HIV infection but without hepatitis C virus co-infection and control participants from the general population of the same age and sex.



Edades de los pacientes activos

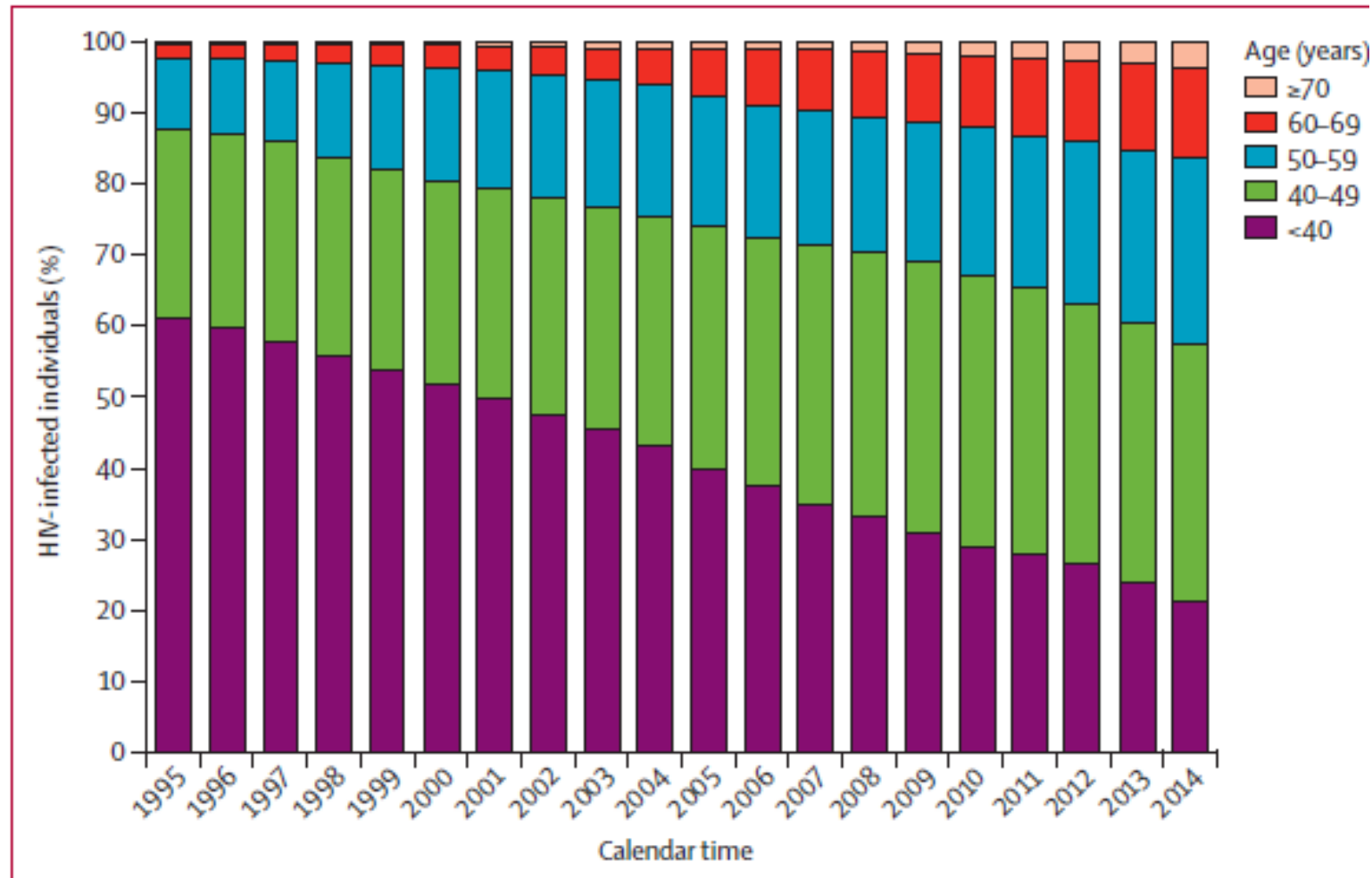


Figure 1: Changes in age with calendar time for the Danish HIV Cohort Study

Con el incremento de la supervivencia....

CHANGES IN THE PREVALENCE OF CARDIOVASCULAR, RENAL AND BONE CO-MORBIDITIES AND RELATED RISK FACTOR IN HIV-INFECTED PATIENTS IN THE SPANISH VACH COHORT: A CROSS-SECTIONAL STUDY IN 2010 AND 2014

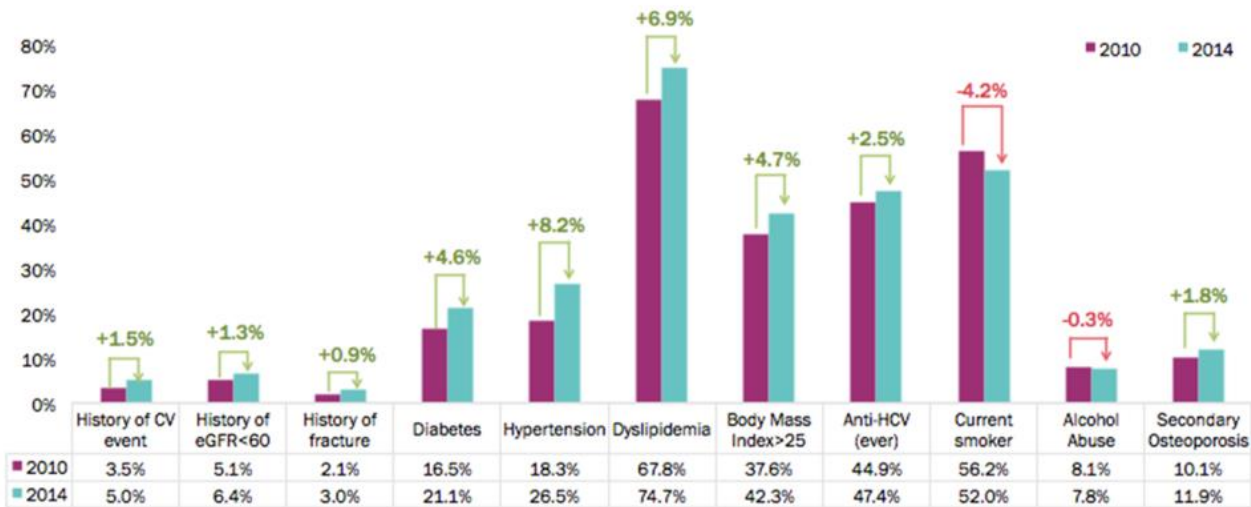


Figure 2 - Prevalence of comorbidities and related risk factors

Comorbidity is more common and occurs earlier in persons living with HIV than in HIV-uninfected matched controls, aged 50 years and older: A cross-sectional study

Rafael Aguiar Maciel^a, Helena Moreira Klück^b, Madeleine Durand^c, Eduardo Sprinz^{b,*}

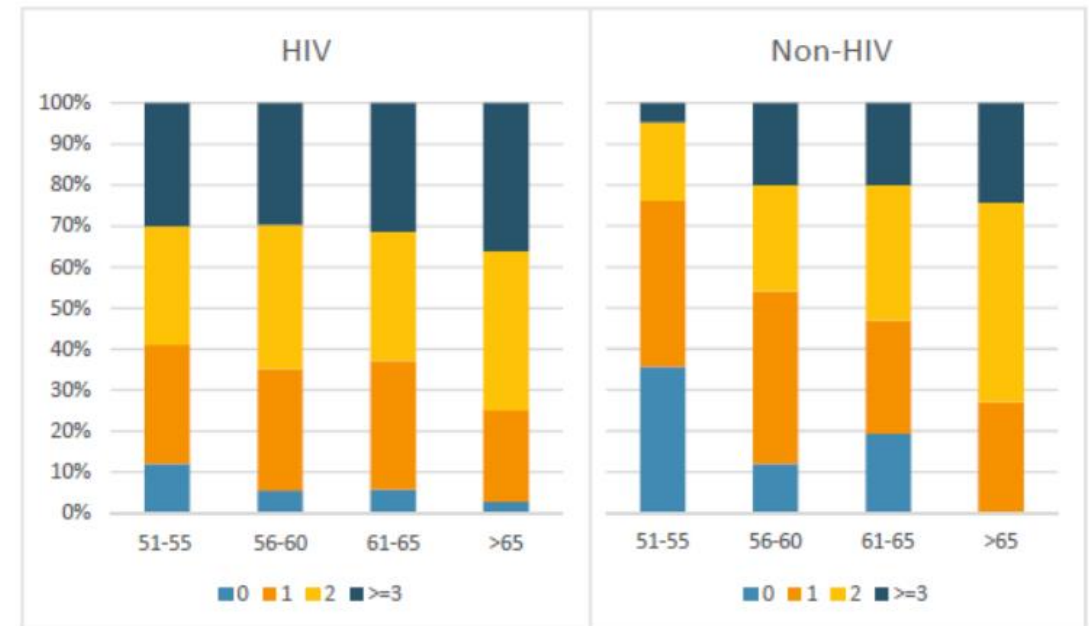
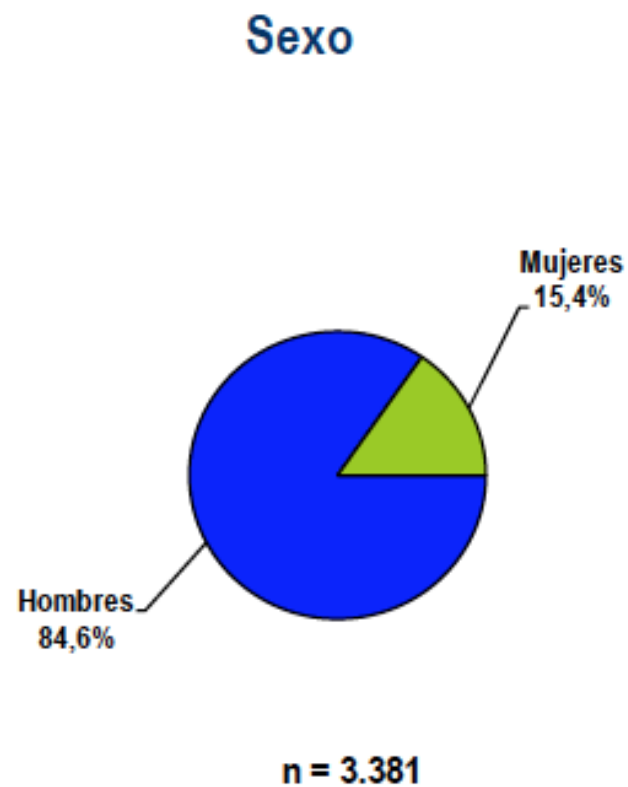
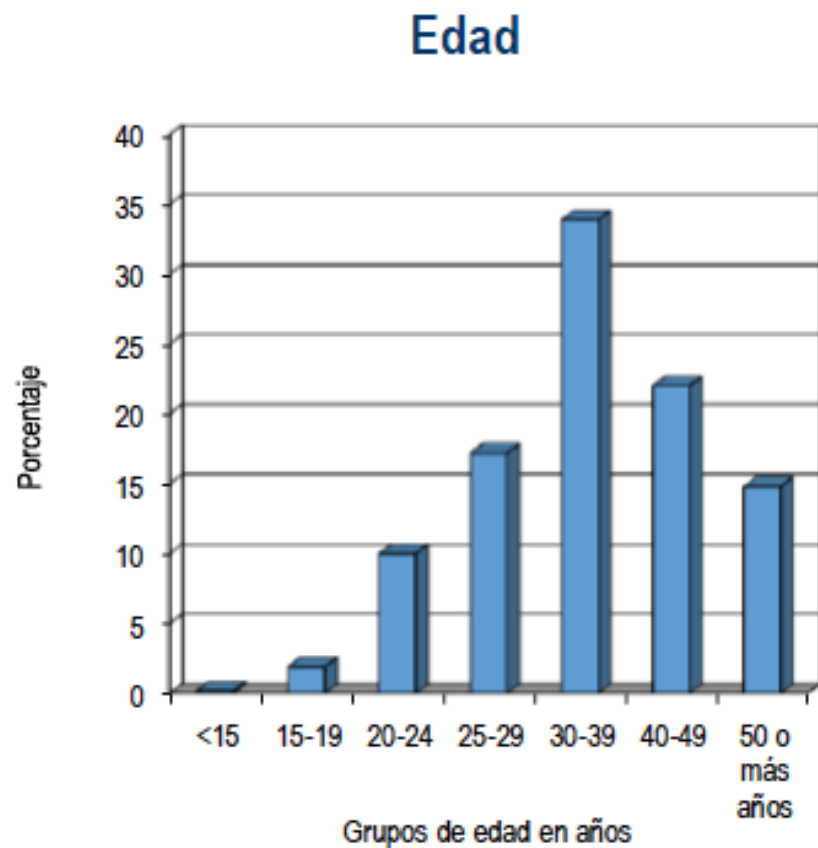


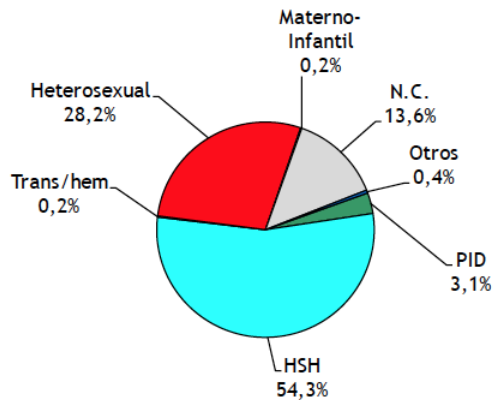
Figure 1. Distribution of the number of comorbidities stratified by age: comparison between HIV and non-HIV patients.

La epidemia de VIH en nuestro país...

Nuevos diagnósticos de VIH. Distribución por edad y sexo 2018

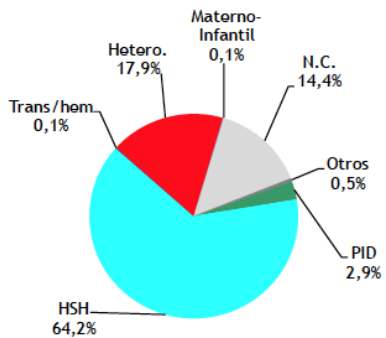


Características epidemiológicas

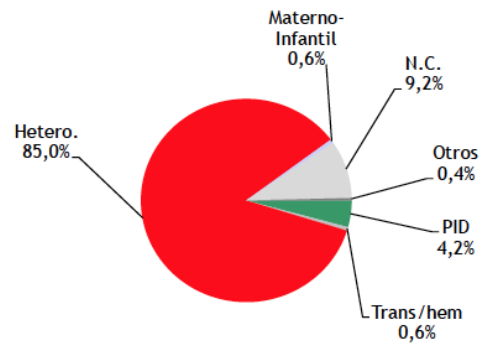


82%

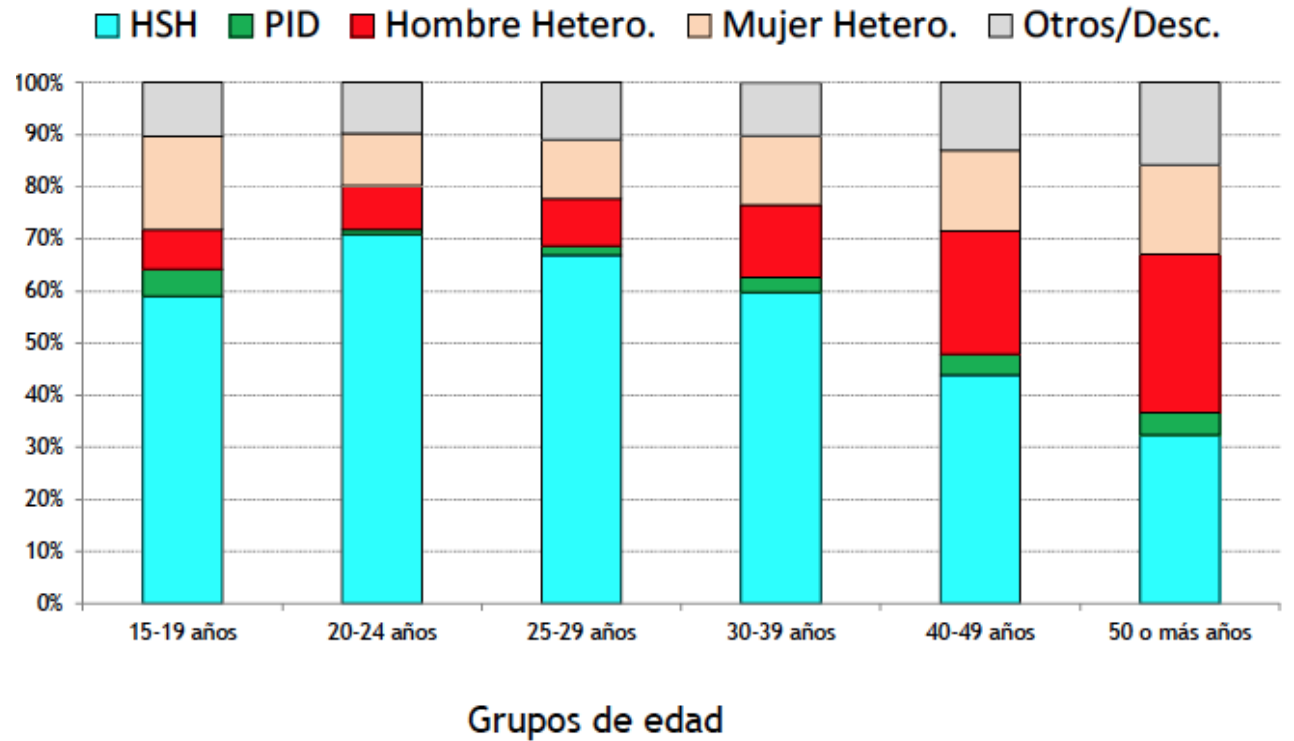
n = 3.381



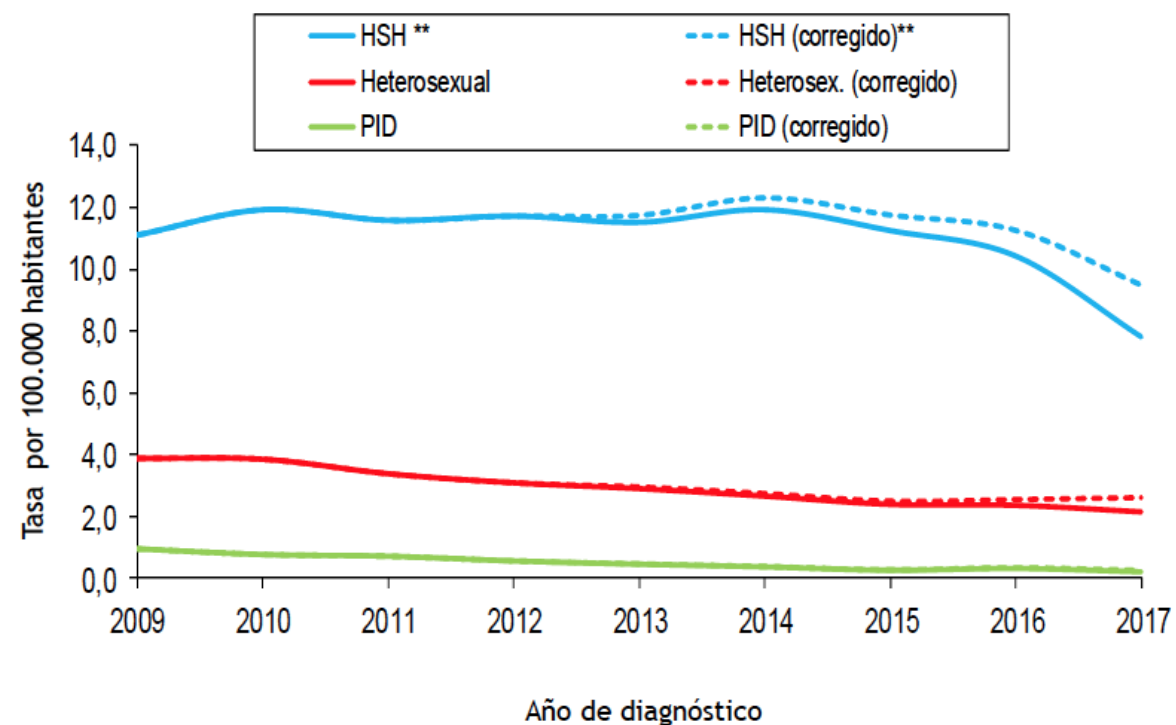
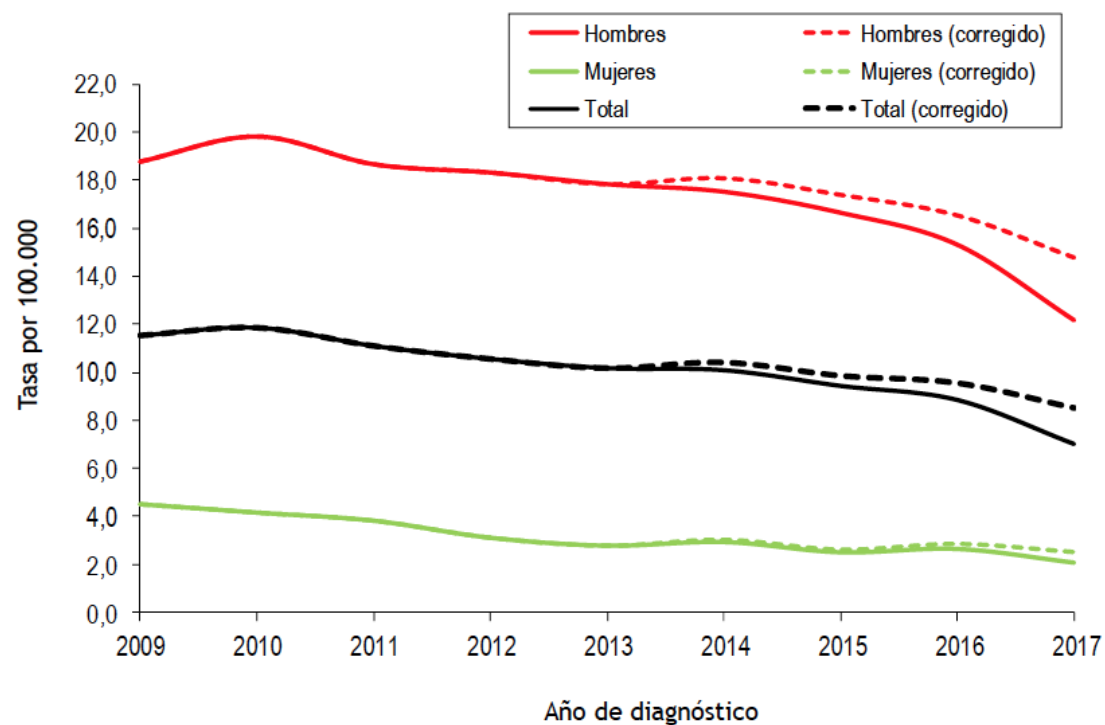
Hombres (n =2.861)



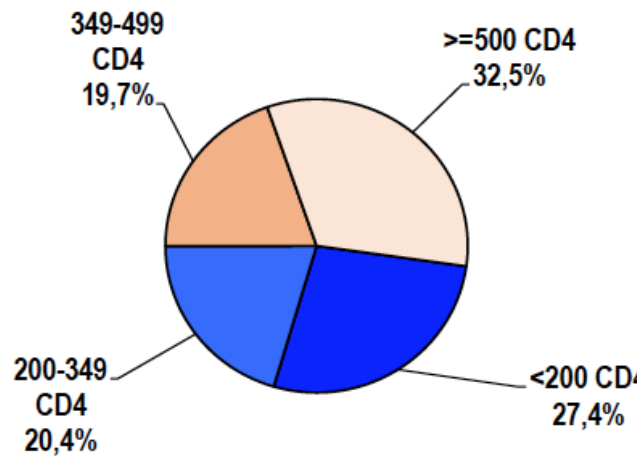
Mujeres (n =520)



Evolución de la epidemia por sexo y vía de contagio

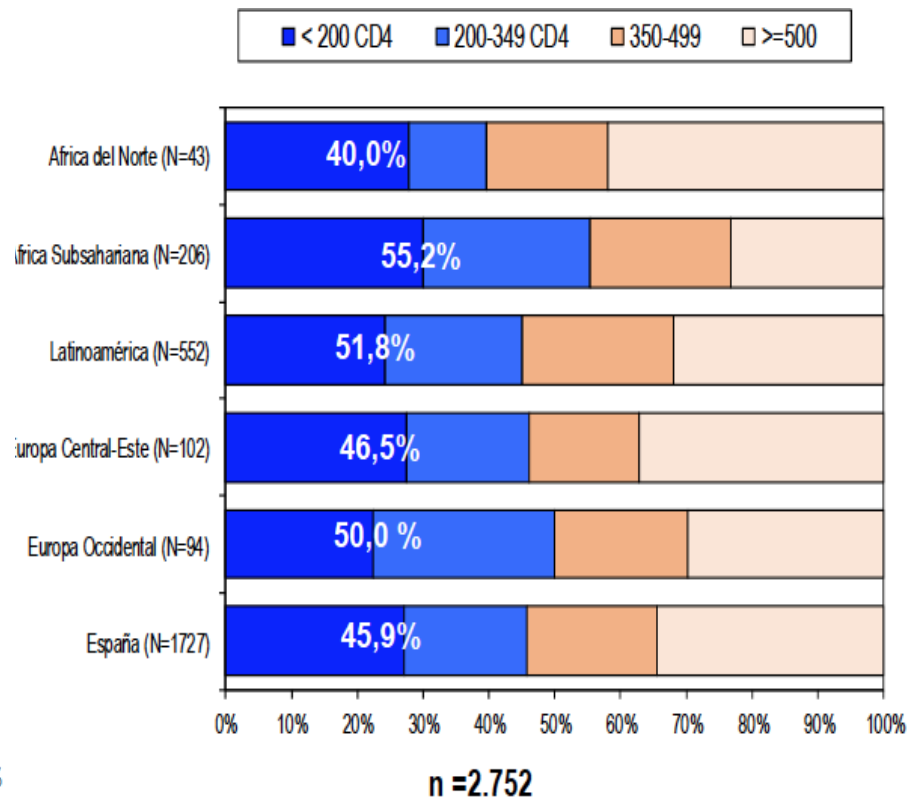
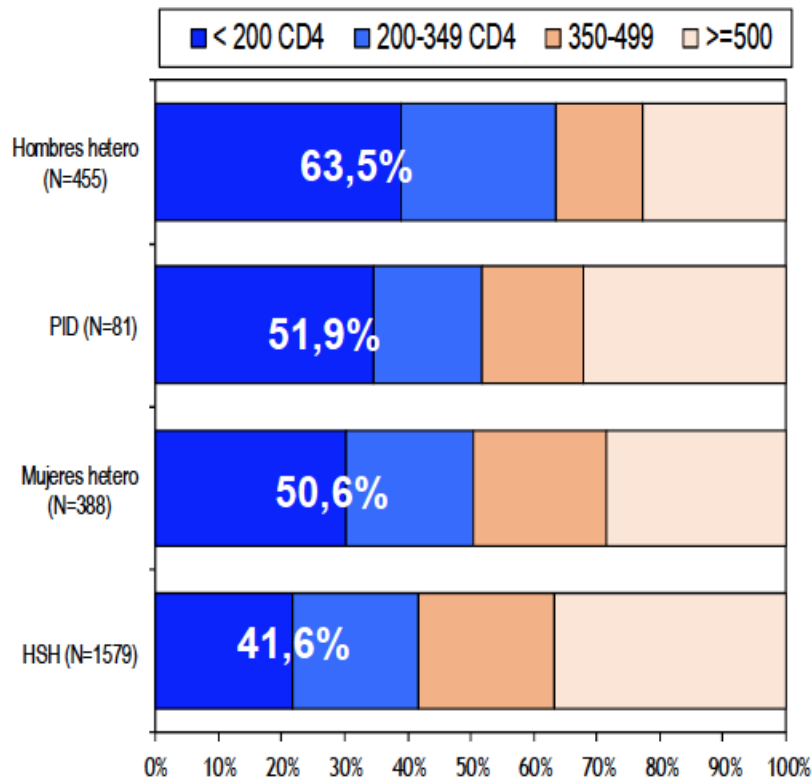


Diagnóstico tardío



n = 2.829

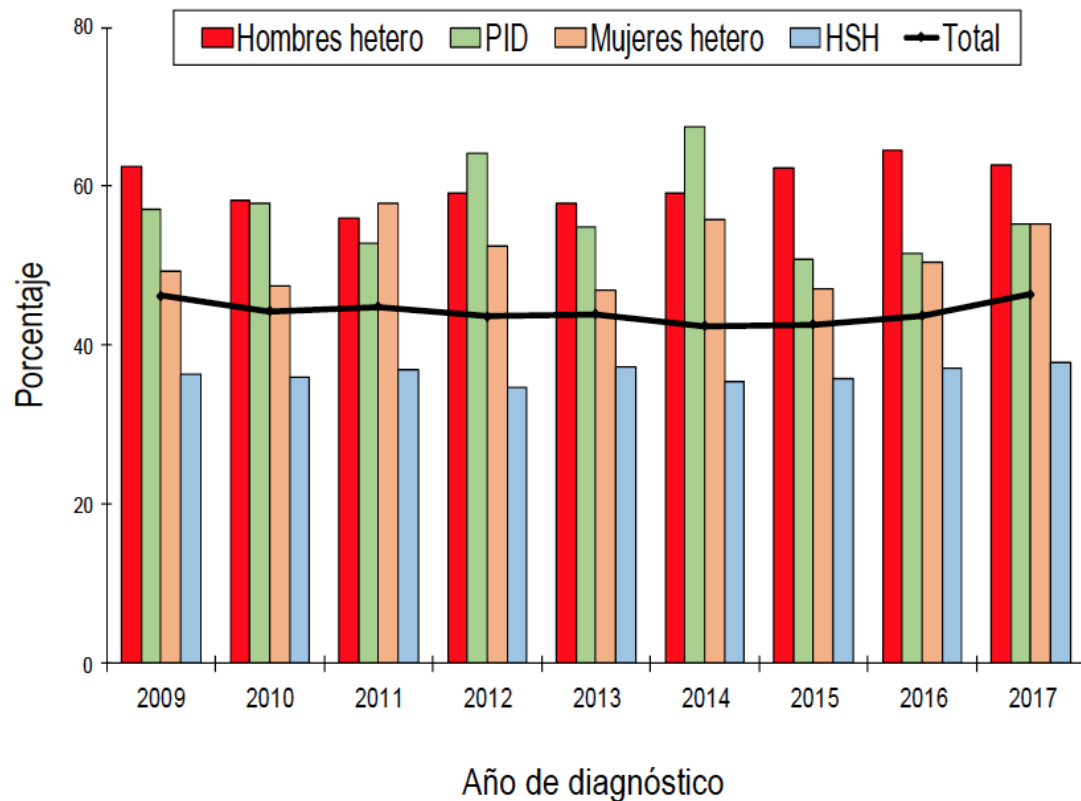
47,8%



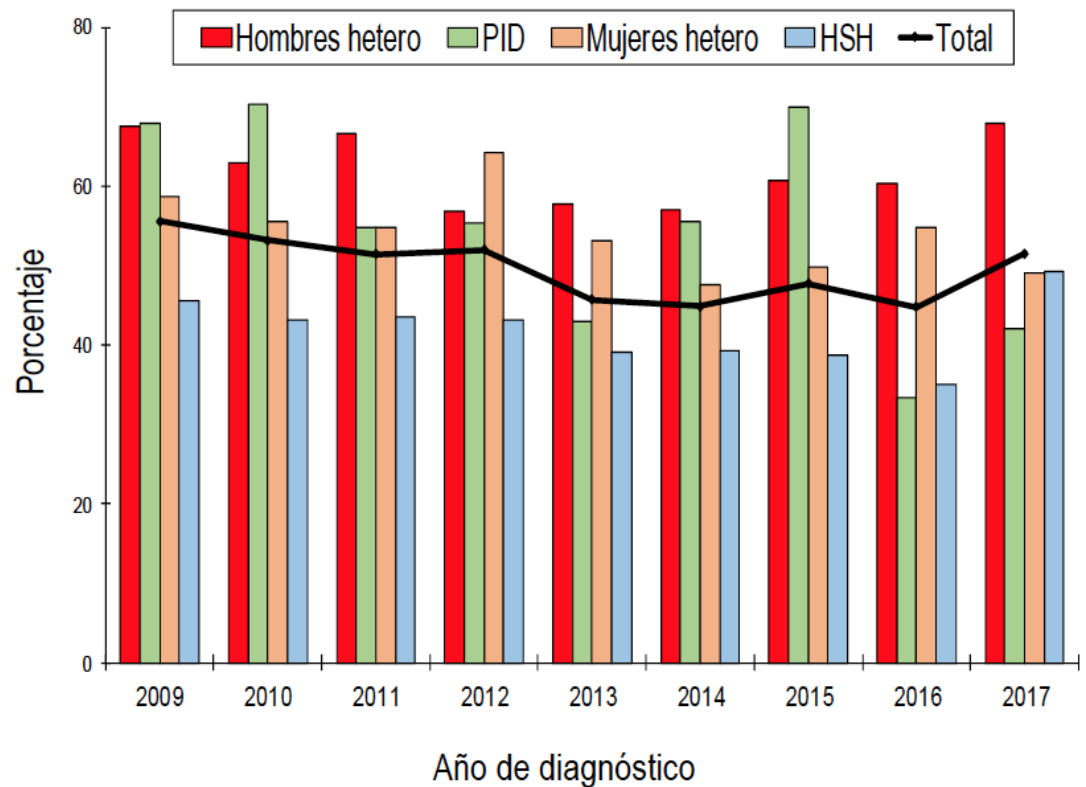
n = 2.752

Evolución del diagnóstico tardío

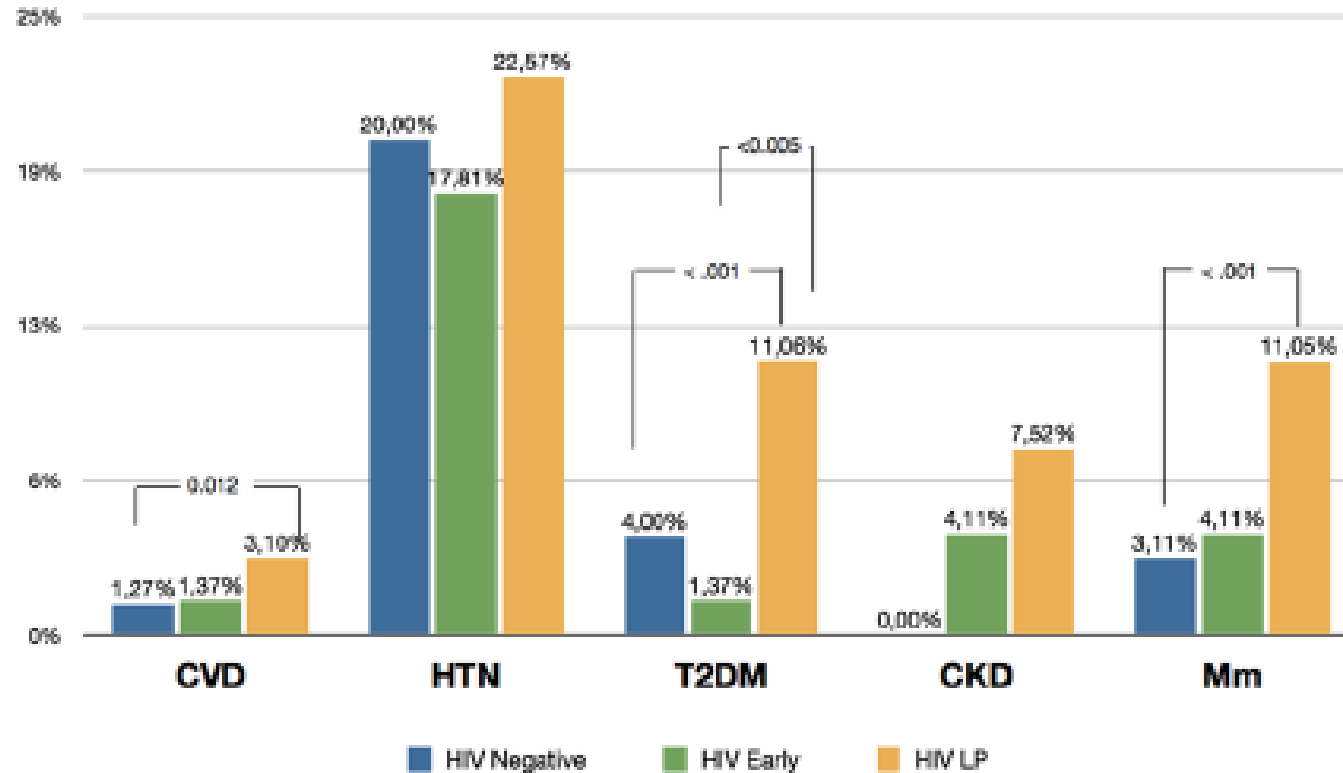
España



Otros países



El diagnóstico tardío se asocia con mayor prevalencia de Co-Morbilidad.



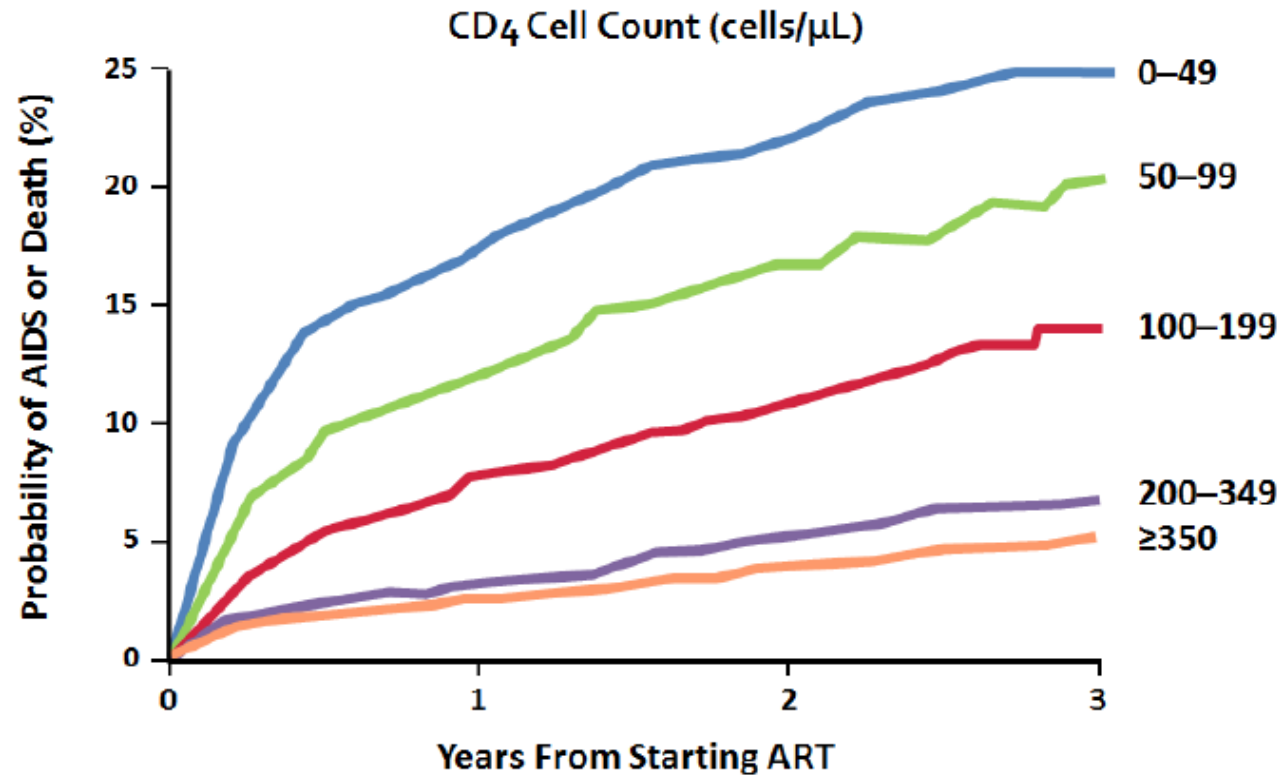
La prevalencia de multimorbilidad fue 4 veces superior en pacientes VIH+ con diagnóstico tardío (LP) en comparación con la población general ($p < 0.001$).

Fig. 1 NICM and MM prevalence distribution across study groups

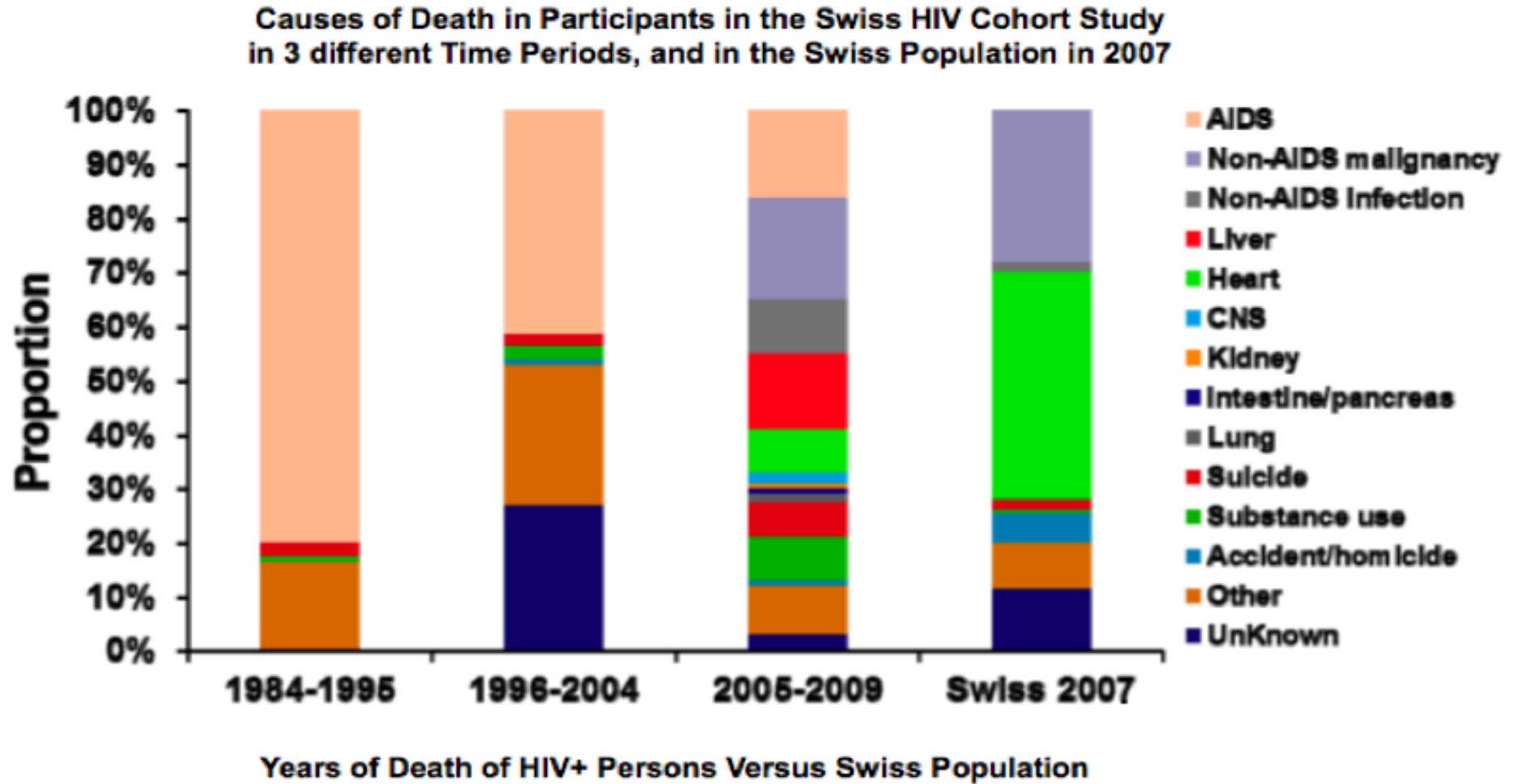
A trend in higher prevalence of any NICM was observed in HIV + LP participants. With regard to MM the difference in prevalence reached significant levels when comparing HIV- and HIV + EP with HIV + LP (respectively $p < 0.001$ and $p < 0.001$), being present in 11% in HIV + LP, 4% in HIV + EP and 3% in HIV-negative controls, respectively

Probabilidad de complicaciones en función de CD4 al inicio del TAR

ART Cohort Collaboration, 13 cohort studies from Europe and North America. Analysis of adult patients starting HAART with a combination of at least three drugs (N=12,574)

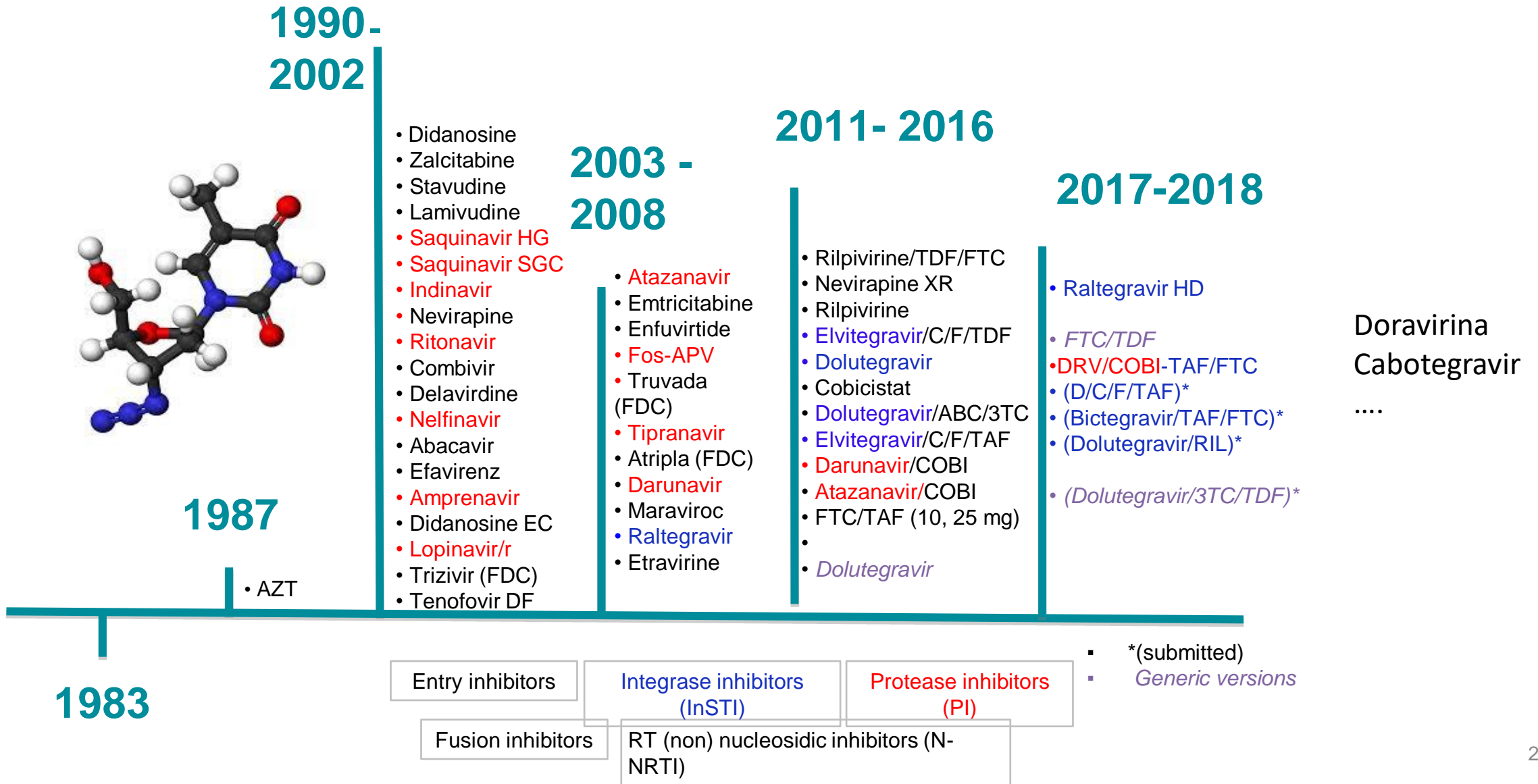


Causas de muerte en población con VIH

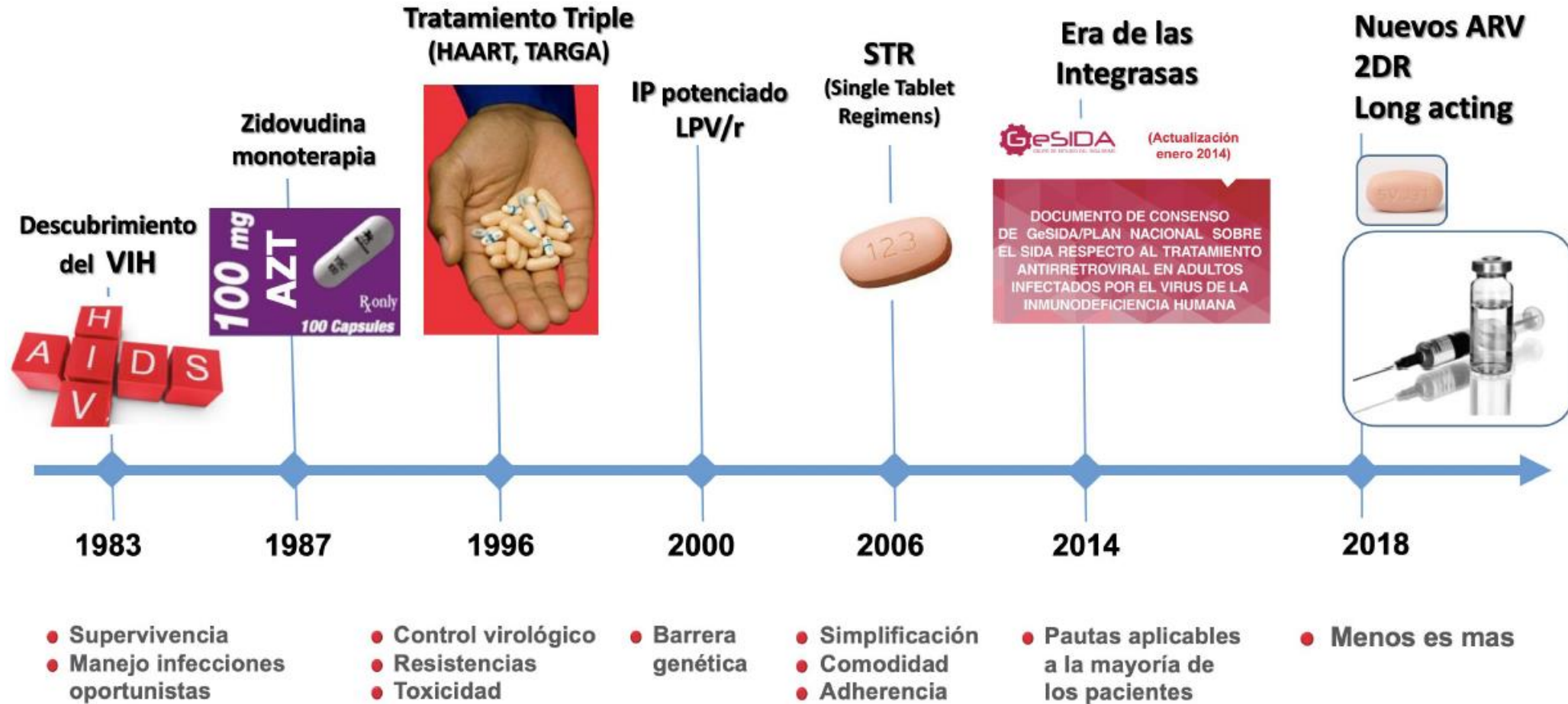


2. Objetivos del TAR

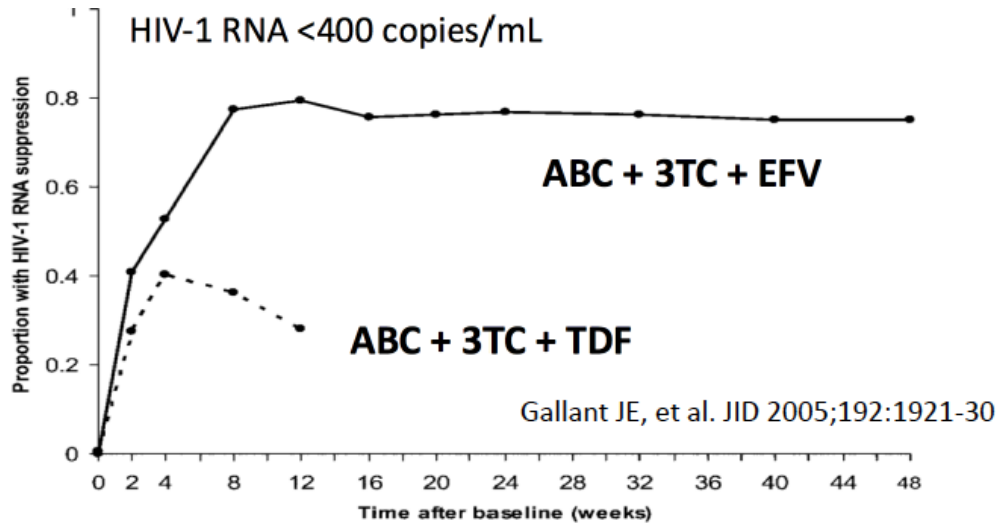
Desarrollo de fármacos frente al VIH aprobados por la FDA



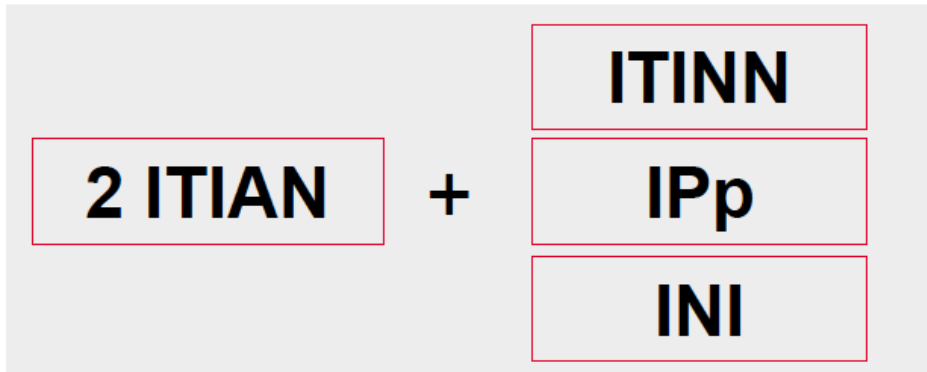
Evolución del TAR



Esquema de TAR óptimo en la mayoría de pacientes: 3 fármacos



- No todas las combinaciones son adecuadas
- 3 ITIAN → régimen subóptimo.



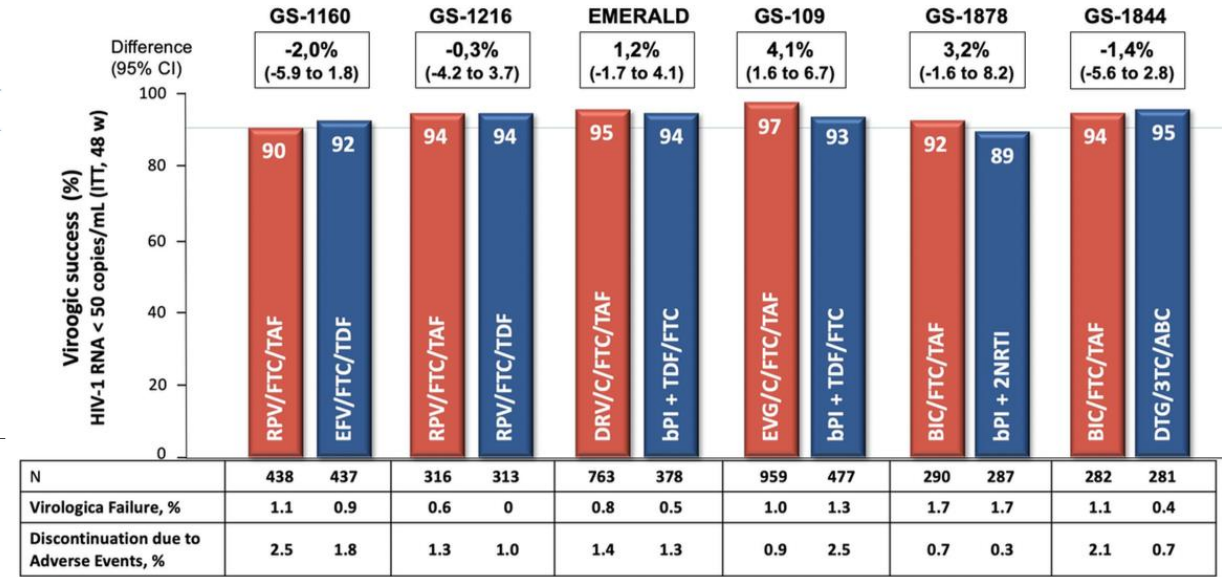
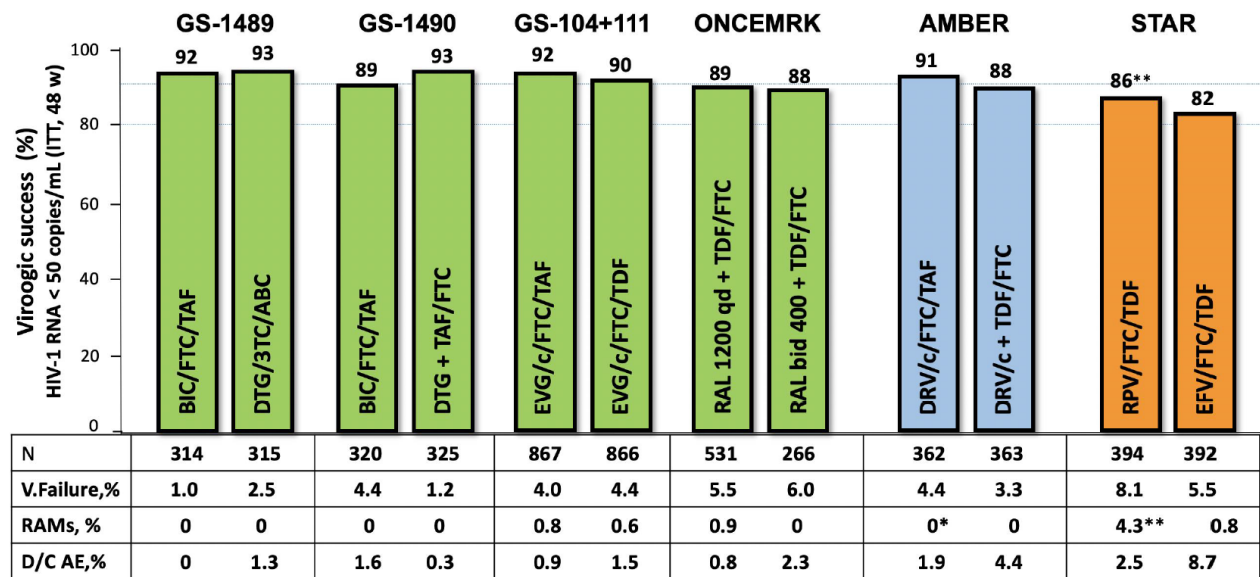
Atripla® TDF/FTC/EFV	Eviplera® TDF/FTC/RPV	Odefsey® TAF/FTC/RPV
Triumeq® ABC/3TC/DTG	Genvoya® TAF/FTC/c/EVG	Symtuza® TAF/FTC/c/DRV
Biktarvy® TAF/FTC/BIC		
Juluca® DTG/RPV		
Delstrigo® TDF/3TC/DOR		

Objetivos del TAR

- Ser eficaz
- Reducir mortalidad
- Reducir morbilidad
- Preservar la inmunidad
- Evitar fracasos virológicos y aparición de resistencias
- Tolerancia



Eficacia terapéutica del TAR en la actualidad



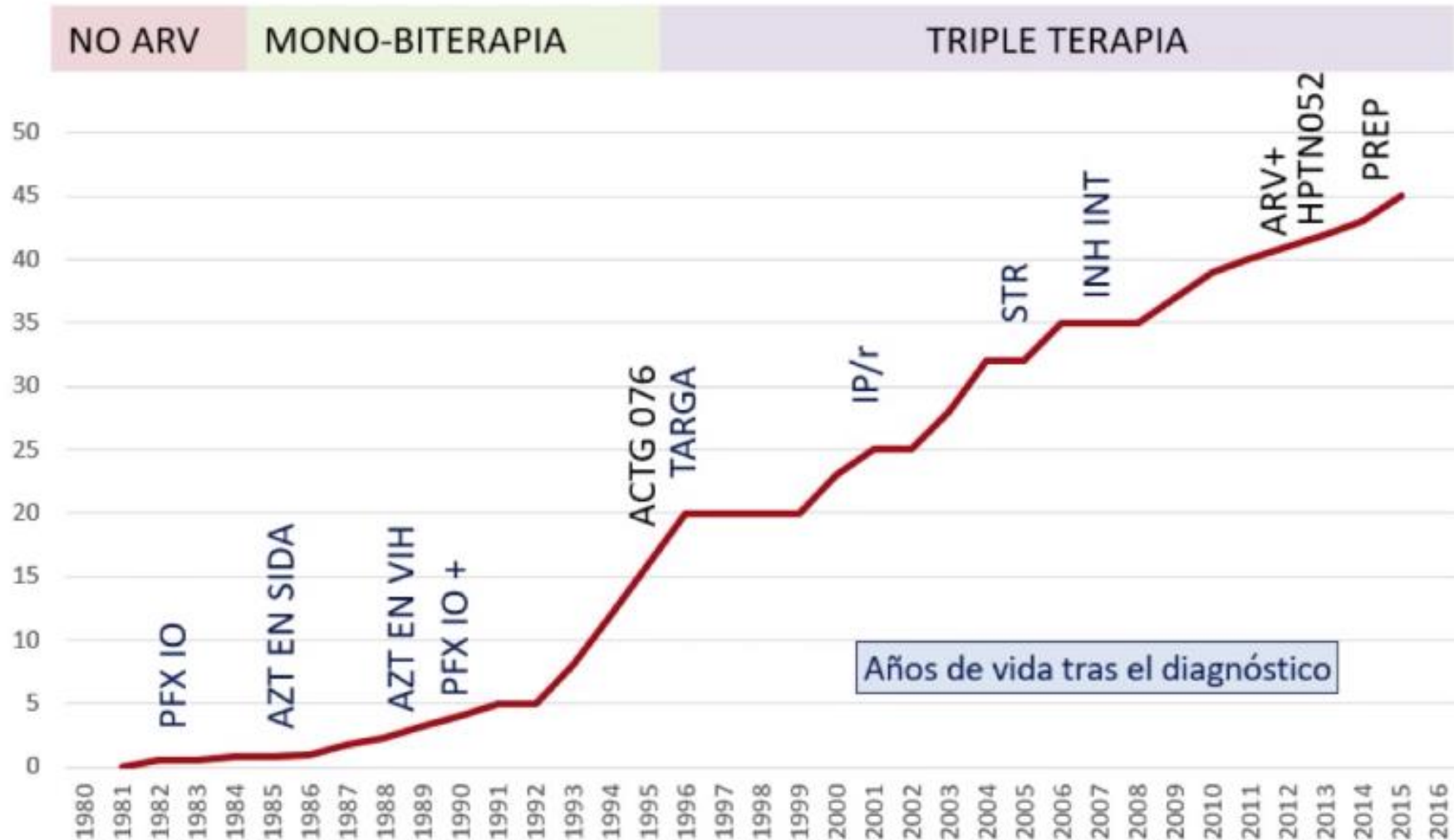
EC *naive* como en *switch* mayoría pacientes supresión virológica:

- ITT 92-93%
- PP 99-100%

Esquemas de TAR 3DR eficacia y seguridad

Otras estrategias...

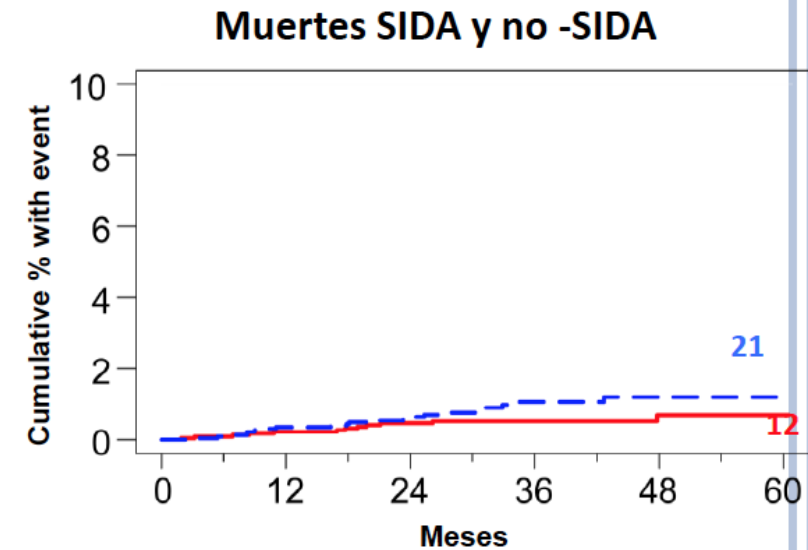
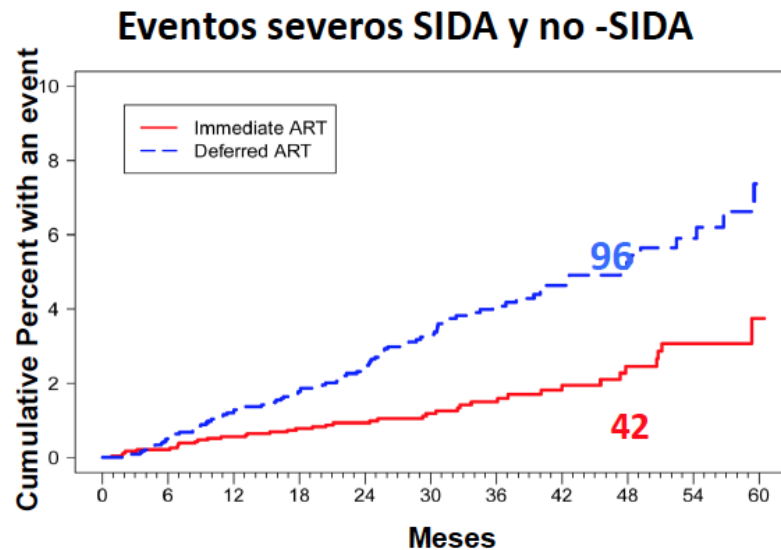
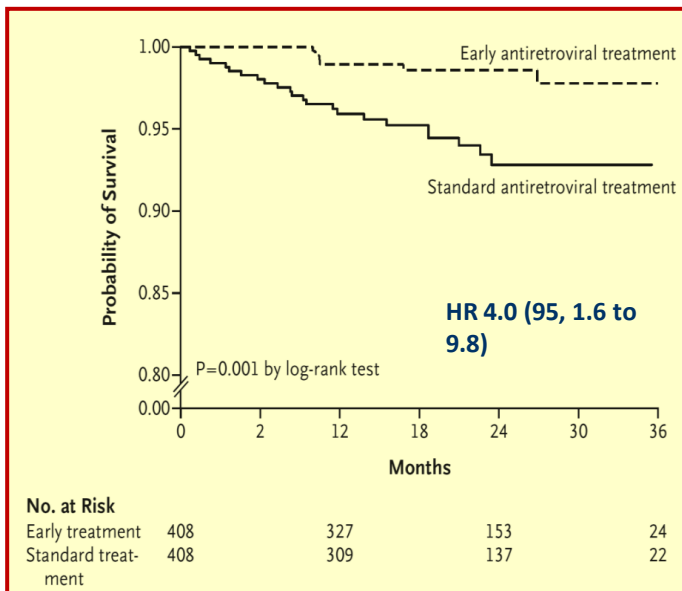
TAR y mortalidad del paciente VIH



El TARV precoz reduce la mortalidad

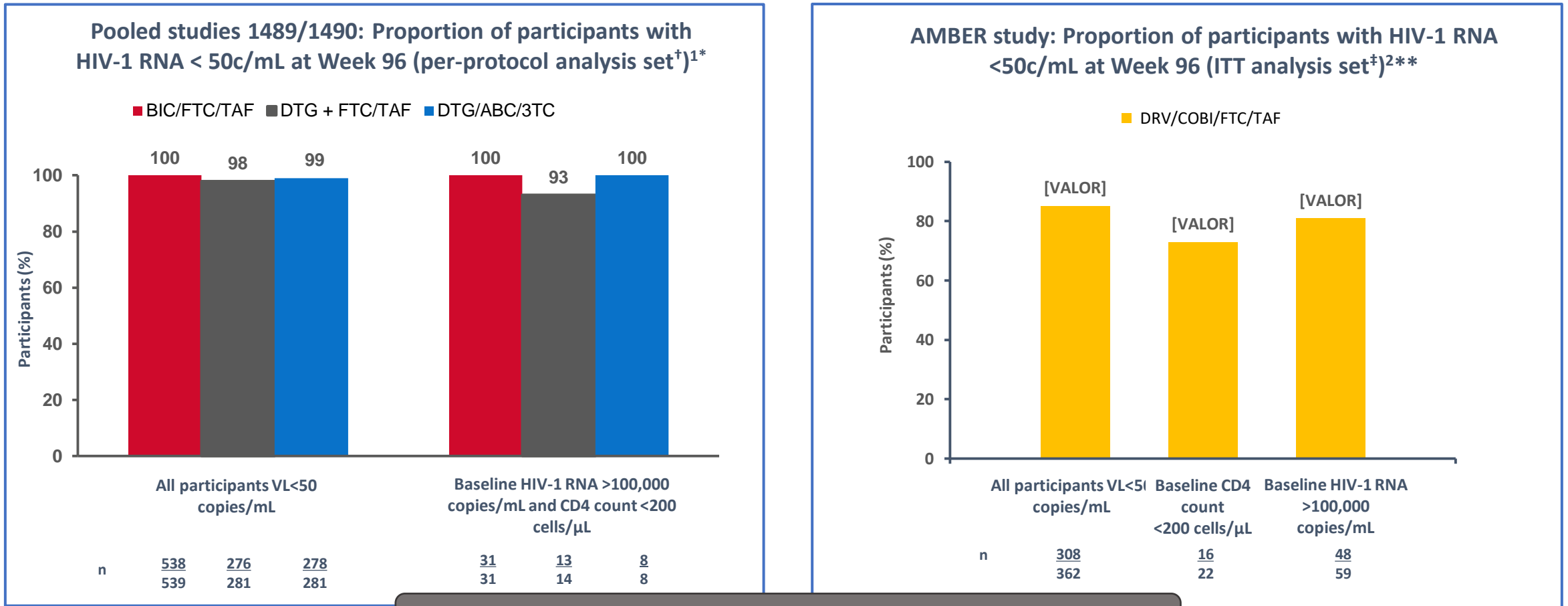


Severe et al. NEJM 2010



Supervivencia

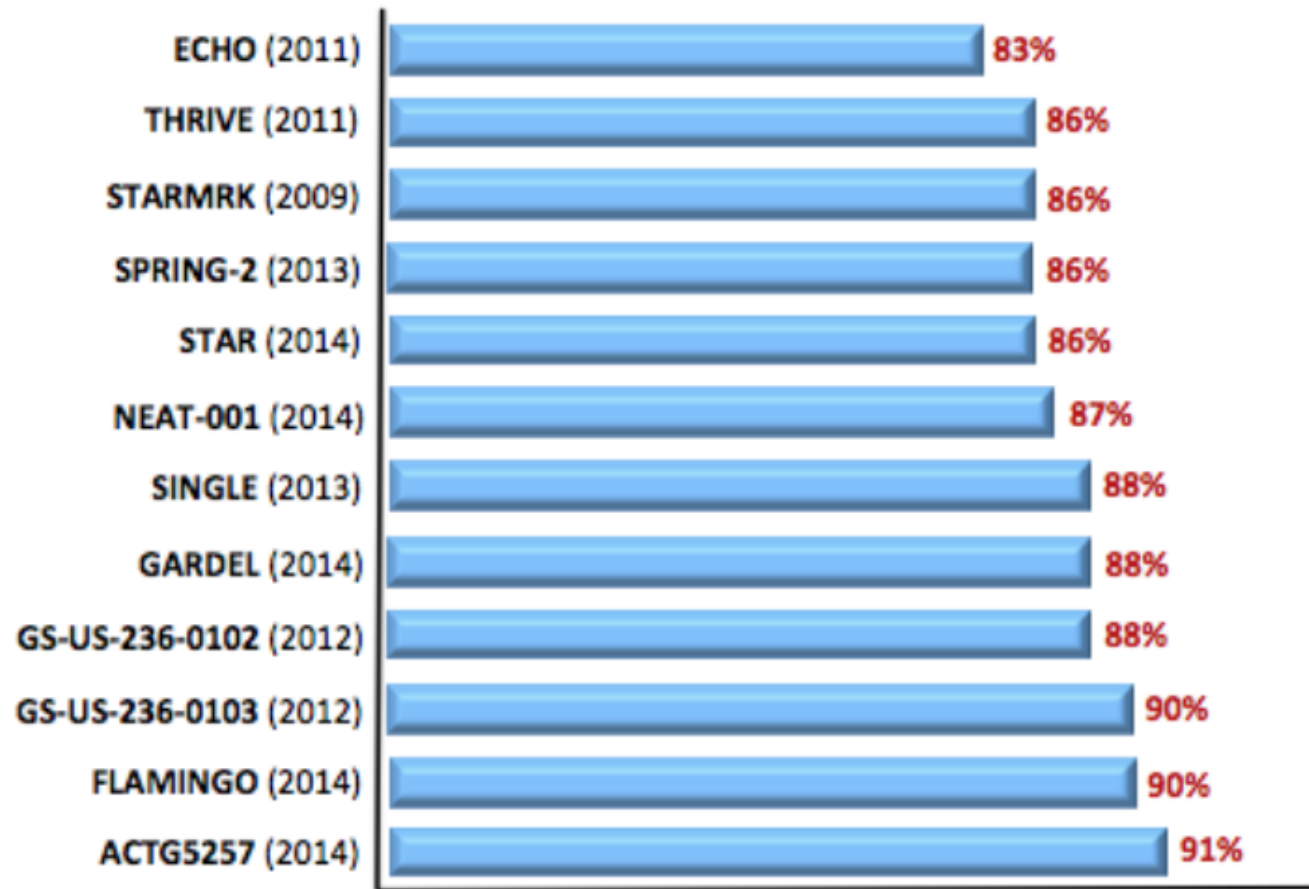
Tasas de eficacia duraderas independientemente de la carga viral o el recuento de CD4 basal



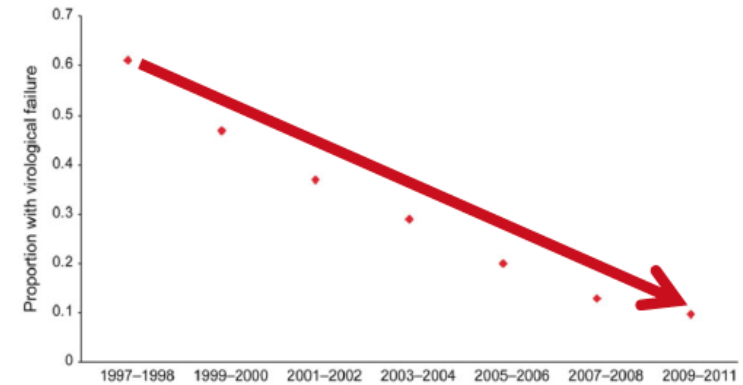
1. Podzamczar D, et al. poster presented at HIV Glasgow 2018 abstract P119; 2. Orkin et al. HIV Glasgow 2018 abstract O212; 3. Gupta S. *Perspect Clin Res* 2018;2:109–12.

Eficacia del TAR en la actualidad

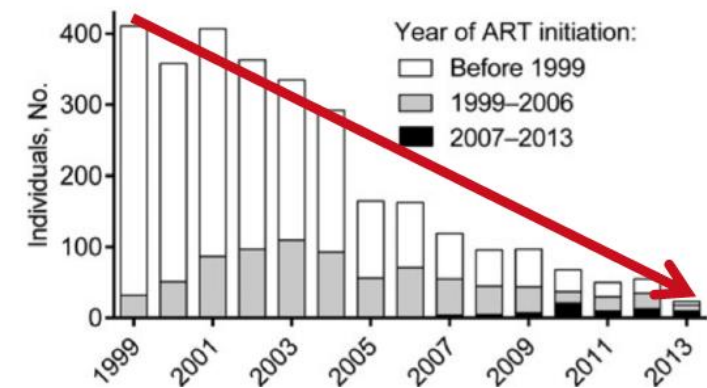
Eficacia virológica a 48 semanas en los últimos ensayos clínicos aleatorizados con regímenes de TAR de 1ª línea



Original del Dr. Lozano F, 2014



Delaugerre C, et al. Clin Infect Dis 2015.



Scherrer AU. Clin Infect Dis 2016.

En los EC recientes: «resistencia cero »

Study	n	Study duration	Resistance-associated mutations
Treatment-naïve PLHIV			
1489	BIC/FTC/TAF	96 weeks	0
	DTG/ABC/3TC		0
1490 ²	BIC/FTC/TAF	96 weeks	0
	DTG + FTC/TAF		0
AMBER	DRV/COBI/FTC/TAF	96 weeks	1
	DRV/COBI/FTC/TDF		1
Virologically-suppressed PLHIV			
1844 ⁴	BIC/FTC/TAF	48 weeks	0
	DTG/ABC/3TC		0
1878 ⁵	BIC/FTC/TAF	48 weeks	0
	SBR (boosted DRV or ATV + 2 NRTIs)		1*
EMERALD ⁶	DRV/COBI/FTC/TAF	48 weeks	0
	Boosted PI + FTC/TAF		0

*One participant in the SBR group on ABC/3TC + DRV + RTV developed emergent resistance (L74V) in reverse transcriptase

1. Wohl DA, *et al.* ID week 2018 abstract LB4; 2. Stellbrink H, *et al.* HIV Glasgow 2018 abstract O211; 3. Orkin C, *et al.* HIV Glasgow 2018 abstract O212; 4. Molina J-M *et al.* *Lancet* 2018;5:e357–e365; 5. Daar ES, *et al.* *Lancet HIV.* 2018;5(7):347–56; 6. Orkin C *et al.* *Lancet HIV* 2018;5:e23–e34.

Discontinuaciones debidas a EA

Study	Population ^{*,†}	Comparator	Time Point	D/C due to AEs (%) B/F/TAF Comparator	
1489 ¹	Naïve (314 vs 315)	DTG/ABC/3TC	96	0	1.6
1490 ²	Naïve (320 vs 325)	DTG+FTC/TAF	96	1.9	1.6
1844 ³	Suppressed (282 vs 281)	DTG/ABC/3TC	48	2.1	0.7
1878 ⁴	Suppressed (290 vs 287)	Boosted PI + 2 NRTIs	48	0.7	0.3
1961 ⁵	Suppressed (234 vs 236)	E/C/F/(TAF or TDF) ATV+RTV + FTC/TDF	48	0	0
1474 ^{6,7}	Suppressed (100)	-	24	0	-

- **B/F/TAF was well tolerated with 0.9% (13/1440) overall discontinuation due to AEs through 96 weeks in ART-naïve adults**
- **No discontinuations due to AEs in 3 studies**
 - 1 study through W96 and 2 studies through W48
- **No B/F/TAF discontinuations due to renal, bone, or hepatic AEs**

1. Wohl D, et al. IDWeek 2018. San Francisco, CA. Oral LB-4
 2. Stellbrink, HJ, et al. HIV Drug Therapy 2018. Glasgow, UK. Oral 211
 3. Molina JM, et al. *Lancet HIV* 2018;5:e357–65.
 4. Daar E, et al. *Lancet HIV* 2018;5:e347–56.

5. Kityo C, et al. CROI 2018. Boston, MA. Poster 500.
 6. Gaur A, et al. CROI 2018. Boston, MA. Poster 844
 7. Cotton M, et al. AIDS 2018. Amsterdam, Netherlands. Oral WEAB0205
 8. Gilead Sciences. Biktarvy US Prescribing Information. February 2018.

3. Pero....qué más le pedimos al TAR actual



Polifarmacia supone un mayor riesgo de efectos adversos

Prevalence of polypharmacy⁵

61%



Of patients <50 years of age, 61% were found to take co-medications (n=1020)

82%



Of patients ≥50 years of age, 82% were found to take co-medications (n=477)

Adapted from Marzolini C, et al. 2011.

Prevalence of potential drug interactions⁵

35%



About 3.5 in 10 patients <50 years of age were found to be at risk of drug interactions (n=1020)

51%



About 5 in 10 patients ≥50 years of age were found to be at risk of drug interactions (n=477)

Adapted from Marzolini C, et al. 2011.

Riesgo para interacciones clínicamente significativas

Study	Year	Setting	N	CSDI	Screening Tool	VL Effect
<i>de Maat</i>	2004	Netherlands (hospital)	115	26%	Liverpool website	N/A
<i>Shah et al</i>	2007	USA (Medicaid)	571	30%	Liverpool website; Micromedex	No VL impact
<i>Miller et al</i>	2007	USA (hospital)	153	41%	DHHS; PI; Micromedex	N/A
<i>Kigen et al</i>	2009	Kenya (hospital)	996	34%	Liverpool website	N/A
<i>Marzolini et al</i>	2009	Switzerland (SHCS)	1497	40%	Liverpool website	N/A
<i>Evans-Jones et al</i>	2009	UK (hospital)	159	27%	Liverpool website	N/A
<i>Patel et al</i>	2011	USA	190	34%	Lex-interact	N/A
<i>Cordova et al</i>	2013	Argentina	217	32%	Liverpool website	No VL impact
<i>Seden K et al</i>	2013	Uganda	2000	19%	Liverpool website	N/A

Interacciones clínicamente significativas 19-41%

Interacciones farmacológicas: herramientas para prevenir las interacciones farmacológicas



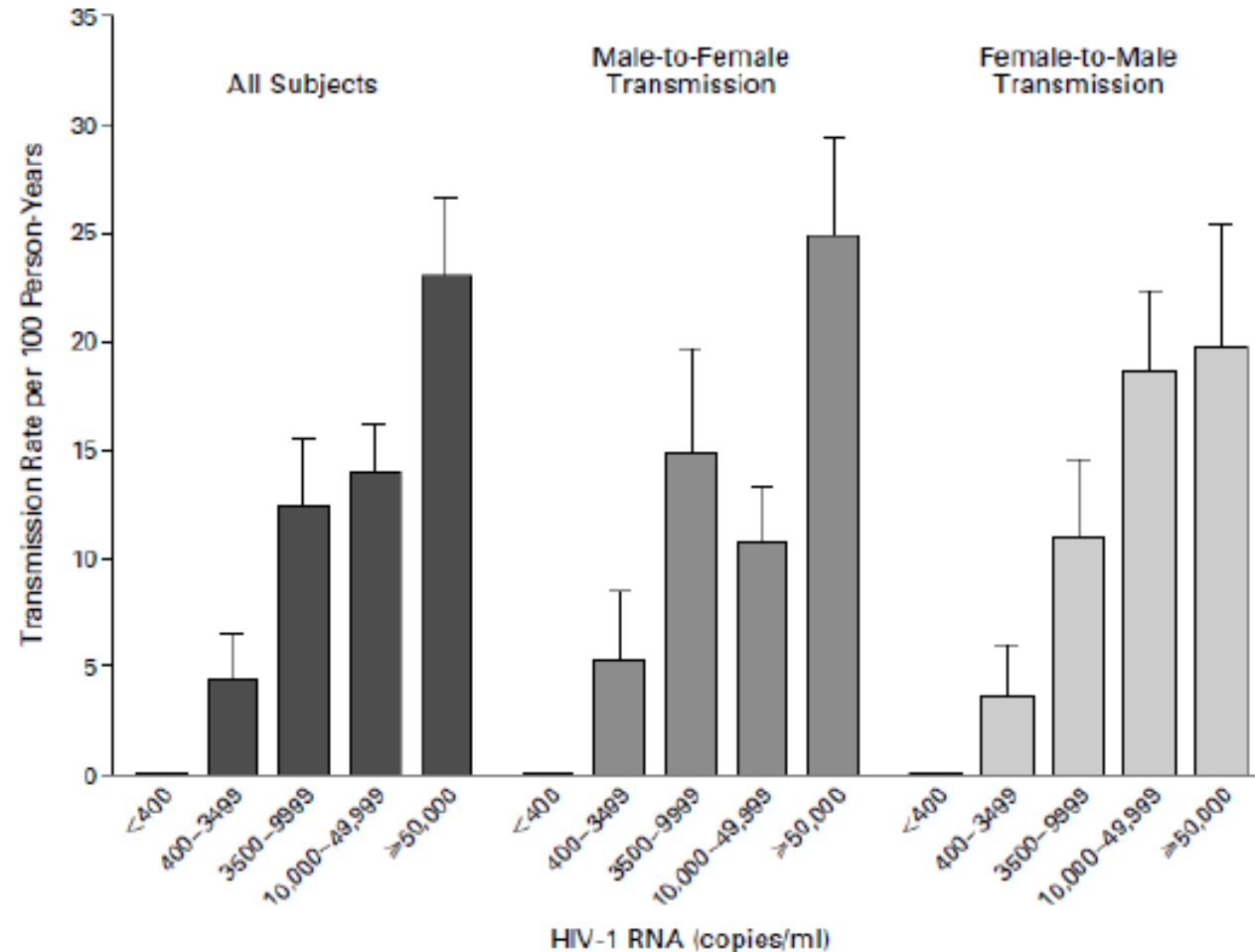
A large, detailed drug interaction chart. The chart has multiple columns and rows, with cells containing drug names and interaction status indicators (e.g., 'No interaction', 'Major interaction'). The chart is color-coded with green and orange cells.



Interacciones del TAR

	BIC/FTC/TAF	DOR	DRV/c	DTG	EVG/c/FTC/TAF	RAL	RPV
Alprazolam	◆	◆	■	◆	■	◆	◆
Amiodarone	■	◆	●	◆	●	◆	■
Amlodipine	◆	◆	■	◆	■	◆	◆
Aspirin (Analgesic)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Atorvastatin	◆	◆	■	◆	■	◆	◆
Candesartan	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Heparin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ibuprofen	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Levofloxacin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	■
Methadone	◆	◆	▲	◆	◆	◆	■
Omeprazole	◆	◆	◆	◆	◆	◆	●

Transmisión del VIH en relación con la carga viral



Quinn et al, *NEJM* 2000

- N=415 serodiscordant couples from 4 US states and Puerto Rico
- 90 HIV seroconversions over 30 mths FU
- none with VL < 1500 cp/ml

El inicio temprano del TAR se asocia con un riesgo reducido de transmisión del VIH

- Las Guías recomiendan el inicio temprano del TAR¹⁻⁵ ya que ha demostrado reducir:



Sexual transmission in heterosexual or MSM intercourse



Mother-to-child transmission



Transmission through intravenous drug use

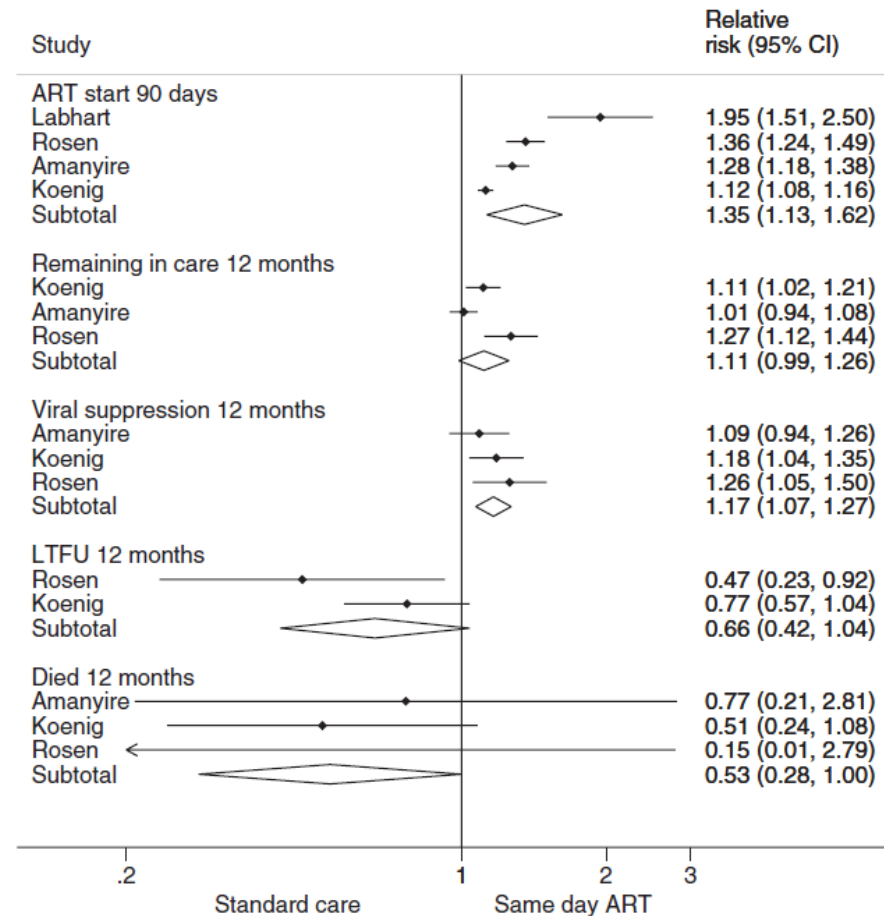
- HTPN052 1763 parejas serodiscordantes de nueve países durante 5 años con reducción del riesgo en 96% con terapia precoz vs diferida⁶.
- PARTNERS confirma indetectable=no transmisible en parejas heterosexuales y HSH^{7,8}

El inicio del TAR en el mismo día que el diagnóstico de VIH tiene múltiples beneficios para los pacientes

• In a meta-analysis of four randomised controlled trials (~13,400 patients), initiation of therapy on the same day as HIV diagnosis was associated with:

- Increased viral suppression at 12 months
 - RR: 1.17 (95% CI 0.99–1.26)
- Increased retention in care at 12 months
 - RR: 1.11 (95% CI 1.13–1.62)
- Trend to reduce mortality
 - RR: 0.53 (95% CI 0.24–1.08)
- Trend to reduce loss to follow-up at 12 months
 - RR: 0.66 (95% CI 0.42–1.04)

Outcomes from randomised trials comparing same day ART start vs standard of care



Las directrices internacionales recomiendan el inicio rápido de TAR siempre que sea posible

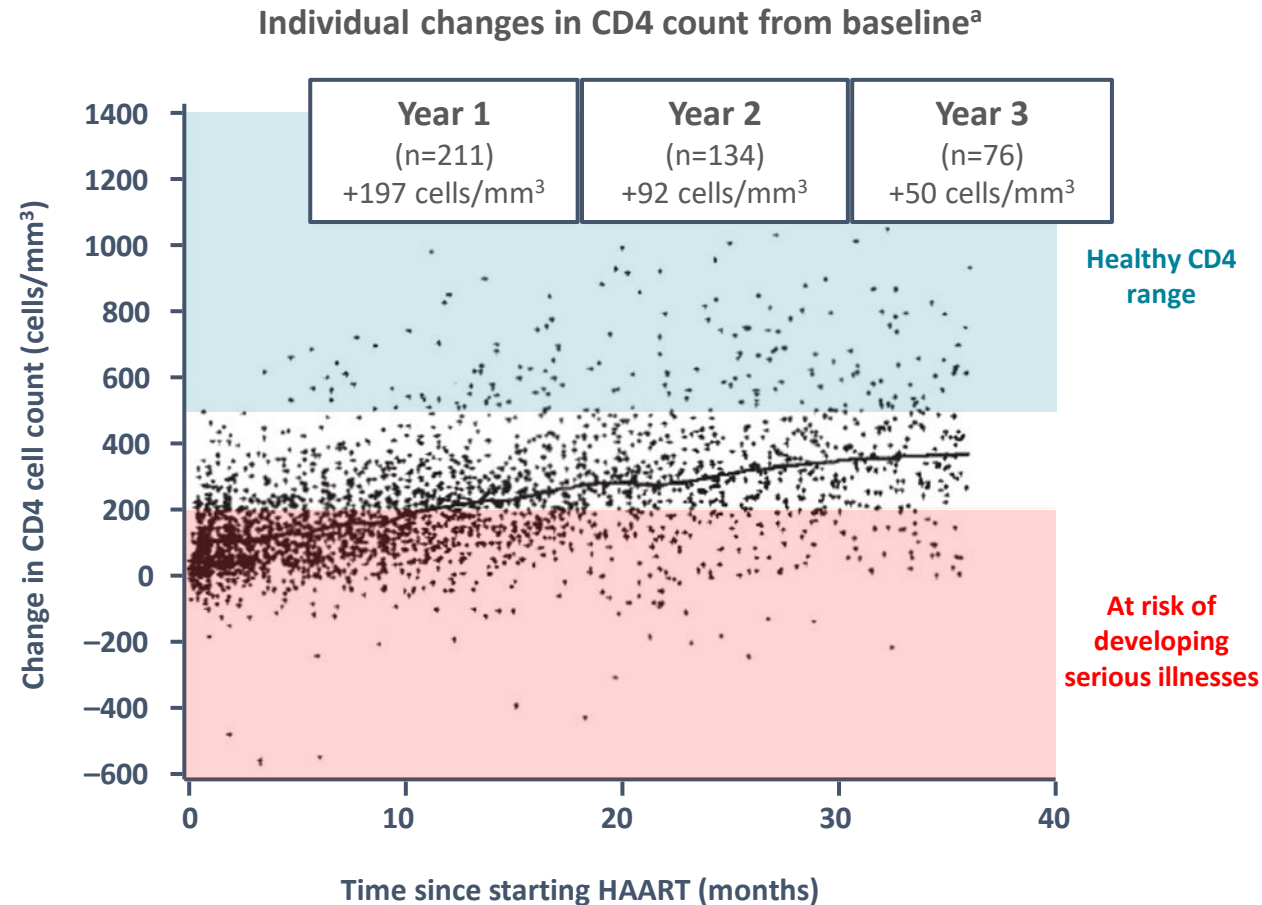
Guideline	Recommendations
<p>EACS¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immediate • Ac • Né • CD • Se • Ag • Pr <p>IAS-USA⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immediate • The follo • Pregnancy • AIDS-defining conditions, including HIV-associated dementia and AIDS-associated malignancies • Acute opportunistic infections 	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-bottom: 10px;"> <p style="text-align: center;">Recomendaciones</p> <p>Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por VIH-1¹ (A-I)</p> <p>El TAR debe iniciarse tan pronto como sea posible tras el diagnóstico² (A-III)</p> </div> <p>D¹ Se consideran como excepción los pacientes que mantienen carga viral indetectable de forma mantenida sin TAR (controladores de élite). En este caso no existe información que permita valorar el efecto beneficioso del TAR, por lo que no se puede establecer una recomendación de tratamiento.</p> <p>² La disposición y la motivación del paciente es un factor crítico a la hora de tomar la decisión de empezarlo. Es importante hacer una valoración individualizada del momento de inicio del TAR y de los FAR que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones</p> <p>V</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rapid start (including same day as diagnosis) ART, unless the patient is not ready to commit to starting therapy

1. EACS Society. Guidelines, Version 9.1, October 2018 [online]. Available at: http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf. Last accessed: December 2018; 2. DHHS guidelines [online]. Available at: aidsinfo.nih.gov/guidelines. Last accessed: Dec 2018; 3. WHO. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Available at: apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255884/9789241550062-eng.pdf;jsessionid=653173779EF17A65E9F759F03AB1827D?sequence=1. Last accessed: July 2018; 4. Saag M et al. *JAMA* 2018;320:379–96; 5. IAS-USA Guidelines. Available at: <https://www.iasusa.org/content/antiretroviral-drugs-treatment-and-prevention-hiv-infection-adults-2018-recommendations>. Last accessed: Dec 2018; 6. GeSIDA. Documento de Consenso del GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al Tratamiento antirretroviral en Adultos Infeccionados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. (Actualización enero 2019).

Efectos a largo plazo del TARGA en la recuperación inmune

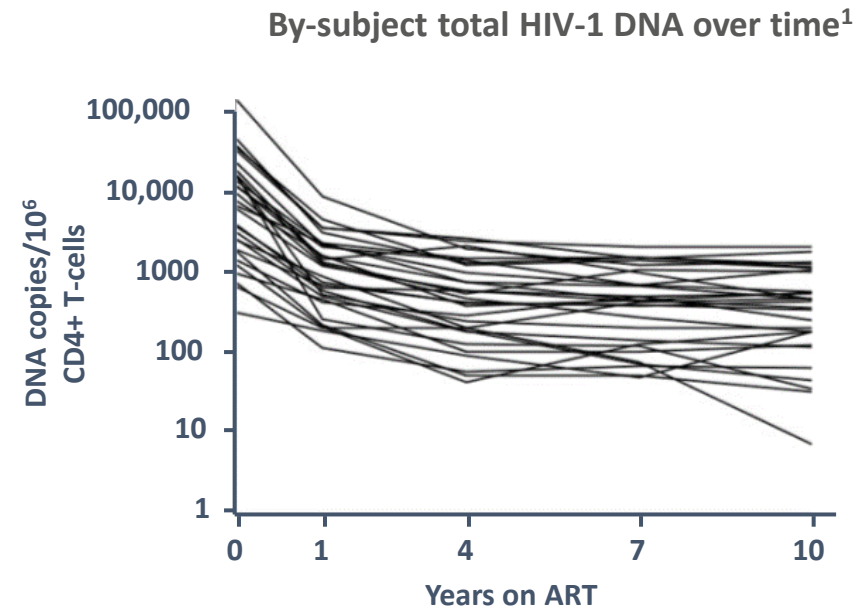
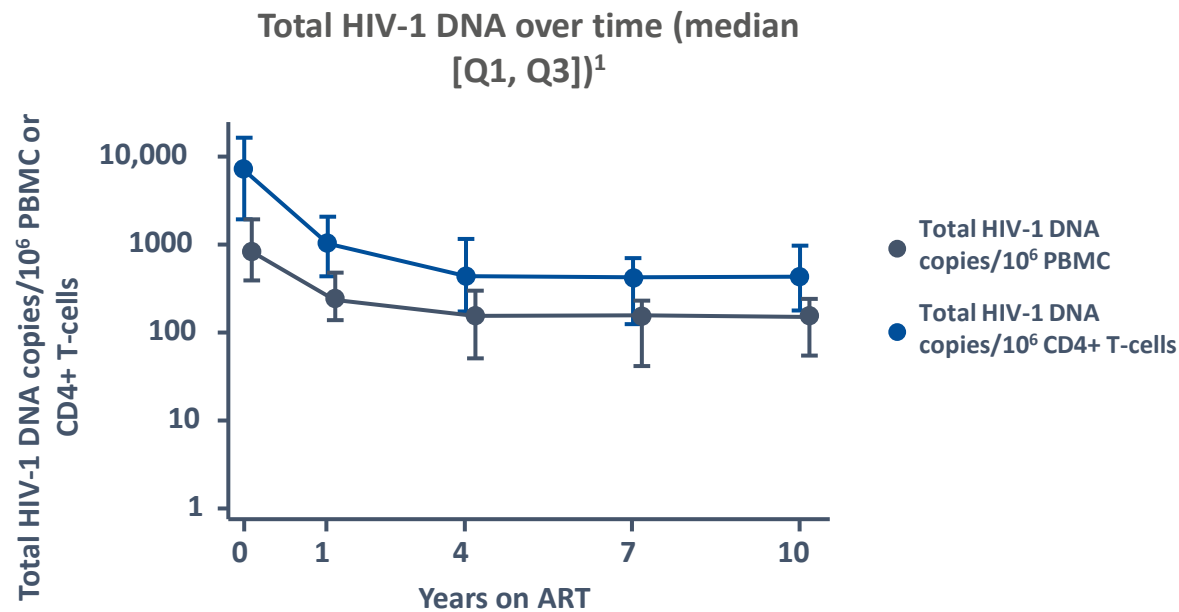
Mediana de seguimiento de 237 pacientes VIH naïve que comienzan TARG con CV VIH <500 copies/mL por periodos prolongados¹

- CD4 aumentaron rápidamente para la mayoría de pacientes en primer mes, después es más lento. Tras 2 años de TARGA, niveles de CD4:
 - Incremento de 319 (range -224–1546) cells/mm³
 - CD4 >500 cells/mm³ en 40% de los participantes
- Diversos factores tienen un impacto positivo o negativo en la recuperación de CD4²:
 - ✓ Baja proporción células entre LT CD4.
 - ✓ Replicación viral persistente.
 - ✓ Activación inmune.
 - ✓ Traslocación bacteriana.
 - ✓ Edad avanzada.
 - ✓ Coinfección VHC.
 - ✓ Nadir de CD4 pre tratamiento.



TARGA se asocia a una reducción del reservorio

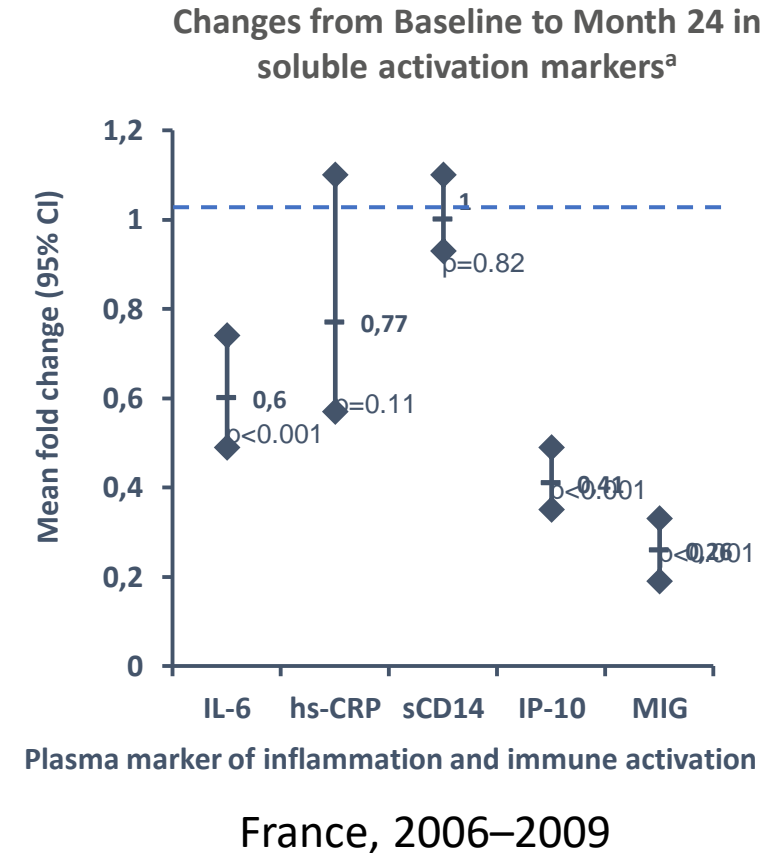
- El TARGA demostró una reducción del reservorio en los primeros 5 años, seguido de estabilización¹.
- El inicio precoz del TARGA se asoció a disminución del reservorio en los primeros 8 meses de tratamiento, lo que refuerza el inicio del TAR tan pronto como sea posible².



TAR TT se asocia a reducción mantenida de marcadores de activación inmune

Impacto en marcadores de activación inmune e inflamación en pacientes VIH naïve (n=139) que inician TARGA:^{1,2}

- CD4 aumentan en 216 mm³.
- CD4/CD8 ratio se incrementa en 0.42.
- IL-6, IP-10 y niveles de MIG se incrementaron significativamente, similar a controles no VIH.
- Valores basales de marcadores fueron más altos en VIH que en controles².
- No cambios en niveles de sCD14.
- PCR-hs disminuyó 23%, pero fue estadísticamente significativo^{*2}



* No comparison available for hs-CRP; ^a Adapted from Hattab S, et al, 2014.

cART, combination antiretroviral therapy; hs-CRP, highly sensitive C-reactive protein; IL-6, interleukin 6; sCD14, soluble cluster of differentiation 14; IP-10, interferon gamma-induced protein 10; MIG, monokine induced by interferon- γ .

1. Hattab S, et al. *BMC Infect Dis* 2014;14:122; 2. Hattab S. *Immunology* 2014; available at: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01069303>. Last accessed September 2018.

Reflexiones

- Seguimos diagnosticando un número considerable de nuevos pacientes en nuestro medio:
 - HSH
 - Diagnóstico tardío en casi 50%, sobre todo hombres HTX e inmigrantes
- Supervivencia del paciente VIH se ha incrementado siendo similar a la de población general:
 - Comorbilidades
- Máxima eficacia virológica: CV <50 copias/mL en más del 90% de los pacientes.
- fracasos virológico excepcionales y sin selección de resistencias prácticamente.
- Excelente tolerancia con suspensiones por EA <5% a 48 semanas.
- Comodidad de administración con pocas dosis, comprimidos y requerimientos nutricionales.
- Disponemos de fármacos con pocas interacciones.
- El TAR precoz se asocia con una reducción de la transmisión de la infección.



Gracias por vuestra atención