

Curso EVES 24 de octubre de 2013



MUJER Y VIH

M^a José Galindo Puerto

Unidad de Enfermedades Infecciosas

Hospital Clínico Universitario de Valencia



¿Realmente es un tema importante?

Vamos a las guías



Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados

10. TAR en la mujer, el embarazo y prevención de la transmisión materno fetal

TAR, mujer, gestación y transmisión materno-fetal	131
Consideraciones especiales del TAR en la mujer	132
Diferencias en efectos adversos	132
Mujer fértil: Interacciones TAR y anticonceptivos hormonales	133
Recomendaciones TAR en mujeres	133
TAR en el embarazo y prevención de transmisión materno-fetal	134
Recomendaciones TAR en gestación	135
Referencias bibliográficas	136

Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2012)

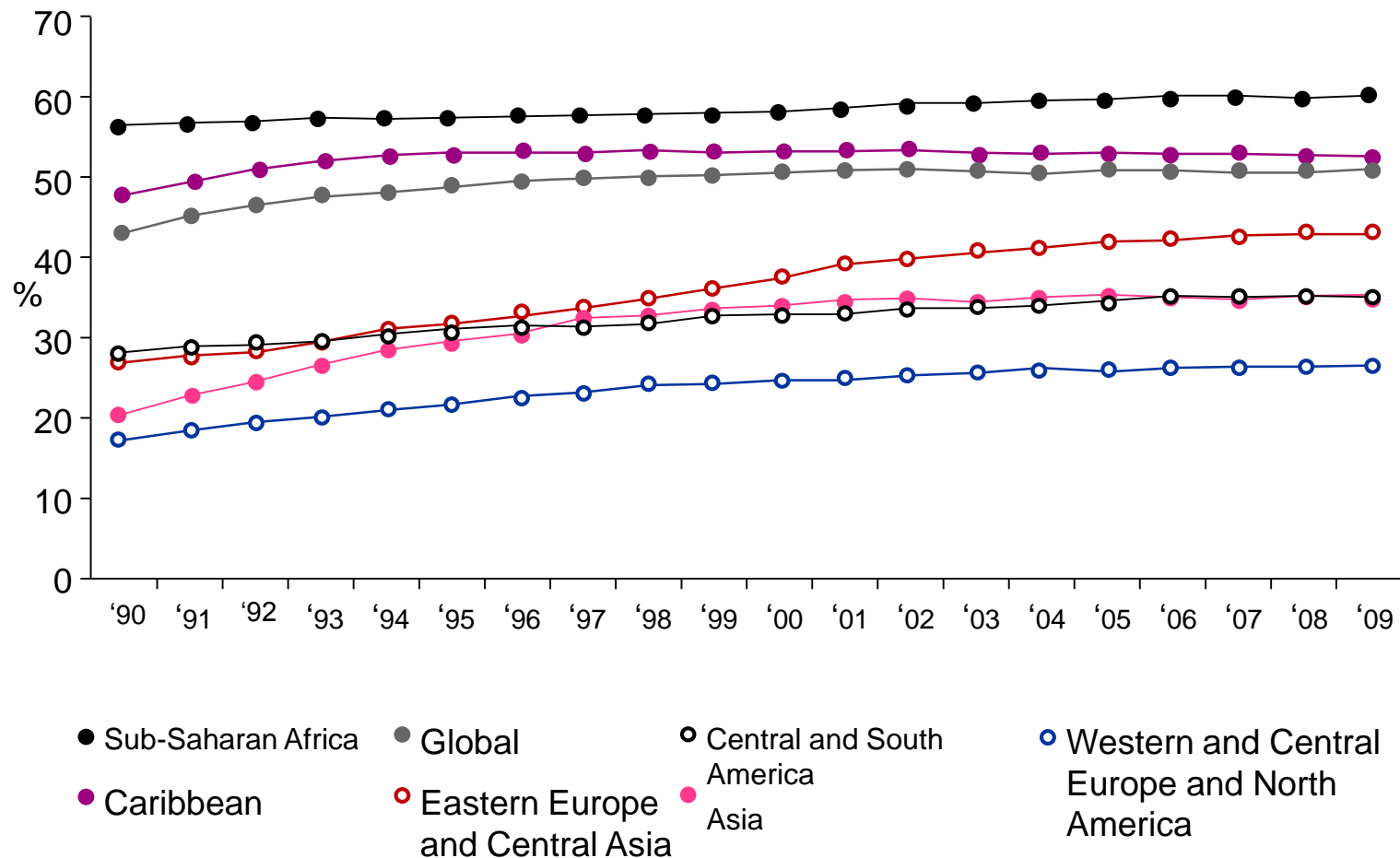
Recomendaciones sobre TAR en mujeres

- El inicio y los objetivos del TAR son los mismos en las mujeres que en los hombres (A-III)
- La mayor incidencia de exantema y hepatotoxicidad por NVP condicionan modificaciones en su uso en mujeres (CD4<250 células/ μ L) (A-II)
- La prescripción de antirretrovirales debe tener en cuenta el uso actual o planificado de anticonceptivos. Los contraceptivos hormonales interaccionan con muchos fármacos antirretrovirales por lo que deben ser sustituidos o complementados por otros métodos anticonceptivos (A-III)

Si el número importa...



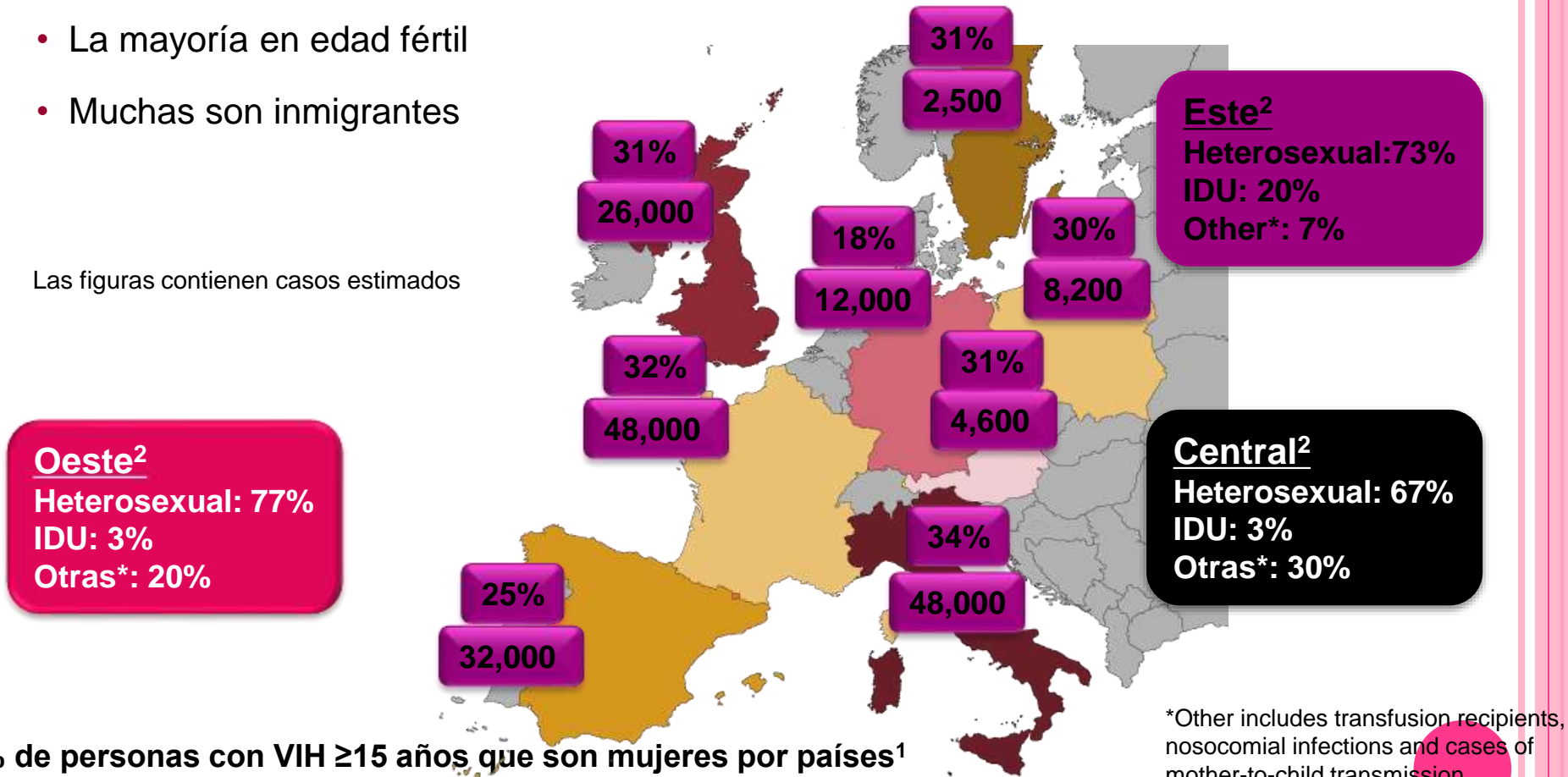
EL PORCENTAJE DE MUJERES CON VIH VARÍA EN LAS DISTINTAS REGIONES DEL MUNDO



EPIDEMIOLOGÍA DE LAS MUJERES CON INFECCIÓN POR VIH EN EUROPA EN 2009

- La mayoría en edad fértil
- Muchas son inmigrantes

Las figuras contienen casos estimados



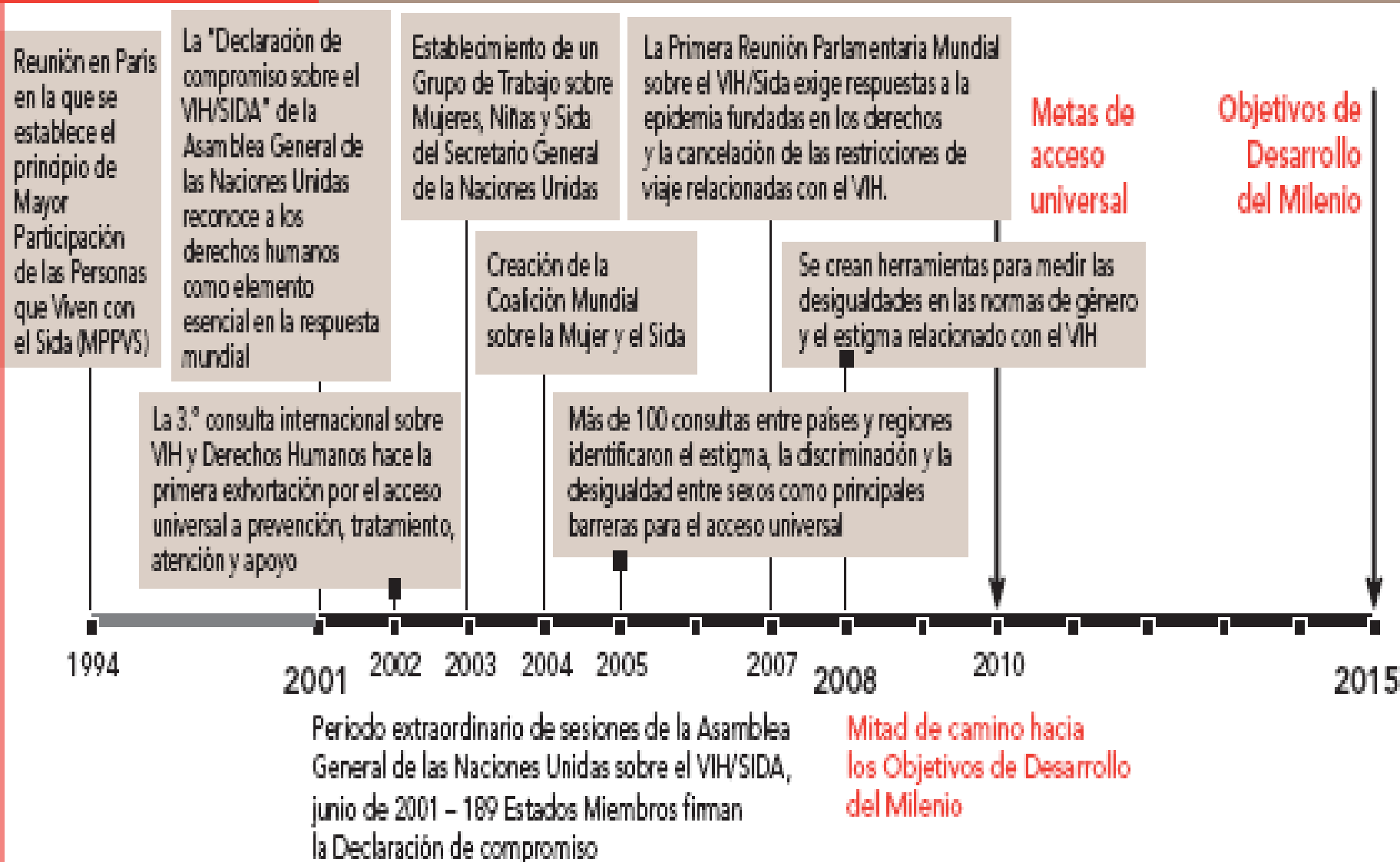
*Other includes transfusion recipients, nosocomial infections and cases of mother-to-child transmission.

% de personas con VIH ≥15 años que son mujeres por países¹

1. Adapted from UNAIDS report. Available at http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_full_en.pdf. Accessed June 2012. 2. Adapted from HIV/AIDS Surveillance in Europe 2010. Available at: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/111129_SUR_Annual_HIV_Report.pdf. Accessed June 2012. 3. Thorne C, et al. AIDS Care. 1996;8:33–42. 4. Del Amo J, et al. Eur J Public Health 2010;21:620–626.

FIGURA 3.1

Eventos seleccionados relacionados con los factores sociales determinantes de la epidemia del VIH



¿por qué mujer y VIH?



¿POR QUÉ MUJER Y VIH?

- Las mujeres son más vulnerables al VIH
- Pocos datos en relación al TAR, aunque cada vez son más
- Aspectos específicos de género:
 - Embarazo: Trasmisión vertical,
 - Anticoncepcion
 - Ginecologia: CA de cervix: CDC→3
 - Menopausia
 - Desigualdad social y económica
 - Violencia de género
 - Mayor estigma y depresión
- Barreras al acceso sanitario

**¿Qué nos puede preocupar
en las mujeres?**

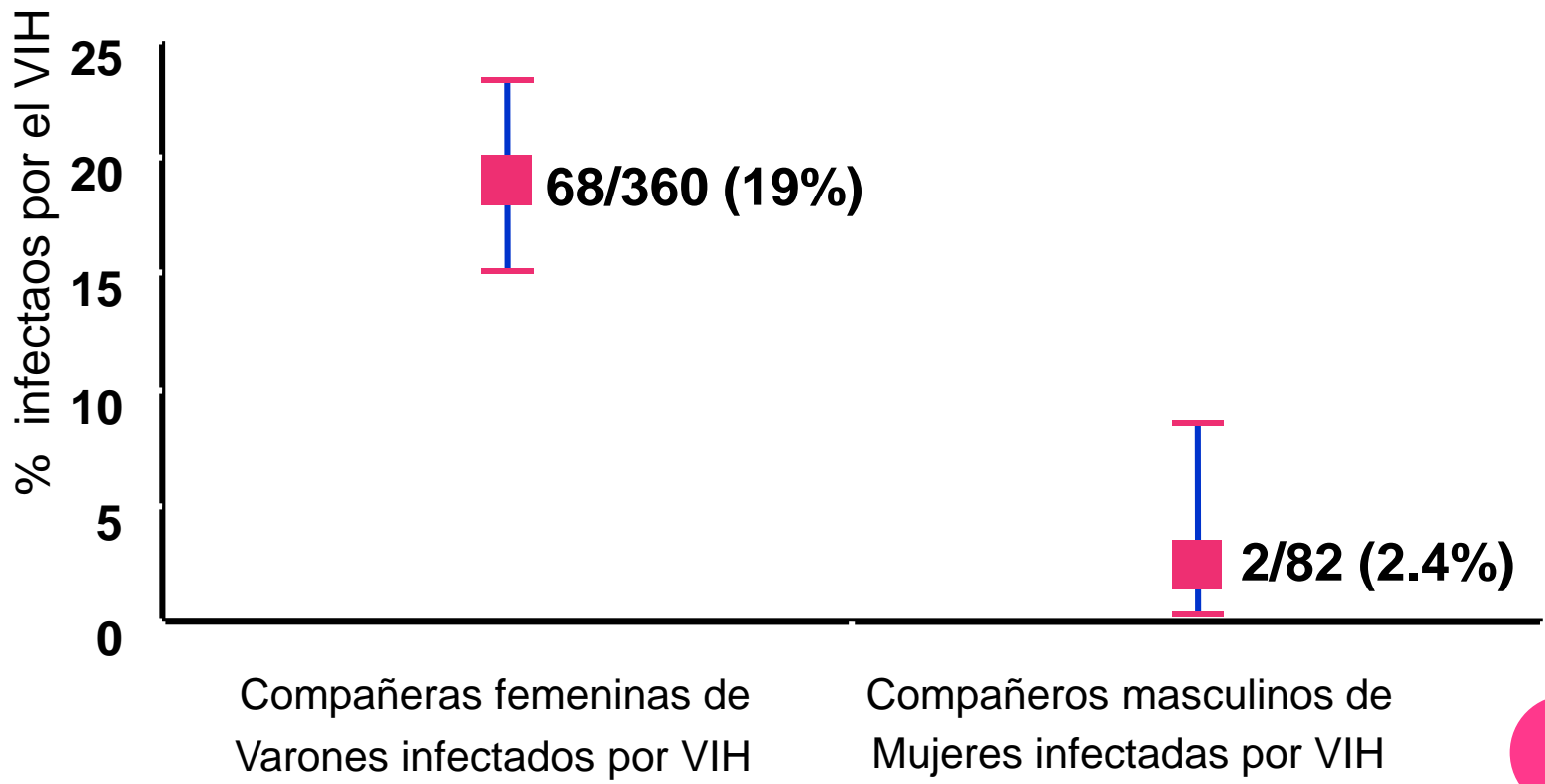


Lo que tenemos claro



LA TRANSMISIÓN ES MÁS FÁCIL HOMBRE-MUJER

Situación de la infección VIH en 360 parejas femeninas de pacientes varones infectados por el VIH y en 82 compañeros varones de mujeres infectadas por el VIH



Gender Difference in HIV RNA Levels: A Meta-Analysis of
Published Studies

*Sonia Napravnik, *Charles Poole, *James C. Thomas, and †Joseph J. Eron, Jr.

J Acquir Immune Defic Syndr 2002;31:11-9

Does Patient Sex Affect Human

**Controversias respecto a diferencias en los
niveles de carga viral VIH entre hombres y
mujeres**

KNOWN HIV-1 SEROCONVERSION DATES

Touloumi G et al. (CASCADE) AIDS 2004;18:1697-1705

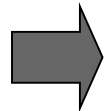
**Sex Differences in Longitudinal Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA
Levels among Seroconverters**

Sterling T. et al. JID 1999;180:666-72



PROGRESIÓN CLÍNICA EN VARONES Y MUJERES

Periodo	Cohorte
~ 2 años	Johns Hopkins Clinic Cohort
3 a	Swiss HIV Cohort
4 a	London Clinic Cohort
5 a	Italian Antiretroviral Treatment Group
6 a	EuroSIDA

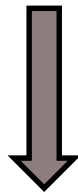


No diferencias entre sexos en cuanto a progresión clínica (las posibles diferencias son debidas a las diferencias en el acceso a TAR)



Era pre-TARGA

- ❑ Melnick SL, et al. Survival and disease progression according to gender of patients with HIV infection. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. JAMA 1994; 272:1915–1921.
- ❑ Lemp GF, et al. Survival for women an men. Journal of Infectious Diseases 1992; 166:74-79.
- ❑ Friedland GH , et al. Survival differences in patients with AIDS. J Acquir Immune Defic Syndr. 1991;4(2):144-53

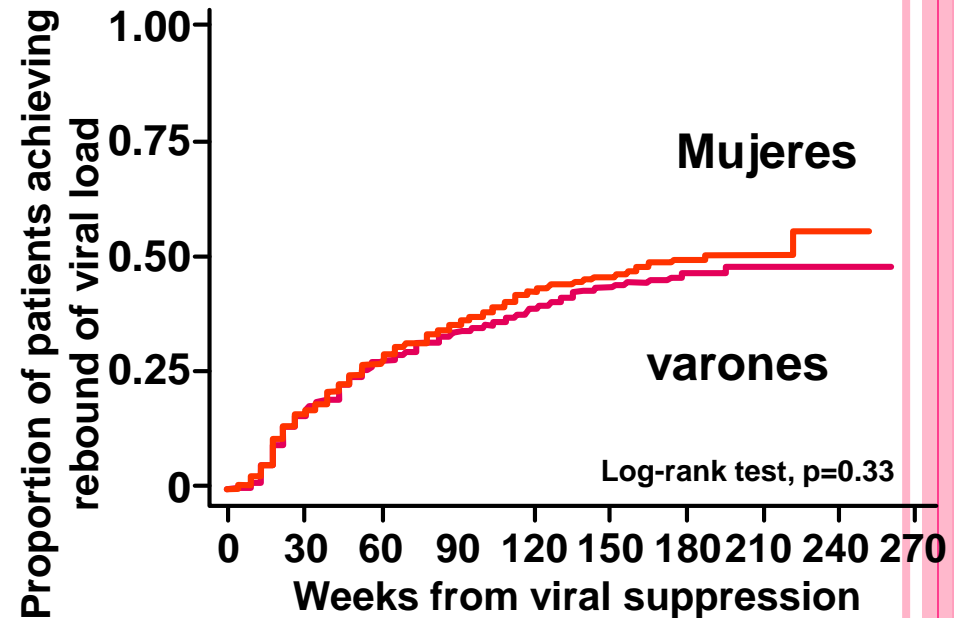
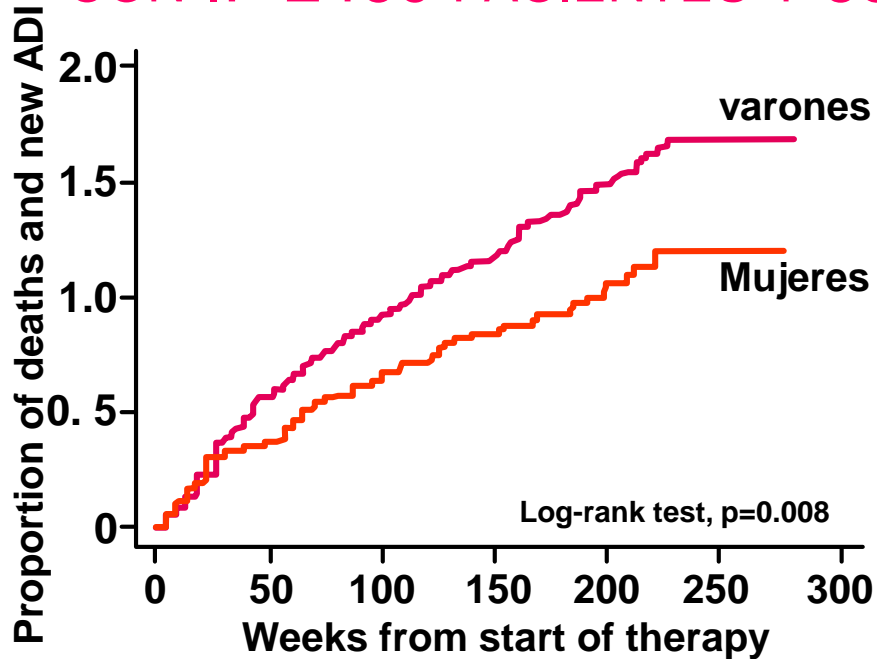


**Supervivencia menor en las mujeres
respecto a los varones**

**Diferente acceso a los Servicios
sanitarios, al tratamiento y
diferencias en el status
socioeconómico**



PROGRESIÓN CLÍNICA DURANTE EL 1º TRATAMIENTO ART CON IP 2460 PACIENTES Y 690 MUJERES



Conclusión:

- No se encontraron diferencias entre géneros en las respuestas virológicas e inmunológicas

Gender differences in Long-term Immune Response to ART and Mortality: A Cohort Analysis in 4 Sub-Saharan HIV Programs

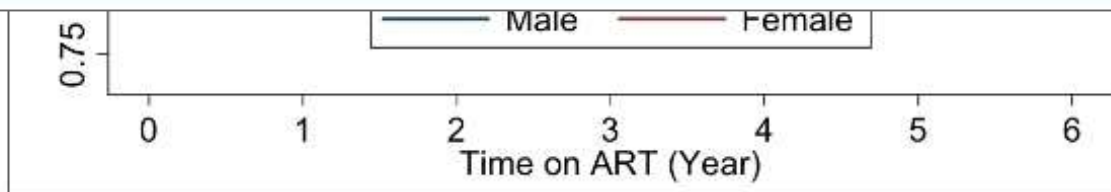
Figure 3: Cumulative probability of survival after 9 months on ART, by gender



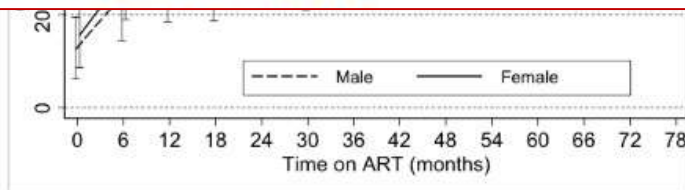
Table 2: Association between mortality and selected covariates, multivariate Cox model, Uganda, Malawi and Kenya, 2001-2009, 20,259 patients

	Hazard Ratio(95%CI)	P-Value*
Gender Male vs Female	1.58 (1.35-1.86)	p<0.001
Initial WHO stage Stage 4 vs Stage 1	2.92 (1.81-4.69)	p<0.001
Initial CD4 (cells/μl) \geq250 vs <50	0.51 (0.34-0.78)	p=0.002
Adherence <90% vs >95%	3.21 (2.51-4.06)	p<0.001

*Wald test



Model results



Maman D. et al. CROI
2011, Poster 559



**EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL
¿EFICACIA SIMILAR?....**



Better mind the gap: addressing the shortage of HIV-positive women in clinical trials

d'Arminio Monforte, et al. AIDS 2010, 24: 1091-4

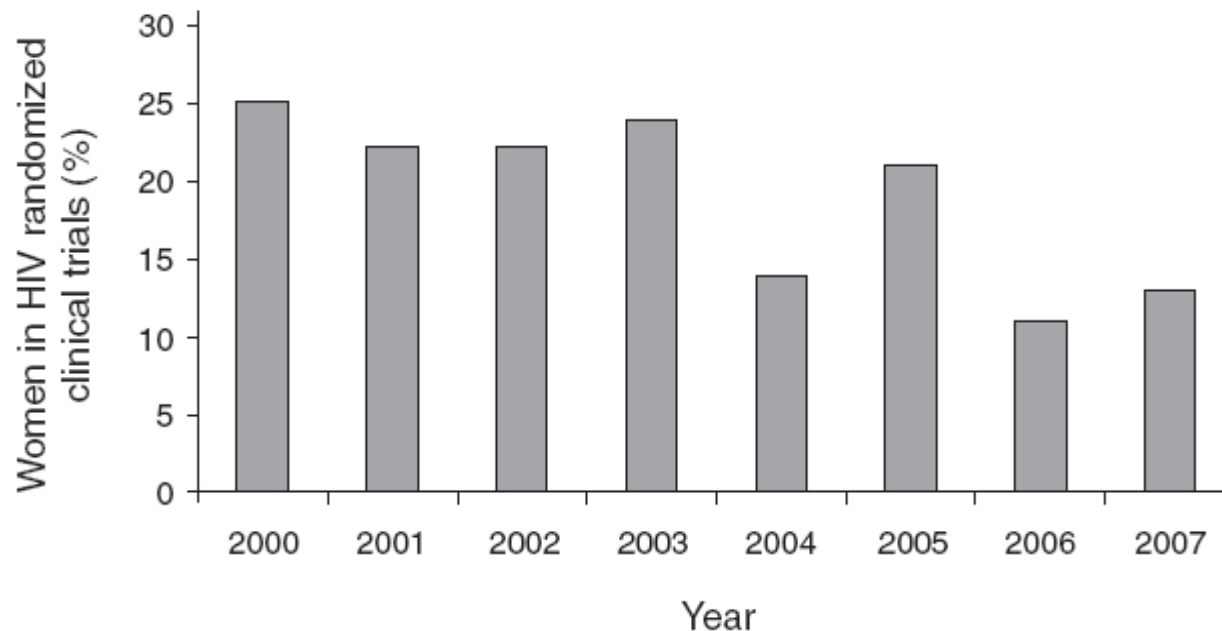


Fig. 1. Proportion of women enrolled in HIV clinical trials from 2000 to 2007. Reproduced with permission from Struble *et al.* [4].



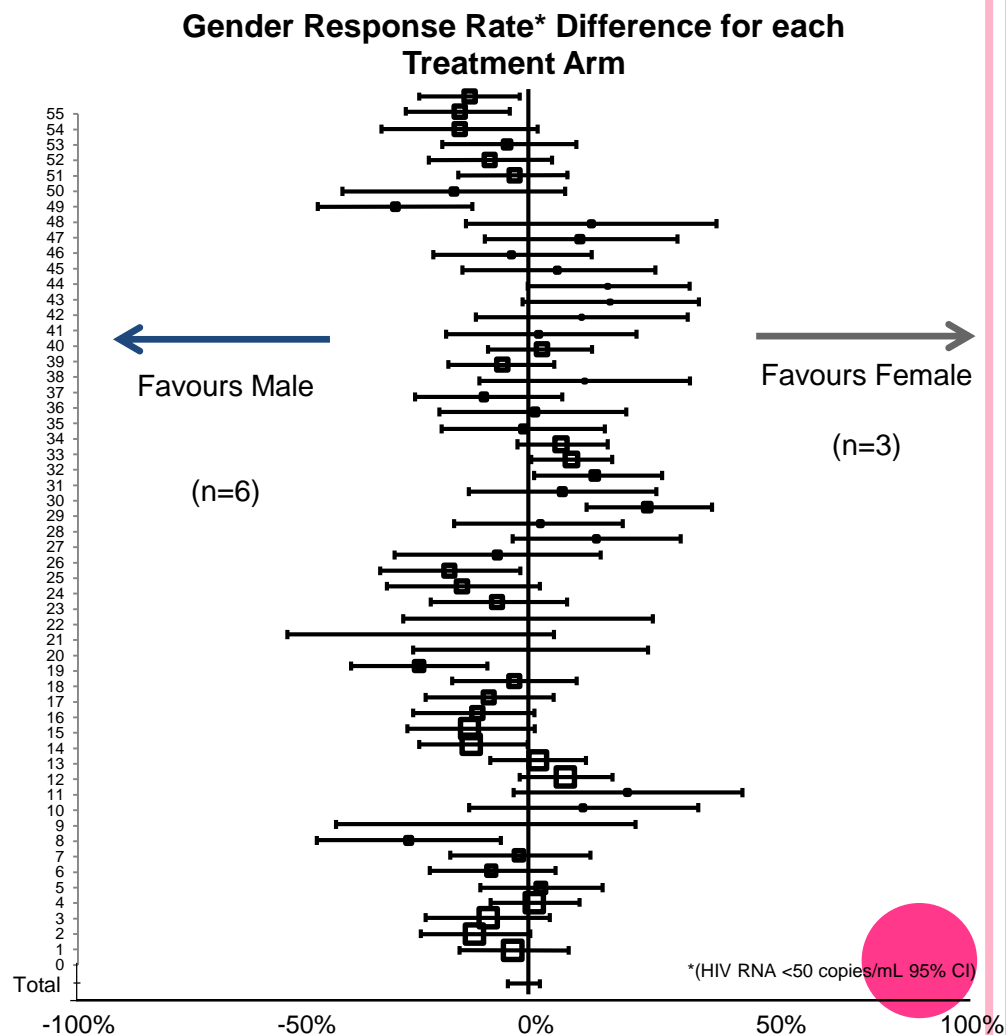
Sin TAR previo	n	Fármacos	Proporción de mujeres
5202	1857	ATV/r vs EFV y ABC/3TC vs TDF/FTC	17%
5142	753	EFV VS LPV/r	20%
CASTLE	883	ATV/r vs LPV/r	31%
ARTEMIS	689	DRV+RTV vs LPV/r	30%
M02-418	190	LPV/r QD vs BID	21%
KLEAN	878	LPV/r vs Fos-APR+RTV	22%
GEMINI	337	SQV+RTV vs LPV/r	22%
STARTMRK	198	RAL vs EFV	20%
MERIT	740	MRV vs EFV	29%

Rescate	n	Fármacos	Proporción de mujeres
TITAN	595	DRV+RTV vs LPV/r	21%
MOTIVATE	585	MRV vs OBR	10%
BENCHMRK	589	RAL vs PBO	12%
RESIST	1159	TPV+RTV vs CPI	12.6%
POWER	201	DRV+RTV vs CPI	12%
BMS045	358	ATV+RTV vs LPV/r	22%
CONTEXT	315	Fos-APV+RTV vs LPV/r	15%



FDA META-ANALYSIS: SIMILAR EFFICACY OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN WOMEN VS MEN

- FDA review of registrational trials from 2000–2008
- Results
 - 22,411 HIV+ subjects in 43 randomised clinical trials for 16 ARVs; 20% women
 - No significant gender differences in treatment response at week 48, discontinuations for AEs, lost to follow-up or death
 - Higher rate of discontinuations for virological failure in males (8.15%) than females (4.25%)



RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE EFICACIA EN MUJERES OBTENIDOS EN ALGUNOS ESTUDIOS ALEATORIZADOS Y CONTROLADOS

Estudio	Población de estudio	Número de mujeres participantes	Resultado de eficacia
ACTG 5142 ¹	Naive	151	El sexo femenino se asoció con un mayor riesgo de fracaso virológico. Sin comparaciones entre EFV y LPV/r
CASTLE ^{**2}	Naive	277	Respuesta virológica no significativamente diferente en mujeres que en hombres (semana 96). Tasas de respuestas virológicas más elevadas con ATV/r que con LPV/r
ACTG 5202 ^{*3}	Naive	322	El sexo femenino se asoció con un fracaso virológico más alto con ATV/r que con EFV. Las mujeres tratadas con ATV/r mostraron un riesgo mayor de fracaso virológico que los hombres
ARTEMIS ⁴	Naive	209	Sin diferencias significativas de la eficacia de DRV/r entre los hombres y las mujeres (semana 96). Sin comparaciones de DRV/r frente a LPV/r
GRACE ^{**5}	Pretratadas	287	Ausencia de diferencias significativas de la respuesta virológica entre mujeres y hombres en la semana 48
METANÁLISIS LPV/r ⁶	Naive y pretratados	492	Tanto en los naïve al TARV como en los tratados previamente con ARV no se observaron diferencias globales considerables entre los sexos en cuanto a la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad

*Estudios que han comparado diferentes pautas TAR, pero sin potencia específica para efectuar comparaciones entre ambos sexos

**El estudio GRACE tenía suficiente potencia para detectar diferencias según el sexo y la raza y no comparó diferentes combinaciones de TAR

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

3. Smith K, et al. CROI 2011:Abstract 536.

5. Currier J, et al. Ann Intern Med 2010;153:349–57.

2. Squires K, et al. J Antimicrob Chemother 2011;66:363–70.

4. Fourie J, et al. Congreso IAS de 2009, póster CDB072.

6. Hermes A, 1st International Workshop on HIV & Women 2011. Washington, EEUU.

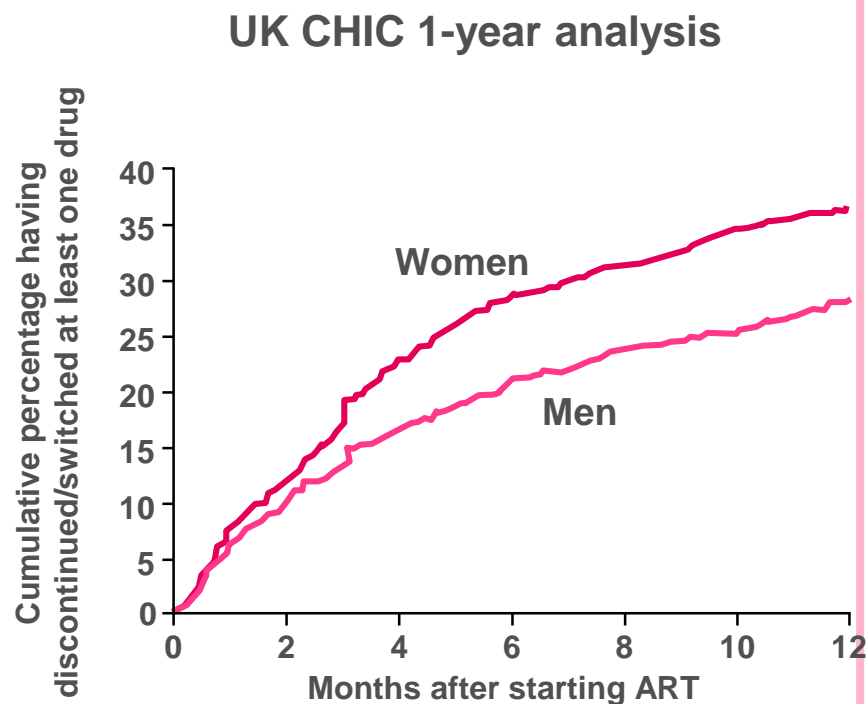
GRACE: Wk 48 Outcomes of DRV/RTV + OBR in Experienced Men and Women

- Multicenter, single-arm, open-label, phase IIIb study designed to enroll women and minorities underrepresented in RCTs
- Virologic response (ITT-TLOVR analysis) not significantly different in women vs men at 48 wks
- Virologic failure rates similar in women vs men
- Discontinuations more common among women vs men (32.8% vs 23.2%; $P < .05$)

Outcomes at Wk 48	Women (n = 287)	Men (n = 142)
HIV-1 RNA < 50 c/mL, %		
▪ ITT-TLOVR	50.9	58.5
▪ TLOVR-non-VFs censored	73.0 (n = 200)	73.5 (n = 113)
Virologic failure, %	28.6	28.2
Median CD4+ cell count increase vs BL, cells/mm ³		
▪ ITT-LOCF	68 (n = 188)	89 (n = 105)
▪ Observed data	131	104
Reasons for discontinuation, %		
Lost to follow-up	8.4	6.3
Adverse events	7.7	4.2
Consent withdrawal	4.5	4.2
Noncompliance	4.5	4.2
Virologic failure	2.1	2.8
Other*	5.6	1.4

UK CHIC: INFLUENCE OF GENDER ON USE AND OUTCOMES OF FIRST-LINE ANTIRETROVIRAL THERAPY (ART)

- UK CHIC* examined the influence of gender on use and outcomes of first-line ART (started 1998–2007) in heterosexual women (n=2,179) and men (n=1,487)
- Compared with men, women:
 - Were more likely to discontinue or switch treatment (p=0.0001)
 - Had decreased risk of virological rebound (when pregnant women were excluded; p=0.02)
 - Exhibited slightly better CD4 cell count responses (p<0.05)

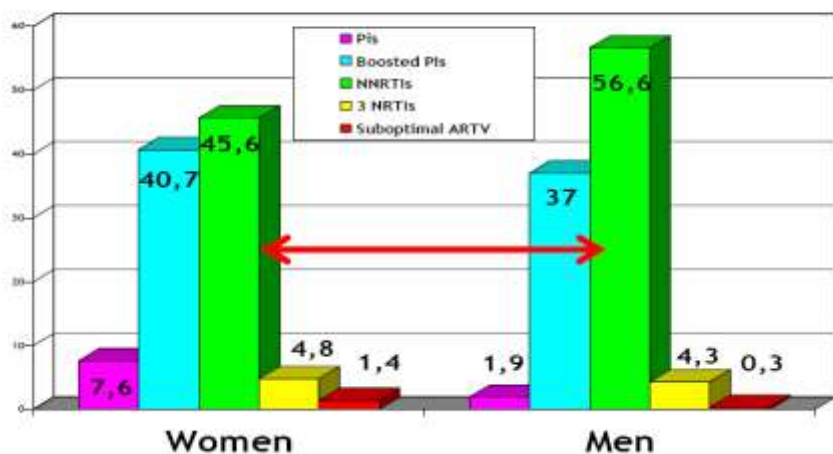


*UK CHIC: UK Collaborative HIV Cohort Study, data here taken from cohort of 29,055 patients receiving ART from 11 of the largest UK HIV clinics from 1998-2007

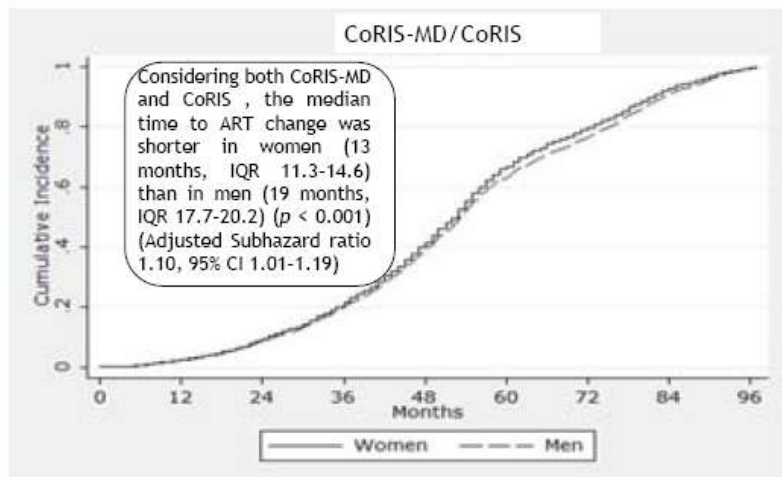
TERAPIAS DE INICIO EN LA VIDA REAL Y DURABILIDAD SEGÚN GÉNERO.

ESTUDIO CoRIS.

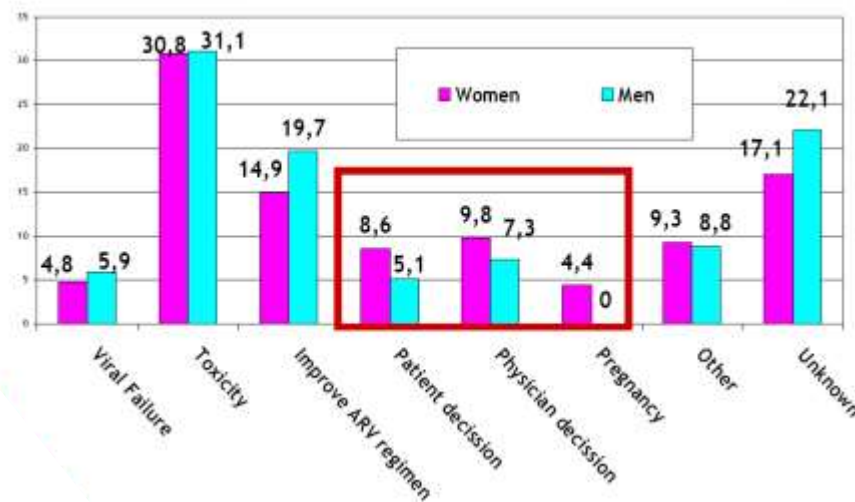
2004-2008 CoRIS TAR de inicio



Incidencia acumulada de cambio del 1er TAR



Razones del cambio de TAR



Conclusiones.

El tiempo del primer TAR fue más corta en las mujeres, no relacionado con diferencias en las tasas de fracaso virológico o toxicidad. Tanto el IP potenciado como los NNRTI mostraron una durabilidad similar en las mujeres

Consistency of Initial Antiretroviral Therapy With HIV Treatment Guidelines in a US Cohort of HIV-Infected Women

Jennifer Cocohoba, PharmD,* Qiong J. Wang, MS,† Christopher Cox, PhD,† Stephen J. Gange, PhD,† Mardge Cohen, MD,‡ Marshall Glesby, MD,§ Jack A. DeHovitz, MD,|| and Ruth M. Greenblatt, MD*¶

Background: HIV treatment guidelines define optimal initial antiretroviral therapy (ART).

Objective: To characterize initial ART used by a cohort of HIV-infected women according to US HIV treatment guidelines and determine whether regimen characteristics predict short-term outcomes.

Methods: Initial ART self-reported by Women's Interagency HIV Study (WIHS) participants. Regimens were classified as guideline consistent (GC), guideline not recommended (GNR), or unlisted. Univariate and multivariate logistic regression was used to analyze factors associated with guideline category.

Results: Two hundred seventeen WIHS participants initiated ART during the study period. Fifty-three percent reported use of GC ART, 17% reported GNR ART, and 30% reported ART unlisted in guidelines. Study site, higher pretreatment CD4 cell count, lower HIV RNA level, and initiation before 2001 were associated with use of

GNR regimens. GC ART users had a higher rise in CD4 cell counts and more frequent undetectable HIV-1 RNA levels 2 years after initiation compared with those GNR ($P = 0.0003$) or unlisted initial ART.

Conclusions: A higher than expected proportion of WIHS participants reported using initial ART not recommended by HIV treatment guidelines, although this decreased over time. Use of such regimens was associated with a higher incidence of switching and poorer short-term immunologic and virologic outcomes.

Key Words: antiretroviral, HIV, treatment guidelines, women

(*J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:377–383)

Antiretroviral therapy (ART) evolves as new drugs are developed and clinical studies are completed. The pace of

MÁS DATOS...

○ En EEUU:

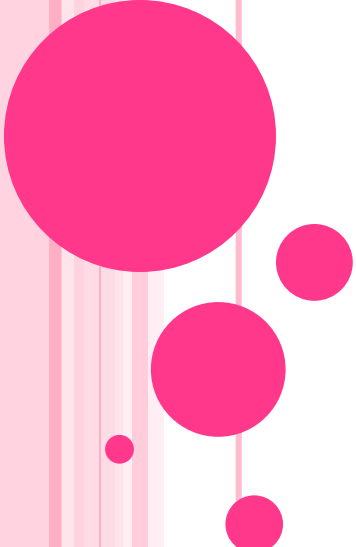
- incremento % de casos de SIDA en mujeres >13 años de un 7% en 1985 a un 27% en 2007
- 1/3 mujeres presentan criterios de SIDA en el momento del diagnóstico o progresan a SIDA en los 12 meses siguientes
(DHHS 2012)

○ Retraso en el acceso al sistema sanitario


- En Africa y Asia por “normas de género”, temor a la violencia... es más frecuente el sexo no protegido, con la mayor probabilidad de infección y discriminación
- Patrón repetido en otros países cuando emigran.

○ Limitación en cuanto al acceso al TAR





**El tratamiento antirretroviral
¿cuáles son los motivos de
suspensión?....**

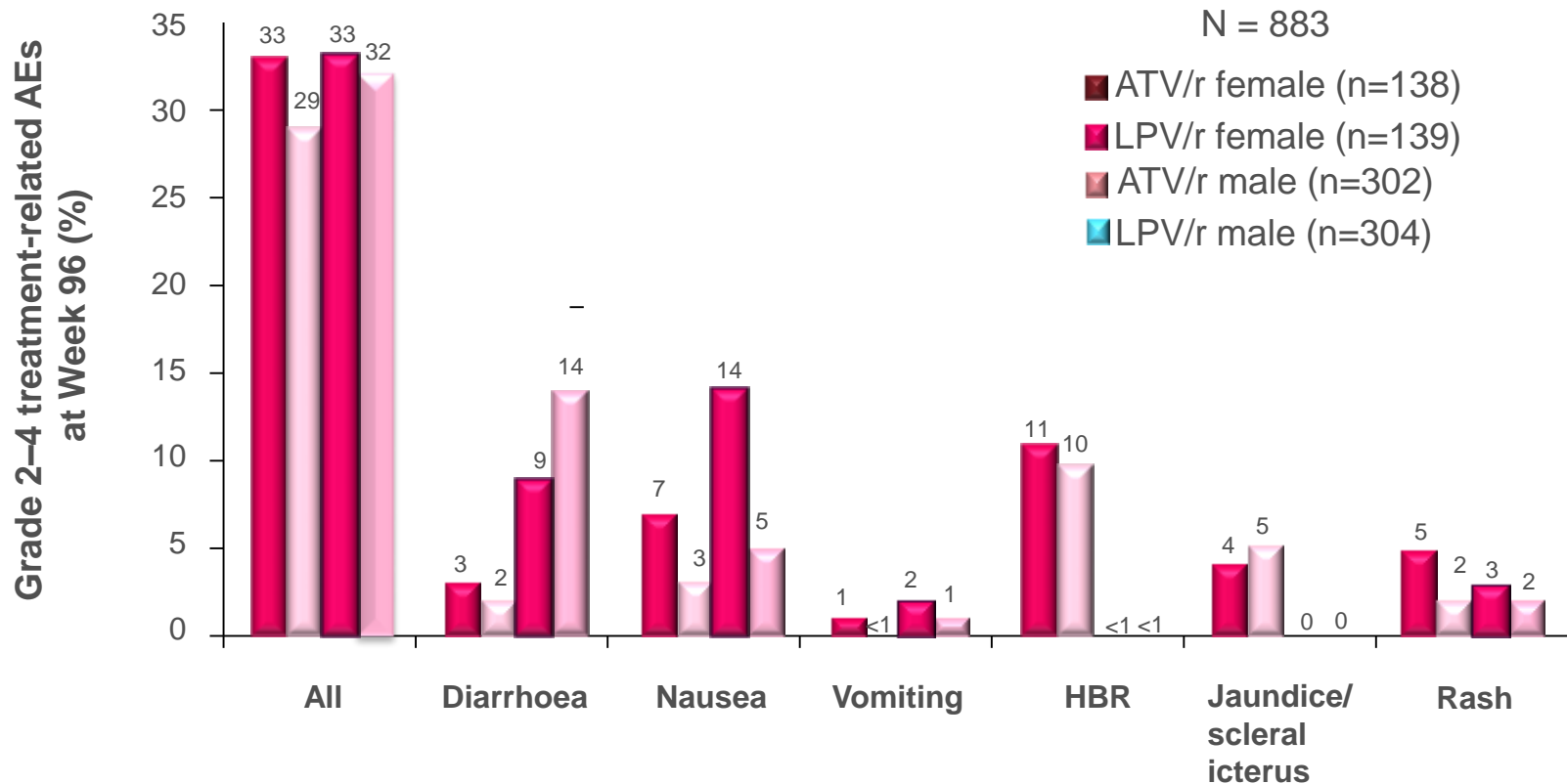


DISCONTINUACION DEL TARGA POR EFECTOS ADVERSOS: MÁS FRECUENTE EN MUJERES?

- I.CO.N.A. estudio de cohorte
- VIH varones (n = 632) y mujeres (n = 230) que reciben el primer regimen de TAR
- Seguimiento: 45 semanas
- Las mujeres suspendieron el TAR 2 veces mas que los varones por efectos adversos
- Riesgo relativo de hombres vs mujeres: 0.43 (95% CI 0.28–0.66)

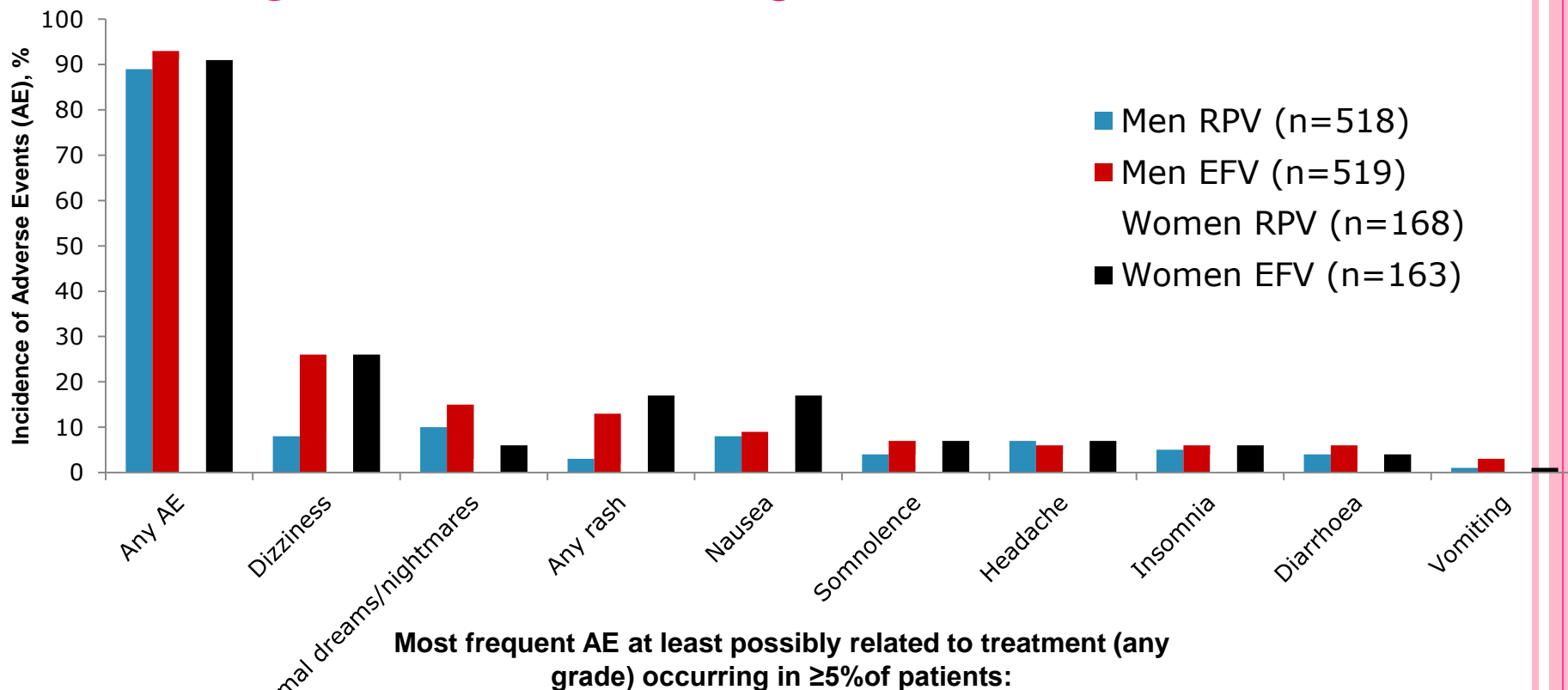


CASTLE: EFFECT OF GENDER ON SAFETY PROFILE



- The proportion of women experiencing any grade 2–4 treatment-related adverse event was identical in both treatment groups, at 33%
- Twenty-nine percent of men in the atazanavir/ritonavir arm and 32% of men in the lopinavir/ritonavir treatment arm experienced grade 2–4 treatment-related adverse events

ECHO/THRIVE: EFFECT OF GENDER ON SAFETY OF RPV* vs EFV AT WEEK 48**



- Overall safety findings were similar across gender. The incidence of serious AEs and events leading to discontinuation occurred at a similar frequency in men and women

*RPV is approved in Europe for treatment-naïve adults with HIV-1 infection with a baseline viral load $\leq 100,000$ copies/mL

**Safety analysis performed using all available data, including beyond week 48

Adapted from Hodder S, et al. HIV Med. 2012;13:406–415.

* Rilpivirine SmPC. December 2011. Available at <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Accessed June 2012

Gender Differences in Discontinuation of Antiretroviral Treatment Regimens

Mirjam-Colette Kempf, MPH, PhD,* Maria Pisu, PhD,† Anastasiya Dumcheva, MD,*
Andrew O. Westfall, MS,‡ J. Michael Kilby MD,† and Michael S. Saag, MD†

TABLE 3. Description of Treatment History Stratified by Gender

N	All	Women	Men	P
	631	164	467	
ARV naive (%)	94.0	91.5	94.9	0.116
Year of regimen initiation (%)				
1995–1998	45.6	45.1	45.8	0.581
1999–2001	27.9	25.6	28.7	
2002–2004	26.5	29.3	25.5	
Type of ART regimen (%)				
NRTI-HAART	8.9	9.8	8.6	0.952
PI-HAART	33.1	33.5	33.0	
NNRTI-HAART	33.8	32.3	34.3	
Other ART	24.3	24.4	24.2	
Discontinued initial regimen (%)	78.1	78.1	78.2	0.977
Mean no. regimens/year (SD)	1.4 (±1.5)	1.5 (±1.5)	1.4 (±1.5)	0.444
Mean no. days off therapy/year (SD)	37.7 (±67.0)	49.0 (±73.8)	33.8 (±64.1)	0.020

Gender Differences in Discontinuation of Antiretroviral Treatment Regimens

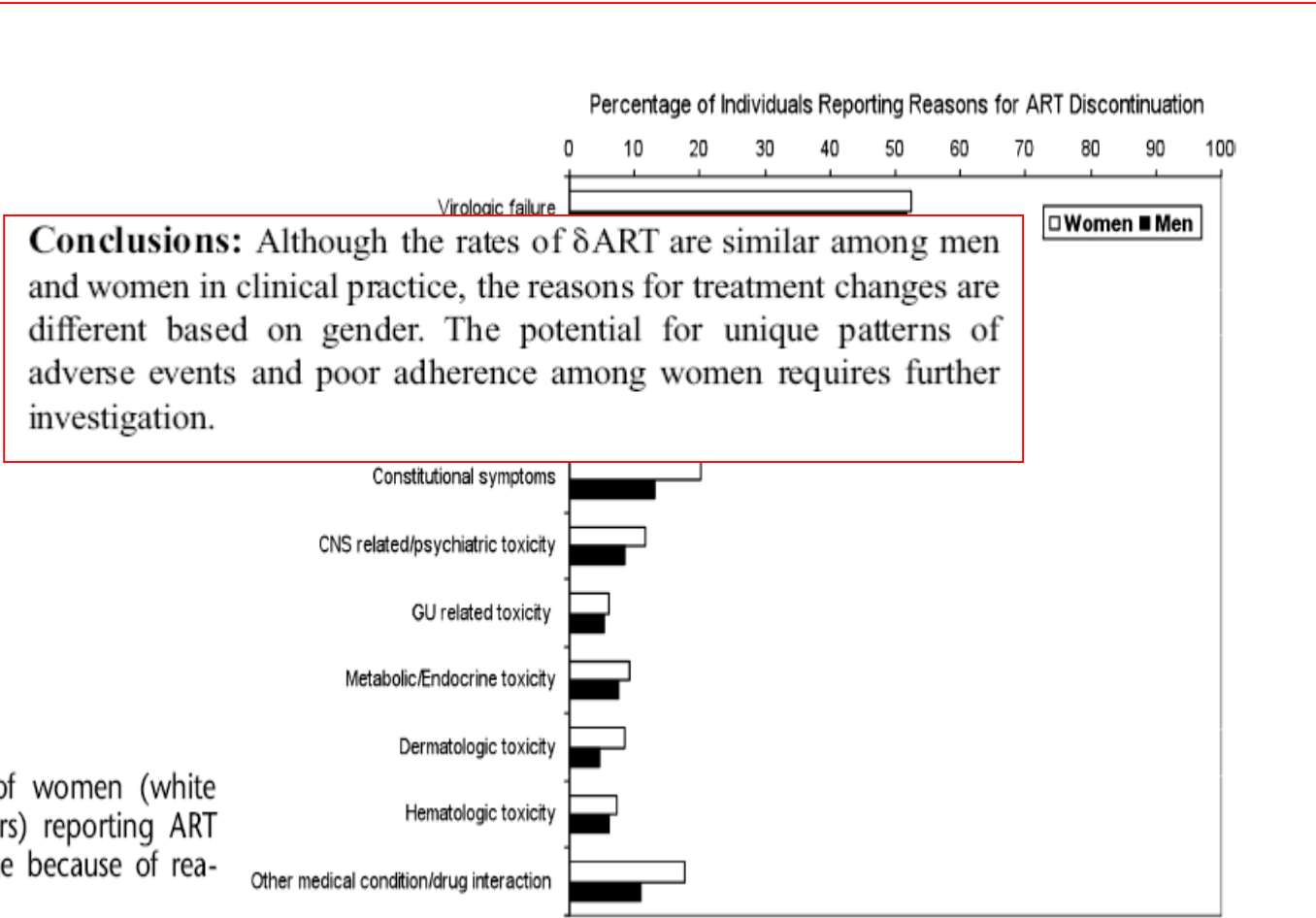


FIGURE 1. Percentage of women (white bars) vs. men (black bars) reporting ART discontinuation or change because of reasons listed.

Diferencias de género con respecto al TAR^{1,2}

Respuesta
clínica

Reacciones
adversas

adherencia

Respuesta
immunoviológica

Tiempo
de inicio
del TAR

exposición

En comparación con los hombres

- La eficacia parece ser la misma
- La carga viral puede ser menor, sobre todo con cifras altas de CD4
- Existen diferencias en cuanto a efectos adversos
- Tienen problemas de adherencia
- Mayor exposición a antirretrovirales

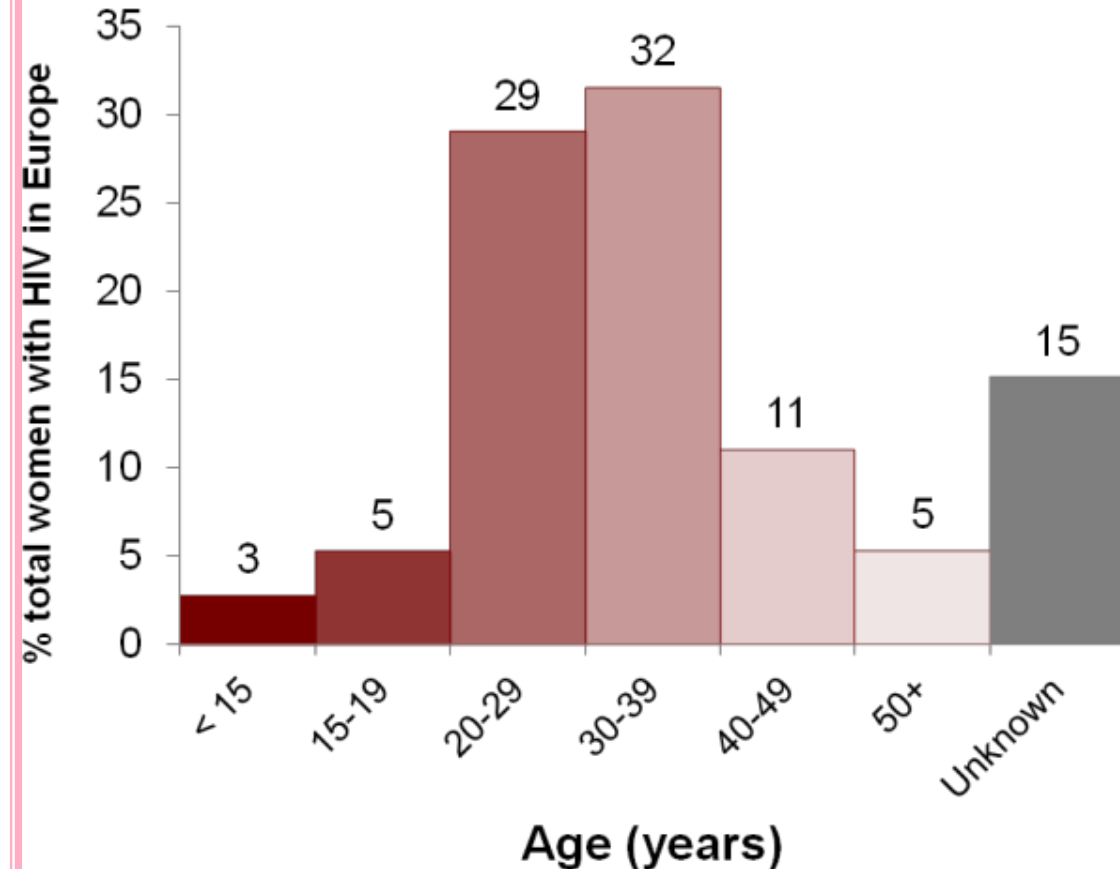
1. Nicastri et al. JAC 2007;60:724–32.

2. Florida et al. Pharm Res 2008;58:173–82.

CONSIDERACIONES PARA INICIAR TARV EN MUJERES

- El inicio y la elección del TAR en la mujer tienen las mismas indicaciones y objetivos que en el hombre, con la única salvedad del número de linfocitos CD4 (menor de 250 células/ μ L) si la combinación antirretroviral incluye NVP.
- Aspectos **específicos del sexo** que obligan a modificaciones en el TAR y deben ser tenidos en cuenta.
 - El **potencial reproductivo** de la mujer
 - Las alteraciones asociadas a la **menopausia** que se ven agravadas con frecuencia por la infección por el VIH-1 y su terapia
 - Mayor susceptibilidad al **exantema y la hepatotoxicidad** grave con **NVP**
 - Mayor incidencia de **acidosis láctica** con ITIAN de primera generación, sobre todo durante el embarazo
 - La **redistribución grasa** tiene características especiales en las mujeres con una mayor repercusión psicológica
 - Los efectos tóxicos del **EFV** sobre el SNC son más frecuentes en las mujeres y condicionan, en ocasiones, un abandono precoz de la terapia
 - La **osteopenia/osteoporosis** es más prevalente en las mujeres con infección por el VIH-1 y adquiere relevancia clínica a partir de la menopausia

La mayoría de mujeres VIH+ en Europa se encuentran en la edad fértil



el manejo de estas mujeres debe tener en cuenta un posible tratamiento anticonceptivo para evitar el embarazo pero también el embarazo, que tiene consecuencias en cuanto a la elección del tratamiento y el riesgo de transmisión materno-infantil ^{1,2}

1. ECDC/WHO. HIV/AIDS Surveillance in Europe, 2009, available online: <http://www.ecdc.europa.eu/> [accessed May 2011]
2. Thorne et al. AIDS Care 1996;8(1):33-42. 3. de Ruiter A, et al. British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. HIV Med 2008;9:452-502.

ANTIRETROVIRALS AND ORAL CONTRACEPTIVES: POTENTIAL DRUG-DRUG INTERACTIONS

- Barrier contraception should always be used, even in combination with other methods of contraception

ARV drug	Effect on EE* AUC	Effect on progestogens AUC	SmPC comment
ATV/r ¹	↓ 19%	Norgestimate ‡ ↑ 85%	Oral contraceptives need to contain at least 30µg EE
LPV/r ² , SQV/r ³ , DRV/r, ⁴ NFV ⁵ , FPV/r ⁶ ‡	↓ See individual SmPCs	Effect on norethindrone with DRV/r, NFV & FPV/r only ↓ See individual SmPC	Alternative or additional contraceptive measures are recommended when co-administered with oestrogen-based contraceptives†
NVP ⁷	↓ 20%	Norethindrone ↓ 19%	Oral hormonal contraceptives should not be administered as the sole method of contraception in women taking NVP
EFV ⁸	↔ None	Levonorgestrel Norelgestromin ↓ See individual SmPC	Barrier contraception should always be used in combination with other methods of contraception
MVC ⁹	↔ None	Levonorgestrel ↔ None	Can be co-administered without dose adjustment
RAL ¹⁰	↓ 2%	Norelgestromin ↑ 14%	Can be co-administered without dose adjustment
RPV ¹¹	↔ None	Norethindrone ↔ None	Can be co-administered without dose adjustment

* EE = Ethinylestradiol; ‡ Co-administration with other hormonal/oral contraceptives containing progestogens other than norgestimate has not been studied, and therefore should be avoided. An alternate reliable method of contraception is recommended; ‡ Coadministration of FPV/r with oral contraceptives may increase the risk of hepatic transaminase elevations, alternative contraception methods are recommended; † For FPV/r and NFV alternative or additional contraceptive measures are recommended when administered with either EE- or norethindrone-containing hormonal contraceptives. 1. Atazanavir SmPC May 2012. 2. Lopinavir/r SmPC May 2012. 3. Saquinavir SmPC March 2012. 4. Darunavir SmPC May 2012. 5. Nelfinavir SmPC May 2012. 6. Fosamprenavir June 2011. 7. Nevirapine SmPC October 2011. 8. Efavirenz SmPC July 2011. 9. Maraviroc SmPC April 2012. 10. Raltegravir SmPC April 2012. 11. Rilpivirine SmPC December 2011. All available at: www.ema.europa.eu. Accessed June 2012.

Mujer VIH+ y embarazo

