

Terapia antirretroviral de primera línea en el paciente VIH..

Dr. Antonio Rivero.

UGC de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Reina Sofía. Córdoba

Terapia antirretroviral de primera línea en el paciente VIH.

1. Cuando iniciar TAR
2. Regímenes de TAR de inicio recomendados

Terapia antirretroviral de primera línea en el paciente VIH.

1. Cuando iniciar TAR
2. Regímenes de TAR de inicio recomendados

Estudio START Diseño

HIV-infected individuals who are ART-naïve with
CD4+ count > 500 cells/mm³

Early ART Group

Initiate ART immediately
following randomization

N=450 in pilot phase and
estimated as N=2,000 for
definitive trial

Deferred ART Group

Defer ART until the CD4+ count
declines to < 350 cells/mm³ or
AIDS develops

N=450 in pilot phase and
estimated as N=2,000 for
definitive trial

Infección VIH, ≥ 18 años
Karnofsky ≥ 80
Esperanza de vida > 6m
CD4+ > 500 cels/mL

Diseño: End point primario Compuesto

1. Evento grave SIDA salvo Candidiasis esofágica y herpes simple
2. Evento grave no SIDA: Cardiovascular (IAM, Stroke, revascularización coronaria) Enf. renal terminal, Enf. hepática descompensada, cáncer (excluido Ca. basocelular o Ca. escamoso de piel).
3. Muerte de cualquier causa

Resultados:

Desde Abril-2009 a Diciembre-2013 fueron aleatorizados 4685 pacientes a recibir **TAR inmediato** (2326 pacientes) o **Diferido** (2359 pacientes) en 215 centros de 35 países.

Characteristic	Immediate-Initiation Group (N = 2326)	Deferred-Initiation Group (N = 2359)	All Patients (N = 4685)
Median age (IQR) — yr	36 (29–44)	36 (29–44)	36 (29–44)
Female sex — no. (%)	624 (26.8)	633 (26.8)	1,257 (26.8)
Race or ethnic group — no. (%) [†]			
Asian	198 (8.5)	190 (8.1)	388 (8.3)
Black	702 (30.2)	708 (30.0)	1,410 (30.1)
Latino or Hispanic	320 (13.8)	318 (13.5)	638 (13.6)
White	1,015 (43.6)	1,071 (45.4)	2,086 (44.5)
Other	91 (3.9)	72 (3.1)	163 (3.5)
Geographical region — no. (%)			
Africa	499 (21.5)	501 (21.2)	1,000 (21.3)
Asia	179 (7.7)	177 (7.5)	356 (7.6)
Australia	56 (2.4)	53 (2.2)	109 (2.3)
Europe and Israel	763 (32.8)	776 (32.9)	1,539 (32.8)
North America	248 (10.7)	259 (11.0)	507 (10.8)
South America and Mexico	581 (25.0)	593 (25.1)	1,174 (25.1)
Mode of infection with HIV — no. (%)			
Sexual contact			
Men having sex with men	1,300 (55.9)	1,286 (54.5)	2,586 (55.2)
With person of opposite sex	873 (37.5)	917 (38.9)	1,790 (38.2)
Injection-drug use	37 (1.6)	27 (1.1)	64 (1.4)
Blood products, other, or unknown	116 (5.0)	129 (5.5)	245 (5.2)
Median time since HIV diagnosis (IQR) — yr	1.0 (0.4–3.0)	1.1 (0.4–3.1)	1.0 (0.4–3.1)
Median CD4+ count (IQR) — cells/mm ³ [‡]	651 (585–765)	651 (582–764)	651 (584–765)
Median HIV RNA (IQR) — copies/ml	13,000 (3133–43,808)	12,550 (2963–42,567)	12,759 (3019–43,391)
Current smoker — no. (%)	730 (31.4)	766 (32.5)	1,496 (31.9)
Median CHD risk at 10 yr (IQR) — % [§]	1.9 (0.5–5.0)	1.9 (0.5–5.3)	1.9 (0.5–5.1)

Independent monitoring board

- 15/Mayo/2015, informó que:
 - El *end point* primario del estudio había obtenido respuesta y recomendó que los resultados del estudio fueran hecho públicos
 - Recomendó ofrecer TAR a todos los pacientes del grupo de TAR diferido que no lo estuvieran recibiendo
- El 27 de mayo de 2015 se notificaron los resultados del estudio a los investigadores y los pacientes.
- En esta fecha, habían ocurrido aproximadamente el 60% de los 213 end-point planeados.

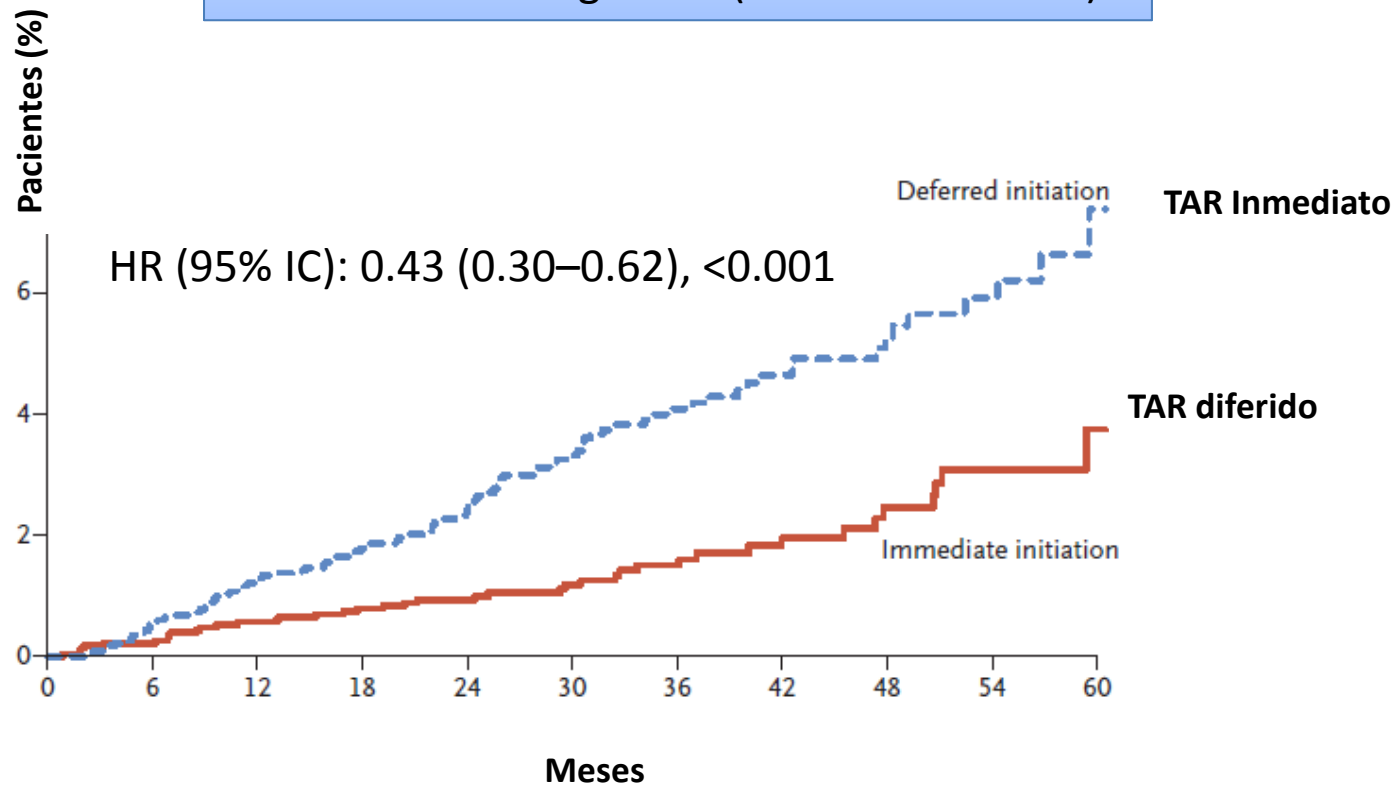
End-point primario compuesto

Eventos SIDA ó Eventos graves No-SIDA o muerte

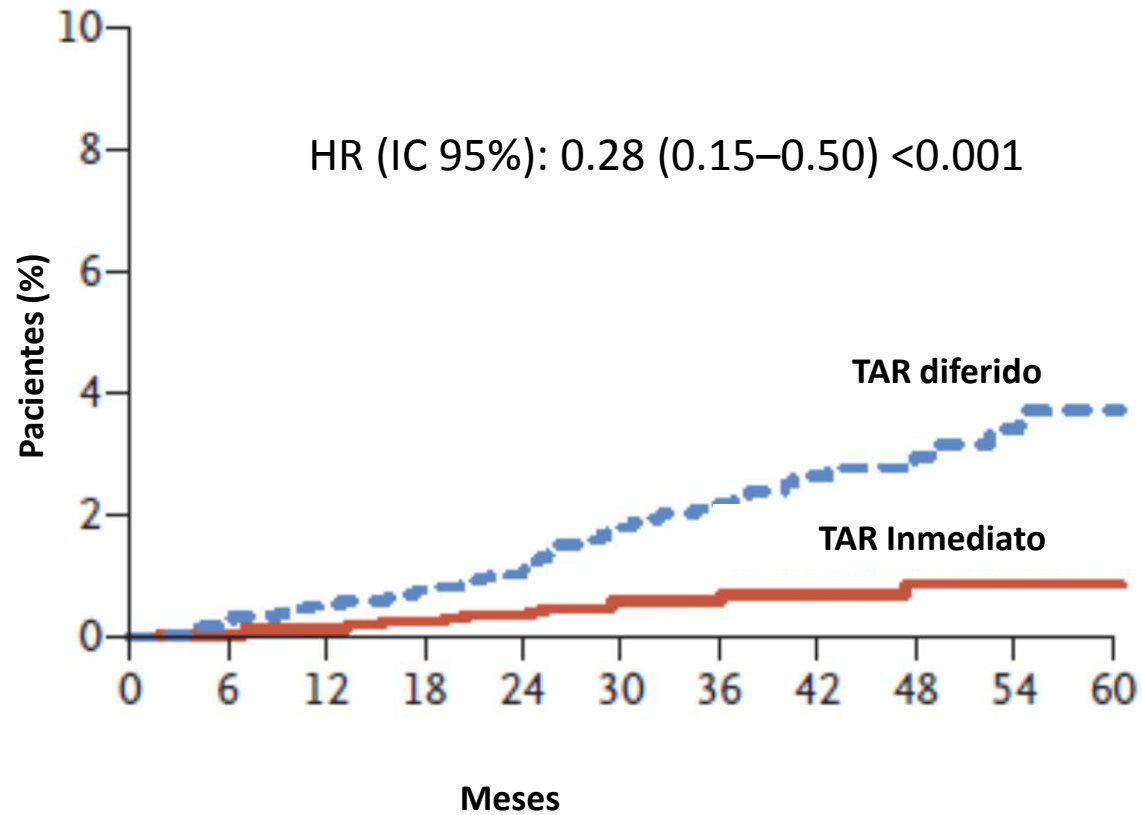
Se produjo el end point

- 1.8% de pacientes con TAR inmediato
- 4.1% de pacientes con TAR diferido

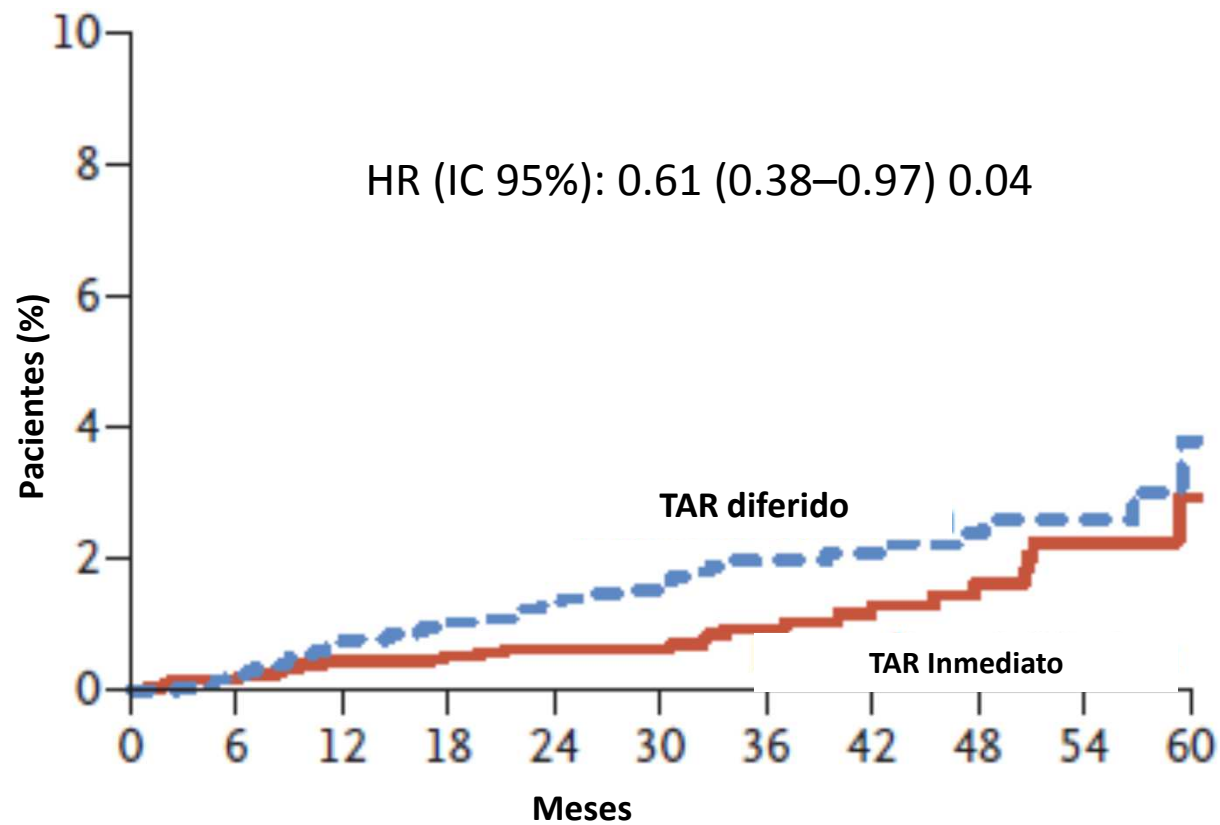
Reducción del riesgo 57% (ICM 95%: 38 – 70)



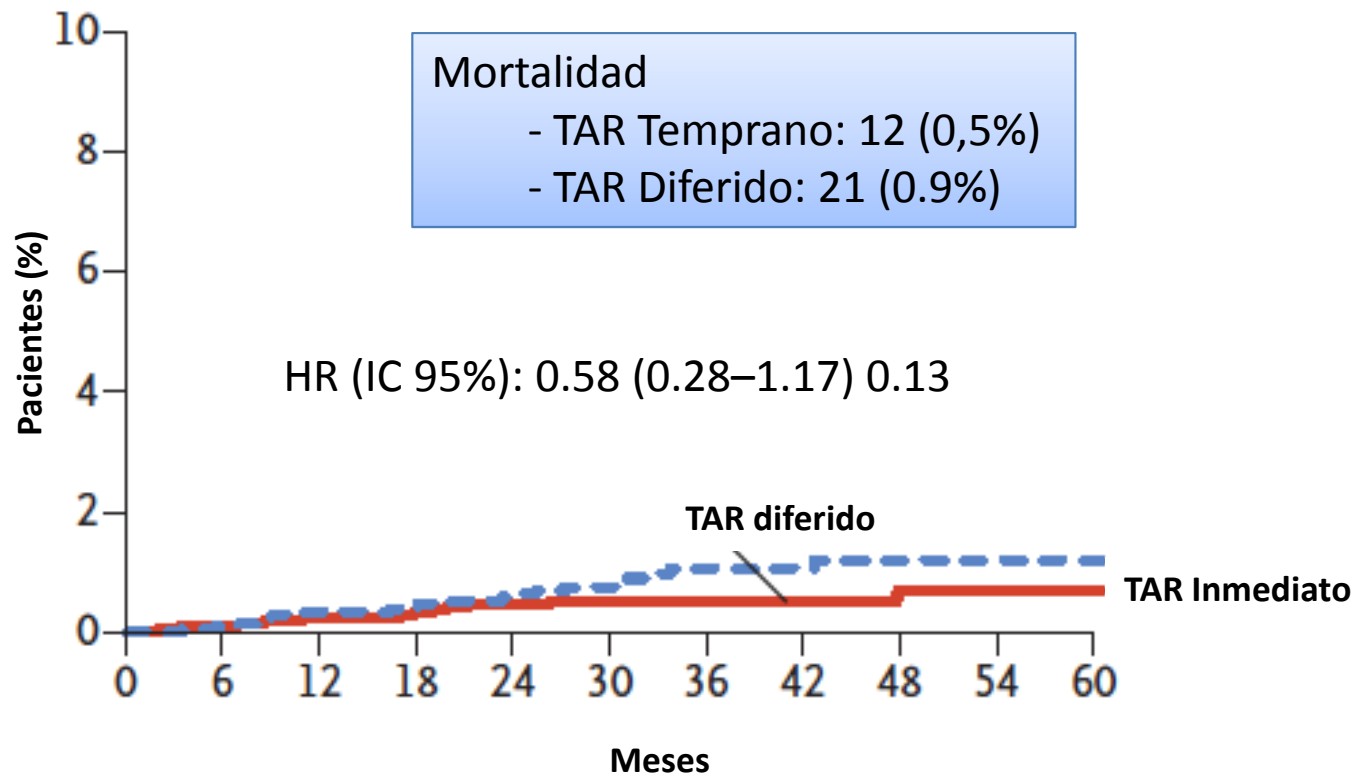
1.- Eventos SIDA



2.- Eventos graves no SIDA



3.- Muerte por cualquier causa



End-point primario

End Point	Immediate-Initiation Group (N=2326)		Deferred-Initiation Group (N=2359)		Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value
	no.	no./100 person-yr	no.	no./100 person-yr		
Composite primary end point	42	0.60	96	1.38	0.43 (0.30–0.62)	<0.001
Components of the primary end point						
Serious AIDS-related event	14	0.20	50	0.72	0.28 (0.15–0.50)	<0.001
Serious non–AIDS-related event	29	0.42	47	0.67	0.61 (0.38–0.97)	0.04
Death from any cause	12	0.17	21	0.30	0.58 (0.28–1.17)	0.13
Tuberculosis	6	0.09	20	0.28	0.29 (0.12–0.73)	0.008
Kaposi's sarcoma	1	0.01	11	0.16	0.09 (0.01–0.71)	0.02
Malignant lymphoma	3	0.04	10	0.14	0.30 (0.08–1.10)	0.07
Cancer not related to AIDS	9	0.13	18	0.26	0.50 (0.22–1.11)	0.09
Cardiovascular disease	12	0.17	14	0.20	0.84 (0.39–1.81)	0.65

Conclusiones

- El estudio START demuestra el beneficio individual de iniciar TAR de forma inmediata en todo paciente infectado por el VIH con independencia de la cifra de linfocitos CD4+.
- Este beneficio es independiente del beneficio en salud pública obtenido al iniciar el TAR de forma inmediata para reducir la transmisión del VIH.
- El estudio START proporciona las evidencias suficientes para recomendar el inicio de TAR en todo pacientes infectados por el VIH



ESTUDIO TEMPRANO: Objetivo

- Evaluar el beneficio para prevenir progresión de VIH y desarrollo de TB de tuberculosis de TAR precoz, 6 meses de terapia preventiva con Isoniacida o ambos entre adultos infectados por el VIH con linfocitos CD4 altos en Ivory Coast.

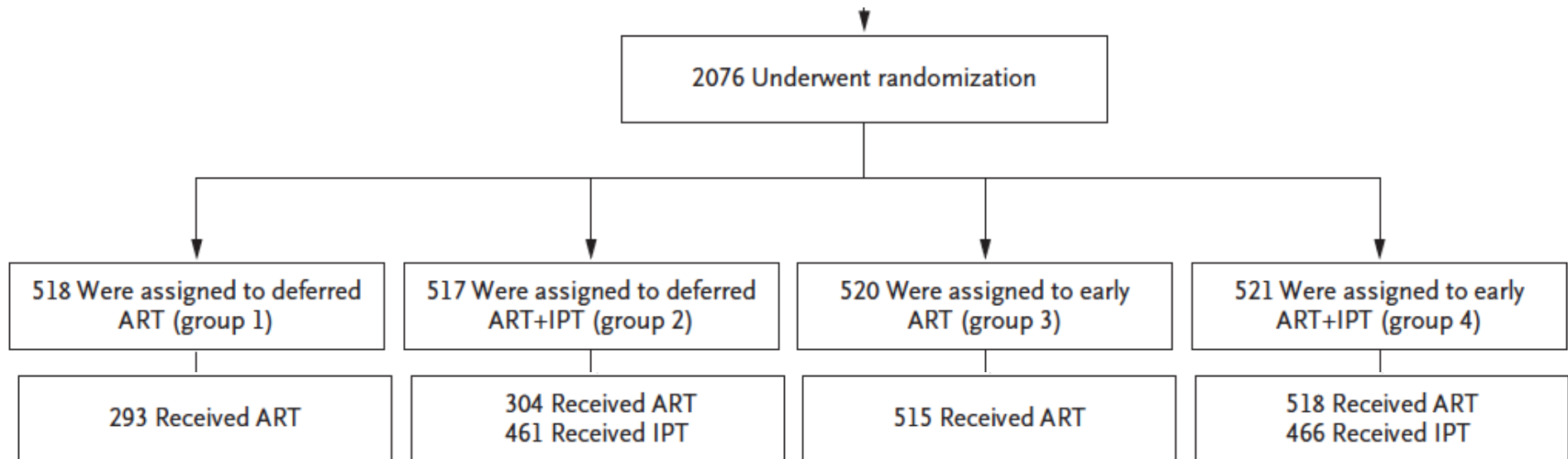
ESTUDIO TEMPRANO: DISEÑO

- Abierto
- Costa de Marfil
- Marzo 2008 – Enero 2015
- Seguimiento: 30 meses
- Superioridad
- No se exigió Rx Tórax en la inclusión
- No PPD
- Primeros 967 pacientes IGRA. Aleatorización a IPT sin relación al resultado del IGRA

ESTUDIO TEMPRANO: DISEÑO

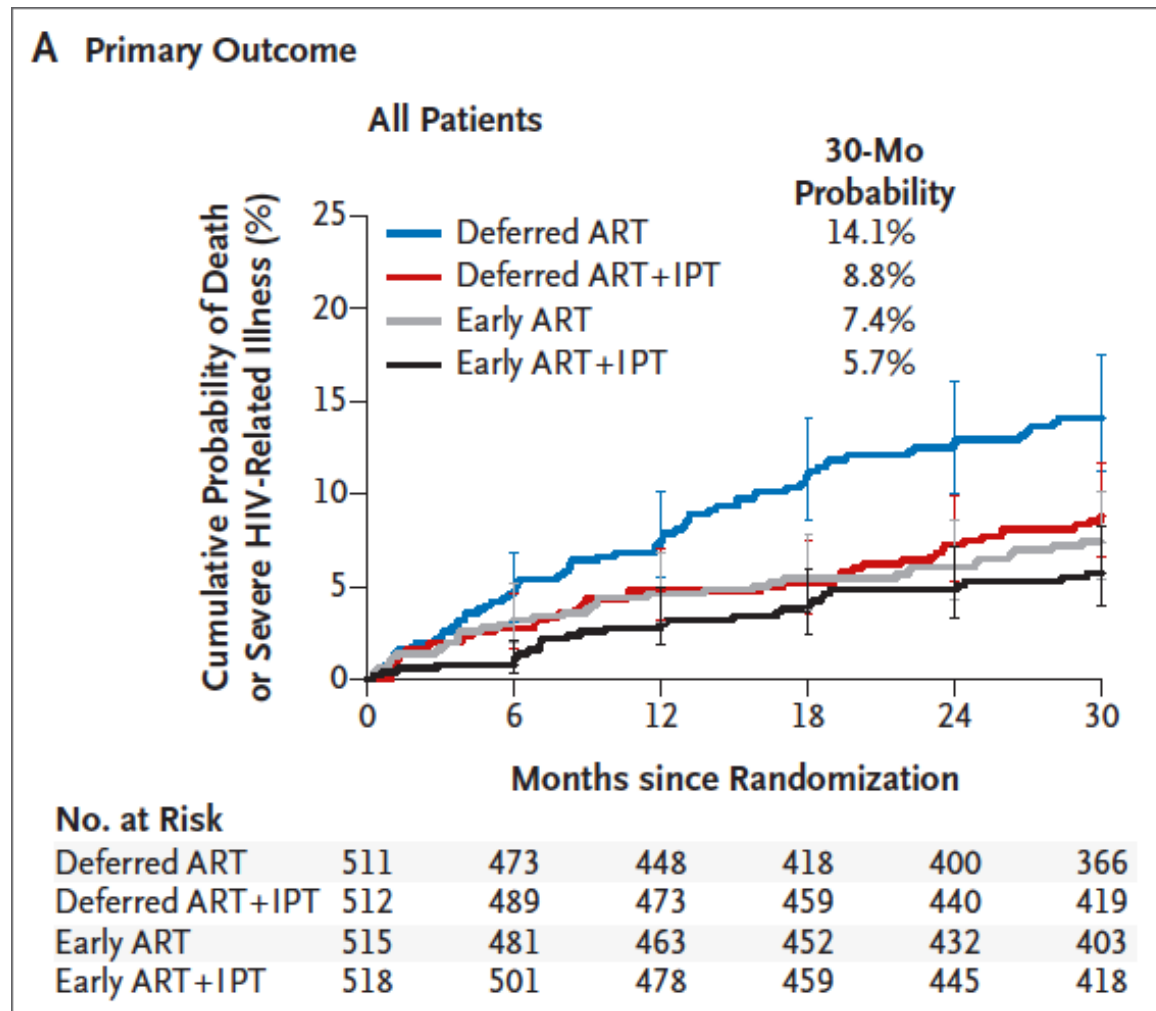
- **Criterios de Inclusión:**
 - Infección VIH // T4 < 800 cels/mL. // No criterios de TAR (WHO guidelines)
- **ALEATORIZACION**
 - TAR diferido hasta cumplir criterios de OMS Grupo 1
 - TAR diferido + IPT (6 meses tras aleatorización) Grupo 2
 - TAR inmediato (tras la aleatorización) Grupo 3
 - TAR inmediato + IPT Grupo 4
- **COMPARACIONES:**
 - TAR diferido vs. Inmediato Grupo 1 + 2 vs. Grupo 3 + 4
 - IPT vs. No IPT Grupo 2 + 4 vs. Grupo 1 + 3
- **END POINT PRIMARIO** Compuesto: SIDA, Cáncer no SIDA, Infecciones bacterianas sistémicas no Sida o muerte por cualquier causa en 30 meses
- **END POINT SECUNDARIO** principal: Eventos adversos grado III-IV

TEMPRANO STUDY



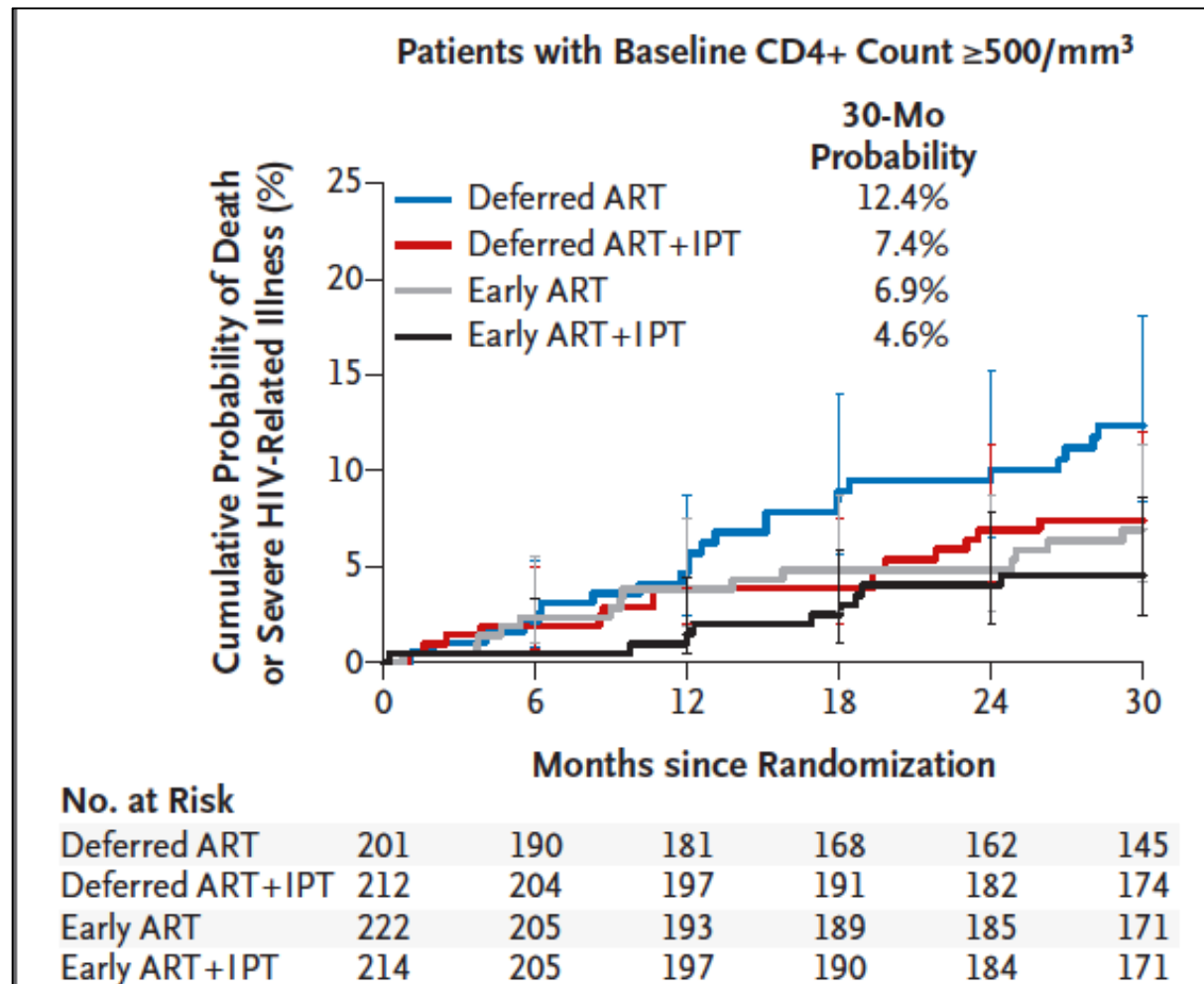
End point primario Compuesto:

SIDA, Cáncer no SIDA, Infecciones bacterianas sistémicas o muerte



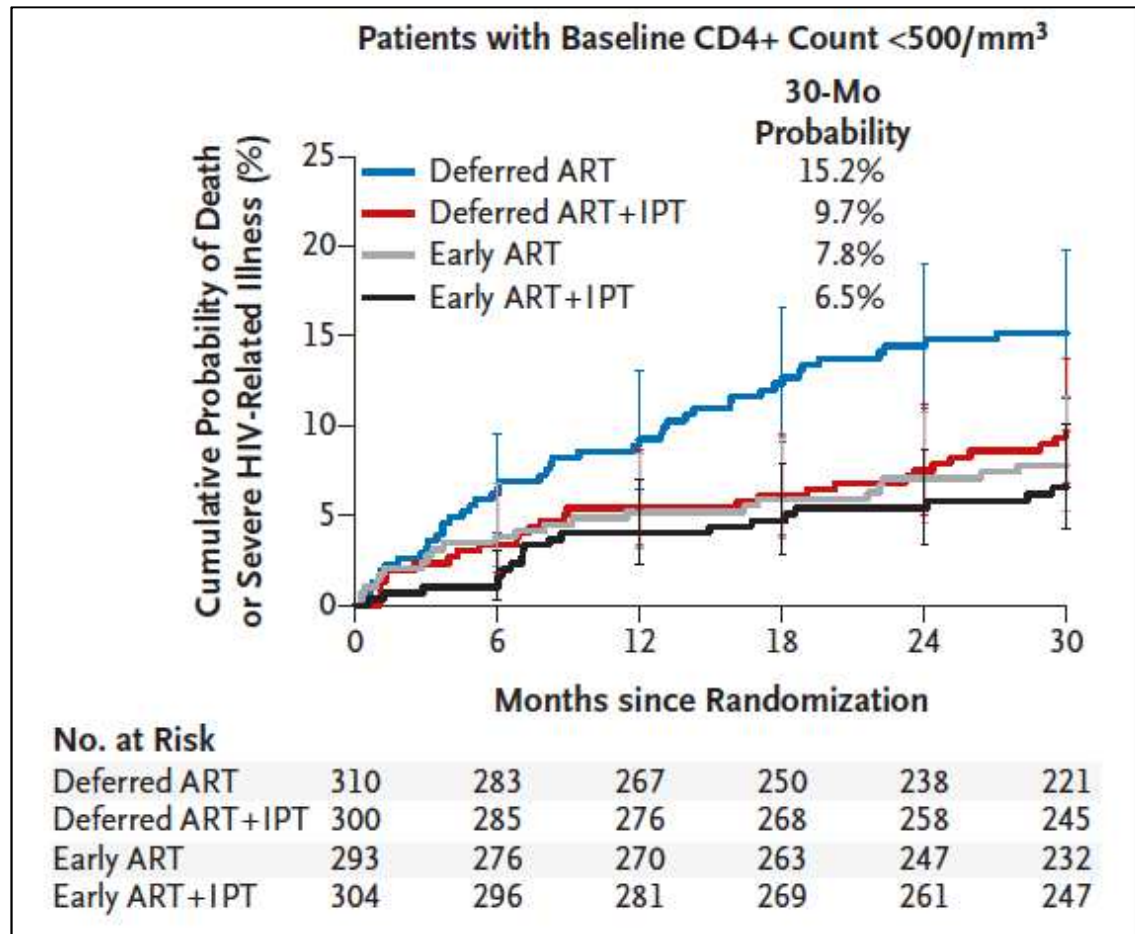
End point primario compuesto

Pacientes con T4 > 500



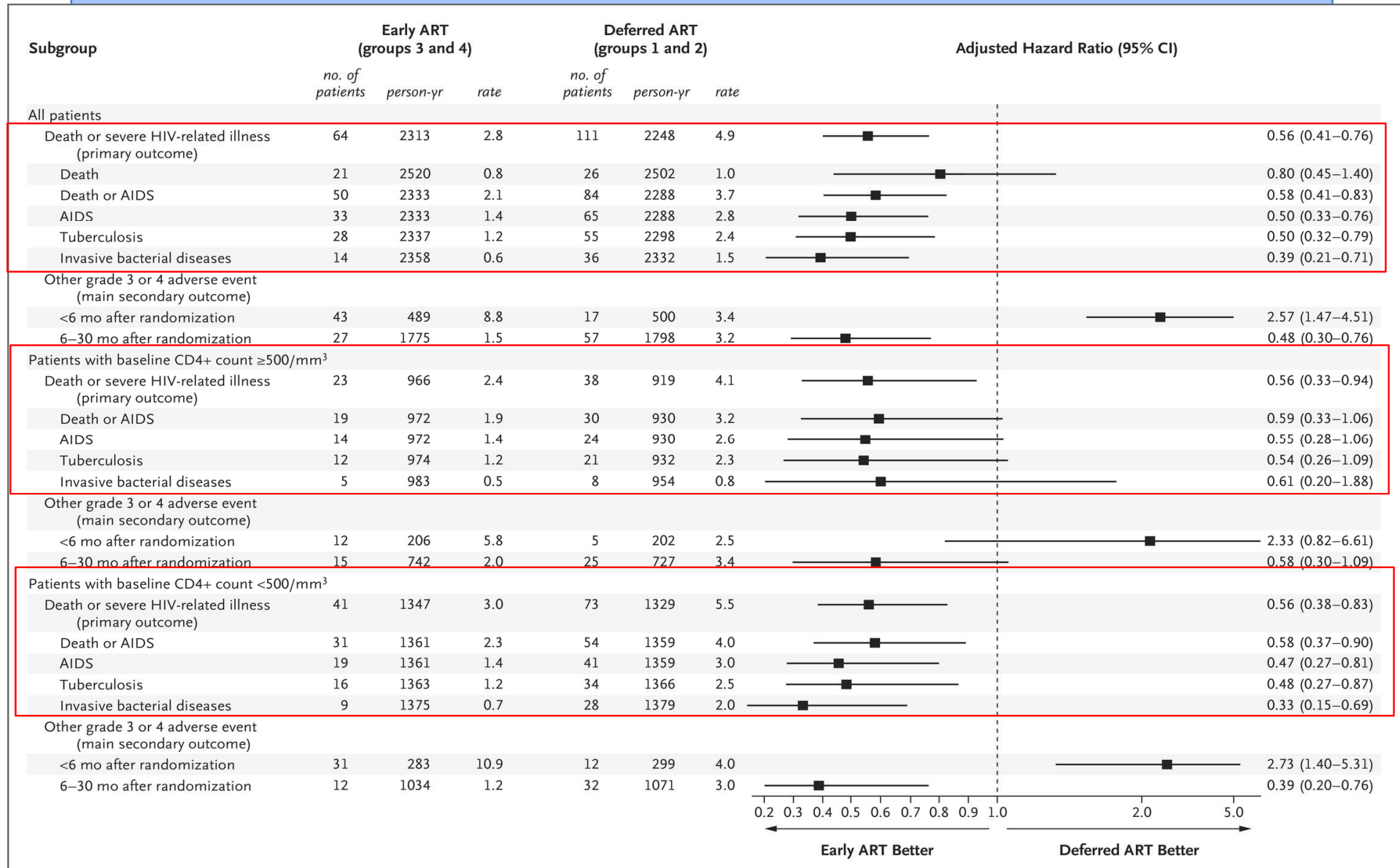
End point primario

Pacientes con T4 < 500



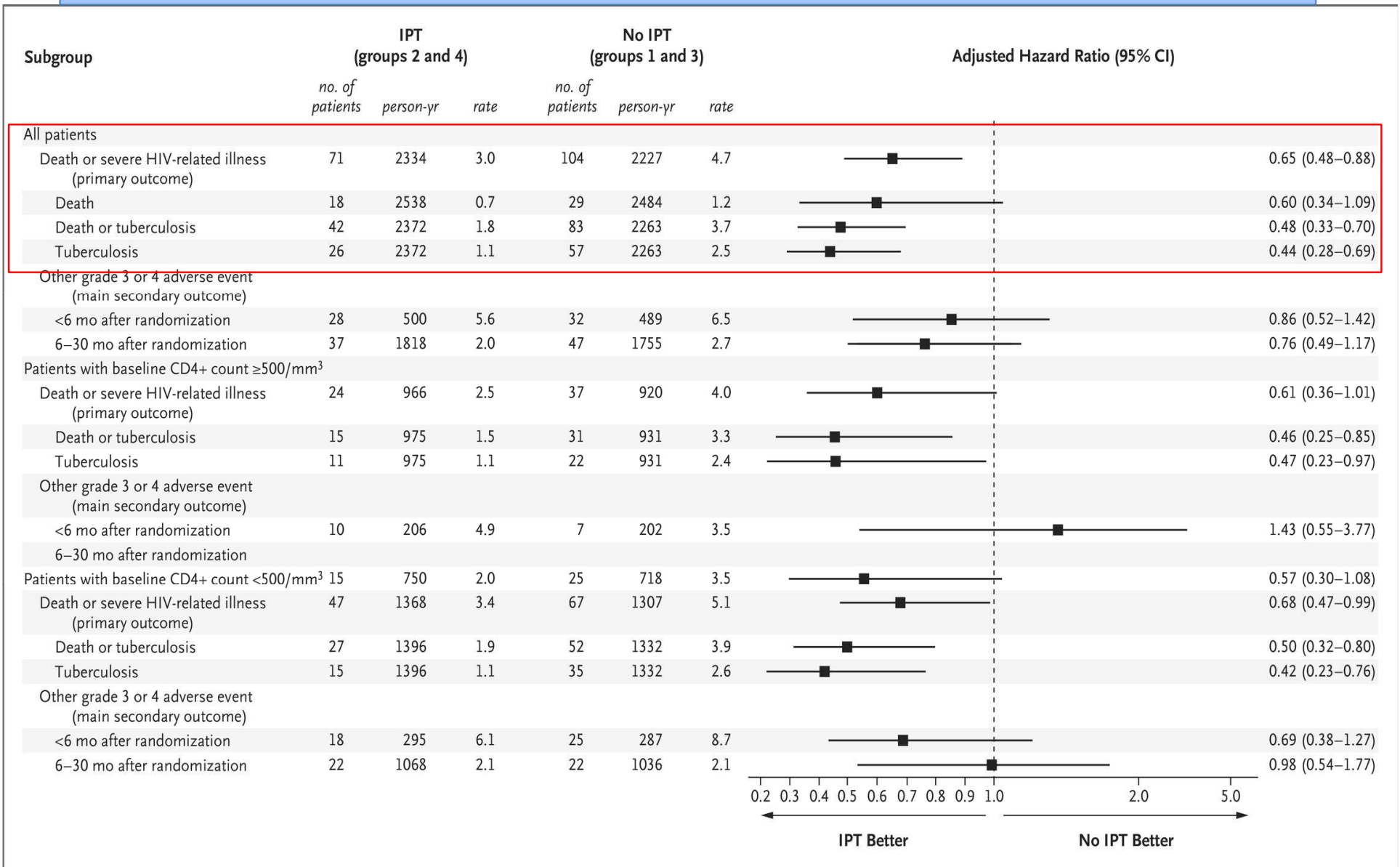
TEMPRANO STUDY

TAR Precoz vs Diferido



TEMPRANO STUDY

Profilaxis INH (IPT) precoz vs No IPT



Conclusiones

- El tratamiento con isoniacida y el TAR precoz reducen de forma independiente de progresión de la infección por VIH y el riesgo de TB en pacientes infectados por el VIH.
- La instauración de TAR precoz y Tratamiento con INH redujo un 44% el end point primario y en un 35% el riesgo de muerte respecto TAR diferido no IPT

GESIDA, Enero 2016

Recomendaciones

- Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por el VIH para evitar la progresión de la enfermedad, disminuir la transmisión del virus y limitar el efecto nocivo sobre posibles morbilidades coexistentes. **(A-I)**

DHHS, 28 enero 2016

Initiation of Antiretroviral Therapy (Last updated January 28, 2016; last reviewed January 28, 2016)

Panel's Recommendations

- Antiretroviral therapy (ART) is recommended for all HIV-infected individuals, regardless of CD4 T lymphocyte cell count, to reduce the morbidity and mortality associated with HIV infection **(AI)**.
- ART is also recommended for HIV-infected individuals to prevent HIV transmission **(AI)**.
- When initiating ART, it is important to educate patients regarding the benefits and considerations regarding ART, and to address strategies to optimize adherence. On a case-by-case basis, ART may be deferred because of clinical and/or psychosocial factors, but therapy should be initiated as soon as possible.

Terapia antirretroviral de primera línea en el paciente VIH.

1. Cuando iniciar TAR
2. Regímenes de TAR de inicio recomendados

GESIDA, Enero 2016

3er Fármaco	Pauta [†]	Comentarios [‡]
<p>Preferentes. Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia superior frente a otras o mostrando no-inferioridad presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas.</p>		
INI	ABC/3TC/DTG	<ul style="list-style-type: none"> - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables - Información escasa en pacientes con CD4+ <200 células/μL
	TDF/FTC+DTG	<ul style="list-style-type: none"> - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no indicado en pacientes con FGe <50 mL/min - Información escasa en pacientes con CD4+ <200 células/μL
	TDF/FTC+RAL	<ul style="list-style-type: none"> - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa
	TAF/FTC/EVG/COBI*	<ul style="list-style-type: none"> - No indicado en pacientes con FGe <30 ml/min. - Información escasa en pacientes con CD4+ < 200 células/μL - Mayor potencial de interacciones que otras pautas basadas en INI

GESIDA, Enero 2016

Recomendaciones

- DTG combinado con TDF/FTC **(A-I)** o **coformulado con ABC/3TC** o RAL combinado con TDF/FTC o **EVG coformulado con COBI/TAF/FTC** se consideran pautas preferentes como tratamiento de inicio **(A-I)**.
- **La combinación EVG/COBI/TAF/FTC se considera preferente con respecto a EVG/COBI/TDF/FTC debido a su mejor perfil de tolerancia y la posibilidad de administrarse con FGe superiores a 30 ml/min (A-I)**
- La combinación EVG/COBI/TDF/FTC pueden utilizarse como TAR de inicio, pero no debe usarse en pacientes con FGe menor de 70 mL/min) **(A-I)**
- **En mujeres, la combinación EVG/COBI/TDF/FTC se considera un régimen preferente (A-I)**
- La combinación de RAL con ABC/3TC se considera una alternativa en el tratamiento de inicio ya que dispone de una menor evidencia **(A-I)**

GESIDA, Enero 2016

Alternativas. Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. **Pueden ser sin embargo de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales**

ITINN	TDF/FTC/RPV	<ul style="list-style-type: none"> - No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL - Puede considerarse de elección en pacientes con CVP <100.000 copias/mL (más eficaz que TDF/FTC/EFV) en especial si se desea priorizar la simplicidad - Información escasa en pacientes con CD4+ <200 células/μL - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN - Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa - Se debe tomar siempre con una comida
	TDF/FTC/EFV	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar en mujeres que planean quedarse embarazadas y en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas o ideación suicida. Usar con precaución en pacientes que realicen tareas peligrosas - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa - Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ <200 células/μL por lo que puede ser de elección en pacientes muy inmunodeprimidos especialmente si se desea priorizar la simplicidad (si está disponible en preparado coformulado). - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN

GESIDA, Enero 2016

INI	TDF/FTC/EVG/COBI	<ul style="list-style-type: none"> - Información escasa en pacientes con CD4+ < 200 células/μL - Mayor potencial de interacciones que otras pautas basadas en INI - No indicado en pacientes con FGe <70 ml/min. Usar con precaución en pacientes con FGe <90 ml/min - Puede considerarse de elección en el tratamiento de mujeres (más eficaz que TDF/FTC+ATV/r) y en especial si se desea priorizar la simplicidad
	ABC/3TC+RAL	<ul style="list-style-type: none"> - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables
IP potenciado	TDF/FTC+DRV/r o DRV/COBI	<ul style="list-style-type: none"> - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa - Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ <200 células/μL por lo que puede considerarse de elección en pacientes muy inmunodeprimidos, especialmente cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia) - El uso combinado de IP potenciado y TDF incrementa el riesgo de nefrotoxicidad - Mayor potencial de interacciones que otras pautas
	TDF/FTC+ATV/r o ATV/COBI	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones - Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa - Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ < 200 células/μL por lo que puede considerarse de elección en pacientes muy inmunodeprimidos, especialmente cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia) - El uso combinado de IP potenciado y TDF incrementa el riesgo de nefrotoxicidad - Mayor potencial de interacciones que otras pautas
	ABC/3TC+ATV/r o ATV/COBI	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar en los pacientes con CVP >100.000 copias/mL - Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables - Mayor potencial de interacciones que otras pautas

DHHS, 28 enero 2016

Panel's Recommendations

- An antiretroviral regimen for a treatment-naive patient generally consists of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination with a third active antiretroviral drug from one of three drug classes: an integrase strand transfer inhibitor, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, or a protease inhibitor with a pharmacokinetic enhancer (cobicistat or ritonavir).
- The Panel classifies the following regimens as Recommended regimens for antiretroviral-naive patients:

Integrase Strand Transfer Inhibitor-Based Regimens:

- Dolutegravir/abacavir/lamivudine^a—**only** for patients who are HLA-B*5701 negative (AI)
- Dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine^a (AI)
- Elvitegravir/cobicistat/tenofovir alafenamide/emtricitabine—**only** for patients with pre-antiretroviral therapy CrCl ≥ 30 mL/min
- Elvitegravir/cobicistat/tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine—**only** for patients with pre-antiretroviral therapy CrCl >70 mL/min (AI)
- Raltegravir plus tenofovir/emtricitabine^a (AI)

Protease Inhibitor-Based Regimen:

- Darunavir/ritonavir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine^a (AI)

Conclusiones

- Se debe iniciar TAR en todo pacientes infectado por el VIH
- Se podría considerar como excepción pacientes con CV indetectable mantenida (falta de evidencia).
- La elección del régimen inicial de TAR se debe hacer tras una valoración individual, sopesando ventajas/inconvenientes de cada una de las pautas.
- Las pautas recomendadas como preferentes son aquellas aplicables a la mayoría de pacientes y que en ensayos clínicos han demostrado una eficacia superior frente a otras ó no inferioridad con ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o interacciones.
- Las pautas recomendadas como alternativas pueden ser elección en subgrupo de pacientes o en casos especiales.

Back - up

HPTN 052: Treating HIV-infected People with Antiretrovirals Protects Partners from Infection

- **Objetivos:**
 1. Evaluar si el TAR en pacientes infectados por el VIH reduce el riesgo de transmisión a sus parejas
 2. Evaluar el tiempo óptimo de inicio del TAR en pacientes infectados por VIH para reducir la mortalidad y eventos VIH.

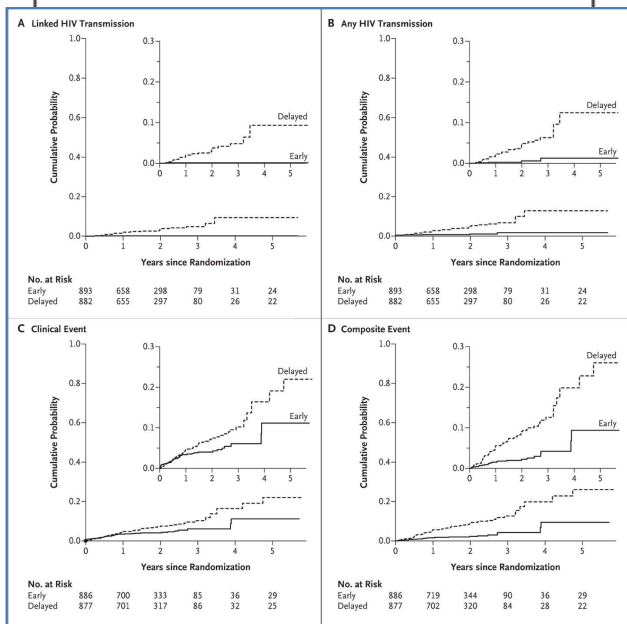
TAR como profilaxis de la TB: ACTG 052

Parejas serodiscordantes. CD4: 350-550.

1763 HIV-1 infected participants with an HIV-serodiscordant partner were randomly assigned

886 assigned to early treatment

877 assigned to delayed treatment



TAR disminuye la Tx del VIH a parejas serodiscordantes en un 96%

EC HPTN 052

TAR disminuye la Transmisión Sexual del VIH

- 1763 Parejas HET (97%) u HOM (3%) de VIH + > 18 años
- Miembro VIH -: Seronegativo en scrining (14 dias antes de inclusión)
- Miembro VIH+: T4 entre 350 -550 cels/mL
- Aleatorización de miembro VIH+ de la pareja a recibir
 - TAR inmediato
 - TAR diferido (CD4 < 250 cels/mm³ o SIDA)

	TAR Inmediato	TAR diferido	p
N	886	877	
Infección VIH	1	27	<0.001
TBC ex (VIH+)	3	17	<0.01
Muertes (VIH+)	10	13	>0.05

TAR precoz disminuye la transmisión del VIH y redujo un 41% los eventos clínicos (TB: 33 vs 17; Tbe 17 vs 3)

Coordinadores:

Antonio Rivero (GeSIDA)

Rosa Polo (PNS)

Jose A. Pérez Molina (GeSIDA)

Redactores Generales:

Fernando Lozano

José López Aldeguer

Redactores y Revisores:

Antonio Antela (GeSIDA)

Koldo Aguirrebengoa (GeSIDA)

José Ramón Arribas (GeSIDA)

Víctor Asensi (GeSIDA)

Juan Berenguer (GeSIDA)

José Ramón Blanco (PNS)

Vicente Boix (GeSIDA)

Jose Luis Casado (PNS)

Bonaventura Clotet (GeSIDA)

Manuel Crespo (PNS)

Pere Domingo (GeSIDA)

Carlos Dueñas Gutiérrez (PNS)

Vicente Estrada (GeSIDA)

Federico García (GeSIDA)

José María Gatell (GeSIDA)

Juan L Gómez Sirvent (GeSIDA)

Juan González-García (GeSIDA)

Félix Gutiérrez (GeSIDA)

José Antonio Iribarren (GeSID,

Hernando Knobel (GeSIDA)

Josep Maria Llibre (GeSIDA)

Juan E. Losa (PNS)

Josep Mallolas (GeSIDA)

Ana Mariño (PNS)

José M. Miró (GeSIDA)

Santiago Moreno (GeSIDA)

Rosario Palacios (GeSIDA)

Juan Antonio Pineda (GeSIDA)

Federico Pulido (GeSIDA)

Esteban Ribera (GeSIDA)

Rafael Rubio (GeSIDA)

José Sanz Moreno (PNS)

Jesús Sanz Sanz (PNS)

María Jesús Téllez (PNS)

Javier de la Torre (GeSIDA)

Montserrat Tuset (GeSIDA)

**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 2016)**



Gobierno
de España

Ministerio
de Sanidad,
Servicios Sociales
e Igualdad