



TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN SITUACIONES ESPECIALES

VIGO, NOVIEMBRE 2019

Hernando Knobel Freud.
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital del Mar. Barcelona.

PUNTOS A TRATAR

- TAR en adolescentes
- TAR en mujeres
- TAR en pacientes socialmente vulnerables
- TAR en pacientes “mayores”

TAR en adolescentes

Introducción

Adolescentes: grupo de edad con mortalidad en ascenso.

- Adolescentes infectados por transmisión vertical (>90%):
 - Infección perinatal
 - Infección sintomática. Pacientes “supervivientes”
- Infección VIH durante la adolescencia:
 - Infección transmisión sexual:
 - Chicas: relaciones heterosexuales
 - Chicos: relaciones con hombres
 - Infección transmisión parenteral (drogas)

Nueva patología crónica

Adolescentes/jóvenes: diferencias según el tipo de transmisión del VIH

Infeción por transmisión Vertical

- Convivencia con el VIH desde al el nacimiento
- Información en pediatría. Mala aceptación
- Alteraciones neurocognitivas:
 - Fracaso escolar
- TAR : larga exposición. Toxicidad . *TAR complejo*
- Comorbilidades
- Historia de eventos sida
- **Necesidad de atención/soporte psicológico:**
 - Consumo cannabis
- Situación familiar compleja, con frecuencia pérdida de los padres
- Dificultades para afrontar el futuro:
 - Trabajo

Infeción durante la adolescencia

- Infeción VIH reciente (transmisión sexual)
- Información en pediatría o en Unidad Adultos
- Dificultades de seguimiento
- Reciente exposición al TAR, *TAR sencillo*
- Menos comorbilidades
- No eventos sida
- **Necesidad de atención /soporte psicológico**
- Tienen padres o estructura familiar, no siempre protectora
- Dudas. Planificación de futuro

Cambio físico y psicológico de la adolescencia, incertidumbres ,
necesidad de información en este nuevo periodo de desarrollo. Miedo a la estigmatización
Periodo de labilidad y necesidad de soporte al TAR, reivindicación de sus derechos. Necesidad del grupo

Adolescentes/jóvenes: diferencias según el tipo de transmisión del VIH

Seguimiento complejo

Apoyo individualizado al cumplimiento
Información y educación en relación a su
enfermedad

Soporte psicológico y social

Soporte de pares

Paso-transferencia a la unidad de adultos

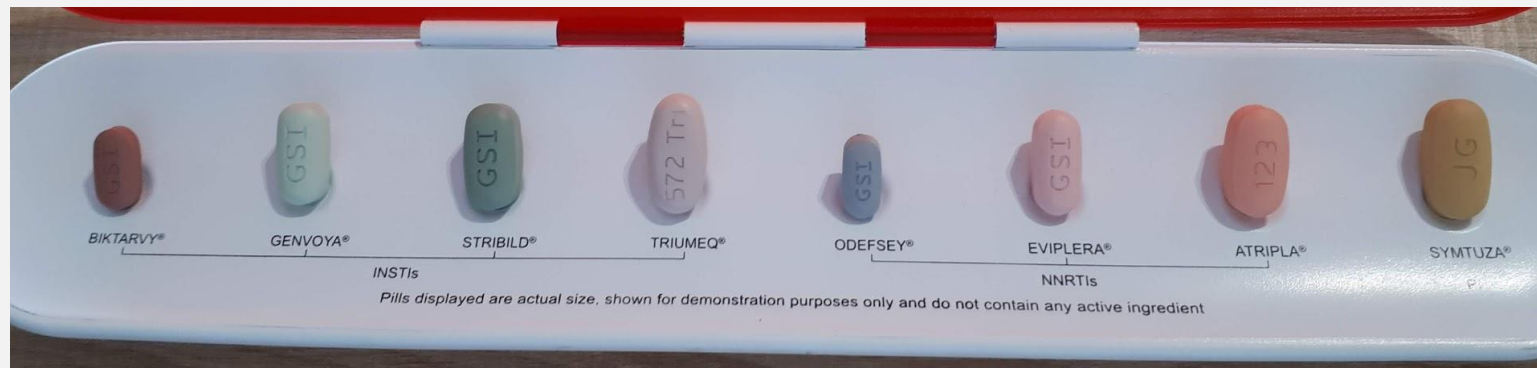
Guías españolas



- La transición es un proceso **individual**, complejo y difícil en el que deben tenerse en cuenta aspectos médicos, psicosociales, emocionales, vocacionales y educativos del paciente. (AIII)
- -La transición **debe planificarse** con el suficiente tiempo, 2-3 años, no debiéndose realizar la transición si el paciente se encuentra en una situación inestable.(BIII)
- -El equipo de pediatría debe entrenar al paciente en **autonomía y conocimiento responsable** de su infección para que sepa asumir el cambio al sistema sanitario del adulto.(AIII)
- -El equipo **de adultos** debe conocer **con tiempo** la historia personal y médica del adolescente a través de las reuniones mantenidas con el equipo pediátrico así como mediante un **INFORME** elaborado desde pediatría. (CIII)
- -La **MONITORIZACION** tras la transición debería realizarse al menos durante el primer año para evitar pérdidas y fracaso de la misma. (CIII)

Tratamiento ARV en adolescentes:

- Mayores problemas de adherencia
- Cambios farmacocinética. Dosificación de los fármacos según desarrollo puberal:
 - Estadio I y II Tanner: dosificación pediátrica
 - Estadio V: dosificación “adultos”.
 - Estadios III y IV: pediátricas o adultos.
- Adaptar e individualizar el tratamiento:
 - Pautas de más fácil cumplimiento.
 - Preparados combinados: STR.
- Tratamientos más complejos:
 - Enfermedad avanzada, acumulo de resistencias.
- Interacciones con otros fármacos:
 - Anticonceptivos, Psicotropos, Drogas



Clinical outcomes post transition to adult services in young adults with perinatally acquired HIV infection: mortality, retention in care, and viral suppression.

Foster C, Ayers S, Mcdonald S, Frize G, Chhabra S, Pasvol TJ, Fidler S.

Abstract

OBJECTIVE: Adolescence is the only age group globally where HIV associated mortality is rising, with poorer outcomes at all stages of the care cascade compared to adults. We examined post-transition outcomes for young adults living with perinatal HIV (YAPaHIV).

DESIGN: Retrospective cohort analysis.

SETTING: A tertiary Youth Friendly Service (YFS) London, UK.

PARTICIPANTS: 180 YAPaHIV registered between 01.01.06 and 31.12.17 contributed 921 person-years of follow up post-transition to adult services.

INTERVENTION: YFS with multidisciplinary care and walk-in access.

MAIN OUTCOME MEASURES: mortality, morbidity, retention in care, antiretroviral (ART) uptake and HIV-viral load (HIV-VL) suppression. Crude incidence rates (CIR) are reported per 1000 person-years.

RESULTS: Of 180 youth registered; 4 (2.2%) died, 14 (7.8%) transferred care and 4 (2.2%) were lost to follow up. For the 158 retained in care the median age was 22.9 years (IQR 20.3-25.4), 56% were female, 85% Black African, with a median length of follow up in adult care of 5.5 years (IQR 2.9-7.3). 157 (99.4%) ever received an ART prescription, 127/157 (81%) with a latest HIV-VL <200 copies RNA/ml, median CD4 count of 626 cells/ul (IQR 441-820). The all-cause mortality was 4.3/1000 person-years (95% CI 1.2 - 11.1), ten fold the aged-matched UK HIV-negative population (0.43/1000 person-years (95% CI 0.41 - 0.44)). Post-transition, 17/180 (9.4%) developed a new AIDS diagnosis; CIR 18.5/1000 person-years (95% CI 10.8 - 29.6).

CONCLUSION: Whilst this youth-friendly multi-disciplinary service achieved high engagement and coverage of suppressive ART, mortality remains markedly increased compared to the general UK population.

Resumen:

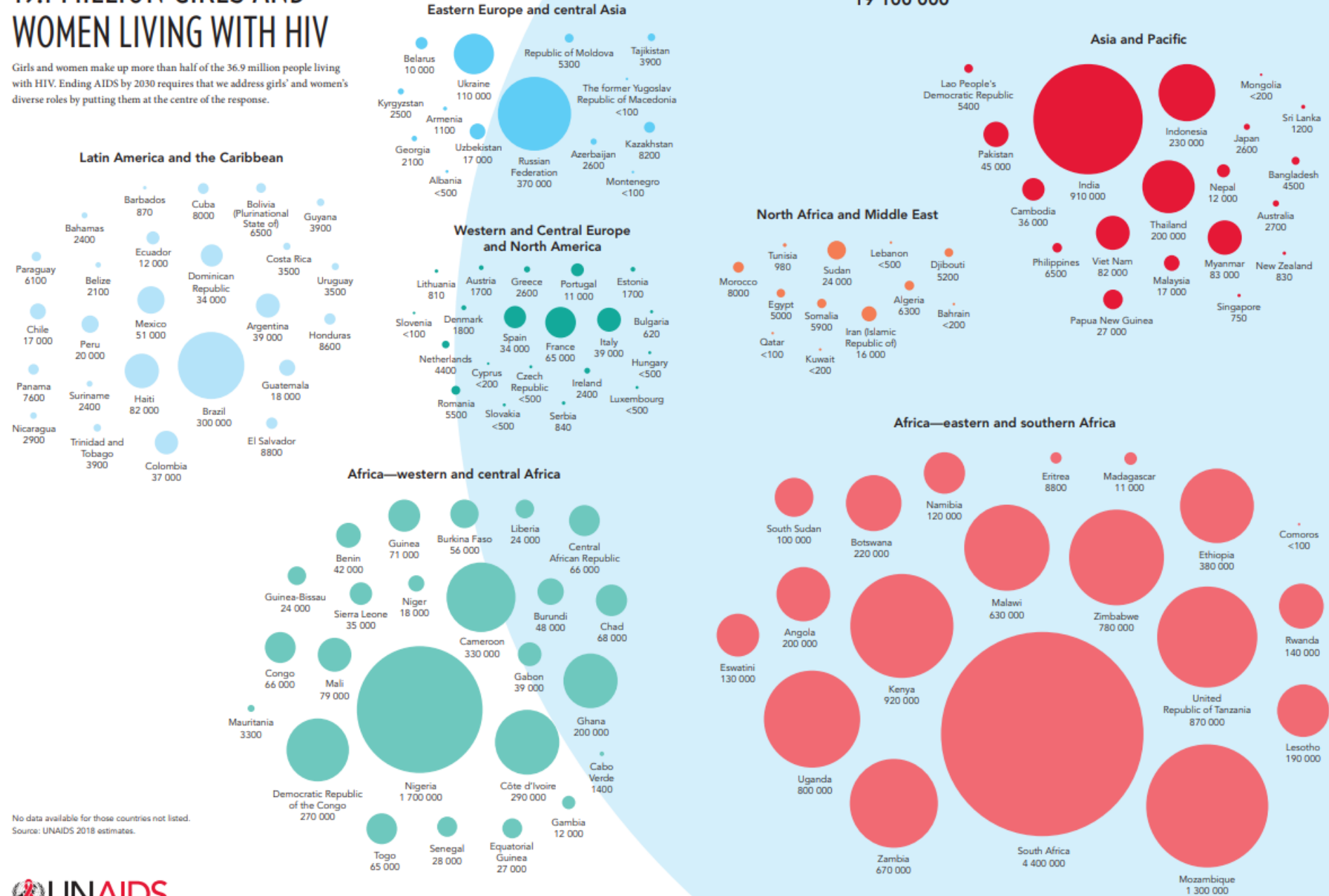
- Los adolescentes constituyen un grupo “minoritario y especial” dentro de la población de pacientes con infección VIH
- La atención de los adolescentes/adultos jóvenes con infección VIH por transmisión vertical, supone un reto:
 - Riesgo de progresión alto
 - Expuestos a un gran número de ARV con fracaso terapéutico frecuente
 - Mala adherencia
 - Pérdida de seguimiento
- Los pacientes con mayor riesgo de progresión, son los que tienen mayor probabilidad de perderse tras ser transferidos a las Unidades de adultos
 - La gestación, la hospitalización, la presentación de infecciones oportunistas, el ingreso en centros penitenciarios o de acogida constituyen las causas más frecuentes de reiniciar el seguimiento.
 - Mientras que la **negación de la enfermedad**, el consumo de tóxicos, los trastornos psiquiátricos y la falta de soporte socio-familiar, constituyen las principales razones de abandono del seguimiento.

MUJER Y VIH



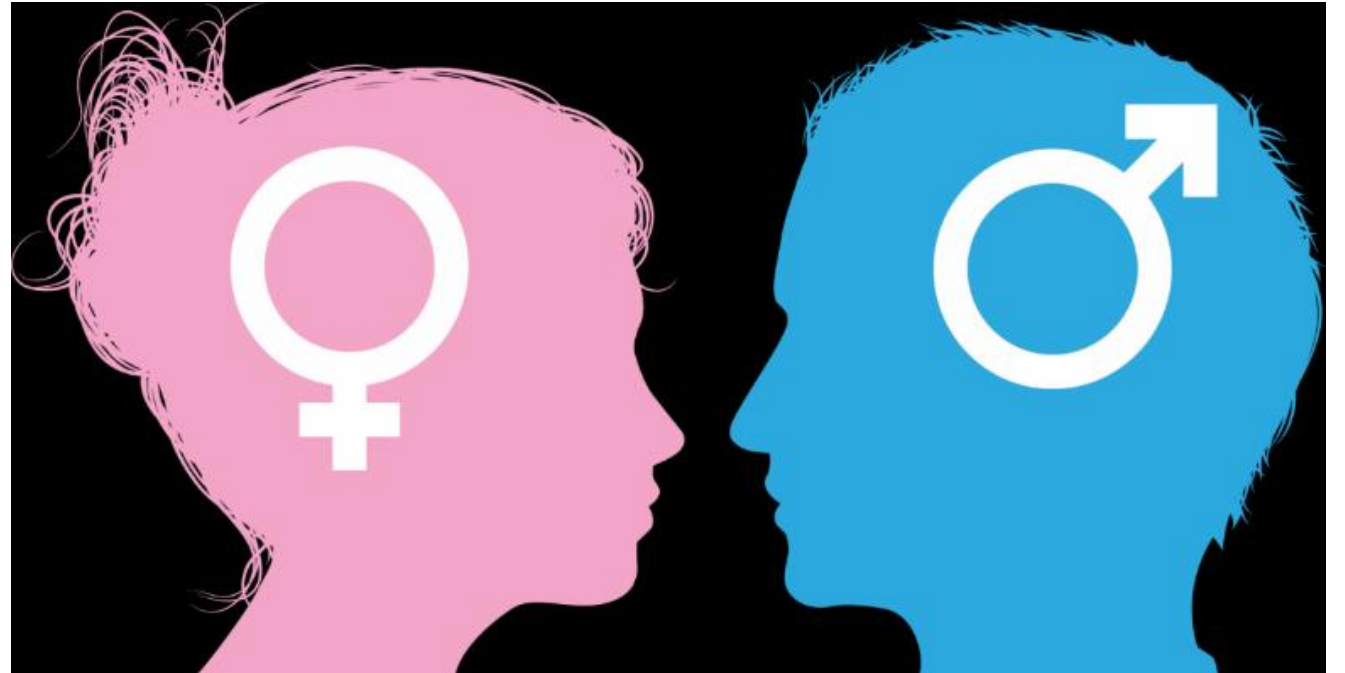
19.1 MILLION GIRLS AND WOMEN LIVING WITH HIV

Girls and women make up more than half of the 36.9 million people living with HIV. Ending AIDS by 2030 requires that we address girls' and women's diverse roles by putting them at the centre of the response.



No data available for those countries not listed.
Source: UNAIDS 2018 estimates.

¿EXISTEN
DIFERENCIAS
REALES ENTRE
HOMBRES Y
MUJERES?





SI....
MUCHÍSIMAS

Solo, desde la perspectiva de la infección por VIH:

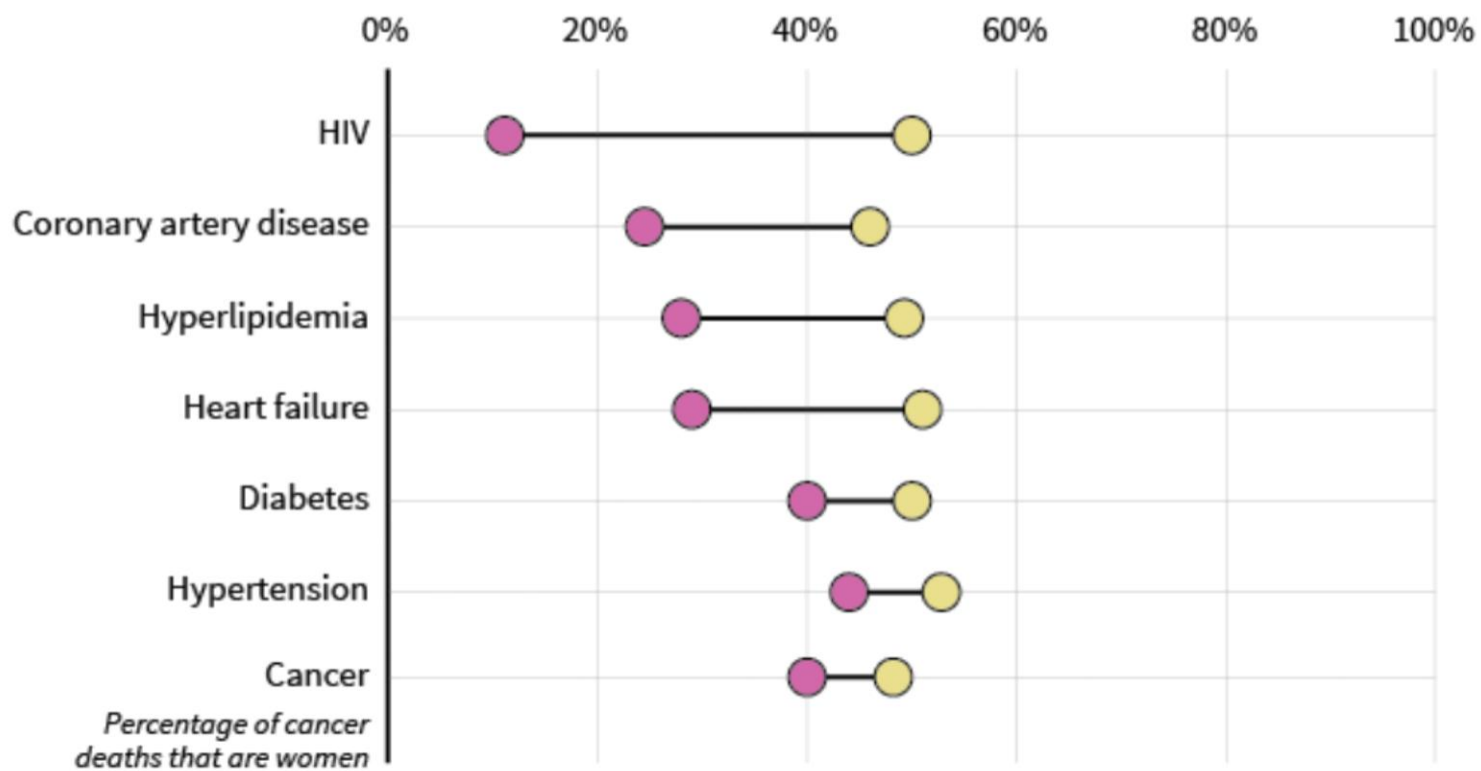
- Patogénesis
- Reservorio
- PK-PD
- Participación en ensayos clínicos
- Factores sociales



Women Are Underrepresented In Clinical Trials

● Percent of clinical trial participants that are women

● Percent of cases that are women



Source: BMC Women's Health, Cardiovascular Quality and Outcomes

THE HUFFINGTON POST

DIFERENCIAS DE SEXO RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO DEL VIH Y LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Female sex is associated with:

- Lower HIV viral load (**JAIDS 2002;31:11-19**)
- Higher CD4+ count (**AIDS 1997;11:1071-3**)
- More pronounced immune and vaccine responses (**JAIDS 2011;57:9-15**)
- Higher levels of immune activation (**JID 2013;208:830-8**)
- More frequent ART side effects and discontinuation (**J Antimicrob Chem 2007; 60: 724-32**)

Review article

Caring for women living with HIV: gaps in the evidence

Mona R Loutfy^{5,1}, Lorraine Sherr², Ulrike Sonnenberg-Schwan³, Sharon L Walmsley⁴, Margaret Johnson⁵ and Antonella d'Arminio Monforte⁵ on behalf of Women for Positive Action*

SHORT COMMUNICATION

Gender inequalities in the response to combination antiretroviral therapy over time: the Swiss HIV Cohort Study*

C Rosin,^{1†} L Elzi,^{1†} C Thurnheer,² J Fehr,² M Cavassini,⁴ A Calmy,⁵ P Schmid,⁶ E Bernasconi⁷ and M Battegay¹

REVIEW

Gender-based personalized pharmacotherapy: a systematic review

Md. Mohaimenul Islam^{1,2} · Usman Iqbal^{2,3} · Bruno Andreas Walther³ · Phung-Anh Nguyen^{1,2} · Yu-Chuan (Jack) Li^{1,2,4} · Navneet Kumar Dubey⁵ · Tahmina Nasrin Poly⁶ · Jakir Hossain Bhuiyan Masud^{1,2} · Suleman Atique^{1,2} · Shabbir Syed-Abdul^{1,2}

Conclusions

Women and men potentially differ in the course of their HIV infection, their response to treatment and drug pharmacokinetics, all of which are compounded by social and behavioral factors

Conclusions

Gender inequalities in the response to cART are mainly explained by the different prevalence of socioeconomic characteristics in women compared with men.

Conclusions

It is essential to understand sex differences in drug response, as they may affect drug safety and effectiveness.

CASO CLÍNICO

- Josefina, 26 años

Diagnosticada de infección por VIH recientemente en analítica rutinaria

- **Analítica:**

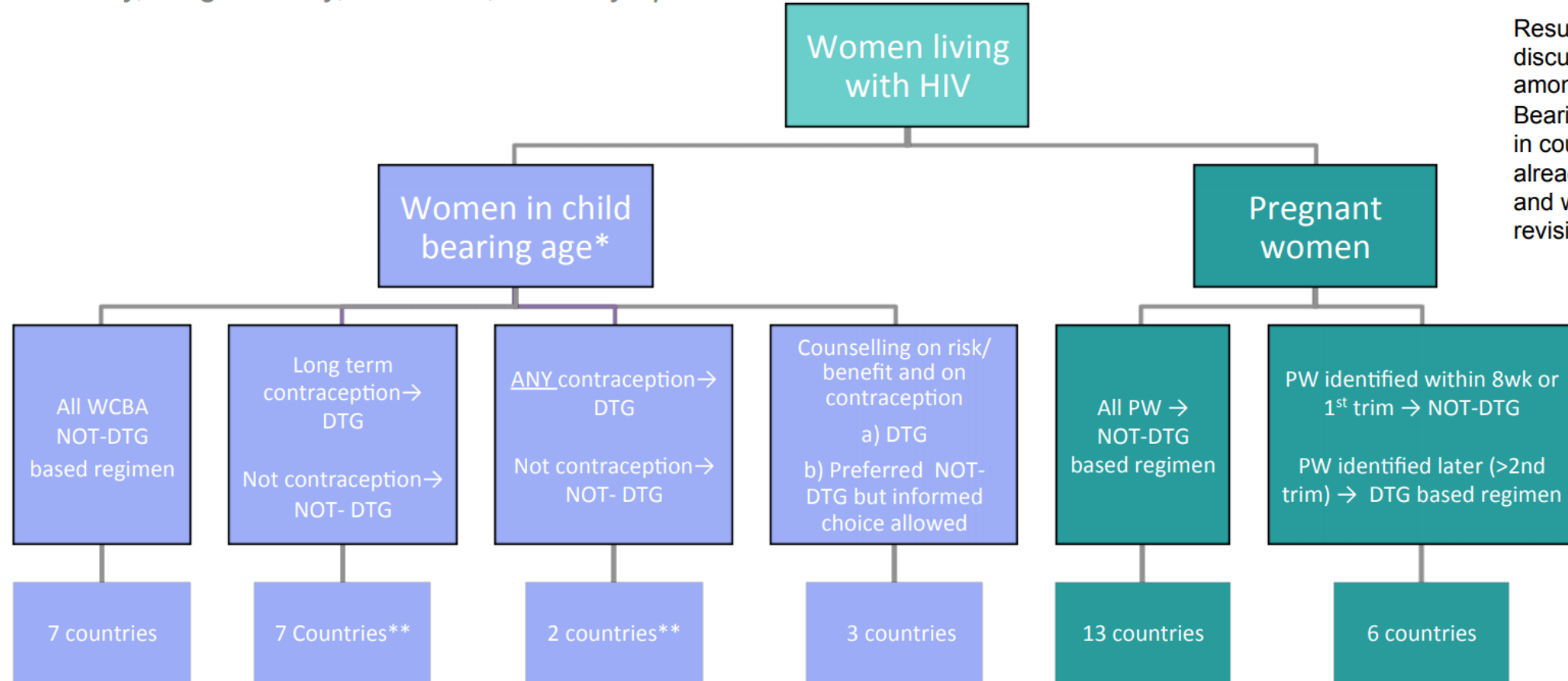
| | |
|----------------|--------------------------|
| HBsAg | negativo |
| Total anti-HBc | negativo |
| HCV | negativo |
| RPR | (1/8) |
| PPD | negative |
| HIV-RNA | 83,000 cps/mL |
| CD4 | 385 cels/mm ³ |

- Examen físico: sin alteraciones

¿TAR a proponer?

Countries guidance revision on DTG 1st line: WLHIV initiating DTF based regimen as of 4th Sept 2018

Courtesy, Meg Doherty, IAS 2018, WHO symposium

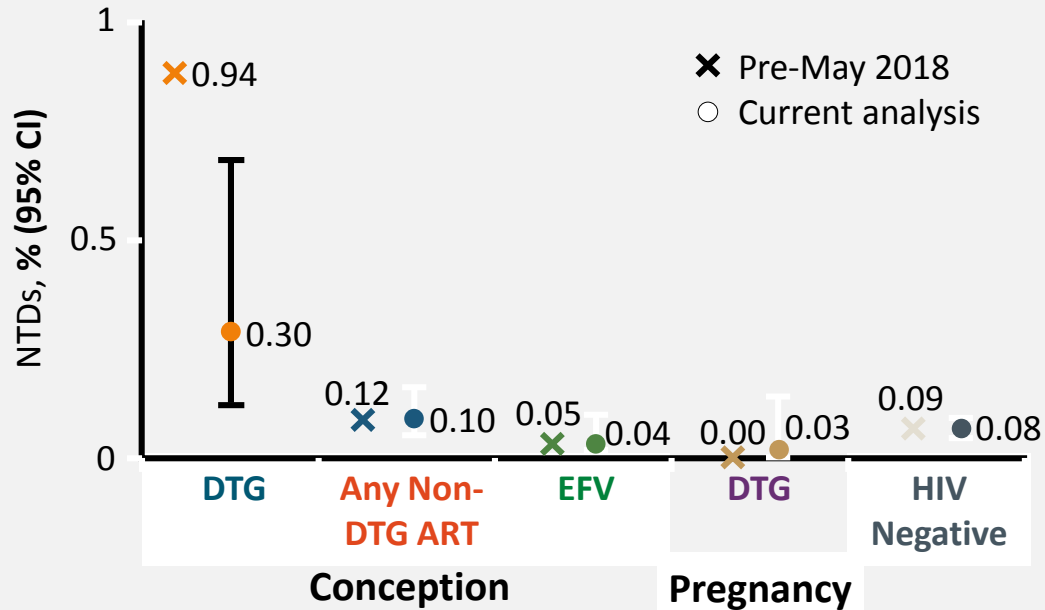


Results from in country discussion on use DTG among Women Child Bearing age (WCAB) in countries that have already revised the GL and with on-going GL revision

*Several countries defined WCBA as women 10-49 years old or in pre-menopausal period

** 6 countries recommend Pregnancy test to be performed before starting WCBA on DTG based regimen

TSEPAMO: NTD PREVALENCE BY ARV EXPOSURE



- As of March 2019, rate of NTDs with DTG at conception lower than initially signaled^[1,2]
- No significant difference in major external structural malformations with DTG vs non-DTG ART^[1,2]
- WHO released updated recommendations reconfirming use of DTG-based ART as preferred first-line and second-line therapy^[3]

| Outcome | At Conception | | | DTG in Pregnancy (n = 3840) | HIV Negative (n = 89,372) |
|--|-------------------|-------------------------|---------------------|--------------------------------|------------------------------|
| | DTG (n = 1683) | Non-DTG (n = 14,792) | EFV (n = 7959) | | |
| NTDs per exposures, n/N | 5/1683 | 15/14792 | 3/7959 | 1/3840 | 70/89372 |
| ▪ Prevalence difference, % (95% CI) | Reference | 0.20 (0.01-0.59) | 0.26 (0.07-0.66) | 0.27 (0.06-0.67) | 0.22 (0.05-0.62) |
| NTDs per exposures since May 2018, n/N | 1/1275 | 1/3492 | 0/2172 | 1/1028 | 9/23,315 |

UPDATED WHO GUIDANCE ON DTG USE IN TREATMENT-NAIVE WOMEN OF CHILDBEARING POTENTIAL

WHO Guidance

- DTG **can be prescribed** for adult women and adolescent girls of childbearing age or potential who wish to become pregnant or who are not otherwise using or accessing consistent and effective contraception **if they have been fully informed of the potential increase in the risk of neural tube defects** (at conception and until the end of the first trimester).

TAR EN MUJER GESTANTE O CON DESEO GESTACIONAL GESIDA

- Todas las gestantes en TAR para evitar TMF
- Diferentes opciones terapéuticas según la situación en el momento de la gestación:
 - Pautas preferentes en naïve (mayor experiencia y seguridad)
 - TDF/FTC o ABC/3TC +
 - RAL (400 mg BID), DRV/r o ATV/r
 - Pautas desaconsejadas: DTG IT, DRV/c, TAF

TAR en pacientes vulnerables



The impact of unstable housing on HIV treatment outcomes in people living with HIV/AIDS in an urban setting of Southern Europe

Europe

Authors: Knobel H.¹, Guelar A.¹, Letang E.^{1,2}, Acín P.³, Fernández -Sala X.³, Marín J.⁴, Lerma E.¹, Arrieta I.¹, González A.¹.

¹Infectious Diseases Dept. Hospital del Mar, Barcelona Spain. ²ISGlobal , Barcelona, Spain . ³Pharmacy Dept. Hospital del Mar, Barcelona, Spain. ⁴Autonommous University of Barcelona.

Background. People living with HIV (PLHIV) with unstable housing (UH) face several barriers hindering access to care, adherence to antiretroviral therapy (ART), retention in care, and treatment success. Despite being on the rise, this phenomenon has been scarcely characterized in Southern Europe.

Methods. A prospective cohort study was conducted with patients who started or resumed (more than one year without treatment) antiretroviral treatment (ART) between January 2012 and June 2018 in a university hospital in Barcelona, Spain.

The following data was collected: demographics, baseline viral load, CD4 cell count, alcohol use, current substance use, language and cultural barrier, unstable housing, concerns and negative beliefs about treatment, loss of previous appointments, psychiatric disorder (depression, psychosis).

Adherence was evaluated every 2 months by pharmacy refills and by self-reports. A patient with <90% of prescribed dose and / or ART interruption for more than one week was considered non-adherent.

Treatment failure (TF) was considered when patient not achieved and maintained viral load <500 copies/ml, or was lost of follow-up or death. Adequate CD4⁺ T-cell count (CD4>350 cells/ml) at the last follow-up.

The statistical analysis included descriptive statistics, chi-square test and Cox regression analysis.

Results. We included 570 patients, contributing 1014 person-years of follow-up, with a median time of 21.35 months. Among them, 115 (20.17%) had UH. The baseline characteristics of people with UH included are shown in the table:

The table shows non-adherence, virologic failure, TF and adequate CD4 cell count in patients with and without unstable housing.

| Outcomes | Non-Unstable housing N: 455 | Unstable housing N: 115 | P |
|---|--------------------------------|----------------------------|-------|
| Non-adherence, N (%) | 94 (20.7) | 97 (75.7) | 0.000 |
| Viral load < 50 copies/ml, N (%) | 409 (89.9) | 73 (63.5) | 0.000 |
| Treatment failure, N (%) | 83 (18.2) | 56 (48.7) | 0.000 |
| Adequate CD4 ⁺ cell response, N(%) | 359 (79) | 61 (53) | 0.001 |

UH independently predicted TF (HR: 1.87; 1.22-2.85), after adjusting for HIV-RNA (HR: 1.27 per log₁₀ increase; 95% CI 1.00-1.61); current recreational drug use (HR: 2.09; 95% CI 1.40-3.12) and patient prejudgetment (HR: 2.16; 95% CI 1.23-3.80).

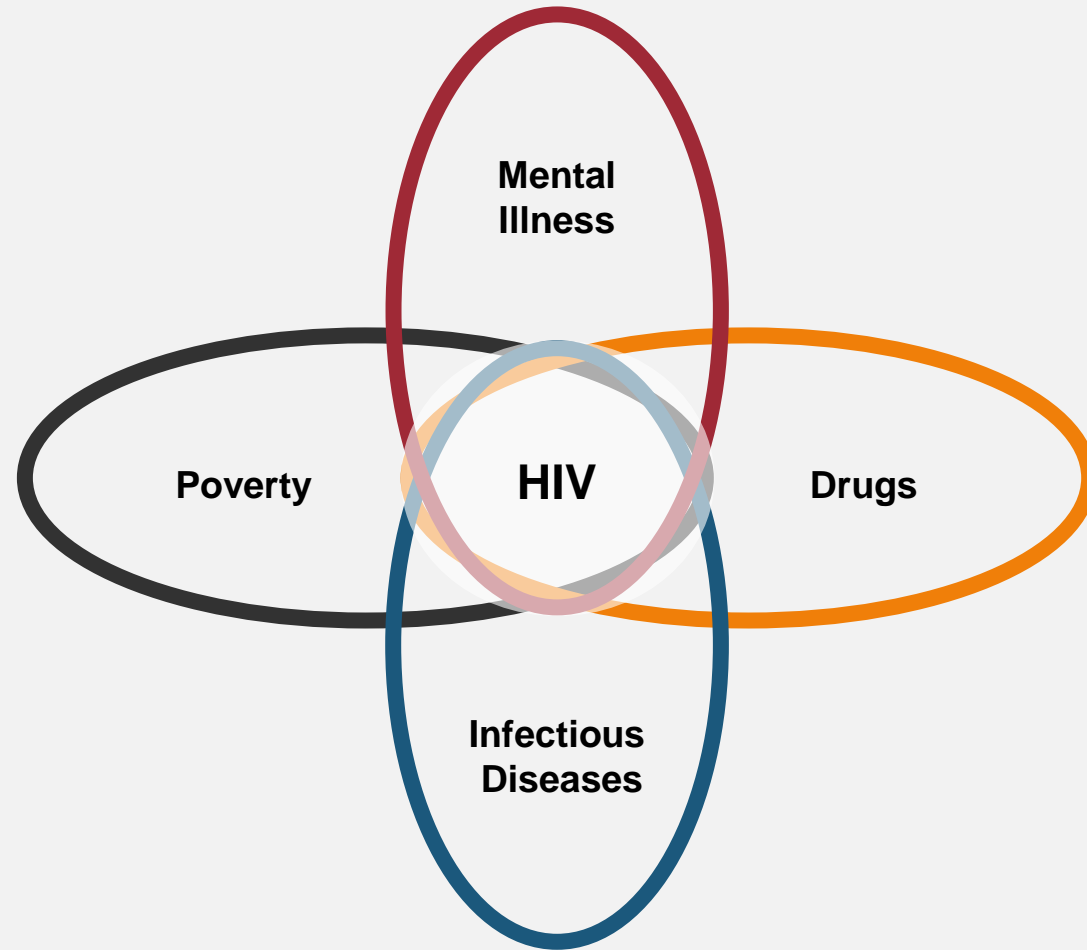
Conclusions.

- The proportion of unstable housing was common in this Southern European urban cohort of People living with HIV .
- PLHIV with UH had a high comorbidity burden and suboptimal ART outcomes, including poorer adherence, retention in care, adequate immune recovery and treatment success.
- Specific interventions are needed for this neglected population.

Baseline characteristics

| | | | |
|---|------------------|--------------------------------------|-----------|
| Age, Mean (SD) | 41.81 (8.84) | Alcoholism, N (%) | 34 (29.6) |
| HIV-RNA log ₁₀ /ml, Median (IQR) | 4.76 (4.23-5.12) | Drug User, N (%) | 74 (64.3) |
| CD4 cell count Cells/ml, Median (IQR) | 257 (117-446) | Psychiatric disorder, N (%) | 42 (36.5) |
| Male, N (%) | 89 (77.4) | Idiomatic/cultural barrier, N(%) | 28 (24.3) |
| HIV acquisition IDU, N(%) | 77 (67) | Patient prejudgetment, N (%) | 6 (5.2) |
| STP, N (%) | 55 (47.9) | Previous appointments failure, N (%) | 53 (46.1) |

HIV IN THE NEW MILLENNIUM: A SOCIAL/ MEDICAL NEXUS



LA ATENCIÓN CULTURALMENTE COMPETENTE PUEDE MEJORAR LA COMUNICACIÓN Y LA CONFIANZA

- Adaptación cultural
- Servicios de intérprete y mediadores culturales
- Reclutar, retener al personal representante de la comunidad de pacientes
- Proporcionar folletos culturalmente apropiados, actividades en idiomas relevantes.
- Incluir a la familia, y a la comunidad en la atención.
- Preguntar a los pacientes qué necesitan y aborden esas necesidades.
- Hacer de la clínica un lugar deseable para ir

Puede haber una serie de razones por las cuales alguien termina sin hogar, incluida la pérdida repentina de trabajo o el colapso familiar, el abuso grave de sustancias o los problemas de salud mental. Pero la mayoría de las políticas de personas sin hogar funcionan bajo la premisa de que la persona sin hogar tiene que resolver esos problemas primero antes de poder obtener un alojamiento permanente.

Finlandia hace lo contrario: primero les da un hogar.





A geriatric definition of old-Age:

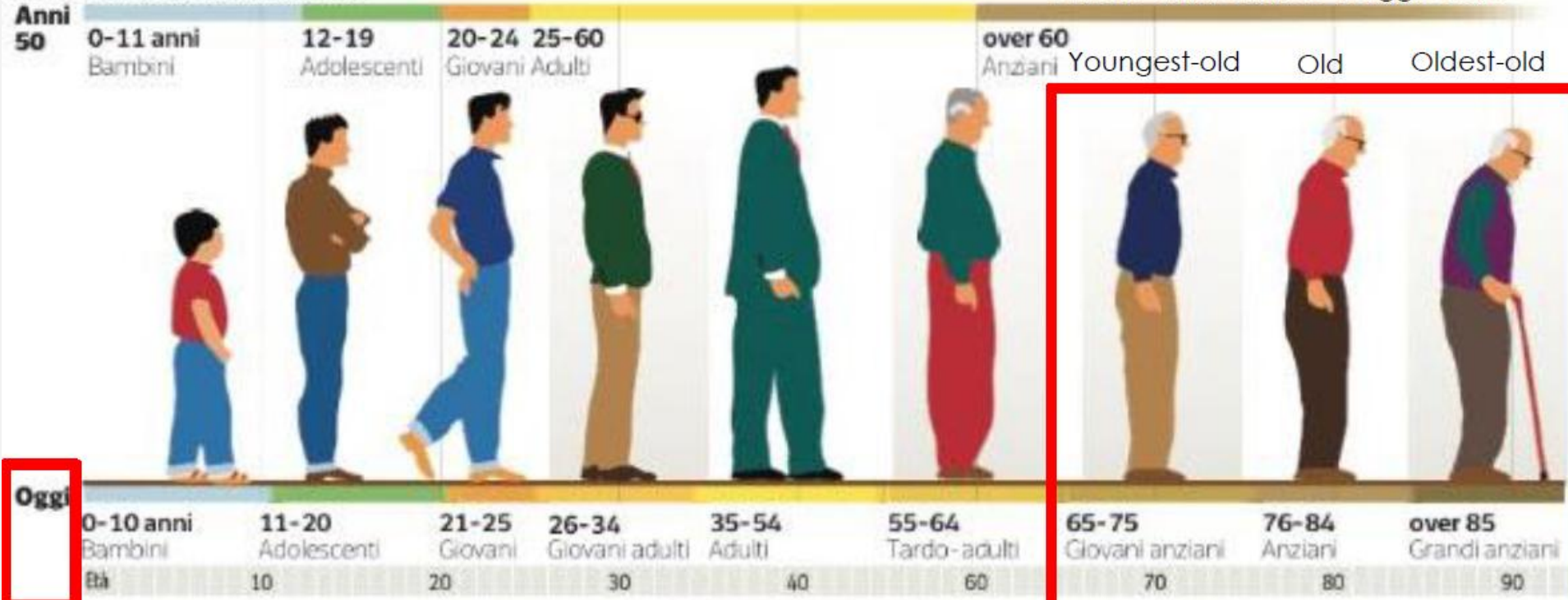
65-75 YRS: Youngest old

76-84 YRS: Old

>85: Oldest-old

Come cambia la classificazione

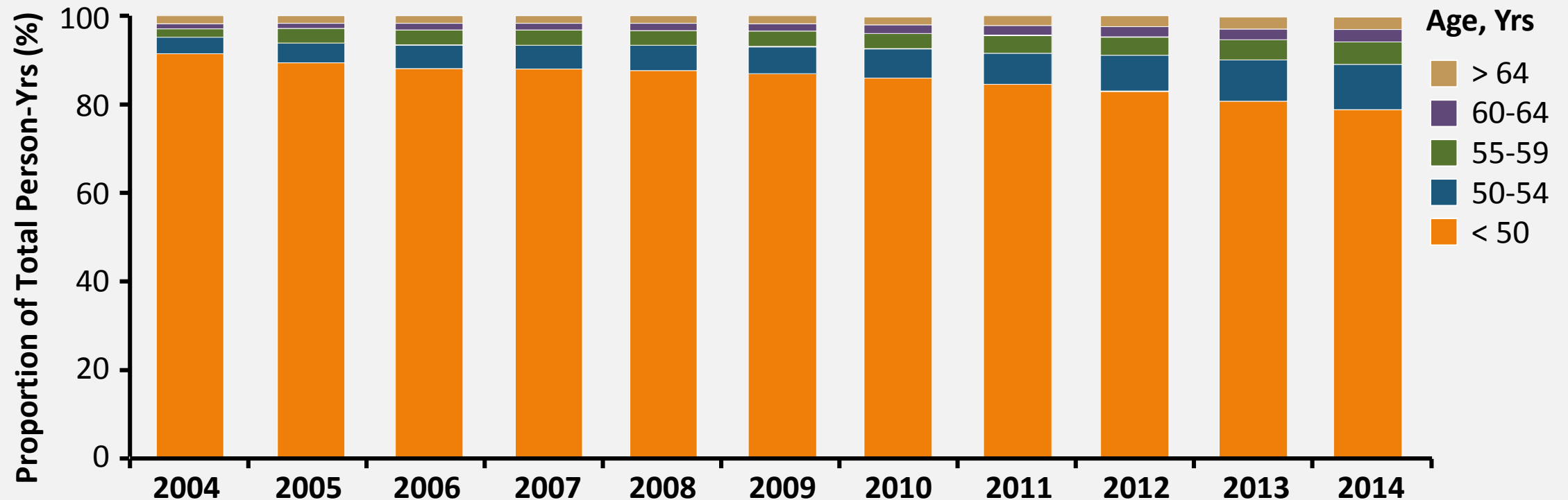
Corriere della sera, 25 maggio 2016



EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH DE FATAL A CRÓNICA

- Prospective, observational study of persons with HIV in the Cohort of the Spanish AIDS Research Network (CoRIS) from 2004 to 2014 (N = 9569)

Increasing Proportion of Older HIV+ Persons in Spain



ENVEJECIMIENTO, POLIFARMACIA E INTERACCIONES EN PACIENTES CON VIH

- En pacientes VIH > 50 años. Prescripción potencialmente inapropiada en 54% y 63% de pacientes, empleando los criterios STOPP y Beers, respectivamente.

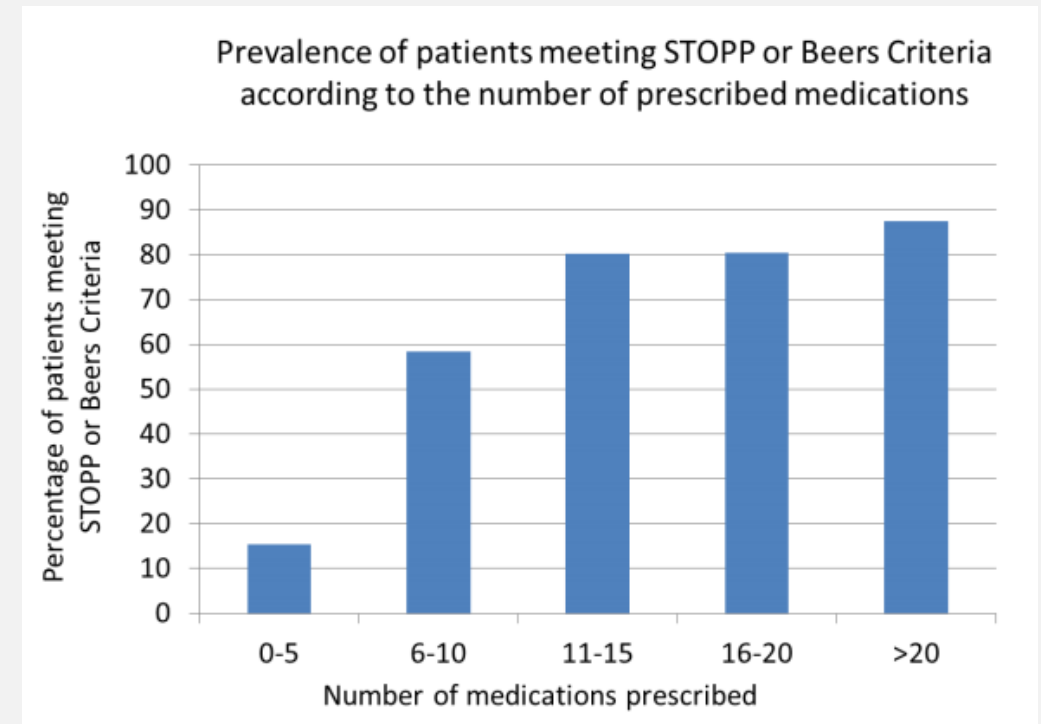
[McNicholl IR¹](#), [Gandhi M²](#), [Hare CB³](#), [Greene M⁴](#), [Pierluissi E⁵](#). *Pharmacotherapy*. 2017 Oct 10.

- En 265 pacientes > 65 años, 65 % de interacciones potenciales, 6,6% interacciones severas.

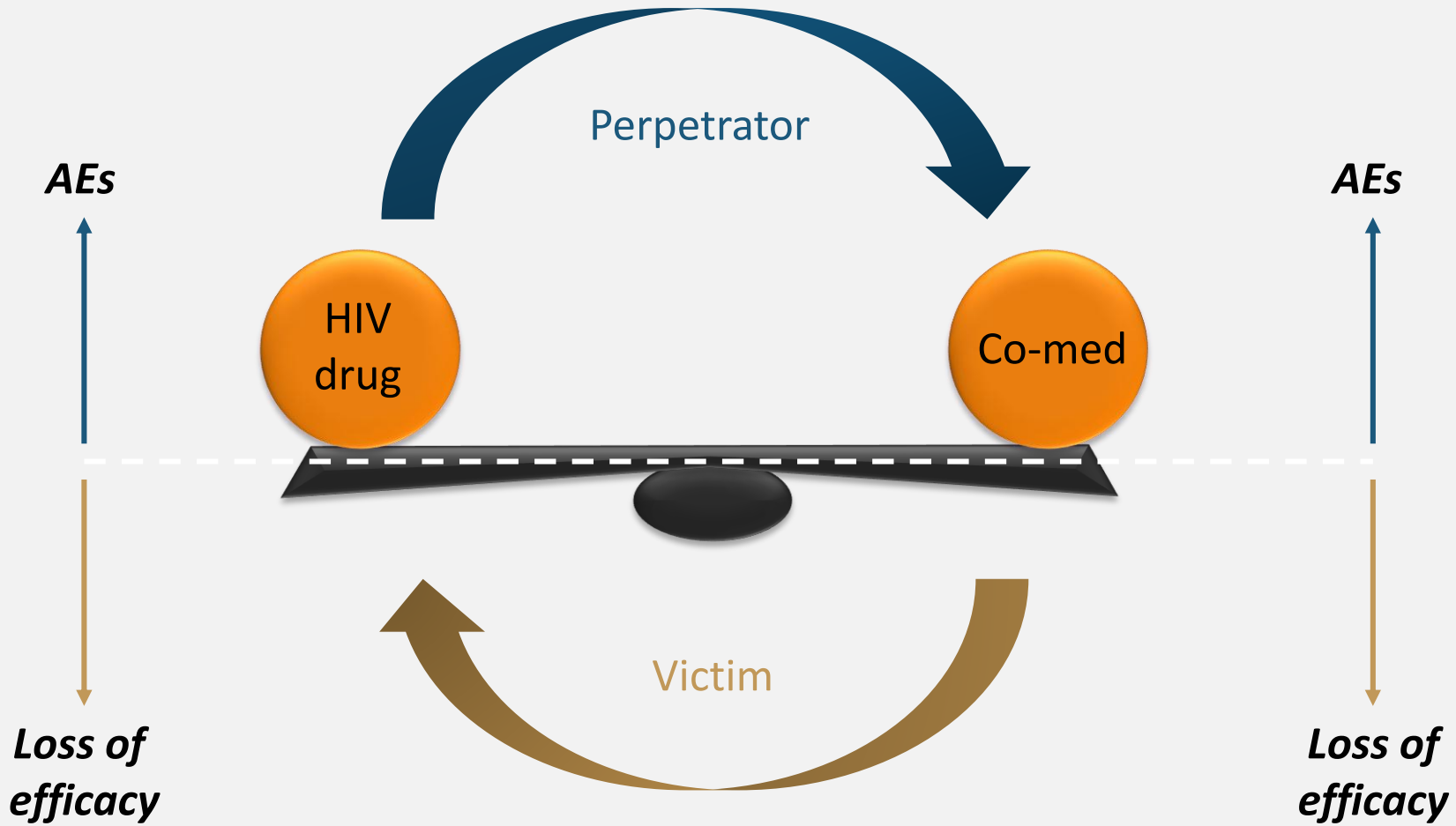
[Bastida C¹](#), [Grau A²](#), [Márquez M³](#), [Tuset M⁴](#), [De Lazzari E⁵](#), [Martínez E⁶](#), [Gatell JM⁷](#). *Farm Hosp*. 2017 Sep 1;41(5):618-624.

- Cohorte Francia. En pacientes > 50 años, es muy frecuente la comorbilidad (62%) y la comedicación (71%).

[Cuzin I, et al.](#) *HIV Med*. 2017 Jul;18(6):395-401.

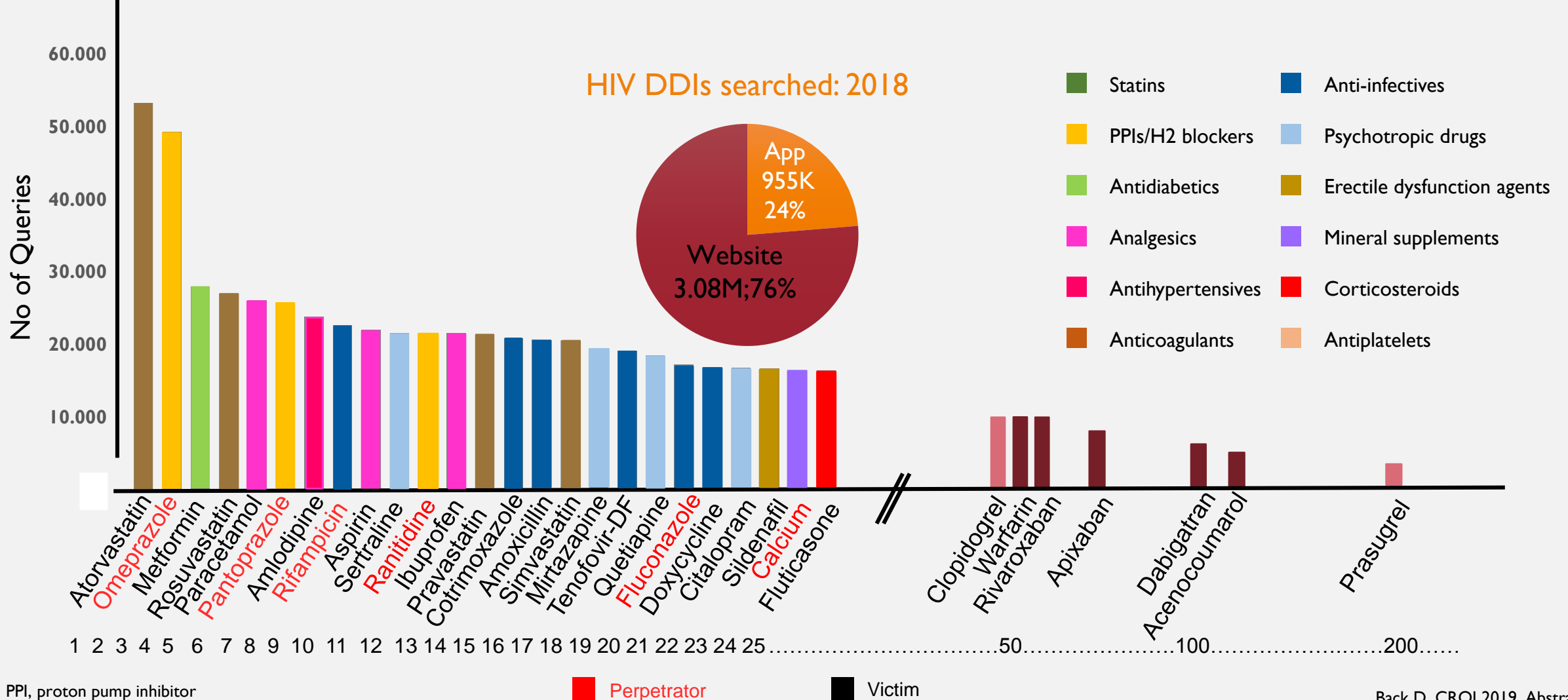


LAS TERAPIAS PARA LAS COMORBILIDADES AUMENTAN EL RIESGO DE IF

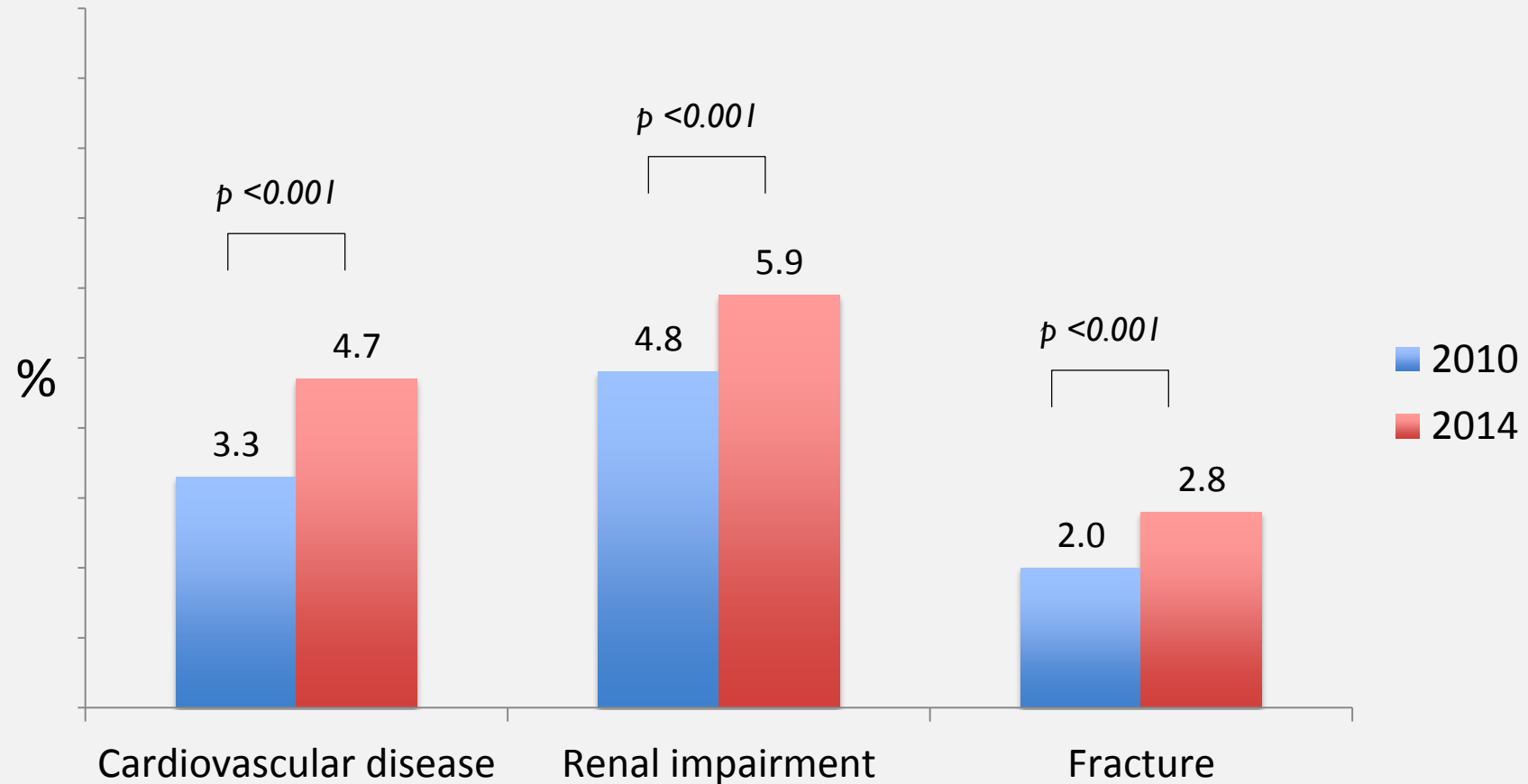


Top Global Co-medication Searches: 2018

Top 25 Co-medications Generating the Most DDI Queries in www.hiv-druginteractions.org (MixPanel Analytics).

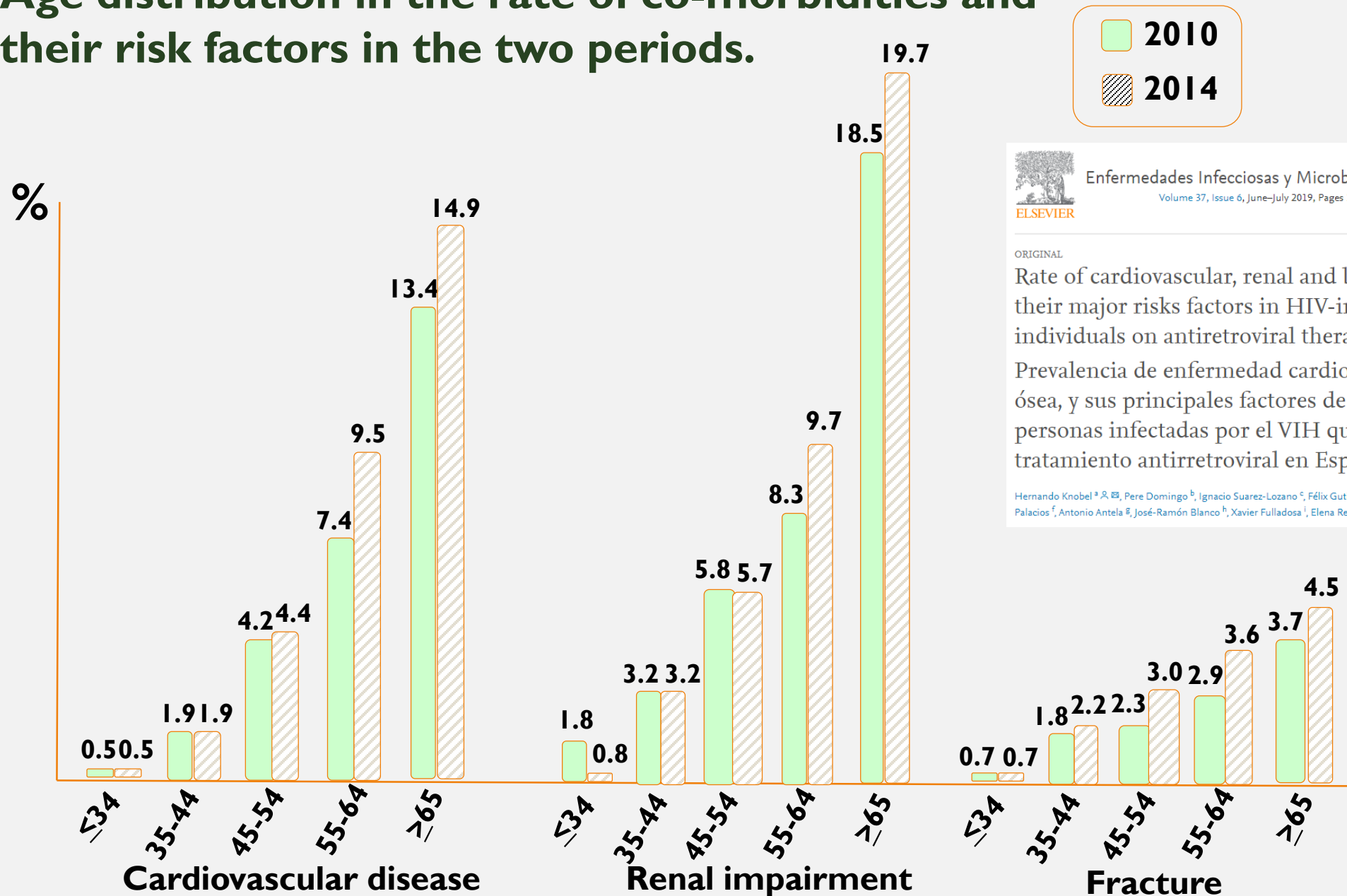


MAJOR CO-MORBIDITIES IN THE STUDY POPULATION (N:10,897)



| | | | |
|--------------------|-----|-----|-----|
| Events in 2010 (n) | 356 | 520 | 215 |
| Events in 2014 (n) | 512 | 648 | 306 |

Age distribution in the rate of co-morbidities and their risk factors in the two periods.




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
 Volume 37, Issue 6, June–July 2019, Pages 373–379

ORIGINAL

Rate of cardiovascular, renal and bone disease and their major risks factors in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Spain

Prevalencia de enfermedad cardiovascular, renal y ósea, y sus principales factores de riesgo en personas infectadas por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral en España

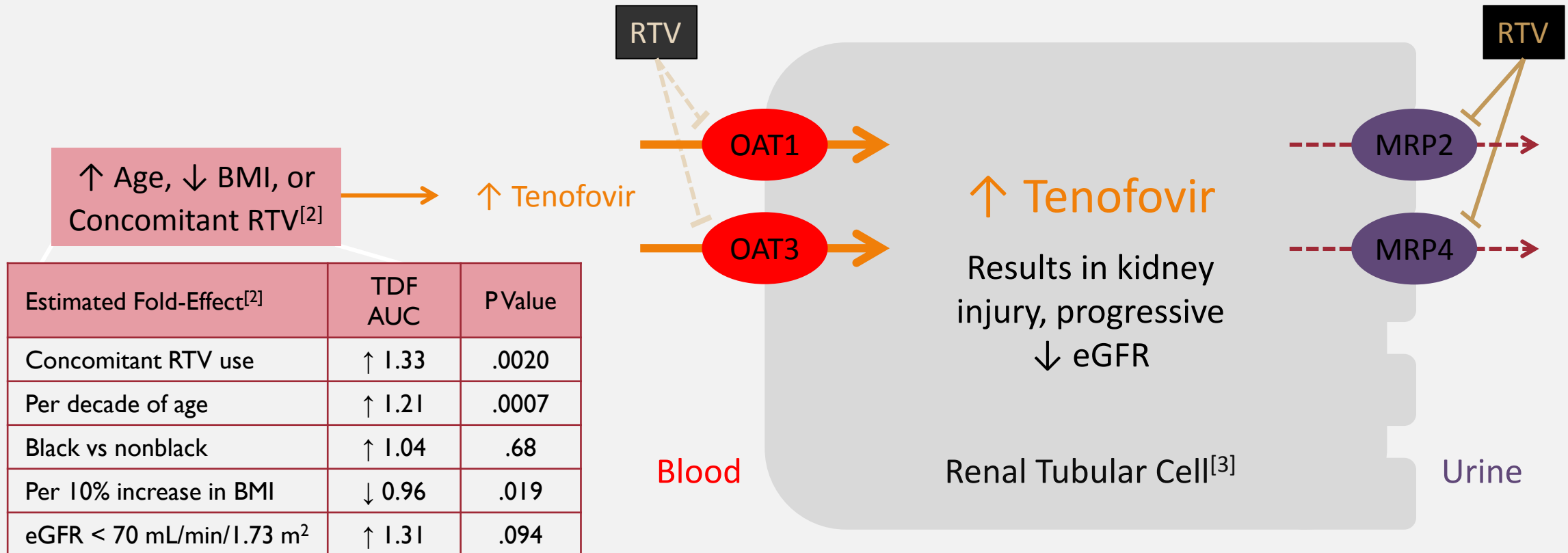
Hernando Knobel ^{a, R, B}, Pere Domingo ^b, Ignacio Suarez-Lozano ^c, Félix Gutierrez ^d, Vicente Estrada ^e, Rosario Palacios ^f, Antonio Antela ^g, José-Ramón Blanco ^h, Xavier Fulladosa ⁱ, Elena Refollo ^j, on behalf of the VACH Cohort

EL PERFIL DE TOXICIDAD DE CIERTOS ARV PUEDE AFECTAR NEGATIVAMENTE LAS COMORBILIDADES

| Class | Agent | Select AEs |
|-------|-------|--|
| NRTI | ABC | Ischemic heart disease |
| | TDF | ↓ BMD, osteomalacia, ↑ fracture risk, ↓ eGFR, Fanconi syndrome |
| NNRTI | EFV | Depression, sleep disturbance, headache, suicidal ideation |
| PI | ATV | ↓ eGFR, nephrolithiasis |
| | DRV | Ischemic heart disease, nephrolithiasis |
| | LPV | Ischemic heart disease, ↓ eGFR |

TOXICIDAD RENAL CON TENOFOVIR: FACTORES DE RIESGO, PATOGÉNESIS

- Most tenofovir eliminated through glomerular filtration, with 20% to 30% excreted through tubular secretion^[1]



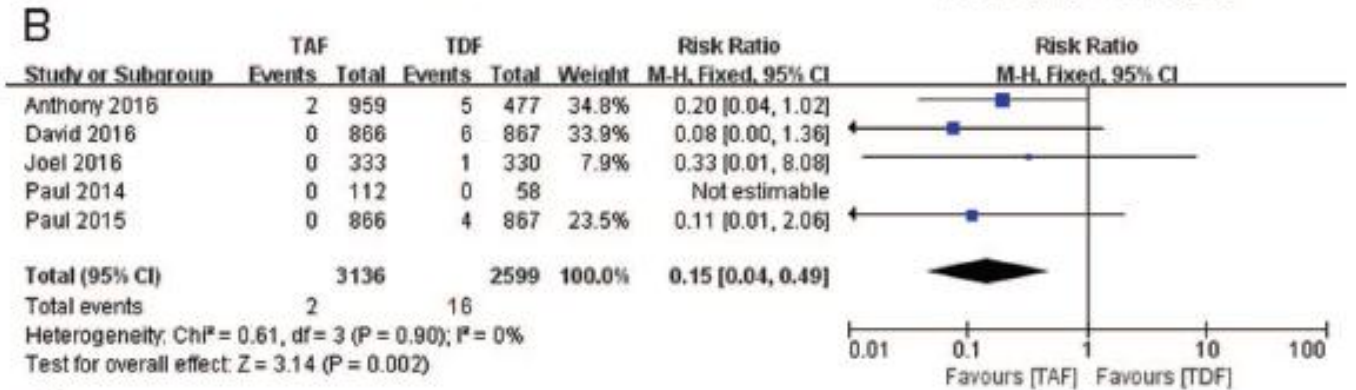
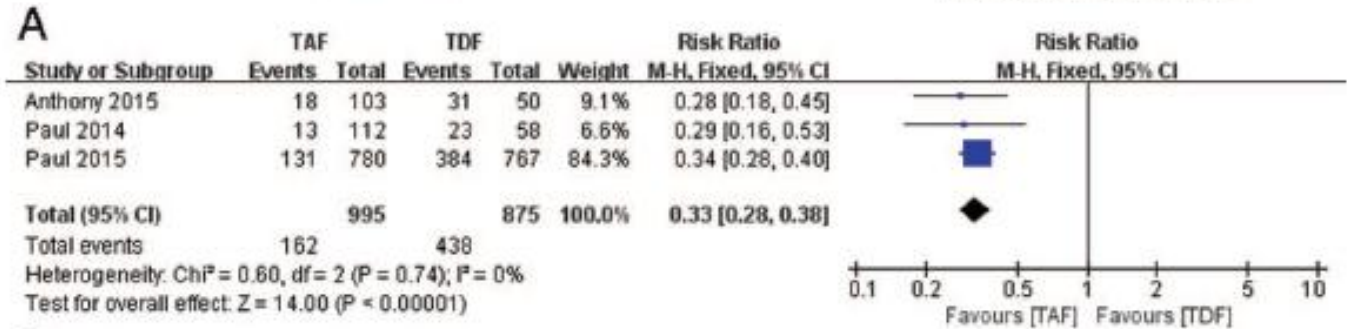
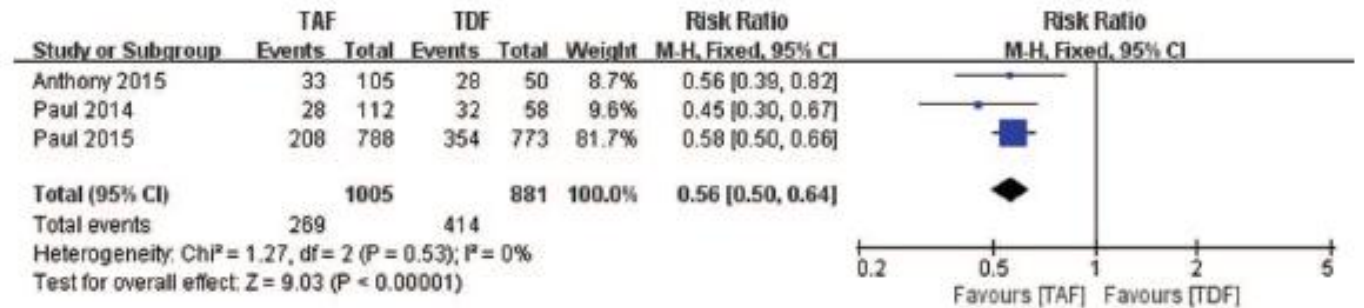
The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy
Meta-analysis

Huilian Wang, PhD^{a,b,*}, Xi Lu, BS^c, Xudong Yang, MD^{a,b}, Nan Xu, MS^d

Medicine (2016) 95:41(e5146)

Metaanálisis TAFVs TDF

- Mejoría en Hueso < descenso de DMO > 3 %
- Menos efectos adversos renales



C

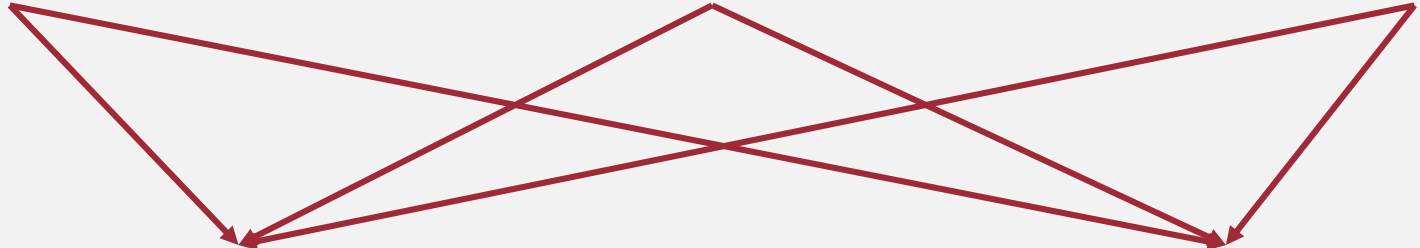
Figure 4. Bone and renal adverse events compared TAF vs TDF at week 48: (A) 48 weeks of declines of >3% from baseline in BMD at spine, (B) 48 weeks of declines of >3% from baseline in BMD at hip, (C) 48 weeks of renal events. BMD = bone mineral density, TAF = tenofovir alafenamide, TDF = tenofovir disoproxil fumarate.

LAS PVVIH TIENEN FACTORES DE RIESGO CV ADICIONALES NO CONTABILIZADOS CON LAS ESCALAS TRADICIONALES

Residual Viral Replication

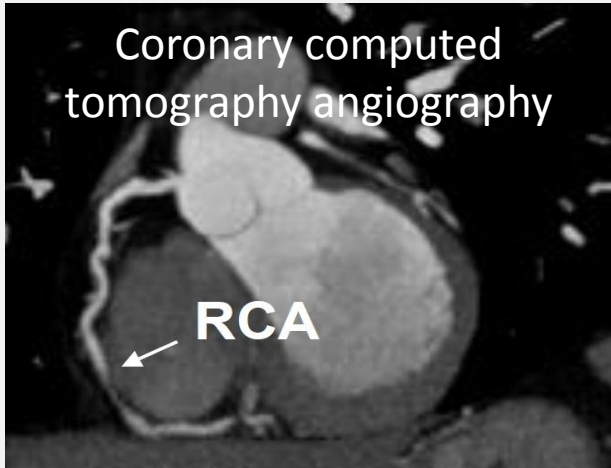
Microbial Translocation

Immune Deficiency

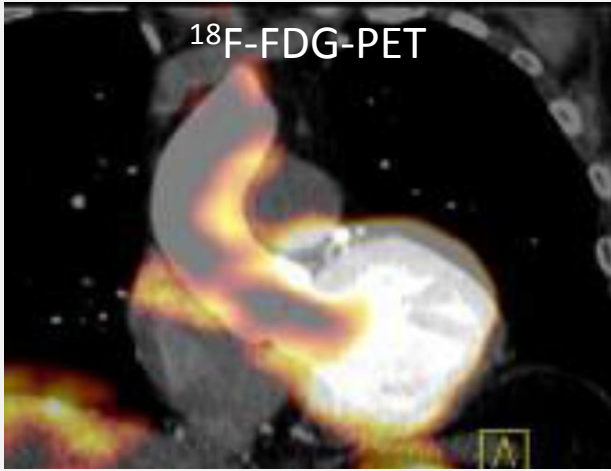


T-Cell Activation

Monocyte Activation



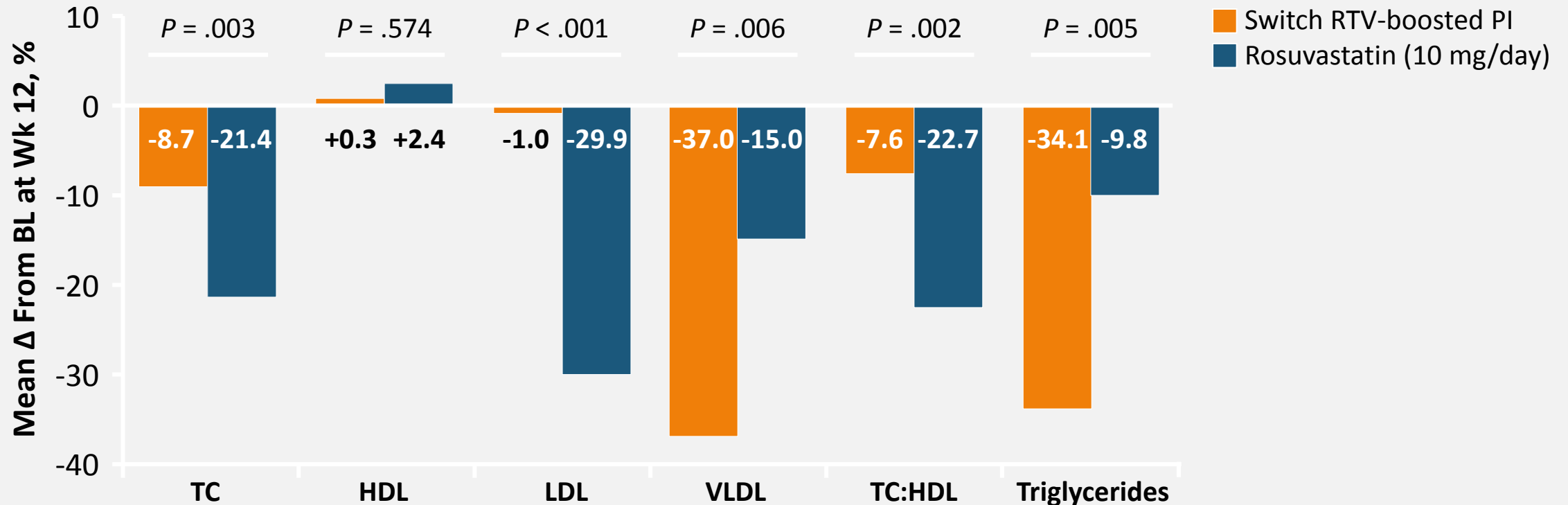
↑ High-Risk (Noncalcified) Plaque



↑ Arterial Wall Inflammation

EL TRATAMIENTO DE LA COMORBILIDAD PUEDE SER MÁS EFECTIVO QUE EL CAMBIO DEL TAR

- Open-label, randomized study of virologically-suppressed adults receiving RTV-boosted PI therapy with fasting TC ≥ 5.5 mmol/L and elevated CV risk (Framingham score $\geq 8\%$ at 10 yrs or diabetes or first-degree relative with premature CAD)



CONCLUSIONES

- Las comorbilidades son cada vez más frecuentes en el envejecimiento de las PVVIH
- Necesidad de prevención y manejo
- Considerar las comorbilidades como criterio durante la selección de TAR de primera línea y en el cambio de TAR
- Considerar las IF como un criterio para cambiar el TAR, elección de fármacos adaptados a la comorbilidad, preferencia de TAR con pocas interacciones
- A veces, tratar una comorbilidad es más efectivo que sustituir un fármaco antirretroviral



Gracias