

Top 10 2023 en infección VIH.

Antonio Rivero Román

Catedrático de Enfermedades Infecciosas. Universidad de Córdoba

Jefe de Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Univ. Reina Sofía, Córdoba

IMIBIC. CIBERINFEC



Conflictos de Interés

- He recibido honorarios por actividades formativas o asesoría científica de MSD, VIIV, Janssen, Gilead, Abbvie

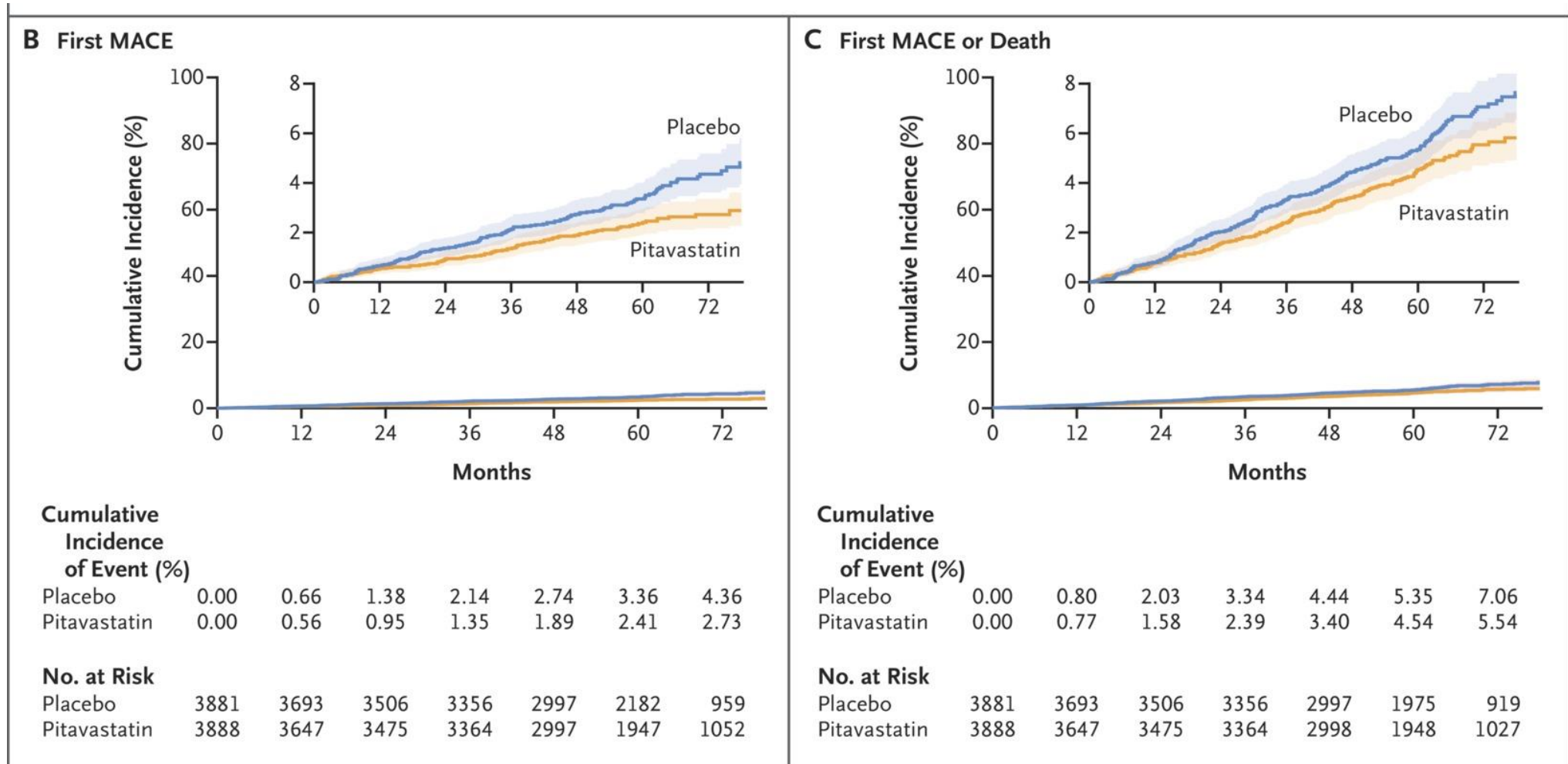
Agradecimientos

- Dr. Federico Pulido y Dra. Inés Pérez Camacho con la cesión de presentaciones

1.- Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection

- Ensayo Fase III, aleatorizado, multinacional, controlado con placebo.
- Población:
 - Personas con infección VIH, recibiendo TAR
 - Entre **40 y 75** años
 - Riesgo bajo o moderado de evento cardiovascular (Excluidos personas con indicación de estatina por riesgo alto).
- Intervención:
 - **PITAVASTATINA** 4 mg/día (n=3.888) vs **PLACEBO** (n=3.881).
- End-point primario:
 - Evento Cardiovascular Importante (Muerte CV, IAM, angina inestable, ictus, revascularización arterial, enfermedad arterial periférica).
- El Comité Independiente de seguridad paró el ensayo tras un seguimiento medio de 5,1 años, por **superioridad de la intervención**.
- Las diferencias se mantienen tras ajustar por % de riesgo CV, edad, raza, tabaquismo, HTA, LDL basal, nadir de CD4, duración de TAR y región.

1.- Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection



MACE: Evento Cardiovascular Importante (Muerte CV, IAM, angina inestable, ictus, revascularización arterial, enfermedad arterial periférica).

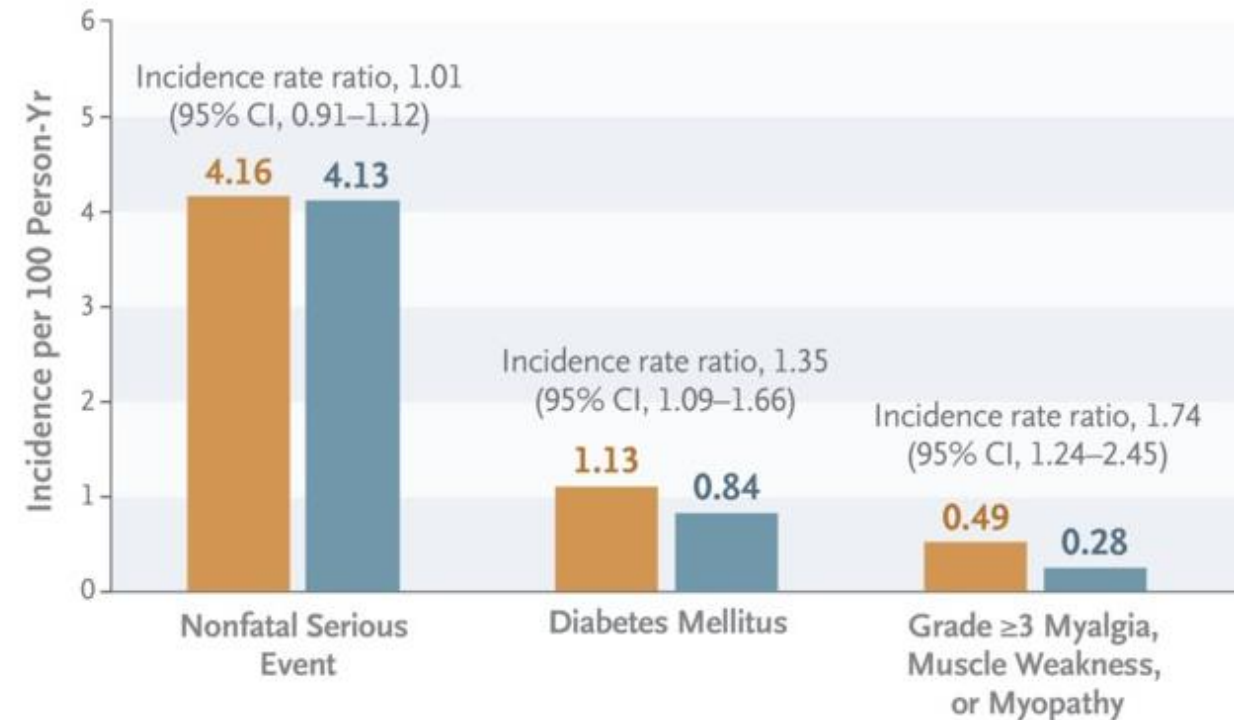
1.- Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection

Major Adverse Cardiovascular Events

HR, 0.65 (95% CI, 0.48–0.90); P=0.002



Adverse Events



Conclusion:

Pitavastatina redujo el riesgo MACE en VIH > 40 años, en TAR y con RCV bajo o moderado

2.-The risk of sexual transmission of HIV in individuals with low-level HIV viraemia: a systematic review

Objetivo: Resumir la evidencia de la transmisión sexual de VIH en función de la carga viral.

Método: Revisión sistemática de estudios de transmisión en parejas serodiscordantes y de impacto de la viremia de bajo nivel (LLV)

| | Study name | Countries | Study type | Study years | Type of serodiscordant couples | Number of couples | Number of linked transmissions during study |
|--|--|---------------------------------|--|-------------|---|---|---|
| | Bavinton et al (2018) ¹⁸ | Australia, Brazil, and Thailand | Cohort | 2012–16 | 100% male–male couples | 358 | 0 |
| | Cohen et al (2016) ¹⁹ | Nine countries worldwide | RCT | 2005–10 | 97% male–female couples and 3% unspecified | 1763 | 46 |
| | Fideli et al (2001) ²⁵ | Zambia | Nested case-control within prospective cohort | 1994–2000 | 100% male–female couples | 1022 (case-control: 109 index transmitters and 208 non-transmitting controls) | 129 |
| | Mujugira et al (2016) ²⁶ | Kenya and Uganda | Analysis of couples in placebo arm of RCT | 2008–12 | 100% male–female couples | 1573 | Index not on ART: 55; index on ART: 3 |
| | Quinn et al (2000) ²⁰ | Uganda | RCT | 1994–98 | 100% male–female couples | 415 | 90* |
| | Rodger et al (2016) ²¹ | 14 European countries | Cohort | 2010–14 | 62% male–female couples and 38% male–male couples | 1166 | None |
| | Rodger et al (2019) ²² | 14 European countries | Cohort | 2010–17 | 100% male–male couples | 972 | None |
| | Tovanabutra et al (2002) ²⁷ | Thailand | Cross-sectional study of wives of HIV-positive men | 1992–98 | 100% male–female couples | 493 | 44% of female partners found to have an HIV-positive serostatus at enrolment* |

ART=antiretroviral therapy. RCT=randomised controlled trial. *Phylogenetic linkage analysis not conducted.

- **Resultados:**

- Nº estudios 8
- Parejas serodiscordantes evaluadas: 7.762 parejas
- Nº de transmisiones: 323
- **CV<600: No transmisión**
- **CV 600-1000 cop/mL*: 2 transmisiones** (CV determinada 50 días antes de la transmisión)

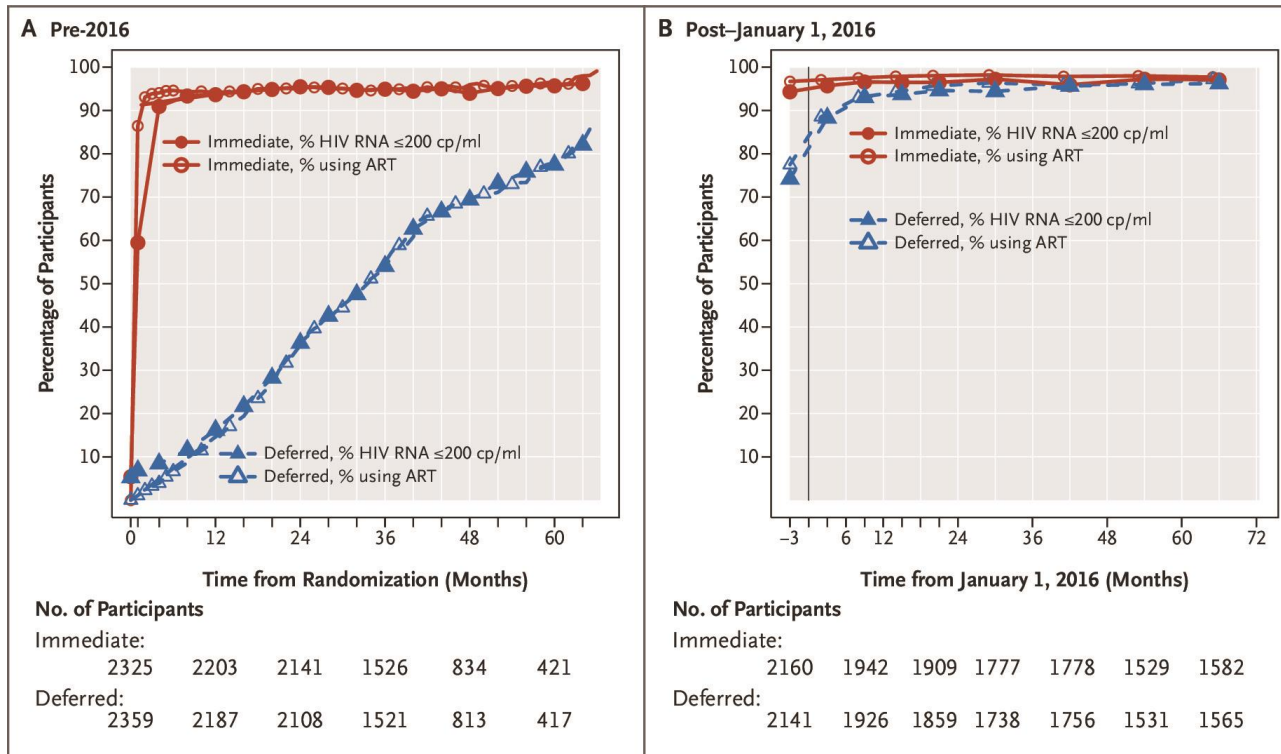
- **Comentarios**

- Riesgo de transmisión sexual con CV < 1000 es prácticamente nulo
- U=U podría ser aplicable a PLWH que experimentan viremia a niveles bajos.
- En países de bajos/medianos recursos (con difícil acceso a CV): refuerza la importancia del TAR en la prevención
- Alcanzar ARN-VIH indetectable: objetivo individual y colectivo.
- No minusvalorar los posibles riesgos de viremia a niveles bajos (fallo virológico y la resistencia).

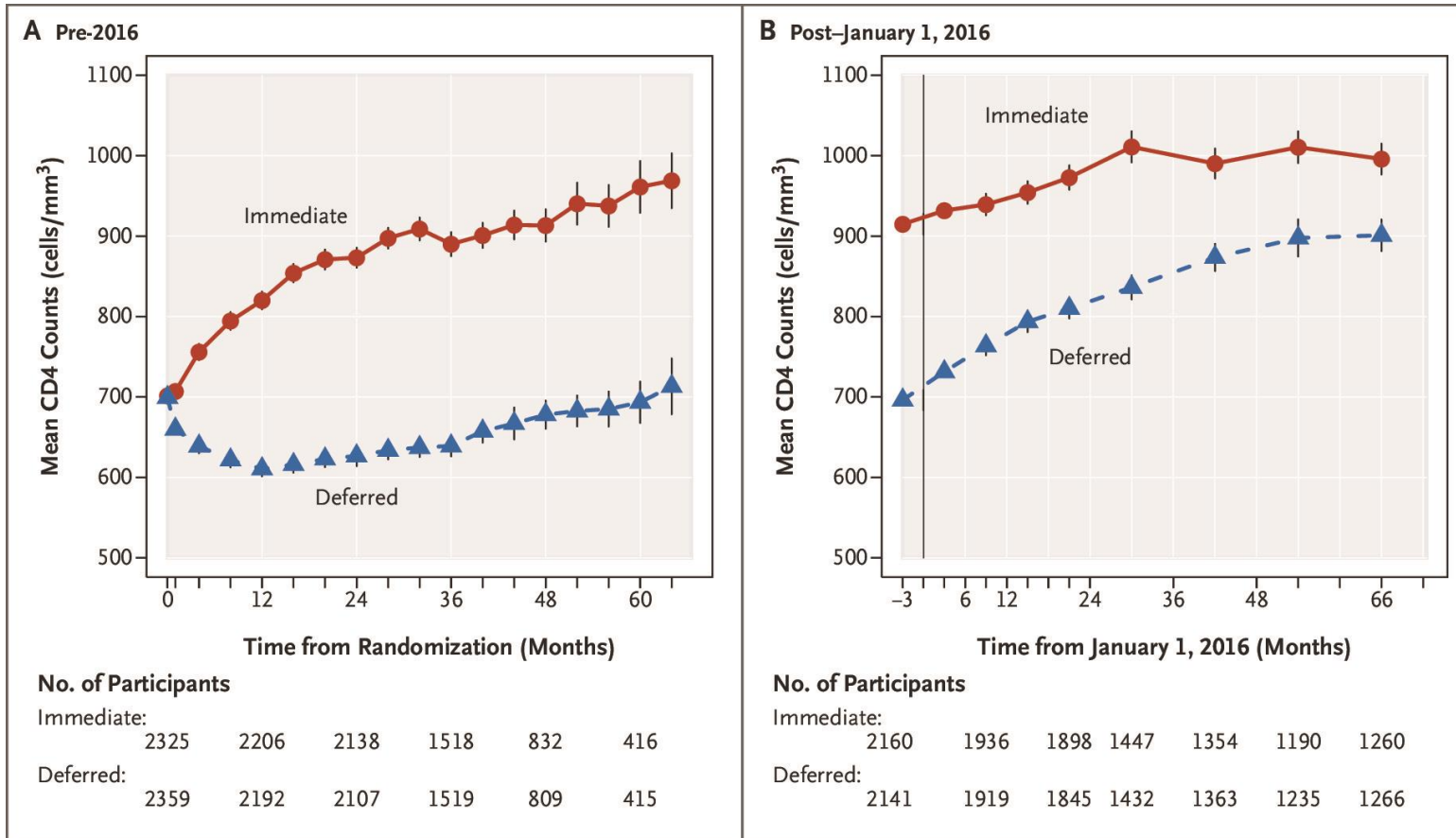
3.-Estudio STAR: seguimiento a largo plazo

- Seguimiento a largo plazo del ensayo **STAR**: iniciar TAR con CD4>500 vs diferirlo hasta CD4 <350. (n=4.684)
- **Endpoint primario**: Desarrollo de sida, evento no sida grave o muerte
- En 2015 se ofreció TAR a todos los pacientes tras demostrarse una reducción del 57% del endpoint primario con TAR precoz
- El estudio continuó hasta 12/2021 (6 años de seguimiento adicional)

ARN-VIH < 200 cop/mL: equiparable

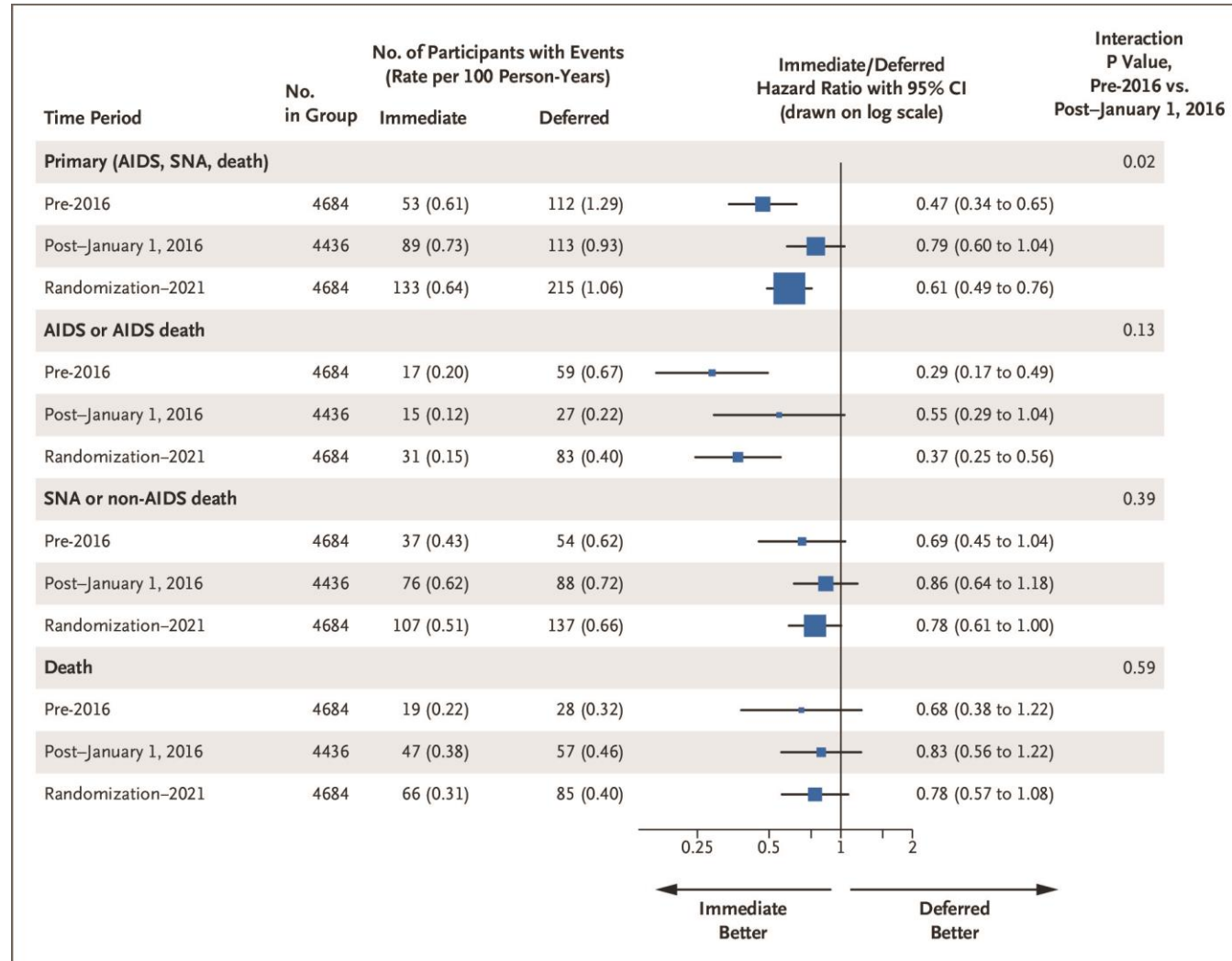


Recuento de CD4 no se equipararon



3.-Estudio STAR: seguimiento a largo plazo

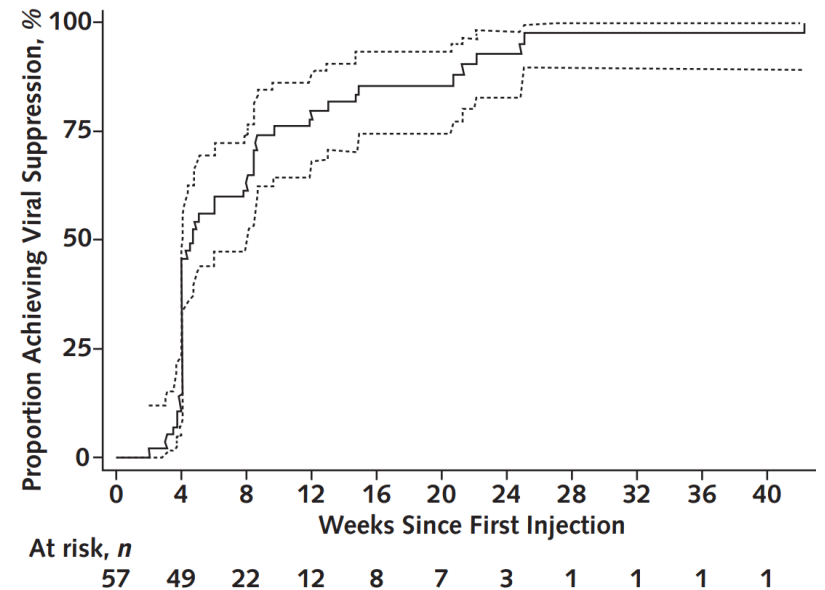
Aunque la diferencia entre grupos del riesgo de presentar un evento disminuye con el tiempo, **el riesgo sigue siendo menor (una reducción del 21%) en los que iniciaron precozmente el tratamiento**



4.- Demonstration Project of Long-Acting Antiretroviral Therapy in a Diverse Population of People With HIV

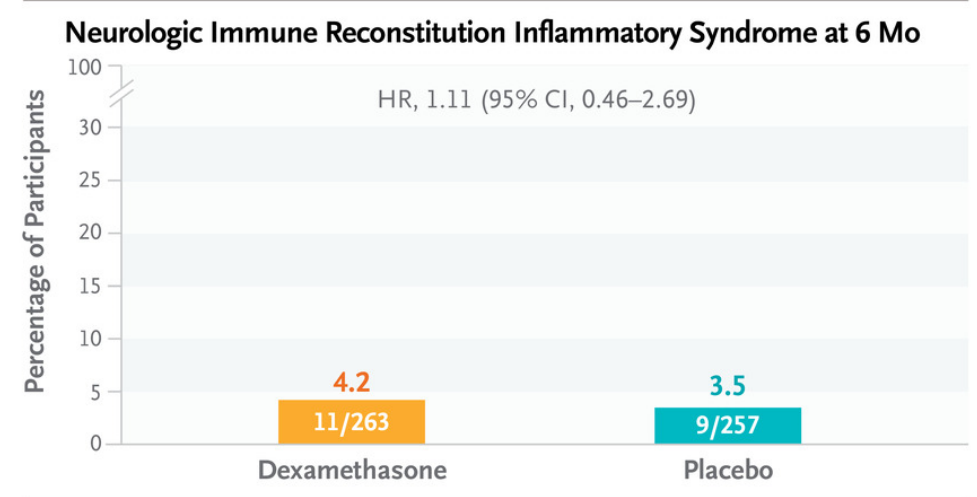
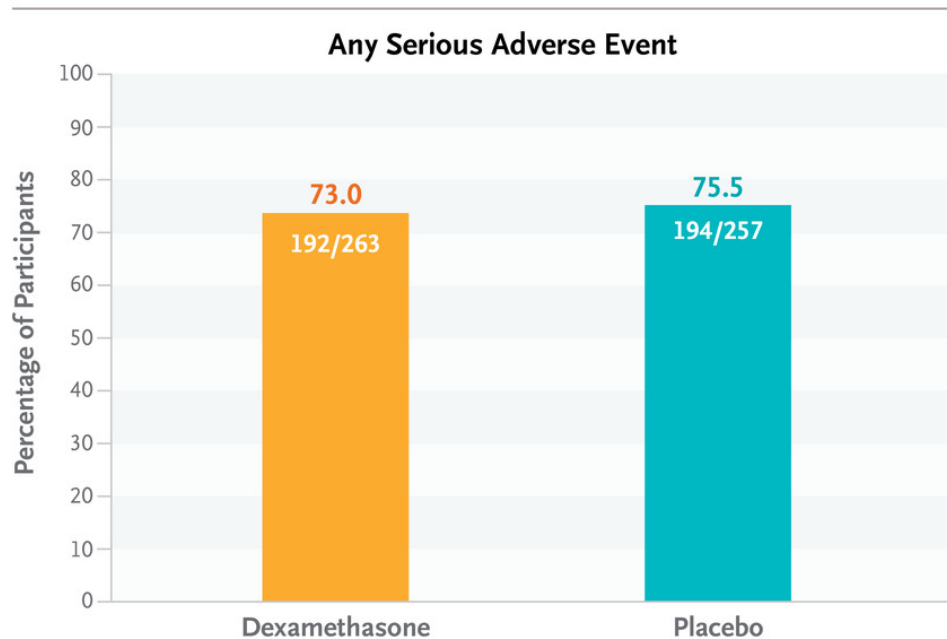
- Estudio observacional de pacientes en una cohorte de San Fco.
- Población: 133 pacientes que inician CAB+RPV IM
 - Criterios
 - Deseo de switch en pacientes con supresión virológica
 - Incapacidad de adherirse a tto oral y compromiso de acudir a las inyecciones, en pacientes con viremia
 - 57 (43%) con viremia
 - 56 (42%) con problemas de vivienda
 - 45 (34%) usuarios de drogas
- Intervención:
 - Pacientes emitidos a un programa de educación y consejo por parte de farmacia
 - Llamadas de recordatorio previas a las inyecciones
 - Excepcionalmente (4 pacientes) inyecciones fuera del hospital
 - CAB+RPV IM/4 sem, pasando a /8 sem si mantienen o alcanzan viremia indetectable tras al menos 3 meses con tto mensual.
- 97.5% (IC: 89.1% - 99.8%) con supresión virológica (mediana 33 sem).
- Fallo virológico: 1,5%: 2 fracasos virológicos con resistencias en pacientes virémicos.

Proporción con CV<30 tras inicio de CAB+RPV IM con viremia detectable

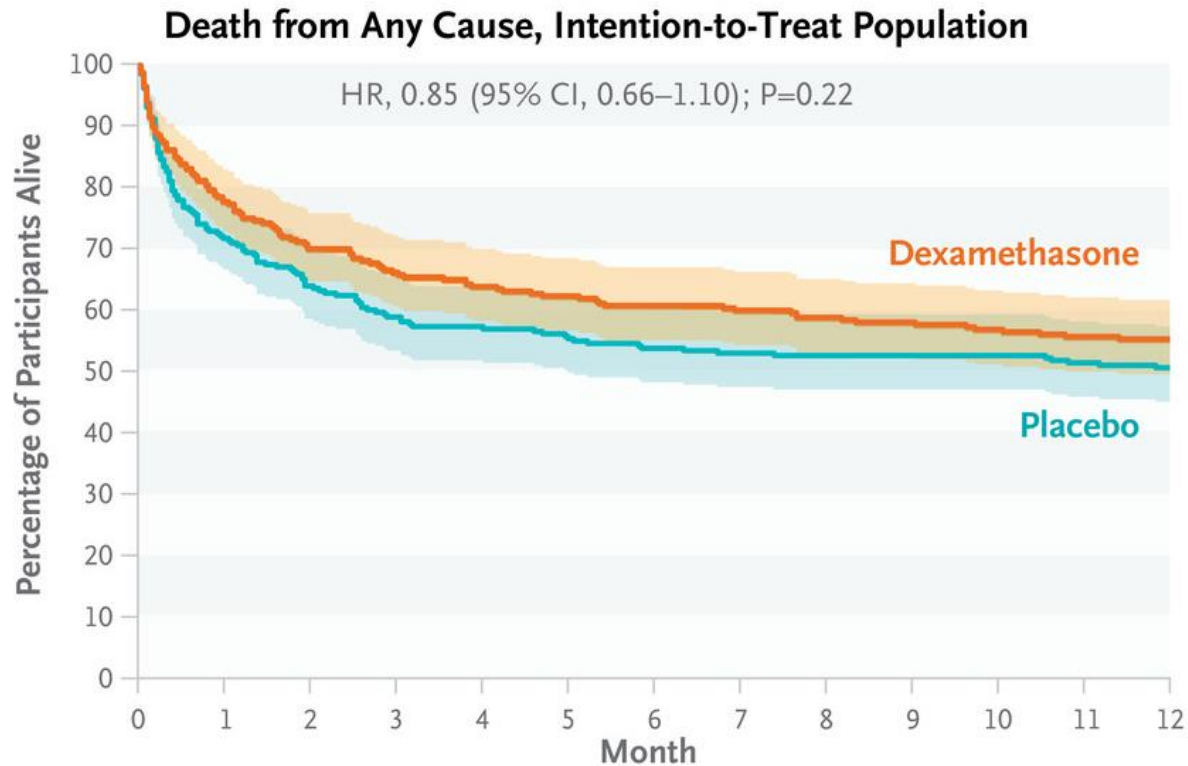


5.- Adjunctive Dexamethasone for Tuberculous Meningitis in HIV-Positive Adults

- Diseño: EC doble ciego. PLWH con meningitis tuberculosa meningitis
- Area: Vietnan e Indonesia.
- Aleatorización: Dexametasona ó placebo durante 6-8 semanas
- End point primario: Muerte de cualquier causa 12 meses tras la aleatorización
- Aleatorizados 520 PLWH con MTB (263 a dexametasona y 257 a placebo)



5.- Adjunctive Dexamethasone for Tuberculous Meningitis in HIV-Positive Adults



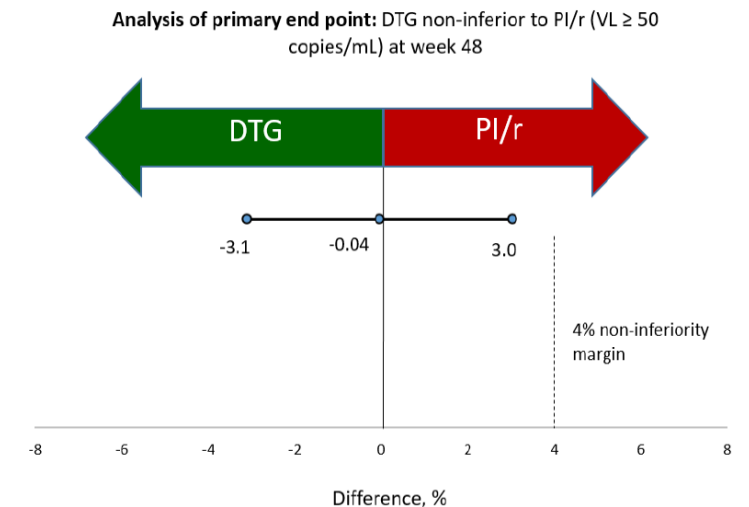
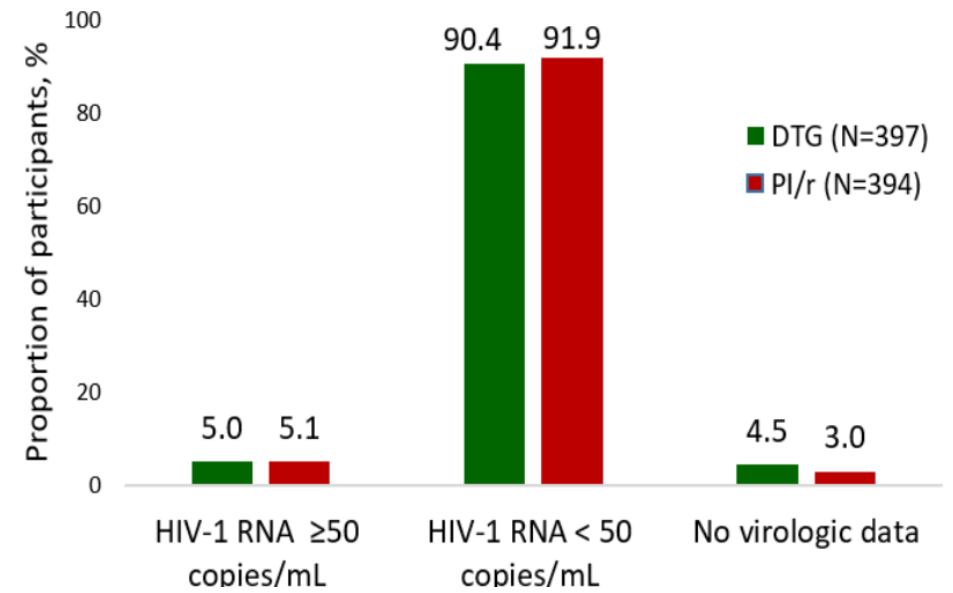
| Dexamethasone (N = 263) | Placebo (N = 257) | Hazard Ratio (95% CI) |
|--|----------------------|-------------------------------|
| <i>no. of deaths/no. of participants</i> | | |
| 116/263 | 126/257 | 0.85 (0.66–1.10) [†] |

Conclusion: En PLWH con meningitis TB, dexametasona no confiere beneficio frente al placebo respecto a supervivencia y resto de end point.

6.- The Second-Line Switch to Dolutegravir trial

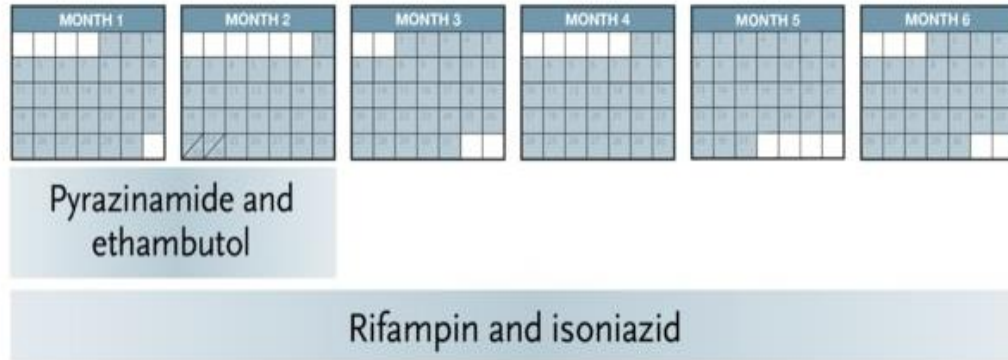
- **Diseño:** EC aleatorizado, abierto y multicéntrico,
- **Area:** Kenia
- **Población**
 - Fracaso a un primer TAR basado en 2 ITIAN + 1 ITINN
 - Tratados con 2 ITIA + IP/r al menos 24 semanas
 - ARN-VIH < 50
 - Sin información de genotipo ni historial de resistencias
 - No uso previo de INI
- **Aleatorización:** Continuar IP/r ó cambio a DTG
- **End point primario:** ARN-VIH > 50 cop/mL (48w, snapshot)
- **Margen de No inferioridad:** 4%

En PLWH con ARN-VIH <50 en tratamiento de segunda línea con IP/p sin información de historial de resistencias, el cambio a DTG es no inferior a mantener el IP/p.

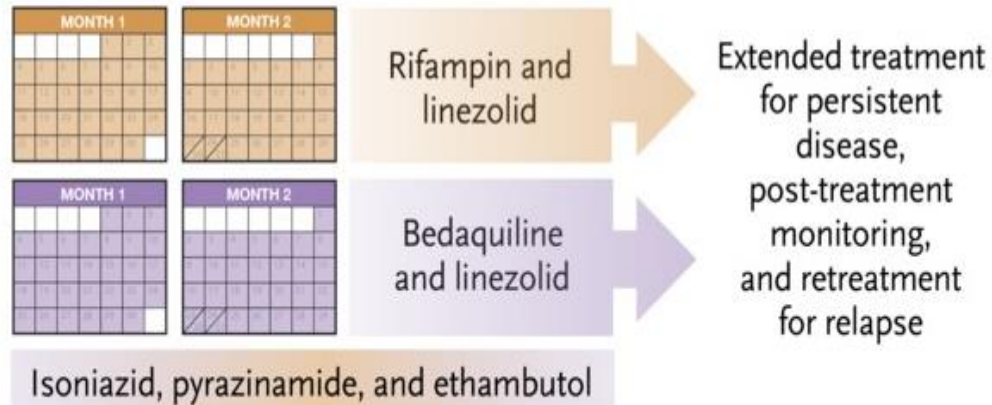


7.- Treatment strategy for Rifampin-susceptible TB

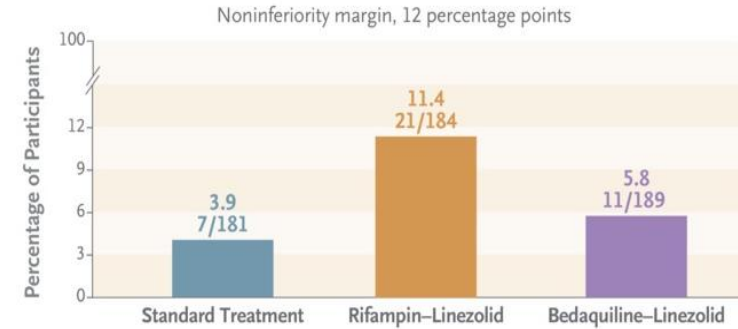
Standard Treatment (24 Wk)



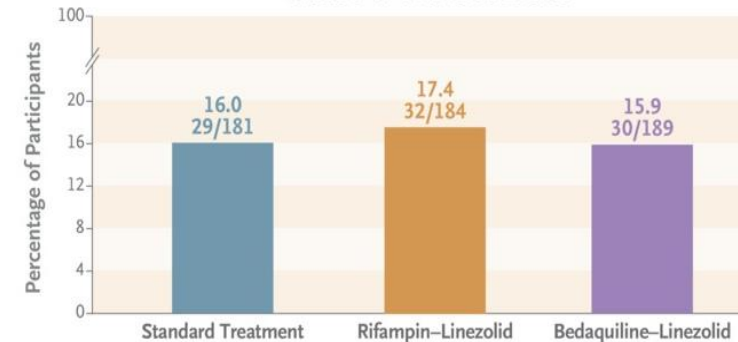
Strategy Groups Included in the Noninferiority Analysis



Death, Ongoing Treatment, or Active Disease



Grade 3 or 4 Adverse Events

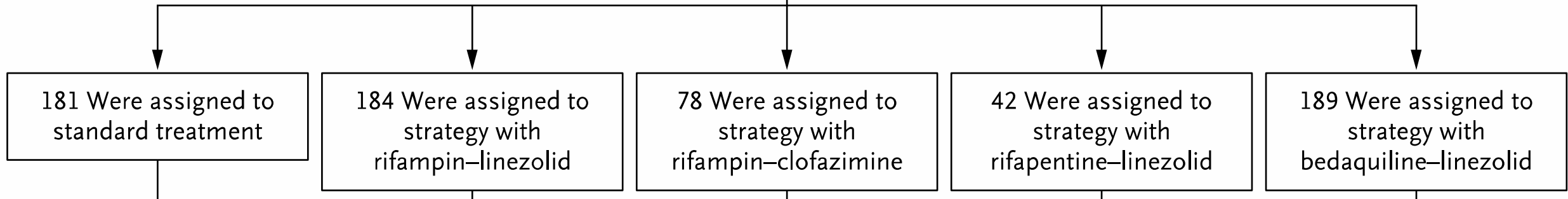


CONCLUSIONS

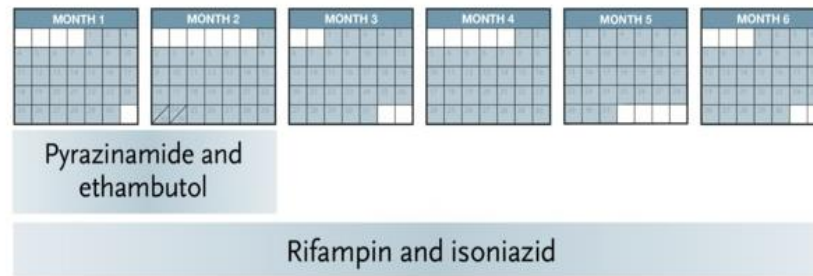
Among participants with rifampin-susceptible pulmonary tuberculosis, a strategy involving initial treatment with an 8-week bedaquiline-linezolid regimen was noninferior to standard treatment with respect to clinical outcomes, with no apparent safety concerns.

7.- Treatment strategy for Rifampin-susceptible TB

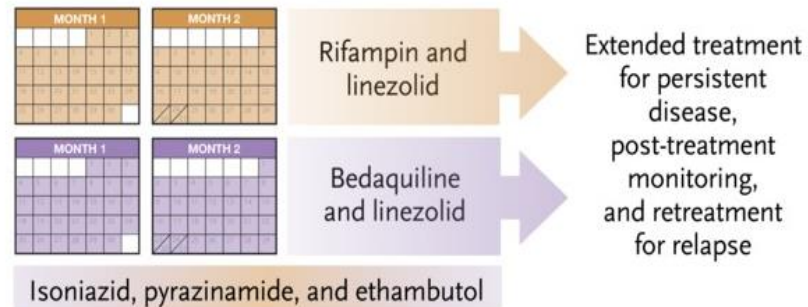
Aleatorización



Standard Treatment (24 Wk)

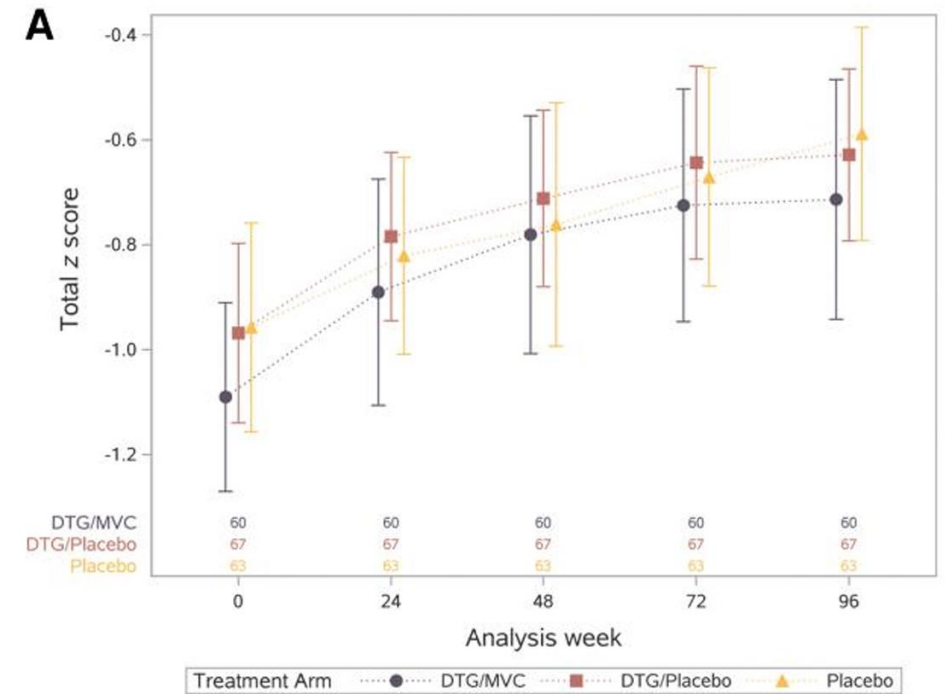


Strategy Groups Included in the Noninferiority Analysis



8.- Ensayo ACTG5324: Intensificar el TAR no mejora el deterioro neurocognitivo

- Ensayo fase IV, aleatorizado, doble ciego. n=191; 96 semanas.
- Población: En TAR estable (sin INSTIs) con CV<50 y deterioro neurocognitivo (NCI)
 - EFV/FTC/TDF (26%), RPV/FTC/TAF (12%), DRV/r/FTC/TDF (8%)
 - 65% con criterios de deterioro cognitivo **sintomático** asociado a VIH
- Se aleatorizan a intensificar con:
 - **DTG + MVC**
 - **DTG + Placebo**
 - **Placebo + Placebo**
- El z score total, los síntomas depresivos y la funcionalidad diaria **mejoraron** en el seguimiento, pero **sin diferencia entre ramas.**
- Los resultados **no se modificaron tras ajustar** por edad, sexo, raza, centro, uso de EFV o z-score basal.
- El uso de **DTG no alteró la función cognitiva, el ánimo ni el peso.**



En pacientes con deterioro neurocognitivo y viremia suprimida **la intensificación del TAR no aporta beneficios**

9.- HIVCAUSAL: Los INSTIs no se asocian con incremento de eventos cardiovasculares

- Datos de 12 cohortes de Europa y Norte-América
- Población:
 - 19.059 naïve (10.767 inician con INSTI y 8.292 sin INSTI)
 - 381.840 pretratados (7.875 inician INSTI y 373.965 no inician INSTI)
- Emulan 2 ensayos clínicos (naïve y no-naïve) para estimar el riesgo a 4 años de eventos cardiovasculares (IAM, Ictus o procedimiento cardiovascular invasivo)
- Ajustan por edad, sexo, vía adquisición de VIH, etnia, cohorte, CD4, CV (en naïve), H^a de sida, VHC, VHB, IMC >25 kg/m², Colesterol, HTA, tabaco, uso de ABC, diabetes, IRC y tiempo con TAR (en pretratados).

Naïve (INSTI vs no-INSTI):

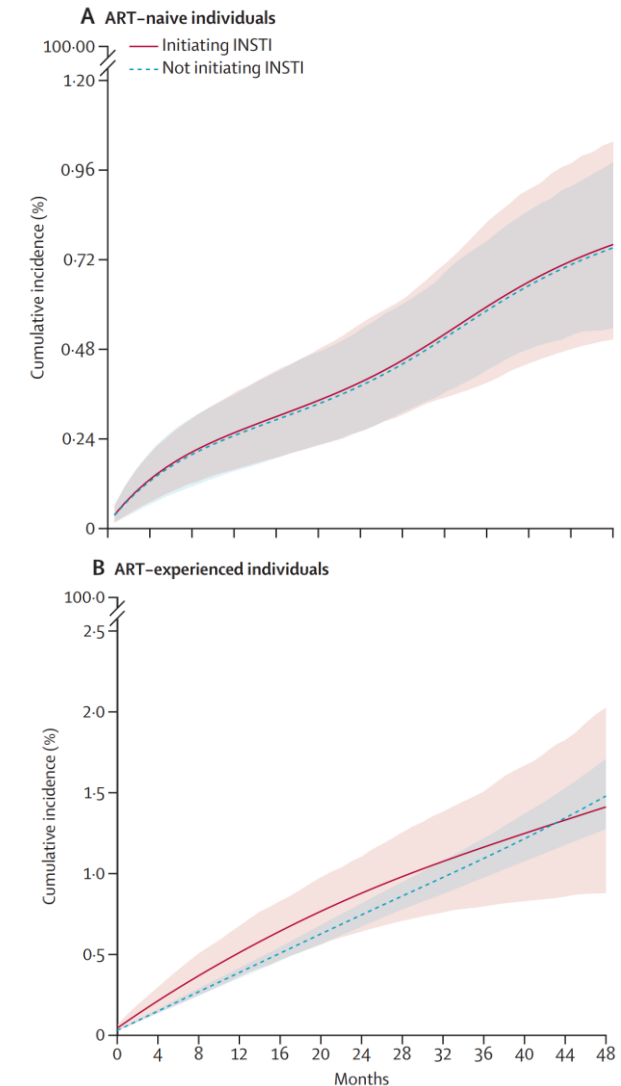
Riesgo a 4 años: 0,76 vs 0,75%
Dif: 0,0089% (–0,43 a 0,36)
Risk Ratio: **1,01** (0,57 a 1,57)

Pretratados (INSTI vs no-INSTI):

Riesgo a 4 años: 1,41 vs 1,48%
Dif: –0,068% (–0,60 a 0,52)
Risk Ratio: **0,95** (0,60 a 1,36)


El uso de INSTIs no resultó en un incremento clínicamente significativo de eventos cardiovasculares en personas con VIH que inician TAR ni en pretratados

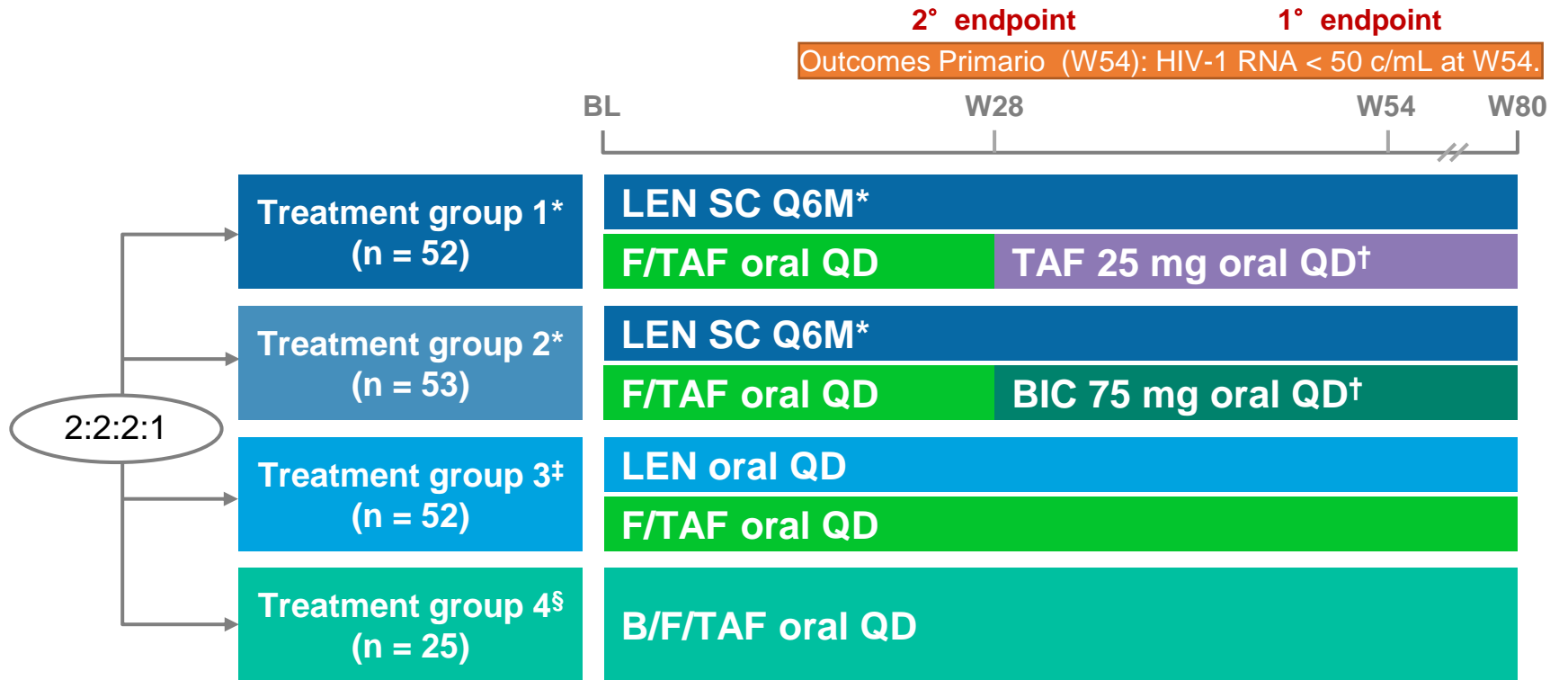
Incidencia acumulativa estimada de eventos



10.- Lenacapavir administered every 26 weeks or daily in combination with oral QD ART for initial treatment of HIV: a randomised, open-label, phase 2 trial




182 ART-naïve PLWH¹
 HIV-1 RNA \geq 200 c/mL
 CD4 count \geq 200 cells/ μ L
 No HBV or HCV

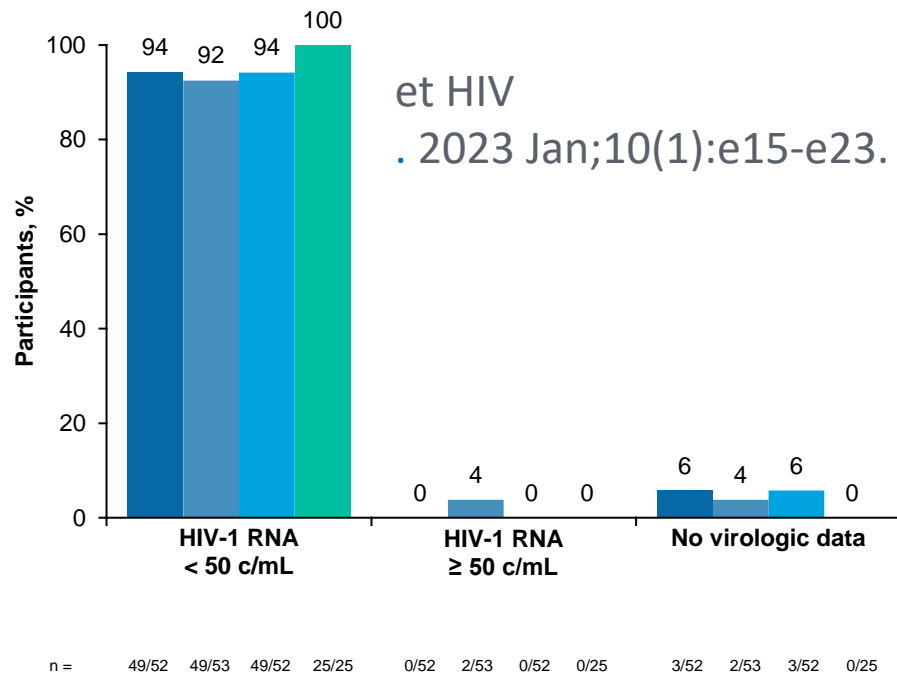


Grupo 1: LEN oral (600 mg on D1 and D2, 300 mg D8), seguido por LEN SC 927 mg en D15
 Grupo 1 y 2: Si < 50 c/mL en W16 y W22 iniciaron TAF o BIC en W28. Si > 50 cop/mL retirada del estudio
 Grupo 3: LEN 600 mg D1 y D2, seguido de LEN 50 mg desde D3)

10.-Calibrate: ARN-VIH < 50 cop/mL en semana

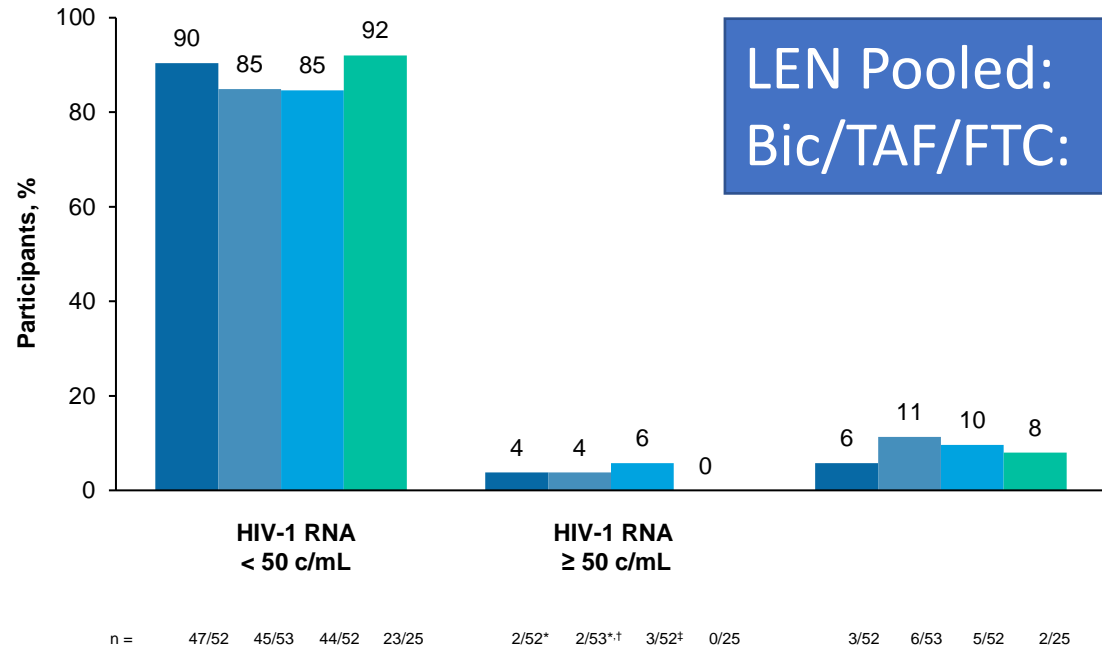


Virologic Outcome at Week 28
(FDA Snapshot; intent-to-treat)



et HIV
. 2023 Jan;10(1):e15-e23.

Efficacy at Week 54
(FDA Snapshot)



LEN Pooled: 81%
Bic/TAF/FTC: 92%

10.- Calibrate: Desarrollo de resistencia



| Participants, n*, ¹ | TG 1 n = 52 | TG 2 n = 53 | TG 3 n = 52 | TG 4 n = 25 | |
|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------------|
| Met resistance testing criteria | 2 | 1 | 3 | 1 | TG 1: LEN SC + F/TAF to LEN SC + TAF |
| Emergent LEN resistance | | | | | TG 2: LEN SC + F/TAF to LEN SC + BIC |
| • Q67H + K70R | 1 | 1 | 1 | 0 | TG 3: LEN QD + F/TAF |
| | | | | | TG 4: B/F/TAF |

- In the LEN groups:
 - 1 participant (TG 1) developed Q67H+K70R at Week 80
 - 1 participant (TG 2) developed M184M/I in RT prior to Q67H+K70R in capsid at Week 10^{2,3}
 - 1 participant (TG 3) developed Q67H in capsid at Week 54 with subsequent emergence of K70R, and demonstrated nonadherence by pill count and drug levels

10b.- LEN en Terapia de mantenimiento LEN **sc** + Teropavimab + Zinlirvimab **iv**/6 meses

Anticuerpos ampliamente neutralizantes






Semana 26

- ARN < 50 cop/mL ≥ 18 mese
- Sensibilidad a TAB y ZAB: (IC90 ≤ 2 µg/mL)
- CD4+ ≥ 500 células

LEN* + TAB 30 mg/kg + ZAB 10 mg/kg
(n = 11)

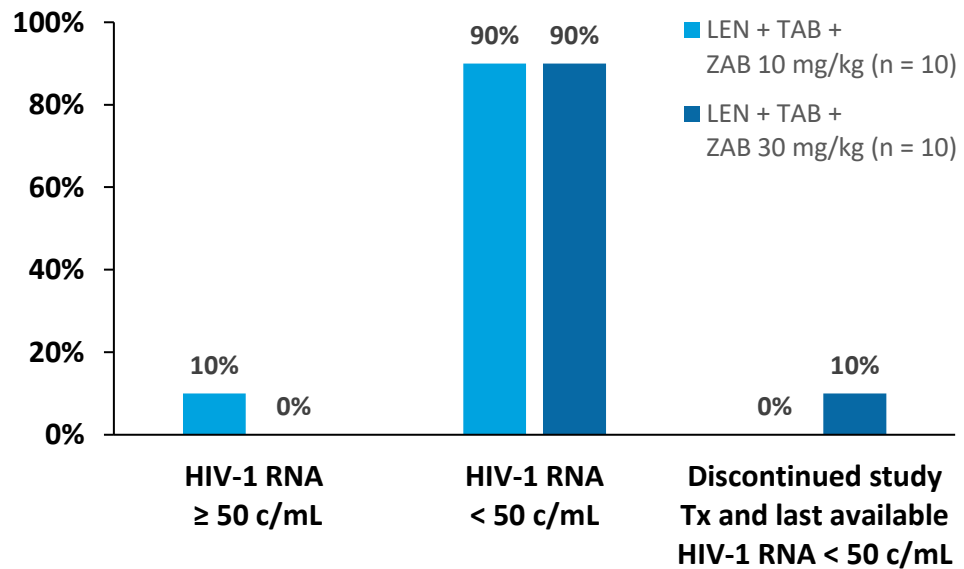
LEN* + TAB 30 mg/kg + ZAB 30 mg/kg
(n = 10)

*Día 1: LEN 600 mg PO x2 + LEN 927 mg SC.
Día 2: LEN 600 mg PO x2.

| Dosing | Day 1 | Day 2 |
|-----------------------------|---|---|
| LEN oral 600 mg |  |  |
| LEN SC 927 mg |  | - |
| TAB IV 30 mg/kg |  | - |
| ZAB IV 10 mg/kg or 30 mg/kg |  | - |

- EC fase Ib, aleatorizado y ciego de LEN + 2 anticuerpos neutralizantes
- Criterios de valoración evaluados en la semana 26:
 - Proporción de pacientes con ARN del VIH-1 en plasma < 50 c/ml y ≥ 50 c/ml
 - Cambio en el recuento de CD4 + en células/mm³ desde el periodo inicial
 - Concentraciones séricas de LEN, TAB y ZAB
 - Seguridad y tolerabilidad

10b.- LEN en Terapia de mantenimiento LEN **sc** + Teropavimab + Zinlirvimab **iv**/6 meses



- One participant withdrew at W12 with HIV-1 RNA < 50 c/mL
- One participant had a confirmed virologic rebound at W16
- CD4 cell counts remained stable over the course of the study period

- No SAEs, No discontinuación por EA.
- AE Grado 3:
 - One injection-site cellulitis on D1, which resolved with antibiotics
 - One injection-site erythema on D3, which resolved without intervention by D10

Fase II: Anunciado por Gilead

10 estudios 10 mensajes

1. Prescribir una estatina a paciente mayores de 40 años.
2. Viremias de bajo nivel = Intransmisible (casi)
3. Haber retrasado el inicio del TAR sigue perjudicando a los paciente mucho tiempo después.
4. CAB+RPV IM puede ser de utilidad en pacientes con difícil manejo terapéutico
5. En PLWH con meningitis TB, dexametasona no mejora la supervivencia
6. Es seguro cambiar un IP/p a DTG en pacientes suprimidos sin información de resistencias previas.
7. El futuro del tratamiento de la TB sensible serán regímenes de 8 semanas
8. Intensificar el TAR en pacientes con deterioro cognitivo y viremia suprimida solo supone inconvenientes
9. Los INSTIS no se asocian con mayor riesgo cardiovascular.
10. Prueba de concepto de la eficacia de TAR-LA/6 meses