



ICH
INFEKTIONSMEDIZINISCHES
CENTRUM HAMBURG

HIV-Therapie 2014 im Überblick

Prof. Hans-Jürgen Stellbrink
ICH / ICH Study Center Hamburg,
Germany

Offenlegung möglicher Interessenskonflikte

- Wissenschaftlicher Sekretär im Vorstand der Deutschen AIDS-Gesellschaft und Leitlinienbeauftragter
- Beratungstätigkeit und Vortragstätigkeit gegen Honorar sowie Durchführung klinischer Studien für
 - Abbvie (Abbott)
 - Bristol-Myers Squibb
 - GlaxoSmithKline
 - Merck, Sharp & Dohme
 - Janssen Cilag
 - Pfizer
 - ViiV Healthcare
 - Gilead Sciences
 - Hexal
- Verschreibung von Therapien unter Regressandrohung
 - Gesetzliche Krankenkassen

Was ART kann und was sie nicht kann

Sie kann die.....

Sie kann nicht....

Morbidität reduzieren

heilen

Lebensqualität erhöhen

Überlebensrate erhöhen

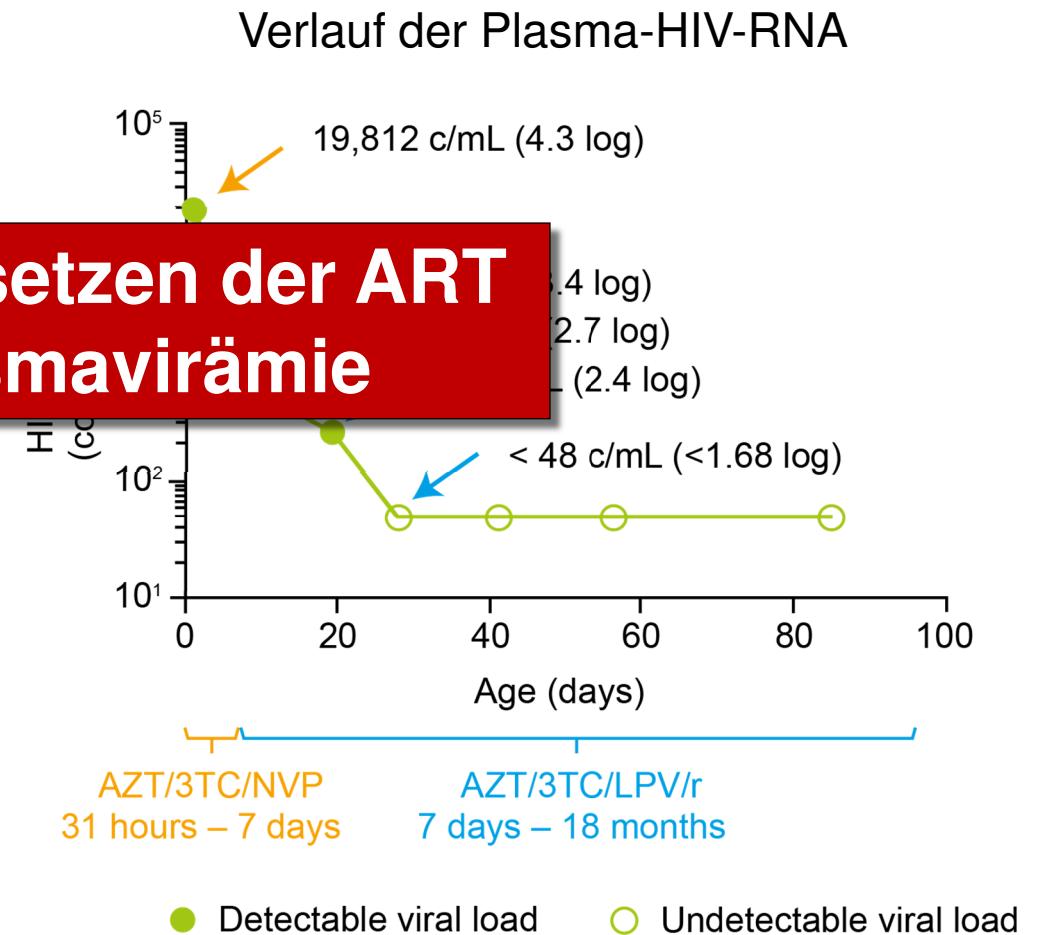
Lebenserwartung normalisieren (?)

Immunaktivierung reduzieren

Transmission reduzieren

“Funktionelle Heilung”: “Mississippi Baby”

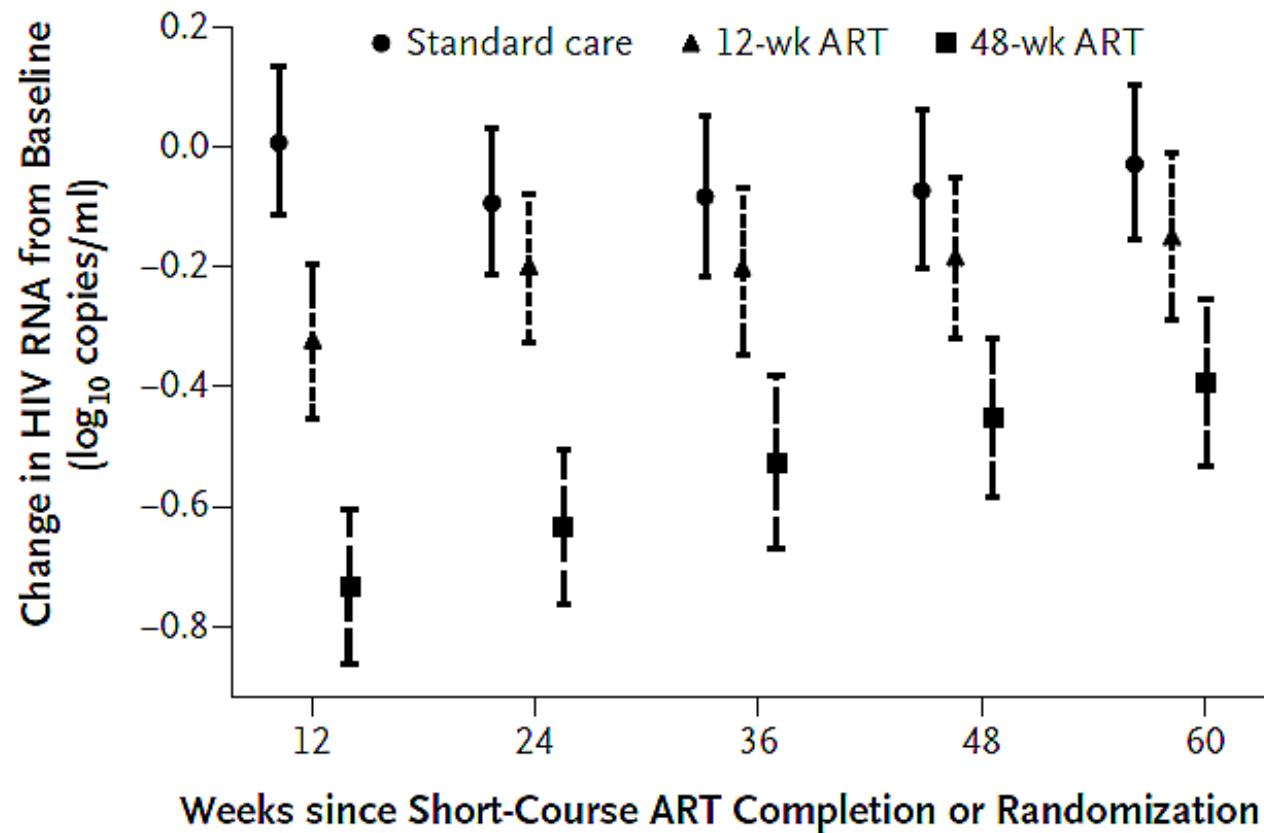
- 28 Monate altes Kind, vaginale Geburt in der 35. Gestationswoche (2.5 kg)
- HIV-Schnelltest der Mutter während der Wehen positiv
- Keine cART
- Nach 3 Jahren (27 Monate) Relaps der Plasmavirämie of Mississippi Medical Center
- HIV-Infektion mittels HIV-DNA und Plasma-VIV-RNA nachgewiesen
 - cART nach 31 h begonnen
 - Nach 18 Monaten ART von der Mutter abgesetzt
 - Nicht nachweisbare VL bis aktuell 41 Monaten Alter



Zweites Baby wird behandelt, ART n.n. abgesetzt²

SPARTAC-Studie: 12 vs. 48 Wochen ART vs keine ART der akuten HIV-Infektion: Plasmavirämie

B HIV RNA Level

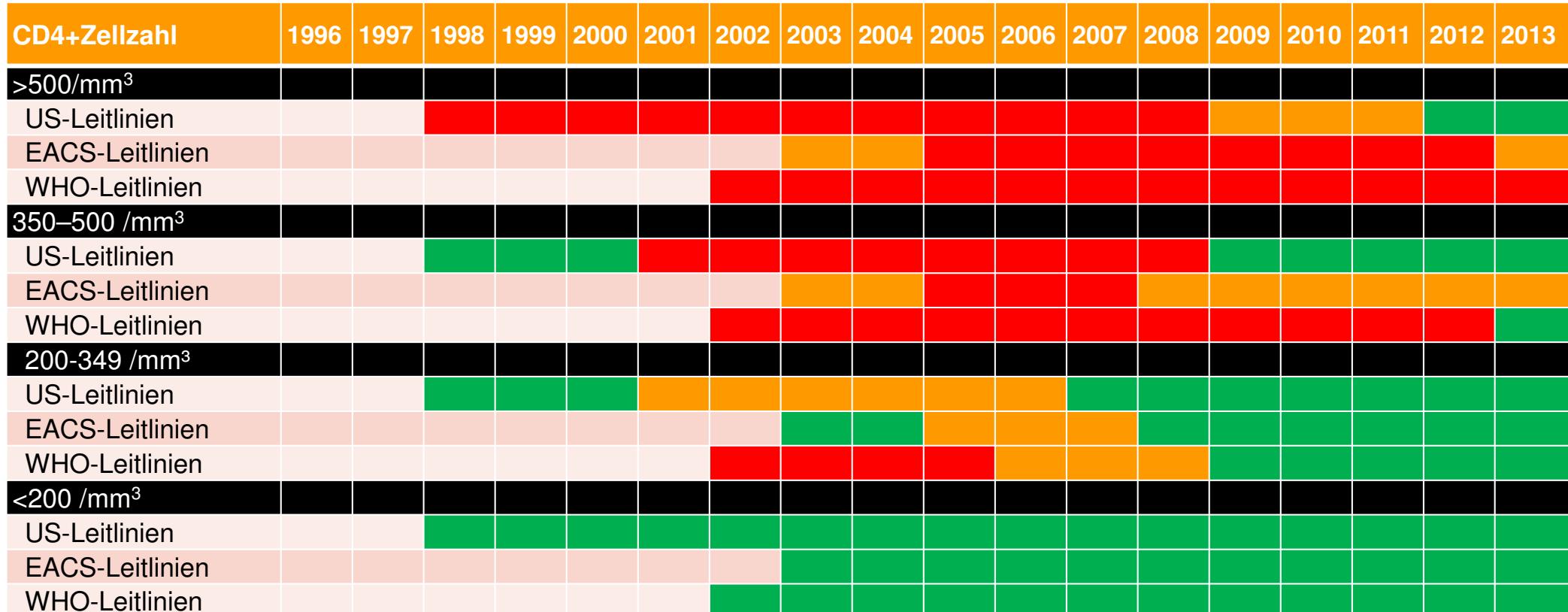


No. of Measurements

Censored

Standard care	1	6	7	9	14
12-wk ART	3	4	10	17	18
48-wk ART	0	2	5	9	9

Evolution der Empfehlungen zum Therapiebeginn^{1,2,3,4}

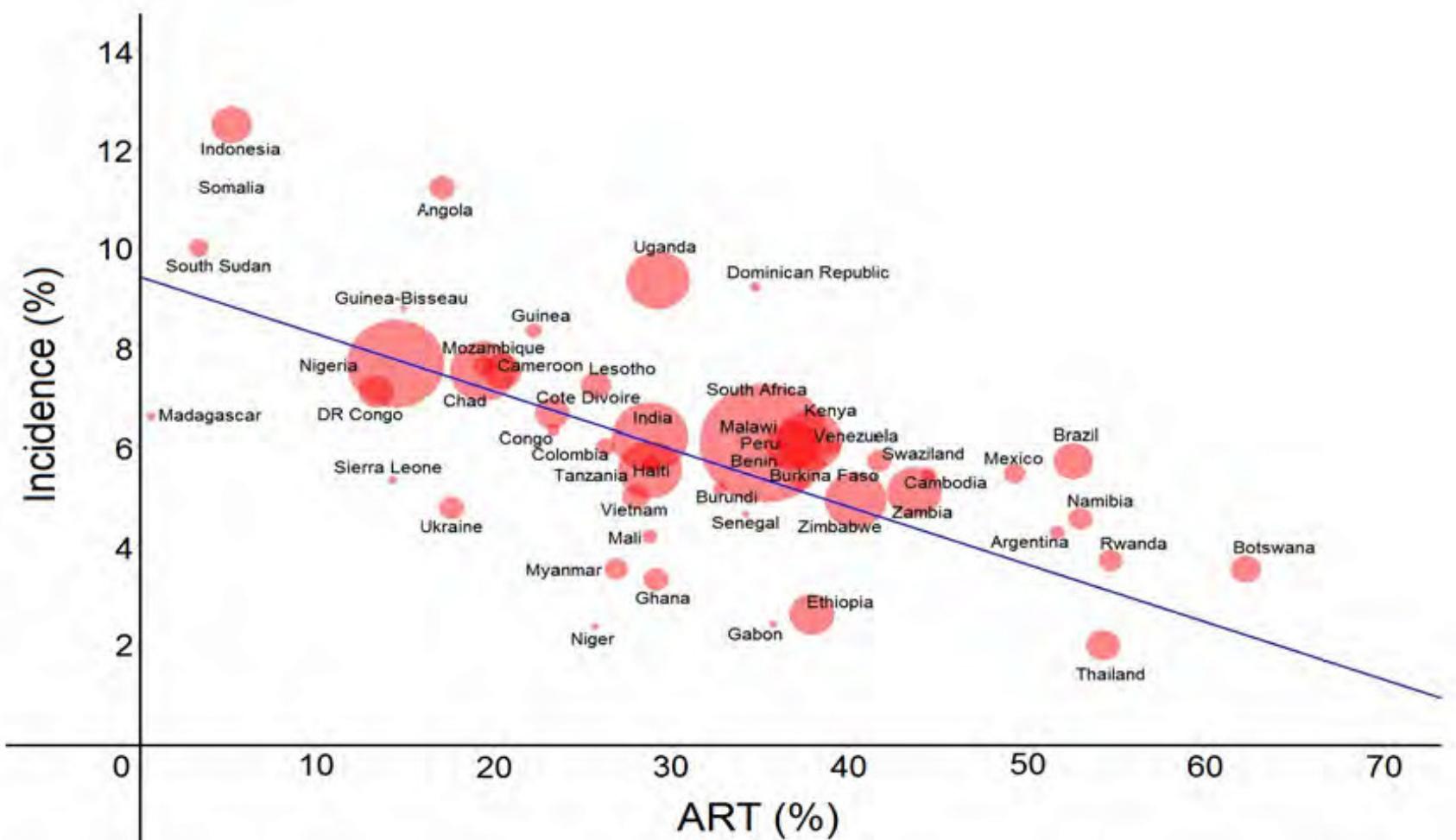


- Empfohlen
- Erwägen/anbieten
- Nicht empfohlen

Criteria for the United States are from the Department of Health and Human Services Guidelines for the Use of Antiretroviral Therapy in Adults and Adolescents, those for Europe are from the European AIDS Clinical Society Guidelines, and those for the World Health Organisation (WHO) are from the WHO Antiretroviral Therapy Guidelines for Adults and Adolescents. Adapted from Marco Vitoria, MD of the WHO

Nach: 1. De Cock KM and El-Sadr WM. NEJM 2013;368:886–9; 2. DHHS Guidelines 2013; Available at www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf (Accessed Sep 2013); 3. WHO ARV guidelines; Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf (Accessed Sep 2013); 4. EACS Guidelines 2013; Available at: http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf (Accessed Oct 2013).

ART coverage associated with HIV incidence



DÖLL 2014: Therapiebeginn

Klinik	CD4+ T-Lymphozyten/ μ l	Zusatzkriterien*	ART
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: C, B), HIV-Nephropathie, HAND	Alle Werte	-	Soll erfolgen
Asymptomatische Patienten (CDC: A)	<350	-	Soll erfolgen
	350-500	gegeben	Soll erfolgen
		nicht gegeben	Kann erfolgen
	>500	gegeben	Sollte erfolgen
		nicht gegeben	Kann erfolgen
Akutes retrovirales Syndrom mit schwerer/lang dauernder Symptomatik	Alle Werte	-	Sollte erfolgen
Asymptomatische/ gering symptomatische Serokonversion	Alle Werte	-	Kann erfolgen

Antiretrovirale Substanzen 1985-2014

Reverse Transkriptase- Inhibitoren

Nukleosidal (NRTI)

- Zidovudin
- Stavudin
- Didanosin
- Zalcitabin
- Lamivudin
- Abacavir
- Emtricitabin

Nukleotidal (NtRTI)

- Tenofovir

Nicht-nukleos(t)idal (NNRTI)

- Efavirenz
- Nevirapin
- Rilpivirin
- Etravirin
- Delavirdin

Protease-Inhibitoren

- Saquinavir/r
- Indinavir +/-r
- Ritonavir
- Nelfinavir
- Lopinavir/r
- Amprenavir/r
- Fosamprenavir/r
- Atazanavir/r
- Darunavir/r

n=27

Integrase-Inhibitoren

- Raltegravir
- Elvitegravir/c
- Dolutegravir

Fusions-Inhibitoren

- Enfuvirtid

Korezeptor-Blocker

- Maraviroc

DÖLL 2014: Substanzwahl

Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2
<p>Nukleosid-/ Nukleotidkombinationen</p> <p>empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir / Emtricitabin - Abacavir / Lamivudin¹ <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir / Lamivudin 	+	<p>NNRTI</p> <p>empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efavirenz² - Nevirapin³ - Rilpivirin⁴ <p>PI</p> <p>empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atazanavir/r - Darunavir/r - Lopinavir/r <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fosamprenavir/r <p>INI</p> <p>empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolutegravir - Raltegravir - Elvitegravir/c (+TDF/FTC)

1 nur für HLA-B*5701-Negative; Cave: evtl. erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, virologisch leicht unterlegen

2 nicht bei Schwangerschaft und Frauen mit Kinderwunsch

3 Cave: Hepatotoxizität erhöht bei Männer mit CD4+-Zellen >400, Frauen mit >250/ μ L

4 Cave: Nicht bei HIV-RNA >100000 K/mL (keine Zulassung)

n=14

(Cobicistat als Alternative zum Boosting von ATV und DRV dort aufgeführt)

Gebräuchliche Primärtherapie-Regime nach dem „Bayern München“-Prinzip

Tenofovir	Emtricitabin	Efavirenz
Tenofovir	Emtricitabin	Rilpivirin
Tenofovir	Emtricitabin	Elvitegravir/c
Abacavir	Lamivudin	Dolutegravir



Fixe Ein-
Tablettenregime
= STR



1 + 1 + 1 = „Tripel“

Raltegravir

Dolutegravir

Darunavir/r

Atazanavir/r

Lopinavir/r

Tenofovir	Emtricitabin
-----------	--------------

Abacavir	Lamivudin
----------	-----------

+

Freie Regime
= non-STR

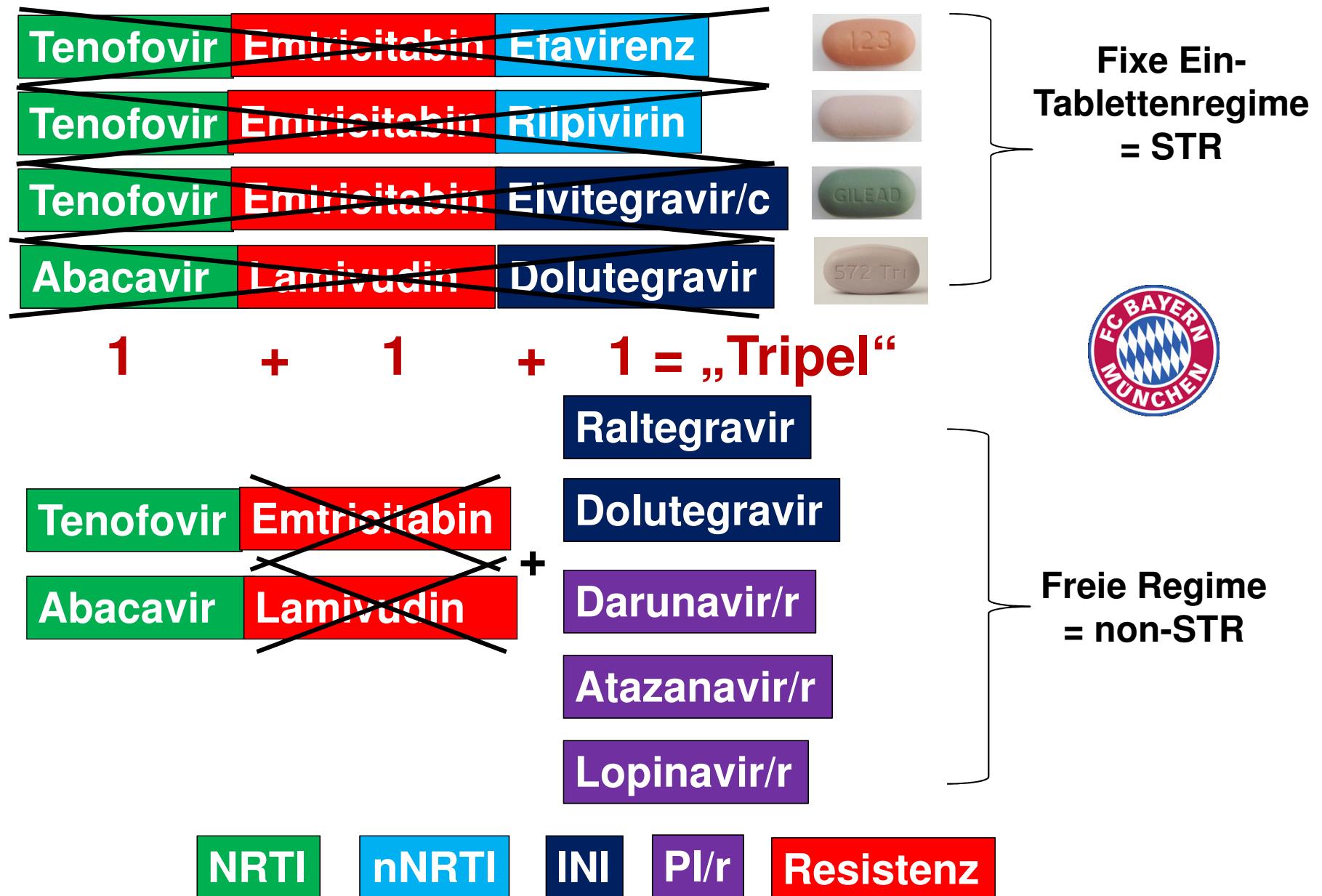
NRTI

nNRTI

INI

PI/r

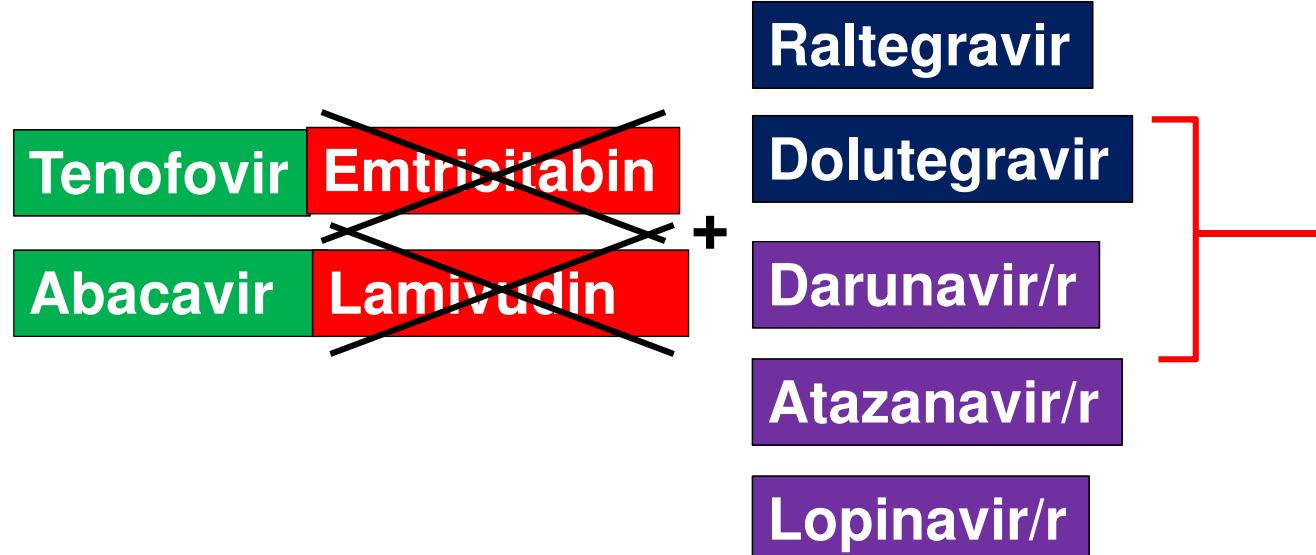
Auswirkungen der RT-Mutation M184V



Muss es immer Tripel sein ?



1 + 1 + 1 = „Tripel“



Duale
Kombinationen
ohne
Kreuzresistenz
???

NRTI

nNRTI

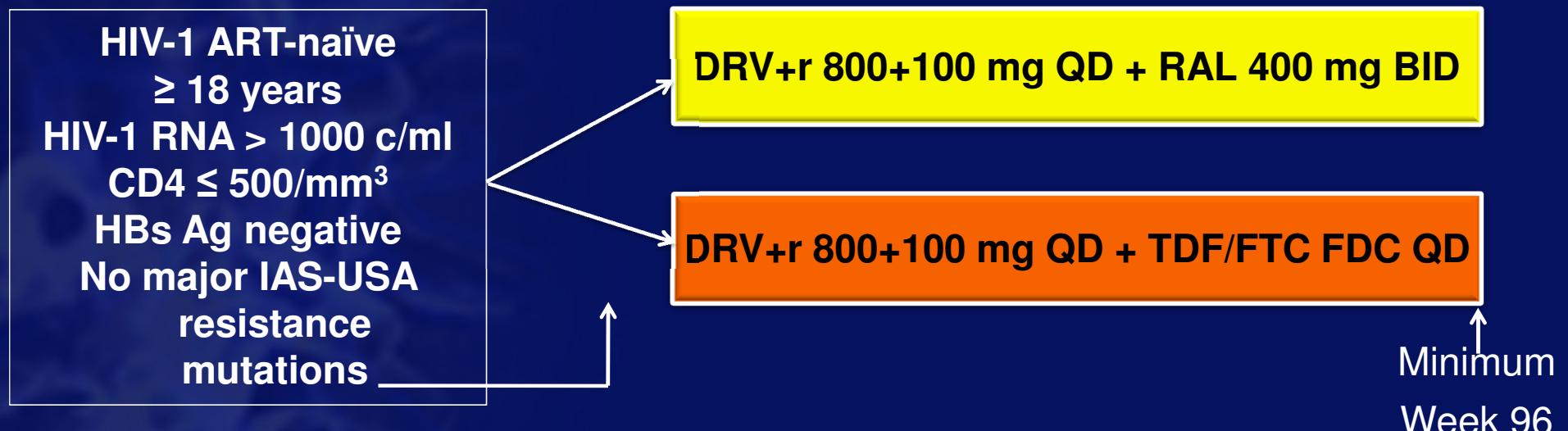
INI

PI/r

Resistenz

NEAT 001/ANRS 143 study design

- Phase III, randomised, open-label, multicenter, parallel-group, non-inferiority, strategic trial
- 78 sites, 15 countries (Austria, Belgium, Denmark, France, Germany, Great Britain, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Netherlands, Poland, Portugal, Spain, Sweden)



Randomisation 1:1
stratified by country and participation in virology/immunology substudy

- Composite virological and clinical primary endpoint (6 components)

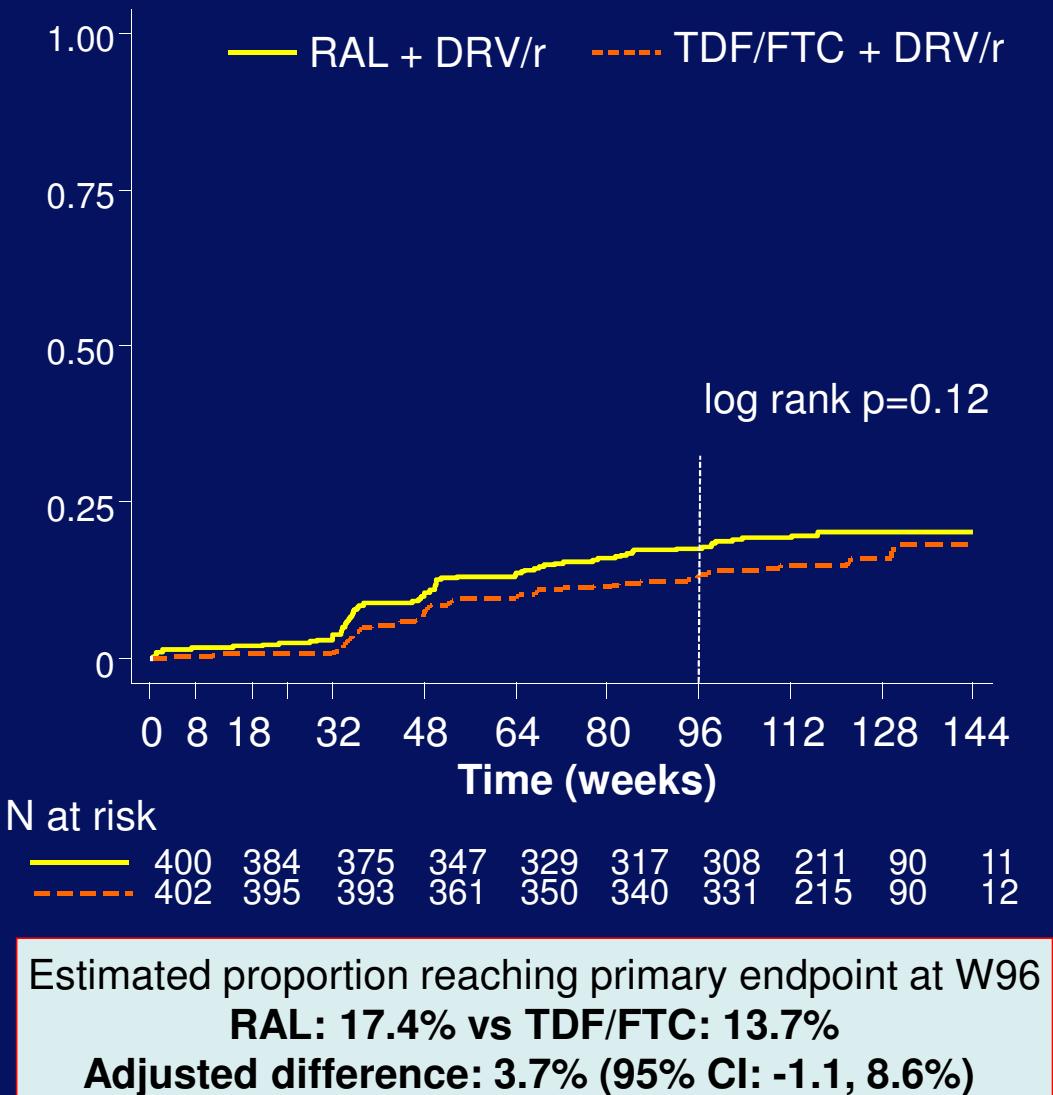
Primary analysis: time from randomisation to primary endpoint

Primary endpoint

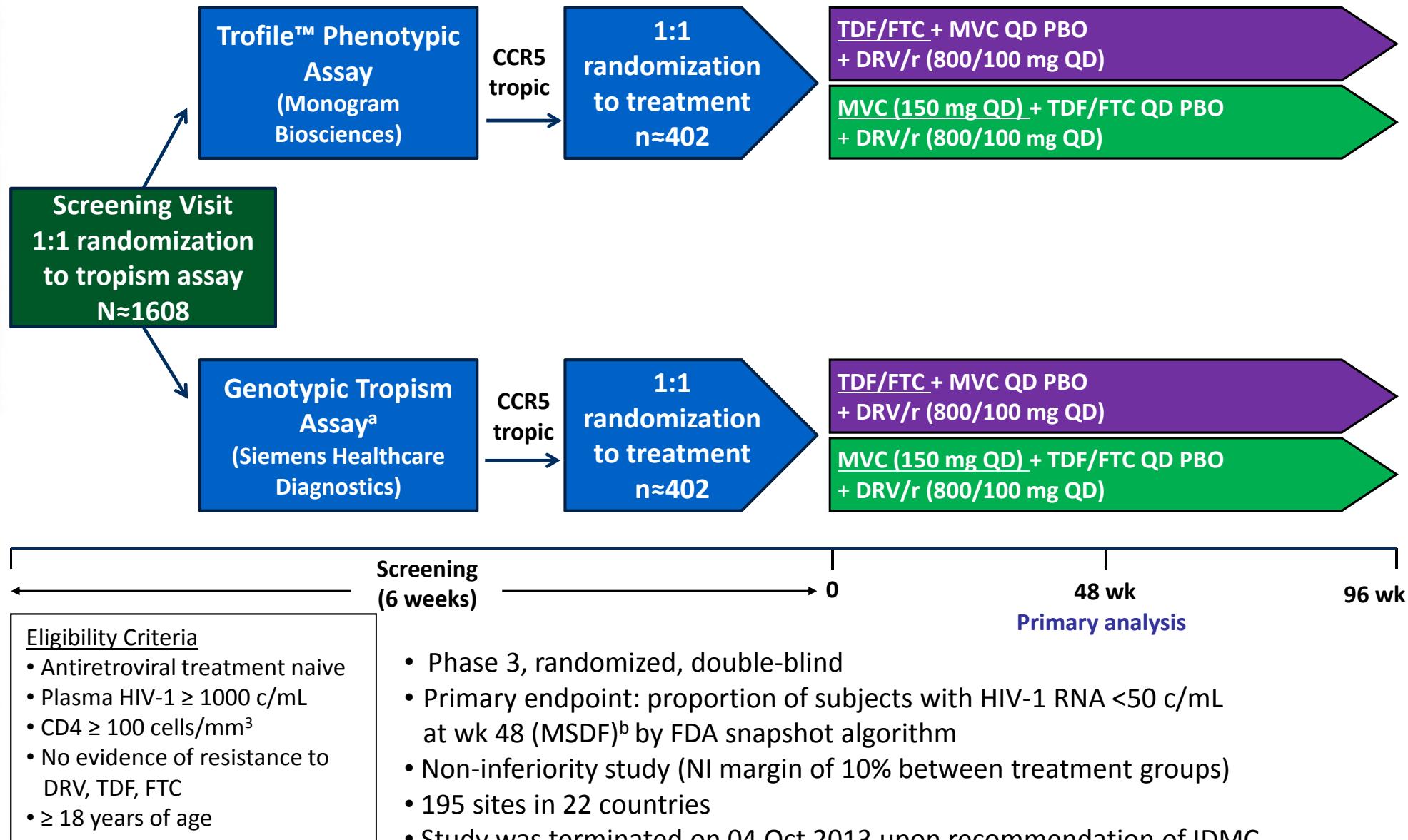
	RAL + DRV/r	TDF/FTC + DRV/r
N	401	404
N with primary endpoint	76 (19%)	61 (15%)
V1. Regimen change for insufficient response		
< 1 log ₁₀ c/ml HIV RNA reduction W18*	1	0
HIV RNA ≥ 400 c/ml W24*	1	0
V2. HIV RNA ≥ 50 c/ml at W32*	27	28
V3. HIV RNA ≥ 50 c/ml after W32*	32	22
C1. Death	3	1
C2. AIDS event	5	3
C3. SNAIDS event	7	7

* confirmed by a subsequent measurement

Probability of reaching primary endpoint



MODERN Trial: Study Design

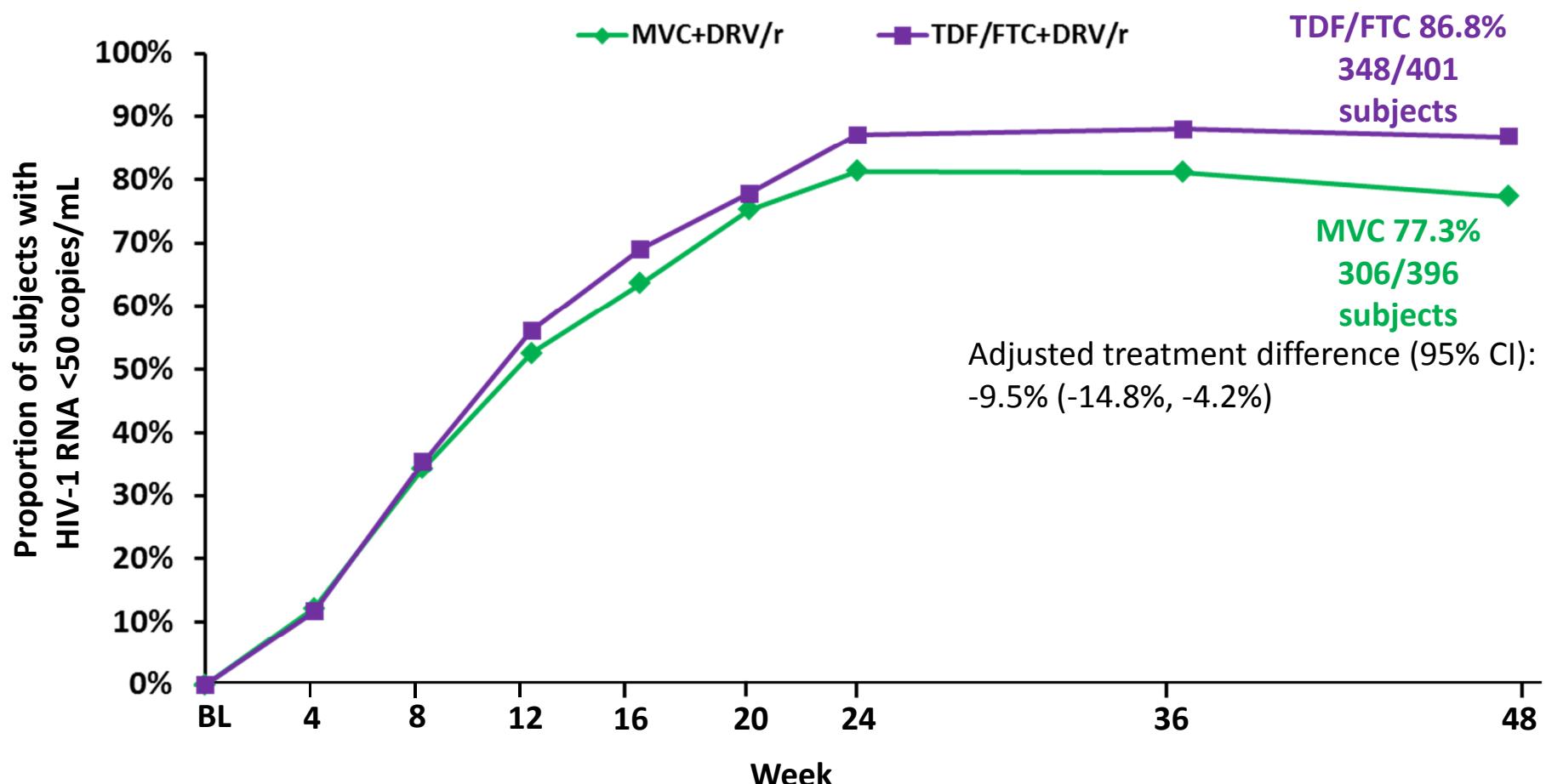


^aSiemens HIV-1 Coreceptor Tropism Assay is for research use only.

^bMSDF: Missing, Switch, Discontinuation = Failure.

Stellbrink et al. IAC 2014; Melbourne, Australia. Abstract TUAB0101.

MODERN: Virologic and Immunologic Response



Mean CD4+ cell count changes at Week 48 (mean \pm SD, cells/mm³)

MVC + DRV/r	195.3 ± 175.7
TDF/FTC + DRV/r	193.9 ± 175.7

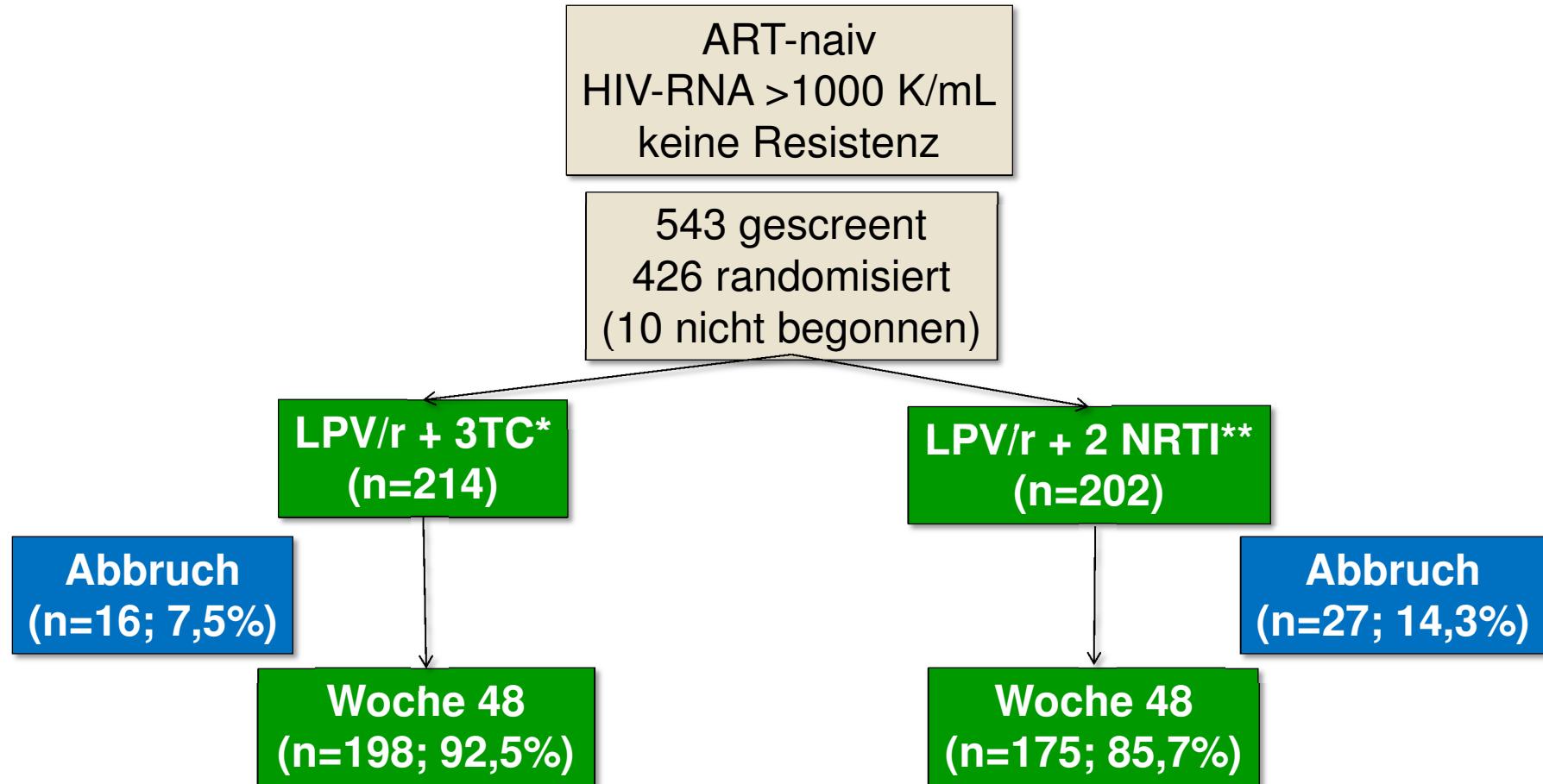
Stellbrink et al. IAC 2014; Melbourne, Australia. Abstract TUAB0101.

GARDEL-Studie: Duale vs. Tripeltherapie



GARDEL
GLOBAL ART DESIGN ENCOMPASSING OPTIMAL STANDARD
AND LAMIVUDINE VS LPV/r RETROVIR DUAL STANDARD THERAPY

- Offene randomisierte Studie



43% HIV-RNA >100.000 K/mL, mediane pVL 4,87 log10, ~20% <200 CD4+

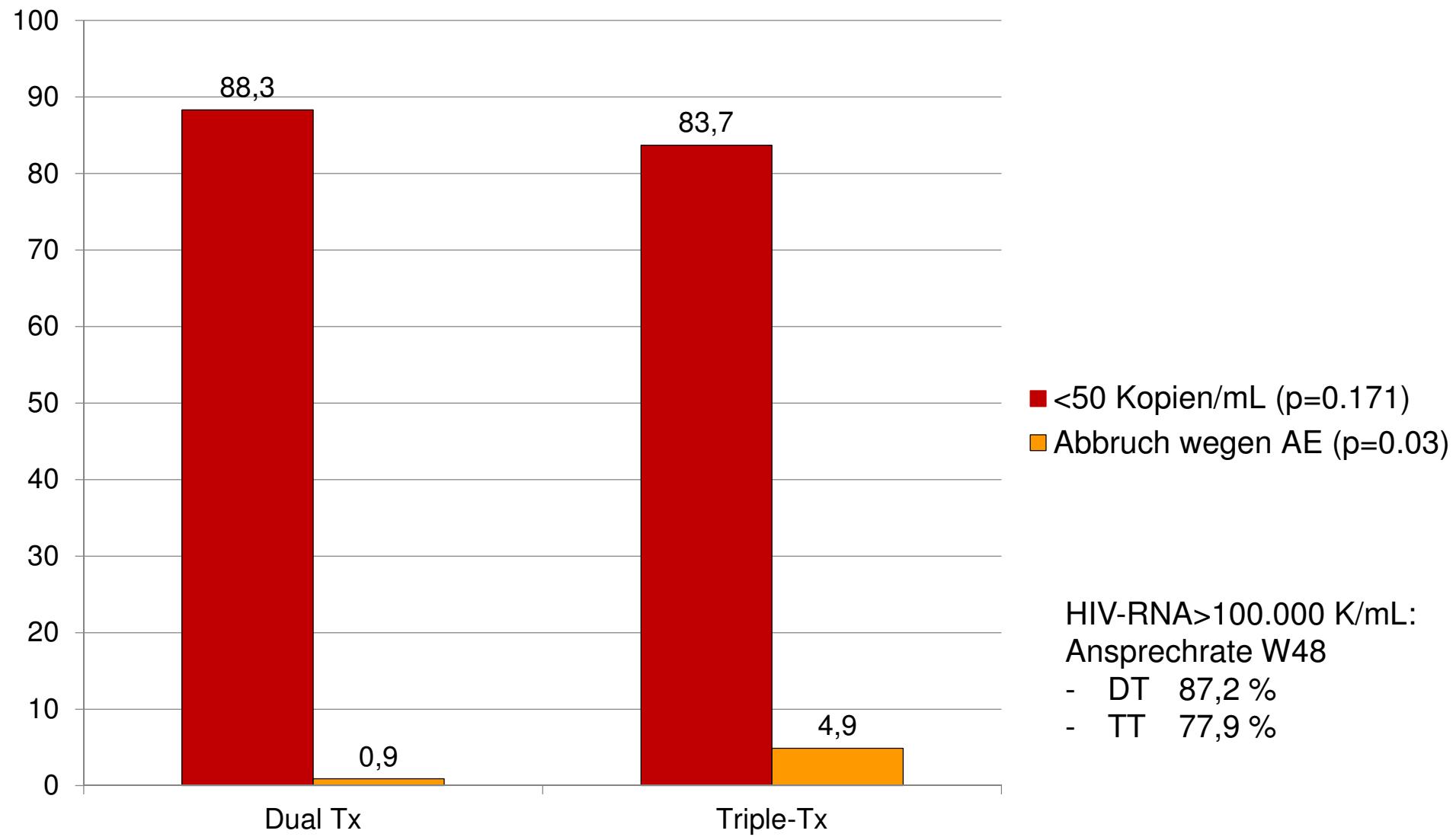
* 3TC 150 mg BID + LPV/r BID

** ABC/3TC 9%, TDF/FTC 37%, ZDV/3TC 54% + LPV/r BID

GARDEL: Snapshot-Analyse an Woche 48



G A R D E L
GLOBAL ARM DESIGN ENCOMPASSING LOPINAVIR/RTV
AND LAMIVUDINE VS LOPINAVIR/RTV/HAS STANDARD THERAPY

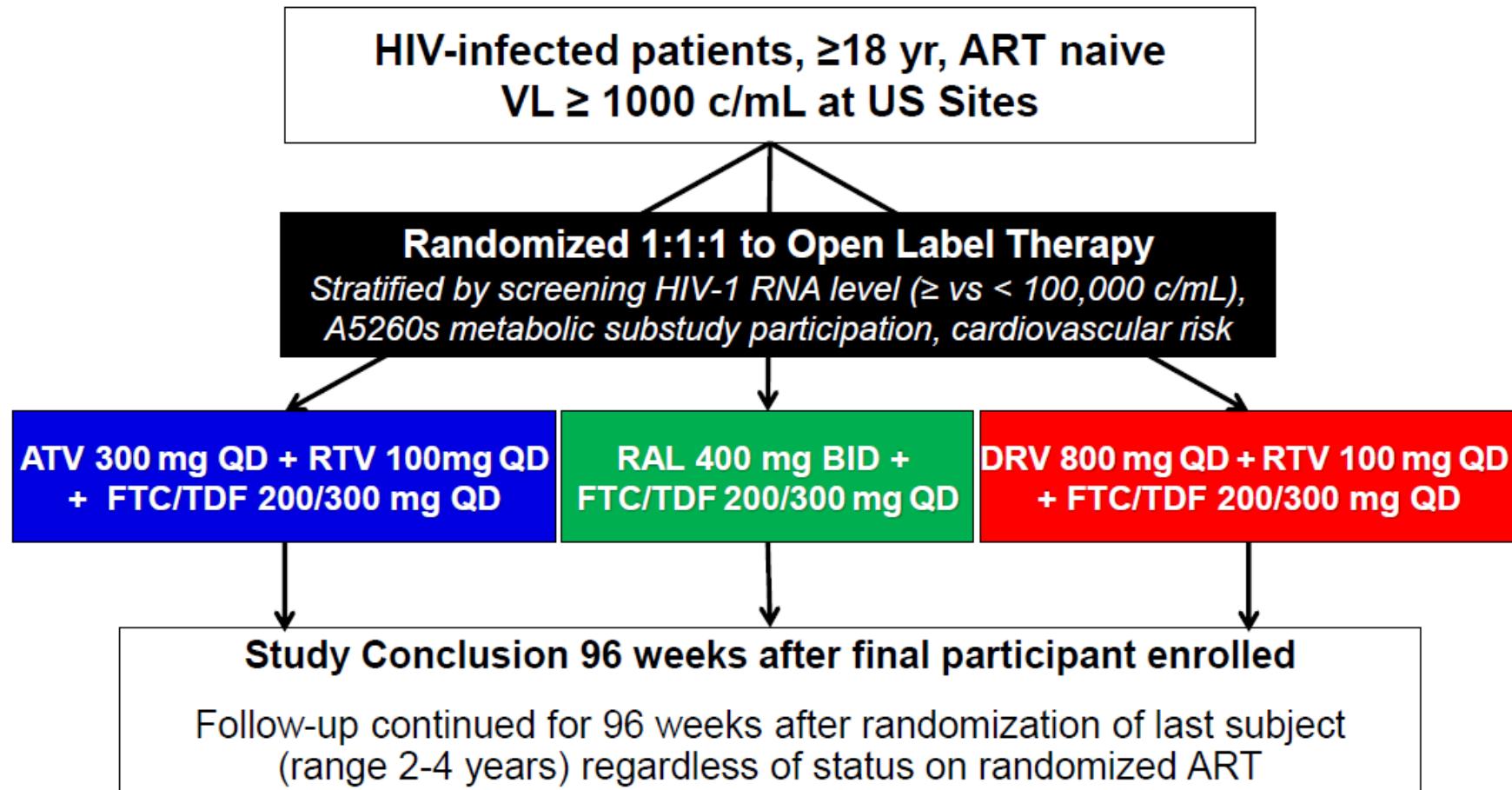


Resistenz: 2 x M184V unter DT, keine unter TT

Cahn P et al EACS 2013 Abstract LBP S7/6

ACTG5257 ARDENT-Studie

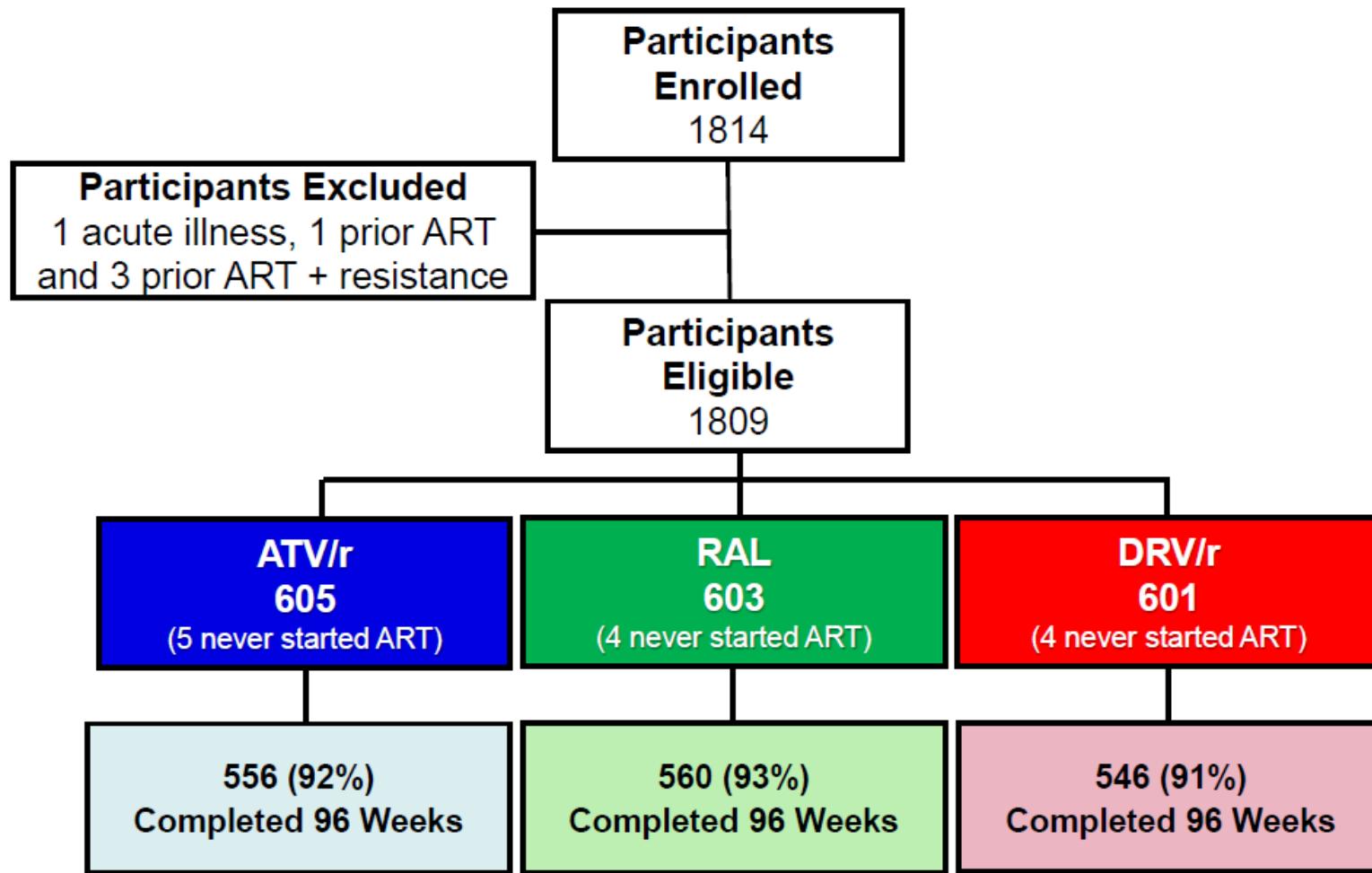
A5257 Study Design*



*With the exception of RTV, all ART drugs were provided by the study

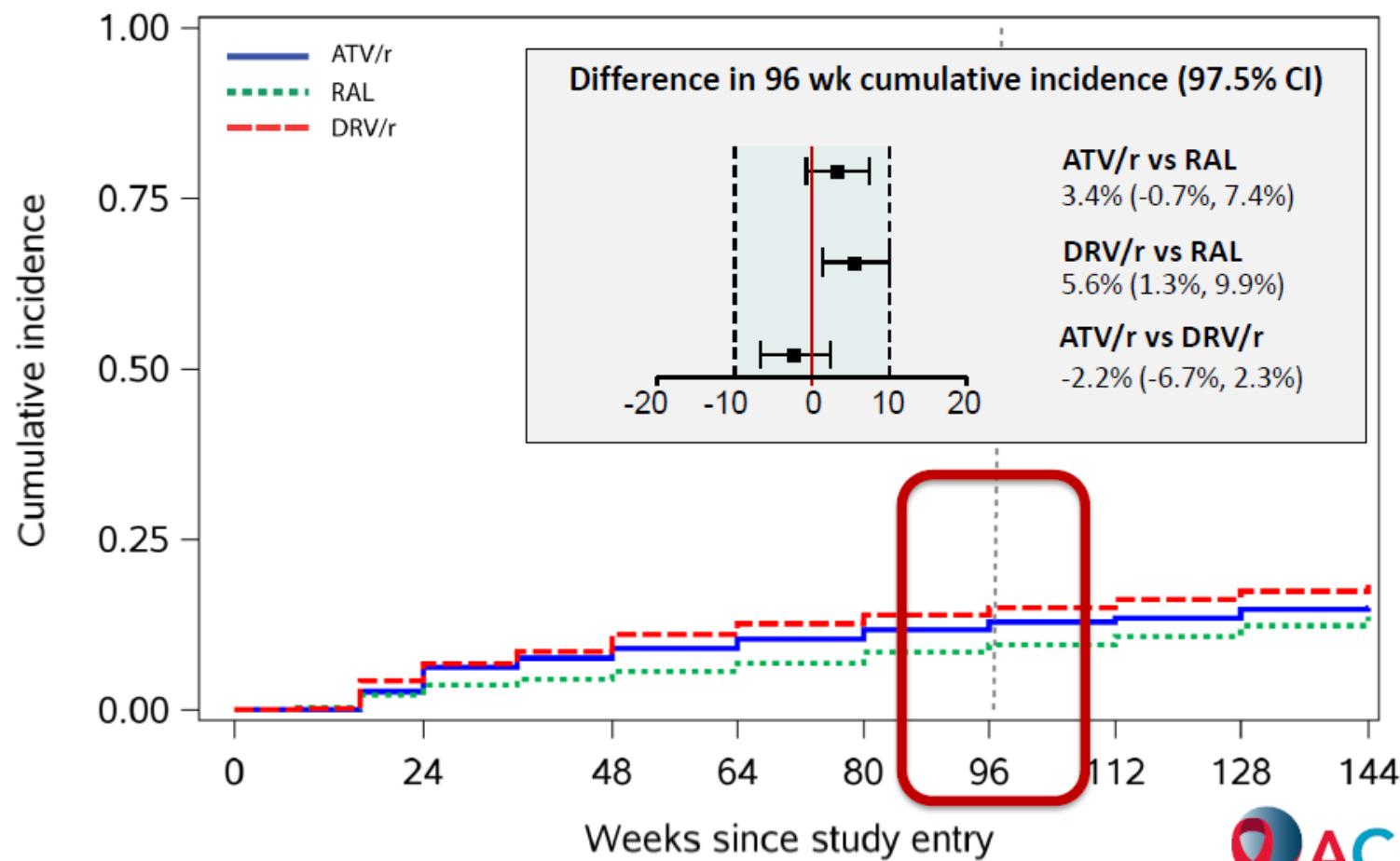


ACTG5257 ARDENT-Studie



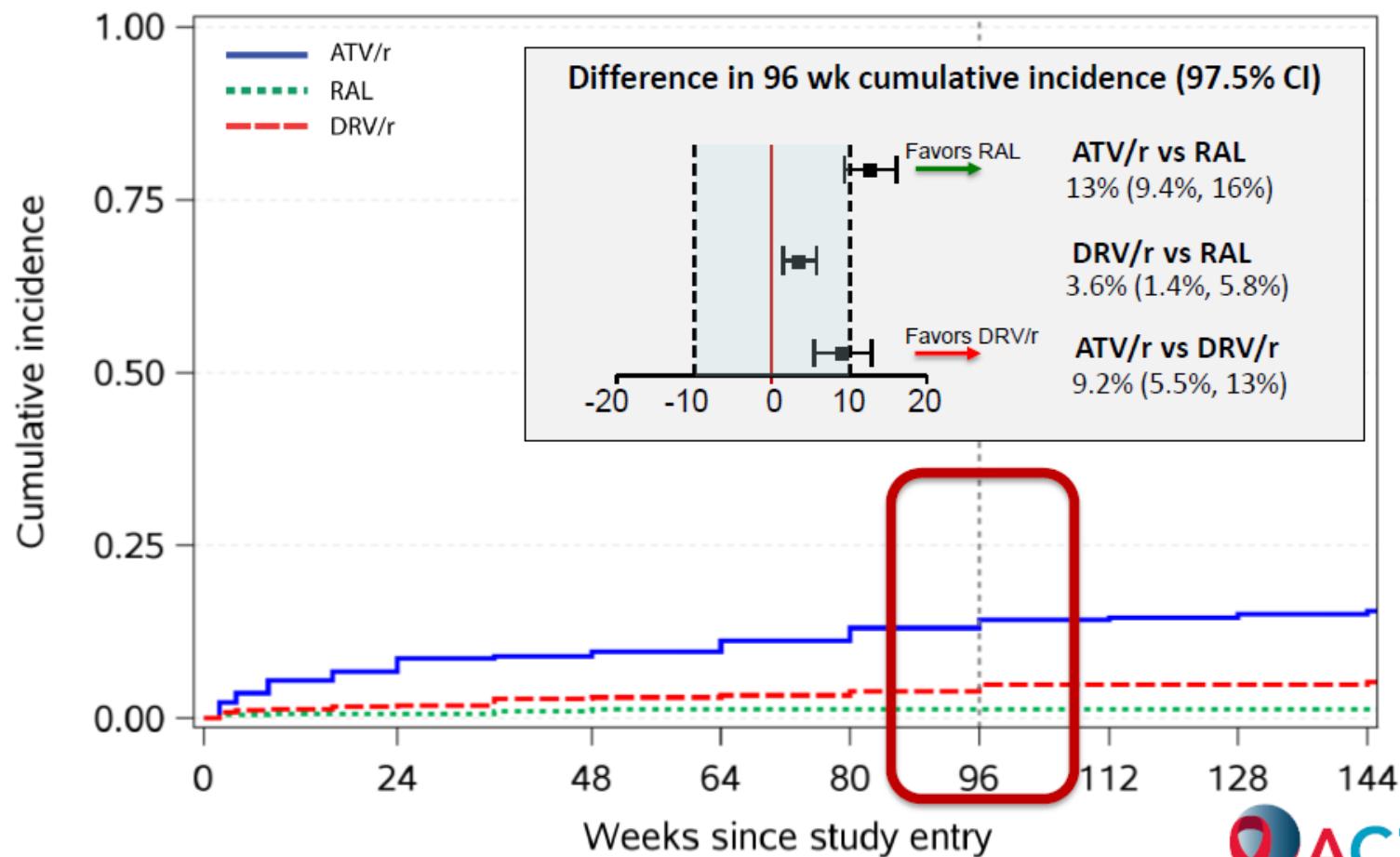
ACTG5257 ARDENT-Studie

Cumulative Incidence of Virologic Failure



ACTG5257 ARDENT-Studie

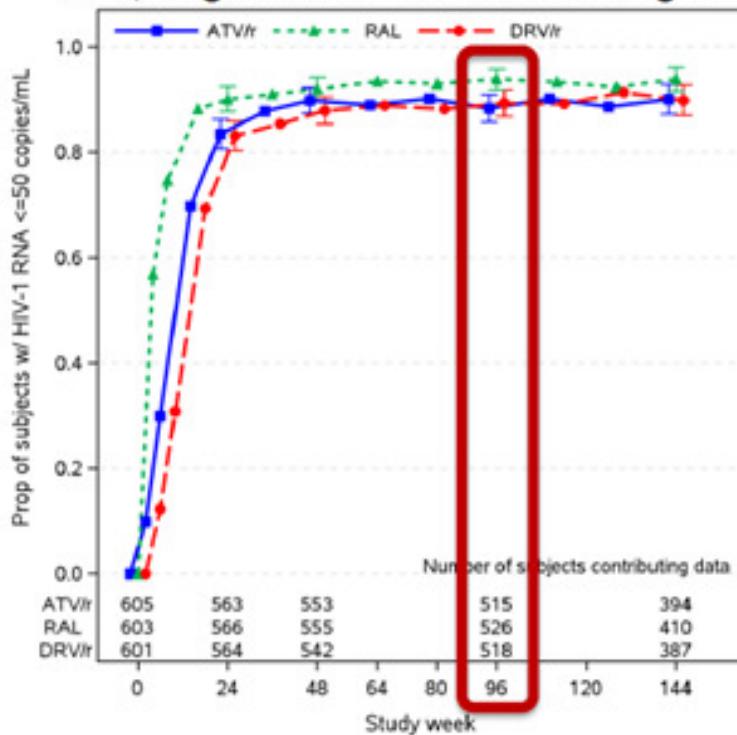
Cumulative Incidence of Tolerability Failure



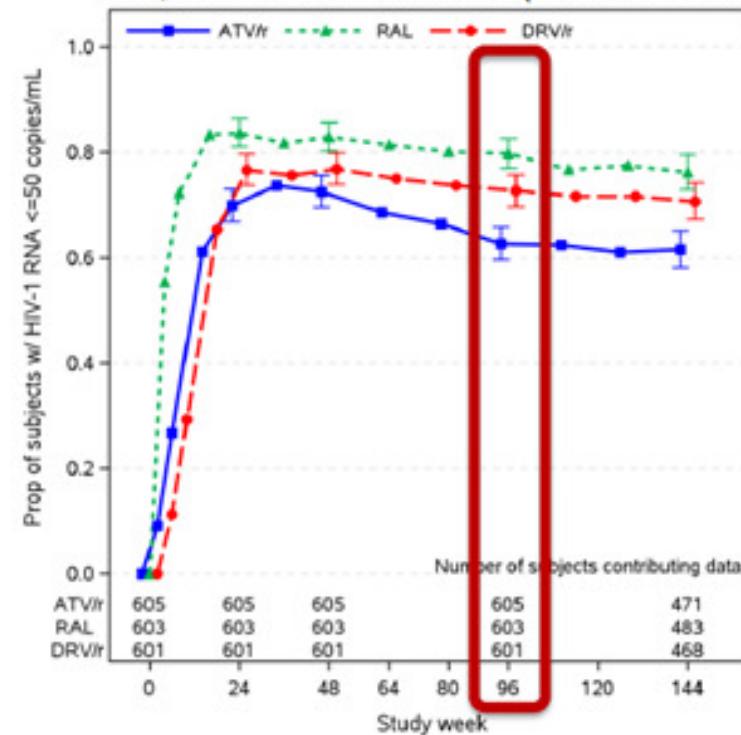
ACTG5257 ARDENT-Studie

Proportion VL ≤50 copies/mL

ITT, regardless of ART change



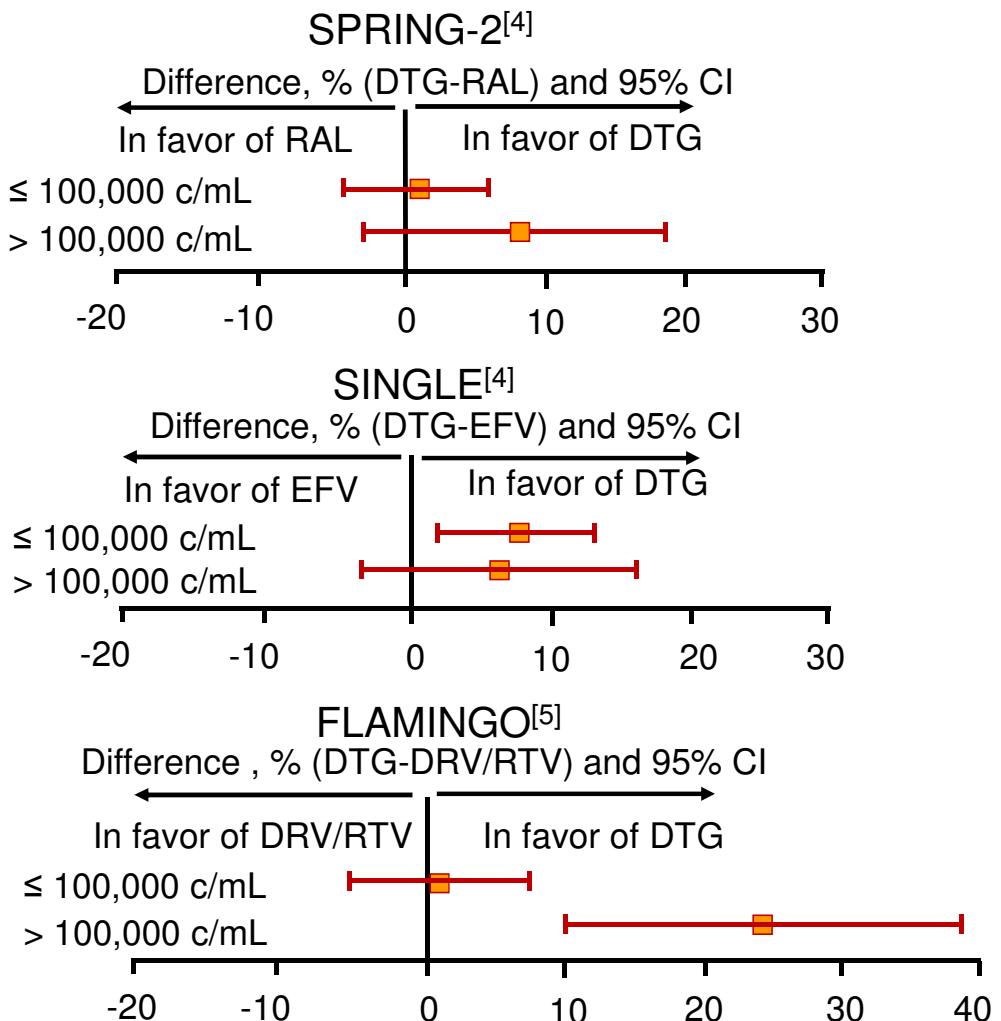
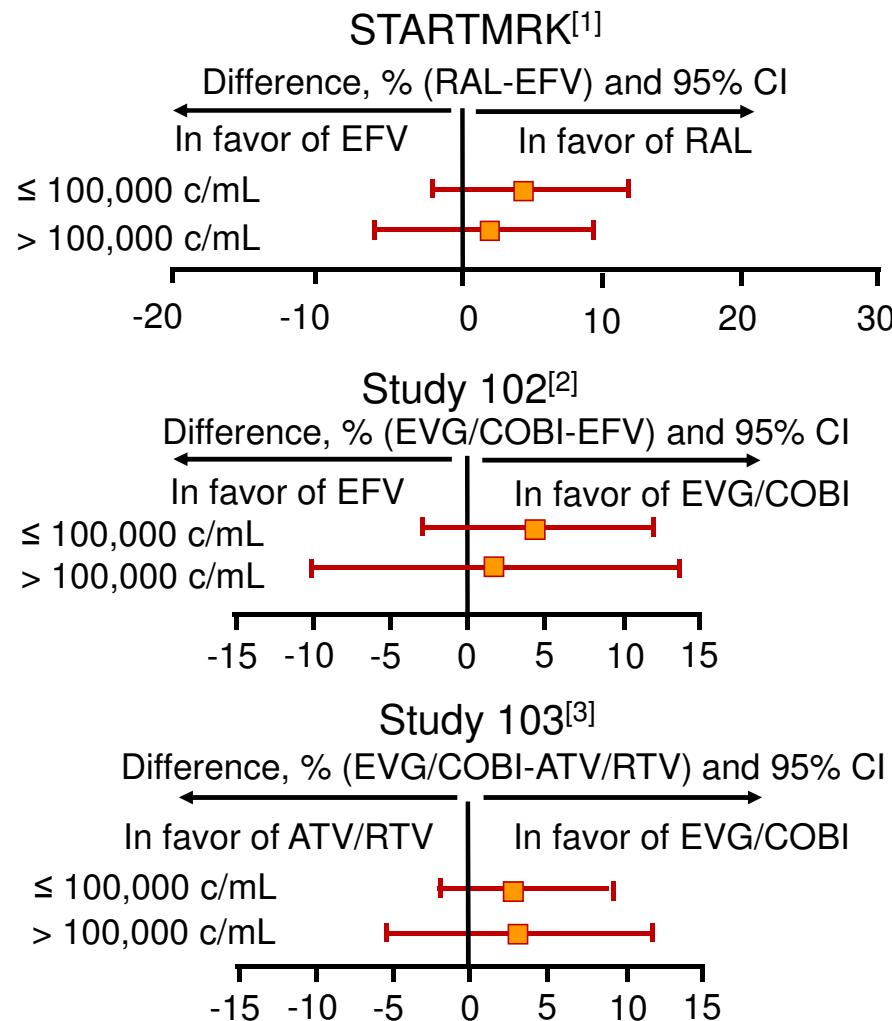
ITT, off-ART=failure (SNAPSHOT)



	24	48	96	144
ATV/r	83%	90%	88%	90%
RAL	90%	92%	94%	94%
DRV/r	83%	88%	89%	90%

	24	48	96	144
ATV/r	70%	73%	63%	62%
RAL	84%	83%	80%	76%
DRV/r	77%	77%	73%	71%

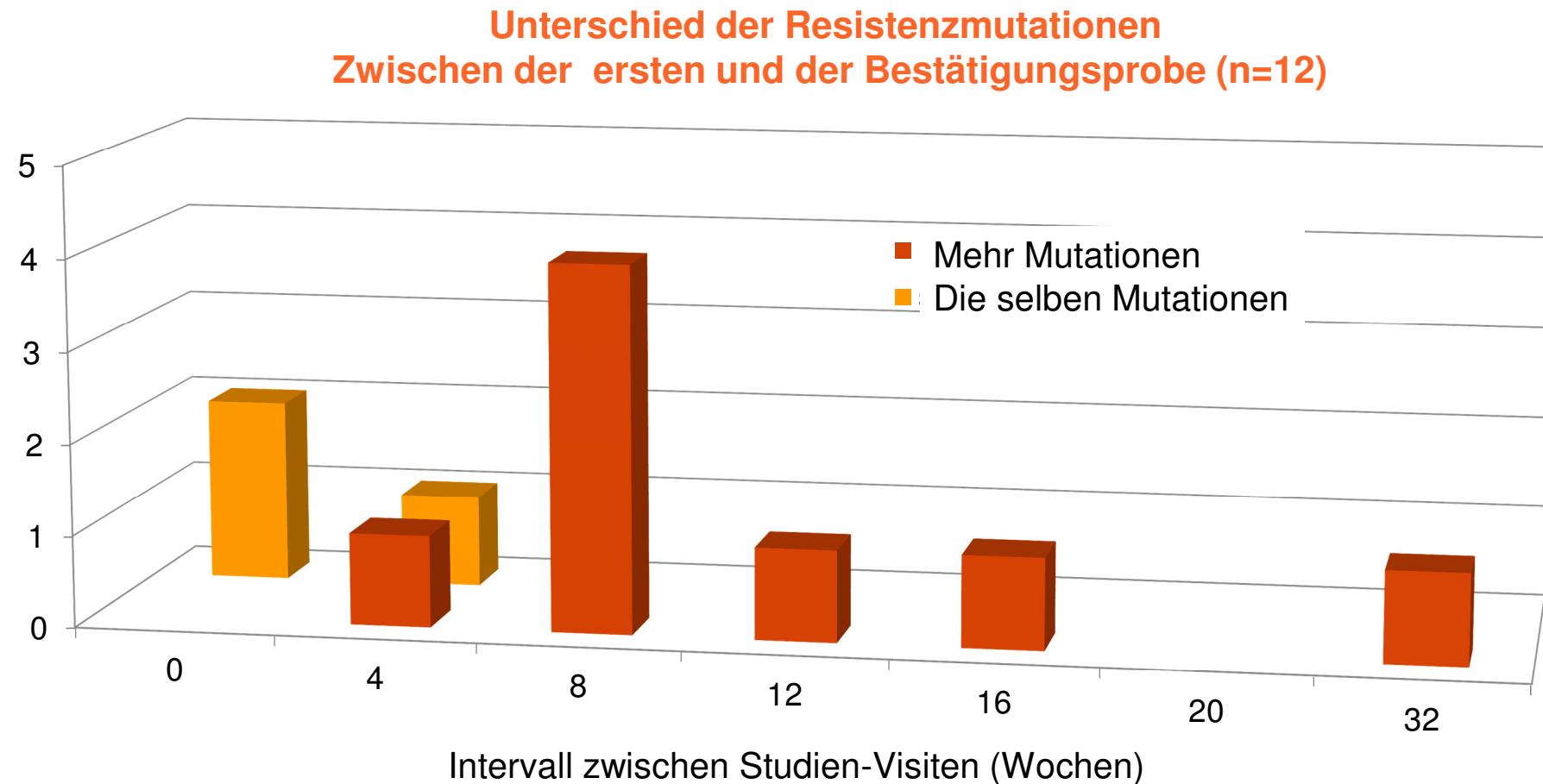
Wirksamkeit Integraseinhibitor-basierter Therapien bei hoher vs. niedrigerer Plasmavirämie



1. Lennox J, et al. Lancet. 2009;374:796-806. 2. Sax PE, et al. Lancet. 2012;379:2439-2448. 3. De Jesus E, et al. Lancet. 2012;379:2429-2438. 4. Brinson C, et al. CROI 2013. Abstract 554. 5. Feinberg J, et al. ICAAC 2013. Abstract 1464a.

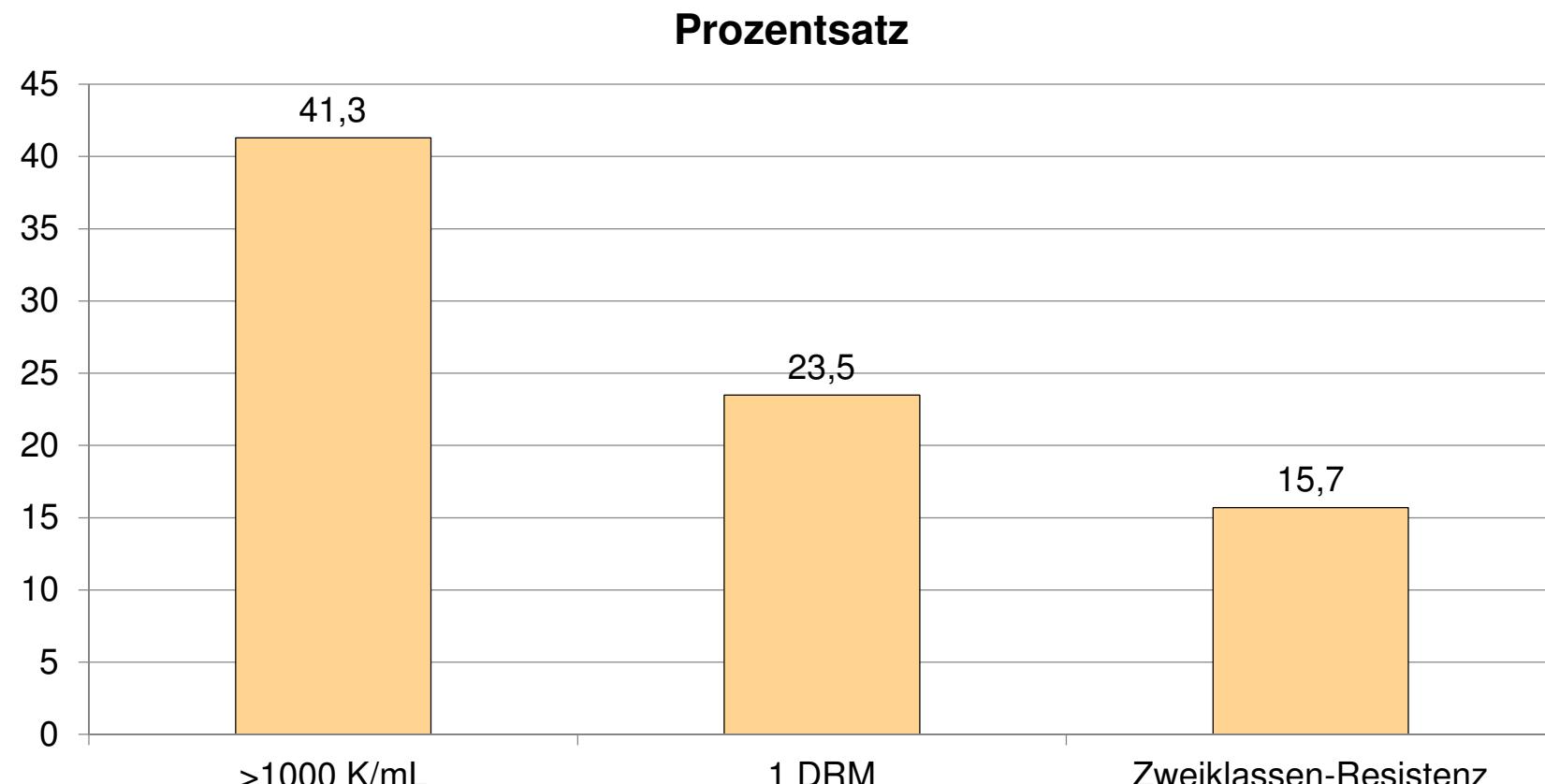
Studie	Arme	n	Phase	Virol. Versagen W48*/96**	Resistenz Abs/%,% von Allen	Analyse	Reg.-Jahr
ACTG 5142	2 NRTI + LPV/r	253	3	37 %	22/46 = 48% -> 9% 39/56 = 70% -> 16% 16/78 = 21% -> 6%	Kaplan-Meier	2002
	LPV/r + EFV	250		29 %			
	2 NRTI + EFV	250		24 %			
MERIT	AZT/3TC + MVC	360	3	(13 %)	29/43 = 67% -> 8% 13/14 = 93% -> 5%	ITT-TLOVR	2004
	AZT/3TC + EFV	361		(6 %)			
ACTG 5202	2 NRTI + EFV	928	3	14 %	7 % 2 %	Kaplan-Meier	2005
	2 NRTI + ATV/r	929		15 %			
STARTMRK	TDF/FTC + RGV	281	3	19 %	4 -> 1% 5 -> 2%	ITT-TLOVR	2006
	TDF/FTC + EFV	282		21 %			
ARTEN	TDF/FTC + ATV/r	193	3	35 %*	0/28 = 0% -> 0% 30/44 = 68% -> 8%	ITT	2006
	TDF/FTC + NVP QD	188		33 %*			
	TDF/FTC + NVP BID	188		33 %*			
ECHO / THRIVE	2 NRTI + EFV	682	3	16 %*	16/28 = 57% -> 2% 43/62 = 69% -> 6%	ITT-TLOVR	2007
	2 NRTI + RPV	686		18 %*			
ACTG5257	TDF/FTC + ATV/r	605	3	16 %	9/75 = 12 % -> 1,5% 4/99 = 4 % -> <1% 18/65 = 28% -> 3 %	Kaplan-Meier	2008
	TDF/FTC + DRV/r	601		19 %			
	DTF/FTC + RGV	603		14 %			
QUAD 0103	TDF/FTC + ATV/r	355	3	5%*	0/8 = 0% -> 0% 5/12 = 42% -> 1%	Snapshot	2010
	TDF/FTC + EVG/c	353		5%*			
QUAD 0102	TDF/FTC + EFV	350	3	7%*	8/14 = 57% -> 2% 8/17 = 47% -> 2%	Snapshot	2010
	TDF/FTC + EVG/c	350		7%*			
SPRING-2	2 NRTI + RGV	411	3	7%	5/20 = 25% -> 1% 0/14 = 0% -> 0%	Snapshot	2010
	2 NRTI + DTG	411		5%			
SINGLE	TDF/FTC/EFV	419	3	4%	5/9 = 56% -> 1% 0/9 = 0% -> 0%	Snapshot	2010
	ABC/3TC + DTG	414		4%			
STAR	TDF/FTC/EFV	392	3	2%	3/7 -> 43% -> 1% 17/20 -> 85% -> 4%	Snapshot	2011
	TDF/FTC/RPV	394		5%			
FLAMINGO	2 NRTI + DRV/r	242	3	1%	0/2 = 0% -> 0% 0/2 = 0% -> 0%	Snapshot	2011
	2 NRTI + DTG	242		1%			

Resistenzprogression bei 15 Patienten mit Resistenz in den TDF/FTC/EVG/c-Armen der Studien 102 und 103



Resistenzraten unter Therapie in Afrika

- 375 Pat. mit non-B-Stämmen unter 2 NRTI / NNRTI-Therapie für >12 Monate in 2 Zentren in Gabun²



DRM: Meistens K103N/S (46,1%) und M184V/I (37,6%)

Therapieumstellungen

Reaktiv

„Reparatur“-Ansatz

“Warum etwas daran machen, „Pflege und verbessere es wenn es nicht kaputt ist ?“

Proaktiv

„Wartungs“-Ansatz

„Pflege und verbessere es vorausschauend !“

*Aber: Vorbestehende Resistenzen und
neue Medikamenteninteraktionen berücksichtigen !*

Larger cross-class triple therapy switch trials

Study	Patient population	n	Switch	Virol. response	Other results
SWITCHMRK 1&2¹	Stable suppression on LPV/r + 2 NRTI	707	blinded LPV/r n = 352 RGV n = 350	W24 90,6 % 84,4 %	With RGV Lipids improved
SPIRAL²	Stable suppression PI/r-based Rx	273	PI/r n = 134 RGV n = 139	W48 ITT 89,2 % 86,6 % P = n.s.	With RGV Lipids improved; BMD better
SPIRIT³	Stable suppression on 1st/2nd line PI/r-based Rx; no previous failure or resistance	476	Open-label PI/r n = 159 (cross-over w24) RPV n = 317	Week 24 snapshot 89,9 % (92,1 %) 93,7 % p=n.s.	with RPV Less GI toxicity; less CNS symptoms; higher Tx satisfaction
STRATEGY-PI⁴ (GS-US-236-0115)	Stable 1st/2nd line PI/r-base Rx; no previous failure or resistance	433	Open-label PI/r n = 140 EVG/c n = 293	Week 48 snapshot 93,8% 87,1% p=n.s.	with EVG/c: eGFR reduction; minor lipid changes; less GI toxicity; no resistance
STRATEGY-NNRTI⁵ (GS-US-236-0121)	Stable suppression on 1st/2nd line NNRTI-based Rx; no previous failure or resistance	434	Open-label NNRTI n = 143 EVG/c n = 291	Week 48 snapshot 93% 88% p=n.s.	with EVG/c: eGFR reduction; greater HDL-C decrease; less neuropsych. AEs; no resistance

1. Eron JJ et al. Lancet 2010 Jan 30; 375:396; 2. Martinez E et al. AIDS. 2010 Jul 17;24(11):1697-707. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833a608; 3. Palella F et al. ACTHIV 2013 Denver, CA, abstract no.; 4. Margolis D et al. CROI 2014 Boston, MA. abstract no. 91LB; 5. Arribas JR et al. CROI 2014 Boston, MA, Abstract no 551LB

Die drei „D“s: Erfolgsfaktoren auch 2014

- „**Drugs**“
 - Gut vertragene Medikamente für die Kombinationstherapie
- „**Diagnostics**“
 - Sensitive, spezifische und breit verfügbare Diagnostik
- „**Doctors**“
 - Gut ausgebildete, erfahrene und engagierte Ärzt/inn/e/n mit Kenntnis der
 - HIV-Pathophysiologie
 - Diagnostik und Therapie opportunistischer Erkrankungen
 - Eigenschaften der Medikamente
 - Methoden zur Verbesserung der Adhärenz
 - Optimalem Gebrauch der Diagnostik

Begrenzte antiretrovirale „Pipeline“

N(t)RTI + neue Koformulierungen

- Tenofovir-Alafenamid (TAF)
- - ATV/c, DRV/c, T/F/DRV/c, T/F/EVG/c

NNRTI

- Doravirine (MK-1439)
- „long acting“ injizierbares RPV

Integraseinhibitoren

- „long acting“ injizierbares GSK1265744

CCR5/2b-Inhibitor

- Cenicriviroc

Attachment-Inhibitoren

- BMS-663068

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !