

HIV-Infektion & ART

-

Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel

Dr. Nazifa Qurishi (Köln) & Dr. Anja Vogt (München)



Einfluss einer HIV-Infektion auf Metabolismus & Lipide

Dr. Nazifa Qurishi
Gemeinschaftspraxis Gotenring – Köln

Interessenkonflikte:

Berater: BMS, Gilead, MSD, Abbvie, GSK, ViiV, Novartis, Indivior

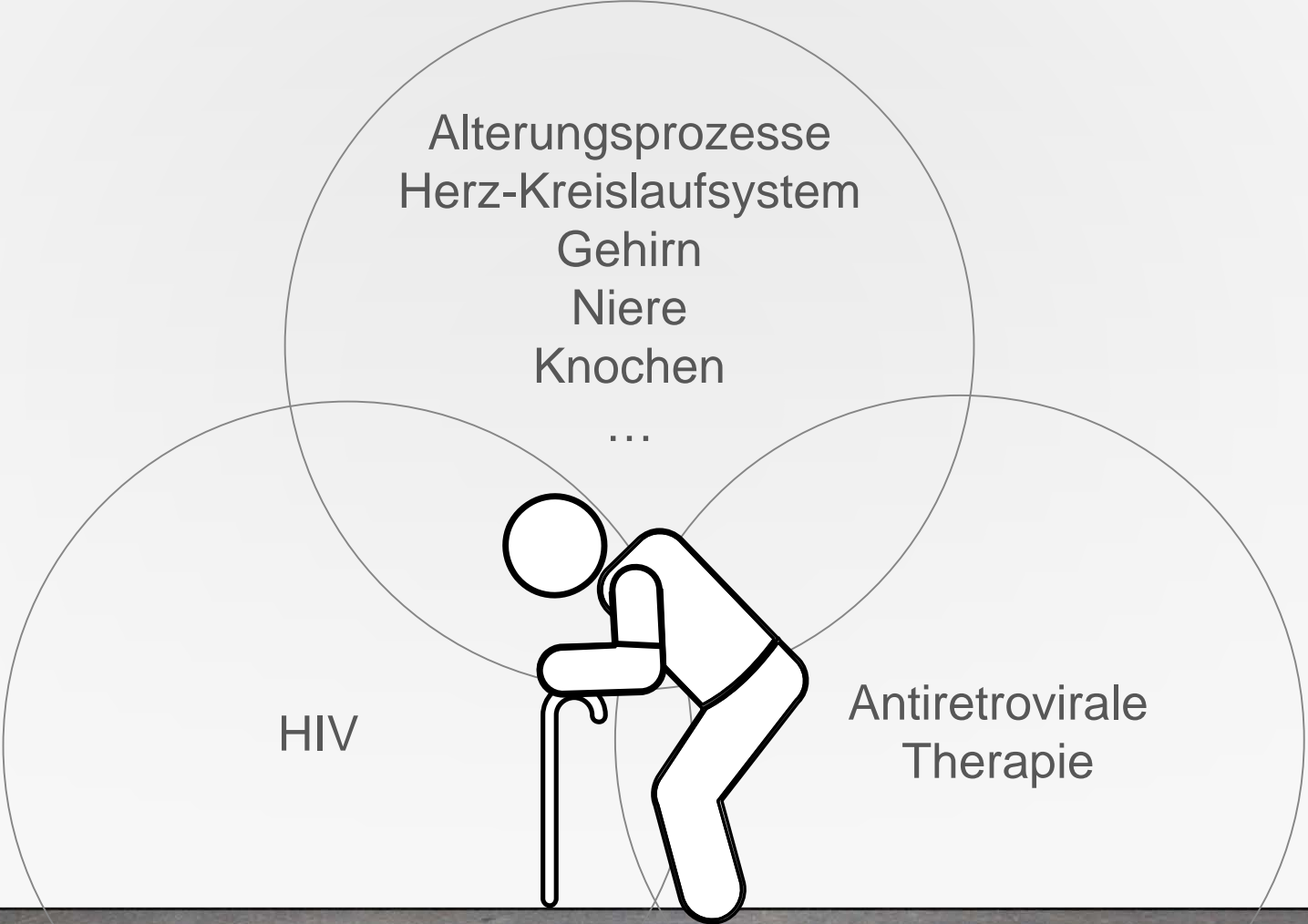
Referent: BMS, Gilead, MSD, Abbvie, GSK, ViiV, Hexal, Janssen, Mundipharma, Indivior

Inhaltsverzeichnis

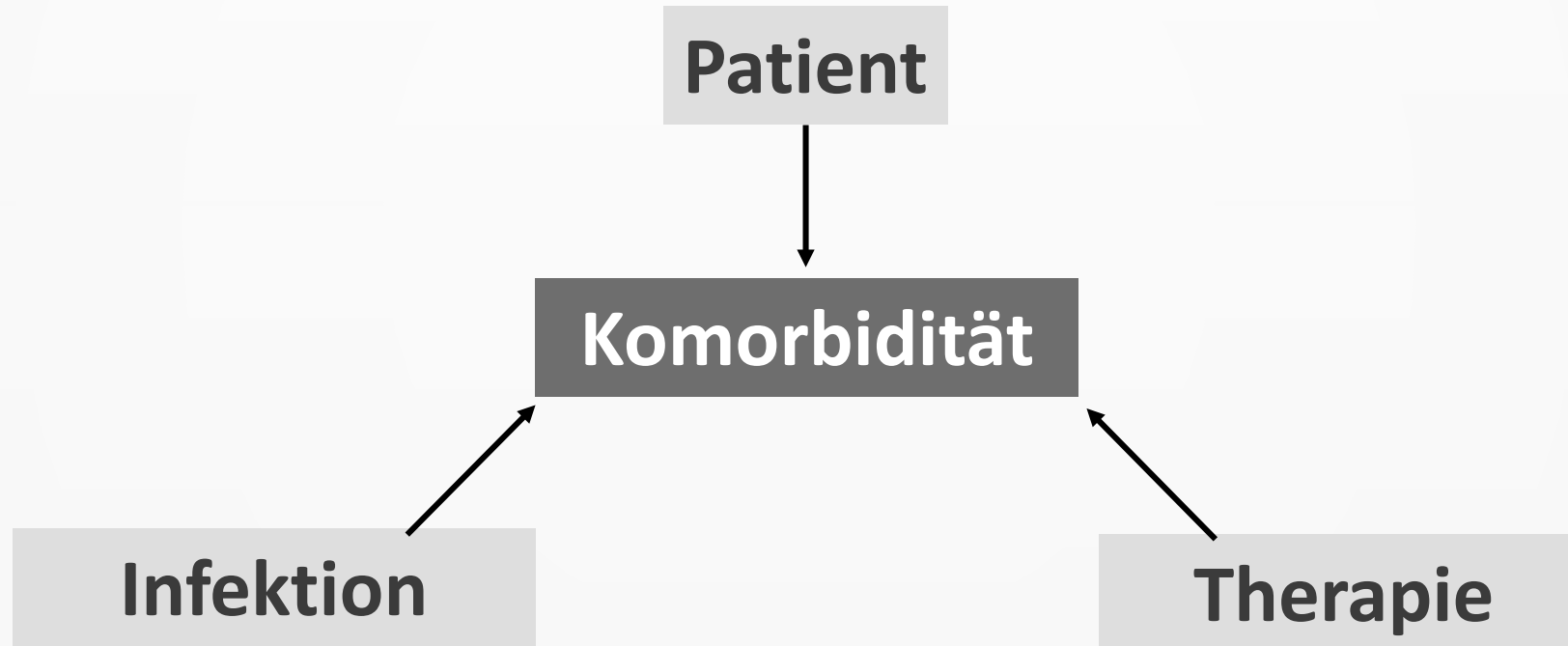


- Einfluss einer HIV-Infektion auf Metabolismus & Lipide
- Das 1x1 der Lipidparameter & neue Therapiestrategien

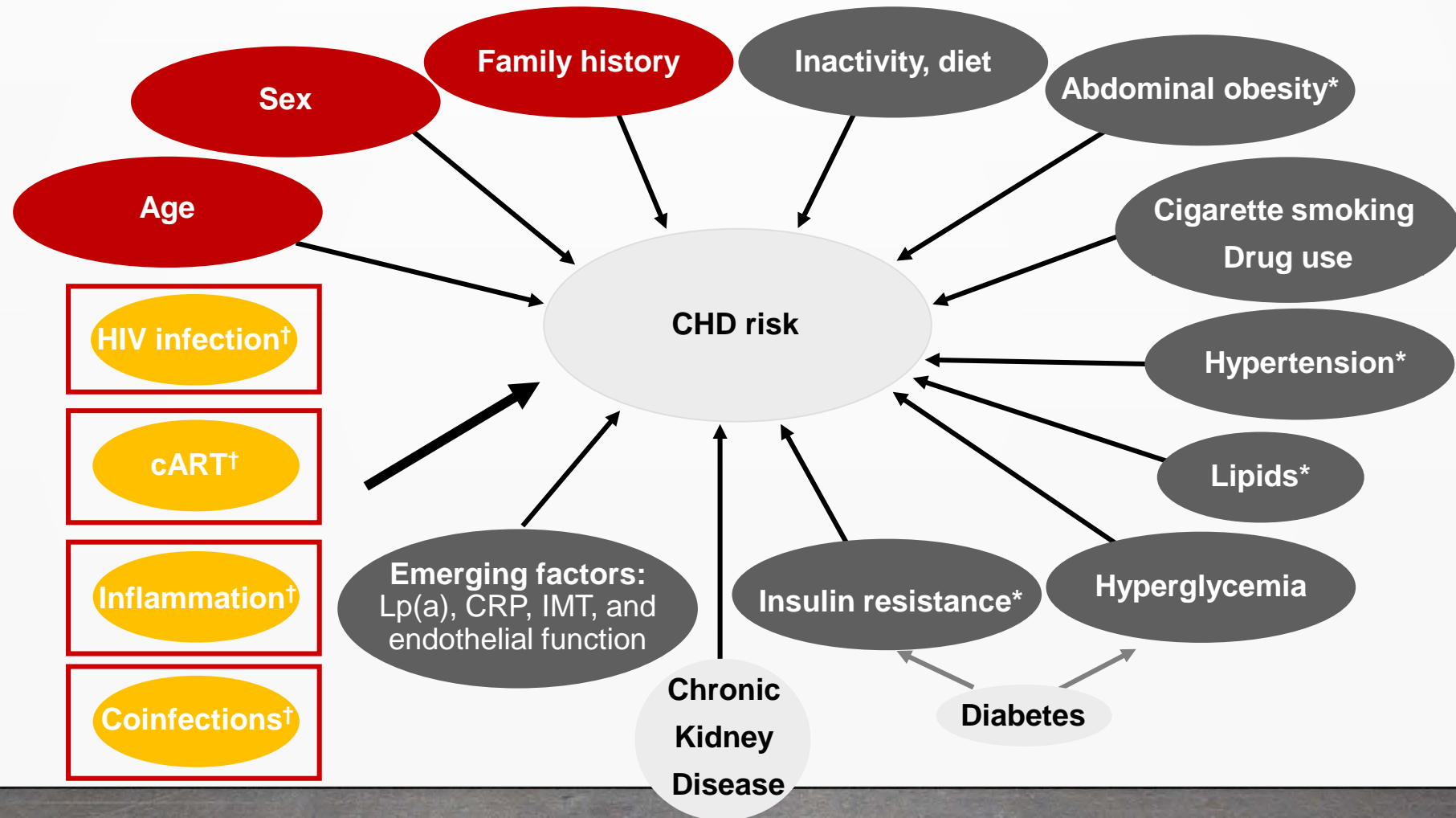
ALTERN mit HIV:



Risikofaktoren der Komorbidität

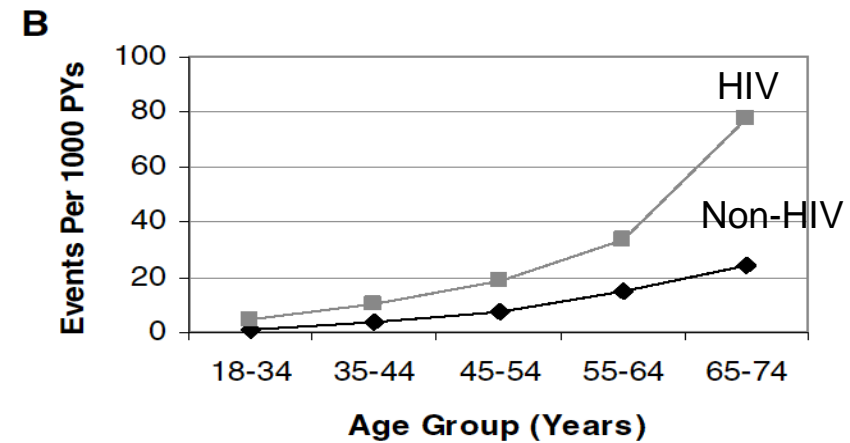
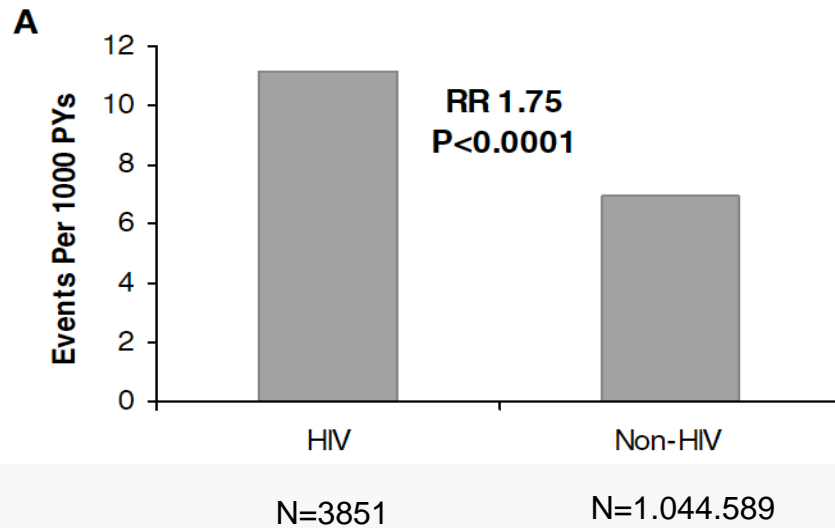


Klassische sowie HIV- und ART-spezifische kardiovaskuläre Risikofaktoren

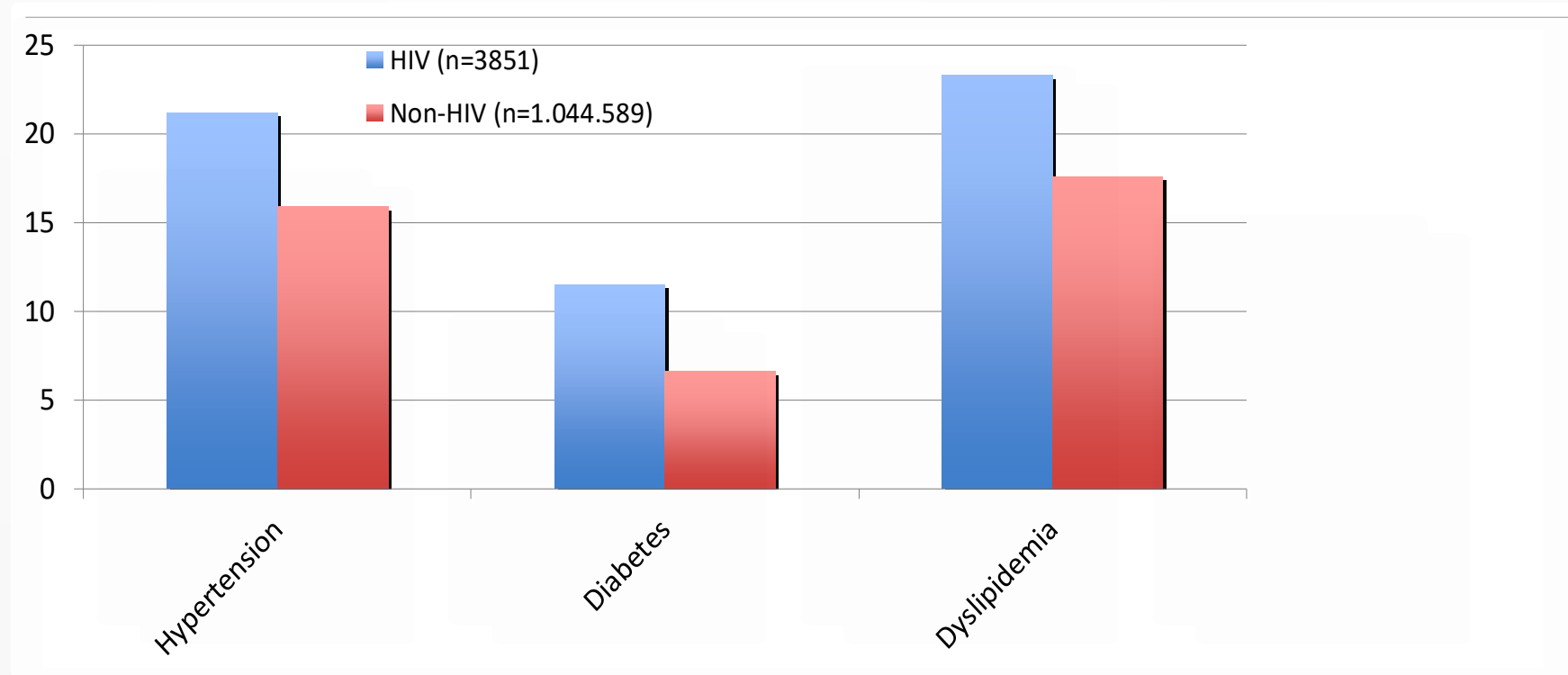


Kardiovaskuläres Risiko und HIV

Inzidenz des Myokardinfarkts – 8 Jahre follow-up

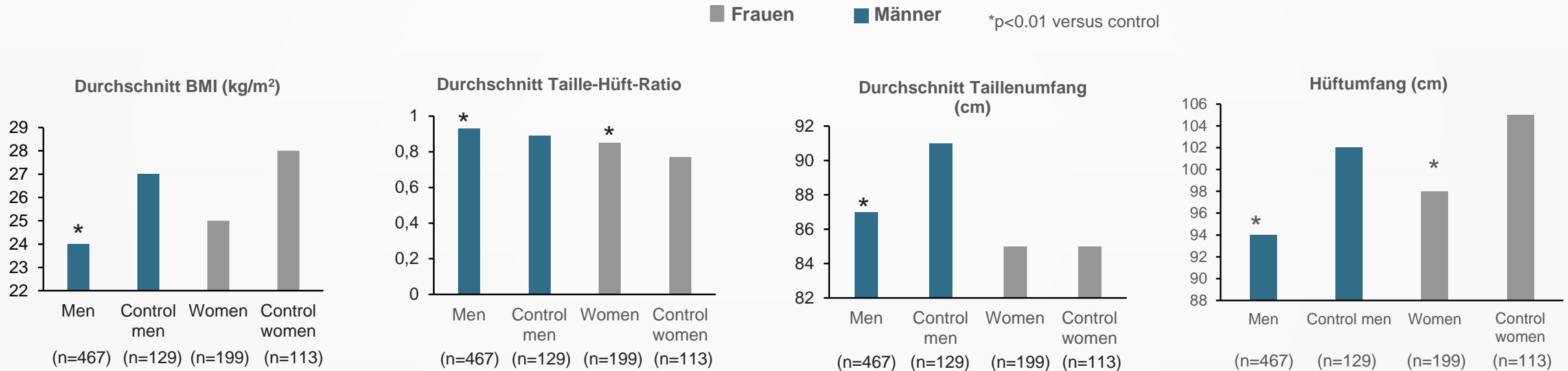


Kardiovaskuläres Risiko und HIV



Fettumverteilung und metabolische Veränderungen durch eine HIV-Infektion

FRAM Studie: 2000 - 2002; 666 PLHIV (keine ART) und 242 HIV negative Probanden. Bei HIV+ Frauen und Männern im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe



Der durchschnittliche Hüftumfang war bei HIV+ signifikant geringer, die Ratio "Taille zu Hüfte" war signifikant erhöht. Zudem zeigte sich ein durchschnittlich niedrigerer BMI bei HIV+ (nur bei Männern signifikant), im Vergleich zur HIV-negativen Kontrollgruppe.

Metabolische Effekte einer antiretroviralen Therapie (EACS & DHHS Leitlinien)

Klasse	Wirkstoff	Effekt auf Lipide/Metabolismus (laut Leitlinien)
NNRTI	EFV	Dyslipidämie ¹ , ↑ TG/ ↑ LDL/ ↑ HDL ²
	RPV	Keine Daten
PI	DRV	Dyslipidämie ¹ , ↑ TG/ ↑ LDL/ ↑ HDL (wenn geboostert) ²
INI	RAL	Gewichtszunahme ¹
	EVG	Gewichtszunahme ¹ , ↑ TG/ ↑ LDL/ ↑ HDL ²
	DTG	Gewichtszunahme ¹
	BIC	Gewichtszunahme ¹

Klasse	Wirkstoff	Effekt auf Lipide/Metabolismus (laut Leitlinien)
NRTI	ABC	↑ TG/ ↑ LDL ²
	FTC	Plasmalipide ↓ ¹
	TDF	Lipid-senkendes Potential (verglichen zu ABC und TAF) ²
	TAF	Gewichtszunahme ¹ , ↑ TG/ ↑ LDL/ ↑ HDL (kein Effekt auf TC/HDL Ratio) ²
Booster	COBI	Dyslipidämie ¹
	RTV	Dyslipidämie ¹

Viele ART Komponenten haben ein spezifisches Nebenwirkungsprofil, das sich auf verschiedene metabolische Parameter wie Gewicht und Lipide auswirken kann.^{1, 2}

1. EACS Leitlinien. Stand November 2019. Abrufbar unter : https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0_final_2_2.pdf.

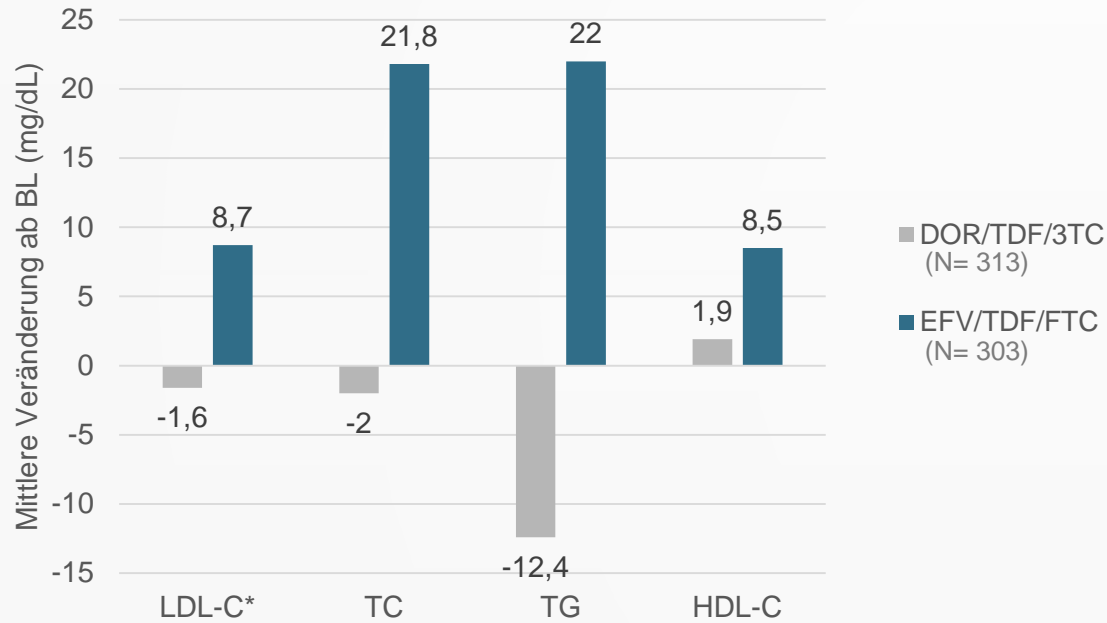
2. DHHS Leitlinien. Stand Dezember 2019. Abrufbar unter <https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>

Lipidveränderungen unter antiretroviraler Therapie – naïve Patienten

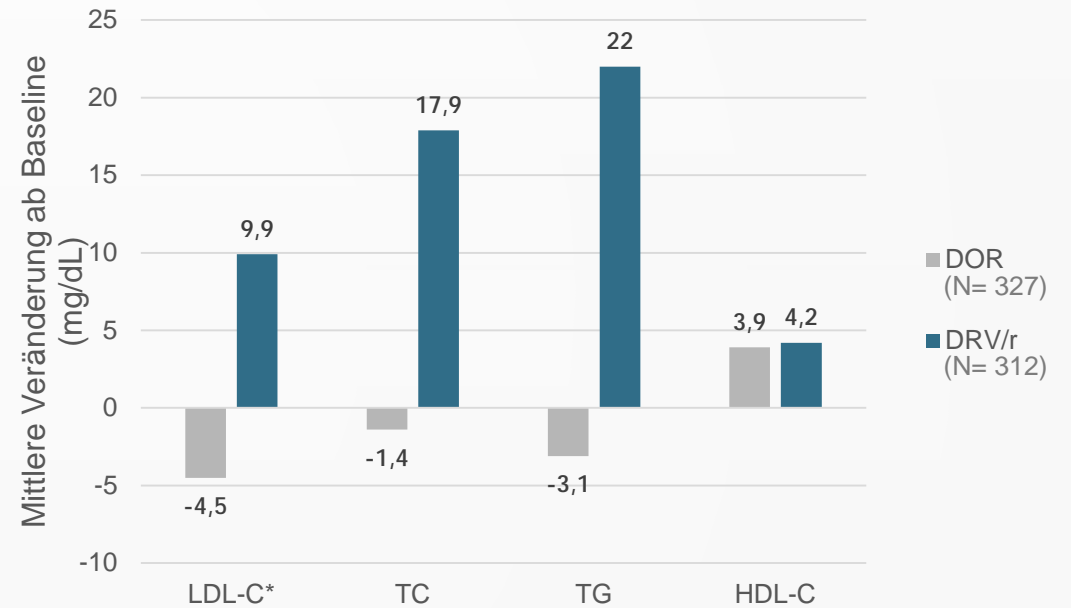
Klinische Studiendaten

Lipidveränderungen unter DOR-basierten Regimen bei naïven Patienten über 48 Wochen

DRIVE-AHEAD: DOR (n=364) vs. EFV (n=364)



DRIVE-FORWARD: DOR (n=383) vs. DRV/r (n=383)

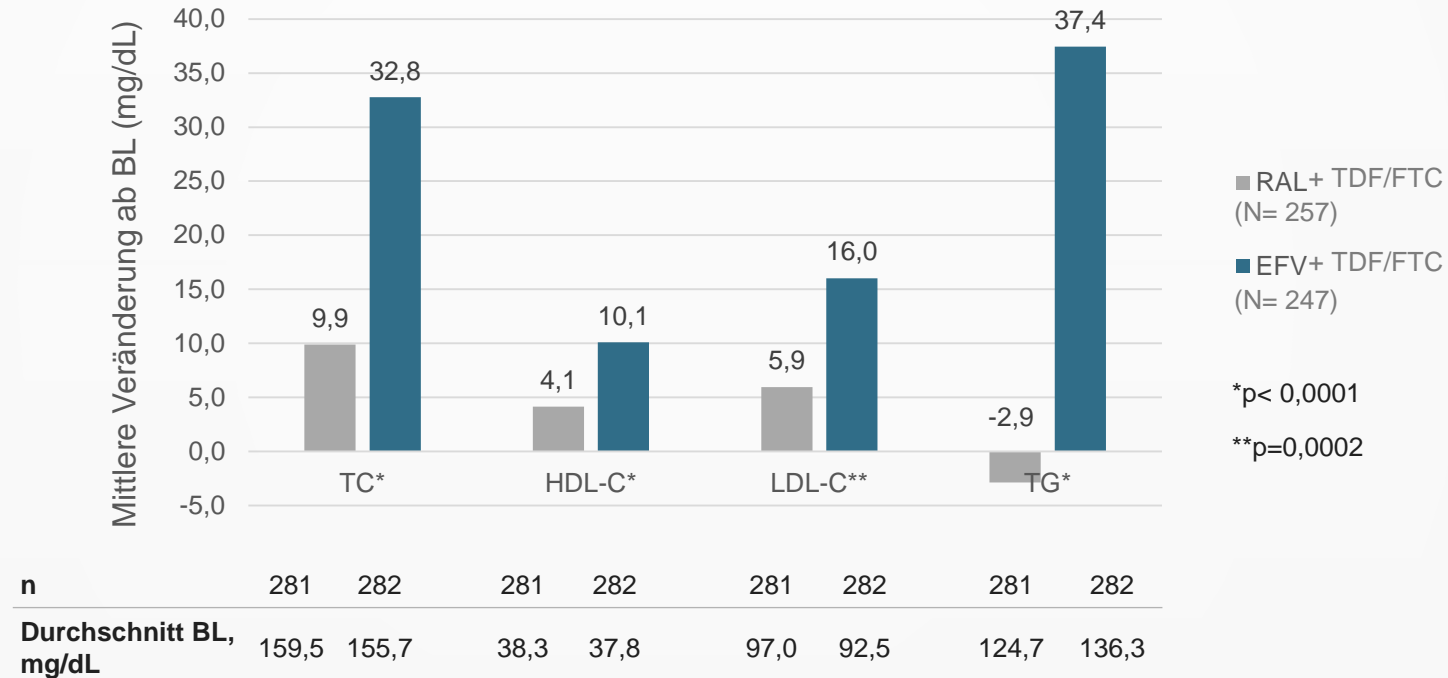


*p < 0,0001; statistische Analyse für TG, TC und HDL-C war nicht geplant.

Unter DOR-basierten Regimen zeigte sich zu Woche 48 eine Verbesserung des Lipidprofil im Vergleich zu DRV/r- bzw. EFV-basierten Regimen.

Plasmalipidveränderungen unter RAL- vs. EFV-basierten Regimen in naïven Patienten über 48 Wochen

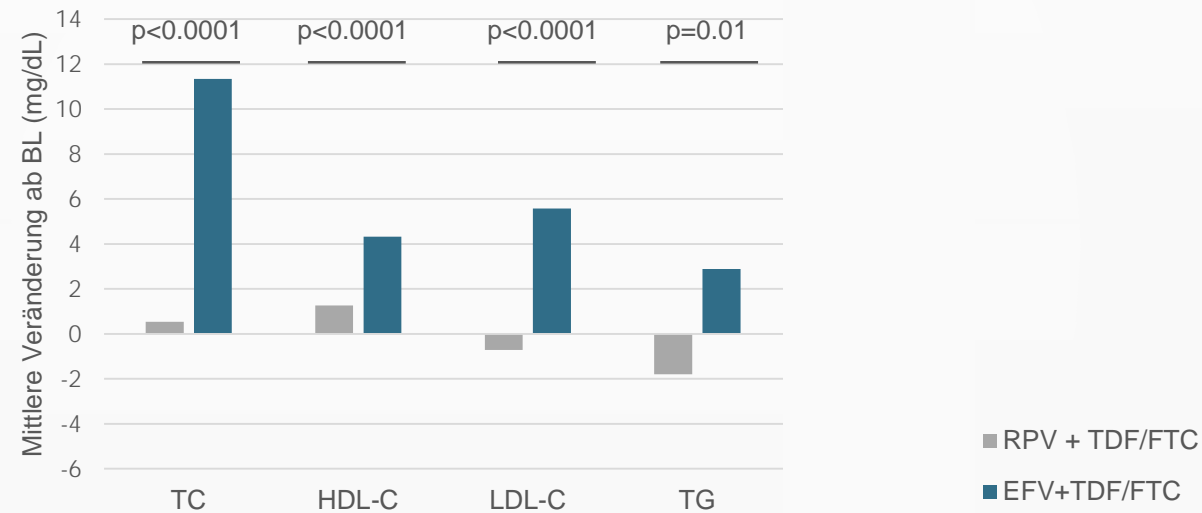
STARTMRK: RAL (n=281) vs. EFV (n=282)



Unter EFV-basierten Regimen kam es zu einer signifikant stärkeren Erhöhung der Lipidparameter als unter einer RAL-basierten Therapie zu Woche 48.

Veränderung der Plasmalipide unter RPV vs. EFV in therapienaiven Patienten zu Woche 48

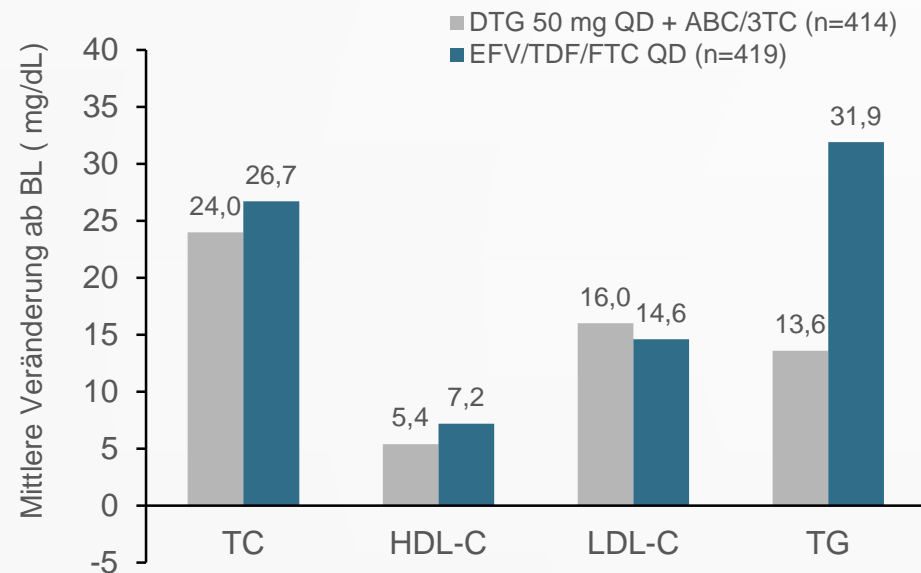
ECHO: RPV (n=346) vs. EFV (n=344)



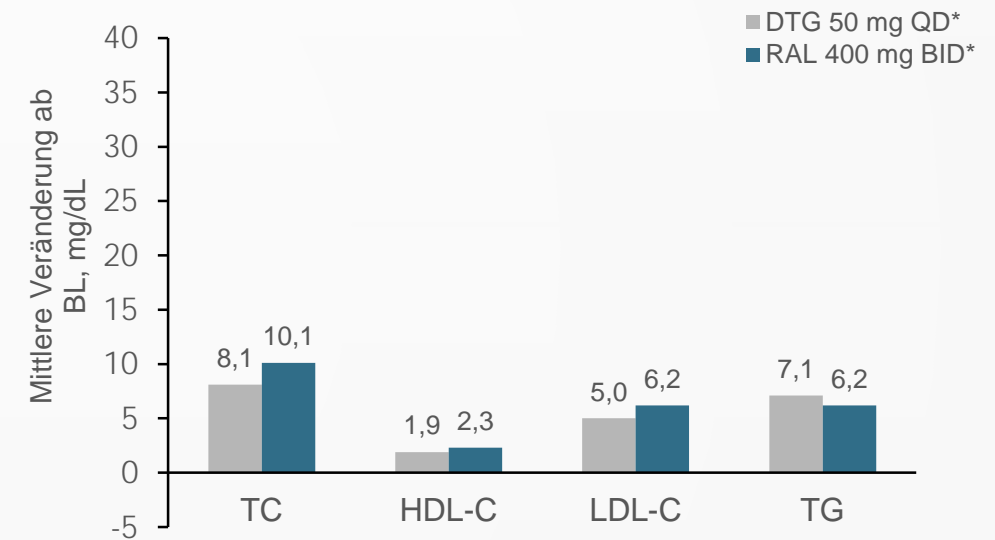
RPV zeigt keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Lipidparameter über 48 Wochen. Unter EFV erhöhte sich TC, HDL, LDL-C und TG signifikant.

Veränderung der Plasmalipide unter DTG-basierten Regimen bei naïven Patienten

SINGLE: DTG/ABC/3TC (N=296) vs. EFV/TDF/FTC (N=279)¹



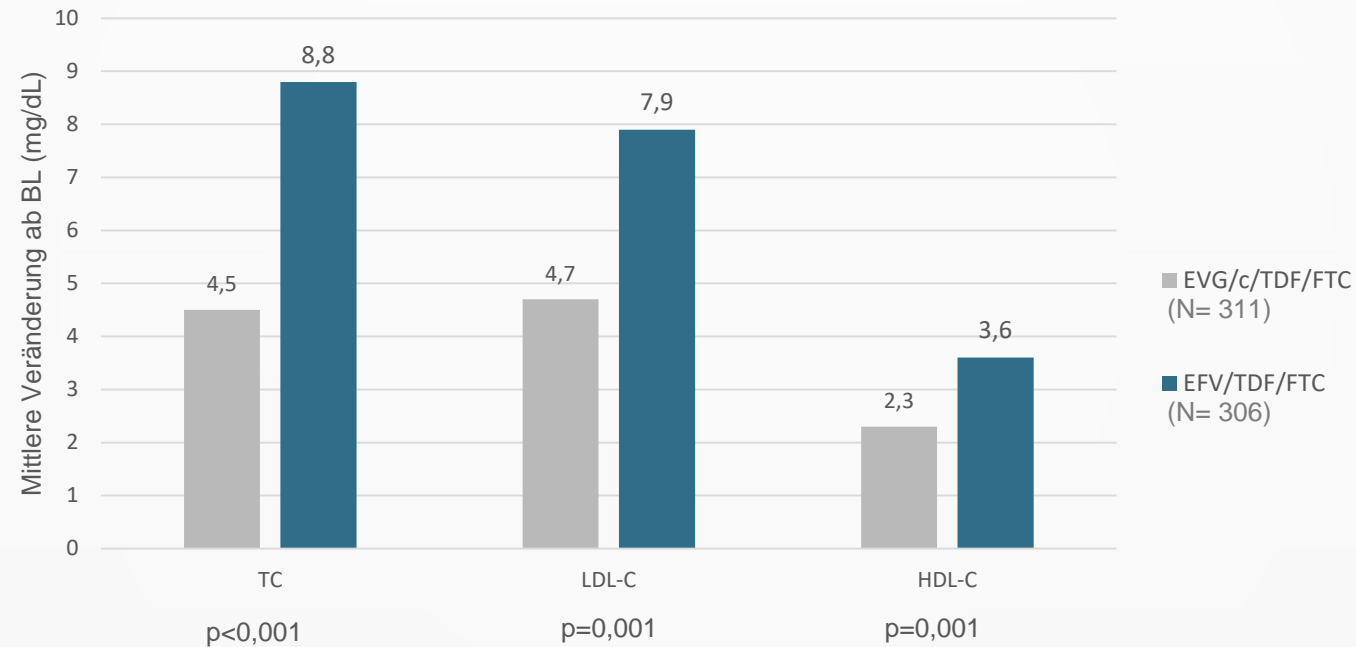
SPRING-2: DTG (n=291) vs. RAL (n=278) (+ 2NRTI)³



Die mittlere Veränderung in LDL-C und TC zu Woche 144 war im DTG- und EFV-Arm moderat und statistisch nicht signifikant (adjustierter Behandlungsunterschied: $p=0.604$ [LDL-C] und $p=0.271$ [TC]). Lipidveränderungen zu RAL waren gering und klinisch nicht signifikant.³

Lipidveränderungen unter EVG/c/TAF/FTC vs. EFV/TDF/FTC bei naïven Patienten über 48 Wochen

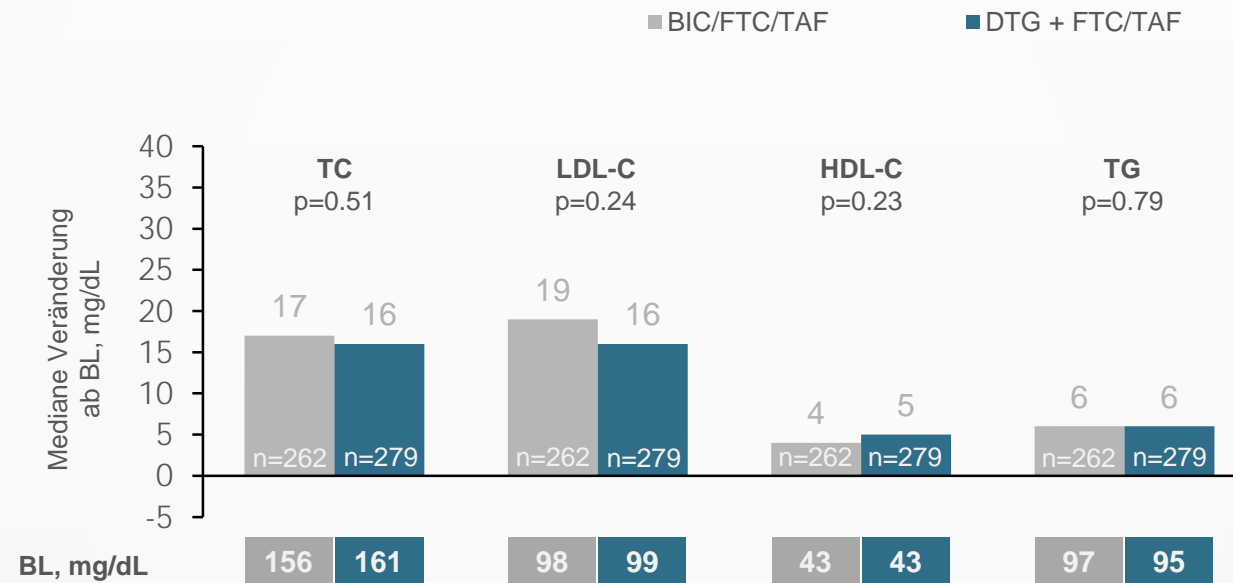
GS-US-236-0102: EVG/c/TAF/FTC (n=348) vs EFV/TDF/FTC (n=352)



Mediane Erhöhung der Lipidparameter zu Woche 48 gegenüber BL war in der EVG/c/TAF/FTC-Gruppe geringer als unter EFV/TDF/FTC.

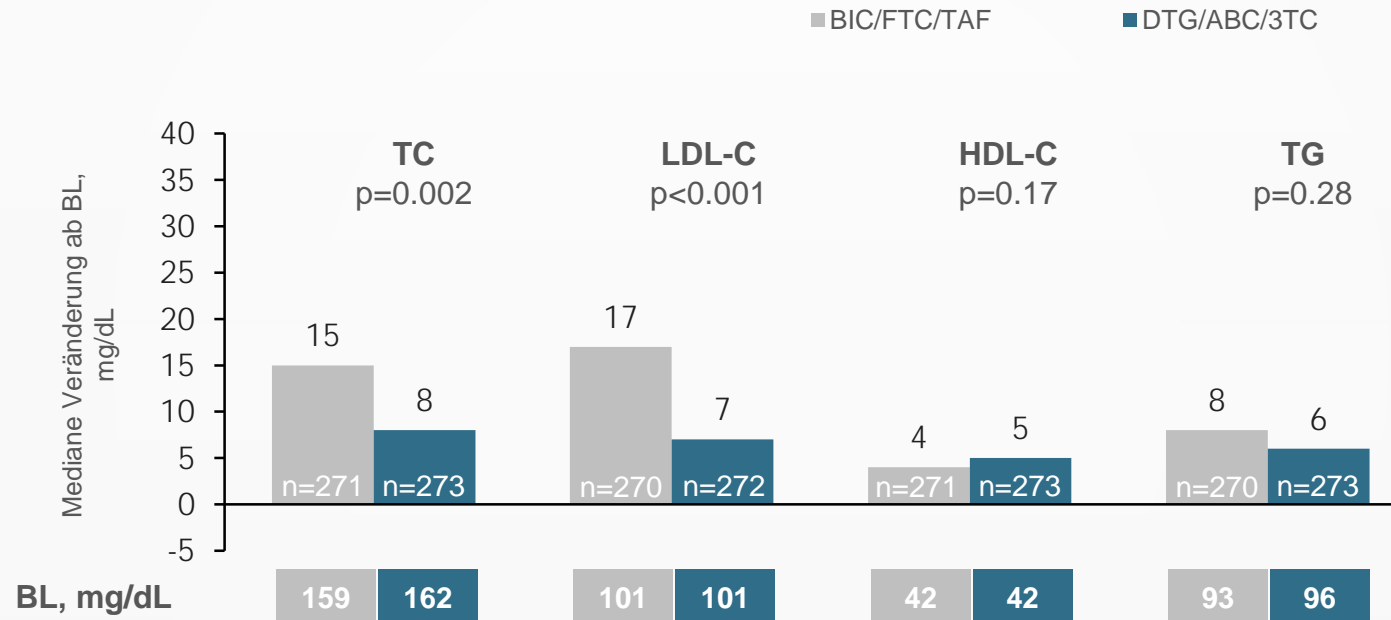
Veränderung der Plasmalipidwerte unter BIC/FTC/TAF vs. DTG + FTC/TAF bei naïven Patienten

- Study 1490: BIC/FTC/TAF (n=320) vs. DTG + FTC/TAF (n=325)



Veränderungen der Lipidkonzentrationen ab BL bis Woche 96 waren vergleichbar zwischen den Armen.

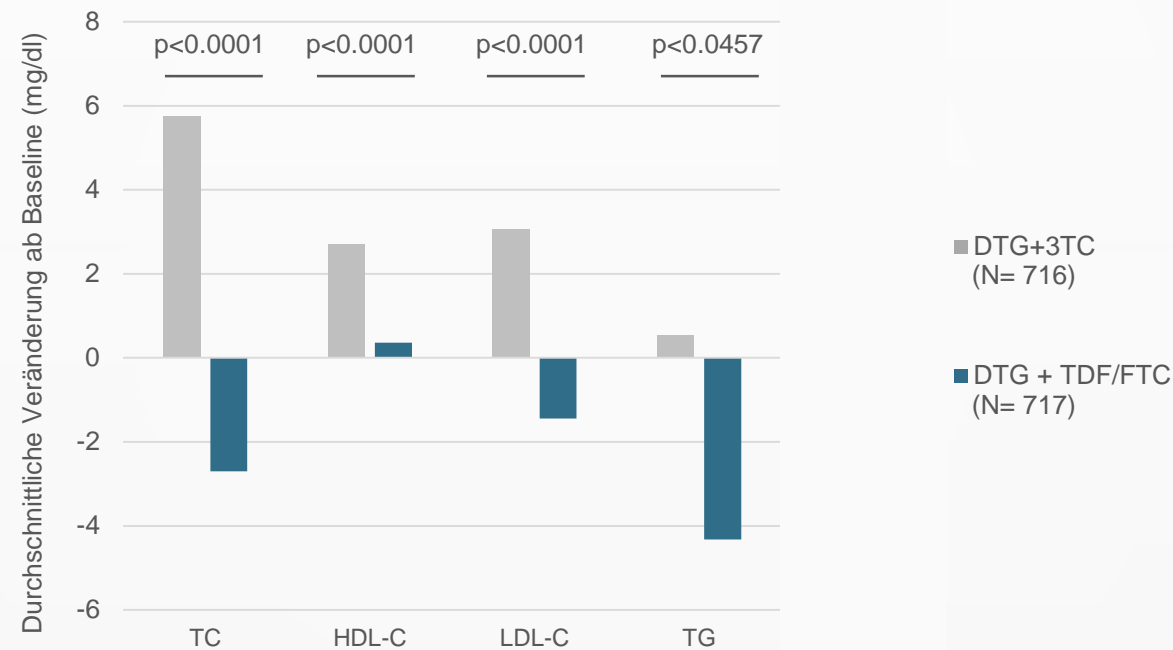
Veränderung der Lipidwerte unter BIC/FTC/TAF vs. DTG/ABC/3TC bei naïven Patienten über 96 Wochen



Zu Woche 96 zeigte sich im TC und LDL-C-Level eine stärkere mediane Erhöhung im BIC/FTC/TAF-Arm als unter DTG/ABC/3TC; Die TC:HDL Ratio verbesserte sich signifikant im DTG/ABC/3TC-Arm

Lipidveränderungen unter DTG+3TC vs. DTG + TDF/FTC bei naïven Patienten über 48 Wochen

- GEMINI 1+2: DTG+3TC (n=716) vs. DTG + TDF/FTC (n=717)



Zu Woche 48 sanken TC, LDL-C und TG in der DTG+TDF/FTC-Gruppe statistisch signifikant gegenüber DTG+3TC. HDL stieg hingegen im DTG+3TC-Arm signifikant an.

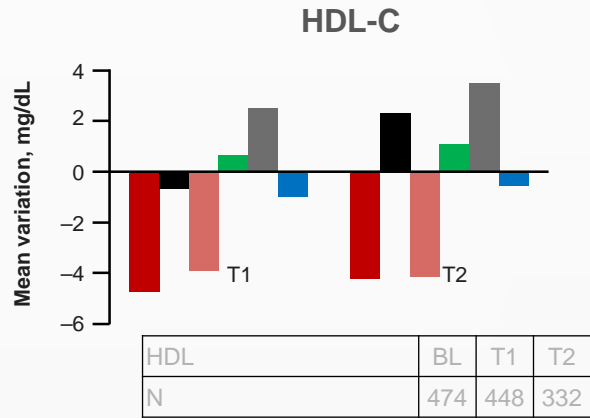
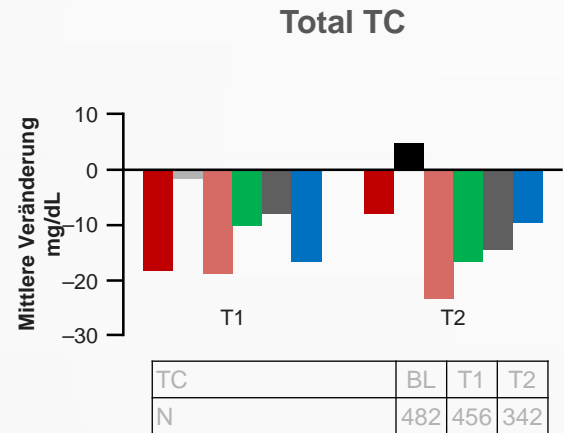
Lipidveränderungen unter antiretroviraler Therapie – im Switch

Klinische Studiendaten und Kohortendaten

Lipidveränderung nach Switch von einem bPI- oder EFV- auf ein INI- oder RPV- basiertes Regimen

SCOLTA: prospektive, Beobachtungskohorte in Italien

N=490 Switch von EFV- oder PI/r- auf EVG-, DTG- or RPV-basierte Regime (in Kombination mit 2 NRTIs).



- Switch von EFV auf DTG (n=56 [11.4%])
- Switch von EFV auf EVG (n=19 [3.9%])
- Switch von EFV auf RPV (n=117 [23.9%])
- Switch von PIs auf DTG (n=86 [17.6%])
- Switch von PIs auf EVG (n=87 [17.8%])
- Switch von PIs auf RPV (n=125 [25.5%])

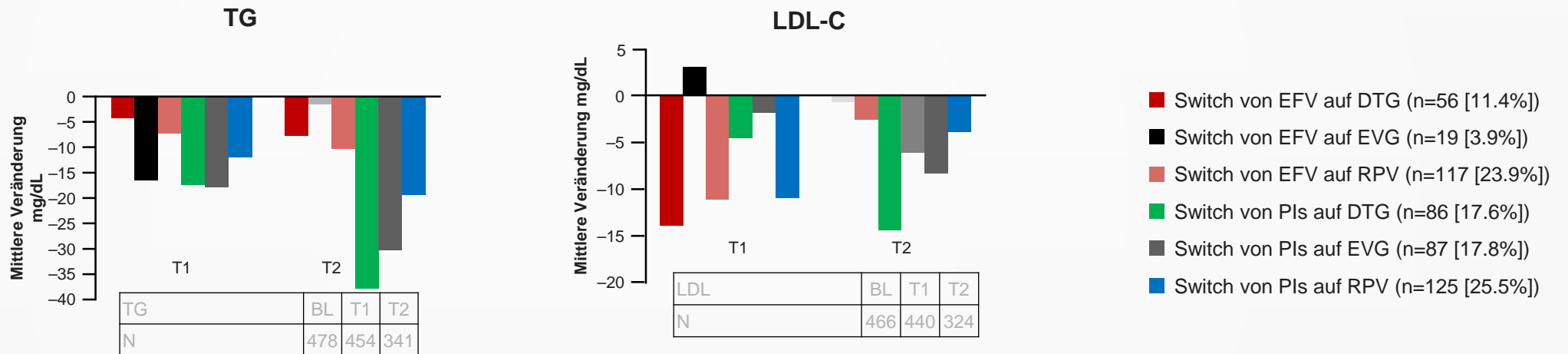
T1, 6 Monate Follow-up; T2, 12 Monate Follow-up

Ein Switch von einem bPI- basierten Regimen war mit einer Verbesserungen des Lipidprofils assoziiert. Eine Verbesserung nach Switch von EFV zeigte sich ausschließlich unter RPV- basierten Regimen.

Lipidveränderung nach Switch von einem bPI- oder EFV- auf ein INI- oder RPV-basiertes Regimen

SCOLTA: prospektive, Beobachtungskohorte in Italien

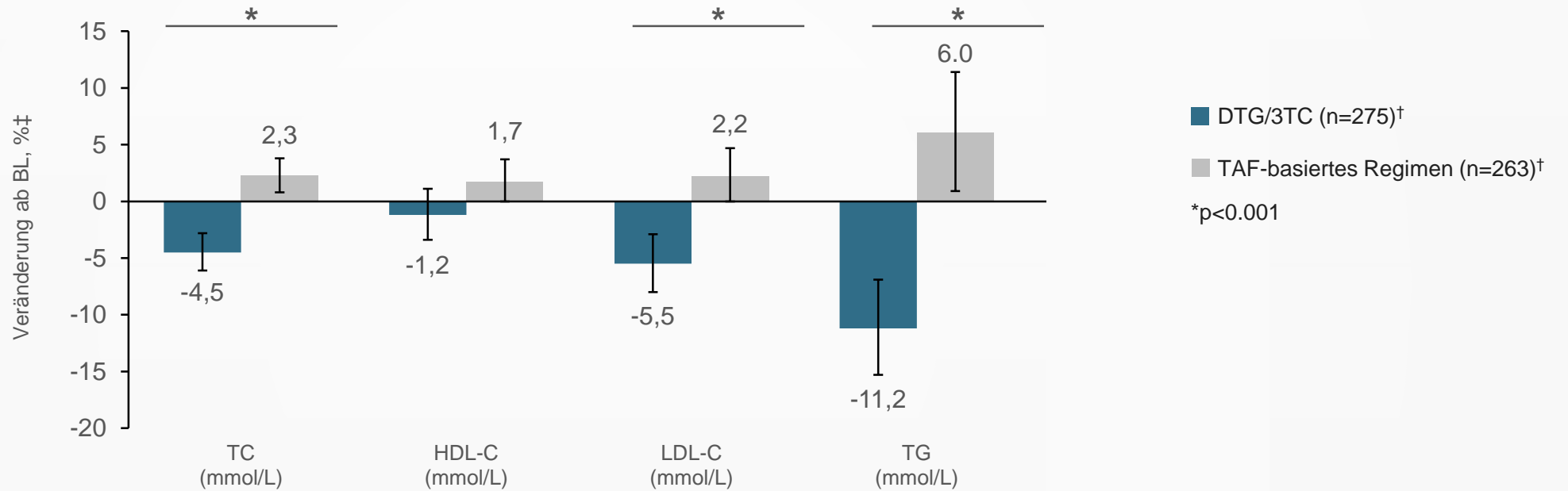
N=490 Switch von EFV- oder PI/r- auf EVG-, DTG- or RPV-basierte Regime (in Kombination mit 2 NRTIs).



T1, 6 Monate Follow-up; T2, 12 Monate Follow-up

Ein Switch von einem bPI-basierten Regimen war mit einer Verbesserungen des Lipidprofils assoziiert. Eine Verbesserung nach Switch von EFV zeigte sich ausschließlich unter RPV-basierten Regimen.

Lipidveränderung zu Woche 48 nach Switch von TAF-basiertem Regimen auf DTG/3TC



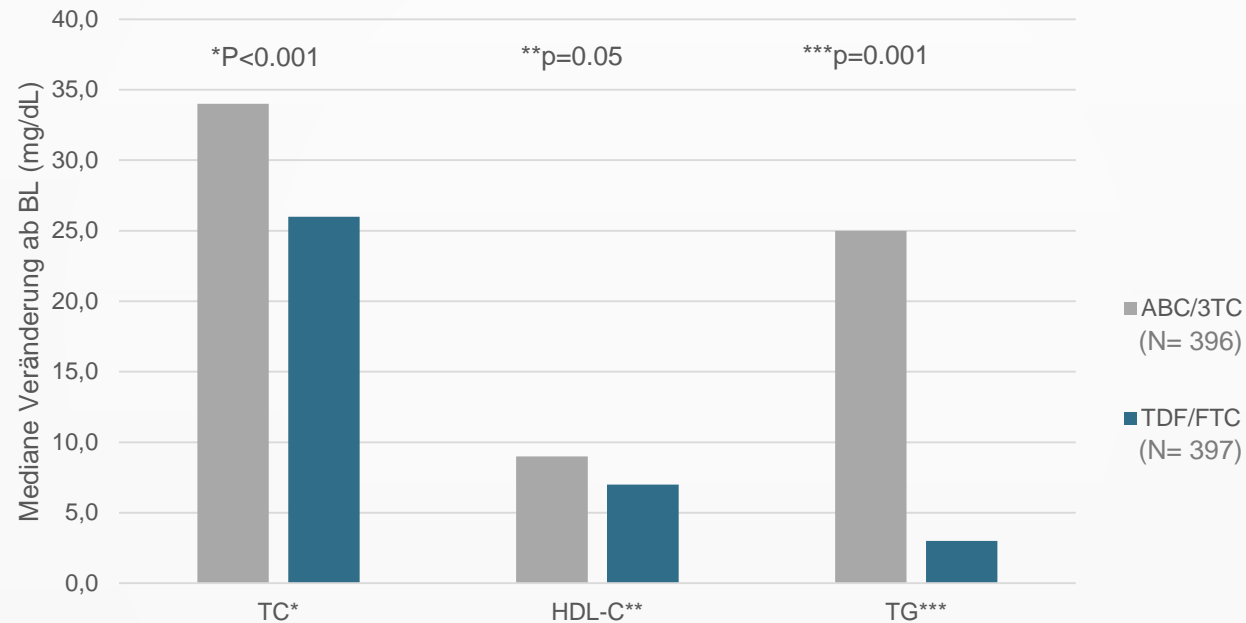
Der Switch von einem TAF-basierten Regimen auf DTG/3TC führte bei den meisten Lipidparametern zu einer Verbesserung über 48 Wochen. Diese war für TC, LDL-C und TG signifikant.

Lipidveränderungen unter antiretroviraler Therapie – spezifische Backbone-Kombinationen

Klinische Studiendaten und Kohortendaten

Veränderung der Plasmalipide unter ABC/3TC bzw. TDF/FTC in Kombination mit EFV bzw. ATV/r

Äquivalenzstudie von ABC/3TC vs. TDF/FTC in Kombination mit EFV oder ATV/r.

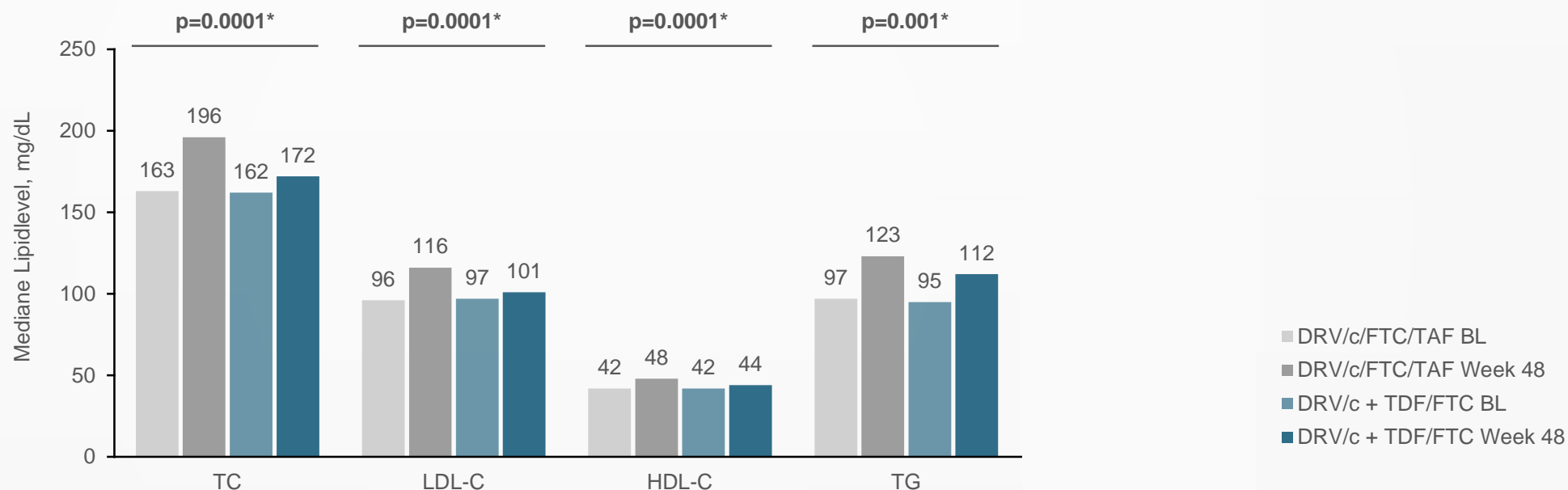


Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bzgl. TC:HDL-Ratio (median, -0.2 für beide Gruppen; p=0.50).

ABC/3TC war mit einem weniger vorteilhaften Effekt auf Lipide im Vergleich zu TDF/FTC assoziiert.

Lipidveränderungen bei Patienten unter DRV/c in Kombination mit TDF/FTC oder TAF/FTC zu Woche 48

Amber: DRV/c/TAF/FTC (n=362) vs. DRV/c + TDF/FTC (n=363)

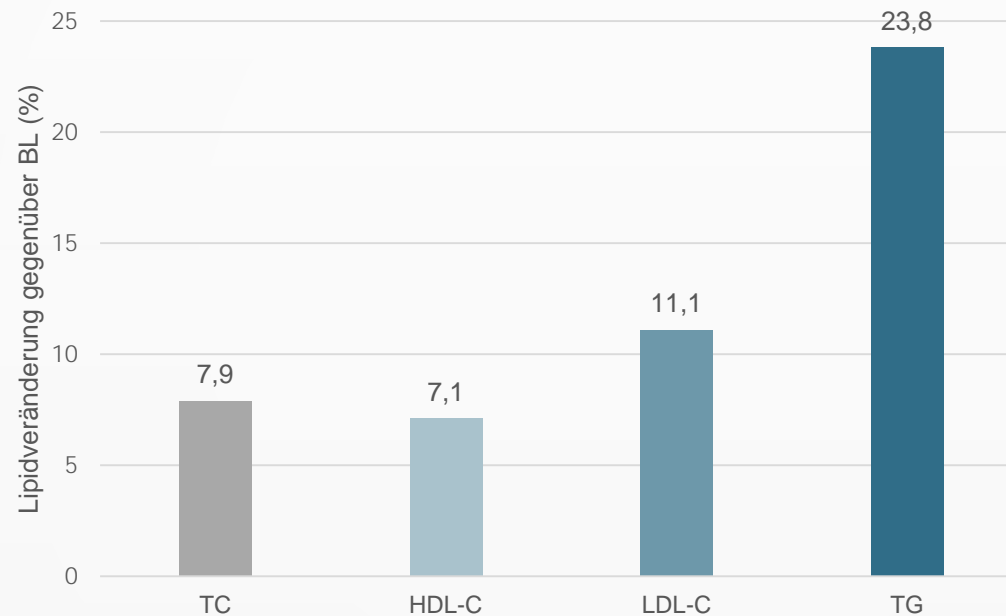


*p-values are for difference between arms in changes from BL to Week 48 (assessed by the Wilcoxon rank-sum test)

Unter der Kombination aus DRV/r + TAF zeigte sich über 48 Wochen ein signifikant stärkerer Anstieg von TC, LDL-C und TG gegenüber der Vergleichsgruppe.

Veränderung der Plasmalipide nach Switch von TDF auf TAF

OPERA Kohorte (USA): Switch von TDF auf TAF; n=6423



TAF war mit einem weniger vorteilhaften Lipidprofil assoziiert als TDF. Dies zeigte sich unabhängig eines Boosters und auch bei Patienten, die ausschließlich einen Austausch von TDF zu TAF hatten.

Zusammenfassung

- 1) Eine HIV-Infektion geht mit Veränderungen des Metabolismus einher, u.a. Blutzucker, Gewicht, Lipidparameter
- 2) Antiretrovirale Therapie: in Abhängigkeit der ART Komponente unterschiedliche Effekte auf den Lipidstoffwechsel
 - Core Agents:
 - NNRTI: Efavirenz ist mit einem stärkeren Anstieg der Plasmalipide assoziierte als andere NNRTIs, z.B. Doravirin oder andere ART Klassen; RPV zeigt nahezu neutrales Lipidprofil
 - bPI: Stärkerer Anstieg der Plasmalipide als ungeboostertes Vergleichsregimen
 - INI: zeigen neutrals Lipidprofil, EVG durch Booster etwas schlechter
 - Backbone-Kombinationen:
 - TDF/FTC: lipid-senkender Effekt, im Verleich zu ABC/3TC und TAF/FTC
 - TAF/FTC: TAF lipid-erhöhende Effekte
 - Additiver Effekt spezifischer ART-Komponenten, z.B. DRV/c + TAF?