



Mannheimer Onkologie Praxis

Dr. Phil nat. Jürgen Brust

Prof. Dr. Manfred Hensel

Dr. med. Christoph Plöger

PD. Dr. med. Roger Vogelmann



**Onkologische Tagesklinik
am Diakonissenkrankenhaus
OTD**

HIV THERAPIE – 2DR IN DEN LEITLINIEN

PD Dr. Roger Vogelmann

Interessenskonflikte

- Finanzielle Unterstützung bei Vorträgen, Kongreßteilnahmen von ViiV Healthcare, Gilead, Janssen-Cilag.
- Advisory Boards bei ViiV Healthcare, Gilead



Mannheimer Onkologie

Praxis
Dir. Dr. med. Jürgen Brust

Prof. Dr. Manfred Hensel

Dr. med. Christoph Plöger

PD. Dr. med. Roger Vogelmann

Agenda

1. HIV-INFEKTION – ZAHLEN, DATEN, FAKTEN
2. 2DR IN DER INITIALTHERAPIE
3. 2DR KOMBINATIONEN IM SWITCH



Mannheimer Onkologie

Praxis

Dr. med. Jürge

Prof. Dr. Manfred Hensel

Dr. med. Christoph Plöger

PD. Dr. med. Roger Vogelmann

Agenda

1. HIV-INFEKTION – ZAHLEN, DATEN, FAKTEN
2. 2DR IN DER INITIALTHERAPIE
3. 2DR KOMBINATIONEN IM SWITCH



Mannheimer Onkologie

Praxis

Dr. med. Jürge
n Brust

Prof. Dr. Manfred Hensel

Dr. med. Christoph Plöger

PD. Dr. med. Roger Vogelmann

Ziele der HIV-Therapie in den Leitlinien

Rekonstitution der zellulären Immunität

Infektionsbedingte Symptome unterdrücken

Dauerhafte Suppression der Viruslast

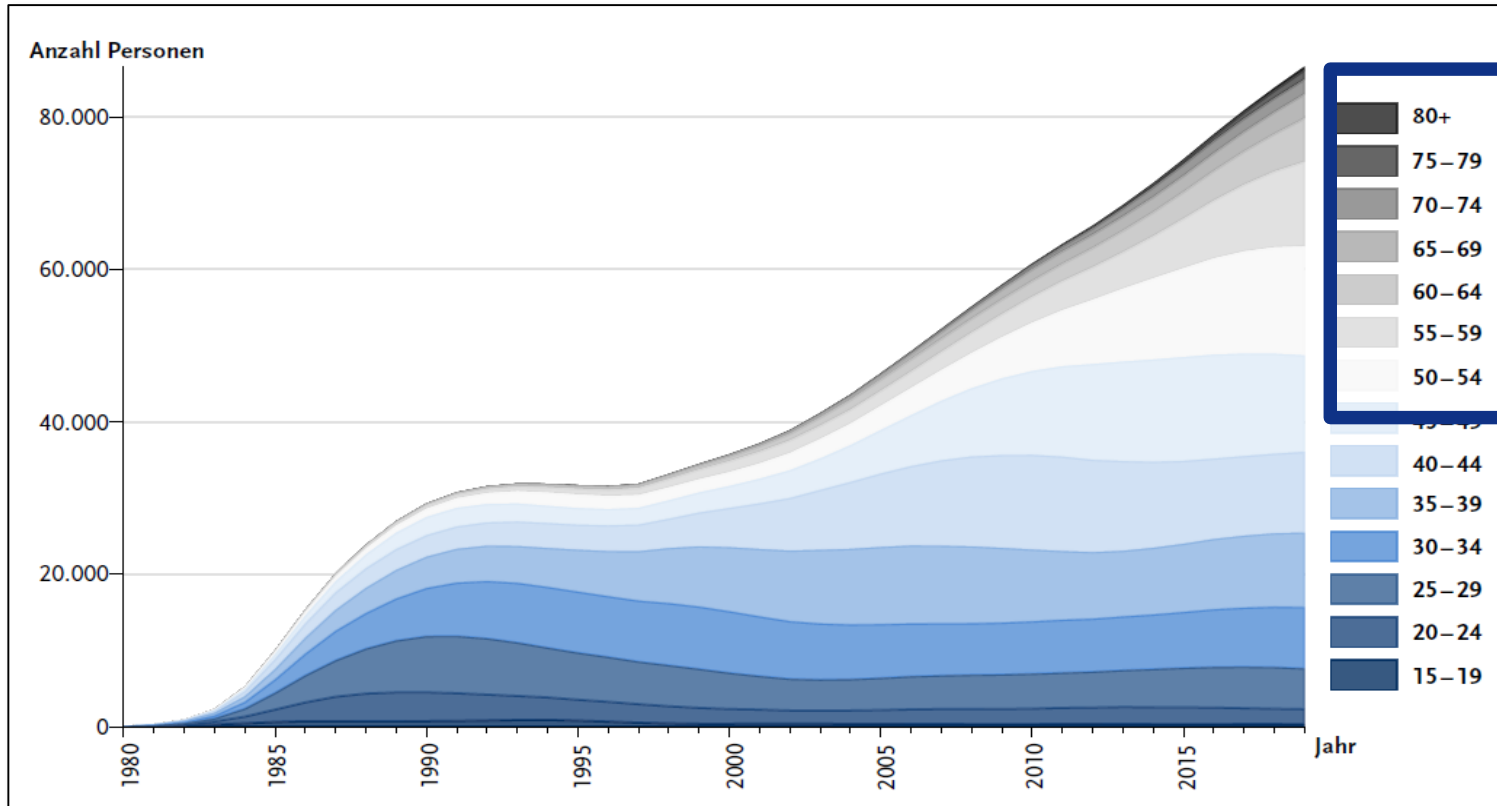
Chronische Immunaktivierung reduzieren

Krankheitsprogression verringern

Normalisierung der Lebenserwartung bei minimaler Toxizität und Belastung



Zunehmende Alterung von HIV-Infizierten > 50% über 45 Jahre Stand Ende 2019



Rationale für 2-Drug Regime (2DR)

“Polypharmazie – Tendenz steigend, Folgen schwer kalkulierbar”⁴

Moßhammer Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 627-33



Alter HIV Patienten \uparrow ^{1,2}
Therapiedauer \uparrow

1. RKI Epi Bulletin 22. November 2018 / Nr. 47, S. 499; 2. Lopes et al. HIV Glasgow; Glasgow, UK. Poster P151;



Mannheimer Onkologie

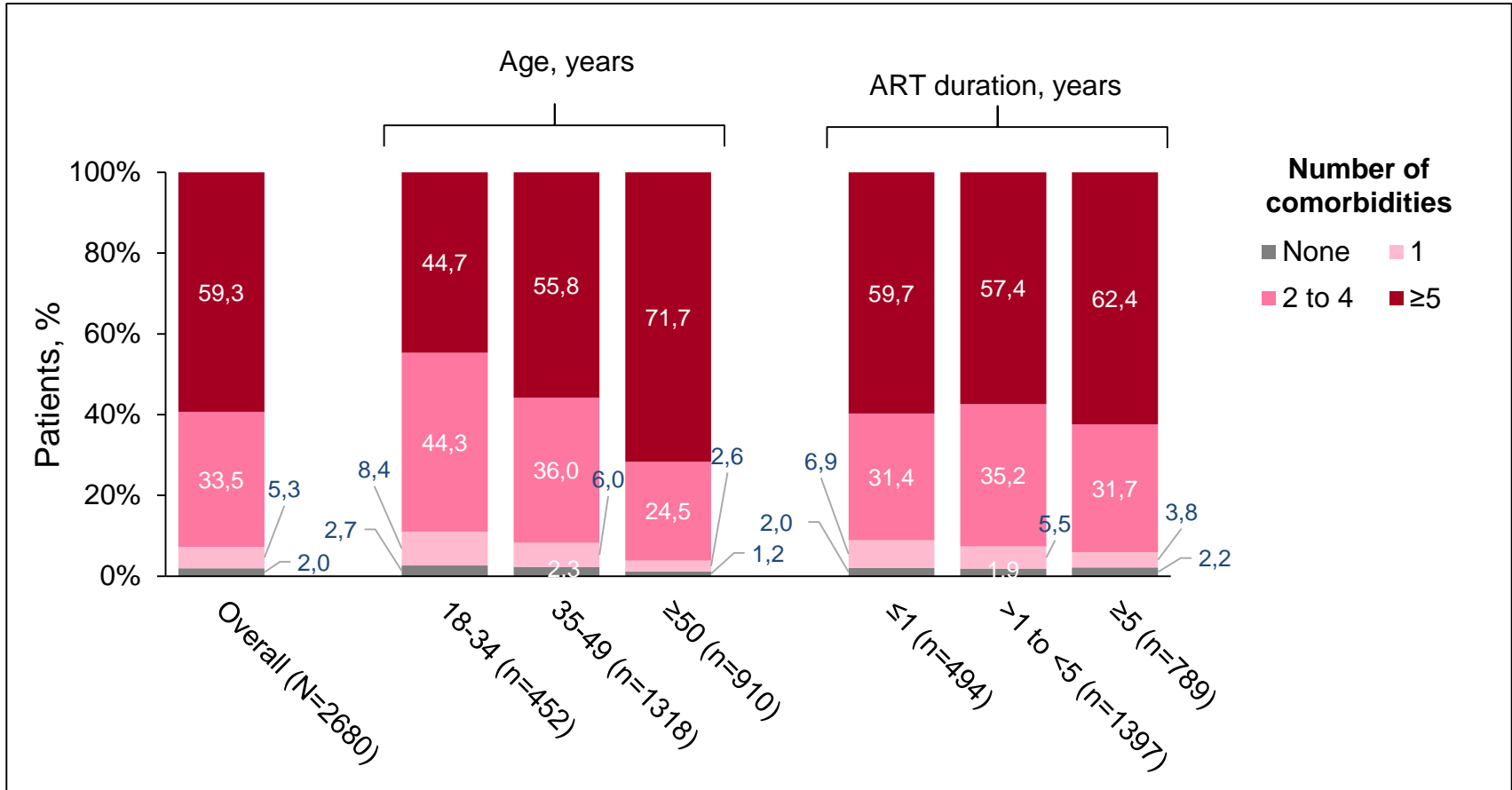
Praxis Dr. med. Jürgen Brust

Prof. Dr. Manfred Hensel

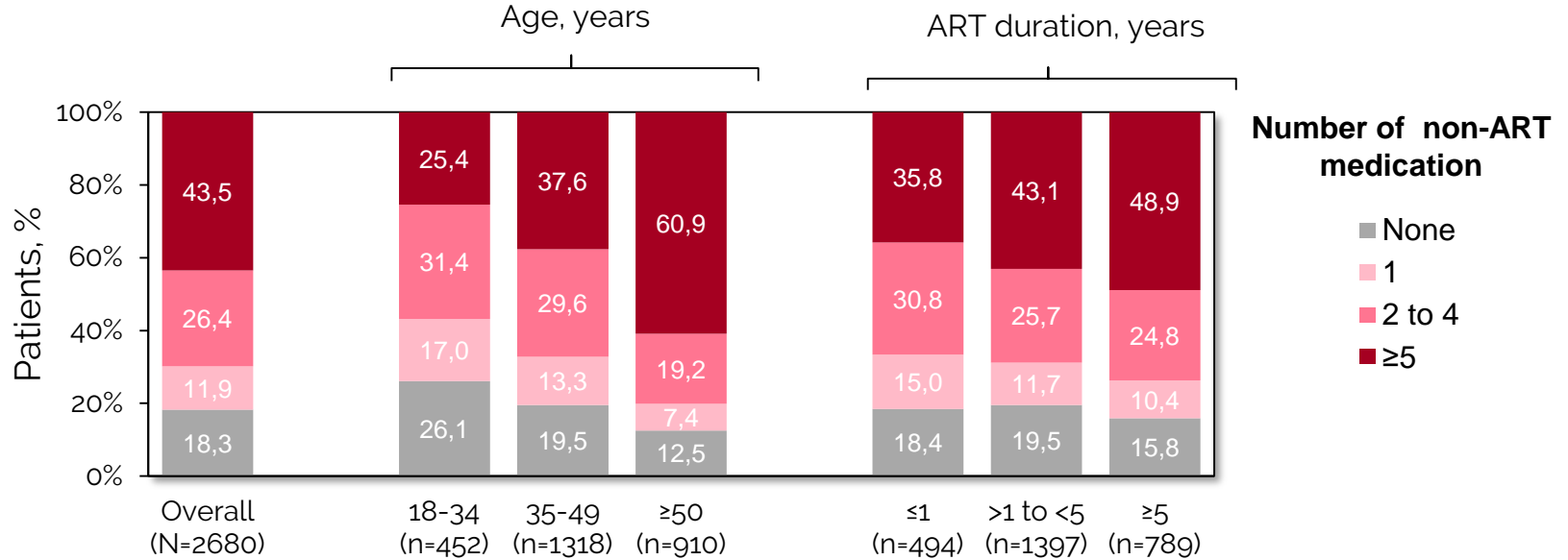
Dr. med. Christoph Plöger

PD. Dr. med. Roger Vogelmann

Zunahme von Komorbiditäten mit dem Alter



Zunahme der Polypharmazie bei HIV-positiven Menschen, die älter werden.



mod. nach Lopes et al. HIV Glasgow; Glasgow, UK. Poster P151.



**Mannheimer Onkologie
Praxis**

Dir. Dr. med. Jürgen Brust
 Prof. Dr. Manfred Hensel
 Dr. med. Christoph Plöger
 PD. Dr. med. Roger Vogelmann

EACS Leitlinie: Mit Ausnahme von 3TC werden allen NRTI spezifische Nebenwirkungen zugeordnet

	Skin	Digestive	Liver	CV	Musculo-skeletal	Genito-urinary	Nervous	Body fat	Metabolic	Other
NRTI										
ABC	Rash	Nausea* Diarrhoea*		IHD*						HSR ⁱ
ZDVⁱⁱ	Nail pigmentatio n.	Nausea	Steatosis		Myopathy Rhabdo- myolysis			Lipoatrophy	Dyslipidaemia, Hyperlactat- aemia	Anaemia
3TC										
FTC										
TDFⁱⁱⁱ			Hepatitis		BMD↓ Osteo- malacia, Fractures risk ↑	eGFR↓, Fanconi Syndrome		Plasma lipids↓		
TAFⁱⁱⁱ								Weight increase		

"Frequent effects" (events expected in at least 10% of treated PLWH), in bold

"Severe effects" (events that can put a person's life at risk and represent a medical emergency), in red

"Neither frequent nor severe effects", in black

i systemic hypersensitivity syndrome (HLA B*57:01 dependent)

ii Still available, but generally not recommended due to toxicity

iii TDF has been the classical prodrug of tenofovir. TAF has lower tenofovir-related kidney and bone adverse effects, but long-term experience is lacking, see pages

*Ischaemic heart disease

annheimer Onkologie

Prof. Dr. Jürgen Brust

Prof. Dr. Manfred Hensel

med. Christoph Plöger

PD. Dr. med. Roger Vogelmann

Was sind mögliche Vorteile einer substanzsparenden Therapie?

- Prävention von Langzeittoxizitäten^{1,2,3}
- Verbesserung der Verträglichkeit^{1,2,3}
- Vermeidung von Arzneimittelwechselwirkungen^{1,2}
- TAF = assoziiert mit Gewichtszunahme¹
- ABC = erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und Risiko für Myokardinfarkt steigt^{1,3}
- TDF = Nieren- und Knochentoxizität^{1,3}
- Booster-frei (kein RTV oder Cobi) = geringeres Risiko für potentielle Medikamenteninteraktionen¹
- Kostenreduktion^{1,3}



Mannheimer Onkologie

Praxis

Dir. Dr. med. Jürgen Brust
Prof. Dr. Manfred Hensel
Dr. med. Christoph Plöger
PD. Dr. med. Roger Vogelmann

Agenda

1. HIV-INFEKTION – ZAHLEN, DATEN, FAKTEN
2. 2DR IN DER INITIALTHERAPIE
3. 2DR KOMBINATIONEN IM SWITCH



Mannheimer Onkologie

Praxis

Dir. Dr. med. Jürgen Brust

Prof. Dr. Manfred Hensel

Dr. med. Christoph Plöger

PD. Dr. med. Roger Vogelmann

Empfohlene und alternative 2DR Kombinationen in der Initialtherapie in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien (DÖLL)¹

Eintablettenregime ¹	Mehrtablettenregime ¹
<p data-bbox="316 336 658 361">Integraseinhibitor-basiert</p> <p data-bbox="316 383 465 405">BIC/TAF/FTC</p> <p data-bbox="316 426 479 448">DTG/ABC/3TC</p> <p data-bbox="316 467 498 492">DTG/3TC</p> <p data-bbox="316 511 494 532">EVG/c/TAF/FTC</p> <p data-bbox="316 582 508 607">NNRTI-basiert</p> <p data-bbox="316 628 479 650">DOR/TDF/3TC</p> <p data-bbox="316 672 701 694">RPV/TAF/FTC <i>oder</i> RPV/TDF/FTC^a</p> <p data-bbox="316 743 446 768">PI-basiert</p> <p data-bbox="316 790 494 812">DRV/c/TAF/FTC</p>	<p data-bbox="1023 336 1365 361">Integraseinhibitor-basiert</p> <p data-bbox="1023 383 1441 405">DTG + TAF/FTC oder DTG + TDF/FTC</p> <p data-bbox="1023 426 1582 476">RAL^b + ABC/3TC^c oder RAL + TAF/FTC oder RAL + TDF/FTC</p> <p data-bbox="1023 525 1215 550">NNRTI-basiert</p> <p data-bbox="1023 572 1582 621">DOR + TDF/FTC oder DOR + TAF/FTC oder DOR + ABC/3TC</p> <p data-bbox="1023 670 1153 695">PI-basiert</p> <p data-bbox="1023 717 1479 739">DRV/c + ABC/3TC oder DRV/c + TAF/FTC</p>

a) Geringeres Ansprechen des Regimes bei Ausgangs-Plasmavirämie über 100.000 Kopien/ml;

b) 2 Tabletten à 600 mg einmal täglich oder 2 x 1 Tabletten à 400 mg

c) Für ABC/3TC wurde in randomisierten Studien in Kombination mit EFV bei einer Ausgangs-Plasmavirämie >100.000 Kopien/ml ein geringeres Ansprechen gefunden.

Alle o.g. Regime mit Ausnahme von RAL-basierten Regimen mit 2x 400 mg/d werden einmal täglich eingenommen. Die Reihenfolge der Regime in der Tabelle stellt keine Priorisierung dar.



Mannheimer Onkologie

Praxis

Dir. Prof. Dr. Jürgen Brust

Prof. Dr. Manfred Hensel

Dr. med. Christoph Plöger

PD. Dr. med. Roger Vogelmann

Empfohlene und alternative 2DR Kombinationen in der Initialtherapie in den EACS Leitlinien¹

Regimen	Main requirements	Additional guidance (footnotes)
Recommended regimens		
2NRTIs + INSTI		
ABC/3TC+DTG	HLA-B*57:01 negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) II (Weight increase (DTG))
ABC/3TC/DTG	HBsAg negative	
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DTG		III (Weight increase (DTG, TAF)) IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity; TAF dosing)
TAF/FTC/BIC		II (Weight increase (BIC))
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + RAL qd or bid		IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity; TAF dosing) V (RAL: dosing)
1NRTI + 1 INSTI		
3TC+DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 c/mL	

Regimen	Main requirements	Additional guidance (footnotes)
Alternative regimens		
2NRTI + NNRTI		
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC +DOR or TDF/3TC/DOR		IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VI (DOR: HIV-2)
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + RPV or TAF/FTC/RPV or TDF/FTC/RPV	CD4 count > 200 cells/ μ L HIV-VL < 100,000 c/mL Not on proton pump inhibitor; with food	IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VII (RPV: HIV-2)
2NRTIs + PI/r or PI/c		
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DRV/r or DRV/c or TAF/FTC/DRV/c	With food	IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VIII (DRV/r: cardiovascular risk)

I ABC contraindicated if HLA-B*57:01 positive. Even if HLA-B*57:01 negative, counselling on HSR risk still mandatory. ABC should be used with caution in persons with a high CVD risk (> 10%); II A pooled analysis of 8 RCT showed greater weight increase in persons initiating ART including INSTI, and in particular BIC or DTG, compared to PIs or NNRTIs ; III Two randomized controlled trials (performed in South Africa and Cameroon) showed that, in comparison with EFV, treatment with DTG in naïve persons was associated with increased weight increase when combined with TAF/FTC, TDF/FTC or TDF/3TC. The effect on increased weight was more important for women under treatment containing both DTG and TAF ; IV In certain countries, TDF is labelled as 245 mg rather than 300 mg to reflect the amount of the prodrug (tenofovir disoproxil) rather than the fumarate salt (tenofovir disoproxil fumarate). There are available generic forms of TDF, which instead of fumarate use phosphate, maleate, and succinate salts. They can be used interchangeably. When available, combinations containing TDF can be replaced by the same combinations containing TAF. TAF is used at 10 mg when coadministered with drugs that inhibit P-gp, and at 25 mg when coadministered with drugs that do not inhibit P-gp; The decision whether to use TDF or TAF depends on individual characteristics as well as availability. So far, there are only limited long-term data on TAF. If the ART regimen does not include a booster, TAF and TDF have a similar short-term risk of renal adverse events leading to discontinuation and bone fractures. TAF*** should be considered as a first choice**** over TDF in individuals with: a) established or high risk of CKD; b) coadministration of medicines with nephrotoxic drugs or prior TDF toxicity;

c) osteoporosis / progressive osteopenia, high FRAX score or risk factors; d) history of fragility fracture; *** There are limited data on use of TAF with eGFR < 30 mL/min; **** Expert opinion pending clinical data; V RAL can be given as RAL 400 mg bid or RAL 1200 mg (two, 600 mg tablets) qd. Note: RAL qd should not be given in presence of an inducer (i.e. TB drugs, antiepileptics) or divalent cations (i.e. calcium, magnesium, iron), in which case RAL should be used bid; VI DOR is not active against HIV-2; VII RPV is not active against HIV-2; VIII A single study has shown increase in CVD risk with cumulative use of DRV/r



Dr. med. Christoph Plöger
PD. Dr. med. Roger Vogelmann

Empfohlene und alternative 2DR Kombinationen in der Initialtherapie in den EACS Leitlinien

Regimen	Main requirements	Additional guidance (footnotes)
Other combinations		
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC + RAL qd or bid	HBsAg negative HLA-B*57:01 negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) V (RAL: dosing)
TDF/FTC/EVG/c or TAF/FTC/EVG/c	With food	IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity) IX (EVG/c: use in renal impairment)
2 NRTIs + NNRTI		
ABC/3TC + EFV	HLA-B*57:01 negative , HBsAg negative, HIV-VL < 100,000 c/mL At bed time or 2 hours before dinner	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) X (EFV: neuro-psychiatric adverse events. HIV-2 or HIV-1 group 0)
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + EFV or TDF/FTC/EFV	At bed time or 2 hours before dinner	IV TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) X (EFV: neuro-psychiatric adverse events. HIV-2 or HIV-1 group 0)

Regimen	Main requirements	Additional guidance (footnotes)
Other combinations		
2 NRTIs + PI/b		
ABC/3TC + ATV/c or ATV/r	HLA-B*57:01 negative; HBsAg negative HIV-VL < 100,000 c/mL Not on proton pump inhibitor; with food	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) XI (ATV/b: renal toxicity, hyperbilirubinemia)
ABC/3TC + DRV/c or DRV/r	HLA-B*57:01 negative; HBsAg negative With food	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) VIII (DRV/r: cardiovascular risk)
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + ATV/c or ATV/r	Not on proton pump inhibitor With food	IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity; TAF dosing) XI (ATV/b: renal toxicity, hyperbilirubinemia)
1 INSTI + PI/b		
RAL 400 mg bid + DRV/c or DRV/r	HBsAg negative, HIV-VL < 100,000 c/mL, CD4 > 200 cells/μL; with food	VIII (DRV/r: cardiovascular risk)

I ABC contraindicated if HLA-B*57:01 positive. Even if HLA-B*57:01 negative, counselling on HSR risk still mandatory. ABC should be used with caution in persons with a high CVD risk (> 10%); IV In certain countries, TDF is labelled as 245 mg rather than 300 mg to reflect the amount of the prodrug (tenofovir disoproxil) rather than the fumarate salt (tenofovir disoproxil fumarate). There are available generic forms of TDF, which instead of fumarate use phosphate, maleate, and succinate salts. They can be used interchangeably. When available, combinations containing TDF can be replaced by the same combinations containing TAF. TAF is used at 10 mg when coadministered with drugs that inhibit P-gp, and at 25 mg when coadministered with drugs that do not inhibit P-gp; The decision whether to use TDF or TAF depends on individual characteristics as well as availability. So far, there are only limited long-term data on TAF. If the ART regimen does not include a booster, TAF and TDF have a similar short-term risk of renal adverse events leading to discontinuation and bone fractures. TAF*** should be considered as a first choice**** over TDF in individuals with: a) established or high risk of CKD; b) coadministration of medicines with nephrotoxic drugs or prior TDF toxicity; c) osteoporosis / progressive osteopenia, high FRAX score or risk factors; d) history of fragility fracture; *** There are limited data on use of TAF with eGFR < 30 mL/min; **** Expert opinion pending clinical data; V RAL can be given as RAL 400 mg bid or RAL 1200 mg (two, 600 mg tablets) qd. Note: RAL qd should not be given in presence of an inducer (i.e. TB drugs, antiepileptics) or divalent cations (i.e. calcium, magnesium, iron), in which case RAL should be used bid; VIII A single study has shown increase in CVD risk with cumulative use of DRV/r; IX TDF/FTC/EVG/c to be used only if eGFR ≥ 70 mL/min. It is recommended that TDF/FTC/EVG/c is not initiated in persons with eGFR < 90 mL/min unless this is the preferred treatment; X EFV: not to be given if history of suicide attempts or mental illness; not active against HIV-2 and HIV-1 group O strains; XI Potential renal toxicity with ATV/b. Hyperbilirubinemia and cholelithiasis also possible side effects

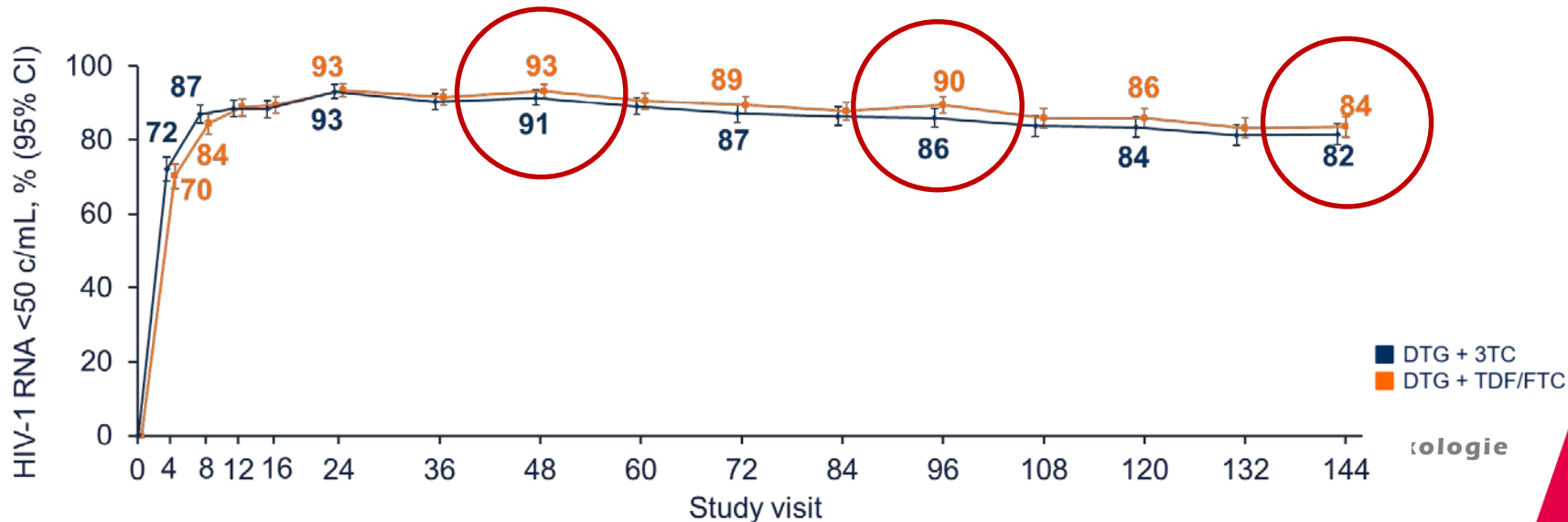
GEMINI 1+2: DTG+3TC war DTG+TDF/FTC zu Woche 144 nicht-unterlegen (ITT-E Snapshot Analyse)

Randomisierte, doppelt-verblindete Nicht-Unterlegenheitsstudien der Phase III; n=1433

DTG + 3TC vs DTG + TDF/FTC

Einschlusskriterien: Plasma HIV-1-RNA: > 1000 - 500.000 Kopien/ml; naïve Patienten

Virologisches Ansprechen über 144 Wochen (ITT-E Snapshot)



Fazit

DTG + 3TC zeigte langanhaltende Wirksamkeit vs DTG + TDF/FTC bei ART-naiven Erwachsenen

DTG + 3TC demonstrierte eine hohe Resistenzbarriere mit einer geringen Rate an bestätigten virologischen Versagern (CVW) über 144 Wochen, keine Resistenzentwicklung unter CVWs

- 1 Patient im DTG+3TC-Arm (kein CVW) entwickelte aufgrund einer nicht-Adhärenz eine M184V zu Woche 132 und R263R/K zu Woche 144 → verringerte Sensitivität (1,8-fold change) gegenüber DTG; der Studienteilnehmer wurde zu Woche 144 aus der Studie ausgeschlossen und ist unter DTG + DRV/c wieder virologisch supprimiert

Sicherheit und Verträglichkeit vergleichbar in beiden Studienarmen

- Signifikant geringere Rate an Medikamenten-assoziierten unerwünschten Ereignissen im DTG+3TC-Arm
- Veränderungen der Nieren- und Knochenbiomarker zugunsten von DTG+3TC



Mannheimer Onkologie

Praxis Dr. med. Jürgen Brust

Prof. Dr. Manfred Hensel

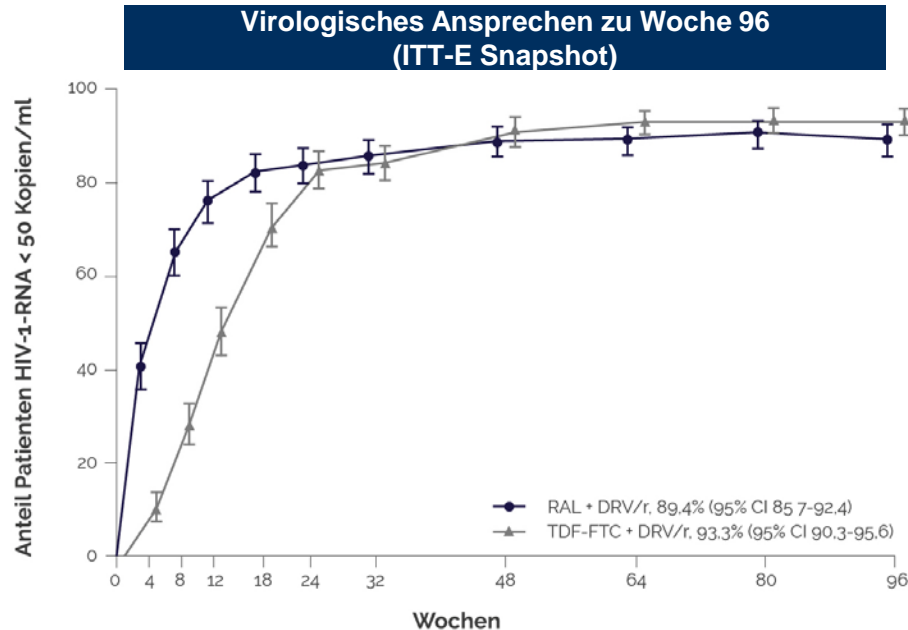
Dr. med. Christoph Plöger

PD. Dr. med. Roger Vogelmann

NEAT001/ANRS143 - RAL BID + DRV/r zeigte ein vergleichbares Ansprechen nach 96 Wochen wie DRV/r + TDF/FTC

Randomisierte, open-label Nicht-Unterlegenheitsstudie; 78 Studienzentren in 15 Europäischen Ländern; n=805
400 mg RAL BID + 800 mg DRV/r QD vs TDF/FTC + 800 mg DRV/r QD

Einschlusskriterien: Plasma HIV-1-RNA: > 1000 Kopien/ml; naïve Patienten



Mannheimer Onkologie

Dir. Prof. Dr. Jürgen Brust

Prof. Dr. Manfred Hensel

Dr. med. Christoph Plöger

PD. Dr. med. Roger Vogelmann

NEAT001/ANRS143 - Anteil virologischer Versager und Resistenz-assoziierte Mutationen zu Woche 96

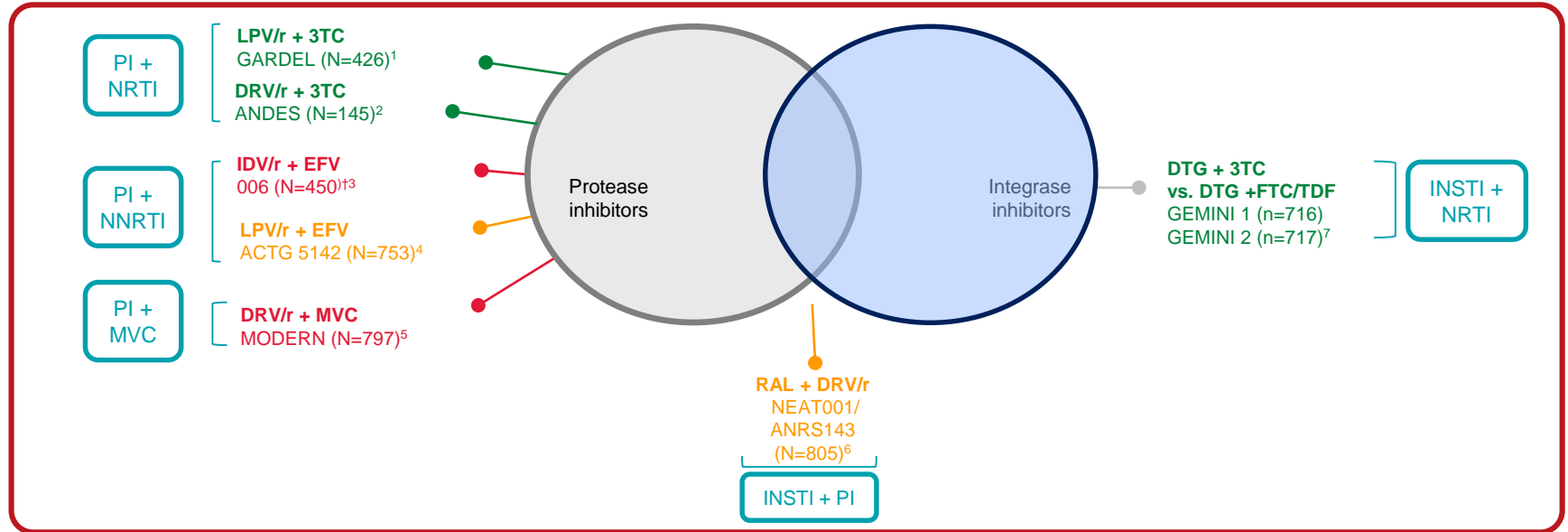
	RAL+DRV/r (n=401)	TDF/FTC + DRV/r (n=404)
All PDVF	66	52
Total number of patients who met criteria for genotype testing*	36	15
PDVF patients meeting criteria für genotype testing	33	9
No PDVF patients meeting criteria for genotype testing	3	6
Patients undergoing genotyping	29	13
Major resistance mutations	6	0
Reverse transcriptase	1 [§]	0
Protease	0	0
Integrase	5 ^{**}	0

RAL = raltegravir; DRV/r = ritonavir-boosted darunavir; TDF/FTC = tenofovir/emtricitabine; PDVF = protocol defined virologic failure; * Genotypic testing carried out by local laboratories when patients had a single viral load > 500 c/mL at or after week 32 up to end of follow-up; § Lys65Arg mutation; ** Asn155His mutation

- Es gab mehr bestätigte virologische Versager im 2DR-Arm als in der Vergleichsgruppe, die Entwicklung von Resistenz-assoziierten Mutationen war jedoch gering
- Die Verträglichkeit war in beiden Armen vergleichbar, mit einer jeweils geringen Rate an Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Die Kombination aus RAL BID + DRV/r war nicht-unterlegen zur Vergleichstherapie bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl > 200 Zellen/ μ L.

2DR bei naiven Patienten – ein Überblick

2DR VERGLEICHBAR wirksam wie das Vergleichs-3DR;
Ergebnisse nicht eindeutig;
2DR WENIGER wirksam als das Vergleichs-3DR



Dargestellt sind Studien mit ausreichender Power †EFV-basiertes Regime

1. Cahn et al. Lancet Infect Dis 2014;14:572–80, 2. Figuerora et al. CROI 2018, Poster 489, 3. Staszewski S, et al. N Engl J Med 1999;341:1865–73, 4. Riddler SA, et al. N Engl J Med 2008;358:2095–106, 5. Stellbrink HJ, et al. AIDS 2016;30:1229–38, 6. Raffi F, et al. Lancet 2014;384:1942–51, 7. Cahn et al. Lancet 2018.

Zusammenfassung – 2DR in der Initialtherapie

Sowohl in **DÖLL** als auch in **EACS** wird bisher nur die **Kombination aus DTG+3TC** in der Initialtherapie empfohlen (CAVE: HBV-Koinfektion)

Hohe & langanhaltende Wirksamkeit von DTG+3TC bei naiven Patienten in den GEMINI1+2 Studien **über 144 Wochen** bestätigt; gute Verträglichkeit und hohe Resistenzbarriere mit nur wenigen bestätigten virologischen Versagern

RAL BID + DRV/r als alternative Therapieoption in den EACS Leitlinien, zeigt gute Verträglichkeit, aber höhere Rate virologischer Versager als im Vergleichsarm

Weitere **Kombinationen aus LPV bzw. DRV + 3TC** zeigten bei naiven Patienten ein gutes Ansprechen, **werden jedoch für die Initialtherapie (laut DÖLL) nicht empfohlen.**



Mannheimer Onkologie

Praxis

Dir. Univ.-St. Jürgen Brust

Prof. Dr. Manfred Hensel

Dr. med. Christoph Plöger

PD. Dr. med. Roger Vogelmann

Agenda

1. HIV-INFEKTION – ZAHLEN, DATEN, FAKTEN
2. 2DR IN DER INITIALTHERAPIE
3. 2DR KOMBINATIONEN IM SWITCH



Mannheimer Onkologie

Praxis

Dir. Dr. med. Jürgen Brust

Prof. Dr. Manfred Hensel

Dr. med. Christoph Plöger

PD. Dr. med. Roger Vogelmann

EACS Leitlinien¹ - 2DR-Kombinationen im Switch

Dual Regimens

Dual therapies supported by large randomized clinical trials or meta-analyses

DTG + RPV

3TC + DTG

3TC + DRV/b

3TC + ATV/b

In clinical trials, **these strategies have not been associated with more virologic rebounds than triple therapy**. There were a few cases of resistance development on DTG + RPV

Dual therapy options supported only by small trials

DRV/b + RPV

DRV/b + DTG

In persons with suppression of HIV-VL < 50 c/mL for the past 6 months these dual therapy strategies should only be given if here is

- a) no historical resistance and
- b) Absence of chronic HBV co-infection

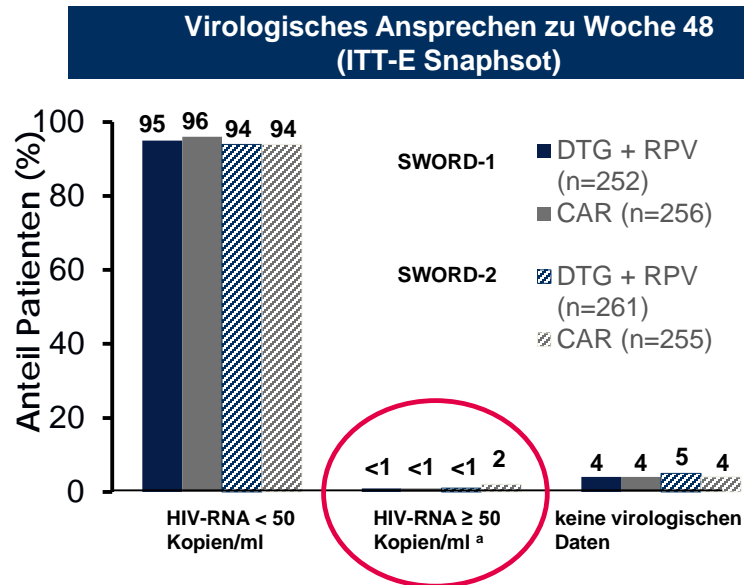
Keine Empfehlungen spezifischer Therapieregime in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien in Bezug auf eine Therapieumstellung bei vorbehandelten Patienten²



SWORD-1 & -2 – Woche 48 - DTG+RPV zeigt nicht-unterlegene Wirksamkeit im Vergleich zur Fortführung der Therapie (CAR)

SWORD-1 & SWORD-2 identisch aufgesetzte, randomisierte, open-label Nicht-Unterlegenheitsstudien der Phase III; n=1024; **DTG + RPV vs. Fortführung der Therapie (CAR)**

Einschlusskriterien: Patienten < 50 Kopien/ml (≥6 Monate virologisch supprimiert) auf INI, NNRTI oder PI+2NRTIs



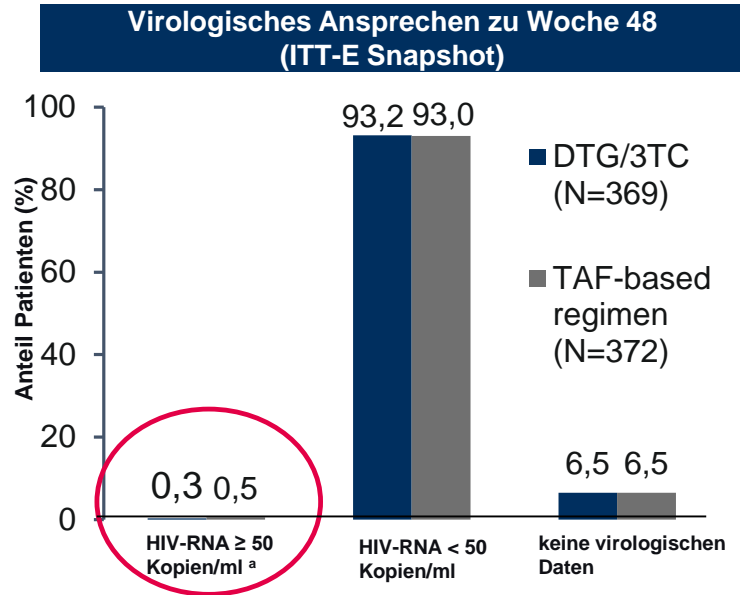
^aPrimary endpoint (Snapshot virologic non-response, ITT-E).

- Wirksamkeit vergleichbar mit Vergleichsarm
- Wenige virologische Versager mit resistenz-assoziierten Mutationen
- Gute Verträglichkeit

TANGO: DTG/3TC ist nicht-unterlegen gegenüber TAF-basierter Therapie zu Woche 48

TANGO: randomisierte, open-label Nicht-Unterlegenheitsstudien der Phase III; n=741; **DTG/3TC vs. Fortführung einer TAF-basierter Therapie**

Einschlusskriterien: Patienten < 50 Kopien/ml (≥6 Monate virologisch supprimiert)



- Keine bestätigten virologischen Versager im DTG/3TC-Arm
- Keine Resistenzmutationen
- Gute Verträglichkeit zur TAF-basierter Therapie gezeigt

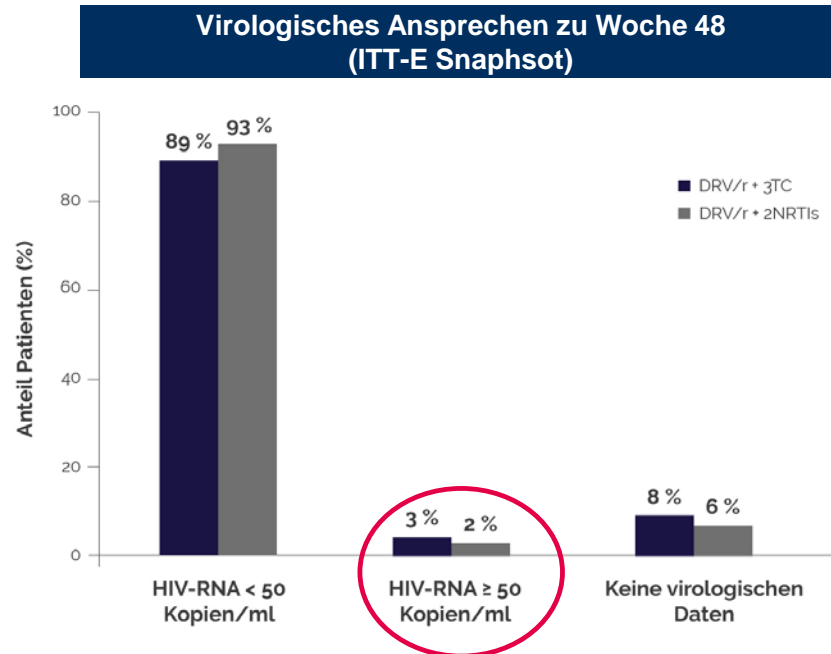
^aPrimary endpoint (Snapshot virologic non-response, ITT-E). ^bBased on Cochran-Mantel-Haenszel stratified analysis adjusting for baseline third agent class.



DUAL-GESIDA: DRV/r + 3TC ist nicht-unterlegen vs DRV/r + 2NRTIs zu Woche 48

DUAL-GESIDA: randomisiert, open-label Nicht-Unterlegenheitsstudie der Phase IV 24 Zentren in Spanien; n=249; **DRV/r QD + 3TC vs. Fortführung der Therapie**

Einschlusskriterien: <50 Kopien/ml auf DRV/r + 2NRTI ≥ 4 Wochen



- 2 PDVF im DRV/r+3TC Arm vs. 4 im Vergleichsarm
- Gute Verträglichkeit in beiden Therapiearmen



Mannheimer Onkologie

Praxisleiter: Dr. med. Jürgen Brust

Prof. Dr. Manfred Hensel

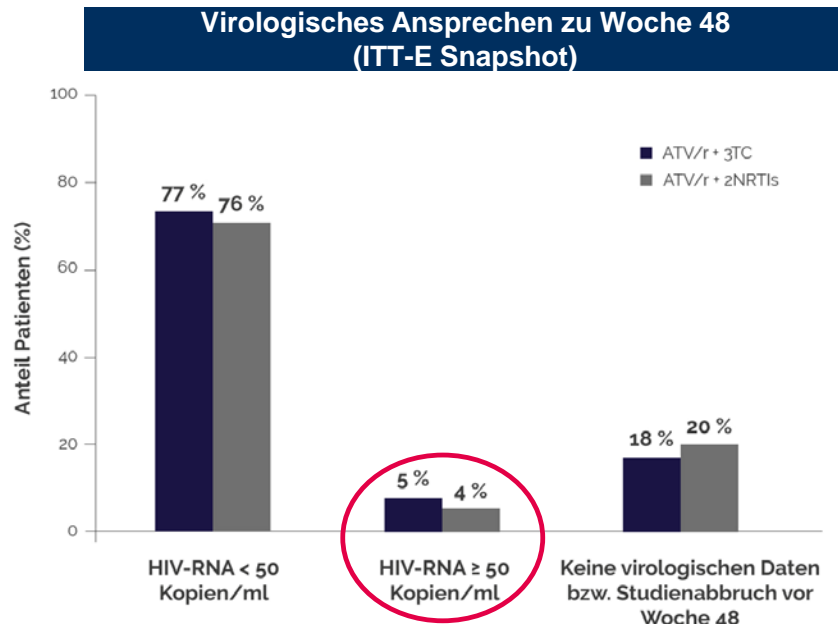
Dr. med. Christoph Plöger

PD. Dr. med. Roger Vogelmann

SALT – ATV/r + 3TC ist zu Woche 48 der Fortführung einer Triple-Therapie nicht-unterlegen

SALT: randomisierte, open-label Nicht-Unterlegenheitsstudien der Phase III; 30 Zentren in Spanien; n=286; **ATV/r + 3TC vs. ATV/r + 2NRTIs**

Einschlusskriterien: Patienten < 50 Kopien/ml (≥6 Monate virologisch supprimiert)



- Effektive und sichere Therapie
- 6 PDVF im ATV/r + 3TC Arm vs. 4 im Vergleichsarm
- Gute Verträglichkeit, mit weniger Studienabbrüchen als im Vergleichsarm



Mannheimer Onkologie

Praxis Dr. med. Jürgen Brust

Prof. Dr. Manfred Hensel

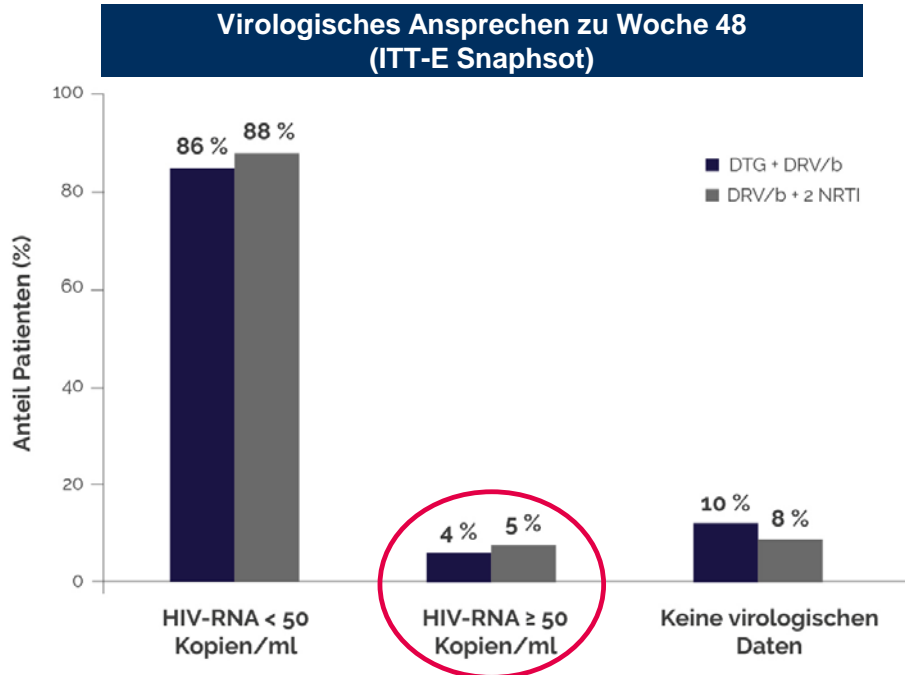
Dr. med. Christoph Plöger

PD. Dr. med. Roger Vogelmann

DUALIS – Nicht-Unterlegenheit von DTG + DRV/b zu Woche 48 vs. Fortführung einer Triple-Therapie

DUALIS: randomisierte, open-label Nicht-Unterlegenheitsstudien; n=263; **DRV/b QD + DTG QD vs. DRV/b QD + 2NRTIs**

Einschlusskriterien: Patienten < 50 Kopien/ml (≥6 Monate virologisch supprimiert) auf DRV/b + 2NRTIs



- Vergleichbares Ansprechen in beiden Armen
- Keine Resistenz-assoziierten Mutationen
- Gute Verträglichkeit



Mannheimer Onkologie

Praxis Dr. med. Jürgen Brust

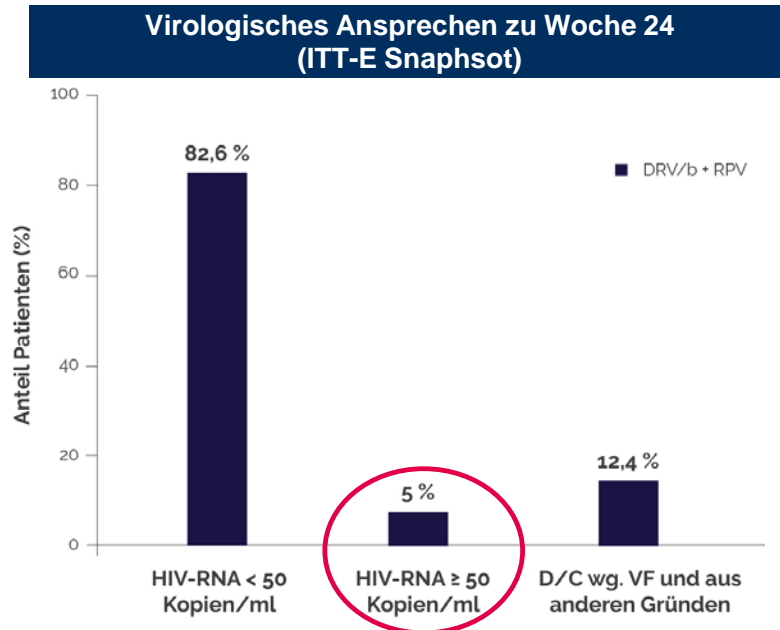
Prof. Dr. Manfred Hensel

Dr. med. Christoph Plöger

PD. Dr. med. Roger Vogelmann

RIDAR – DRV/b + RPV ist eine effektive Therapieoption für vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion

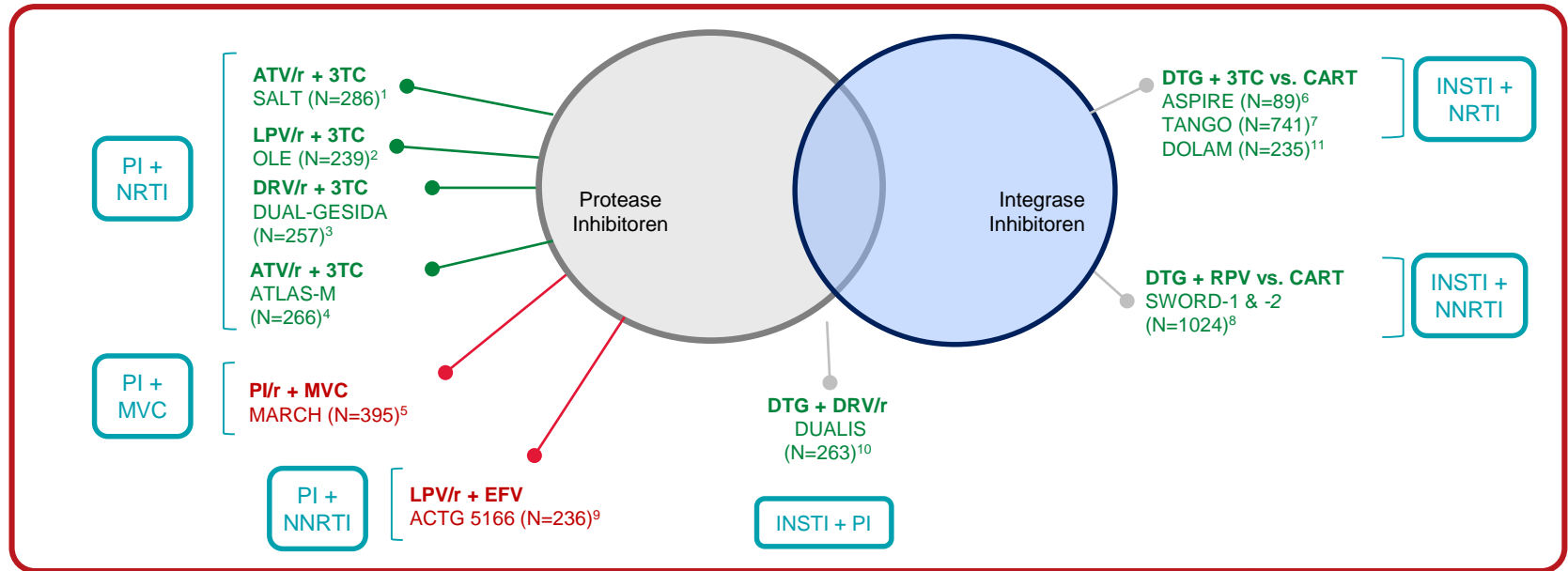
RIDAR: retrospektive Beobachtungsstudie; einarmig; 15 Studienzentren; n=161; **DRV/b QD + RPV QD**
Einschlusskriterien: Patienten, die ART Vereinfachung wünschten aufgrund von Unverträglichkeiten oder nicht ausreichender Effektivität der Vortherapie; 24 Wochen Analyse



- Gutes Ansprechen
- Wenige virologische Versager
- RPV + DRV/b ist eine sichere Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion*

2DR im Switch – ein Überblick

2DR VERGLEICHBAR wirksam wie Vergleichs-3DR;
2DR WENIGER wirksam als Vergleichs-3DR



Dargestellt sind Studien mit ausreichender Power

1. Perez-Molina et al Lancet Infect Dis 2015., Arribas et al Lancet Infect Dis 2015;15: 785–92., 3. Pulido F, et al. Clin Inf Dis 2017 65(12):2112–8., 4. Giambenedetto S, et al. Antimicrob Chemother 2017;72(4):1163-1171., 5. Pett SL, et al. Clin Infect Dis 2016;63:122–321. 6. Taiwo et al. CID 2018; 8. Joly et al. J Antimicrob Chemother 2018 7. van Wyk et al. IAS 2019; Mexico City, Mexico. Slides WEAB0403LB 8. Llibre et al. Lancet. 2018;391:839-849, 9. Fischl MA, et al. AIDS 2007;21:325-333. 10. Spinner C, et al. IAS 2019; Mexico City, Mexico #MOPEB269; 11. Rojas et al. AIDS 2020, Virtual, Poster PDB0105

Zusammenfassung – 2DR im Switch

Die neuen **Deutsch-Österreichischen Leitlinien** zur HIV-Therapie geben **keine Guidance zur Therapie im Switch, es ist eine patientenindividuelle Therapie basierend auf vorliegenden Resistenzen**

In den **EACS Leitlinien** werden mehrere substanzsparende Therapien im Switch aufgeführt, die durch größere (**DTG+3TC, DTG+RPV, DRV/b+3TC und ATV/b+3TC**) und kleinere klinische Studien (**DRV/b + RPV bzw. DRV/b + DTG**) ihre Wirksamkeit bei vorbehandelten Patienten gezeigt haben

Unter **DTG+3TC, DTG+RPV, DRV/b+3TC und ATV/b+3TC** zeigte sich in klinischen Studien kein vermehrtes virologisches Nicht-Ansprechen als unter Triple-Therapie

Voraussetzung ist, dass Patienten seit mindestens **6 Monaten virologisch supprimiert** sind, **keine Resistenzmutationen** gegen einen der Wirkstoffe und **keine aktive HBV-Koinfektion** aufweisen



Mannheimer Onkologie

Praxis Dr. med. Jürgens Brust

Prof. Dr. Manfred Hensel

Dr. med. Christoph Plöger

PD. Dr. med. Roger Vogelmann

Fazit – 2DR in den Leitlinien

Sowohl **DÖLL** als auch **EACS LL empfehlen** verschiedene Kombinationen für die **Initialtherapie** als auch für den **Switch**

Daten zeigen, dass **Verzicht auf einzelne Komponenten Vorteile birgt** (u.a. Lipide, Knochen und Niere in Bezug auf TDF, TAF und ABC), dennoch **keine Einbuße hinsichtlich Wirksamkeit**

Laut Leitlinien ist **Einsatz einer substanzsparenden Therapie** vor allem bei Patienten **zu erwägen**, die ein **erhöhtes kardiovaskuläres und renales Risiko** haben → hier sollte auf **ABC, TDF und TAF verzichtet** werden

In Hinblick auf **Langzeittoxizitäten** und der **Bürde einer lebenslangen Therapie** der HIV-Infektion stellen **substanzsparende Therapien** eine **gute und vielversprechende Behandlungsoption** dar



Mannheimer Onkologie

Praxis

Dir. Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Brust

Prof. Dr. Manfred Hensel

Dr. med. Christoph Plöger

PD. Dr. med. Roger Vogelmann

Transparenzinformation

Diese Fortbildung wird Ihnen auf cme.medlearning.de mit freundlicher Unterstützung von ViiV Healthcare GmbH angeboten (€ 11.150).