

# Inicio de la TAR en presentadores tardíos

## Abordaje clínico

Sofía Sábato,

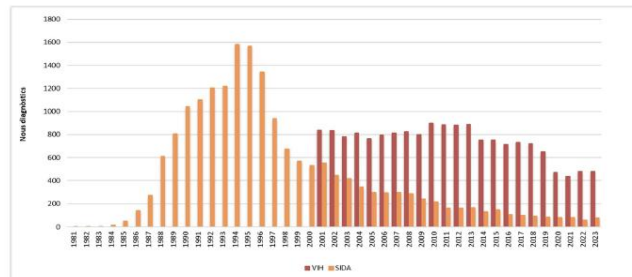
Fundació Lluita contra les Infeccions,

Hospital Universitario Germans trias i Pujol.

# AGENDA

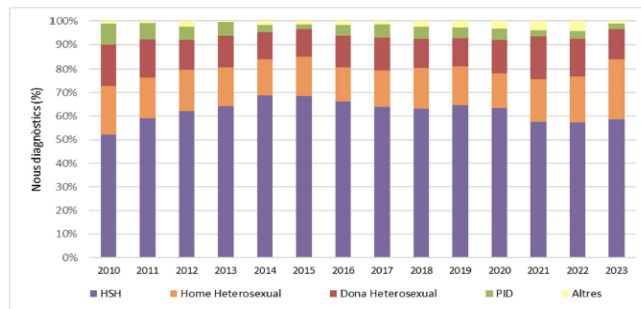
- Epidemiología de Presentadores Tardíos (PT)
- Cuando empezar TAR
  - Consideraciones especiales (Meningitis cripto, TB)
- Con que TAR empezar
- Reflexiones

# Nuevos diagnósticos



481 casos nuevos/2023

60% no-Españoles



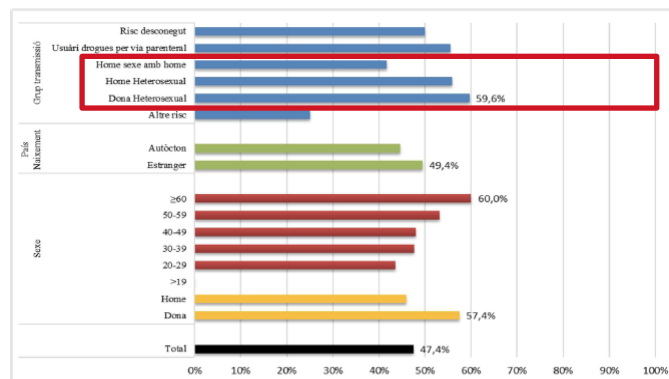
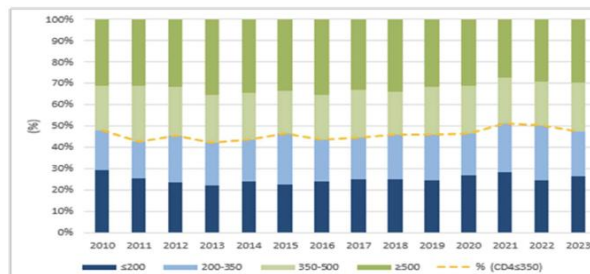
♂ HSH 53,4%

♂ HTS 22,8%

♀ 11,7%

# Subgrups diferents en PT

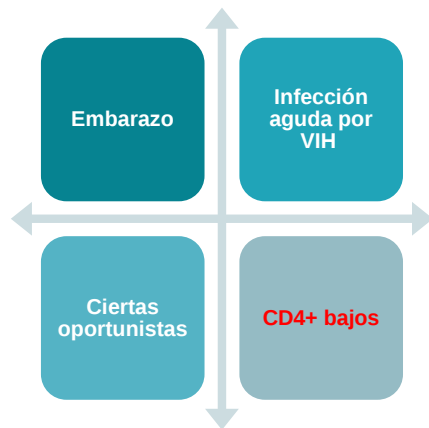
47 % PT (CD4+ <350/mm<sup>3</sup>) 16% sida



Cuando iniciar el  
TAR en PVV - PT

# TAR: Cuando empezar?

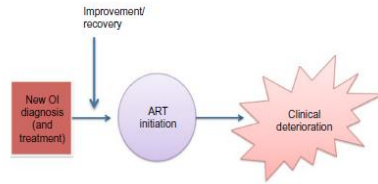
Urgencias para  
iniciar el TAR



- Lo antes posible
  - Inicio el mismo día?
  - Idealmente  $\leq 7$  días
- IO: dentro de las 2 semanas para la mayoría
  - **Excepciones: Meningitis por TB y Criptococo**

# | Inicio del TAR en contexto de oportunistas

# Factores de riesgo para IRIS



**IRIS paradójico**



**IRIS desenmascarado**

Time →

## Factores de riesgo para desarrollo de IRIS

Caída rápida de la CV de VIH (especialmente en los primeros 3 meses de inicio de TAR)

CD4+ basales bajos (especialmente  $<50/\text{mm}^3$  o  $<10\%$ ) y rápido incremento con el inicio

Inicio del TAR temprano luego de iniciado el tratamiento de una IO

IO diseminada vs. localizada

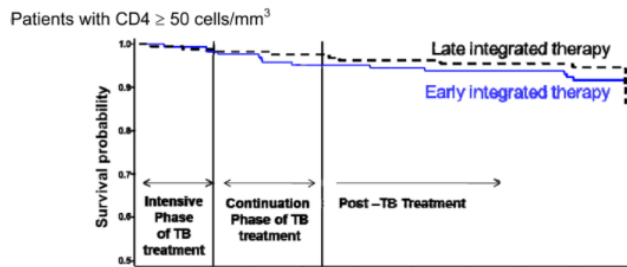
Naive

# Tuberculosis no-meníngea: SAPiT: CD4 <50 mayor sobrevida con inicio temprano

- 3 ramas, Sudáfrica
  - **Secuencial=fin 2º fase TB (STOP)**
  - **Integrado temprano <4 s**
  - **Integrado tardío 8-12 s**
- N: 642, media CD4+ 150/mm<sup>3</sup>. TBP ZN+

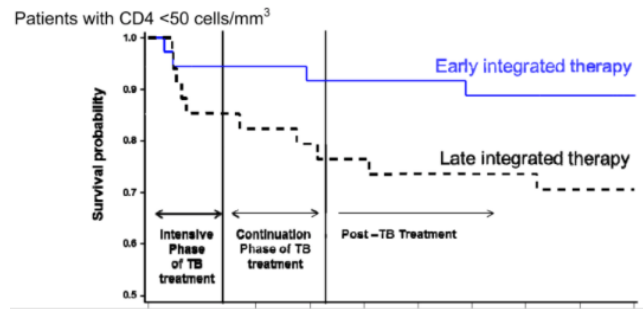
**Mayor riesgo de IRIS con inicio temprano 20**

**% vs 7,7%; p<0.001**



**CD4+ >50/mm<sup>3</sup>**

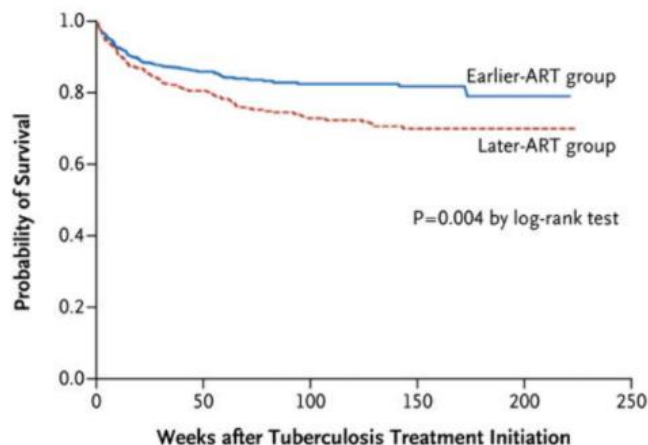
Sin diferencias en mortalidad



**CD4+ <50/mm<sup>3</sup>**

Menor mortalidad con inicio temprano

# CAMELIA - Aumento de la sobrevida con el inicio temprano (<2 sem)



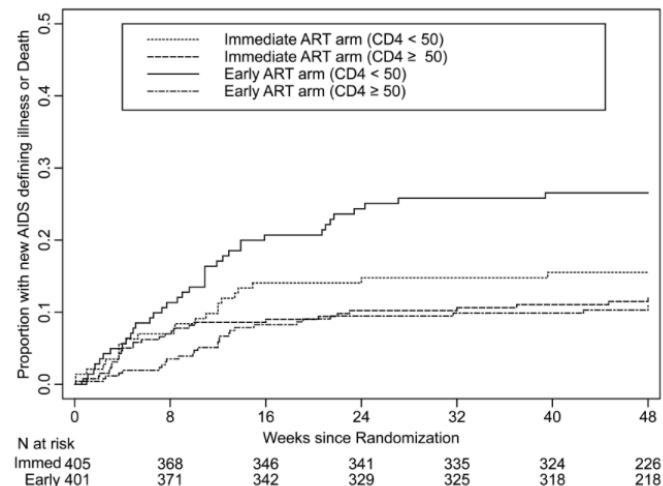
- n: 661, CD4 < 200/mm<sup>3</sup> y TBP ZN+  
\* >70% con CD4 < 50/mm<sup>3</sup>
- Camboya
  - Temprano: 2 s
  - Tardío: 8 s
- **< mortalidad con el inicio temprano (18% vs 27% p=0.006)**
  - Multivariado: Sin diferencias con CD4 < 50 vs 51-200/mm<sup>3</sup> p=0.24
- >riesgo de IRIS con inicio temprano p<0.001

# A5221: beneficio con el inicio <2 semanas en CD4+<50/mm

- N= 809, CD4 <250/mm<sup>3</sup> (media 77)
  - Inmediato <2 sem
  - Temprano 8-12 sem
- **4 continentes, 26 centros**

| Characteristic      | Immediate ART Arm (N=405) | Early ART Arm (N=401) | All Patients (N=806) |
|---------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------|
| Continent – no. (%) |                           |                       |                      |
| Africa              | 275 (68)                  | 279 (70)              | 554 (69)             |
| Asia                | 29 (7)                    | 23 (6)                | 52 (6)               |
| North America       | 21 (5)                    | 18 (4)                | 39 (5)               |
| South America       | 80 (20)                   | 81 (20)               | 161 (20)             |

- AIDS y mortalidad global: Sin diferencias
  - **CD4 <50/mm<sup>3</sup>, I vs T: p 0.02**
- IRIS I vs T: p 0.002



# TB no meníngea: recomendaciones

| TB no meníngea | Guías                 | Tiempo TBt-TAR                                                              |
|----------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                | DHHS, EACS, IAS, 2024 | < 2 semanas si CD4 <50/mm3                                                  |
|                |                       | > 2 semanas* si CD4 >50/mm3 o tratamiento Anti-TB no controlado o subóptimo |
|                | GeSIDA, enero 2022    | <2 semanas independiente del nivel de CD4+                                  |

En CD4 >50/mm3 --> No hay mayor daño ni mortalidad

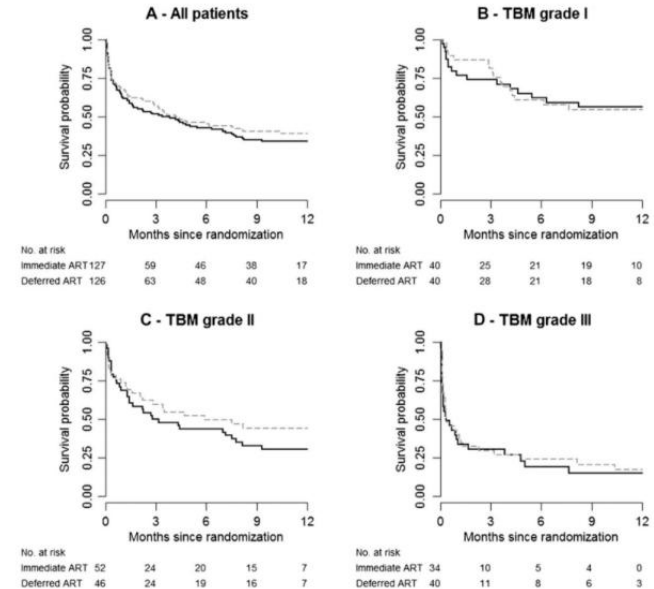
**Consenso de esperar al menos 2 semanas**

# Meningitis TB:

## Inicio temprano > eventos adversos G4

### Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Associated Tuberculous Meningitis

- Vietnam
- N: 253
- **Inmediato: 7 días vs Diferido: 8 semanas**
- Alta incidencia de **SAEs (Grado 4) en grupo inmediato** vs diferido (80.3% vs. 69.1%;  $P = 0.04$ )
- No diferencias en mortalidad (HR, 1.17; 95% CI, .85–1.63;  $P = .34$ )



**Única asociación con mortalidad:  
Gravedad de MTB**

# MTB: recomendaciones

| Meningitis<br>TB | Guías              | Tiempo MTBt - TAR                                         |
|------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------|
|                  | DHHS, IAS, 2024    | >2 semanas (2-8 DHHS y 2-4 semanas IAS)                   |
|                  | EACS v12.1, 2024   | 2 semanas si CD4 <50/mm3 y MTBt optimo y controlado       |
|                  |                    | 4 semanas si CD4 >50/mm3 o MTBt subóptimo o no controlado |
|                  | Gesida, enero 2025 | > 4 semanas                                               |

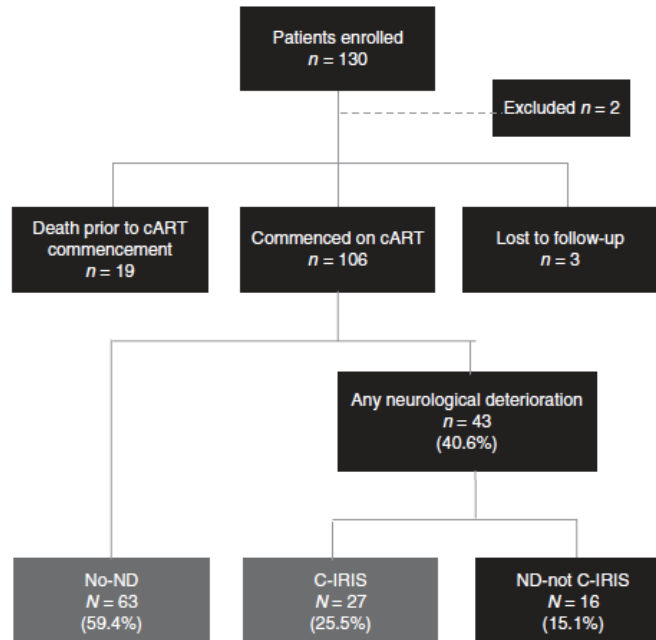
- ✓ **Diferir TAR**
- ✓ MTBt optimo + Corticoides
- ✓ Mejoría clínica
- ✓ Monitoreo asegurado
- ✓ Manejo interdisciplinar (infecciosas, neurocirujanos, intensivistas)

# Excepciones: Meningitis por Criptococo - IRIS grave

## Predictores clínicos y micológicos de MCr-IRIS\*

Incidencia 25,5%, mortalidad 25%

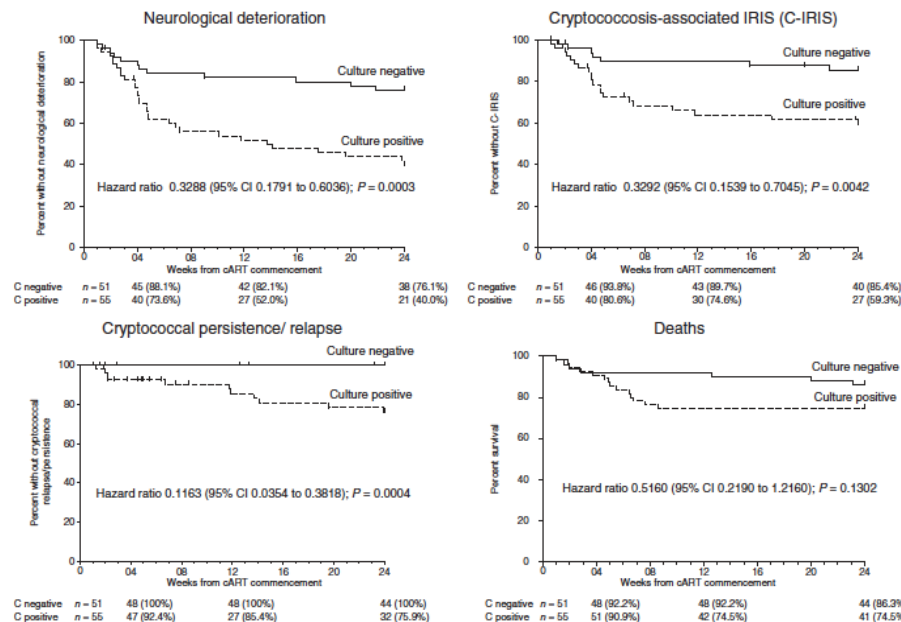
- Sudáfrica
- Inducción: AmBd
- Tiempo al TAR: 17-20 días
- PL de clearance: 14-15 días



# MCr: factores de riesgo para IRIS

- ✓ Convulsiones como presentación
- ✓ Proteínas bajas en LCR
- ✓ Leucocitos bajos en LCR
- ✓ > UFC/ml en LCR al diagnóstico
- ✓ **Cultivo + en PL de Clearence**

PA, glucosa LCR, títulos CrAg s y en LCR = sin diferencias entre grupos



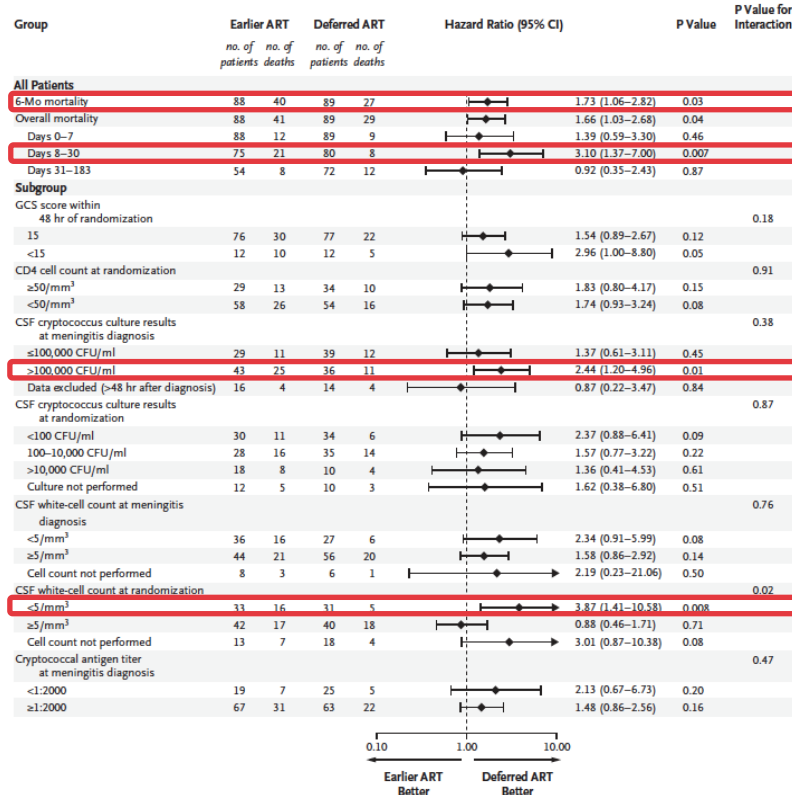
**Peores outcomes tras el inicio con cultivo positivo**  
**Sin diferencias en mortalidad**

# MCr – Diferir TAR



THE NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

- **Sudáfrica, Uganda**
  - Temprano 1-2 sem
  - Diferido >5 sem
- N: 177
- Inducción: AmBd + FCZ 800 mg/día



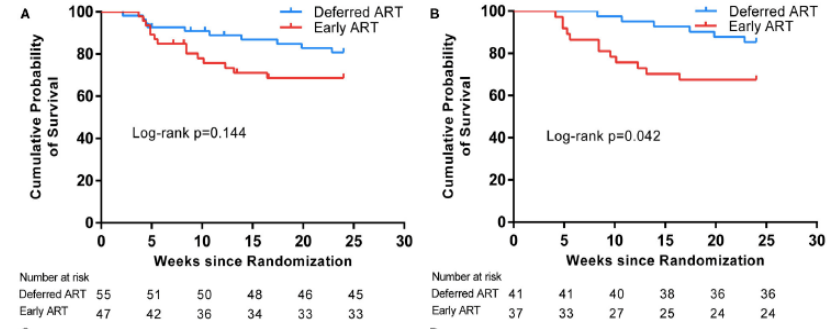
**>Mortalidad con el inicio Temprano Si >10<sup>5</sup> UFC y < leucocitos 5/mm<sup>3</sup>**

Diferir TAR > 5 semanas

# MCr – Cuando iniciar TAR

- ✓ China
- ✓ Temprano 2-5 sem vs Tardío >5 sem
- ✓ N=102 (ITT), 78 (PP)\*
  - \*Desvíos >, LFU
- ✓ Esquemas antifúngicos variados, al igual que el inicio del TAR

|                           | Deferred ART    |               | Early ART       |               | Hazard ratio (95% CI) | p-value |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------------|---------|
|                           | No. of patients | No. of deaths | No. of patients | No. of deaths |                       |         |
| Induction treatment       |                 |               |                 |               |                       |         |
| AmB+5FC                   | 21              | 4             | 24              | 6             | 0.910 (0.597, 1.387)  | 0.661   |
| FCZ±5FC                   | 4               | 0             | 3               | 0             | -                     | -       |
| AmB+5FC+FCZ               | 5               | 2             | 4               | 2             | 0.918 (0.799, 1.770)  | 0.799   |
| AmB+ FCZ                  | 12              | 1             | 10              | 3             | 0.580 (0.272, 1.234)  | 0.157   |
| VCZ+ AmB                  | 4               | 0             | 2               | 1             | -                     | -       |
| VCZ+5FC                   | 4               | 1             | 3               | 1             | 1.145 (0.430, 3.050)  | 0.787   |
| Other                     | 5               | 2             | 1               | 1             | 0.607 (0.241, 1.531)  | 0.290   |
| Timing for initiating ART |                 |               |                 |               |                       |         |
| 2W-3W                     | 0               | 0             | 9               | 3             | -                     | -       |
| 3W-4W                     | 1               | 0             | 15              | 4             | -                     | 1       |
| 4W-5W                     | 2               | 1             | 18              | 5             | 1.663 (0.778, 3.556)  | 0.189   |
| 5W-6W                     | 32              | 5             | 1               | 0             | -                     | -       |
| > 6W                      | 17              | 1             | 2               | 0             | -                     | -       |
| NA                        | 3               | 3             | 2               | 2             | 0.699 (0.312, 1.567)  | 0.385   |



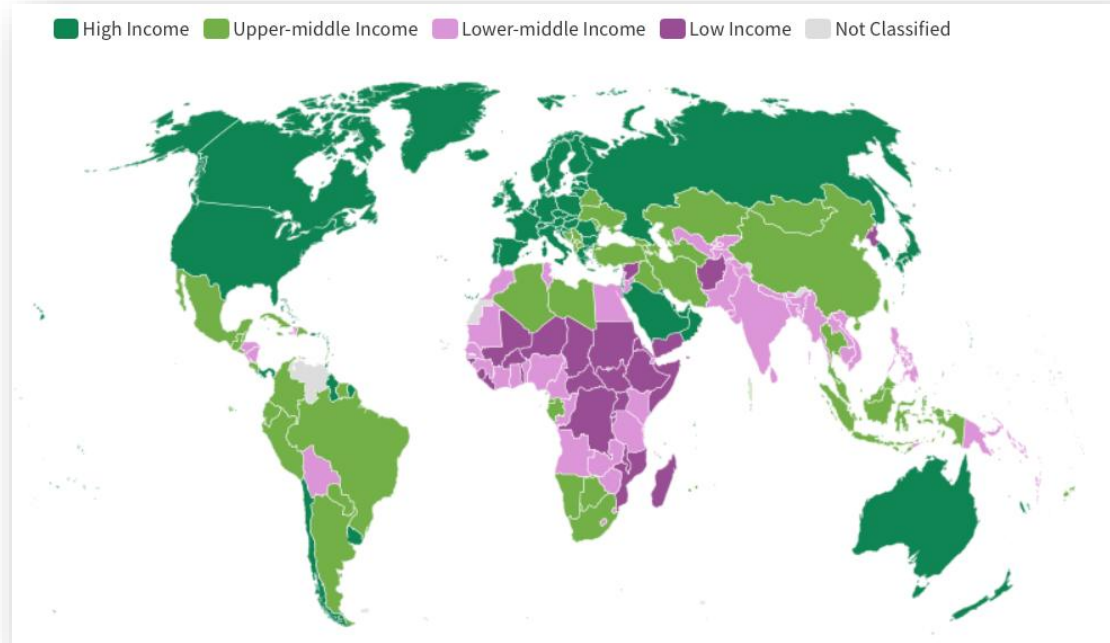
## Mortalidad week24

Sin diferencias en ITT **(A)**, si en el PP **(B)**

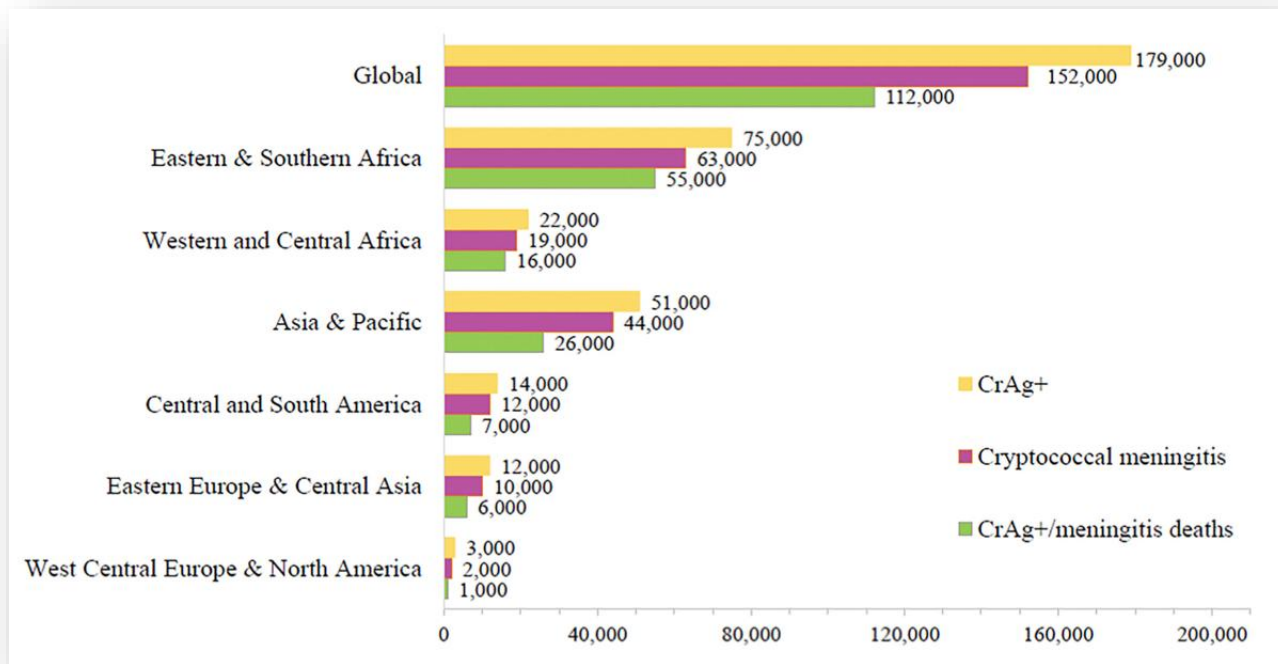
**A favor de diferir el TAR > 5 semanas**

# Extrapolar datos de RCT en distintos escenarios

- ✓ Antifúngicos
- ✓ Antirretrovirales
- ✓ Acceso a tratamientos
- ✓ Recursos hospitalarios
- ✓ Recursos humanos
- ✓ Carga de enfermedad



# Impacto global de la MCr asociada a VIH



# Tiempo de inicio de TAR en MCr en países de renta alta

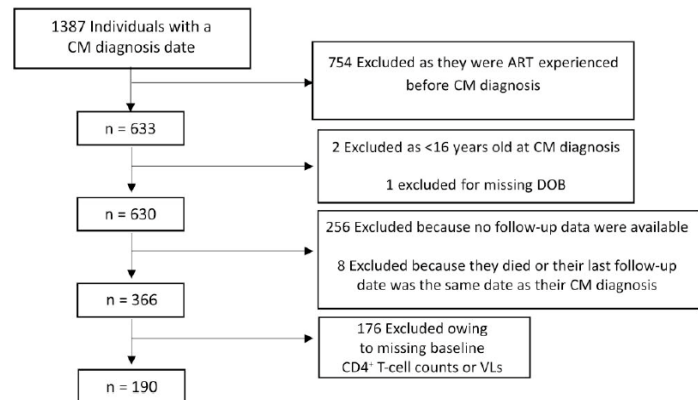
Cohortes colaborativas (**COHERE, NA-ACCORD y CNICS HIV**)

- Período **1994-2012**

- Registros de CD4, CV y mortalidad a 6 m

- **Modelo matemático que imita un RCT**

- Temprano (**<14 días**) vs Tardío (**14-56 días**)

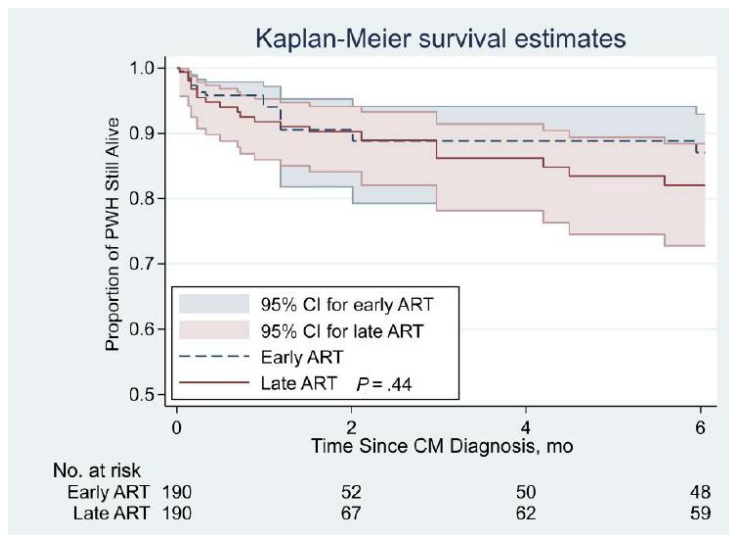


| Outcome or Characteristic                               | Category                                   | Participants, No. (%) <sup>b</sup> |                    |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|--------------------|
|                                                         |                                            | Early ART (n = 190)                | Late ART (n = 190) |
| Outcome at 6 mo                                         | Artificially censored <sup>c</sup>         | 126 (66.3)                         | 109 (57.3)         |
|                                                         | Administratively censored (database close) | 51 (26.8)                          | 61 (32.1)          |
|                                                         | Death                                      | 13 (6.8)                           | 20 (10.5)          |
| Started ART under this regimen?                         |                                            | 56 (29.4)                          | 68 (35.8)          |
| Time from CM diagnosis to start of ART, median (IQR), d |                                            | 0 (0–7)                            | 31 (23–42)         |
| Type of ART received                                    | PI based                                   | 39 (69.6)                          | 35 (51.5)          |
|                                                         | NNRTI based                                | 14 (25.0)                          | 29 (42.7)          |
|                                                         | NRTIs only                                 | 1 (1.8)                            | 1 (1.5)            |
|                                                         | Other                                      | 2 (3.6)                            | 3 (4.4)            |
| Causes of death                                         | AIDS-defining events                       | 9 (69.2)                           | 9 (45.0)           |
|                                                         | Non-AIDS-defining events                   | 2 (15.4)                           | 1 (5.0)            |
|                                                         | Unknown                                    | 2 (15.4)                           | 10 (50.0)          |

Modelo marginal estructural:

- **Clonación** de datos
- **Censurar** si se desvía de su régimen asignado
- **Ponderación de datos:** cálculo de la probabilidad de ser censurado

# Tiempo de inicio de TAR en MCr en países de renta alta



## Interpretación a datos contradictorios con RCT:

- >uso de terapia antifúngica óptima??
- <carga fúngica en LCR y < gravedad clínica al diagnóstico ??
- >monitoreo clínico (control de PIC) ??

**No hay evidencia** que el **inicio temprano** de TAR se asocie a > **mortalidad**

# MCr: recomendaciones

|                              | Guías                             | Tiempo MCr-TAR |
|------------------------------|-----------------------------------|----------------|
| Meningitis por<br>Criptococo | DHHS, EACS, 2024.<br>GeSIDA 2025. | 4 – 6 semanas  |
|                              | IAS 2024                          | *2 – 4 semanas |

## \*Solo si:

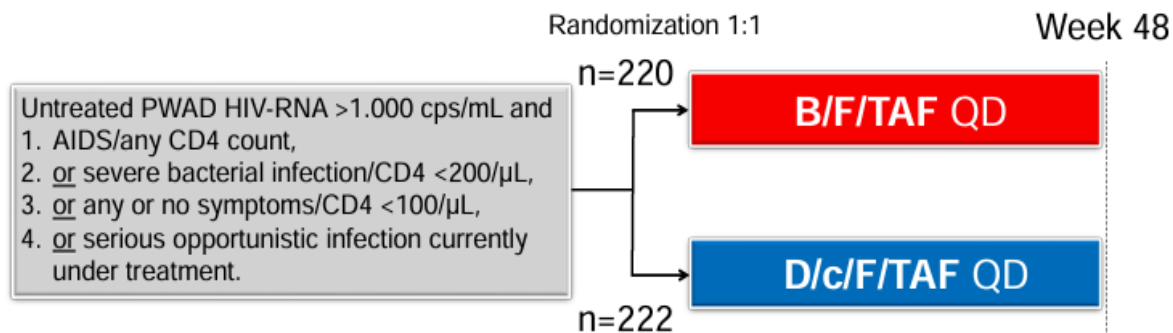
- ✓ Mejoría clínica
- ✓ Cultivo negativo
- ✓ Control de la PIC
- ✓ Puede ser monitorizado

Con que TAR  
iniciar en PT

# Recomendaciones para el inicio de TAR en PVIH naïve

|                            | DHHS                                                                                                                             | EACS                                                                                         | IAS-USA                                                                                                                                                                      | GeSIDA                                      |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>BIC/F/TAF</b>           |                                                                                                                                  |                                                                                              | AI<br>In failed PrEP with TAF/xTC or TDF/xTC                                                                                                                                 |                                             |
| <b>DTG/3TC</b>             | HBsAg negative<br><b>HIV-VL &lt; 500,000 copies/mL</b><br>Must have baseline HIV genotype<br>Not for rapid start (TDR, HBV data) | HBsAg negative<br><b>HIV-VL &lt; 500,000 copies/mL</b><br>Not recommended after PrEP failure | AI<br>HBsAg negative<br><b>HIV-VL &lt; 500,000 copies/mL</b><br><b>Limited data with CD4 &gt; 200 cells</b><br>If 3TC resistance is not present<br>Not for rapid start (TDR) | HBsAg negative<br>Not HIV infection on PrEP |
| <b>DTG/ABC/3TC</b>         | HLA-B*5701 negative<br>HBsAg negative                                                                                            | HLA-B*5701 negative<br>HBsAg negative<br>Cardiovascular risk (ABC)                           | <b>NOT RECOMMENDED</b><br>Concerns with ABC and CVD.<br>HLA-B*5701 negative; ABC HS<br>HBsAg negative                                                                        | HLA-B*5701 negative<br>HBsAg negative       |
| <b>DTG +TFV/XTC</b>        |                                                                                                                                  |                                                                                              | AI<br>In failed PrEP with TAF/xTC or TDF/xTC                                                                                                                                 |                                             |
| <b>DRVc or r + TAF/FTC</b> | If CAB LA as PrEP failure                                                                                                        |                                                                                              | AIIB<br>In failed PrEP with CAB – LA (if cannot wait genotyping test)                                                                                                        |                                             |

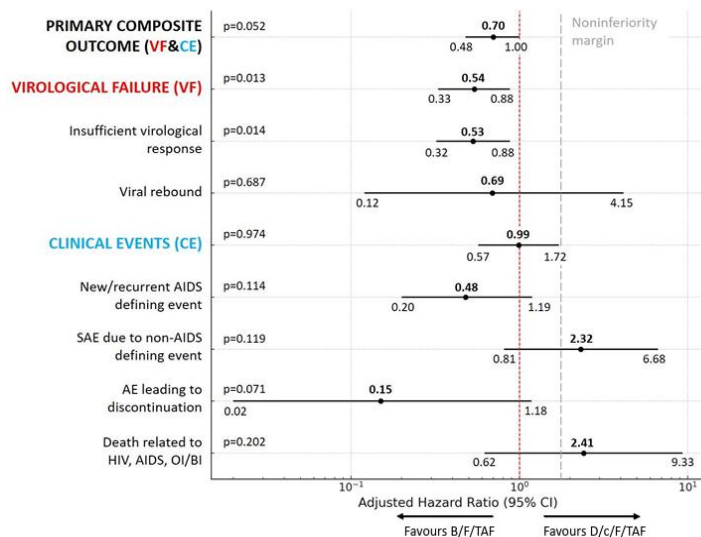
# LAPTOP: BIC/F/TAF vs DRV/c/F/TAF en VIH avanzado



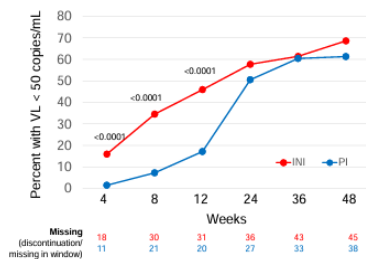
**Primary outcome:** Time to treatment failure, defined as the first occurrence of a composite of specified virological or clinical events,

- Virological events: Insufficient virological response (Wk 12 HIV-1 RNA reduction <1 log<sub>10</sub> copies/mL) or viral rebound (Wk 48 HIV-1 RNA >50 copies/mL)
- Clinical event: Mortality attributed to severe bacterial infection or HIV/AIDS/opportunistic infection, new or recurring AIDS-defining event, serious non-AIDS defining event, clinically relevant AEs, or immune reconstitution inflammatory syndrome necessitating treatment

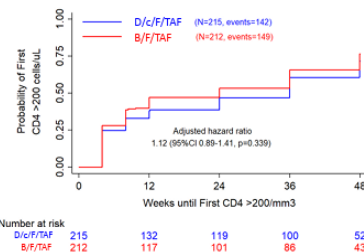
# LAPTOP: BIC/F/TAF vs DRV/c/F/TAF en VIH avanzado



Percent of individuals with VL <50 copies/mL



Kaplan Meier curves for time to reach CD4 >200/mL among participants with CD4 ≤ 200 mL/ at BL

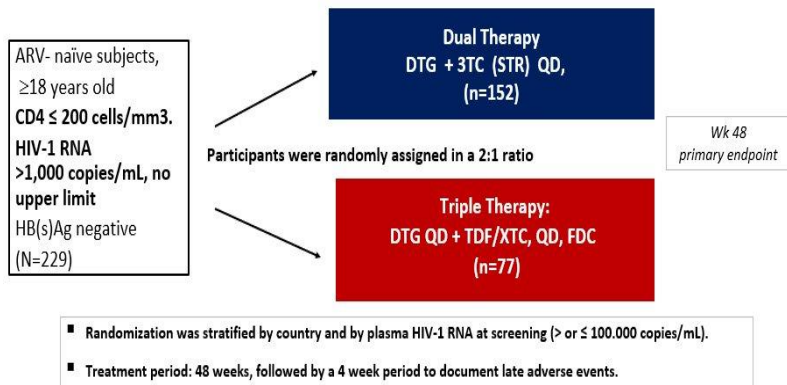


|                                   | B/F/TAF<br>(220) | D/c/F/TAF<br>(222) | Adjusted<br>Incidence rate<br>ratio (IRR) | P-value |
|-----------------------------------|------------------|--------------------|-------------------------------------------|---------|
| <b>Any Adverse Event Grade ≥2</b> |                  |                    |                                           |         |
| Number of events                  | 435              | 548                |                                           |         |
| Incidence rate per 100 p-y        | 220.5            | 264.7              | 0.82 (0.73-0.93)                          | 0.0024  |
| <b>Drug Related Grade ≥2 AEs</b>  |                  |                    |                                           |         |
| Number of events                  | 27               | 45                 |                                           |         |
| Incidence rate per 100 p-y        | 13.7             | 21.7               | 0.61 (0.38-0.98)                          | 0.0431  |
| <b>Drug Related Grade 3-4 AEs</b> |                  |                    |                                           |         |
| Number of events                  | 5                | 5                  |                                           |         |
| Incidence rate per 100 p-y        | 2.5              | 2.4                | 0.99 (0.29-3.44)                          | 0.9931  |

**BIC/F/TAF was non-inferior to DRV/C/F/TAF in terms of time to treatment failure and was associated with improved safety**

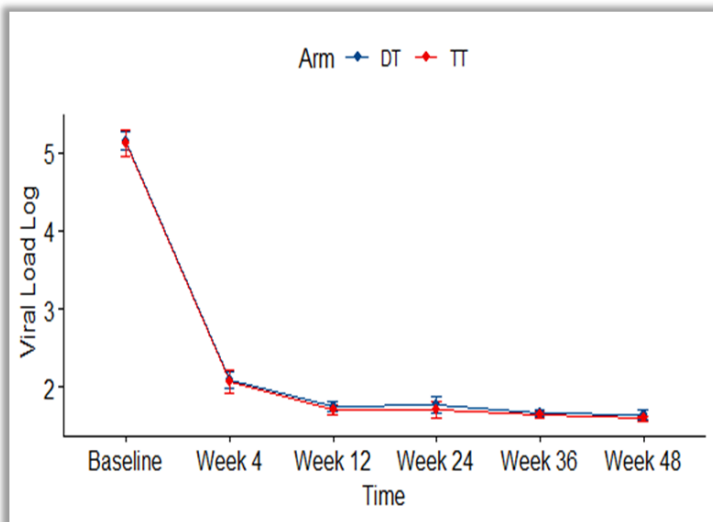
# DOLCE. Eficacia y seguridad de DTG/3TC con CD4+<200/mm3

✓ Phase IV, exploratory, open-label, multicenter study including naïve PLWHIV in 11 sites in Argentina and Brazil

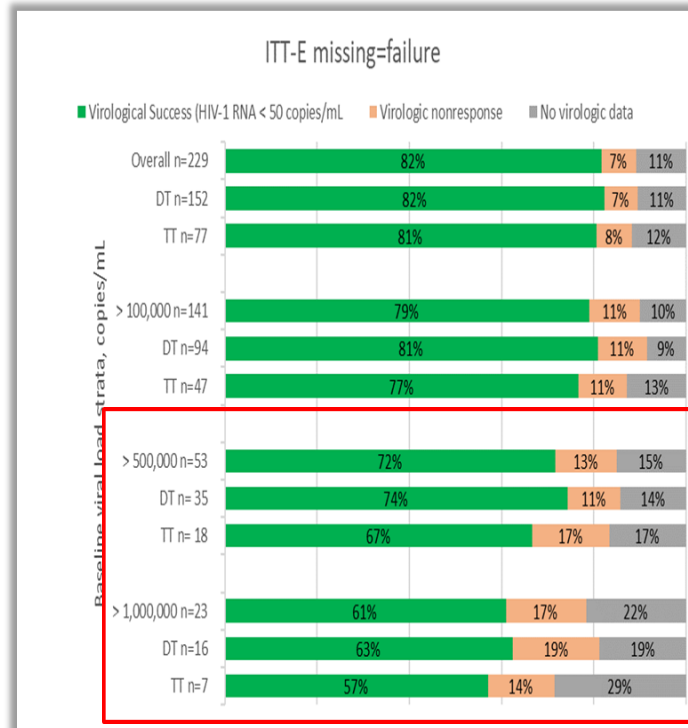


| Characteristic                                                                                                                                                                                                                   | DTG/3TC<br>(n = 153)                                                                              | DTG + XTC/TDF<br>(n = 77)                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CDC stage, n (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>Category A</li> <li>Category B</li> <li><b>Category C</b></li> </ul>                                                                                                     | 53 (34.6)<br>52 (34.0)<br><b>48 (31.4)</b>                                                        | 27 (35.1)<br>23 (29.9)<br><b>27 (35.1)</b>                                                      |
| CD4+ cell count, median cells/mL (IQR) <ul style="list-style-type: none"> <li>Median % (IQR)</li> <li><b>≤100 cells/mL, n (%)</b></li> </ul>                                                                                     | 109 (48.8-177)<br>8 (4-12)<br><b>69 (45.4)</b>                                                    | 128 (58.5-200)<br>10 (4.1-13)<br><b>29 (39.2)</b>                                               |
| HIV-1 RNA, median c/mL (IQR) <ul style="list-style-type: none"> <li>Median log<sub>10</sub> (IQR)</li> <li><b>&gt;100,000 c/mL, n (%)</b></li> <li><b>≥500,000 c/mL, n (%)</b></li> <li><b>≥1,000,000 c/mL, n (%)</b></li> </ul> | 180,000 (57,309-468,691)<br>5 (4.8-6)<br><b>94 (61.4)</b><br><b>35 (22.9)</b><br><b>16 (10.5)</b> | 137,084 (43,901-419,628)<br>5 (4.6-6)<br><b>47 (61.0)</b><br><b>18 (23.4)</b><br><b>7 (9.1)</b> |
| Viral subtype, n (%) <ul style="list-style-type: none"> <li>B</li> <li>BF</li> <li>Other</li> </ul>                                                                                                                              | 92 (60.5)<br>44 (28.9)<br>13 (8.5)                                                                | 51 (68.0)<br>18 (24.0)<br>4 (5.3)                                                               |

# DOLCE. Eficacia y seguridad de DTG/3TC con CD4<200/mm3 y CV >500.000cop/ml



Rápida caída de la CV, con resultados observables desde la semana 4<sup>1</sup>



# Co-infección HIV/TB

- Interacciones con Rifampicina
- DTG 50 mg BID y mantener por dos semanas luego de stop rifampicina (1)
- EFV 600mg/dia. Eventos adversos SNC
- RAL 400 o 800 mg BID (2)

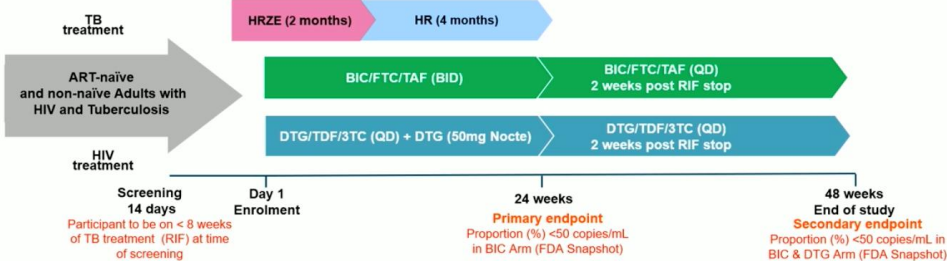
1- Dooley K. et al, INSPIRING. CID 2020.

2- Grinsztejn B. et al. REFLATE TB, Lancet ID 2014.

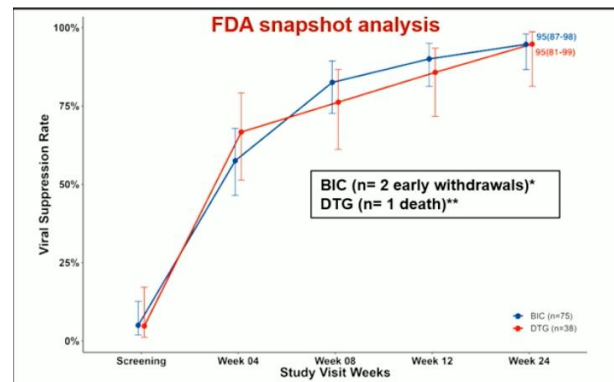
# INSIGHT study: BIC/f/TAF BID con RIF

## INSIGHT Study Design

Phase IIb open-label, non-comparative, randomized-controlled trial



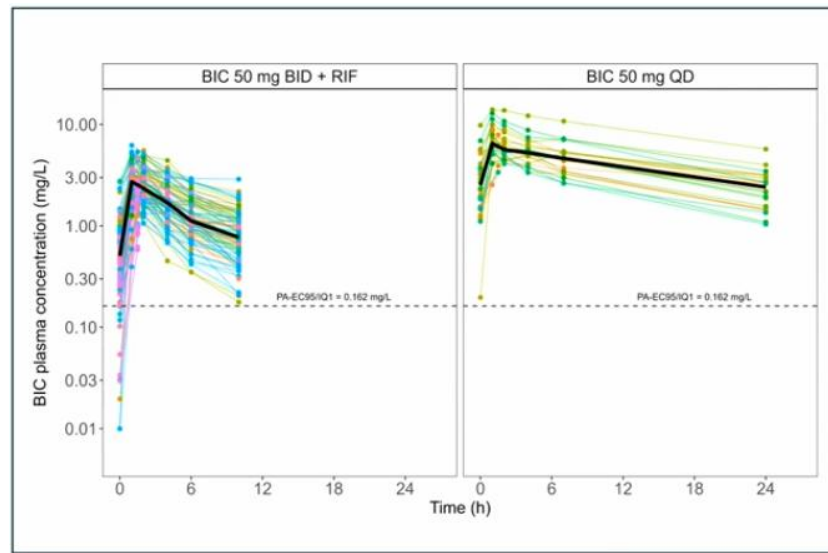
n=122; 2:1  
BIC n=80; DTG n=42



95% de supresión virológica por rama

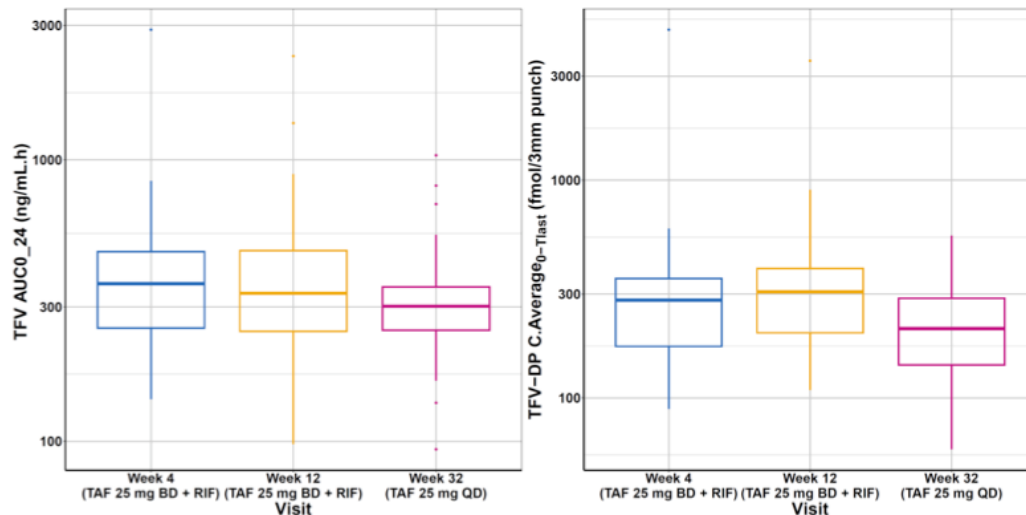
# INSIGHT study Bictegravir PK data

| BIC 50 mg BID + RIF                 |              |
|-------------------------------------|--------------|
| BIC <sub>trough</sub><br>Mg/L (CV%) | 0,397 (73,4) |
| BIC 50 mg QD without RIF            |              |
| BIC <sub>trough</sub><br>Mg/L (CV%) | 2,29 (45,1)  |



Bajas BIC<sub>trough</sub> en general  
Algunas concentraciones bajo el límite de detección (adherencia)

# TAF BID con RIF: subestudio INSIGHT

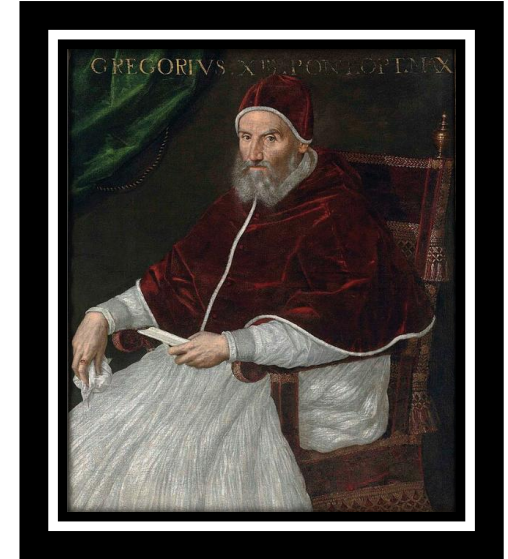


TFV AUC y TFV-DP  $C_{avg}$  de **TAF BID**  
+ RIF (week 4 y 12) y **TAF QD sin RIF**  
(week 32)

- **Concentraciones** intracelulares TFV-DP **similar** a las alcanzadas con TAF QD
- 95 % de supresión virológica a week 24

# Reflexiones

- En contexto de IO:
  - Demorar el inicio en meningitis TB y Criptococo
  - Tener en cuenta no solo el **“calendario gregoriano”**, si no también parámetros clínicos y escenario de trabajo
- En PT, iniciar con 3DR o 2DR (sin VHB)
- Ajuste de dosis con RIF





# GRACIAS!

Email: [ssabato@lluaita.org](mailto:ssabato@lluaita.org)