

De toekomst van HIV-behandeling: Van langwerkende medicatie tot genezing?

ERIC FLORENCE
ITG



Overzicht

■ Uitgebreide introductie

Korte overzicht van:

- Klinisch verloop van HIV infectie
- Epidemiologie van hiv infectie in België/ Antwerpen
- Transmissie risico
- Levensverwachting en hiv infectie
- Huidige behandeling van hiv infectie

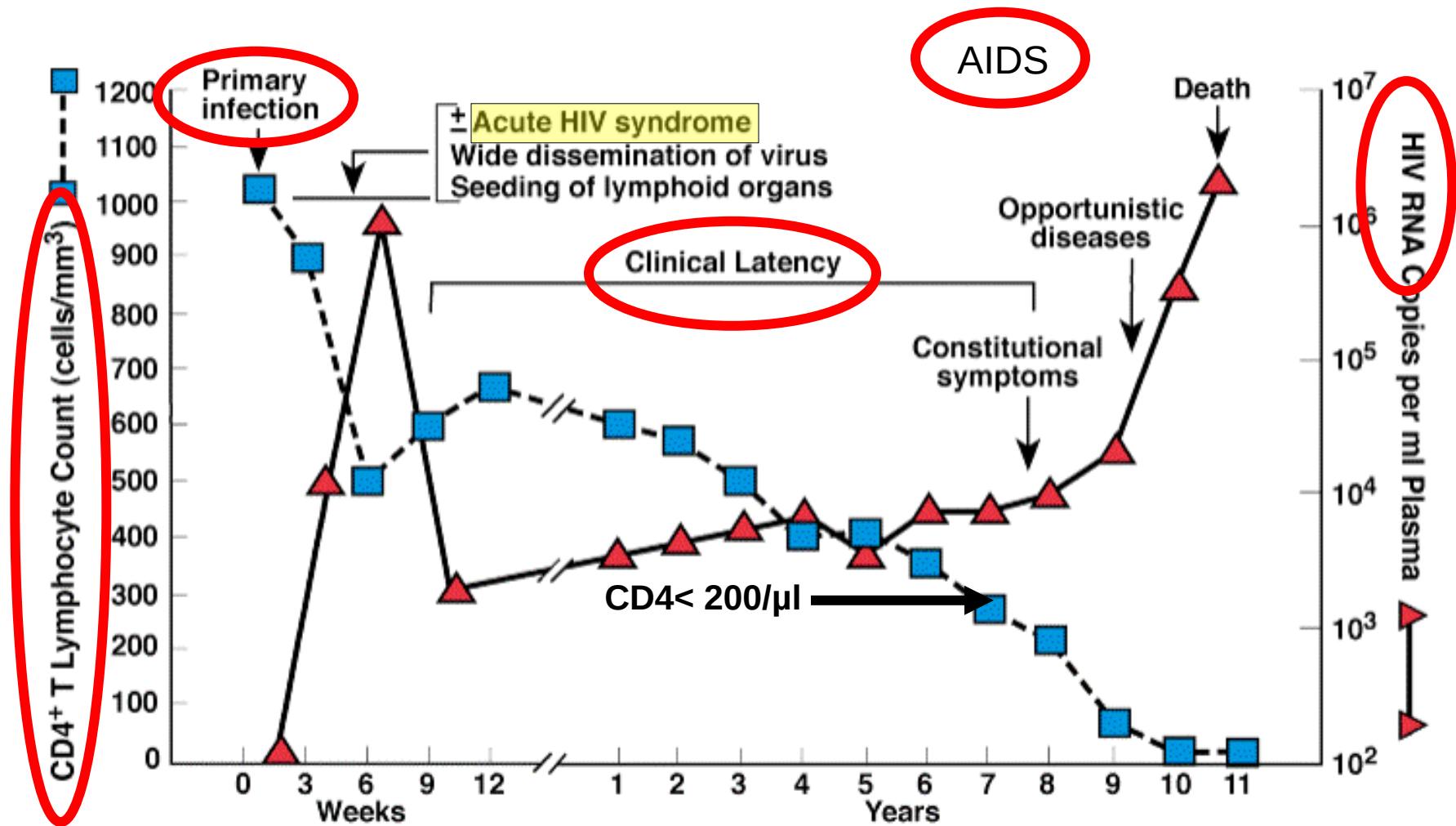
■ Toekomst van de behandeling van hiv infectie

■ Inleiding tot hiv cure

■ Besluit

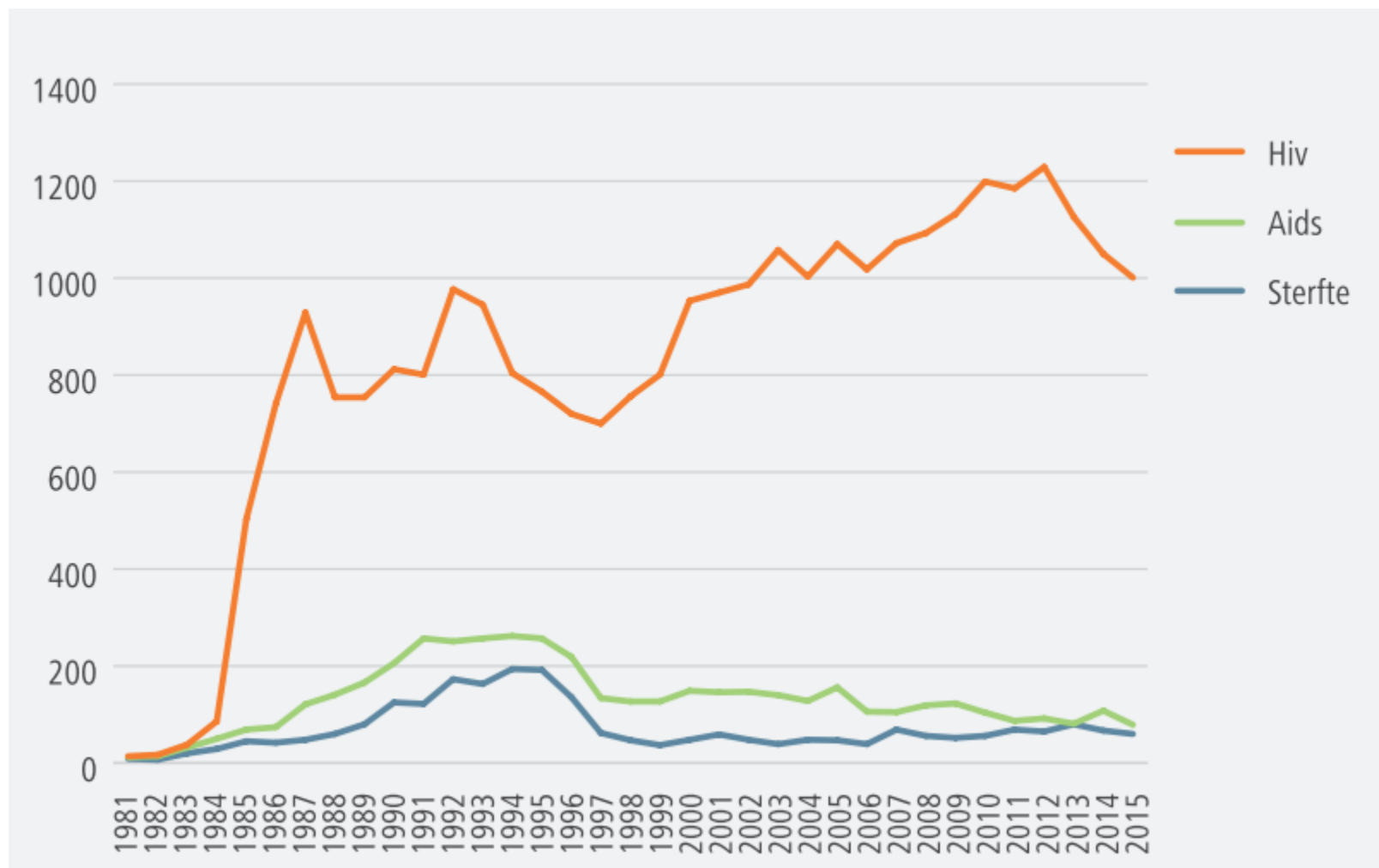


Klinisch verloop van HIV infectie



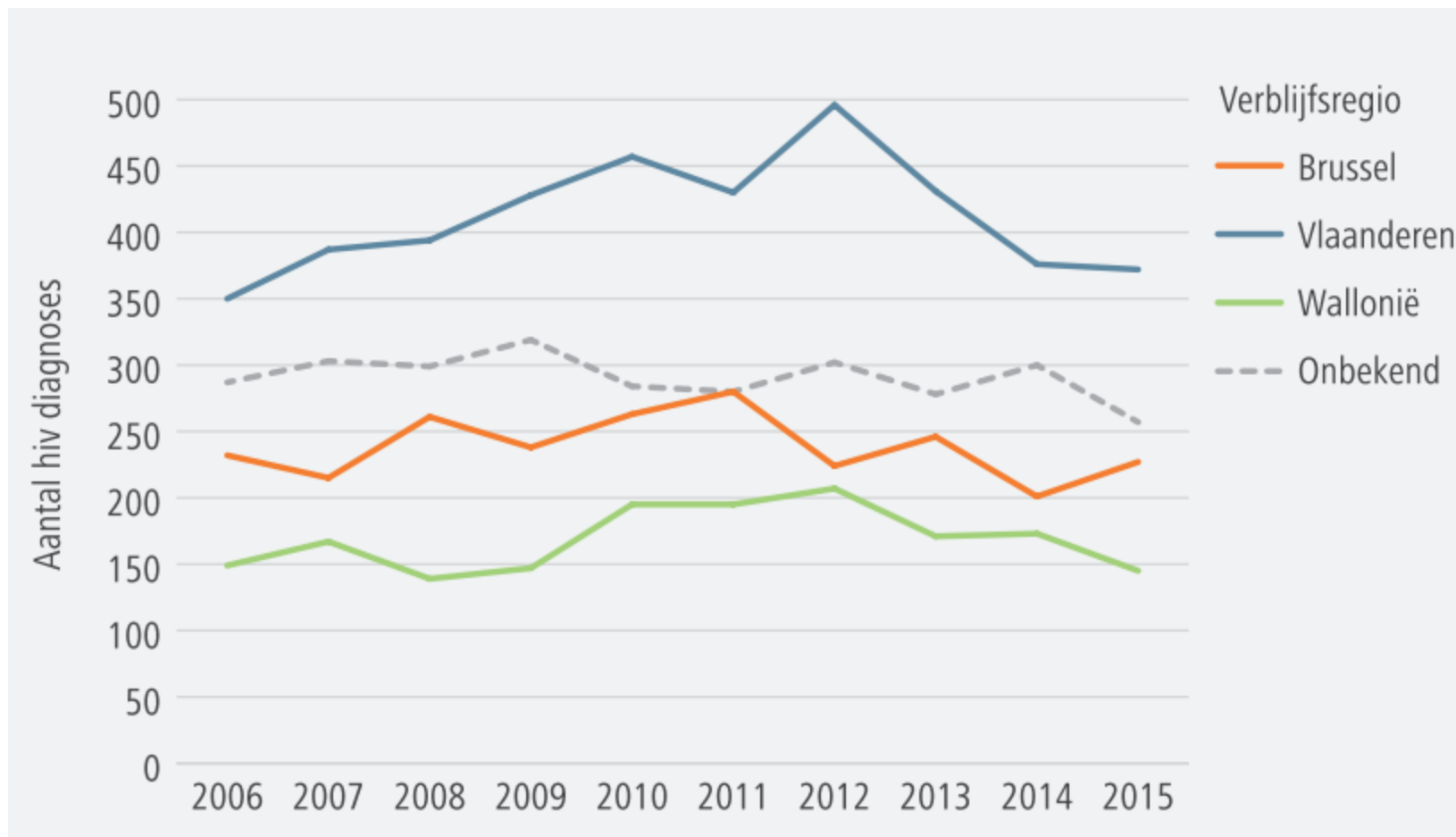
Modified From: Fauci, A.S., et al, *Ann. Intern. Med.*, 124:654, 1996

HIV incidentie in België



Bron: "Epidemiologie van AIDS en HIV-infectie in België, toestand op 31 december 2015" – WIV

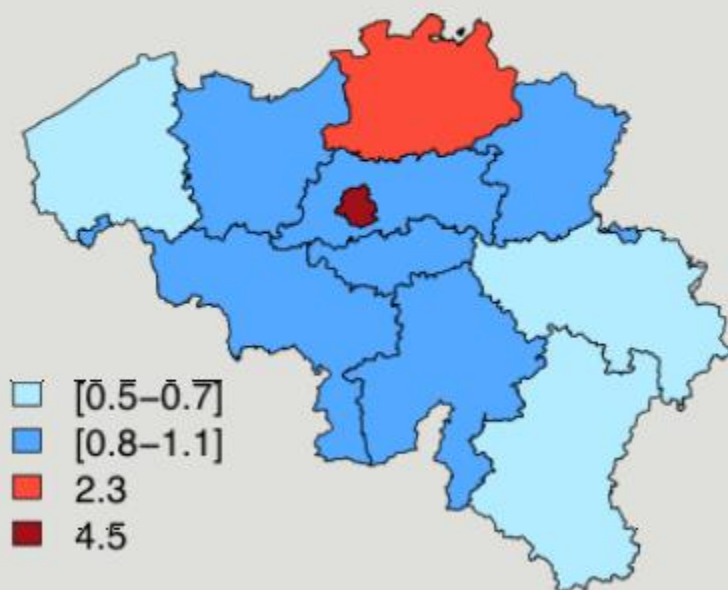
HIV incidentie in België



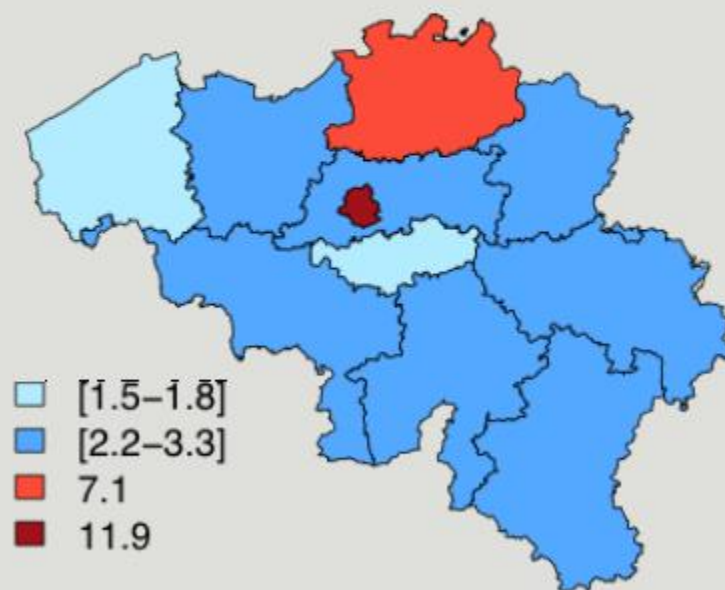
Bron: "Epidemiologie van AIDS en HIV-infectie in België, toestand op 31 december 2015" – WIV

HIV incidentie & “hidden epidemic”

A. HIV incidence rate per 10000 inhabitants in 2015

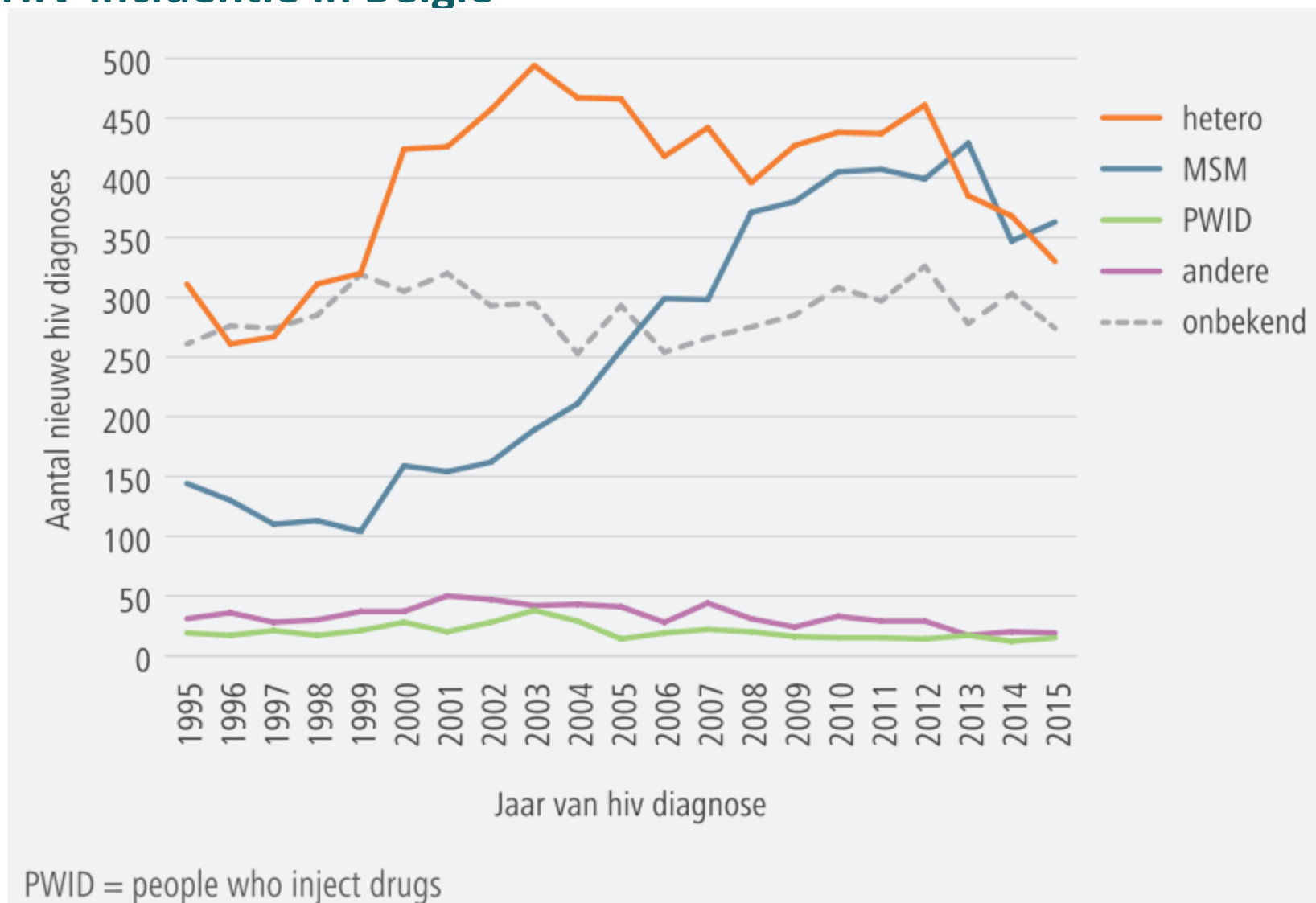


B. Undiagnosed HIV infection rate per 10000 inhabitants in 2015



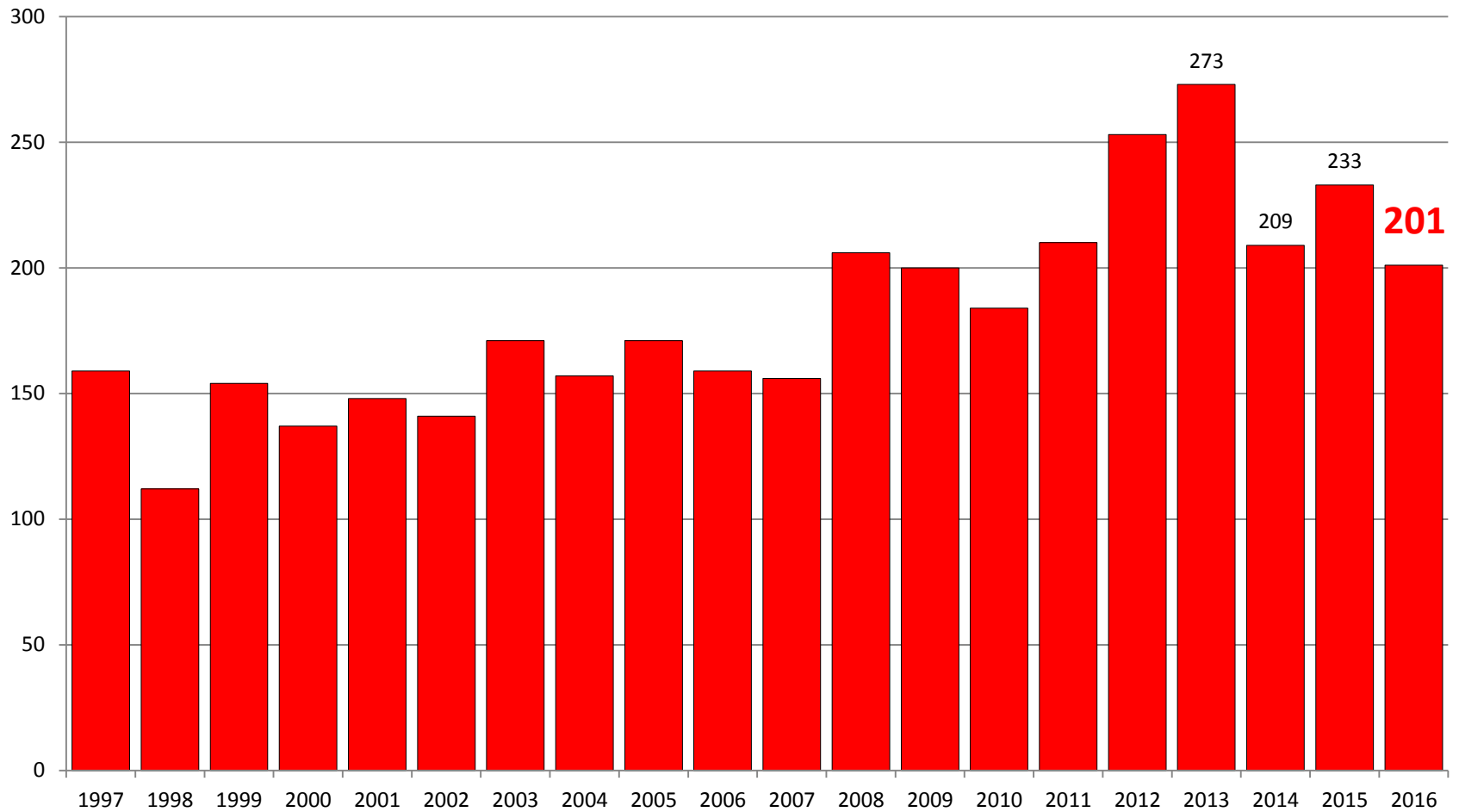
Bron: Hermetic Study. IAS, Paris 2017. Poster TUPEC0740

HIV incidentie in België



Bron: "Epidemiologie van AIDS en HIV-infectie in België, toestand op 31 december 2015" – WIV

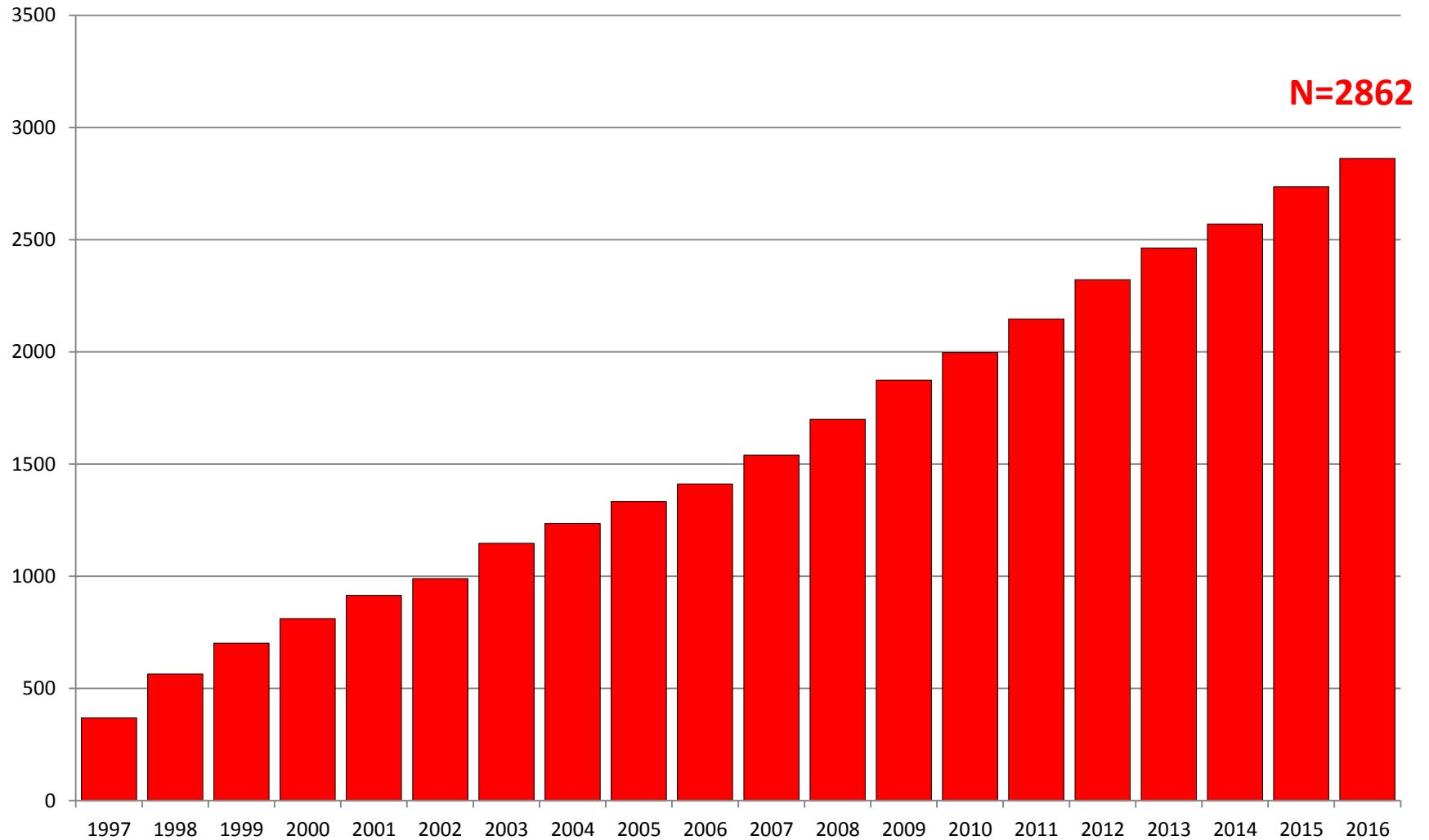
Nieuwe hiv+ patiënten op het ITM



Bron: Data cohorte ITG



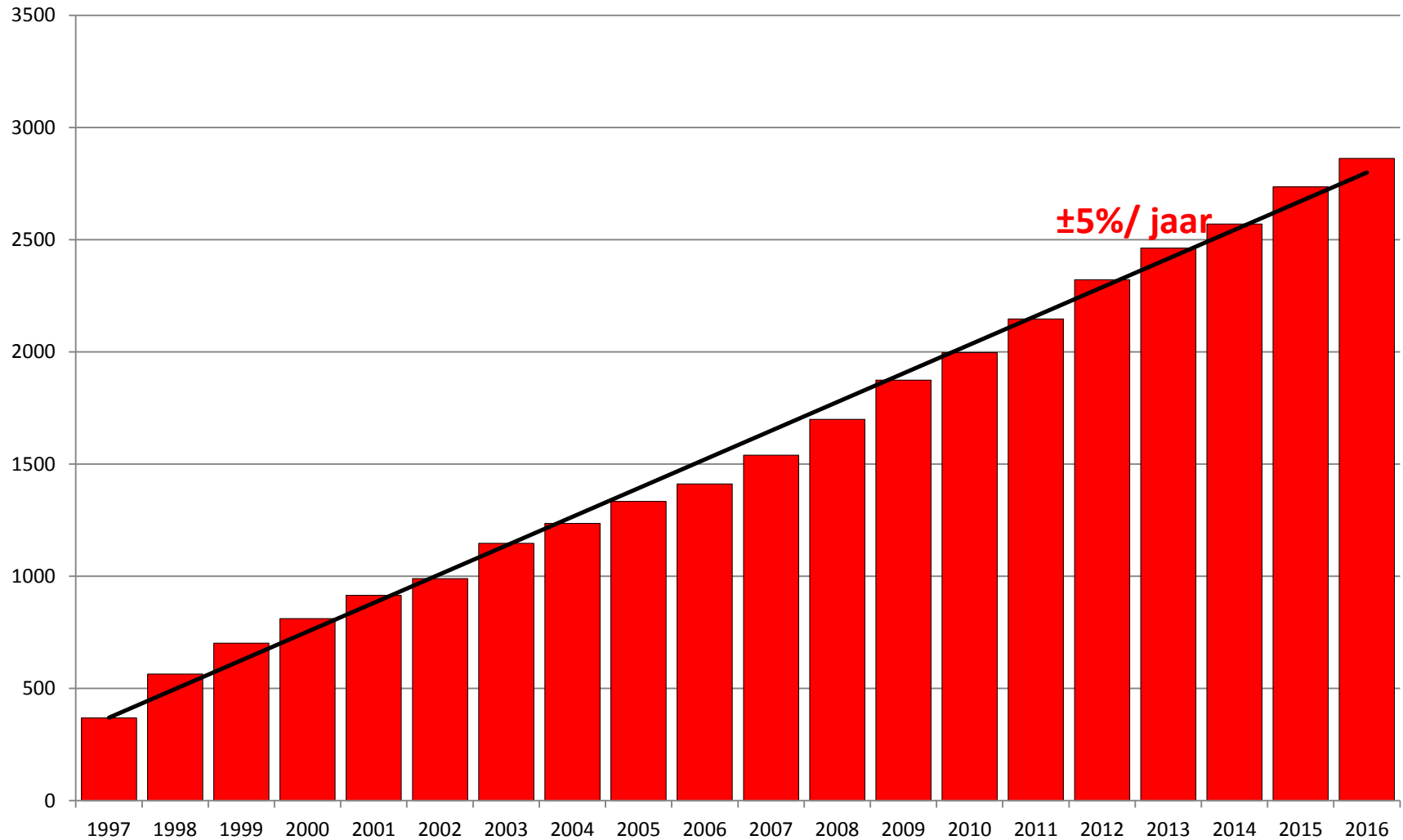
Aantal patiënten in opvolging op het ITG



Bron: Data cohorte ITG

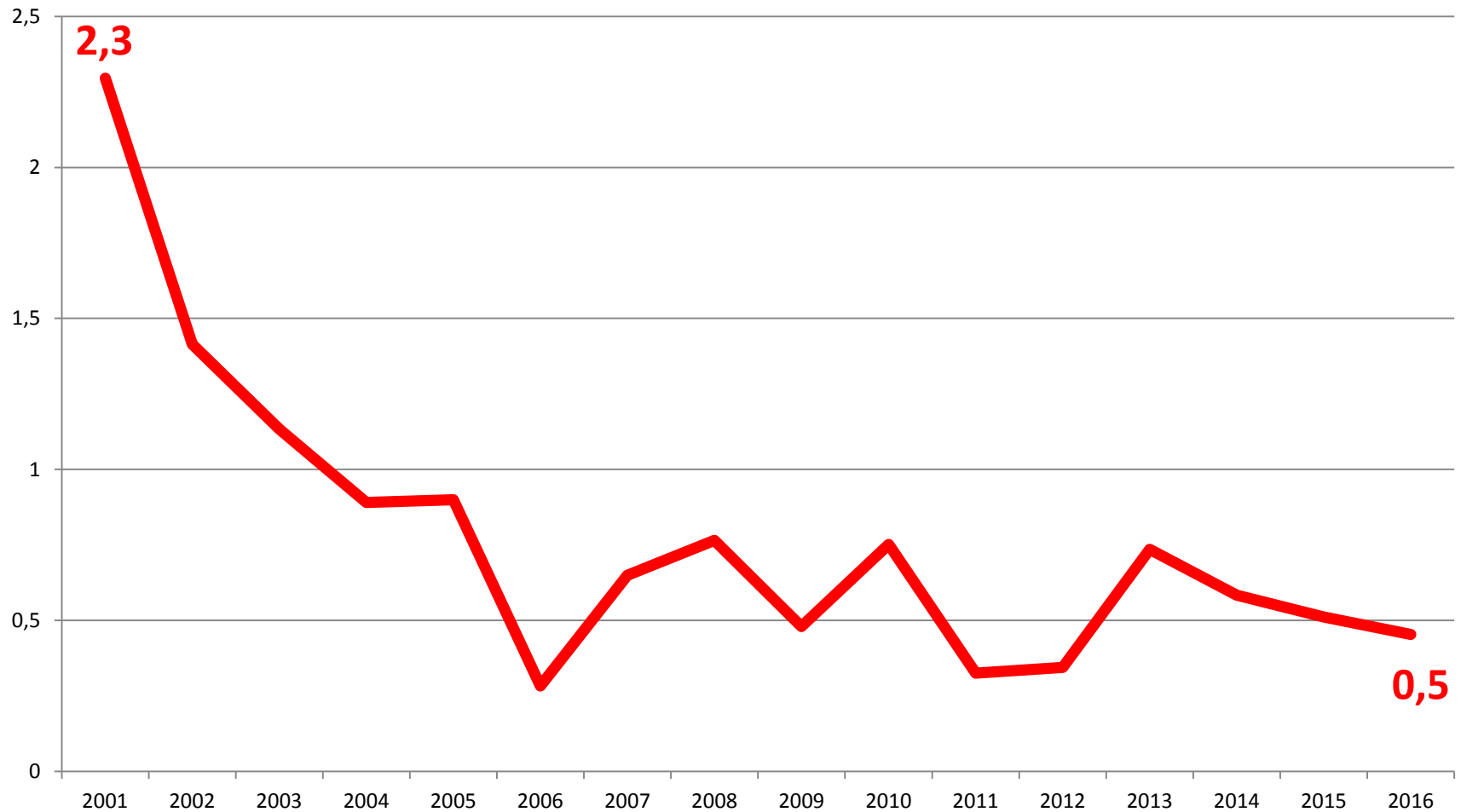


Aantal patiënten in opvolging op het ITG



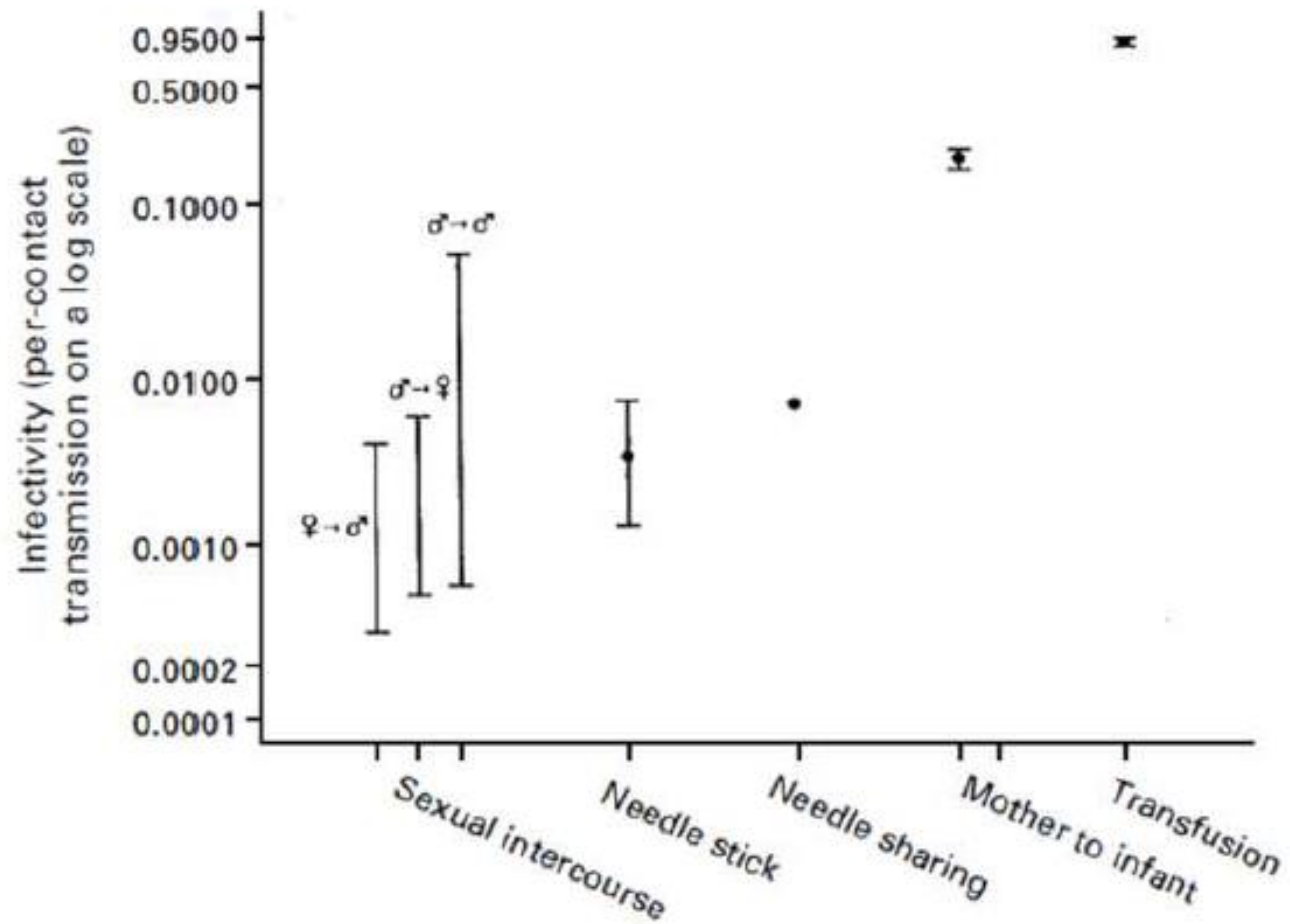
Bron: Data cohorte ITG

HIV en levensverwachtingen: sterfte op het ITG(/100pts/y)



Bron: Data cohorte ITG

Risico van transmissie



Bron: Royce RA, NEJM 1997

Risico van transmissie

■ Is dit nog steeds actueel?

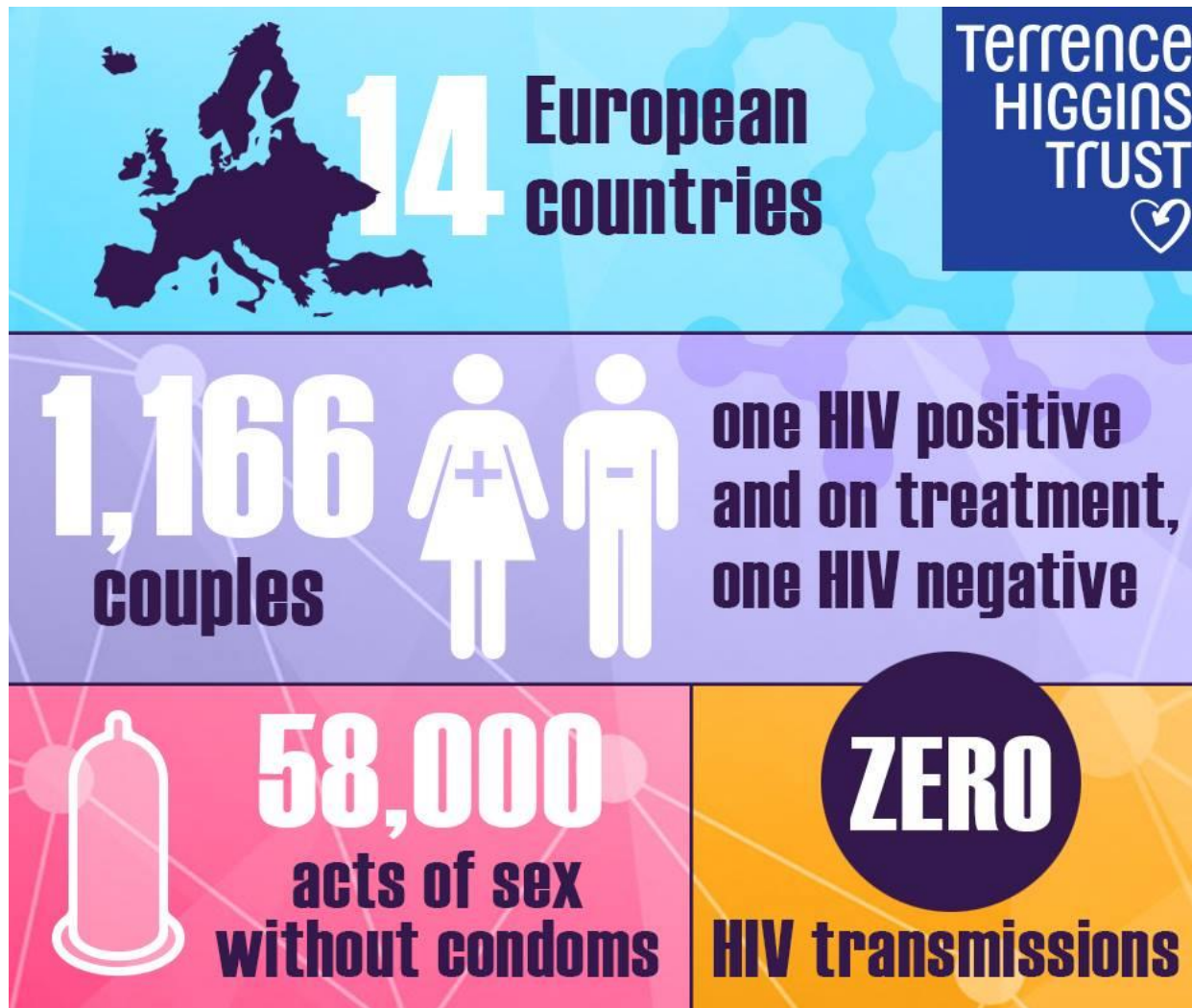
→ Invloed van antivirale behandeling?

Risico van transmissie

- Wat is dan de risico van transmissie bij patiënten onder behandeling?



Partner study



Bron: <http://hivmodernizationmovement.org/partner/>

Risico van transmissie

- Wat is dan de risico van transmissie bij patiënten onder behandeling?
- Partner study¹
- “Opposite Attract” study²

Bron: 1. Rodger AJ, JAMA 2016. 2. Grulich A. IAS 2017, Abstract 5469



Risico van transmissie

A graphic with a green and teal geometric background. On the left, the text 'U=U' is written in large white letters. Below it, 'UNDETECTABLE' is written above an equals sign, which is above 'UNTRANSMITTABLE'. On the right, a white box contains the IAS logo (I, A, S with a red ribbon). To the right of the box, the text 'A PERSON LIVING WITH HIV WHO HAS AN UNDETECTABLE VIRAL LOAD DOES NOT TRANSMIT THE VIRUS TO THEIR PARTNERS.' is written in white. At the bottom, a line of small white text reads: 'The International AIDS Society is proud to endorse the U=U consensus statement of the Prevention Access Campaign.'

U=U

**UNDETECTABLE
=
UNTRANSMITTABLE**

IAS

A PERSON LIVING WITH HIV
WHO HAS AN UNDETECTABLE
VIRAL LOAD DOES NOT
TRANSMIT THE VIRUS TO THEIR
PARTNERS.

The International AIDS Society is proud to endorse the U=U consensus statement of the Prevention Access Campaign.

Risico van transmissie

■ Advies 8902 van de Hoge Gezondheidsraad (juni 2013):

“Advies van de HGR betreffende de algemene richtsnoeren in verband met het gebruik van condoom bij HIV-serodiscordante partners die een antiretrovirale behandeling volgen”.

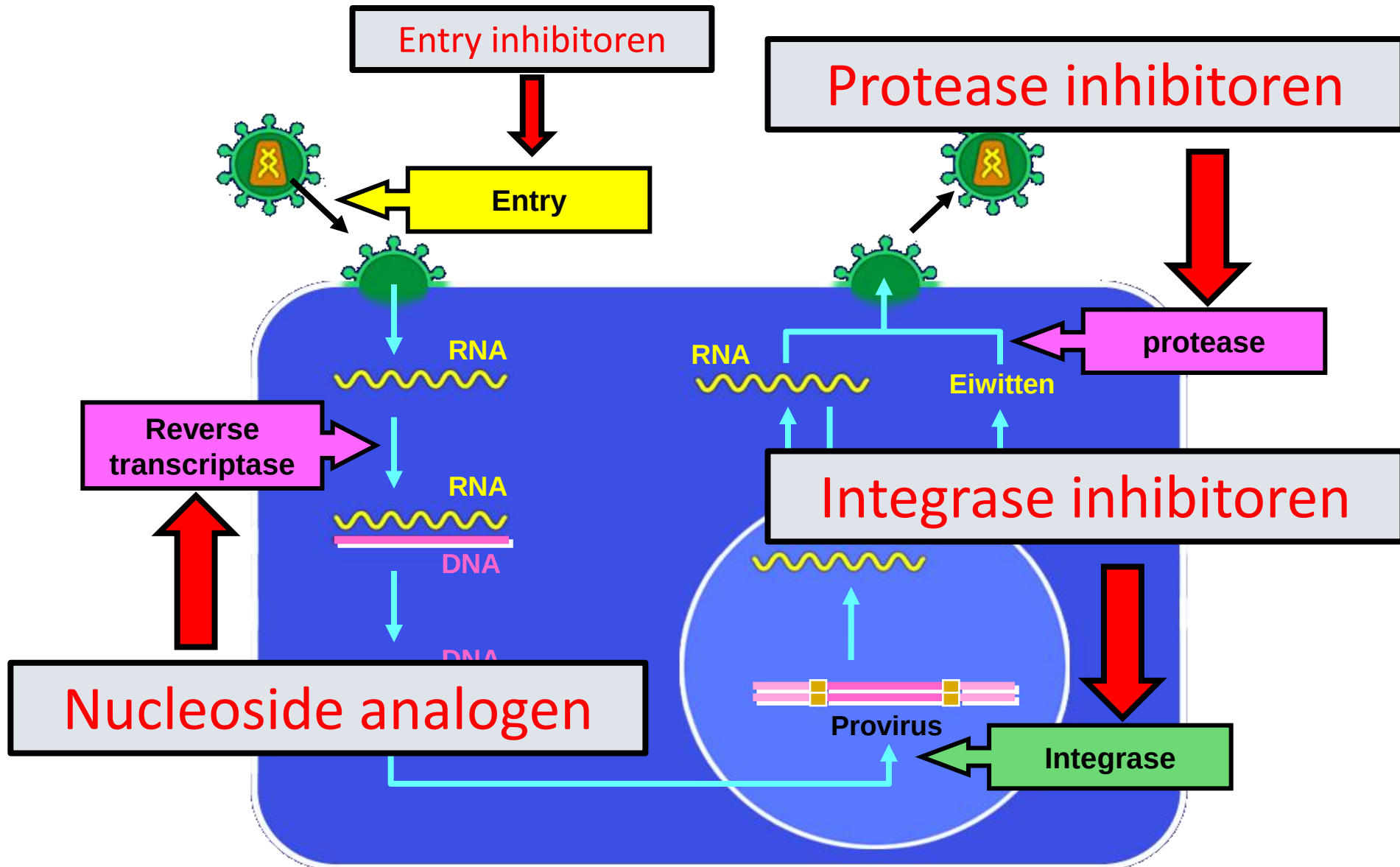
<https://www.health.belgium.be/nl/hoge-gezondheidsraad>



- Dalende incidentie
- Daling van mortaliteit
- Vermindering van transmissie

→ Gevolg van het gebruik van zeer doeltreffend antivirale behandeling

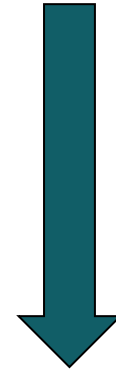
Levenscyclus van HIV



Huidige antivirale behandeling: cART

Nog steeds de “goede oude” tritherapie

Backbone van 2 nucleosides analogen + Derde medicatie



Integrase Inhibitors (elvitegravir & dolutegravir)
Protease Inhibitors (boosted darunavir)
Non nucleoside analogue (rilpivirine)

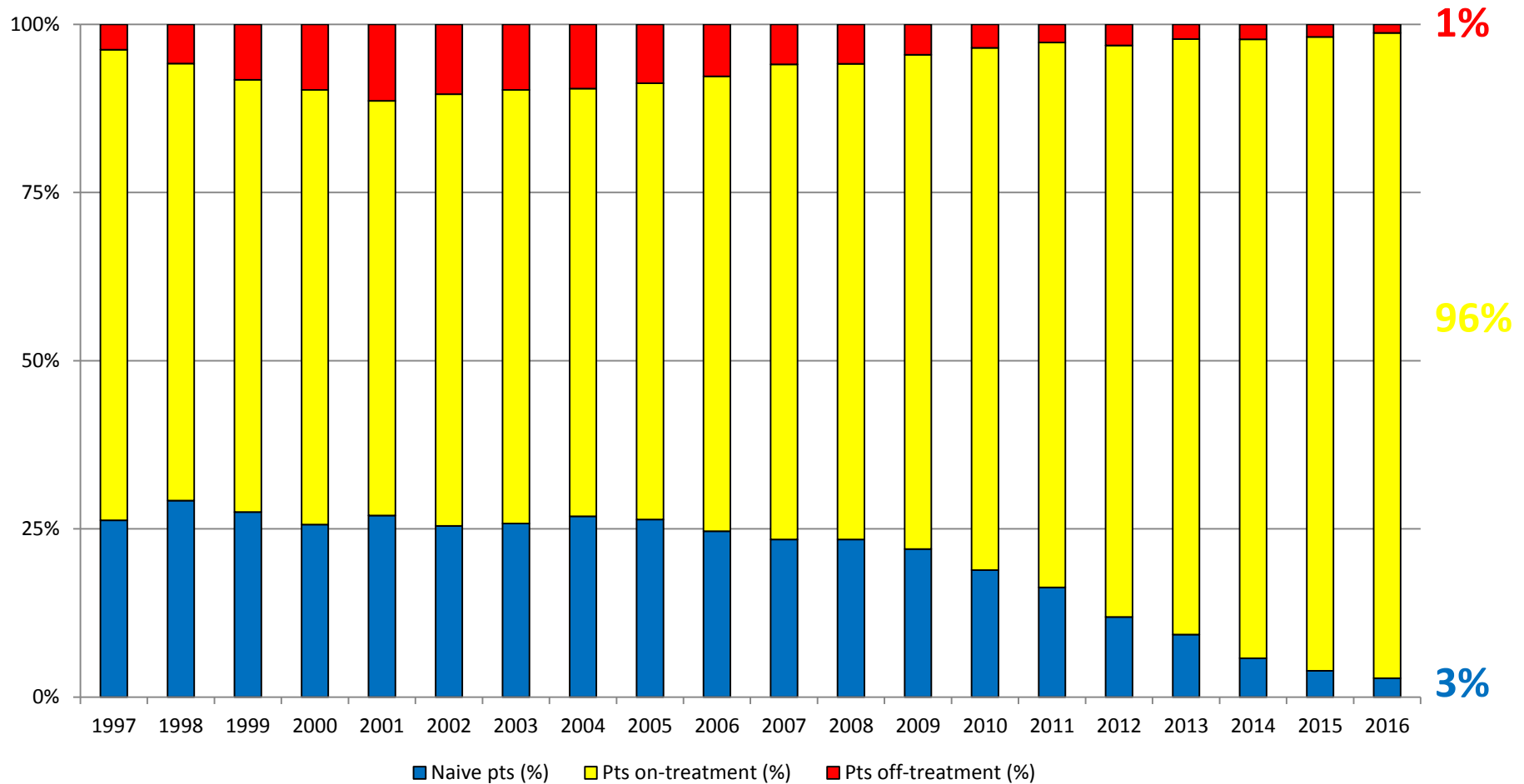
Huidige antivirale behandeling: cART

Nog steeds de “goede oude” tritherapie

- Iedereen op behandeling



Antivirale Behandeling op het ITG



Bron: Data cohorte ITG



Huidige antivirale behandeling: cART

Nog steeds de “goede oude” tritherapie

- Iedereen op behandeling
- Hoe vroeger, hoe beter.

Huidige antivirale behandeling: cART

Nog steeds de “goede oude” tritherapie

- Iedereen op behandeling
- Hoe vroeger, hoe beter.
- Voorkeur voor STR¹

1. STR: Single Tablet Regimen

Huidige antivirale behandeling: cART

Nog steeds de “goede oude” tritherapie

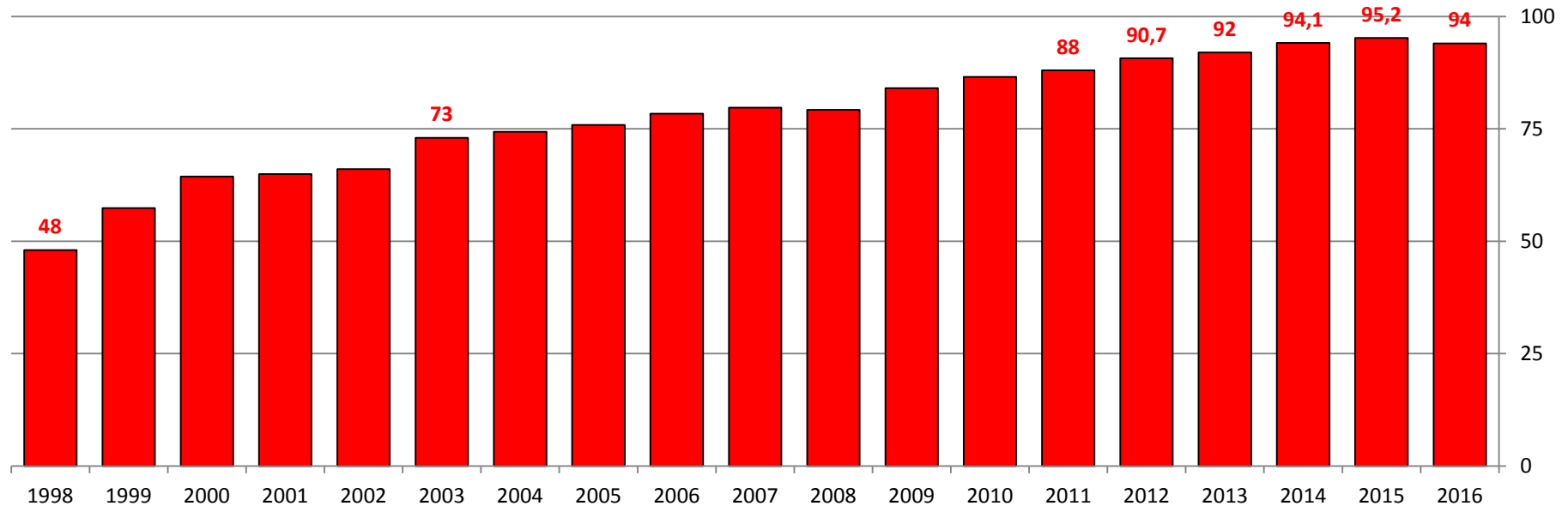
- Iedereen op behandeling
- Hoe vroeger, hoe beter.
- Voorkeur voor STR¹
- Fors gebruik van integrase inhibitoren
- Zeer doeltreffende behandeling

1. STR: Single Tablet Regimen



Doeltreffendheid van de antivirale behandeling

Aantal patiënten (%) onder behandeling met ondetecteerbare virale lading



Bron: Data cohorte ITG



Waarom hebben we nieuwe behandelingen nodig?



Waarom hebben we nieuwe behandelingen nodig?

HIV is een chronische en ongeneesbare aandoening



Waarom hebben we nieuwe behandelingen nodig?

HIV is een chronische en ongeneesbare aandoening

- Levenslange behandeling (impact op therapietrouw, kost etc..)
- Nevenwerkingen op korte & lange termijn
- Medicamenteuze interactie
- Resistentie aan antivirale drugs
- HIV veroorzaakt ook immuunactivatie (“inflammatoire ziekte”)
- Geen vaccin
- Psycho-sociaal impact (stigma, psychologische lijden...)



Wat zijn de mogelijkheden tot verbetering?

- Optimaliseren van de huidige medicaties
- Ontwikkelen van nieuwe producten binnen bestaande klassen
- Nieuwe behandelingstargets
- Nieuwe behandelingsstrategieën



1. Optimalisatie van huidige medicaties

- Tenofovir alafenamide [op de markt]
- Raltegravir QD [FDA approved]



2. Nieuwe producten van bestaande klassen

- Bictegravir (integrase inhibitor) [Faze III]
- Doravirine (Niet nucleoside analoog) [Faze III]

3. Nieuwe klassen van medicatie (nieuwe targets)

- Attachment inhibitoren (Fostemsavir, Faze III)
- Fusion inhibitoren (Albuvirtide; Faze III)
- Maturatie inhibitoren
- Capside inhibitoren

→ Veelal pre-ontwikkeling.

→ Grote kans op falen.

4. Nieuwe strategieën

4. Nieuwe strategieën

- Generische middelen

4. Nieuwe strategieën

- Generische middelen
- “Same day start”

4. Nieuwe strategieën

- Generische middelen
- “Same day start”
- Nieuwe combinaties



Nieuwe combinaties

Alternatieven bieden aan klassieke tritherapie

- Darunavir/cobicistat/Tenofovir/Emtricitabine (Faze III)
- Dolutegravir/lamivudine (Faze III)
- Dolutegravir/rilpivirine (Faze III)

4. Nieuwe strategieën

- Generische middelen
- “Same day start”
- Nieuwe combinaties
- Langwerkende molecules

Langwerkende molecules

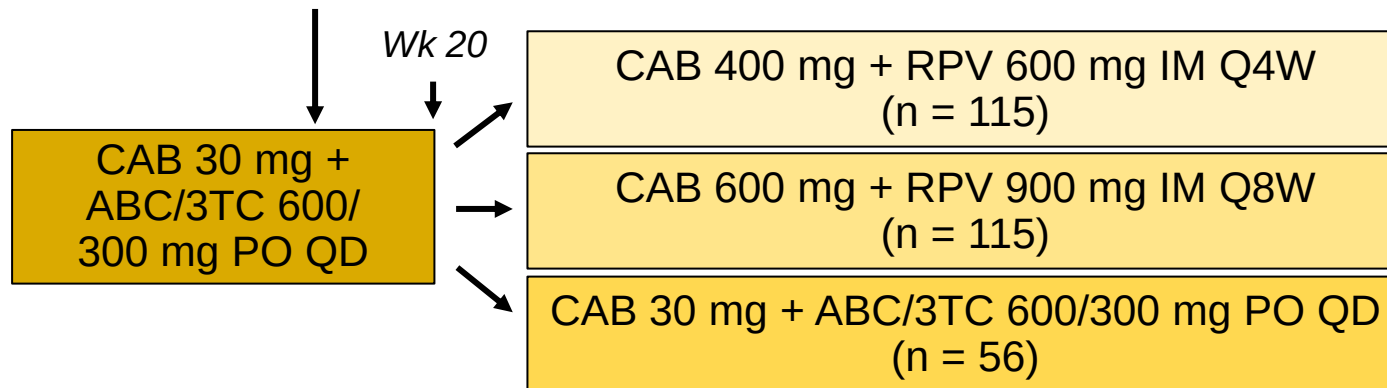
Cabotegravir + Rilpivirine (Faze III)

LATTE-2 Study

Induction Phase

Maintenance Phase

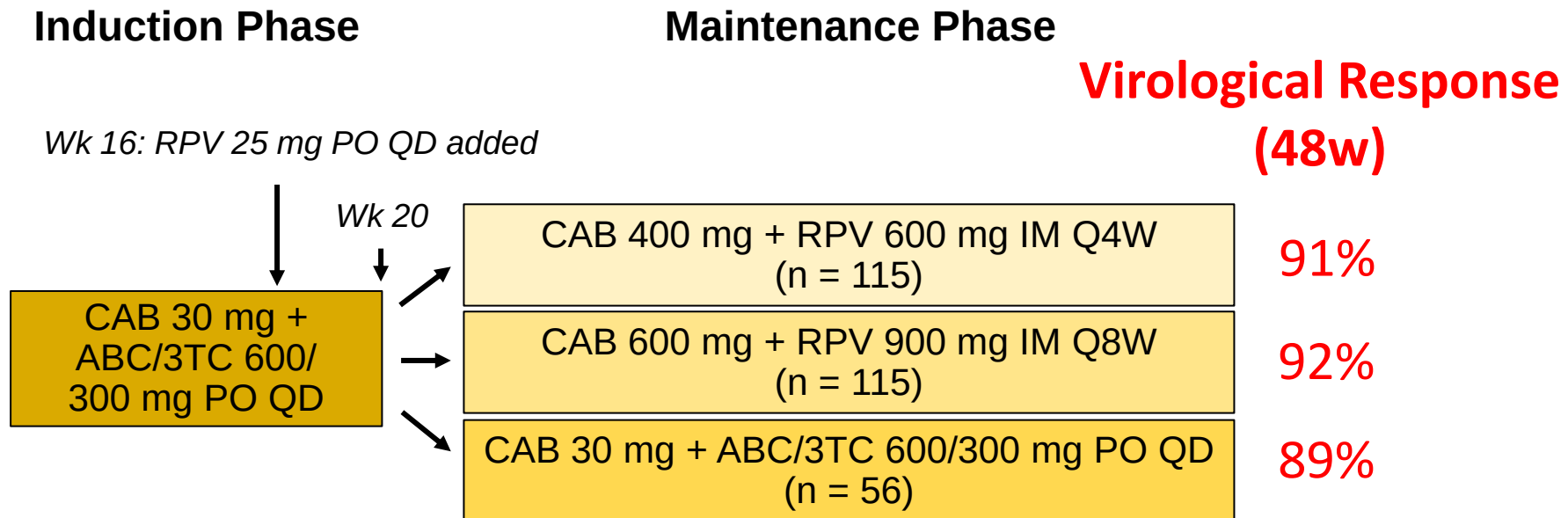
Wk 16: RPV 25 mg PO QD added



Langwerkende molecules

Cabotegravir + Rilpivirine (Faze III)

LATTE-2 Study



4. Nieuwe strategieën

- Generische middelen
- “Same day start”
- Nieuwe combinaties
- Langwerkende molecules
- Neutraliserende antistoffen

Neutraliserende antistoffen

- **VCR01**: target CD4 receptor. Slight delay in viral rebound after treatment interruption¹
- **Ibalizumab**: target CD4 receptor. Some effect in highly experienced patients²
- **Pro-140**: target CCR5 receptor. Some effect in monotherapy³

1. Bar K et al. , CROI 2016. Abstract 32LB. 2. Lewis S. CROI 2017, abstract 449LB. 3. Lalezari J. CROI 2017, abstract 437



Neutraliserende antistoffen

■ Voordelen

- Andere werking tov antivirale medic.
- Vernietigt hiv geïnfecteerde cellen
- Veilig
- Langwerkend

■ Nadelen

- Alleen injecteerbaar
- Resistentie
- Weinige industriële interesse.

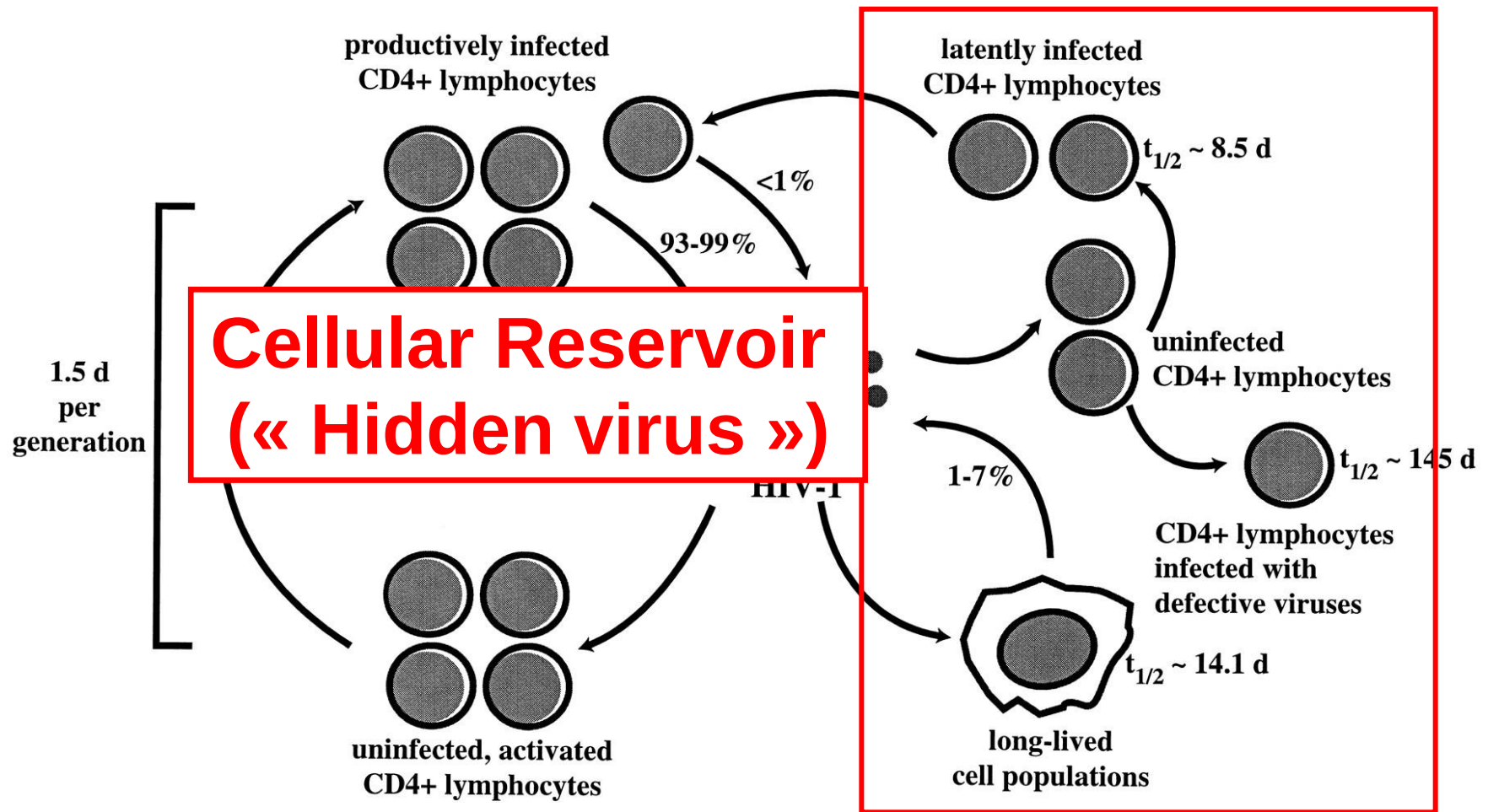
4. Nieuwe strategieën

- Generische middelen
- “Same day start”
- Nieuwe combinaties
- Langwerkende molecules
- Monoclonale antistoffen
- Strategieën om inflammatie te verminderen
(microbioom, interleukin15, Il-21, MTX, antirejectie medicatie)

De ultieme verbetering is uiteraard de genezing van HIV

Waarom kunnen we HIV (nog) niet genezen?

HIV reservoir = oorzaak van persisterende infectie



Ho D. Journ.Clin. Invest. 1999

HIV genezing

“Proof of concept”

■ Berlin patient

« Berlin patient »

Gesundheit - News und Ratgeber [Startseite](#) [Newsletter](#) [RSS](#) [Mobil](#) [iPad](#) [stern.de Blogs](#) [Hefte](#) [Login](#) [Registrieren](#)

 **stern.de** powered by  [Abo & Shop](#) [Tools](#) [Ihr stern.de](#) 

[Politik](#) [Panorama](#) [Sport](#) [Kultur](#) [Wirtschaft](#) [Auto](#) [Gesundheit](#) [Lifestyle](#) [Digital](#) [Wissen](#) [Reise](#) [Video](#) [Fotografie](#)

[Allergie](#) [Diabetes](#) [Erkältung](#) [Ernährung](#) [Haut](#) [Kinderkrankheiten](#) [Kopfschmerz](#) [Rücken](#) [Schlaf](#) [Sexualität](#) [Zähne](#) [Archiv](#)

8. Dezember 2010, 15:30 Uhr Schrift: A A A [Drucken](#) [Versenden](#) [Teilen](#) [Twittern](#) 34 [Empfehlen](#) 551

 **"The Berlin Patient"**

Der Mann, der HIV besiegte

Timothy Ray Brown gilt als der erste Mensch, der vom Aids-Erreger HIV geheilt wurde. Dabei verdankt er seine Rettung einem tragischen Zufall. Im *stern* erzählt er erstmals von seinem schweren Weg.

Google-Anzeige

Makuladegeneration (AMD)
Endlich eine erfolgreiche Therapie! Wirksamkeit durch Studien belegt.
[ris-makula-therapie.de/makula](#)

Jim Humble MMS Original
MMS Natriumchlorit n.Originalrezept MMS stoppt Bakterien,Viren & Pilze
[MMS-nach-Jim-Humble.MMSQuelle.de](#)



Timothy Ray Brown ist 44, US-Bürger und lebt in Berlin. Bei ihm ist das HI-Virus aus dem Körper verschwunden, möglicherweise für immer
© [www.peterrigaud.com](#)

Im November 2008 berichteten Ärzte der Berliner Charité über einen sensationellen Erfolg: Ihnen war es gelungen, das HI-Virus bei einem ihrer Patienten auszumerzen. Dieser Patient, dessen Schicksal unter dem Titel "The Berlin Patient" weltweit für Aussehen sorgte, tritt nun im aktuellen *stern* aus der Anonymität: Timothy Ray Brown, US-Bürger und 44 Jahre alt, erzählt zum ersten Mal

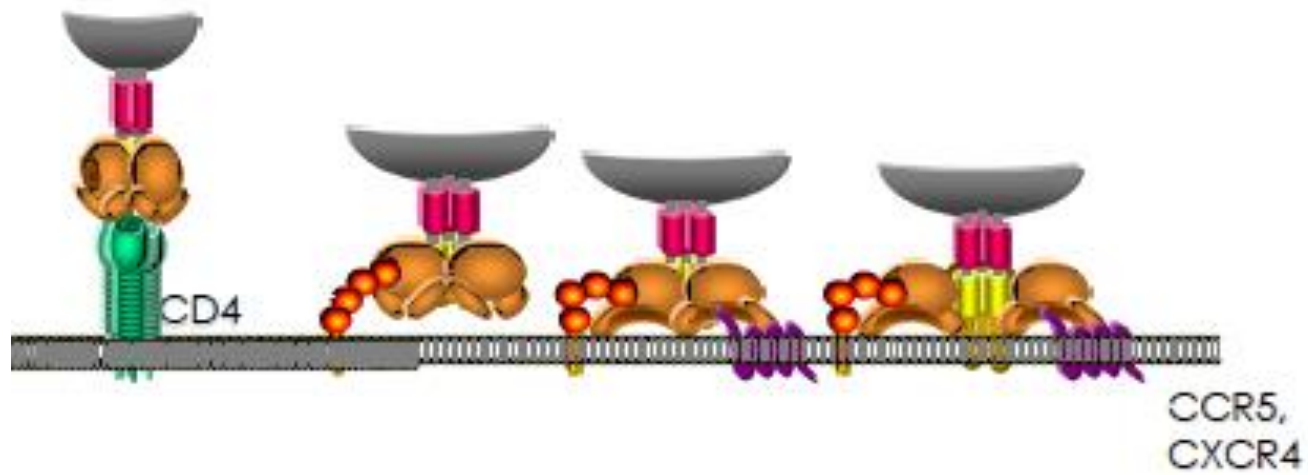
MEHR ZUM ARTIKEL

 **HIV und Aids**
Das tückische Virus
Es ist still geworden um die Krankheit Aids. Vielleicht, weil neue Medikamente eine trügerische Sicherheit verbreiten. Dabei ist ein Heilmittel gegen die Immunschwäche nicht gefunden. Und HIV-Positive leiden oft unter den Nebenwirkungen der Tabletten, die sie ein Leben lang nehmen müssen.
[mehr...](#)

 **Welt-Aids-Bericht der UN**
"Die Epidemie ist gestoppt"
Weniger Neuinfektionen und weniger Todesfälle: Der Kampf gegen Aids macht laut Vereinten Nationen bedeutende Fortschritte. Zudem vermelden US-Wissenschaftler einen Durchbruch bei der Entwicklung eines Aids-Medikaments.
[mehr...](#)



CCR5 receptor



« Berlin patient »



blood

Prepublished online Dec 8, 2010;
doi:10.1182/blood-2010-09-309591

Evidence for the cure of HIV infection by CCR5{Delta}32/{Delta}32 stem cell transplantation

Kristina Allers, Gero Hütter, Jörg Hofmann, Christoph Loddenkemper, Kathrin Rieger, Eckhard Thiel and Thomas Schneider



Timothy Ray Brown ist 44, US-Bürger und lebt in Berlin. Bei ihm ist das HI-Virus aus dem Körper verschwunden, möglicherweise für immer

© www.peterrigaud.com

Ihnen war es gelungen, das HI-Virus bei einem ihrer Patienten auszumerzen. Dieser Patient, dessen Schicksal unter dem Titel "The Berlin Patient" weltweit für Aussehen sorgte, tritt nun im aktuellen *stern* aus der Anonymität: Timothy Ray Brown, US-Bürger und 44 Jahre alt, erzählt zum ersten Mal



Welt-Aids-Bericht der UN

"Die Epidemie ist gestoppt"

Weniger Neuinfektionen und weniger Todesfälle: Der Kampf gegen Aids macht laut Vereinten Nationen bedeutende Fortschritte. Zudem vermelden US-Wissenschaftler einen Durchbruch bei der Entwicklung eines Aids-Medikaments.

[mehr...](#)



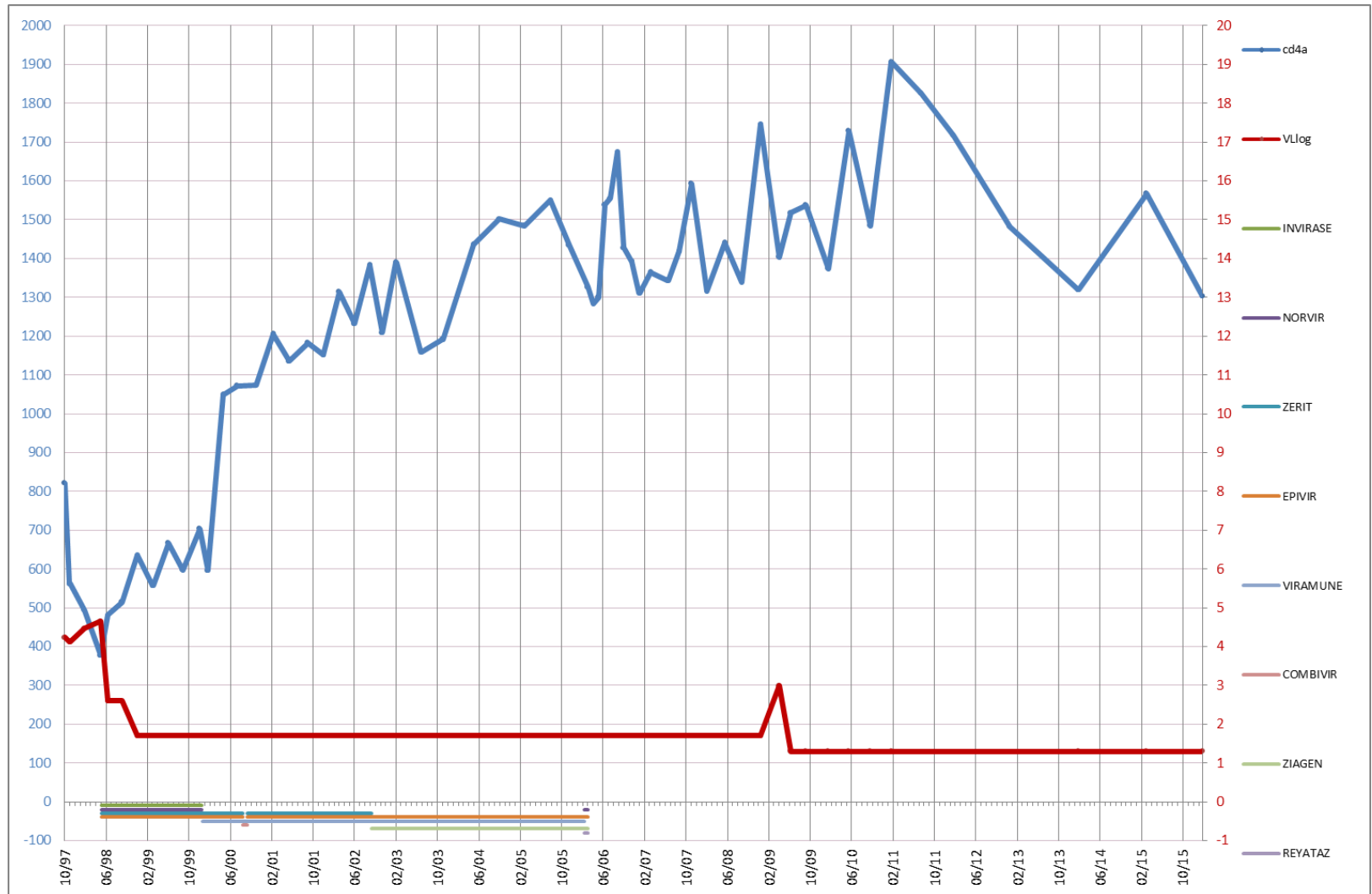
HIV genezing

“Proof of concept”

- Berlin patient
- Boston patient
- Mississippi baby
- Visconti studie
- Klinische gevallen



Post-treatment controllers



Drie belovende onderzoekspistes

- “Shock and Kill” → activeer cellen van het reservoir en nadien virus vernietigen

 - HDAC inhibitors

 - Romidepsin

 - Panabinoostat

- CD4 cellen HIV dicht maken → hiv receptoren veranderen

 - Zinc finger nuclease

- HIV specifieke immuniteit verbeteren/boosten

 - PD-1 inhibitors

 - Immunotherapie – therapeutische vaccinatie

HIV Cure and the media

British scientists hopeful for HIV cure

Jonathan Leake, Science Editor

October 2 2016, 12:01am,
The Sunday Times



Original Title: “**British Scientists on brink of HIV Cure**”

The Sunday Times 2 October 2016



HIV genezing: besluit

- Nog geen tastbare resultaten buiten “Berlin Patient”.
- Verschillende interessante pistes. Geen vertaling van basis onderzoek in kliniek.
- Nieuwe opvolgingstools nodig
- Onderzoek volop bezig
- Cave valse hoop en media berichtgeving





**INSTITUTE
OF TROPICAL
MEDICINE
ANTWERP**