

# Datos clínicos I. Experiencia clínica de tenofovir en combinaciones con inhibidores no análogos de la transcriptasa inversa

José Ignacio Bernardino de la Serna, Marta Mora Rillo y José Ramón Arribas López

Unidad VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

La aparición del tratamiento antirretroviral de gran actividad ha supuesto una drástica mejora en el pronóstico de los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. La gran eficacia de los tratamientos antirretrovirales ha desplazado el interés hacia nuevos aspectos de la terapéutica, como la dosificación 1 vez al día de los antirretrovirales, el uso y diseño de nuevas combinaciones de dosis fijas de fármaco y el perfil de seguridad de los fármacos. El tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es un análogo de nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa que se administra 1 vez al día y que en combinación es uno de los fármacos recomendados en pautas de inicio por la mayoría de las guías de práctica clínica. En la actualidad, se dispone de una experiencia de más de 5 años que confirma que el TDF en combinación con los inhibidores no análogos de la transcriptasa inversa es un fármaco cómodo, seguro, altamente eficaz y adecuado para regímenes una vez al día con escaso número de comprimidos.

**Palabras clave:** Tenofovir DF. Inhibidores no análogos de la transcriptasa inversa. Eficacia. Efectos adversos. Resistencias.

Clinical data I. Clinical experience with tenofovir in combination with nonnucleoside analogue transcriptase inhibitors

Highly active antirretroviral therapy has transformed the prognosis of patient infected with human immunodeficiency virus. The efficacy of these drugs has shifted the clinicians' attention to other therapeutic aspects like QD regimens, fixed dose combinations and clinical safety. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is a nucleoside monophosphate (nucleotide) analogue that

inhibits reverse transcriptase enzyme. It's administered in a q.d. regimen and it's recommended by most of the clinical guidelines as a start regimen in combination with two other drugs. Currently more than 5 years of clinical experience is accumulated and confirmed that a combination of tenofovir and a nonnucleoside analogue transcriptase inhibitor is a comfortable, safe, highly effective and low pill burden regimen.

**Key words:** Tenofovir DF. Nonnucleoside analogue transcriptase inhibitors. Efficacy. Adverse effects. Resistance

## Introducción

El tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es el primer y único nucleótido utilizado como tratamiento antirretroviral en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Está clasificado en la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido/nucleótido (ITIAN/Nt). El TDF es un profármaco con una mayor absorción intestinal que mejora la pobre biodisponibilidad del tenofovir<sup>1</sup>.

En la actualidad la base del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) es la utilización de 2 fármacos de esta familia combinados con un tercero, bien un inhibidor no análogo de nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI) o un inhibidor de la proteasa potenciado (IP)<sup>2-4</sup>. No todas las combinaciones de ITIAN/Nt en los tratamientos de inicio han sido igual de eficaces. La combinación de TDF con didanosina ha demostrado un efecto negativo de la recuperación inmunológica, así como una alta tasa de fracaso virológico, con aparición de resistencias cuando se utiliza junto con efavirenz (EFV) en pacientes *naïve*<sup>5-7</sup>.

En las guías clínicas nacionales e internacionales, el TDF es uno de los ITIAN/Nt recomendados en combinación con emtricitabina (FTC) o lamivudina (3TC) junto con un INNTI o un IP para el inicio del tratamiento antirretroviral en pacientes *naïve*<sup>2-4</sup>. Un metaanálisis reciente que incluyó los estudios publicados en pacientes *naïve* con EFV, tras analizar los datos de 7 ensayos clínicos con 3.807 pacientes, concluye que la combinación de TDF con FTC o 3TC fue la combinación que mejores resultados daba en un algoritmo de tiempo hasta el fracaso virológico<sup>8</sup>. Desde su autorización en Europa por la EMEA en febrero de 2002, se dispone de una gran cantidad de información acerca de la eficacia y seguridad del fármaco. Esta

Correspondencia: Dr. J.R. Arribas López.  
Unidad VIH. Servicio de Medicina Interna.  
Edificio Consultas Externas. Planta Semisótano.  
Hospital Universitario La Paz.  
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.  
Correo electrónico: jrarribas.hulp@salud.madrid.org

sección se centrará en el papel del TDF junto con los INNTI, fundamentalmente en pacientes que inician tratamiento. Se analizarán en profundidad los estudios 903 y 934, puesto que el papel del TDF en regímenes de rescate y en otras estrategias se analizará en otros capítulos de esta monografía.

## Estudio 903

Se trata de un ensayo clínico fase III, de no inferioridad, aleatorizado, multicéntrico y doble ciego, que se diseñó para comparar la eficacia y la seguridad de TDF más 3TC frente a estavudina (D4T) más 3TC, ambos en combinación con EFV en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo<sup>9,10</sup>.

Se seleccionaron 602 pacientes infectados por el VIH adultos, con una carga viral (CV) > 5.000 copias/ml, sin límite de recuento de CD4 y una función renal normal (creatinina plasmática < 1,5 mg/dl y un filtrado glomerular [FG] estimado por Cockcroft-Gault  $\geq$  60 ml/min). Se realizó una estratificación en función de la CV (< 100.000 copias/ml frente a  $\geq$  100.000 copias/ml) y el recuento de CD4 (< 200 células/mm<sup>3</sup> frente a  $\geq$  200 células/mm<sup>3</sup>).

Los pacientes fueron aleatorizados en régimen 1:1 a recibir TDF 300 mg/día o D4T 40 mg 2 veces al día (30 mg si el peso era inferior a 60 kg) junto a 3TC 150 mg 2 veces al día y EFV 600 mg/día. En caso de intolerancia neuropsiquiátrica al EFV, se permitió el cambio a nevirapina (NVP).

El objetivo primario del estudio fue la proporción de pacientes con CV < 400 copias/ml en la semana 48. Los objetivos secundarios fueron la proporción de pacientes con CV < 50 copias/ml en la semana 48 y la recuperación inmunológica medida como el cambio en el recuento de CD4. Se estableció como criterio de no inferioridad que el límite inferior del intervalo de confianza (IC) fuese superior a -10%.

El paciente tipo de este estudio fue un varón de 36 años, raza blanca y con una media de CD4 y CV al inicio de 279 células/ $\mu$ l y 4,9 log<sub>10</sub> copias/ml, respectivamente. Un 38,5% tenía CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup> y un 44,5% tuvo una CV > 100.000 copias/ml.

## Datos de eficacia

Se realizó un análisis por intención de tratar donde los pacientes perdidos y los cambios de tratamiento se consideraron fracasos, a excepción del cambio de EFV a NVP por toxicidad. A la semana 48 el 80% en el grupo de TDF y el 84% en el grupo de D4T alcanzaron CV < 400 copias (IC del 95%, -10,4-1,5%). Esta diferencia superó el delta establecido a priori para establecer la no inferioridad. Sin embargo, sí se demostró la no inferioridad en el objetivo secundario de CV < 50 copias (el 76,3% en grupo TDF frente al 79,7% en grupo D4T [IC del 95%, -9,8-3%]).

Sí se demostró la no inferioridad tanto para el objetivo de CV < 400 copias/ml como para 50 copias/ml en las semanas 96 y 144. El 68% de los pacientes del grupo TDF y el 62,5% del de D4T tenían una CV < 50 copias en la semana 144 (IC del 95%, -1,8-13,3). No hubo diferencias entre ambos tratamientos según la estratificación por CV (< 100.000 o  $\geq$  100.000 copias/ml) y CD4 (< 200 células/mm<sup>3</sup> o  $\geq$  200 células/mm<sup>3</sup>).

El incremento en la cifra de CD4 fue similar en ambos grupos, con un incremento medio a la semana 144 de 263 células/mm<sup>3</sup> en el grupo de TDF y 283 células/mm<sup>3</sup> en el de D4T.

Los resultados de la eficacia aparecen resumidos en la tabla 1.

## Datos de seguridad

La aparición de efectos secundarios y de alteraciones en los parámetros analíticos en grados 3-4 fue similar en ambos grupos, si bien la tasa de abandono por efectos secundarios fue superior en el grupo de D4T (el 8 frente al 13%).

Los efectos secundarios relacionados con toxicidad mitocondrial fueron siempre mayores en el grupo de D4T: neuropatía periférica (el 10 frente al 3%;  $p < 0,001$ ), lipodistrofia según el médico responsable (el 19 frente al 3%;  $p < 0,001$ ) y acidosis láctica (3 casos en el grupo de D4T y ninguno en el grupo de TDF).

Se evaluaron los cambios en la grasa periférica mediante la realización de una DEXA (absorciometría de rayos X de energía dual) *scan*. En la semana 96 el grupo de D4T presentó menor grasa en extremidades que el grupo de TDF (7,9 frente a 5 kg;  $p < 0,001$ ). Esta diferencia se man-

TABLA 1. Resultados de las variables de eficacia de los estudios 903 y 934

	Estudio 903						Estudio 934					
	48 semanas		96 semanas		144 semanas		48 semanas		96 semanas		144 semanas	
	TDF/3TC N=299	d4T/3TC N=301	TDF/3TC N=299	d4T/3TC N=301	TDF/3TC N=299	d4T/3TC N=301	TDF/3TC N=244	d4T/3TC N=243	TDF/3TC N=232	d4T/3TC N=231	TDF/3TC N=277	AZT/3TC N=229
CV < 400 cp/ml n(%)	239 (79,9%)	253 (84,1%)	226 (75,6%)	214 (71,1%)	211 (70,6%)	193 (64,1%)	206 (84%)	177 (73%)	173 (75%)	143 (62%)	161 (71%)	133 (58%)
CV < 50 cp/ml n(%)	228 (76,3%)	240 (79,7%)	217 (72,6%)	204 (67,8%)	203 (67,9%)	188 (62,5%)	194 (80%)	171 (70%)	171 (67%)	146 (61%)	146 (64%)	130 (56%)
Incremento medio CD4 cél/mm <sup>3</sup>	169	167	270	237	263	283	190	158	270	237	312	271
Adherencia					98%*	98%*	90%	87%	89%	87%	89%	87%
Rebote viroológico	8 (6%)	12 (4%)	36 (12%)	38 (12%)	47 (16%)	49 (16%)	2 (1%)	7 (3%)	2 (< 1%)	12 (5%)	5 (2%)	14 (6%)

\*Calculada para todo el período del estudio.

tuvo en la semana 144 (8,6 frente a 4,5 kg;  $p < 0,001$ ). No se realizó DEXA *scan* basal en ninguno de los grupos. Los resultados de lipotrofia son especialmente importantes dado que se trata de un estudio doble ciego.

El perfil lipídico fue ligeramente más favorable en el brazo de TDF, con incrementos de colesterol total y triglicéridos menores que en el brazo de D4T (+1 frente a +134 mg/dl de triglicéridos y +30 frente a +58 mg/dl de colesterol total;  $p < 0,001$ ).

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la posible relación entre el uso de TDF y la aparición de toxicidad renal, bien en forma de disminución del FG, bien en forma de disfunción tubular<sup>11-13</sup>. La toxicidad renal mediada por TDF parece poco frecuente en pacientes *naïve*.

En este estudio no se encontraron grandes diferencias en la frecuencia de toxicidad renal. Ningún paciente precisó suspender la medicación por toxicidad renal y no hubo ningún caso de síndrome de Fanconi<sup>13</sup>. En la semana 144 el cambio medio de aclaramiento de creatinina fue de +2 ml/min en el grupo TDF y +9 ml/min en el D4T<sup>9</sup>. Dos pacientes en cada rama tuvieron cifras de creatinina  $> 2$  mg/dl y 10 pacientes del grupo TDF y 8 del D4T un fósforo sérico  $< 2$  mg/dl.

Para evaluar la posible pérdida de densidad mineral ósea se realizaron DEXA óseas basales en las semanas 24, 48, 72, 96, 120 y 144. La mayor diferencia en la densidad mineral ósea se encontró a la semana 144 (-2,2% en el grupo TDF frente a -1,0% en D4T a nivel lumbar;  $p < 0,001$ ; y -2,8 y -2,4% en cadera, respectivamente;  $p = 0,06$ ). La pérdida de densidad mineral ósea fue un fenómeno precoz (entre las semanas 24 y 48), y se mantuvo estable hasta el final del estudio en ambos grupos. Clínicamente se produjeron 16 fracturas, todas traumáticas, excepto una fractura vertebral compresiva en un paciente en el grupo de D4T.

### Datos de resistencias

Dos pacientes, uno en cada rama, presentaron mutaciones primarias a los INNTI, siendo la más frecuente la K103N<sup>14</sup>. No hubo diferencias significativas en los pacientes que presentaron fracaso virológico, 47 (16%) en el grupo de TDF y 49 (16%) en el grupo de D4T ( $p = 0,91$ ).

La mutación M184V/I fue la más frecuente entre las mutaciones de resistencia a los ITIAN/Nt. La mutación K65R apareció en 8 pacientes (2,7%) en el grupo de TDF y 2 (0,7%) en el grupo de D4T ( $p = 0,06$ ). La mutación K65R apareció siempre asociada a resistencia a EFV o a EFV más 3TC<sup>14</sup>. La aparición de la K65R ocurrió en etapas precoces del estudio, la mayoría antes de la semana 40 del estudio. En el análisis multivariante las cifras de CD4 bajas al inicio del tratamiento fue la única variable predictora de aparición de la K65R. Las mutaciones aparecidas en el estudio se muestran en la tabla 2.

### Estudio de extensión 903

A los pacientes que finalizaron el estudio 903 en el brazo de D4T se les ofreció cambiar a TDF en abierto con el objetivo de alcanzar un seguimiento de 336 semanas. Ochenta y seis pacientes inicialmente aleatorizados al brazo de TDF y 85 al de D4T se incluyeron en el análisis. En el momento de la inclusión en la fase de extensión el 100 y el 99% presentaron una CV  $< 400$  y  $< 50$  copias/ml, respectivamente. En un análisis por intención de tratar, donde los pacientes perdidos se consideraron fracasos, a

las 144 semanas de seguimiento el 89 y el 87% de los pacientes permanecieron con cargas virales  $< 400$  y  $< 50$  copias/ml, respectivamente, y se obtuvo un aumento medio de 155 células/mm<sup>3</sup> de CD4<sup>15</sup>.

## Estudio 934

Se trata de un ensayo clínico en fase III, de no inferioridad, aleatorizado, multicéntrico, abierto y de brazos paralelos, que se diseñó para comparar la eficacia y la seguridad de TDF más FTC con la de 3TC más zidovudina (AZT) coformulados, ambos en combinación con EFV, en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo<sup>16</sup>.

Se incluyeron 517 pacientes infectados por el VIH adultos *naïve* con una CV  $> 10.000$  copias/ml y un FG estimado por Cockcroft-Gault  $\geq 50$  ml/min. Se realizó una estratificación en función del recuento de CD4 ( $< 200$  frente  $\geq 200$  células/mm<sup>3</sup>). Los pacientes fueron aleatorizados en régimen 1:1 a recibir TDF (300 mg) más FTC (200 mg) y EFV (600 mg) 1 vez al día, sin restricciones dietéticas y preferiblemente por la noche, o 3TC más AZT coformulados (Combivir®) 2 veces al día más EFV (600 mg) 1 vez al día. En caso de intolerancia al EFV, se permitió el cambio a NVP.

El objetivo primario del estudio fue la proporción de pacientes con CV  $< 400$  copias/ml en la semana 48 siguiendo el algoritmo de la Food and Drug Administration para el análisis del tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica. Los objetivos secundarios fueron la proporción de pacientes con CV  $< 50$  copias/ml en la semana 48 y la recuperación inmunológica medida como el cambio en el recuento de CD4. Se estableció como criterio de no inferioridad que el límite inferior del IC fuese  $> -13\%$ .

Se han comunicado resultados tras 48, 96 y 144 semanas, y en la actualidad el estudio continúa con la intención de valorar la seguridad del tratamiento tras más de 5 años de seguimiento<sup>17,18</sup>.

Es importante destacar que desde la semana 96 hasta la 144 del estudio el TDF y la FTC se administraron coformulados con la combinación a dosis fija (Truvada®), y a partir de la semana 144 todos los pacientes recibieron los 3 fármacos en la nueva combinación de dosis fija TDF/FTC/EFV (Atripla®). Esta combinación ha sido aprobada por la EMEA el 13 de diciembre de 2007 para su uso en simplificación en pacientes con CV  $< 50$  copias/ml durante al menos 3 meses<sup>19</sup>.

Las pacientes incluidos tenían una mediana de edad de 36 años, de predominio varones blancos y con una mediana de CD4 y CV de 240 células/mm<sup>3</sup> y 5 log<sub>10</sub> copias/ml, respectivamente. Un 41-42% tenía CD4  $< 200$  células/mm<sup>3</sup> y un 50-52% tuvo una CV  $> 100.000$  copias/ml.

### Datos de eficacia

Se realizó un análisis por intención de tratar modificado para no incluir a los 22 pacientes (11 por rama) que presentaron resistencias primarias al EFV. Finalmente, se incluyeron en el análisis 244 pacientes en el grupo de TDF/FTC y 243 en el grupo de AZT/3TC. A la semana 48 el 84% en el grupo de TDF/FTC y el 73% en el grupo de AZT/3TC alcanzaron el objetivo primario. El IC del 95% de la diferencia entre los grupos fue del 4-19% ( $p = 0,002$ ). Este resultado cumplía el criterio de no inferioridad establecido en el estudio y al no incluir el 0 en el IC sugería

una mayor respuesta de la combinación TDF/FTC. El 80% de los pacientes en el grupo TDF/FTC y el 70% en el grupo de AZT/3TC obtuvieron una CV < 50 copias/ml a las 48 semanas (IC del 95%, 2-17%;  $p = 0,02$ ). En el análisis a las 96 y 144 semanas se mantuvo la tendencia a favor del grupo TDF/FTC en cuanto a CV < 50 copias/ml pero sin alcanzar significación estadística.

La recuperación inmunológica fue mayor también en el grupo de TDF/FTC y continuó aumentando en las semanas 96 y 144. A las 48 semanas el grupo TDF/FTC incrementó los CD4 en 190 frente a 158 células/mm<sup>3</sup> del grupo de AZT/3TC (IC del 95%, 9-55;  $p = 0,002$ ). En el análisis final de 144 semanas las diferencias en el recuento de CD4 mantuvieron la tendencia a favor del grupo de TDF/FTC, pero no fueron estadísticamente significativas (312 frente a 271 células/mm<sup>3</sup>;  $p = 0,09$ ). Las pérdidas de pacientes pudiera explicar la pérdida de significación en el objetivo secundario de CV < 50 copias/ml. Estos resultados son concordantes con los obtenidos en el estudio 903 a las 144 semanas, donde el 71 y el 68% asignado a la rama TDF, 3TC y EFV alcanzaron viremias < 400 y < 50 cp/ml, respectivamente (tabla 1).

### Datos de seguridad

Globalmente, el régimen de TDF/FTC fue mejor tolerado. Aunque la frecuencia de toxicidad y anomalías de laboratorio en grados 2-4 fue similar en ambos grupos (el 60% en TDF/FTC y el 59% en AZT/3TC), los pacientes asignados al grupo de AZT/3TC tuvieron un número significativamente superior de episodios adversos, y la retirada del estudio por toxicidad fue también superior en este grupo (el 11% en AZT/3TC frente al 5% en TDF/FTC;  $p = 0,01$ ). Los efectos secundarios más frecuentes que obligaron a abandonar el estudio fueron anemia, astenia, náuseas y exantema. La inmensa mayoría de los abandonos ocurrieron entre las semanas 48 y 96.

No se observaron grandes toxicidades renales al finalizar el estudio y ningún paciente lo abandonó por problemas renales. No se registró ningún episodio de síndrome de Fanconi. El FG, medido por la fórmula de Cockcroft-Gault y MDRD, descendió progresivamente en ambos grupos de tratamiento. Tras 3 años de seguimiento, el descenso medio en el FG fue de 6 ml/min en el grupo TDF/FTC y de 3 ml/min ( $p = 0,18$ ). Si bien hay una tendencia en las curvas hacia el descenso continuado, la mayor caída en el FG ocurrió antes de la semana 96 y, en cualquier caso, la cuantía del descenso en el filtrado a las 144 semanas no es clínicamente relevante. La incidencia de toxicidad de grado I (incremento de creatinina  $\geq 0,5$  mg/dl) ocurrió en un paciente en el grupo de TDF/FTC y en ninguno en el grupo de AZT/3TC. No se registró ningún episodio de toxicidad grado 3 o 4 tras 144 semanas de seguimiento.

Otro de los aspectos que en la actualidad está fuera de toda duda es la toxicidad metabólica provocada por los análogos de timidina. En el análisis a las 144 semanas las fracciones lipídicas aumentaron en ambas ramas de tratamiento, si bien el aumento fue mayor en el brazo de AZT/3TC. El aumento medio del colesterol total fue de 36 mg/dl en el grupo de AZT/3TC frente a 24 mg/dl en el grupo de TDF ( $p < 0,005$ ). También aumentaron las cifras de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, aunque las diferencias entre grupos no fueron estadísticamente

significativas. El incremento medio en la cifra de triglicéridos desde el inicio del estudio fue de 36 mg/dl en el grupo de AZT/3TC frente a 4mg/dl en el grupo TDF/FTC ( $p = 0,047$ ).

No se disponen de datos de DEXA para valorar la grasa subcutánea en el momento basal del estudio. A las 48 semanas se le realizó DEXA a un subgrupo de 100 pacientes. Posteriormente, a todos los pacientes se les realizó otro DEXA a las semanas 96 y 144. En todo momento los pacientes en el grupo de AZT/3TC tenían significativamente menos grasa subcutánea en extremidades. Analizando los pacientes con DEXA en semanas 48, 96 y 144, la mediana de grasa subcutánea pasó de 7,4 a 8,3 kg en el grupo de TDF/FTC, mientras que descendió de 6 a 4,9 kg en el grupo de AZT/3TC. De la semana 96 a la 144, el 15% de los pacientes en el grupo AZT/3TC perdió más de un 20% de la grasa en las extremidades en comparación con un 5% en el grupo de TDF/FTC ( $p = 0,01$ ).

Aunque no se realizaron DEXA para medir la densidad mineral ósea, durante el estudio se registraron 6 fracturas en el grupo TDF/FTC y 8 en el grupo AZT/3TC, todas ellas con antecedente traumático.

### Datos de resistencias

De los pacientes incluidos en el estudio, 8 fueron excluidos del análisis ITT, y de éstos, 2 tenían mutaciones primarias a los INNTI. De los 509 pacientes restantes, 22 presentaron mutaciones primarias a los INNTI (*K103N* en 17 de ellos). Estos pacientes fueron excluidos del análisis de mutaciones por intención de tratar en la semana 144. La *K103N* fue la mutación más frecuentemente observada en los pacientes que desarrollaron mutaciones al EFV (26 de 34) (tabla 2).

A diferencia de los resultados obtenidos en el estudio 903, no apareció ninguna anotación *K65R* tras más de 3 años de seguimiento en ninguna de las 2 ramas. La mutación *M184V* apareció con menos frecuencia en pacientes que recibieron la combinación TDF/FTC ( $p = 0,021$ ). Esto podría estar en relación con el papel protector de la FTC frente al 3TC debido a su mayor vida media plasmática e intracelular. Este aspecto es muy importante pues los pacientes que experimentaron fracaso virológico a la combinación TDF/FTC/EFV permanecían susceptibles a todos los NRTI/Nt, incluido el TDF/FTC, en la mayoría de los casos (17/19 de los pacientes analizados)<sup>20</sup>.

TABLA 2. Desarrollo de resistencias en los estudios 903 y 934 a la semana 144

	Estudio 934		Estudio 903	
	TDF/FTC N = 244	AZT/3TC N = 243	TDF/3TC N = 299	d4T/3TC N = 301
Genotipo disponible (n)	19	29	47	49
Cualquier resistencia	13	22	29	26
Mutaciones efavirenz	13	21	26	24
<i>M184V/I</i>	2	10	18	17
<i>K65R</i>	0	0	8	2
TAMS	0	2	1	4
Virus salvaje	6	7	18	23

## Otros estudios

Recientemente, se han comunicado datos inquietantes acerca de la combinación TDF/FTC más NVP, pues muestran un mayor número de fracasos virológicos. El estudio DAUFIN es un pequeño estudio de no inferioridad, abierto que comparaba la combinación TDF/3TC más NVP QD con AZT/3TC y NVP BID en pacientes *naïve*. Se observaron 7 fracasos virológicos en el grupo de NVP QD. En estos fracasos se encontraron la mutación *M184V/I* en 4 pacientes, la mutación *K65R* en 4, y en todos los pacientes que fracasaron se encontraron una o más mutaciones de resistencia a los INNTI (*Y181Y/C*, *G190A/G*, *K101E*, *K103N*)<sup>21</sup>.

En la 11.<sup>a</sup> Conferencia Europea de Sida, celebrada en Madrid en octubre de 2007, se presentó un ensayo clínico con 16 pacientes que comparaba la combinación TDF/FTC con NVP BID con la combinación TDF/FTC más atazanavir (ATV) potenciado en pacientes *naïve*. Del primer grupo, 2 pacientes suspendieron la medicación por hepatotoxicidad y exantema, y 3 experimentaron fracaso virológico a la semana 12. En todos apareció alguna de las mutaciones de resistencia a los INNTI (*Y181C*, *K101N*, *G190A*, *K103N*), en 2 casos la *M184V* y en uno la *K65R*<sup>22</sup>.

Si bien son 2 estudios con escaso número de pacientes, los resultados plantean la necesidad de más estudios que confirmen estos datos. En este sentido, está activo un ensayo clínico en fase 3, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos, que compara la administración de NVP con ATV potenciado ambos con TDF/FTC coformulados. Hasta la finalización de este estudio en el año 2011 la combinación de TDF/FTC con NVP debería usarse con precaución.

También en el último EACS de Madrid se presentó el análisis intermedio a 24 semanas del estudio AI266073<sup>23</sup>. Se trata de un estudio de no inferioridad que comparaba el cambio a la combinación de dosis fija (TDF/FTC/EFV) o continuar con su tratamiento previo a pacientes con CV < 200 copias/ml al menos 3 meses y que no hubieran tenido fracaso virológico previo. El 54% provenía de regímenes que contenían IP y el 46% de regímenes con NNRTI. Se demostró la no inferioridad del régimen con una diferencia en el análisis por ITT del 2,4% (IC del 95%, -4-10,3%). Hay que destacar que la tasa de abandonos fue mayor en el grupo de TDF/FTC/EFV (el 8 frente al 6%), fundamentalmente debido a toxicidad del sistema nervioso central del EFV y en pacientes que venían de tratamiento previo con IP.

En resumen, tras los datos de los estudios 903 y 934 se puede concluir que la combinación de TDF/FTC o TDF/3TC con EFV ha demostrado una mayor eficacia y durabilidad que las combinaciones AZT/3TC y D4T/3TC. Los resultados de eficacia a las 144 semanas son consistentes entre los 2 estudios, tanto para el objetivo de CV < 400 copias/ml (el 71% en el 934 frente al 71% en el 903) como para el objetivo de < 50 copias/ml (el 64% en el 934 frente al 68% en el 903). No se ha observado ningún episodio de toxicidad mitocondrial, a diferencia de las combinaciones con análogos de timidina, y esta combinación presenta un mejor perfil lipídico y menos desarrollo de lipotrofia.

## Declaración de conflicto de intereses

José Ramón Arribas ha recibido honorarios de Gilead como asesor, investigador de ensayos clínicos y conferenciante.

## Bibliografía

- European Medicines Agency. Comité de medicamentos de uso humano (CHMP). Informe Europeo público de autorización (EPAR) (accedido, 4 Mar 2008). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/viread/351001en6.pdf>
- Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2008 (accedido, 7 Mar 2008). Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/index.asp>
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008;1-128 (accedido 7 Mar 2008). Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment on HIV infected adults in Europe. Versión 2. Diciembre 2007 (accedido 7 Mar 2008). Disponible en: <http://www.eacs.eu/guide/index.htm>
- Podzamczak D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, León A, et al. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antiviral Therapy*. 2005;10:171-7.
- Maitland D, Moyle G, Hand J, Mandalia S, Boffito M, Nelson M, et al. Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz: 12 week results from a randomized trial. *AIDS*. 2005;19:1183-8.
- Torti C, Quiros-Roldon E, Regazzi M, Antinoni A, Patroni A, Villani P, et al. Collaboration Group of the MASTER Cohort. Early virological failure after tenofovir + didanosine + efavirenz combination in HIV-positive patients upon starting antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*. 2005;10: 505-13.
- Barlett JA, Chen SS, Quinn JB. Comparative efficacy of nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in combination with efavirenz: results of a systematic overview. *HIV Clin Trials*. 2007;8:221-6.
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesús E, Suleiman JMAH, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004;292:191-201.
- Pozniak AL, Gallant JE, Staszewski S, Suleiman JM, DeJesús E, Lu B, et al. Similar 96-week efficacy profile regardless of baseline characteristic variable for tenofovir disoproxil fumarate (tdf) versus stavudine (d4t) when used in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral naive patients. *Antivir Ther*. 2003;8 Suppl 1: abstract on. 559.
- Moreno S, Domingo P, Palacios R, Santos J, Falcó V, Murillas J, et al. Recover Study Group. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 treatment-experienced patients with adverse events related to prior NRTI use: data from a prospective, observational, multicenter study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42:385-7.
- Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1194-8.
- Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, Gallant JE, Staszewski S, Launay-Vacher V, et al. Team Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:743-6.
- Margot NA, Lu B, Cheng A, Millar MD. Resistance development over 144 weeks in treatment-naïve patients receiving tenofovir disoproxil fumarate or stavudine with lamivudine and efavirenz in study 903. *HIV Medicine*. 2006;7:442-50.
- Valdez JR, Cassetti I, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Holmes CB, et al. The safety and efficacy of switching stavudine to tenofovir df in combination with lamivudine and efavirenz in HIV-1-infected patients: three-year follow-up after switching therapy. *HIV Clin Trials*. 2007;8:381-90.
- Gallant JE, DeJesús E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine and efavirenz for VIH. *N Engl J Med*. 2006;354:251-60.
- Pozniak AL, Gallant JE, DeJesús E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients. Virologic, immunologic, and morphologic changes: a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:535-40.
- Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesús E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:74-8.
- European Medicines Agency. Comité de medicamentos de uso humano (CHMP). Informe Europeo público de autorización (EPAR) (accedido 4 Mar 2008). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/atrilpa/atrilpa.htm>

20. Mc Coll DJ, Margot N, Chuang SM, Chen SS, Cheng AK, Miler MD. Final week 144 resistance analysis of study 934: no K65R detected and lower frequency of M184V on tenofovir DF + emtricitabine + efavirenz compared to combivir + efavirenz. 11th European AIDS Conference. Madrid. October 24-27, 2007. P3.1/08.
21. Rey D, Schmitt MP, Hoizey G, Meyer P, Chavanet P, Allavena C, et al. Early virologic non-response to once daily combination of lamivudine, tenofovir and nevirapine in ART-naïve HIV-infected patients: preliminary results of the DAUFIN study. 14th Conference on retroviruses and opportunistic infections. Los Angeles. February 25-28, 2007. p. 503.
22. Lapadula G, Torti C, Quirós-Roldán E, Costarelli S, Tirelli V, Carosi G. Risk of early virological failure to tenofovir/emtricitabine once daily plus nevirapine twice daily in HIV-infected patients naïve to antiretroviral therapy. 11th European AIDS Conference. Madrid. October 24-27, 2007. P7.3/10.
23. DeJesús E, Young B, Fisher A, Ebrahimi R, Maa J-F, Seekins D, et al. Virologic supresión is mantained alter change to efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single tablet regimen (EFV/FTC/EFV) vs continuation of current antirretroviral therapy: Study AI266073 results of 24 week interim analyses. 11th European AIDS Conference. Madrid. October 24-27, 2007. PS.7/6.