



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Etravirina en pacientes ampliamente pretratados

Daniel Podzamczar Palter*, Elena Ferrer Corbera y Juan Manuel Tiraboschi

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Etravirina
ITINAN
Rescate
Multitratados

Etravirina (ETR) se ha mostrado eficaz en pacientes multitratados con fallos virológicos previos y mutaciones de resistencia a varias familias de fármacos antirretrovirales. La mayor evidencia surge de los estudios DUET. Éstos son 2 ensayos clínicos multicéntricos idénticos, aleatorizados y doble ciego, que incluyeron alrededor de 1.200 pacientes, donde se observó una respuesta virológica e inmunológica superior a placebo y que se tradujo en una reducción en la incidencia de ingresos hospitalarios y de progresión a sida/muerte. Además, ETR fue muy bien tolerado en estos pacientes. El efecto adverso más frecuente fue el exantema que, generalmente, fue leve o moderado y únicamente obligó a suspender el tratamiento en el 2% de los pacientes. No hubo diferencias en cuanto a toxicidades gastrointestinales, hepáticas o lipídicas, comparado con la rama placebo.

El desarrollo reciente de nuevos fármacos permite disponer hoy de pautas activas eficaces para pacientes multitratados. El estudio TRIO ha evaluado la eficacia y tolerabilidad de una de las pautas más utilizadas actualmente en la práctica habitual: ETR/raltegravir/darunavir/r, con excelentes resultados de respuesta virológica e inmunológica (el 86% de carga viral < 50 copias y CD4 +108 a las 48 semanas) y, al mismo tiempo, una muy buena tolerabilidad.

ETR es eficaz y bien tolerada y es el primer inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINAN) que permite el uso secuencial de fármacos de esta familia, gracias a su elevada barrera genética comparando con los ITINAN de primera generación. Además, su larga vida media permite su administración una vez al día en caso de que los pacientes necesitaran una pauta qd.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Keywords:

Etravirine
NNRTI
Rescue
Multi-treated

Etravirine in highly treatment-experienced patients

ABSTRACT

Etravirine (ETR) has demonstrated efficacy in patients with multiple prior treatments with prior virological failure and resistance mutations to various families of antiretroviral drugs. Most of the evidence concerning this drug has been drawn from the DUET studies, consisting of two multicenter, randomized, double-blind clinical trials with identical designs that included 1,200 patients. These trials showed that ETR obtained a superior virological and immunological response to placebo, reducing the incidence of hospital admissions and progression to AIDS/death. The most frequent adverse effect was rash, which was generally mild to moderate and required treatment discontinuation in only 2%. There were no differences in gastrointestinal, liver or lipid toxicities compared with the placebo arm.

Because of the recent development of new drugs, effective regimens are now available for multi-treated patients. The TRIO study evaluated the efficacy and tolerability of one of the regimens most widely used today (ETR/raltegravir/darunavir/r) with excellent virological and immunological response (86% of viral load < 50 copies and CD4 +108 at 48 weeks) and excellent tolerance.

ETR is effective and well tolerated and is the first non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) that allows the sequential use of drugs in this family, due to its high genetic barrier compared with first-generation NNRTI. Moreover, its long half-life allows once daily administration in patients requiring a QD regimen.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dpodzamczar@bellvitgehospital.cat (D. Podzamczar Palter).

Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITINAN), efavirenz (EFV) y nevirapina (NVP), se han venido utilizando desde hace 1 década, por lo cual hay una extensa experiencia clínica con ellos. Se ha contrastado la eficacia y relativa buena tolerabilidad de ambos fármacos en múltiples ensayos clínicos y en la práctica clínica diaria¹⁻⁴. Una de las limitaciones de estos ITINAN de primera generación es su baja barrera genética y su resistencia cruzada, lo que ha impedido su uso secuencial y restado eficacia en fases avanzadas de la infección.

El desarrollo de etravirina (ETR) ha mostrado que es posible utilizar de forma secuencial pautas con diferentes ITINAN y que un fármaco de esta familia puede ser eficaz en un escenario de enfermedad avanzada, con múltiples fallos virológicos previos^{5,6}.

El primer estudio en demostrar la actividad de ETR frente a cepas resistentes a otros ITINAN fue un pequeño estudio en fase IIa de "prueba de concepto" en el que 16 pacientes con resistencia fenotípica documentada y con, al menos, 1 mutación a ITINAN, en el que sustituyeron el ITINAN de primera generación por ETR durante 7 días, manteniendo los fármacos acompañantes⁷. Al octavo día, la carga viral (CV) se redujo en 0,89 log y en el 44% de pacientes en > 1 log. También se ha llevado a cabo 1 amplio estudio de búsqueda de dosis en fase IIb. El TMC 125-C233 fue un ensayo clínico aleatorizado y abierto, parcialmente ciego, que evaluaba la eficacia y seguridad de ETR en pacientes ampliamente pretratados con múltiples resistencias definidas como, al menos, 1 mutación a ITINAN y 3 o más a inhibidores de la proteasa (IP)^{8,9}. Se aleatorizaron 199 pacientes 2:2:1 a recibir un régimen de base optimizado (RBO) incluyendo 2 análogos de nucleósido y/o lopinavir/r y/o enfuvirtida más ETR 400 mg/12 h, 1 RBO más ETR 800 mg/12 h o sólo un RBO. La eficacia superior de las ramas de ETR sobre la rama control se evidenció así: a las 24 semanas la suspensión del tratamiento fue mayor en la rama control (el 95 frente al 26,3 y 24,1%), con suspensión por fallo virológico en el 75 frente al 6,3 y 5,1%, respectivamente; la CV se redujo en -1,04 y -1,18 log en las ramas de ETR frente a -0,19 en la rama control; la proporción de pacientes con una reducción de CV > 1 log fue del 36,3 y el 41,8 frente al 7,5%, mientras que la proporción de pacientes con CV < 50 copias/ml fue del 21,3 y el 17,7 frente al 7,5%. A las 48 semanas, se mantenía la superior eficacia y buena tolerabilidad de ETR asociada al RBO⁹.

La evidencia más clara de la superioridad de ETR sobre placebo en pacientes multitratados se ha obtenido de los 2 estudios pivotaes del fármaco: los estudios DUET^{10,11}. Éstos son 2 ensayos clínicos abiertos en fase III, multicéntricos, internacionales, aleatorizados, doble ciego, que sólo difieren entre sí en la localización geográfica de los centros participantes. En ellos participaron unos 600 pacientes por estudio, con evidencia de resistencia genotípica a ITINAN y, al menos, 3 mutaciones primarias a IP, y que se aleatorizaron a ETR 200 mg (nueva formulación que equivalía a 800 mg de la antigua) cada 12 h frente a placebo, asociados a un RBO que incluía darunavir (DRV)/r en todos los casos, 2 análogos de nucleósido seleccionados por el investigador y, opcionalmente, enfuvirtida. En cuanto a las características basales (tabla 1), la mayoría eran varones blancos, inmunodeprimidos, con CD4 alrededor de 100 células/ml, casi el 60% con sida previo, muy pretratados, con 2 tercios de pacientes que habían tomado antirretrovirales (ARV) durante 10-15 años, y con presencia de múltiples mutaciones de resistencia: más del 90% con al menos 4 mutaciones a análogos de nucleósidos, el 70% con al menos 2 mutaciones a ITINAN, el 60% con 4 o más mutaciones a IP y el 30% con al menos 2 mutaciones de resistencia a ETR^{10,11}.

Los datos publicados tras 24 semanas de seguimiento mostraron una eficacia virológica e inmunológica estadísticamente superior en la rama de ETR. En el DUET-1, el 56% de pacientes con ETR, frente al 39% con placebo, alcanzó una CV < 50 copias/ml ($p = 0,005$); el 75 frente al 59% una CV < 400 copias/ml ($p = 0,0001$), y se observó un aumento de CD4 de +89 frente a +64 ($p = 0,0002$), respectivamente. En el DUET-2, las cifras fueron parecidas: CV < 50 copias/ml el 62

Tabla 1

Características basales de los pacientes incluidos en los estudios DUET¹²

	DUET-1 + DUET-2	
	ETR + RBO (n = 599)	Placebo + RBO (n = 604)
Datos demográficos		
Varones (%)	90	89
Caucásicos (%)	70	70
Características de la enfermedad		
CV (log ₁₀ copias/ml)	4,8 (2,7-6,8)	4,8 (2,2-6,5)
CD4 (células/ml)	99 (1-789)	109 (0-912)
CDC categoría C (%)	58	59
Uso previo de ARV		
10-15 ARV (%)	66	65
DRV/r (%)	4	5
Mutaciones detectables		
≥ 4 para AN (%)	92	92
≥ 2 para ETR (%)	31	28
≥ 2 para ITINAN (%)	69	69
≥ 4 primarias para IP (%)	62	63
RBO		
ITINAN en cribado (%)	12	12
RBO usada (%)	46	47
RBO usada de novo (%)	26	26
ARV activos en RBO = 0 (%)	17	16
ARV activos en RBO = 1 (%)	37	39

AN: análogos de nucleósidos; ARV: antirretrovirales; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CV: carga viral; DRV: darunavir; ENF: enfuvirtida; ETR: etravirina; IP: inhibidores de la proteasa; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; RBO: régimen de base optimizado.

frente al 44% ($p = 0,0003$); CV < 400 copias/ml el 75 frente al 54% ($p = 0,0001$), y el cambio en CD4 +78 frente a +66 células/μl ($p = 0,3692$)^{10,11}.

Los datos a las 48 semanas presentados de forma conjunta como un único estudio confirmaron la eficacia de ETR, y las respuestas virológica e inmunológica se pueden observar en las figuras 1 y 2¹². La proporción de pacientes con CV < 50 copias/ml (análisis por intención de tratamiento utilizando el algoritmo de tiempo hasta la pérdida de fallo virológico [TLOVR]) fue del 61 frente al 40% ($p < 0,0001$); el aumento de linfocitos CD4 fue de +98 frente a +73 células/μl ($p = 0,0006$)¹². Estos datos se mantienen a las 96 semanas: la proporción de pacientes con CV < 50 copias/ml (análisis por intención de tratamiento utilizando el TLOVR) fue del 57 frente al 36% ($p < 0,0001$); el aumento de linfocitos CD4 fue de +128 frente a +86 células/μl ($p < 0,0001$)¹³.

Las diferencias en la respuesta virológica se mantuvieron independientemente de la CV (< 30.000, 30-100.000, > 100.000 copias/ml) y los CD4 basales (< 50, 50-200, 200-350, > 350 células/μl)¹⁴.

Diversos estudios de sensibilidad mostraron datos muy interesantes: en pacientes con ETR plenamente activa (*fold change* [cambio por encima de la CI 50] < 3), las diferencias en la eficacia entre ETR y placebo se ampliaron a medida que había menos fármacos activos, y destaca que incluso en pacientes sin otro fármaco activo, más de la mitad de los pacientes con ETR alcanzó CV < 50 copias/ml, lo cual sugiere algún grado de actividad del régimen de base, insuficiente asociado a placebo, mostrando la gran actividad antiviral de ETR (fig. 3)¹⁵.

El uso previo de EFV o NVP no es un factor predictor de la eficacia virológica de ETR¹⁴ (fig. 4).

En otro subanálisis de los estudios DUET presentado en el ICAAC, se observó el impacto clínico que pueden tener las diferencias en la eficacia virológica e inmunológica en pacientes multitratados en fases relativamente avanzadas de la infección¹⁶. Los pacientes en la rama de ETR presentaron una menor incidencia de ingresos hospitalarios (el 17,5 frente al 23%; $p = 0,0006$) y, lo que es más importante, la mitad de incidencia de enfermedades oportunistas/muerte ($p = 0,0108$) (fig. 5).

La tolerabilidad de ETR fue muy buena en general, destacando que, en cuanto a efectos adversos frecuentes con algunos ARV, como

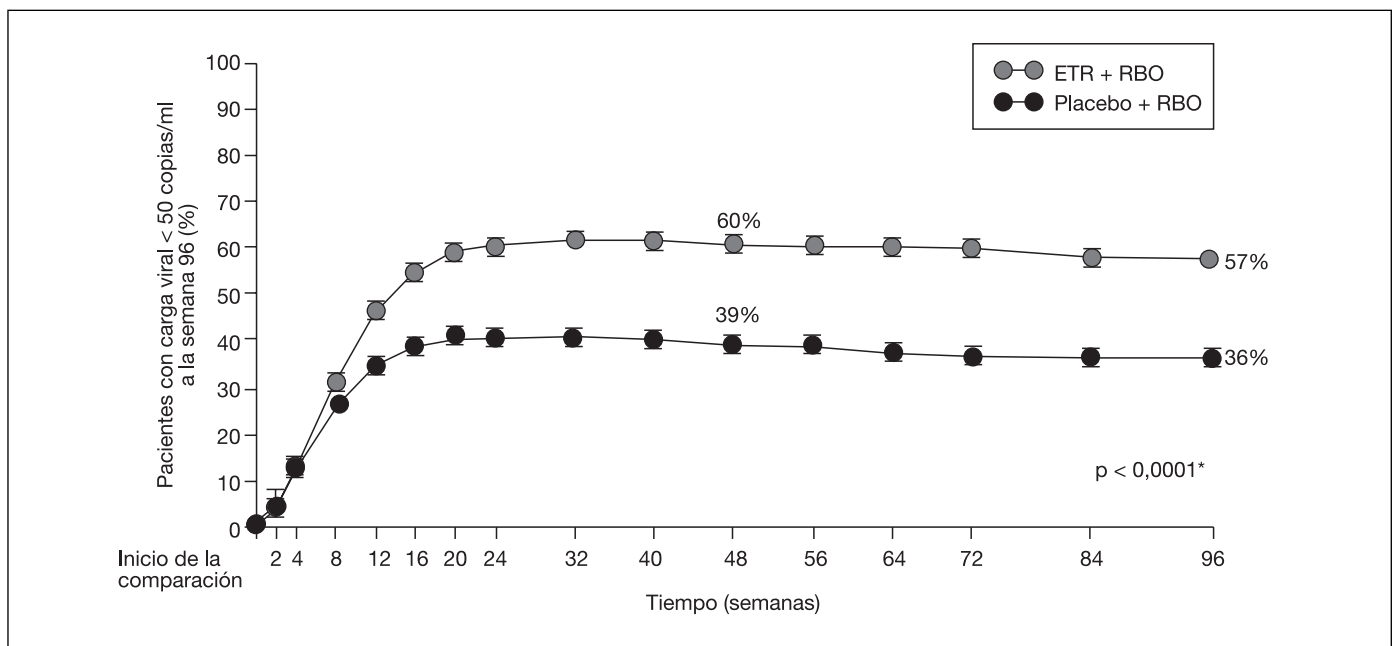


Figura 1. Estudios DUET. Proporción de pacientes con carga viral < 50 copias/ml a la semana 96¹³. ETR: etravirina; RBO: régimen de base optimizado.

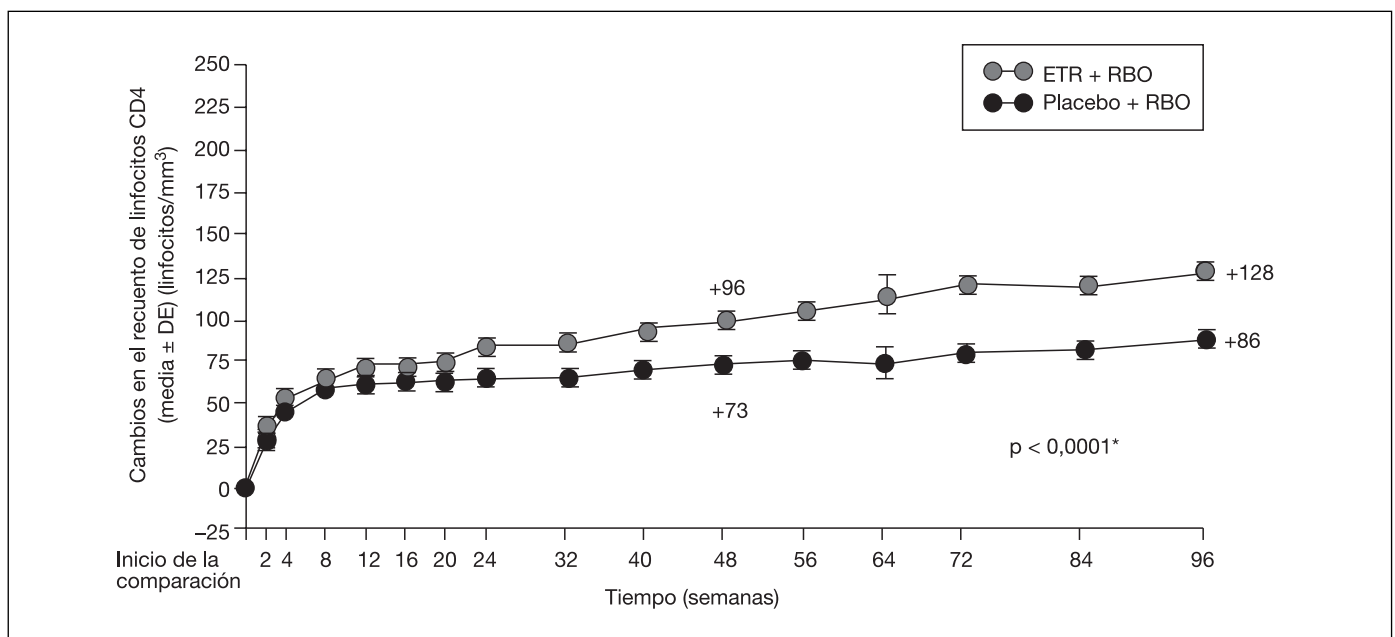


Figura 2. Estudios DUET. Cambios en el recuento de linfocitos CD4 a la semana 96¹³. DE: desviación estándar; ETR: etravirina; RBO: régimen de base optimizado.

gastrointestinales, hepáticos o lipídicos, no hubo diferencias entre ETR y placebo. La única toxicidad que hay que mencionar es la cutánea, característica de la familia de los ITINAN (EFV y NVP). Sin embargo, si bien un 19% de pacientes presentó exantema, éste fue leve-moderado en la mayoría de casos y sólo un 2% de pacientes suspendió el fármaco por dicho motivo¹⁰⁻¹².

La comercialización reciente de nuevos ARV permite en la actualidad diseñar pautas activas y muy eficaces en pacientes pretratados con múltiples fallos previos y mutaciones de resistencia a varias familias.

El estudio TRIO es un estudio en fase III no comparativo en el que se evaluó la eficacia de una pauta que incluía ETR asociada a raltegravir (RAL) –el primer inhibidor de la integrasa aprobado– y DRV/r –el

último inhibidor de la proteasa comercializado–¹⁷. Los criterios de inclusión eran muy similares a los de los estudios DUET: pacientes en fallo virológico (CV > 1.000 copias/ml) con al menos 3 mutaciones a IP y a análogos de nucleósidos, y fallo virológico previo a ITINAN. Se permitía añadir análogos de nucleósidos y/o enfuvirtida, según criterio médico. El punto de evaluación primario era la CV < 50 copias/ml a 24 semanas con seguimiento hasta la semana 96. Se incluyeron 103 pacientes, con una mediana de CD4 de 255 /µl, 13 años de tratamiento ARV previo, 4 mutaciones mayores a IP, 3 mutaciones a análogos de nucleósidos y 1 a ITINAN. El 35% tenía 3 mutaciones a DRV/r y el 62% 1-2 mutaciones a ETR. El 83% de pacientes recibió además análogos de nucleósido y sólo el 12% enfuvirtida. El 59% de pacientes tenían un score de sensibilidad del régimen de base añadi-

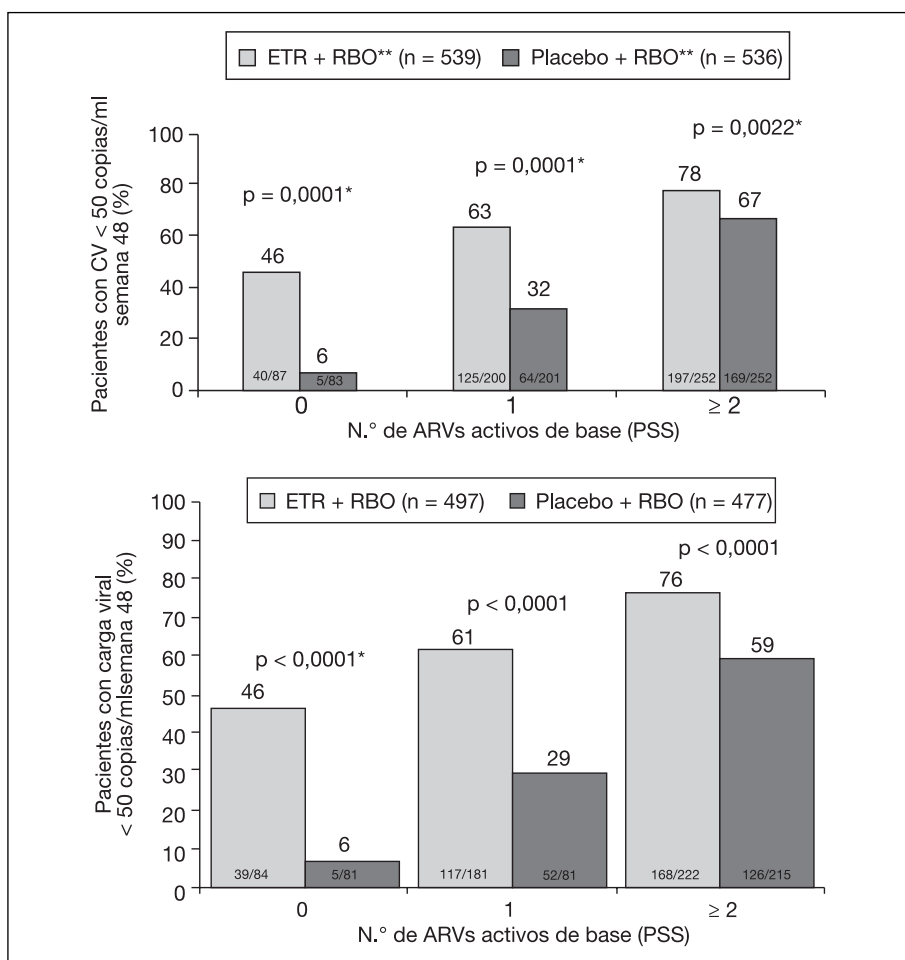


Figura 3. Estudios DUET. Eficacia según el número de fármacos activos en pacientes con etravirina plenamente activa* a las 48 y 96 semanas^{13,15}. ARV: antirretrovirales; CV: carga viral; ETR: etravirina; RBO: régimen de base optimizado.

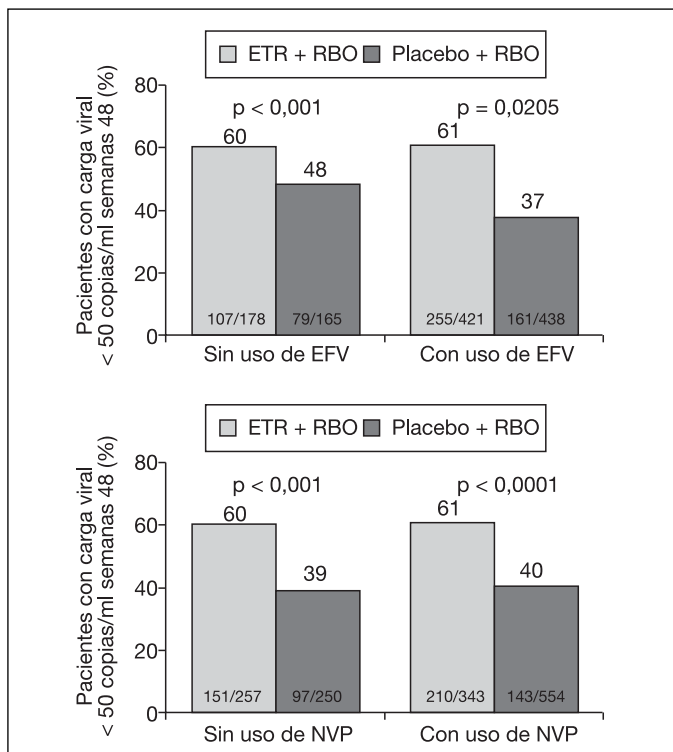


Figura 4. Eficacia de etravirina (ETR) tras uso previo de efavirenz (EFV) o nevirapina (NVP)¹⁴. RBO: régimen de base optimizado.

do de 0-0.5 (algoritmo ANRS), lo que implica poca o nula actividad. A las 24 semanas, la respuesta virológica/inmunológica fue excelente, con un 90% de pacientes (intervalo de confianza [IC] del 95%, 85-96%) alcanzando una CV < 50 copias/ml (análisis de intención de tratar, pérdida = fallo) y una ganancia de CD4 de +99 (32-147) células/μl. A las 48 semanas, estos datos se mantienen, con un 86% de pacientes (IC del 95%, 80-93%) alcanzando una CV < 50 copias/ml y una ganancia de CD4 de +108 (IQR, 58-169) células/μl (fig. 6). Sólo un paciente suspendió el tratamiento, motivado por la presencia de exantema y fiebre^{17,18}.

Otras experiencias con un número más limitado de pacientes corroboran la eficacia de una pauta constituida por ETR/RAL/DRV/r^{19,20}.

Los IP/r, por su alta barrera genética y su potente actividad antiviral, han sido hasta ahora un pilar casi insustituible de los tratamientos de rescate^{21,22}. Sin embargo, experiencias recientes sugieren que una pauta sin IP –y sin análogos de nucleósidos–, ETR/RAL/maraviroc –el primer antagonista del correceptor CCR5 aprobado– puede ser eficaz y muy bien tolerada en pacientes en rescate. Efectivamente, en 2 pequeños estudios la pauta mencionada consiguió unas tasas de cargas virales indetectables del 93-100% a las 24 semanas. No obstante, hace falta una mayor experiencia para confirmar la eficacia de una pauta sin IP en este escenario^{23,24}.

Sin duda, una de las características de ETR que posibilita su eficacia en estas fases de la infección y su uso tras fallo de otros ITINAN, dependiendo del patrón de mutaciones de resistencia, es su elevada barrera genética, comparado con los ITINAN de primera generación, NVP y EFV. La mutación K103N, característica de EFV, no afecta a la eficacia de ETR, y la Y181C, característica de NVP, por sí sola, no disminuye la eficacia de ETR, de tal forma, que se necesitarían múltiples

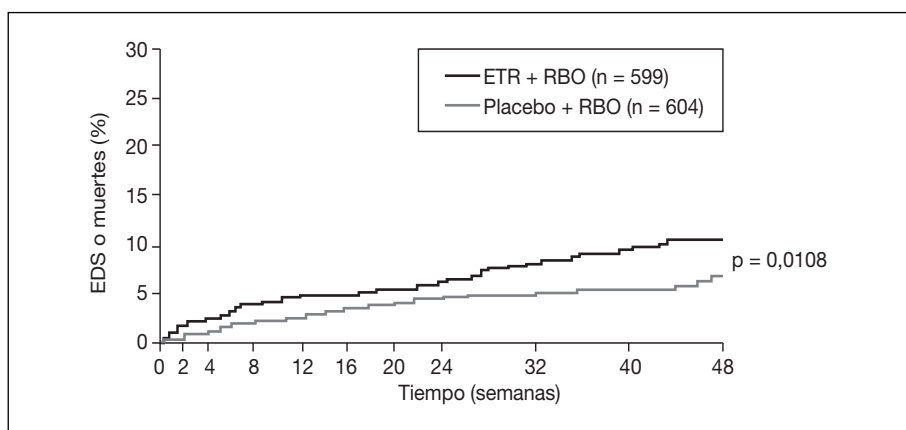


Figura 5. Progresión a sida/muerte en los pacientes incluidos en los estudios DUET¹⁶. EDS: enfermedad definitiva de sida; ETR: etravirina; RBO: régimen de base optimizado.

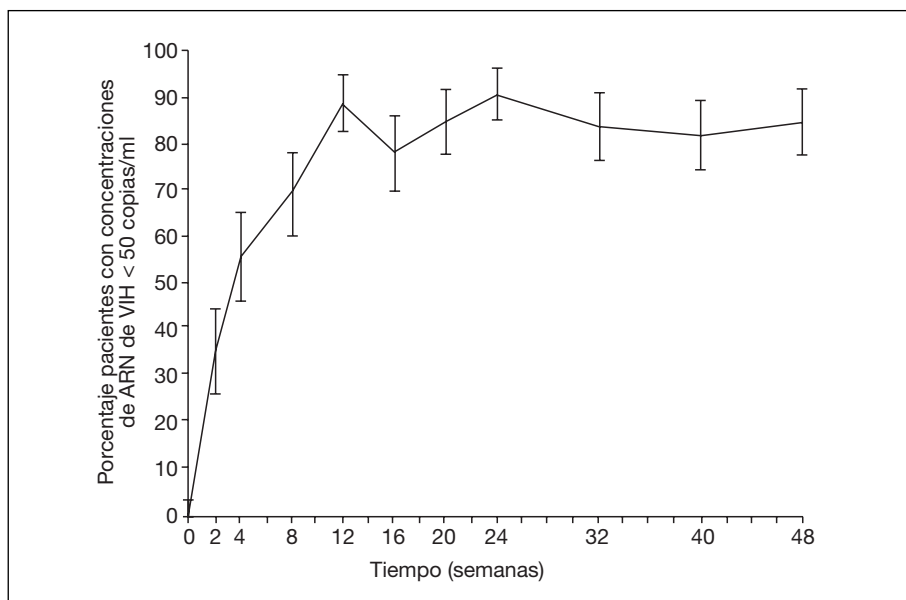


Figura 6. Estudio TRIO. Proporción de pacientes con carga viral < 50 copias/ml a la semana 48 (análisis pérdida = fallo)¹⁸.

mutaciones para conferir resistencia elevada a ETR^{5,6,25}. Este aspecto tan importante del fármaco se comentará en un capítulo aparte.

En resumen, ETR es un excelente ARV que, por sus características farmacocinéticas que permitirían su uso 1 vez al día, la posibilidad de disolver los comprimidos en un vaso de agua y su excelente tolerabilidad, es adecuado para su uso en fases precoces de la infección. Los datos presentados en esta revisión, muestran que ETR juega un papel importante en pautas de rescate en pacientes multitratados, con varios fallos virológicos previos y mutaciones de resistencia a varias familias de ARV.

Conflicto de intereses

Los autores declaran haber recibido honorarios por charlas y/o asesoramiento de varios laboratorios farmacéuticos fabricantes de fármacos antirretrovirales.

Bibliografía

- Staszewski S, Morales-Ramírez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiect D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus didanosine, and didanosine plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med.* 1999;341:1865-73.
- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;358:2095-3006.
- Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, Gatell JM, Pérez P, Pérez JL, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to ZDV/3TC in HIV-infected naive patients (The Combine Study). *Antiviral Ther.* 2002;7: 81-90.
- Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet.* 2004;363:1253-63.
- Deeks ED, Keating GM. Etravirine. *Drugs.* 2008;68:2357-72.
- Lapadula G, Soria A, Gori A. Pharmacotherapy of HIV: focus on etravirine. *Clinical Med: Therapeutics.* 2009;1:483-94.
- Gazzard BG, Pozniak AL, Rosenbaum W, Yeni GP, Staszewski S, Arasteh K, et al. An open-label assessment of TMC 125-a new, next-generation NNRTI, for 7 days in HIV-1 infected individuals with NNRTI resistance. *AIDS.* 2003;17:F49-54.
- Nadler JP, Berger DS, Blick G, Cimoch PJ, Cohen CJ, Greenberg RN, et al. Efficacy and safety of etravirine (TMC125) in patients with highly resistant HIV-1: primary 24-week analysis. *AIDS.* 2007;21:F1-10.
- Cohen CJ, Berger DS, Blick G, Grossman HA, Jayaweera DT, Shalit P, et al. Efficacy and safety of etravirine (TMC 125) in treatment-experienced HIV-1-infected patients: 48-week results of a phase IIb trial. *AIDS.* 2009;23:423-6.
- Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al. Efficacy and safety of etravirine (TMC125) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24 week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2007;370:29-38.
- Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. Efficacy and safety of TMC 125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24 week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2007;370:39-48.
- Haubrich R, Cahn P, Grinsztejn B, Lalezari J, Madruga J, Mills A, et al. Duet-1: week-48 results of a phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 vs placebo in 612 treatment-experienced HIV-1-infected pa-

- tients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston. 2008. Abstract 790.
13. Trottier B, Mills A, Cahn P, et al. Durable efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 infected patients: pooled week 96 results from the phase III DUET-1 and DUET-2 trials. 18th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research. Vancouver, Canada. April 23-26, 2009. P148.
 14. Cahn P, Molina JM, Towner W, Peeters M, Vingerhoets J, Beets G, et al. 48-weeks pooled analysis of DUET-1 and DUET-2 : the impact of baselines characteristics on virologic response to etravirine (TMC125,ETR). XVII International AIDS Conference. México City. 2008. Abstract TUPE 0047.
 15. Di Petri G, Valdez Madruga J, Sathasivam K, Peeters M, Vingerhoets J, Corbett C, et al. The impact of background regimen on virological response to etravirine (TMC 125, ETR): pooled 48-week analysis of DUET-1 and DUET-2. XVII International AIDS Conference. México City. 2008. Abstract TUPE 0061.
 16. Haubrich R, Eron J, Thompson M, Reiss P, Weber R, Peeters M, et al. Reduction in AIDS-defining events/death with etravirine compared to placebo: pooled DUET 48-week results. 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting. Washington DC. 2008. Abstract H-1239.
 17. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Roquebert B, Tschope I, et al. High rate of virologic success with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: results of the ANRS 139 TRIO trial. XVII International AIDS Conference. México City. 2008. Abstract THAB0406.
 18. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Collins B, Roquebert B, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ARNS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis*. 2009;49. Epub ahead of print.
 19. Kerrigan H, Towner W, Follansbee S, Klein D. Treatment response among HIV patients in the etravirine (ETV) and raltegravir (RAL) expanded access program (EAPs) at Kaiser Permanente. 48th Annual ICAAC/46th Annual IDSA Joint Meeting. Washington DC. 2008. Abstract H-1263.
 20. Imaz A, Del Saz SV, Rivas MA, Curran A, Caballero E, Falcó V, et al. Raltegravir, etravirine and darunavir-ritonavir: a safe and successful rescue regimen in highly treatment-experienced HIV-1-infected patients. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow. J International AIDS Society. 2008;11 Suppl 1:40.
 21. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet*. 2007;369:1169-78.
 22. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet*. 2004;364:51-62.
 23. Canestri A, Blanc C, Wirdein M, Peytavin G, Ktorza N, Katlama C. Efficacy and safety of an antiretroviral regimen containing etravirine plus raltegravir in HIV-1 treatment-experienced patients failing darunavir. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow. J International AIDS Society. 2008;11 Suppl 1:38.
 24. Nozza S, Visco F, Soria A, Galli L, Salpietro S, Gianotti N, et al. Excellent short term CD4 recovery with a PI- and NNRTI-sparing regimen in triple-class failure HIV-infected patients: raltegravir, maraviroc, etravirine. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow. J International AIDS Society. 2008;11 Suppl 1:45.
 25. Seminari et al. Etravirine for the treatment of HIV infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6:427-33.