

**Universitat Autònoma de Barcelona**  
**Facultat de Medicina**

Departament de Medicina

**Tratamiento de rescate en los pacientes con  
infección por VIH-1 con resistencia múltiple  
a los fármacos antirretrovirales**

**Estudio de la eficacia y seguridad de las pautas de  
tratamiento triple combinado con darunavir, etravirina,  
raltegravir y maraviroc, en la práctica clínica habitual**

Memoria presentada por

**ARKAITZ IMAZ VACAS**

para optar al grado de Doctor en Medicina

Directores: **Vicenç Falcó Ferrer y Esteve Ribera Pascuet**

Febrero, 2012







**Vicenç Falcó Ferrer**, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona y Médico Adjunto del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitari Vall d'Hebrón

Y

**Esteve Ribera Pascuet**, Médico Adjunto del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitari Vall d'Hebrón

Certifican que la tesis doctoral titulada

**“Tratamiento de rescate en los pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los fármacos antirretrovirales: Estudio de la eficacia y seguridad de las pautas de tratamiento triple combinado con darunavir, etravirina, raltegravir y maraviroc, en la práctica clínica habitual”**

que presenta el licenciado **Arkaitz Imaz Vacas**, ha sido realizada bajo su dirección en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitari Vall d'Hebrón, la consideran finalizada y autorizan su presentación para que sea defendida ante el tribunal que corresponda.

**Dr. Vicenç Falcó Ferrer**

**Dr. Esteve Ribera Pascuet**

En Barcelona, 8 de febrero de 2012



*A Marga y a Iñigo*

*A mis padres*

*A los pacientes con infección por el VIH,  
a los que conviven con la enfermedad  
y a los que murieron a consecuencia de ella.*





*"La práctica médica es una cosa extremadamente compleja, en la que intervienen una serie de cuestiones de orden social y extracientíficas... Un médico práctico completo debe, no solamente ser un hombre instruido en su ciencia, sino que debe ser también un hombre honesto, dotado de mucho espíritu, tacto y buen sentido"*

*Claude Bernard, " Introduction à l'étude de la médecine expérimentale", 1985*



## **Agradecimientos**

Al Dr. Vicenç Falcó, persona clave en mi formación como médico. Gracias por haberme acompañado, por confiar en mi, por ayudarme a abrir un camino por el que seguir avanzando. Y gracias por continuar acompañándome, a mayor o menor distancia según las necesidades de cada momento, siempre disponible.

Al Dr. Esteve Ribera, impulsor de este proyecto. Gracias por darme la oportunidad de profundizar en el conocimiento de la infección por VIH y en la investigación clínica en este campo. Gracias por ilusionarse con este proyecto, por darme su confianza para llevarlo a cabo y por haberme acompañado en su desarrollo.

Al Dr. Daniel Podzamczar, por darme la oportunidad de continuar trabajando y aprendiendo en el campo de la infección por VIH. Gracias por su confianza, su acogida y su estímulo continuo.

Al Dr. Josep M Llibre, por iniciarme en el estudio de la resistencia del VIH a los antirretrovirales y el tratamiento de rescate. Gracias también por su apoyo, su disponibilidad y por las ilusionadas y exhaustivas revisiones de los trabajos.

A todos los compañeros que han colaborado en los estudios que han dado lugar a la elaboración de esta tesis doctoral. Sin su ayuda no hubiera sido posible llevarlos a cabo.

A todas las personas que desde el inicio de la residencia de Medicina Interna han contribuido a mi formación como médico y me han ayudado a marcar el camino para continuar creciendo. Gracias a los compañeros/as de residencia, a los médicos “seniors” que han dejado su huella, a las enfermeras/os tan imprescindibles, a todos los compañeros/as de Urgencias.

Gracias de manera muy especial a la “gran familia” del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitari Vall d’Hebron, por su enorme contribución a mi formación y por hacer que mi periodo de estancia allí fuera tan agradable como enriquecedor y estimulante.

Gracias a mi “nueva familia”, en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitari de Bellvitge, especialmente a la Unidad de VIH, por su acogida y por la oportunidad de continuar trabajando en este campo tan apasionante de la medicina.

A mi familia. A mis padres, por todos los valores que he recibido de ellos, por todas las oportunidades que me han ofrecido, sobre todo la oportunidad de poder estudiar. Y por apoyar todos mis proyectos aunque supusieran alejarme de casa .

A mi padre, que me dejó en herencia la vocación médica y me contagió la pasión por la medicina. Porque con él di los primeros pasos y de él aprendí las enseñanzas fundamentales para ser médico.

A mi madre, por acompañarme en las ilusiones y en los proyectos, en las desilusiones y en las preocupaciones.

A mis hermanos, por mostrarme siempre su apoyo.

A Marga, sin la que este ni ningún otro proyecto tendría sentido. Gracias por acompañarme en todo momento, por ayudarme a frenar cuando corro mucho y a levantarme cuando caigo. Por intentar que no deje de soñar pero sin olvidarme de pisar la tierra. Por soportar mis desesperanzas y convertirlas en ilusiones. Por aceptar todas las renunciaciones a las que, con frecuencia, el trabajo nos obliga. Por todo.

A Iñigo, por ser un estímulo constante para no perder nunca la ilusión.





Los trabajos que componen esta tesis doctoral han sido llevados a cabo gracias a la colaboración de la Red Temática Cooperativa de Grupos de Investigación en SIDA del Fondo de Investigación Sanitaria (RIS G03/173, ISCIII-RETIC RD06/0006)





## **Producción científica:**

Los resultados obtenidos durante el proceso de investigación que ha llevado a la elaboración de esta tesis doctoral han sido publicados previamente en revistas científicas indexadas:

- **Artículos Originales**

A. Imaz, S. Villar del Saz, MA. Ribas, A. Curran, E. Caballero, V. Falcó, M. Crespo, I. Ocaña, M. Diaz, E. Ruiz de Gopegui, M. Riera, E. Ribera. *“Raltegravir, Etravirine, and Ritonavir-Boosted Darunavir: A Safe and Successful Rescue Regimen for Multidrug-Resistant HIV-1 Infection”*. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2009; 52:382-86 (Impact Factor 2010: 4.262).

A. Imaz, JM. Llibre, M. Mora, G. Mateo, A. Camacho, JR. Blanco, A. Curran, JR. Santos, E. Caballero, I. Bravo, F. Gayá, P. Domingo, A. Rivero, V. Falcó, B. Clotet, E. Ribera. *“Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals”*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2011; 66:358-62 (Impact Factor 2010: 4.659).

- **Artículo de Revisión (Anexo)**

A. Imaz, V. Falcó, E. Ribera. *“Antiretroviral Salvage Therapy for Multiclass Drug-Resistant HIV-1-Infected Patients: From Clinical Trials to Daily Clinical Practice”*. AIDS Rev. 2011;13:180-93 (Impact Factor 2010: 4.786).



# ÍNDICE

## ABREVIATURAS

<b>I.</b>	<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>23</b>
1.	Resistencia del VIH a los fármacos como factor limitante de la eficacia del tratamiento antirretroviral .....	25
2.	Infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los fármacos antirretrovirales... 27	
2.1	<i>Definición de resistencia múltiple a los fármacos antirretrovirales.....</i>	<i>27</i>
2.2	<i>Epidemiología de la infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los antirretrovirales .....</i>	<i>28</i>
2.3	<i>Relevancia clínica de la infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los antirretrovirales .....</i>	<i>33</i>
3.	Nuevos fármacos para el tratamiento de rescate de la infección por VIH resistente a las tres familias clásicas de antirretrovirales.....	34
3.1	<i>Eficacia de los nuevos antirretrovirales como tratamiento de rescate para pacientes con infección por VIH-1 resistente a ITIAN, ITINN e IP: Evidencia aportada por los ensayos clínicos.....</i>	<i>35</i>
3.1.1	Inhibidores de la fusión .....	36
3.1.2	Nuevos Inhibidores de Proteasa.....	37
3.1.3	Nueva generación de ITINN .....	39
3.1.4	Antagonistas del correceptor de quimiocinas CCR5.....	40
3.1.5	Inhibidores de la Integrasa .....	41
4.	Factores clave para el éxito del tratamiento de rescate de los pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los antirretrovirales.....	42
4.1	<i>Valoración del fracaso virológico .....</i>	<i>42</i>
4.2	<i>Determinación de la resistencia del VIH-1 y la actividad antirretroviral de los diferentes fármacos incluidos en el tratamiento de rescate .....</i>	<i>44</i>
4.3	<i>El número de fármacos activos, clave del éxito del tratamiento de rescate en la infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los antirretrovirales: La evidencia de los ensayos clínicos.....</i>	<i>45</i>
4.4	<i>Los nuevos antirretrovirales combinados entre sí en el régimen de rescate: La evidencia y las limitaciones de los ensayos clínicos. ....</i>	<i>46</i>
4.5	<i>Otros factores importantes que deben considerarse para la combinación de los nuevos antirretrovirales.....</i>	<i>48</i>
4.6	<i>El papel de la reutilización de ITIAN para aumentar la eficacia del tratamiento de rescate de la infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los antirretrovirales.....</i>	<i>49</i>

<b>II.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS DE TRABAJO .....</b>	<b>51</b>
1.	Justificación del Estudio .....	53
2.	Hipótesis de trabajo.....	54
<b>III.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>55</b>
<b>IV.</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>59</b>
1.	Población de estudio .....	61
2.	Diseño del Estudio .....	61
3.	Criterios de inclusión .....	61
4.	Selección de la combinación de fármacos del tratamiento antirretroviral de rescate .....	62
5.	Seguimiento de los pacientes y recogida de información.....	62
6.	Procedimientos de Laboratorio de Microbiología .....	63
7.	Evaluación de la actividad de cada fármaco incluido en el tratamiento de rescate y de actividad global de la combinación .....	64
8.	Evaluación de la seguridad y tolerabilidad del tratamiento de rescate.....	66
9.	Criterios de evaluación de los resultados.....	66
10.	Análisis Estadístico.....	67
11.	Consentimiento informado y confidencialidad de los datos.....	67
<b>V.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>69</b>
	Trabajo 1:.....	72
	Trabajo 2:.....	80
<b>VI.</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>91</b>
<b>VII.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>105</b>
<b>VIII.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>111</b>
<b>VIII.</b>	<b>ANEXO .....</b>	<b>129</b>

## ABREVIATURAS

μL: microlitro

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

ARV: Antirretrovirales

CI<sub>50</sub>: concentración inhibitoria 50 de un fármaco (en el caso de los antirretrovirales, concentración de un fármaco necesaria para inhibir la replicación viral un 50%, *in vitro*).

CCR: co-receptor de quimiocinas

CYP3A4: Citocromo p-450, subunidad 3A4

GSS: *Genotypic Sensitivity Score* o puntuación en una escala de de sensibilidad genotípica de un fármaco antirretroviral

ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos

ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

IP: inhibidores de la proteasa

mL: mililitro

TARc: tratamiento antirretroviral combinado

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad

TBO: tratamiento de base optimizado

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana tipo1



# *I. Introducción*





## I. INTRODUCCIÓN

### 1. Resistencia del VIH a los fármacos como factor limitante de la eficacia del tratamiento antirretroviral

El tratamiento antirretroviral combinado (TARc) o de gran actividad (TARGA), introducido en la segunda mitad de la década de los 90, marcó un punto de inflexión en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ya que, desde entonces, su uso ha cambiado el curso de la enfermedad en los pacientes tratados. El TARGA, definido como una combinación triple de fármacos con distinto mecanismo de acción, sobre dianas diferentes en el ciclo vital del VIH, ha permitido reducir de manera significativa la morbilidad y la mortalidad asociadas a la infección por el VIH, mejorando notablemente la calidad y esperanza de vida de los pacientes<sup>1-3</sup>. El mecanismo por el cual el TARGA hace posible el control de la progresión de la infección por VIH es la capacidad para suprimir de forma adecuada y mantenida la replicación viral, permitiendo la recuperación inmunológica y la estabilidad clínica<sup>4-6</sup>. Se considera que un régimen de TAR consigue una supresión adecuada de la replicación viral y, por tanto un control adecuado de la progresión de la infección, cuando la carga viral plasmática (copias de ARN viral por mL de plasma) es inferior al umbral de detectabilidad de las técnicas de biología molecular disponibles actualmente para la práctica clínica<sup>7-10</sup>. Estas técnicas se basan en la amplificación del ARN viral presente en el plasma del paciente y permiten detectar hasta una cantidad mínima de ARN viral entre 20 y 75 copias/mL, según el método empleado.

Sin embargo, aunque el TARc ha demostrado su capacidad para controlar la infección por VIH, no permite conseguir la erradicación del virus, lo que obliga, en la mayoría de pacientes, a su mantenimiento indefinido y sin interrupción, una vez se ha instaurado.

A pesar de la potencia teórica de un régimen de TARc, por diferentes motivos, no siempre es posible conseguir una supresión de la replicación viral adecuada, alcanzarla suficientemente rápido y mantenerla de forma continuada<sup>11-12</sup>. En estos casos, cuando existe replicación activa del VIH, durante un tiempo suficiente, en

## I. INTRODUCCIÓN

presencia de fármacos antiretrovirales (ARV), las mutaciones espontáneas, que se producen a causa de las altas tasas de replicación del VIH, están condicionadas por la exposición a los fármacos. De esta forma, por un proceso de selección natural, la presión farmacológica favorece la aparición y supervivencia de variantes virales resistentes a los fármacos a los que el virus está expuesto<sup>13-19</sup>.

En la práctica clínica, las causas principales que pueden contribuir a que se de esta situación de replicación viral activa en presencia de fármacos ARV y, por tanto, favorecer la emergencia de mutaciones de resistencia y el desarrollo de variantes o cuasiespecies del VIH resistentes a los fármacos, son:

- a) la adherencia inadecuada al tratamiento antirretroviral TAR<sup>20-26</sup>;
- b) problemas de mala tolerancia o efectos adversos que lleven a un mal cumplimiento terapéutico<sup>27</sup>;
- c) la potencia insuficiente de algunos regímenes de TAR, sobre todo aquellos anteriores a la era del TARGA<sup>28</sup>;
- d) las características farmacocinéticas de los algunos ARV pueden condicionar concentraciones plasmáticas infraterapéuticas (especialmente niveles valle) que hagan fracasar el tratamiento. Este problema era relativamente común con los antiguos inhibidores de proteasa no potenciados con ritonavir (indinavir y nelfinavir)<sup>29</sup>;
- d) otras circunstancias como las interacciones farmacológicas que condicionen niveles plasmáticos de los fármacos ARV inferiores al umbral terapéutico.

Además, la selección de mutaciones de resistencia en el VIH depende también de otros factores. Por un lado, del tiempo durante el que persista replicación viral activa en presencia de presión farmacológica pues, cuanto mayor sea este tiempo, mayor será el riesgo de selección de mutaciones de resistencia<sup>30-31</sup>. Por otro lado, de la barrera genética para la adquisición de resistencia de cada uno de los fármacos. La barrera genética baja o alta de un fármaco implica que se requiera un menor o mayor número de mutaciones para conferir al VIH resistencia clínicamente significativa al fármaco, así como la menor o mayor dificultad para la aparición de estas mutaciones.

Como consecuencia de la selección de mutaciones en el VIH que confieran resistencia a alguno de los fármacos que componen un régimen de TAR, ese régimen

puede quedar ya incapacitado para suprimir adecuadamente la replicación viral, incluso aunque se resuelva la causa que favoreció la emergencia de mutaciones de resistencia y, más aún, el mantenimiento de esta situación puede facilitar la acumulación de nuevas mutaciones que deterioren todavía más la actividad de los fármacos. Además, la selección de mutaciones de resistencia no solo compromete la eficacia de los fármacos que en ese momento recibe el paciente sino que, debido a la resistencia cruzada entre fármacos de la misma familia, estas mutaciones pueden limitar el tratamiento futuro con fármacos de esas familias<sup>14,16,30-35</sup>.

Por todo ello, la resistencia del VIH a los fármacos ARV constituye uno de los problemas clave en el manejo de los pacientes con infección por VIH, sobre todo en aquellos con infección de larga evolución, que han recibido múltiples líneas de tratamiento y en los que, por tanto, el VIH ha podido adquirir un mayor número de mutaciones, afectando a la actividad de un mayor número de fármacos<sup>31</sup>. Entre los pacientes en los que se han seleccionado mutaciones de resistencia a los ARV, han tenido y todavía tienen especial relevancia, por el problema terapéutico que supone, aquellos pacientes con virus resistentes a las tres clases de ARV que hasta fechas recientes eran las únicas disponibles y actualmente son también las más utilizadas: a) los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN); b) los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN); y c) los inhibidores de la proteasa (IP).

## **2. Infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los fármacos antirretrovirales**

### **2.1 Definición de resistencia múltiple a los fármacos antirretrovirales**

La resistencia del VIH a los fármacos ARV puede documentarse mediante pruebas fenotípicas o genotípicas<sup>16,34</sup>. Sin embargo, en el contexto de la práctica clínica habitual, los estudios genotípicos están más fácilmente disponibles ya que son más sencillos de realizar y su coste es menor. La mayoría de estudios epidemiológicos en los que se analiza la incidencia y/o prevalencia de la resistencia a los ARV en pacientes con infección por VIH-1 se basan también en resultados genotípicos.

## I. INTRODUCCIÓN

Algunos autores han utilizado el término de resistencia múltiple cuando se ha documentado la existencia de mutaciones de resistencia para fármacos de al menos dos clases de ARV<sup>36</sup>. Otros autores definen resistencia múltiple como resistencia a fármacos de las tres familias clásicas de ARV, ITIAN, ITINN e IP<sup>27-28,37</sup>. Algunos autores definen resistencia extensa para toda una familia de ARV cuando existe un patrón concreto de mutaciones de resistencia para los fármacos de esa familia<sup>35</sup>. Otros autores, en cambio, dada la resistencia cruzada entre los fármacos de estas tres familias clásicas de ARV (ITIAN, ITINN e IP)<sup>16,34-35</sup>, definen resistencia a las a las tres familias, cuando se ha documentado, al menos una mutación de resistencia para algún fármaco de cada una de las familias<sup>27-28</sup>. No obstante, en los pacientes con una larga historia de tratamiento y múltiples fracasos terapéuticos con diferentes regímenes de TAR que incluyen fármacos de las tres familias, es habitual observar un número elevado de mutaciones de resistencia para cada una de las familias.

### **2.2 Epidemiología de la infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los antirretrovirales**

Hasta hace pocos años, la información acerca de la prevalencia de resistencia del VIH-1 a los ARV procedía mayoritariamente de estudios de resistencia solicitados tras un fracaso al TAR, o bien cuando existía sospecha de emergencia de mutaciones de resistencia. Actualmente, dado el incremento en la prevalencia de mutaciones de resistencia transmitidas<sup>38-43</sup>, las guías de práctica clínica recomiendan la realización de un test de resistencia basal a todos los pacientes con infección crónica por VIH antes del inicio del TAR<sup>7-10,34</sup>. En cualquier caso, es difícil establecer con exactitud la prevalencia de variantes virales resistentes a los ARV en el conjunto de toda la población infectada por VIH-1.

Un elevado porcentaje de los pacientes que actualmente reciben TAR, lo iniciaron el TAR en la era previa al TARGA o incluso en los primeros años del TARGA. Estos pacientes recibieron fármacos antiguos, con efectos secundarios más limitantes y posología más compleja, lo que ha hecho que hayan pasado por un mayor número de regímenes, bien por toxicidades, abandonos o fracasos terapéuticos, y que, por

tanto, el riesgo de haberse seleccionado virus con resistencia a una o mas clases de ARV sea mayor.

En un estudio publicado por Richman *et al.*, se analizó la prevalencia de resistencia del VIH-1 a los ARV en Estados Unidos en los primeros años de utilización del TARGA. Se estudió una muestra aleatoria de 1797 pacientes, representativa de un total de 208900 pacientes que recibían atención médica por infección por VIH en Estados Unidos al inicio del año 1996, y que permanecían vivos al final de 1998. Se seleccionaron los pacientes que tenían una carga viral plasmática (ARN VIH) superior a 500 copias por mL (1099 pacientes, representativos de una población de 132500 pacientes, el 63% de la población total) y se les realizaron estudios fenotípicos de resistencia. En el 76% de los estudios se documentó resistencia a uno o más ARV, siendo mas frecuente la resistencia a ITIAN (71%) que a ITINN (25%) o a IP (41%). En el 48% de los pacientes estudiados se observó resistencia del VIH a 2 clases de ARV y en el 13% de los pacientes resistencia a las 3 clases de ARV. Los pacientes en los que el riesgo de resistencia a los ARV era mayor fueron aquellos que habían recibido TAR y los que tenían infección por VIH-1 avanzada, carga viral plasmática elevada y un bajo recuento de linfocitos CD4<sup>17</sup>.

En la segunda mitad de la última década, el uso de regímenes modernos de TARc, con mayor potencia (como los IP potenciados con dosis bajas de ritonavir), mejor tolerabilidad y posología más sencilla (como los ITIAN en combinaciones a dosis fija), ha reducido significativamente la incidencia de fracasos terapéuticos y de resistencia a los ARV en los pacientes que inician TAR, en comparación con los pacientes que iniciaron el tratamiento en los primeros años del TARGA o en la era previa al TARGA<sup>19,45-48</sup>. Sin embargo, el fracaso virológico y la emergencia de resistencia, sobre todo a ITIAN e ITINN y, en menor medida, a IP, son todavía problemas relativamente frecuentes en los pacientes que reciben TAR<sup>18-19,49</sup>.

En un estudio publicado recientemente por Bannister *et al.*, se realizó una estimación de la prevalencia de resistencia a los ARV en una población de 6498 pacientes de la cohorte EuroSIDA, que estaban en seguimiento y recibían TAR en julio de 2008. A partir de una muestra de 1143 pacientes con al menos un estudio de

## I. INTRODUCCIÓN

resistencia disponible, se estimó que la prevalencia de resistencia a ITIAN, ITINN e IP en esta población era de 43%, 15% y 25%, respectivamente <sup>49</sup>.

Por todo ello, el problema de la resistencia a las tres familias clásicas de ARV puede afectar a un número relevante de pacientes y continúa siendo un reto para los médicos que los atienden.

Estudios de grandes cohortes publicados en los últimos años han puesto de manifiesto la magnitud actual del problema del fracaso terapéutico a las tres familias clásicas de ARV. En la **Tabla I-1** se resumen los tres estudios más importantes. Recientemente, el proyecto PLATO II del grupo de estudio COHERE (*Collaboration HIV Epidemiological Research Europe*), estudió 45,937 pacientes, de 28 cohortes europeas, que iniciaron el tratamiento de la infección por VIH con un régimen de TARGA. La prevalencia de fracaso a las tres familias, después de una mediana de seguimiento de tres años, fue de 1.9% y el riesgo estimado de fracaso a las tres familias, ITIAN, ITINN e IP, tras 5 y 9 años de TAR ascendía a 3% y 7.8% respectivamente <sup>50</sup>.

En cuanto a la prevalencia de resistencia documentada a las tres familias clásicas de ARV, diversos estudios han analizado la incidencia y/o prevalencia en diferentes cohortes. En la **Tabla I-2** se resumen los más relevantes. En estos estudios se puede observar cómo la incidencia de resistencia a las tres clases de ARV se ha reducido en los últimos años, gracias a los regímenes modernos de TARGA y a un mejor conocimiento del manejo del TAR <sup>36</sup>. Sin embargo, el hecho de que un gran número de pacientes tenga una larga historia de TAR y que muchos de ellos procedan de etapas más antiguas de la historia del tratamiento antirretroviral hace que, por los motivos comentados anteriormente, el problema de la resistencia a ITIAN, ITINN e IP haya afectado en los últimos años a un porcentaje nada desdeñable de pacientes con infección por VIH <sup>27-28,37,53</sup>.

**Tabla I-1.** Fracaso terapéutico a las tres familias clásicas de antirretrovirales, ITIAN, ITINN e IP, en la era del TARGA. Estudios de cohortes.

<b>Estudio</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Seguimiento</b>	<b>Resultados</b>
Cohorte EuroSIDA (Mocroft et al. 2004) <sup>52</sup>	3496 pacientes que inician TARGA (63% sin TAR previo)	1994-2002 - Con TAR previo: 9542 pacientes-año - Sin TAR previo 4726 pacientes-año	445 (12.7%) fracaso a 3 familias Tras 6 años de TAR: - Con TAR previo: 16.6% - Sin TAR previo: 5.9 %
UK collaborative HIV Cohort Study (Phillips et al. 2007) <sup>51</sup>	7916 pacientes que inician TARGA	1-10 años 27441 pacientes-año	167 pacientes fracaso a 3 familias Riesgo estimado de fracaso a 3 familias: 3.5% (IC 95% 2-9%-4.1%) a los 5 años 9.2% (IC 95% 5%-13.4%) a los 10 años
Proyecto PLATO II (COHERE) (Lodwick et al. 2010) <sup>50</sup>	45937 pacientes que inician TARGA	Mediana 3 años Máximo 10.2 años	1.9% pacientes fracaso a 3 familias Riesgo estimado de fracaso a 3 familias: 3% (IC 95% 2.8%-3.3%) a los 5 años 7.8% (IC 95% 6.7%-9%) a los 9 años

## I. INTRODUCCIÓN

**Tabla I-2.** Resistencia a las tres familias clásicas de ARV, ITIAN, ITINN e IP, en la era del TARGA. Estudios de cohortes.

Estudio	Pacientes	Seguimiento	Resultados
Richman <i>et al.</i> 2004 <sup>17</sup>	1099 pacientes con carga viral $\geq 500$ copias/mL y test genotípico de resistencias	1996-1998	Resistencia a las 3 familias: 13.1% (IC 95% 10.6%-16.1%)
UK collaborative HIV Cohort Phillips <i>et al.</i> 2005 <sup>53</sup>	4306 pacientes 1057 (25%) fallo virológico; 808 (19%) con test genotípico de resistencias	Desde 1996 Mediana 3.1 años 790 (19%) >5 años	Riesgo acumulado de Resistencia a las 3 familias: 1% (IC 95% 0.7%-1.3%) a los 2 años 2.7% (IC 95% 2%-3.4%) a los 4 años 4.1% (IC 95% 3%-5.2%) a los 6 años
Zacarelli <i>et al.</i> 2005 <sup>37</sup>	623 pacientes con test genotípico de resistencias tras fallo virológico	1999-2002	Resistencia a las 3 familias: 3.9%
Napravnik <i>et al.</i> 2007 <sup>28</sup>	1587 pacientes 607 (38%) con test genotípico de resistencias durante el seguimiento	2000-2006 (a)	Resistencia a las 3 familias (Global): 8% (IC 95% 6%-9%); - Si inicio con TARGA: 3% (IC 95% 2%-4%)  Resistencia a las 3 familias (Pacientes con test genotípico de resistencias): - Inicio con régimen no TARGA: 26% (IC 95% 21%-31%) - Inicio con TARGA: 10% (IC 95% 7%-15%)
Jones <i>et al.</i> 2008 <sup>27</sup>	3476 pacientes	Desde 1997 (b)	Resistencia a las 3 familias: 6.6%
Lima <i>et al.</i> 2010 <sup>36</sup>	1820 pacientes que inician TARGA 833 (46%) con test genotípico de resistencias durante el seguimiento	2000-2007 (c)	En pacientes con test genotípico de resistencia: Resistencia $\geq 2$ familias: 17% Resistencia a 3 familias: 2%

(a) Pacientes que iniciaron TAR con régimen no TARGA también incluidos:  
22% de pacientes iniciaron TAR antes de 1995; 28% entre 1995 y 1997;  
28% entre 1998 y 2000; 21% entre 2001 y 2005.

(b) La mayoría iniciaron TAR entre 1994 y 1998

(c) Todos los pacientes iniciaron TARGA a partir de enero de 2000



### **2.3 Relevancia clínica de la infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los antirretrovirales**

Durante el periodo comprendido entre finales de los años 90 hasta los años 2007-2008, el tratamiento de la infección por VIH, tanto de primera línea como de rescate tras fracaso de regimenes previos, se ha basado en combinaciones de fármacos de las tres únicas familias de ARV disponibles: ITIAN, ITINN e IP. Por ello, el desarrollo de virus resistentes a las tres familias ha supuesto durante este periodo un problema terapéutico de gran importancia, dado que no se disponía de fármacos activos para controlar la replicación viral y, por tanto, para evitar la progresión de la enfermedad en estos pacientes.

En general, los pacientes con mayor riesgo de resistencia a estas tres clases de ARV son aquellos que han recibido varios regimenes de TAR. Los factores que, en diferentes estudios, se han asociado con emergencia de multi-resistencia en estos pacientes son: a) la exposición previa a regímenes que no consiguieron una supresión adecuada de la replicación viral, como el uso de ITIAN en forma de monoterapia o biterapia en la época previa al TARGA<sup>17,27-28</sup>; b) el mantenimiento de un mismo régimen de TAR durante un periodo prolongado en situación de fracaso virológico<sup>30,54-55</sup>; y c) las antiguas estrategias de rescate en las se iba añadiendo de forma secuencial un único fármaco nuevo a una pauta de TAR en fracaso, debido a la falta de disponibilidad de más fármacos para elaborar un régimen completamente nuevo<sup>31</sup>.

Por otra parte, durante la última década ha aumentado la prevalencia de infecciones primarias por VIH-1 con mutaciones de resistencias transmitidas<sup>39-43,56-59</sup>, situación que supone un mayor riesgo de fracaso al TAR y de acumular nuevas mutaciones de resistencia<sup>42,58,60</sup>. Actualmente, la realización de estudios de resistencia antes del inicio del TAR permite identificar, en algunos pacientes, virus con mutaciones de resistencia primarias y seleccionar la combinación de fármacos óptima para cada paciente<sup>61</sup>. Sin embargo la presencia de variantes virales con mutaciones de resistencia que representen un porcentaje bajo del total de cuasiespecies de la población viral no son detectadas en los estudios de resistencia convencionales y pueden emerger tras la instauración del TAR y provocar el fracaso del mismo<sup>62-66</sup>.

## I. INTRODUCCIÓN

Dado que, hasta fechas muy recientes, no se ha dispuesto de fármacos suficientes para controlar con eficacia la infección por VIH resistente a las tres familias clásicas de ARV, esta situación ha tenido importantes consecuencias clínicas. Por un lado, la infección por VIH resistente a las tres familias de ARV se ha asociado, en diversos estudios, con un mayor riesgo de progresión clínica y muerte<sup>37,67-68</sup>. Por otro lado, el hecho de no poder controlar la replicación viral en estos pacientes hace que se incremente el riesgo de transmitir nuevas infecciones y, además, por virus resistentes a los ARV<sup>38-39</sup>.

### 3. Nuevos fármacos para el tratamiento de rescate de la infección por VIH resistente a las tres familias clásicas de antirretrovirales

La experiencia de la práctica clínica, así como los diferentes estudios que han evaluado el tratamiento antirretroviral de rescate, han evidenciado que la clave en el manejo de la infección por VIH con resistencia a los ARV es la elaboración de regímenes con al menos 2, y preferiblemente 3 fármacos totalmente activos, que permita conseguir una supresión adecuada de la replicación viral, evitando así la selección de nuevas mutaciones de resistencia que inhabiliten a los fármacos de la nueva pauta o incluso a tratamientos futuros<sup>7-10</sup>.

Hasta hace muy pocos años, los únicos fármacos disponibles para el tratamiento del VIH eran los ITIAN, ITINN e IP. La adquisición de resistencia en el VIH a fármacos de estas familias puede comportar resistencia cruzada a otros agentes de la misma familia y, por tanto, los pacientes en los que el VIH había seleccionado mutaciones de resistencia para las tres clases tenían muy limitadas las opciones de tratamiento y, en muchos casos, era imposible recuperar el control de la infección. Se propusieron diversas estrategias para el tratamiento de estos pacientes intentando, al menos, evitar el deterioro inmunológico y la progresión clínica. Entre ellas destacan:

- a) los regímenes de múltiples fármacos o “mega-TARGA”<sup>69-71</sup>;
- b) los regímenes con doble IP potenciados con ritonavir<sup>72-74</sup>;
- c) las combinaciones cuádruples de ITIAN<sup>75</sup>.

Sin embargo, con este tipo de abordajes, solo en una pequeña proporción de los pacientes con resistencia a las tres familias se conseguía una supresión adecuada o duradera de la replicación viral.

En este contexto, solo la aparición de nuevos fármacos, con diferentes mecanismos de acción o sin patrones de resistencia cruzada con los fármacos ya existentes, podía hacer posible la elaboración de regimenes de TAR efectivos para estos pacientes. Así, el desarrollo y posterior comercialización de nuevas clases de ARV que actúan contra dianas diferentes en el ciclo replicativo del VIH, como son: a) los inhibidores de la fusión; b) los inhibidores de la integrasa; c) los antagonistas del correceptor de quimiocinas CCR5; así como las nuevas generaciones de ITINN e IP, con barrera genética más alta y con distinto perfil de resistencias que los fármacos antiguos de dichas familias, han ampliado el abanico de recursos terapéuticos para los pacientes con resistencia a las tres familias clásicas de ARV.

### ***3.1 Eficacia de los nuevos antirretrovirales como tratamiento de rescate para pacientes con infección por VIH-1 resistente a ITIAN, ITINN e IP: Evidencia aportada por los ensayos clínicos***

Todos los nuevos antirretrovirales han sido evaluados en ensayos clínicos como integrantes de tratamiento de rescate, en el escenario clínico del paciente con múltiples fracasos a diferentes regimenes de TAR y resistencia del VIH a ITIAN, ITINN e IP y han demostrado, cada uno por separado, mejorar la eficacia de los fármacos disponibles hasta su aparición.

Estos ensayos clínicos aleatorizados han tenido un diseño similar consistente en dos estudios idénticos, llevados a cabo de forma paralela en diferentes regiones del mundo, en los que el nuevo fármaco, asociado a un tratamiento de base optimizado (TBO) escogido en cada caso por los investigadores, se comparaba con el TBO solo (la estrategia habitual hasta entonces) o asociado a un placebo. En los estudios con los nuevos IP tipranavir y darunavir, estos se compararon con otro IP escogido en cada caso por los investigadores, ambos asociados a un TBO. En todos estos ensayos clínicos no se permitía la inclusión de otros fármacos en fase de investigación como integrantes del TBO, a excepción de los estudios con etravirina en los que todos los

## I. INTRODUCCIÓN

pacientes recibieron el IP darunavir antes de que su comercialización fuera aprobada. Sin embargo, a medida que los fármacos han sido comercializados y aprobados para su uso en este escenario clínico, han podido incluirse también, como parte del TBO, en otros ensayos clínicos posteriores.

A continuación se resumen las principales características y limitaciones de estos nuevos fármacos, así como su eficacia como integrantes de regímenes de rescate para pacientes con infección por VIH resistente a ITIAN, ITINN e IP, a la luz de los resultados obtenidos en ensayos clínicos aleatorizados [53-69]. (En **Anexo, Tabla 2** se puede observar, de forma más detallada, el diseño de cada uno de los ensayos clínicos y los principales resultados).

### 3.1.1 Inhibidores de la fusión

#### *Enfuvirtide*

Enfuvirtide es el primer inhibidor de fusión y el único, hasta el momento, comercializado y aprobado para su uso como tratamiento de rescate en pacientes con tratamientos previos. Enfuvirtide es un péptido sintético de 36 aminoácidos que se une a la región HR1 de la glicoproteína viral gp41. La eficacia y seguridad de enfuvirtide en este escenario clínico se evaluó en los ensayos clínicos aleatorizados, fase 3, TORO 1 y TORO 2 que incluyeron un total de 995 pacientes<sup>76-78</sup>. Enfuvirtide (90 mg cada 12 horas) junto con un tratamiento de base optimizado (TBO), escogido por los investigadores, mostró una respuesta virológica superior a la del TBO solo.

Posteriormente, enfuvirtide se ha utilizado también como integrante del tratamiento de rescate, en otros ensayos clínicos con otros nuevos fármacos. En estos casos, si enfuvirtide no ha sido utilizado previamente, su inclusión como parte del TBO mejora la eficacia de la pauta de rescate. Sin embargo, la reutilización de enfuvirtide en sucesivos tratamientos de rescate no está recomendada si se ha documentado un fracaso previo con este fármaco, ya que su barrera genética para la selección de resistencia es baja y las mutaciones de resistencia aparecen rápidamente si no se consigue una supresión adecuada de la replicación viral<sup>79-80</sup>.

Por otro lado, enfuvirtide es un fármaco de administración subcutánea que produce, con frecuencia, lesiones en el sitio de administración, lo que puede limitar su uso prolongado en un grupo importante de pacientes.

### 3.1.2 Nuevos Inhibidores de Proteasa

#### a) *Tipranavir*

Tipranavir es un IP no peptídico, aprobado para el uso como tratamiento de rescate en pacientes con tratamiento previo con otros ARV. Su barrera genética para la selección de resistencia es más alta y, además, tiene un perfil de mutaciones de resistencia distinto al de los otros IP más antiguos, lo que hace que tipranavir tenga actividad contra cepas de VIH-1 resistentes a la mayoría de IP disponibles <sup>82</sup>. La eficacia de tipranavir como integrante de pautas de rescate para pacientes con múltiples fracasos previos a diferentes regimenes de TAR fue evaluada en los ensayos clínicos aleatorizados, fase 3, RESIST 1 y 2 que incluyeron un total de 1529 pacientes. Estos estudios demostraron que tipranavir potenciado con ritonavir (500/200 mg cada 12 h) conseguía porcentajes supresión virológica significativamente superiores a los alcanzados con el IP potenciado comparador, ambos asociados a un TBO <sup>82-84</sup> (**Anexo, Tabla 2**).

El uso de tipranavir/ritonavir en regimenes de rescate para pacientes con infección por VIH multi-resistente tiene ciertas limitaciones: (1) algunos efectos adversos como la elevación de transaminasas o la dislipidemia son más frecuentes con tipranavir que con otros IP <sup>82-84</sup>. Debe tenerse en cuenta que la dosificación aprobada de tipranavir es potenciado con 200 mg de ritonavir, cuando el resto de IP son potenciados con 100 mg de ritonavir <sup>85</sup>; (2) según el perfil de mutaciones de resistencia para IP, el otro nuevo IP, darunavir, podría tener mejor actividad potencial y ser en ese caso el IP de elección; (3) existe una interacción clínicamente relevante entre tipranavir y el nuevo ITINN, etravirina, por la cual la concentración de etravirina se reduce significativamente y, por este motivo, la administración de ambos fármacos de forma conjunta debe evitarse <sup>86</sup>.

## I. INTRODUCCIÓN

### b) *Darunavir*

Darunavir es el IP incorporado más recientemente. Es un compuesto péptido-mimético tipo sulfonamida, de estructura similar a amprenavir pero con mayor actividad, ya que contiene 2 anillos de uretano tetrahidrofuránil, que no poseen el resto de IP, y que le permite una interacción adicional con el aminoácido de la proteasa Asp29 y, en consecuencia, mayor afinidad por la diana <sup>86</sup>. Darunavir es activo contra cepas del VIH-1 resistentes a los antiguos IP, gracias a que su barrera genética para la selección de resistencia es más alta y tiene un perfil de mutaciones de resistencia diferenciado del resto de IP <sup>87</sup>. Aunque actualmente darunavir está aprobado como tratamiento de la infección por VIH en todos los escenarios clínicos, inicialmente fue estudiado y aprobado como tratamiento de rescate en pacientes con fracasos a regímenes previos y/o infección por VIH multi-resistente. Su eficacia en el tratamiento de pacientes que habían recibido previamente tratamiento con ITIAN, ITINN e IP y tenían resistencia documentada a las tres clases, fue demostrada en los ensayos clínicos aleatorizados, fase 3, POWER 1 y 2 que incluyeron un total de 637 pacientes <sup>89-91</sup>. Los pacientes fueron asignados a recibir darunavir/ritonavir en 3 dosificaciones distintas (800/100 mg al día, 400/100 mg cada 12 horas o 600/100 mg cada 12 horas) o un IP comparador seleccionado por los investigadores en cada caso. Tras los resultados obtenidos a las 24 semanas de tratamiento se identificó la dosis de darunavir/ritonavir (600/100 mg cada 12 horas como la óptima para este tipo de pacientes multi-tratados con infección por VIH-1 multi-resistente. A las 48 semanas de tratamiento el grupo de pacientes que recibieron darunavir potenciado con ritonavir (600/100 mg cada 12 h) obtuvo un porcentaje de respuesta virológica significativamente mayor que el grupo de pacientes tratados con el IP comparador, ambos asociados a TBO (**Anexo, Tabla 2**).

Además, darunavir mostró un perfil de efectos adversos similar al IP comparador, excepto en los efectos adversos gastrointestinales, que fueron menores en los tratados con darunavir.

### 3.1.3 Nueva generación de ITINN

#### *Etravirina*

Etravirina es el primero de los llamados ITINN de segunda generación. Según su estructura química es derivado diarilpirimidínico. Es una molécula policíclica compuesta por la unión de 3 anillos aromáticos, que se une de forma no competitiva a un bolsillo hidrofóbico cercano al centro activo de la transcriptasa inversa del VIH, inhibiendo su acción enzimática. La barrera genética de etravirina para la selección de mutaciones de resistencia es más alta que la de los ITINN antiguos lo que hace que sea necesario un mayor número de mutaciones en el VIH para que su actividad se vea reducida<sup>92</sup>. Además, la flexibilidad de su estructura molecular permite su unión al sitio activo en la transcriptasa inversa del VIH de forma eficaz incluso en presencia de mutaciones como K103N y otras mutaciones en posiciones clave para los ITINN de primera generación<sup>93-94</sup>. Estas características explican que etravirina tenga un perfil de mutaciones de resistencia diferenciado, que le permite mantener actividad frente a virus resistentes a los ITINN de primera generación efavirenz y nevirapina.

La eficacia clínica de etravirina en pacientes con extensa historia de TAR y resistencia múltiple a los ARV fue evaluada en los ensayos clínicos aleatorizados, fase 3, DUET 1 y DUET 2<sup>95-97</sup>. En un diseño doble ciego, los pacientes incluidos recibieron etravirina (200 mg cada 12 horas) o placebo, ambos combinados con un TBO que incluía en todos los casos darunavir potenciado con dosis bajas de ritonavir. La proporción de pacientes que alcanzaron carga viral plasmática inferior a 50 copias/mL a las 48 semanas de tratamiento fue significativamente superior en el grupo de pacientes que recibió etravirina. El mayor beneficio de etravirina, comparado con el placebo, se obtuvo en los pacientes con un menor número de fármacos activos incluidos en el TBO. En los pacientes tratados con etravirina, los mejores resultados, en cuanto a respuesta virológica, se observaron en aquellos pacientes que recibieron un mayor número de fármacos activos en el TBO, en los que recibieron enfuvirtide por primera vez y en los que darunavir tenía actividad plena.

### 3.1.4 Antagonistas del correceptor de quimiocinas CCR5

#### **Maraviroc**

Los fármacos antagonistas del correceptor CCR5 son una nueva familia de ARV capaces de bloquear la unión de la región V3 de la glicoproteína gp120 del VIH-1 al correceptor CCR5, evitando el cambio conformacional necesario para la entrada del VIH en los linfocitos T CD4+. Por tanto, los antagonistas del correceptor CCR5 solo son activos frente a cepas de VIH-1 con tropismo CCR5, es decir que utilicen exclusivamente este correceptor para su entrada en la célula. Maraviroc, una molécula derivada de la imidazopiridina, es el primer fármaco disponible de esta nueva familia y actúa como antagonista potente, selectivo, no competitivo y reversible del correceptor CCR5<sup>98-99</sup>.

La eficacia y seguridad de maraviroc en pacientes con larga historia de TAR y resistencia del VIH a ITIAN, ITINN e IP fueron evaluadas en los ensayos clínicos aleatorizados, fase 2b/3, MOTIVATE 1 y 2<sup>100-101</sup>. En un diseño doble ciego, los pacientes fueron asignados a recibir maraviroc o placebo, ambos en combinación con un TBO. Debe destacarse que aproximadamente dos tercios de los pacientes recibieron dos o menos de dos fármacos activos en el TBO. La respuesta virológica obtenida a las 48 semanas de tratamiento fue significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con maraviroc y se observaron mejores resultados en aquellos pacientes que contaban con un mayor número de fármacos activos en el TBO.

Maraviroc es metabolizado principalmente por la vía del citocromo P450 (CYP) 3A4 y es también sustrato de la glicoproteína P. Por tanto, deben tenerse en cuenta las posibles interacciones farmacológicas con inhibidores o inductores de estas vías metabólicas a la hora de combinar maraviroc con otros ARV. La dosis de maraviroc (300 mg cada 12 horas en ausencia de interacciones) debe reducirse a 150 mg cada 12 horas cuando se administra con IP potenciados con ritonavir, excepto tipranavir/ritonavir (cuando se administra maraviroc con tipranavir/ritonavir, la inhibición del citocromo CYP3A4 y la inducción de la glicoproteína P causadas por tipranavir/ritonavir tienen como resultado un efecto neutral sobre las concentraciones plasmáticas de maraviroc). En cambio, cuando maraviroc se combina con etravirina, en



ausencia de un inhibidor potente del citocromo CYP3A4 (como los IP potenciados excepto tipranavir), debe administrarse en dosis de 600 mg cada 12 horas<sup>102</sup>.

Dado que maraviroc bloquea únicamente al correceptor CCR5, no es activo frente a virus que utilicen el correceptor CXCR4 para su entrada en la célula del huésped. Por tanto, debe confirmarse el tropismo viral por el correceptor CCR5 antes de incluir maraviroc en un régimen de TAR. El tropismo del VIH-1 puede estudiarse mediante pruebas fenotípicas o genotípicas. Hasta hace muy poco tiempo, el único test validado para determinar el tropismo viral era el análisis fenotípico Trofile® (Monogram Biosciences) pero actualmente se están desarrollando y validando diferentes técnicas que permiten determinar el tropismo viral mediante el análisis genotípico de la región V3 de la glicoproteína gp120<sup>103-106</sup>. Los análisis genotípicos del tropismo viral tienen la ventaja de que su realización requiere menos tiempo, es más barata y pueden llevarse a cabo en laboratorios de microbiología hospitalarios.

### 3.1.5 Inhibidores de la Integrasa

#### ***Raltegravir***

Raltegravir es el primer fármaco de la nueva familia de inhibidores de la integrasa del VIH y, hasta el momento, el único comercializado y aprobado para el uso como tratamiento de rescate en la infección por VIH multi-resistente. Raltegravir es un compuesto derivado de la molécula naftiridina carboxamida que inhibe la actividad catalítica de la integrasa del VIH bloqueando el proceso de incorporación del genoma viral al ADN de la célula huésped, en un paso del proceso enzimático denominado transferencia de hebras<sup>107-108</sup>. Debido a su mecanismo sobre una nueva diana del ciclo replicativo del VIH, no existen mutaciones resistencia cruzada entre raltegravir y el resto de familias de ARV, ITIAN, ITINN, IP y antagonistas del CCR5. Además, raltegravir es metabolizado principalmente por la vía de la glucuronidación, por lo que no hay riesgo de interacción con otros ARV metabolizados por la vía del CYP3A4.

Raltegravir fue aprobado inicialmente para el tratamiento de rescate de pacientes con infección por VIH-1 resistente a los ARV de otras familias terapéuticas. La eficacia de raltegravir en este escenario clínico fue evaluada en los ensayos clínicos

## I. INTRODUCCIÓN

aleatorizados, fase 3, BENCHMRK 1 y 2<sup>109-110</sup>. En un diseño de doble ciego, los pacientes fueron asignados a recibir raltegravir (400 mg cada 12 horas) o placebo, ambos junto con un TBO. A las 48 semanas de tratamiento la respuesta virológica fue significativamente superior en los pacientes que recibieron raltegravir. En este ensayo clínico, la utilización de darunavir/ritonavir como parte del TBO estaba permitida. Como ya se ha observado en otros estudios, los mejores resultados en cuanto a eficacia virológica se obtuvieron cuando raltegravir se asociaba con otros dos fármacos plenamente activos. Así, el subgrupo en el que un mayor porcentaje de pacientes consiguió una carga viral plasmática menor de 50 copias por mililitro a las 48 semanas de tratamiento fue aquel en el que raltegravir se acompañaba con enfuvirtide utilizado por primera vez y darunavir/ritonavir.

Además de que la asociación de raltegravir con otros fármacos activos permite conseguir una mayor eficacia del tratamiento, es importante tener en cuenta que su barrera genética para la selección de resistencia no parece ser tan alta como la de los IP potenciados con ritonavir y, por tanto, la asociación de raltegravir con otros fármacos completamente activos es fundamental para evitar la emergencia de resistencia al fármaco<sup>111-112</sup>.

### **4. Factores clave para el éxito del tratamiento de rescate de los pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los antirretrovirales**

#### **4.1 Valoración del fracaso virológico**

En todos los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral el objetivo es alcanzar la supresión virológica máxima, definida actualmente como una carga viral plasmática inferior al nivel de detectabilidad por las técnicas de biología molecular disponibles actualmente en la práctica clínica (habitualmente < 50 copias de RNA VIH/ml), lo que permite la recuperación inmunológica y limita la aparición de mutaciones de resistencia.

Valores aislados de carga viral detectable, típicamente inferiores a 400 copias/ml (los denominados “blips”), son relativamente frecuentes en los pacientes

que reciben TAR y no significan, necesariamente, fracaso del tratamiento<sup>113</sup>. Por tanto, el fracaso virológico se define como un aumento de la carga viral por encima de 50 copias/ml, confirmado en, al menos, dos determinaciones consecutivas.

En la práctica clínica habitual, cuando se observa una o varias determinaciones de carga viral plasmática superiores a 50 copias/ml deben investigarse algunas posibles causas, como los problemas de adherencia, los errores de dosificación, las interacciones entre fármacos o las infecciones intercurrentes y, en caso de confirmarse, corregirlas. En los casos en los que la carga viral plasmática vuelve a niveles indetectables sin requerir cambio de régimen no se considera fracaso terapéutico.

Valores de carga viral persistentemente superiores a 200 copias/ml y especialmente superiores a 500 copias/ml se asocian con un riesgo elevado de emergencia de mutaciones de resistencia<sup>114-115</sup>. Por tanto, aunque puede resultar técnicamente difícil la realización de un test de resistencia cuando la carga viral plasmática se encuentra en valores entre 200 y 1000 copias/mL, una elevación de la carga viral en este rango debe considerarse fracaso virológico y debe indicarse un cambio del TAR.

Recientemente, el grupo norteamericano *AIDS Clinical Trials Group* (ACTG) ha propuesto elevar a 200 copias/mL el valor límite de carga viral plasmática para considerar fracaso virológico en el contexto de los ensayos clínicos, con el objetivo de no sobrevalorar posibles elevaciones mínimas y transitorias de carga viral (“blips”) y para evitar que la variabilidad de las diferentes técnicas empleadas sea un factor de confusión<sup>8</sup>. No obstante, no hay que olvidar que en el rango de carga viral entre 50 y 200 copias/mL todavía puede existir cierto riesgo de emergencia de mutaciones de resistencia para algunos fármacos, lo que obliga a monitorizar estrechamente a los pacientes en esta situación<sup>112,116</sup>.

#### **4.2 Determinación de la resistencia del VIH-1 y la actividad antirretroviral de los diferentes fármacos incluidos en el tratamiento de rescate**

En el manejo de cualquier paciente con fracaso virológico, las guías clínicas recomiendan la realización de estudios de resistencia del VIH para poder elaborar un tratamiento de rescate dirigido, de acuerdo con el tipo de resistencia adquirida por el virus. Los estudios de resistencia han demostrado mejorar significativamente la respuesta del tratamiento de rescate en comparación con los tratamientos seleccionados a partir únicamente del juicio clínico e incluso se han asociado con una mayor supervivencia de los pacientes que reciben un tratamiento de rescate <sup>117-118</sup>.

La resistencia del VIH a los ARV puede determinarse mediante estudios genotípicos y fenotípicos. Sin embargo, los test genotípicos son los más utilizados en la práctica clínica diaria ya que su coste es menor, la obtención de resultados es más rápida y tienen mayor sensibilidad para detectar variantes virales con resistencia a los ARV en una población viral en la que estas coexistan con el virus salvaje.

Actualmente, la disponibilidad de estudios genotípicos en la práctica clínica habitual y los avances realizados en la predicción, a partir de ellos, de la actividad de los antirretrovirales, tanto de las familias clásicas como de las nuevas, ha permitido que los médicos que atienden pacientes con infección por VIH puedan seleccionar la combinación de fármacos más adecuada para cada paciente, considerando el tipo de resistencia del virus y el perfil de actividad de cada fármaco <sup>34-25,81,88,92,111,119-120</sup>.

Sin embargo, en pacientes con una larga historia de TAR, algunas mutaciones de resistencia pueden estar archivadas en células latentes infectadas o pueden existir en variantes virales minoritarias y por tanto, no detectarse en los estudios de resistencia convencionales. Por eso, a la hora de seleccionar el tratamiento de rescate para un paciente, es importante tener en cuenta todos los estudios de resistencia previos que se hayan realizado, la historia completa de fármacos recibidos y fracasos anteriores y toda la información que se considere relevante para predecir la respuesta al nuevo tratamiento <sup>121-122</sup>.

Los estudios fenotípicos, cuando están disponibles, pueden aportar información adicional, sobre todo en aquellos casos con patrones de mutaciones complejos <sup>8,34,111</sup>.

Como se ha comentado previamente, la actividad de maraviroc debe predecirse antes de su uso mediante un test de determinación del tropismo viral, ya que el fármaco solo es activo frente a aquellas variantes virales que utilicen exclusivamente el correceptor CCR5. Inicialmente, el único test de determinación del tropismo validado era el análisis fenotípico Trofile® (Monogram, USA) pero en los últimos años se han desarrollado y validado técnicas genotípicas basadas en la secuenciación de la región V3 de la glicoproteína gp120<sup>103-106</sup>. Estas técnicas son más baratas, permiten obtener resultados más rápidamente y, a diferencia de Trofile®, pueden realizarse en laboratorios hospitalarios, más cercanos a los médicos clínicos.

#### **4.3 El número de fármacos activos, clave del éxito del tratamiento de rescate en la infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los antirretrovirales: La evidencia de los ensayos clínicos**

Cuando se llevaron a cabo los ensayos clínicos con enfuvirtide TORO 1 y 2, no se disponía de otros nuevos fármacos y, en muchos pacientes con una larga experiencia de fracasos previos a diferentes regímenes de TAR, enfuvirtide era el único fármaco activo del tratamiento. En ese momento, tenofovir y lopinavir/ritonavir, fármacos con una barrera genética mas alta para la selección de resistencia, pero con patrón de resistencia cruzada con algunos ITIAN e IP disponibles, respectivamente, eran los fármacos más modernos y más activos que podían asociarse con enfuvirtide en este tipo de pacientes<sup>76-78</sup>. Enfuvirtide asociado a un TBO demostró superioridad frente al TBO solo pero el porcentaje de pacientes con carga viral plasmática inferior a 50 copias por mililitro, a las 48 semanas de tratamiento, fue muy bajo en los dos grupos (18% y 8%), en comparación con los resultados obtenidos con los fármacos más modernos en los estudios más recientes (**Anexo: Tabla 2 y Figura 1**).

Posteriormente, en los ensayos RESIST y POWER, enfuvirtide fue utilizado como parte del TBO asociado al IP en investigación, tipranavir y darunavir respectivamente. Los dos nuevos IP mostraron una eficacia virológica significativamente mayor que el IP comparador (**Anexo: Tabla 2 y Figura 1**). En ambos casos, la eficacia de la pauta fue superior cuando enfuvirtide, utilizado por primera vez, se incluía en el TBO asociado al nuevo IP<sup>82-84.89-91</sup>.

## I. INTRODUCCIÓN

Enfuvirtide ha sido utilizado también como parte del TBO en los ensayos DUET, BENCHMRCK, y MOTIVATE que evaluaron etravirina, raltegravir y maraviroc respectivamente (**Anexo: Tabla 2**).

Además de poder recibir enfuvirtide, en el estudio DUET todos los pacientes recibieron darunavir<sup>95-97</sup>, en el estudio BENCHMRCK el uso de darunavir y tipranavir estaba permitido<sup>109</sup> y tipranavir podía administrarse como parte del TBO en los estudios MOTIVATE<sup>100</sup>. En el análisis de los resultados de estos últimos ensayos destaca un hecho común a todos ellos: los pacientes tratados con el fármaco en investigación obtuvieron los mejores resultados en eficacia virológica cuando a este nuevo agente se acompañaba con otros dos fármacos completamente activos, de nuevas familias o de nueva generación dentro de las familias clásicas. En muchos casos, estos resultados fueron comparables a los porcentajes de respuesta virológica conseguidos en pacientes que reciben una primera línea de TAR<sup>95-97,100-101,109-110</sup>. Así, por ejemplo, en el estudio BENCHMRCK, en el grupo de pacientes que recibieron raltegravir acompañado de darunavir y enfuvirtide (utilizado por primera vez), el 89% tenían la carga viral plasmática inferior a 50 copias por mililitro a las 48 semanas de tratamiento (**Anexo: Figura 1**).

### **4.4 Los nuevos antirretrovirales combinados entre sí en el régimen de rescate: La evidencia y las limitaciones de los ensayos clínicos**

De igual manera que en el resto de pacientes que reciben TAR, la clave del tratamiento de rescate en la infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV es la combinación de al menos dos y preferiblemente tres fármacos con actividad completa, que permita conseguir la máxima supresión de la replicación viral y evite la aparición de nuevas mutaciones de resistencia. Hasta la aparición de los nuevos ARV de nuevas familias y de nueva generación dentro de las familias clásicas, la combinación de tres fármacos con actividad completa no era una posibilidad viable en los pacientes con resistencia a los ITIAN, ITINN e IP. La disponibilidad de estos nuevos fármacos ha permitido ofrecer tratamiento eficaz a muchos pacientes que se encontraban en una situación especialmente crítica, por disponer de escasas o nulas opciones terapéuticas con los fármacos existentes previamente. En los casos de

resistencia a ITIAN, ITINN e IP, además de la utilización de fármacos de nuevas clases y de nueva generación de las familias antiguas, será fundamental escoger la combinación óptima para cada paciente de manera que se pueda obtener la mejor respuesta y no comprometer las opciones de tratamiento futuro.

La eficacia de cada uno de los nuevos ARV, como parte del tratamiento de rescate en pacientes con múltiples tratamientos previos y resistencia a ITIAN, ITINN e IP, ha sido ampliamente demostrada en los ensayos clínicos. Además, estos estudios han evidenciado que, en los casos en los que otros dos fármacos completamente activos puedan asociarse con uno de estos nuevos agentes, la eficacia de la pauta es comparable a la de los regímenes de primera línea en pacientes sin tratamiento previo, especialmente cuando se incluyen fármacos de nuevas clases o nueva generación de familias clásicas sin patrón de resistencia cruzada con los fármacos antiguos.

Sin embargo, los ensayos clínicos han aportado muy escasa información acerca de la eficacia de las diferentes combinaciones posibles con los nuevos ARV. Los primeros de estos nuevos fármacos, el inhibidor de la fusión enfuvirtide y el IP tipranavir aparecieron en solitario y, por tanto las posibilidades de combinarlos con otros fármacos completamente activos eran escasas. Posteriormente, los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de los fármacos de aparición más reciente, darunavir, etravirina, raltegravir y maraviroc, se llevaron a cabo de manera simultánea y, salvo en los estudios DUET y BENCHMRCK en los que se pudo utilizar darunavir en combinación con etravirina o raltegravir respectivamente, en estos ensayos clínicos no se permitía la utilización de otros fármacos en fase de investigación.

En cambio, la disponibilidad de estos fármacos en la práctica clínica ha permitido que los médicos que atienden pacientes con infección por VIH puedan elaborar regímenes de TAR con las diferentes combinaciones posibles. Por lo tanto, en ausencia de nuevos ensayos clínicos que evalúen y comparen la eficacia de estas combinaciones, serán los estudios no comparativos y los estudios observacionales basados en la información recogida en la práctica clínica los que nos ayuden a mejorar el conocimiento de la diferentes combinaciones de nuevos ARV, su eficacia y sus limitaciones en el tratamiento de rescate de la infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV.

#### **4.5 Otros factores importantes que deben considerarse para la combinación de los nuevos antirretrovirales**

Diversos estudios preclínicos y clínicos han aportado información de gran importancia para optimizar el uso de los nuevos ARV combinados entre sí.

La asociación entre tipranavir y etravirina es la única combinación entre los nuevos ARV que debe ser evitada. Existe una interacción clínicamente relevante entre tipranavir y etravirina, por la cual la concentración de etravirina se reduce significativamente y, por este motivo, se contraindica la administración de ambos fármacos de forma conjunta <sup>86</sup>.

Además de los datos de eficacia de los estudios DUET, datos de estudios farmacológicos avalan el uso de etravirina junto con darunavir/ritonavir. Además, tampoco existe interacción significativa entre etravirina y raltegravir o maraviroc <sup>102-123-125</sup>.

Se ha descrito recientemente que las concentraciones de darunavir pueden disminuir cuando se administra junto con raltegravir pero hasta el momento, el efecto clínico de esta interacción es incierto <sup>126-127</sup>.

Por otro lado, un subestudio de los ensayos clínicos DUET puso de manifiesto el efecto beneficioso de la combinación etravirina-darunavir para limitar la selección de resistencia a los inhibidores de la proteasa. De los pacientes que presentaron rebote de la carga viral, un menor porcentaje de los pacientes tratados con etravirina seleccionaron mutaciones de resistencia a IP, en comparación con los que recibieron placebo. Además, la actividad de darunavir se mantuvo intacta, tras el fracaso virológico, en una mayor proporción de pacientes en el grupo de tratados con etravirina que el grupo que recibió placebo <sup>128</sup>.



#### **4.6 El papel de la reutilización de ITIAN para aumentar la eficacia del tratamiento de rescate de la infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los antirretrovirales**

Actualmente, los nuevos ARV recientemente disponibles han aumentado las opciones terapéuticas para el tratamiento de rescate de la infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV y es posible diseñar regímenes con tres fármacos activos para muchos de estos pacientes. Sin embargo, es habitual entre los médicos que tratan a estos pacientes, la reutilización de algunos ITIAN, a pesar de tener antecedentes de fracasos previos y resistencia documentada a los fármacos de esta familia . Además, muchos expertos han recomendado esta práctica, con el objetivo de potenciar el tratamiento de rescate en este grupo de pacientes en situación delicada y escasas opciones de tratamiento.

Las bases de esta estrategia son, por un lado, la evidencia de los ensayos clínicos ya que, en todos los ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de los nuevos fármacos en este escenario de tratamiento, los ITIAN han sido utilizados como parte del régimen de base. Por otro lado, algunos ITIAN pueden conservar cierta actividad antirretroviral aun en presencia de mutaciones de resistencia y así, podrían contribuir a mejorar la eficacia del tratamiento de rescate <sup>129</sup>.

El mantenimiento de lamivudina en presencia de resistencia de alto nivel, debido a la mutación M184I/V en el genoma viral, ha demostrado capacidad para reducir la carga viral plasmática, al menos en cierto grado, gracias al gran impacto de dicha mutación sobre la capacidad replicativa del VIH-1 <sup>130-132</sup>. Por otra parte, la presencia de la mutación M184V puede incrementar la actividad de otros ITIAN <sup>133</sup>. Además, dado el perfil favorable de efectos adversos, la inclusión de lamivudina apenas conlleva riesgo de toxicidad. Por todo ello el uso lamivudina ha sido recomendado en pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV y escasas opciones terapéuticas <sup>133</sup>. Sin embargo, este efecto beneficioso de lamivudina, aun en presencia de resistencia viral al fármaco, ha sido demostrado únicamente en pacientes que recibían un régimen antirretroviral subóptimo, incapaz de lograr la máxima supresión virológica <sup>131,134-135</sup>.

## I. INTRODUCCIÓN

Otros ITIAN como didanosina, estavudina y tenofovir han mostrado eficacia en algunos pacientes con fracasos previos a ITIAN pero su uso está limitado, en muchos casos, por problemas de toxicidad y, además, su beneficio es inapreciable si existe un gran número de mutaciones de resistencia a ITIAN <sup>136-139</sup>.

Otros posibles beneficios de los ITIAN incluso en presencia de resistencia podrían ser también:

a) la interacción antagónica en las vías de selección de mutaciones de resistencia entre algunos ITIAN, lo que dificulta la emergencia de nuevas mutaciones cuando se administran conjuntamente <sup>75, 140</sup>.

b) el mantenimiento de algunas mutaciones de resistencia a ITIAN se ha asociado con el aumento de susceptibilidad a otros ITIAN o incluso a ITINN como etravirina <sup>141</sup>. Sin embargo, el significado clínico de esta hipersusceptibilidad es todavía incierto.

Por tanto, en los casos en los que no sea posible combinar tres fármacos con actividad completa, la reutilización de ITIAN a pesar de la existencia de ciertos grados de resistencia del VIH a estos fármacos, podría mejorar la potencia del tratamiento. En cambio, si gracias a los nuevos ARV disponibles, es posible construir un tratamiento de rescate con tres fármacos completamente activos, parece innecesario incluir ITIAN con actividad reducida. Por otro lado, aunque el uso de lamivudina en casos en los que el VIH-1 ha adquirido resistencia máxima, ha demostrado ser beneficiosa para reducir la carga viral plasmática en regímenes de mantenimiento, cuando no se dispone de una combinación de fármacos totalmente activa, ningún estudio ha demostrado que tenga un efecto adyuvante para conseguir la supresión máxima de la replicación viral cuando se dispone de dos o tres fármacos con actividad teóricamente completa.

Además, en estos casos, la inclusión de fármacos con actividad reducida o nula, por existencia de mutaciones de resistencia, podría aumentar la complejidad del tratamiento, el riesgo de toxicidad y el coste.

## *II. Justificación del estudio e Hipótesis de Trabajo*



## II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS DE TRABAJO

### 1. Justificación del Estudio

En el momento en el que se inició este estudio, a mediados de 2007, los cuatro nuevos ARV de desarrollo más reciente (el nuevo IP darunavir; el ITINN de nueva generación etravirina; el inhibidor de la integrasa raltegravir; y el antagonista del correceptor CCR5 maraviroc) estaban comenzando a introducirse en la práctica clínica. Se conocían los datos de eficacia y seguridad aportados por los ensayos clínicos pero todavía no se había obtenido la aprobación para su comercialización, por parte de las diferentes agencias reguladoras del uso de medicamentos. Aunque la aprobación y comercialización no fue simultánea para todos ellos, muchos pacientes pudieron recibir estos nuevos fármacos de forma conjunta, sin esperar a que llegaran sucesivamente al mercado, gracias a los programas de acceso expandido y uso compasivo.

De esta manera, a aquellos pacientes con infección por VIH-1 con resistencia a los ARV disponibles en ese momento (ITIAN, ITINN e IP) y sin opciones de tratamiento hasta la llegada de estos nuevos fármacos, se les abría la posibilidad de recibir tratamientos de rescate elaborados con combinaciones de estos nuevos antirretrovirales, que permitirían conseguir regímenes con al menos dos y, en muchos casos, tres fármacos completamente activos.

En el momento en que se tuvo acceso al uso de darunavir, etravirina, raltegravir y maraviroc en la práctica clínica, la evidencia sobre la eficacia de cada una de las diferentes combinaciones posibles con estos nuevos fármacos era muy escasa y debían ser los médicos que atendían a estos pacientes los que, basándose en los estudios de resistencia disponibles, en la historia de tratamientos previos y en su juicio clínico, escogieran los fármacos más adecuados para elaborar el régimen de rescate.

Por tanto, la información acerca de la eficacia, seguridad y limitaciones de las combinaciones de los nuevos ARV, recogida a partir de la experiencia acumulada en la práctica clínica, será de gran utilidad para profundizar en el conocimiento de estos fármacos y para optimizar su uso en el complejo escenario del tratamiento de rescate de la infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV.

## 2. Hipótesis de trabajo

- i. Las combinaciones de tres de los nuevos ARV, pertenecientes a las nuevas familias (el inhibidor de integrasa raltegravir y el antagonista de correceptor CCR5 maraviroc) y a las nuevas generaciones de familias de antiretrovirales más antiguas (el IP darunavir y el ITINN etravirina) permiten elaborar pautas de tratamiento con al menos dos y en muchos casos tres fármacos completamente activos, en pacientes con infección por VIH-1 con resistencia a los ARV de las tres familias clásicas ITIAN, ITINN e IP.
- ii. Las combinaciones de tres de los nuevos ARV pertenecientes a las nuevas familias (el inhibidor de integrasa raltegravir y el antagonista de co-receptor CCR5 maraviroc) y a las nuevas generaciones de familias de antiretrovirales más antiguas (el IP darunavir y el ITINN etravirina), considerados activos de acuerdo con los estudios de resistencia y tropismo viral en cada paciente, resultarán eficaces para conseguir una supresión adecuada de la replicación viral en pacientes con infección por VIH-1 con antecedentes de fracasos previos y resistencia a los ARV de las familias clásicas ITIAN, ITINN e IP.
- iii. A pesar de que los ITIAN pueden mantener cierto grado de actividad residual en presencia de mutaciones en el VIH-1 que le confieren resistencia de alto nivel a estos fármacos, la inclusión de ITIAN con actividad reducida, dentro del tratamiento de rescate de los pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV, no mejorará la eficacia de las combinaciones de tres de los nuevos ARV darunavir, etravirina, raltegravir y maraviroc, que puedan considerarse activos de acuerdo con los estudios de resistencia y tropismo viral en cada paciente.

### *III. Objetivos*





### III. OBJETIVOS

#### 1. Objetivo Primero

Estudiar, a partir de la experiencia en la práctica clínica, la eficacia y seguridad de los regímenes de tratamiento de rescate formados por combinaciones de tres de los nuevos ARV, darunavir, etravirina, raltegravir y maraviroc, en pacientes con infección por VIH-1 con resistencia a los ITIAN, ITINN e IP.

#### 2. Objetivo Segundo

Estudiar, de forma específica, la eficacia y seguridad de la combinación de darunavir/ritonavir (600/100 mg cada 12 horas), etravirina (200 mg cada 12 horas) y raltegravir (400 mg cada 12 horas), como tratamiento de rescate en un grupo de pacientes con infección por VIH-1 con resistencia a los ITIAN, ITINN e IP.

#### 3. Objetivo Tercero

Estudiar el efecto de los ITIAN con actividad reducida, en pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV, que reciben un tratamiento de rescate en el que se incluyen tres de los nuevos ARV, darunavir, etravirina, raltegravir y maraviroc.



## *IV. Métodos*



## IV. MÉTODOS

### 1. Población de estudio

Se estudiaron todos los pacientes adultos con infección por VIH-1, con fracasos a diferentes regímenes previos de TAR y resistencia del VIH a ITIAN, ITINN e IP, que iniciaron un tratamiento de rescate con una combinación de fármacos que incluía al menos tres de los nuevos antirretrovirales darunavir, etravirina, raltegravir y maraviroc, entre abril de 2007 y abril de 2009, en 7 hospitales españoles: Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona; Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona (Barcelona), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona; Hospital Universitario La Paz de Madrid; Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba; Hospital Universitari Son Dureta de Palma de Mallorca; y Hospital San Pedro de Logroño.

### 2. Diseño del Estudio

Estudio de tipo observacional, multicéntrico. La recogida de datos se realizó de forma prospectiva durante el seguimiento clínico de los pacientes.

### 3. Criterios de inclusión

Se estudiaron los pacientes que recibieron un tratamiento de rescate con una combinación de fármacos que incluía al menos tres de los nuevos antirretrovirales darunavir, etravirina, raltegravir y maraviroc y que cumplían los siguientes criterios:

- Pacientes mayores de 18 años con infección por VIH-1;
- Pacientes que recibían tratamiento antirretroviral y se encontraban en situación de fracaso virológico, definido como dos determinaciones de carga viral plasmática superiores a 50 copias/mL, en el momento de recibir el tratamiento a estudio;
- Antecedentes de fracasos a regimenes de TAR previos que incluyeran fármacos de las tres familias clásicas de ARV: ITIAN, ITINN e IP;
- Disponibilidad de, al menos, un test genotípico de resistencia a los ARV, realizado durante el fracaso con el último régimen de TAR;

#### IV. MÉTODOS

- Resistencia del VIH-1 a ITIAN, ITINN e IP, documentada en estudios genotípicos de resistencia actuales o previos.

#### **4. Selección de la combinación de fármacos del tratamiento antirretroviral de rescate**

La combinación de fármacos incluidos en el régimen de rescate fue seleccionada por el médico responsable de cada paciente considerando que era la pauta de tratamiento más adecuada según los patrones de resistencia de los estudios genotípicos disponibles y la historia de tratamientos previos.

Las dosis de los fármacos utilizadas fueron las seleccionadas a partir de los estudios de desarrollo clínico de los fármacos (estudios de búsqueda de dosis y ensayos clínicos fase 3) y que posteriormente fueron aprobadas para su comercialización y uso en este tipo de pacientes: darunavir/ritonavir 600/100 mg cada 12 horas; etravirina 200 mg cada 12 horas; raltegravir 400 mg cada 12 horas; maraviroc 300 mg cada 12 horas o 150 mg cada 12 horas si se administra con un IP diferente de tipranavir o 600 mg cada 12 horas si se administra junto con etravirina sin un IP asociado.

#### **5. Seguimiento de los pacientes y recogida de información**

El seguimiento clínico de los pacientes se llevó a cabo siguiendo la rutina de la práctica clínica habitual, a criterio de sus médicos responsables.

La información que se recogió para el estudio se estructuró de la siguiente manera: a) información retrospectiva de la historia clínica previa de los pacientes; b) datos clínicos en el momento del inicio del tratamiento objeto de estudio; c) información prospectiva durante 48 semanas de seguimiento clínico.

a) Historia clínica previa

- Datos demográficos;
- Historia completa de tratamiento antirretroviral previo;

- Historia de enfermedades definatorias de SIDA y otras enfermedades concomitantes;
- Estudios genotípicos de resistencia a ARV disponibles;

b) Información basal, al inicio del tratamiento

- Estudio genotípico de resistencia a ARV realizado antes del cambio de TAR
- Pauta de tratamiento de rescate
- Exploración física, según rutina de la práctica clínica habitual;
- Analítica (según rutina de la práctica clínica habitual): hemograma; perfil de bioquímica básico (glucosa, urea, creatinina, sodio y potasio, transaminasas, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transpeptidasa, colesterol y triglicéridos); recuento de linfocitos T CD4+; y carga viral plasmática del VIH-1.

c) Información durante el seguimiento:

(En cada visita de seguimiento clínico. En general, al primer mes de tratamiento y en intervalos de 3 meses, con variaciones según el criterio de cada médico responsable de los pacientes)

- Hemograma y perfil de bioquímica básico;
- Recuento de linfocitos T CD4+ y carga viral plasmática del VIH-1;
- Exploración física si procedía por indicación clínica;
- Información sobre adherencia y tolerancia del tratamiento antirretroviral;

## 6. Procedimientos de Laboratorio de Microbiología

a) La carga viral plasmática del VIH-1 se determinó mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos a tiempo real. Se utilizaron 3 técnicas diferentes, según cual fuera la empleada de forma rutinaria en cada uno de los hospitales:

#### IV. MÉTODOS

Nuclisens<sup>®</sup> HIV-1 (bioMérieux SA), Abbott RealTime HIV-1<sup>®</sup> (Abbott Laboratories) y Roche HIV-1 RNA Ultrasensitive PCR assay<sup>®</sup> (Roche Diagnostics). Los tres modelos permiten cuantificar la carga viral plasmática del VIH-1 con un límite de detección inferior a 50 copias/ml, con un intervalo de confianza del 95%, cuando se utiliza al menos 0.5 mL de plasma.

b) Los estudios genotípicos de resistencia a los ARV se llevaron a cabo mediante 2 técnicas diferentes, según cual fuera la empleada de forma rutinaria en cada uno de los hospitales: el test Virco-TYPE HIV1 test (Virco BVBA) o el sistema TruGene<sup>®</sup> HIV-1 Genotyping Kit (Siemens Healthcare Diagnostics).

c) El estudio tropismo viral para valorar la actividad potencial de maraviroc se llevó a cabo mediante el test fenotípico Trofile<sup>®</sup>, realizado por Monogram Biosciences<sup>®</sup>, en San Francisco, California.

### **7. Evaluación de la actividad de cada fármaco incluido en el tratamiento de rescate y de actividad global de la combinación**

Para evaluar el grado de resistencia del VIH-1 a los diferentes fármacos ARV se llevaron a cabo estudios genotípicos.

#### 7.1 Mutaciones de resistencia los ARV.

Se tuvieron en cuenta las mutaciones de resistencia a los ARV recogidas en el listado *International AIDS Society–USA*<sup>35</sup>.

#### 7.2 Grado de resistencia del VIH-1 a los diferentes ARV

Para todos los pacientes estudiados se disponía de, al menos, dos estudios de resistencia del VIH-1 a los ARV, uno realizado durante el último fracaso terapéutico y otro en un momento diferente de su historia de tratamiento. En cada paciente, se consideró el perfil de mutaciones acumulativo, es decir, todas las mutaciones observadas en los diferentes estudios de resistencia disponibles de cada paciente.

El grado de resistencia del VIH-1 a cada uno de los fármacos y familias de ARV se estableció de acuerdo con el algoritmo de interpretación proporcionado por



*Stanford HIV Resistance Database* (HIVdb version 6.0.5). Además, en el caso de la resistencia a darunavir, tipranavir y etravirina se tuvieron en cuenta otros métodos disponibles de predicción de la actividad de estos fármacos, basados en el número de mutaciones y peso específico de cada una de ellas y establecidos a partir de los datos obtenidos en estudios de respuesta clínica de los fármacos<sup>81,92,142</sup>.

### 7.3 Predicción de la actividad del tratamiento de rescate según el grado de resistencia del VIH-1 a los fármacos que lo componen

Para determinar la actividad global del tratamiento de rescate, se estimó el número de fármacos activos incluidos en la combinación. Para ello, se tuvo en cuenta el grado de resistencia del VIH-1 a cada uno de los diferentes fármacos, calculado mediante los sistemas de predicción de sensibilidad genotípica disponibles (puntuación de sensibilidad genotípica o "*Genotypic Sensitivity Score*" -GSS-)<sup>143-144</sup>. Así, de acuerdo con los algoritmos de interpretación descritos anteriormente, se adjudicó a cada fármaco una puntuación de 1, 0.5 o 0, según el grado de resistencia del VIH-1 estimado:

- 1 punto, en ausencia de resistencia o resistencia de bajo nivel: <30 puntos en el algoritmo de *Stanford HIV database* o < 2.5 puntos en el algoritmo específico para etravirina, o una predicción de aumento de la  $CI_{50}$  menor a 10 veces en el algoritmo específico para darunavir;

- 0.5 puntos, en el caso de resistencia intermedia: 30-60 puntos en el algoritmo de *Stanford HIV database* o 2.5-3.5 puntos en el algoritmo específico para etravirina, o una predicción de aumento de la  $CI_{50}$  entre 10 y 40 veces en el algoritmo específico para darunavir;

- 0 puntos, en el caso de resistencia de alto nivel: >60 puntos en el algoritmo de *Stanford HIV database* o >4 puntos en el algoritmo específico para etravirina, o una predicción de aumento de la  $CI_{50}$  mayor a 40 veces en el algoritmo específico para darunavir;

Raltegravir se consideró totalmente activo, con una puntuación de 1, si no había sido utilizado previamente.

#### IV. MÉTODOS

Maraviroc se consideró totalmente activo, con una puntuación de 1, si se había confirmado el uso exclusivo del correceptor CCR5 en el estudio del tropismo viral y el fármaco no había sido utilizado previamente.

### **8. Evaluación de la seguridad y tolerabilidad del tratamiento de rescate**

La seguridad y tolerabilidad de los fármacos incluidos en el tratamiento de rescate se evaluaron según los eventos clínicos y/o alteraciones de los parámetros de laboratorio recogidos en la historia clínica, siguiendo las escalas de gradación de toxicidad de la OMS <sup>145</sup>

### **9. Criterios de evaluación de los resultados**

#### 9.1 Eficacia

- a) Obtención de respuesta virológica: porcentaje de pacientes que alcanzaron la máxima supresión virológica, establecida como un valor de carga viral plasmática (RNA VIH-1) inferior a 50 copias/mL, a las 24 semanas de tratamiento.
- b) Mantenimiento de la respuesta virológica: porcentaje de pacientes con un valor de carga viral plasmática (RNA VIH-1) inferior a 50 copias/mL a las 48 semanas de tratamiento.
- c) Porcentaje de fracasos virológicos definidos como ausencia de respuesta virológica o repunte de carga viral superior a 50 copias/mL, en dos determinaciones consecutivas, tras haberse alcanzado una carga viral inferior a 50 copias/mL.

Se realizaron análisis por Intención de Tratamiento y por Protocolo. En el análisis por Intención de Tratamiento se incluyeron todos los pacientes que iniciaron el tratamiento y también se consideraron fracasos los casos de abandono del tratamiento, modificación, ausencia de información o pérdida de seguimiento. En el análisis por Protocolo se tuvieron en cuenta, únicamente, los pacientes que llegaron al final del seguimiento sin interrupción ni modificación del tratamiento

inicial y no se consideraron fracasos los casos en los que hubo retirada o modificación del TAR o bien pérdida de seguimiento, sin haberse documentado fracaso virológico previo.

### 9.2 Seguridad y tolerabilidad

Número de eventos adversos, bien eventos clínicos o bien alteraciones de parámetros de laboratorio.

Número de eventos adversos que motivaron la retirada del tratamiento o el cambio de alguno de los fármacos incluidos inicialmente.

## **10. Análisis Estadístico**

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS para Windows (Version 12.0; SPSS, Chicago, IL).

Las variables categóricas se definieron como número de casos y proporción y se compararon mediante la prueba *Chi-cuadrado* o, en los casos que lo requerían, el *Test Exacto de Fisher*. Las variables cuantitativas se definieron como mediana y rango o rango intercuartílico según los casos, y se compararon mediante la prueba no paramétrica *U de Mann–Whitney*.

Para identificar variables asociadas con la respuesta al TAR de rescate se realizó un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo considerando un nivel de significación o valor *p*, bilateral, menor de 0.05

## **11. Consentimiento informado y confidencialidad de los datos**

Los pacientes recibieron la combinación de fármacos por indicación clínica, a juicio de su médico responsable. No obstante, se obtuvo el consentimiento informado verbal para la recogida de información. En el caso de los pacientes que recibieron alguno de los fármacos mediante programas de Uso Compasivo o Acceso Expandido, se obtuvo, además, un Consentimiento Informado por escrito.

#### *IV. MÉTODOS*

Puesto que se trata de un estudio a partir del seguimiento clínico de pacientes, la información de cada uno de los pacientes, quedó recogida en su Historia Clínica. Los datos empleados para el análisis se introdujeron de forma codificada en una base de datos. La base datos fue manejada únicamente por el autor de los trabajos, que fue quien llevo a cabo el análisis.

## V. *Resultados*



## V. RESULTADOS

Partiendo de las hipótesis de trabajo, el análisis de los datos se llevó a cabo mediante la elaboración de dos trabajos diferentes, que tratan de dar respuesta a los objetivos planteados. La exposición de los resultados se estructurará en dos partes, correspondientes a cada uno de los trabajos.

A continuación, y como parte final de la memoria, se añade, en forma de apartado Anexo, el artículo de revisión *“Antiretroviral Salvage Therapy for Multiclass Drug-Resistant HIV-1-Infected Patients: From Clinical Trials to Daily Clinical Practice”*. En él, se reapanan de forma detallada los diferentes ensayos clínicos y otros estudios no comparativos en los que se han estudiado las combinaciones de los nuevos ARV en el escenario del tratamiento de rescate de los pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV. A la luz de estos estudios, se intenta resumir cómo se plantea actualmente el escenario del tratamiento de rescate en estos pacientes y como se puede optimizar el uso de los nuevos fármacos para conseguir los mejores resultados clínicos y conservar opciones terapéuticas futuras.

## V. RESULTADOS

### **Trabajo 1:**

*Estudio de la eficacia y seguridad de la combinación raltegravir, etravirina y darunavir/ritonavir como tratamiento de rescate de la infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV.*

### **Artículo:**

A Imaz, S Villar del Saz, MA Ribas, A Curran, E Caballero, V Falcó, M Crespo, I Ocaña, M Diaz, E Ruiz de Gopegui, M Riera, E Ribera. "Raltegravir, Etravirine, and Ritonavir-Boosted Darunavir: A Safe and Successful Rescue Regimen for Multidrug-Resistant HIV-1 Infection". *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2009; 52:382-6.



## Raltegravir, Etravirine, and Ritonavir-Boosted Darunavir: A Safe and Successful Rescue Regimen for Multidrug-Resistant HIV-1 Infection

Arkaitz Imaz, MD,\* Sara Villar del Saz, MD,\* M. Angels Ribas, MD,† Adrian Curran, MD,\* Estrella Caballero, MD,‡ Vicenç Falcó, MD, PhD,\* Manel Crespo, MD, PhD,\* Inma Ocaña, MD, PhD,\* Marjorie Diaz, MD,\* Enrique Ruiz de Gopegui, MD,§ Melcior Riera, MD, PhD,† and Esteban Ribera, MD, PhD\*

**Background:** Boosted darunavir (DRV/r) plus etravirine (ETR), in DUET trials, and raltegravir, in BENCHMRK trials, showed high rates of virologic response in patients with multidrug-resistant HIV-1 infection, particularly when associated with two more fully active antiretroviral drugs. No data from clinical trials, about this combination, are available.

**Patients and Methods:** Thirty-two consecutive heavily pretreated patients with multidrug-resistant HIV-1 infection who started a new salvage regimen with RAL (400 mg twice daily), ETR (200 mg twice daily), and DRV/r (600/100 mg twice daily) were studied. Clinical evaluation and immunologic, virologic, and biochemical parameters were collected at baseline and at Weeks 4, 12, and 24.

**Results:** Median baseline characteristics were age 44 years, 13 years on antiretroviral therapy, nine prior highly active antiretroviral therapy regimens, 261 CD4 cells/mL, and HIV-1 RNA 4.2 log<sub>10</sub> copies/mL. Sixteen (50%) and 14 (44%) patients were enfuvirtide- and tipranavir-experienced, respectively. Three-class resistance mutations were present in all patients. Three patients (9%) had isolates with three ETR resistance mutations. All patients were DRV-naïve with a median of one DRV resistance mutation. At Weeks 4, 12, and 24, respectively, 63%, 81%, and 94% of patients achieved HIV-1 RNA less than 50 copies/mL. Median CD4 cell count increased 30, 73, and 103 cells/mL at Weeks 4, 12, and 24, respectively. No patient had adverse events leading to discontinuation of the regimen.

**Conclusion:** The combination of raltegravir, ETR, and DRV/r was a highly effective and well-tolerated antiretroviral salvage regimen in patients infected with multidrug-resistant HIV-1.

**Key Words:** antiretroviral drug resistance, darunavir, etravirine, HIV infection, raltegravir, salvage treatment

(*J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52:382–386)

### INTRODUCTION

The management of antiretroviral therapy failure in heavily treatment-experienced HIV-infected patients remains a challenge. Salvage therapeutic options are usually scarce because of the development of drug resistance to all antiretroviral drug classes and cross-resistance to agents within a class.<sup>1–3</sup> In this setting, the development of new antiretroviral drugs, with novel mechanisms of action, as well as new drugs within the current classes with little intraclass cross-resistance has expanded rescue treatment options for heavily pretreated patients with multidrug-resistant HIV-1 infections.

Darunavir (DRV), a new protease inhibitor (PI) with a high genetic barrier and different resistance pattern than the other PIs, etravirine (ETR), a second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) active against many HIV strains resistant to first-line NNRTIs, the integrase inhibitor raltegravir (RAL) and the CCR5 coreceptor antagonist maraviroc, are the newest drugs evaluated in randomized clinical trials in highly treatment-experienced patients.<sup>4–8</sup> These studies, as well as prior trials with enfuvirtide and tipranavir,<sup>9,10</sup> have shown that highest rates of virologic suppression are achieved in the subgroups of patients in whom two fully active agents, at least, can be added to the study drug in the regimen. Nevertheless, in these clinical trials, only current licensed drugs were allowed to be associated with the investigational drug in the regimen, so the possibilities of combining at least two fully active antiretroviral drugs were limited in many cases.

Ritonavir-boosted darunavir (DRV/r) has been combined successfully with ETR in DUET trials<sup>5,6</sup> and with RAL in BENCHMRK trials.<sup>7</sup> The association of these three novel antiretroviral drugs has not been studied in clinical trials.

The aim of the present study was to assess, in a real clinical setting, the effectiveness and safety of the combination of RAL, ETR, and DRV/r as salvage regimen in patients with

Received for publication October 1, 2008; accepted February 23, 2009.

From the \*Infectious Diseases Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron and Departament de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain; †Infectious Disease Unit, Hospital Universitari Son Dureta, Palma de Mallorca, Spain; ‡Microbiology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain; and §Microbiology Department, Hospital Universitari Son Dureta, Palma de Mallorca, Spain.

This study was supported in part by Red de Investigación en SIDA (RIS, ISCIII-RETIC RD06/006).

Correspondence to: Arkaitz Imaz, MD, Infectious Diseases Department, Hospital Vall d'Hebron, P<sup>o</sup> Vall d'Hebron 119-129 08035 Barcelona, Spain. (e-mail: aimaz@vhebron.net).

Copyright © 2009 by Lippincott Williams & Wilkins



advanced HIV-1 infection with prior multiple virologic failures and no viable treatment options resulting from resistance-associated mutations to current available antiretroviral classes.

### PATIENTS AND METHODS

All consecutive HIV-1-infected adults (age 18 years and older) who started a new salvage antiretroviral regimen with RAL (400 mg twice daily), ETR (200 mg twice daily), and DRV/r (600/100 mg twice daily) between April 2007 and January 2008 in two hospitals in Spain were studied. At the beginning of the analyzed period, these three drugs were available by compassionate use (ETR) or by expanded access programs (DRV and RAL).

Demographic data, prior AIDS-defining diseases, previous antiretroviral treatments, and genotyping data before starting the present salvage treatment were obtained. Highly active antiretroviral therapy was defined as the combination of three or more antiretroviral drugs. Any treatment change was considered as a new regimen. The antiretroviral drug combination was selected, after virologic failure, on the basis of both the treatment history and drug resistance testing. Genotypic resistance tests were performed using the Virco-TYPE HIV1 test (Virco BVBA, Mechelen, Belgium). The last resistance test was performed while the patients were on treatment with the last failing regimen and all previous tests were taken into account to determine the potential susceptibility to antiretroviral drugs. Drug resistance-associated mutations (RAM) were considered as defined by the International AIDS Society–USA guidelines.<sup>11,12</sup>

The safety and tolerability of the study medications were assessed on the basis of clinical adverse events. World Health Organization toxicity grading scales were used to characterize abnormalities in analytical results and physical examination.<sup>13</sup> Clinical evaluations were performed at baseline and at Weeks 4, 12, and 24, including, at each visit, physical examination and laboratory tests (CD4 cell count, HIV-1 RNA, hematology, liver and kidney function tests, and fasting blood lipids). Effectiveness was measured as the percentage of patients achieving viral suppression (HIV-1 RNA below 50 copies/mL) in both the intention-to-treat approach, in which any non-completion equals failure, and the on-treatment approach. Virologic failure was defined as two consecutive determinations of RNA-HIV-1 above 50 copies/mL.

SPSS software for Windows (Version 12.0; SPSS, Chicago, IL) was used for statistical analyses. Categorical variables were described as number (proportion) and continuous variables as median (range or interquartile range). The nonparametric Wilcoxon rank test was used to compare related quantitative variables.

### RESULTS

Thirty-two HIV-1-infected patients were included. Baseline characteristics are shown in Table 1. All patients were heavily treatment-experienced with prior failure to the three current antiretroviral oral drugs classes. Fourteen (44%) and 16 (50%) patients had previously failed tipranavir and enfuvirtide-containing regimens, respectively. At baseline, all

**TABLE 1. Baseline Characteristics**

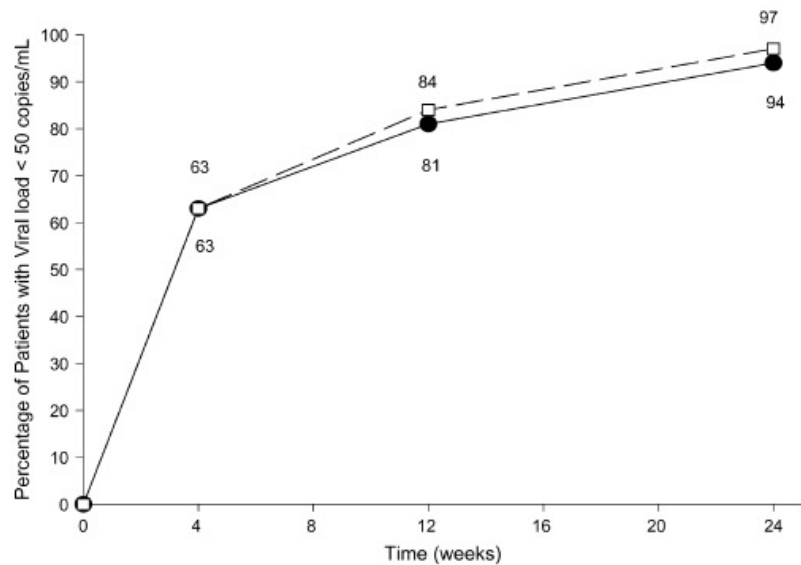
Characteristic	Value (n = 32)
Age, years (median, IQR)	44 (42–47)
Sex, males (n, %)	21 (66)
HIV transmission route (n, %)	
IDU	6 (19)
Men who have sex with men	12 (38)
Heterosexual	11 (34)
Others	3 (9)
CDC Stage C (n, %)	9 (28)
HCV-positive (n, %)	9 (28)
HBsAg-positive (n, %)	2 (6)
BMI, kg/m <sup>2</sup> (median, range)	23 (18.3–29.8)
Time since HIV diagnosis, years (median, range)	16 (9–22)
Duration of ART, years (median, range)	13 (8–17)
Number of previous HAART (median, range)	9 (3–14)
Number of previous NRTIs (median, range)	6 (4–8)
Number of previous NNRTIs (median, range)	1 (1–2)
Number of previous PIs (median, range)	5 (2–8)
Prior tipranavir failure (n, %)	14 (44)
Prior enfuvirtide failure (n, %)	16 (50)
CD4 cell count, cells/ $\mu$ L (median, IQR)	261 (134–415)
HIV RNA, log <sub>10</sub> copies/mL (median, IQR)	4.2 (3.6–4.7)
Total cholesterol, mg/dL (median, IQR)	172 (147–184)
HDL cholesterol, mg/dL (median, IQR)	37 (30–50)
LDL cholesterol, mg/dL (median, IQR)	98 (68–117)
Triglycerides, mg/dL (median, IQR)	139 (96–220)
<b>IAS-USA drug resistance-associated mutations at baseline</b>	
NRTI associated mutations (median, range)	5 (1–10)
TAMs (median, range)	4 (0–6)
TAMs 3 or greater (n, %)	29 (90.6)
NNRTI-associated mutations (median, range)	2 (0–4)
Etravirine-associated mutations (median, range)	1 (0–3)
Etravirine-associated mutations 3 or greater (n, %)	3 (9)
Any PI-associated mutation (median, range)	11 (7–17)
Major PI-associated mutations (median, range)	5 (1–6)
Major PI-associated mutations 4 or greater (n, %)	24 (75)
Darunavir-associated mutations (median, range)	1 (0–3)
Tipranavir-associated mutations (median, range)	4 (0–8)

IQR, interquartile range; IDU, intravenous drug users; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; HCV, hepatitis C virus; BMI, body mass index; ART, antiretroviral therapy; HAART, highly active antiretroviral therapy; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI, protease inhibitors; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; IAS-USA, International AIDS Society–USA; TAM, thymidine analogs.

patients had HIV-1 isolates harboring mutations related with resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI), NNRTI, and PI. The median of NRTI resistance-associated mutations was five. Twenty-one patients (66%) had etravirine resistance-associated mutations and three of these mutations were present in three patients (9%). The median PI RAMs were 11 with 75% of the isolates harboring four or more major PI RAMs. All patients were DRV-naïve and the median of DRV RAMs was 1 (range, 0–3).

Treatment efficacy is shown in Figure 1. After 24 weeks, 30 of 32 patients (94%) by intention-to-treat and 30 of 31 patients (97%) on treatment had viral load below 50 copies/mL.





**FIGURE 1.** Percentage of subjects who achieved HIV-1 RNA levels of less than 50 copies/mL through the study period, according to ITT (non-completion = failure) analysis and OT analysis.

	●	□
	ITT (Intention-to-treat, incomplete = failure)	OT (On treatment)
ITT n=	32	32
OT n=	32	31

Only two patients did not reach virologic suppression; one stopped treatment voluntarily at Week 4 and the other had poor adherence overtime. CD4 cell count increased significantly by a median of 30 (interquartile range [IQR], -7 to 12), 73 (IQR, -8 to 144) and 103 (IQR, 50 to 217) cells/ $\mu$ L at Weeks 4, 12, and 24, respectively (*P* value for the differences 0.025, 0.005, and 0.005, respectively).

No patient had drug-related adverse events leading to discontinuation of the regimen. A nonsignificant increase was observed in serum levels of cholesterol (median, 44; IQR, 5 to 65) and triglycerides (median, 14; IQR, -15 to 146) at Week 24 compared with baseline (*P* = 0.48 and *P* = 0.18, respectively).

**DISCUSSION**

The results obtained in the present study show the high and early efficacy of the combination of RAL, ETR, and DRV/r as salvage antiretroviral regimen for HIV-1-infected patients with scarce viable therapeutic options. All our patients were heavily pretreated and all of them had evidence of triple-class resistance. Even in this dramatic situation, 94% of patients achieved HIV RNA below 50 copies/mL after 24 weeks of therapy.

DRV/r has been combined successfully with ETR in DUET trials<sup>5,6</sup> and with RAL in BENCHMRK trials.<sup>7</sup> No clinically significant pharmacokinetic interaction between ETR and DRV/r has been described.<sup>14</sup> Systemic exposure to RAL, metabolized by uridine diphosphate-glucuronosyl-transferase, is not affected by coadministration of ETR or

ritonavir and is not expected to interact with DRV.<sup>15</sup> Thus, the combination of these three drugs does not seem to be limited by pharmacokinetic interactions.

In the POWER clinical trials, DRV showed improved virologic activity compared with current PIs in patients with prior failures to PI.<sup>4</sup> The greater overall number of active antiretroviral agents in the optimized background therapy and “de novo” enfuvirtide use were related with higher response rates. Eleven mutations in the protease gene were associated with resistance to DRV. The presence of three or more and even two mutations has been associated with diminished response to DRV/r,<sup>16-18</sup> but each of these mutations could have different impact on DRV susceptibility.<sup>19</sup> In our study, all patients were DRV-naïve with a median of one DRV resistance-related mutations, so this drug was considered to retain full activity in all cases.

ETR showed superior antiviral activity than placebo in DUET 1 and 2 trials among treatment-experienced patients with virologic failure and NNRTI and PI-resistant virus.<sup>5,6</sup> In the subgroup of patients who received ETR plus two or more active drugs, 74% and 78% achieved HIV RNA below 50 copies/mL at Weeks 24 and 48, respectively.<sup>5,6,20,21</sup> Furthermore, the addition of “de novo” enfuvirtide improved virologic response, underscoring the need for two or ideally three fully active agents in the regimen. The concurrent presence of three or more of 13 specific NNRTI mutations was associated with decreased virologic response to ETR. Recently, the identification of four additional mutations and the development of a weighted genotypic score have improved the correlation between the number of mutations and phenotypic



resistance tests.<sup>22,23</sup> In our study, 21 (66%) patients had HIV-1 isolates with ETR RAMs. Three patients (9%) had three mutations, but all of them achieved viral loads below 50 copies/mL at Week 24. This good virologic response could be the result of the association of ETR with two more fully active drugs as well as the low relative weight of some of the ETR RAMs.

BENCHMRCK 1 and 2 clinical trials demonstrated the better antiretroviral efficacy of RAL compared with placebo in HIV-1-infected patients failing therapy with triple-class-resistant virus. The greater virologic response was found when two new active drugs, enfuvirtide and DRV, were associated to RAL. In this subgroup of patients, 80% and 89% attained viral load below 50 copies/mL at Weeks 24 and 48, respectively.<sup>24,25</sup>

According to the previously reported good safety profiles of RAL, ETR, and DRV,<sup>4-7</sup> in our patients, the combination of these three drugs was well tolerated and analytical abnormalities in liver function parameters and serum lipid levels were not observed, although it is worth of note the short length of follow up.

The adherence is usually a key issue for the success of any antiretroviral regimen. Despite good adherence, in general, along their whole treatment history, all of our patients had failed multiple highly active antiretroviral therapy regimens and one third of them never attained complete viral suppression. Most of these patients started treatment in the pre-HAART era with mono- or dual therapies and, sequentially, new drugs were added to a failing regimen as they became available. Thus, multiple resistance mutations to NRTIs, NNRTIs, and PIs were accumulated. During the study period, all but the two patients who did not achieve viral suppression had also excellent treatment adherence. The early virologic response as well as the good tolerance of the new regimen could also have influenced positively in the high adherence and, subsequently, in the success of the regimen.

The small number of patients and the absence of a control group are the main limitations of this study. However, our results show the impressive efficacy of this salvage regimen in a real clinical setting. Although only 24-week follow up is available, the efficacy is thought to be durable for a longer time as has been shown in trials cited.<sup>20,21,24,25</sup> Moreover, these results suggest that it is possible to construct an effective rescue therapy without NRTI if three fully active drugs are included in the regimen.

Because new antiretroviral drugs with new mechanisms of action and new-generation drugs against classic targets are available, the maximal viral suppression is an attainable goal, even in patients with multidrug-resistant HIV-1 infection. Thus, current guidelines recommend the combination of three fully active antiretroviral drugs in the salvage regimen, including, if possible, new drugs from novel classes.<sup>26,27</sup> Until now, most salvage regimens included recycled NRTIs in cases of fully or partially resistant virus to these drugs. With the new antiretroviral drugs, it is possible to build an effective rescue therapy without NRTIs if three fully active drugs are included in the regimen. Probably, the inclusion of NRTIs in this setting could only add toxicity and increase the expense without any improvement in the efficacy of the regimen.

In summary, RAL, ETR, and DRV/r is a well tolerated and highly effective antiretroviral combination in treatment-experienced and multidrug-resistant HIV-1-infected patients with few specific ETR and DRV resistance-related mutations.

## REFERENCES

- Tozzi V, Zaccarelli M, Bonfigli S, et al. Drug-class-wide resistance to antiretrovirals in HIV-infected patients failing therapy: prevalence, risk factors and virological outcome. *Antiviral Ther.* 2006;11:553-560.
- Mocroft A, Ledgergerber B, Vilard J, et al. Time to virologic failure of 3 classes of antiretrovirals after initiation of highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study group. *J Infect Dis.* 2004;190:1947-1956.
- Eron JJ. Managing antiretroviral therapy: changing regimens, resistance testing, and the risks from structured treatment interruptions. *J Infect Dis.* 2008;197(Suppl 3):S261-S271.
- Clotet B, Bellos N, Molina JM, 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;369:1169-1178.
- Madruca JV, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) 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, et al. Efficacy and safety of TMC125 (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.
- Cooper Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al; BENCHMRK Study Teams. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359:339-354.
- Hardy D, Reynes J, Konourina I, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 48-week combined analysis of the MOTIVATE studies. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, MA. Abstract 792.
- Nelson M, Arasteh K, Clotet B, et al. Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:404-412.
- Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet.* 2006;368:466-475.
- Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: 2008. *Top HIV Med.* 2008;16:62-68.
- Hirsch MS, Günthard HF, Schapiro JM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis.* 2008;47:266-285.
- Brundage MD, Pater JL, Zee B. Assessing the reliability of two toxicity scales: implications for interpreting toxicity data. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:1138-1148.
- Boffito M, Winston A, Jackson A, et al. Pharmacokinetics and antiretroviral response to darunavir/ritonavir and etravirine combination in patients with high-level viral resistance. *AIDS.* 2007;21:1449-1455.
- Croxtall JD, Lyseng-Williamson KA, Perry CM. *Raltegravir*. *Drugs.* 2008;68:131-138.
- De Meyer S, Vangeneugden T, Lefebvre E, et al. Phenotypic and genotypic determination of resistance to TMC114: pooled analysis of POWER 1, 2, and 3 [Abstract 73]. *Antiviral Ther.* 2006;11:S83.
- De Meyer S, Vangeneugden T, van Baelen B, et al. Resistance profile of darunavir: combined 24-week results from the POWER trials. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;24:379-388.
- Delaugerre C, Pavie J, Palmer P, et al. Pattern and impact of emerging resistance mutations in treatment experienced patients failing darunavir-containing regimen. *AIDS.* 2008;22:1809-1813.



19. De Meyer S, Dierynick I, Lauthouwers E, et al. Identification of mutations predictive of a diminished response to darunavir/ritonavir (refined profile): analysis of data from treatment-experienced patients in POWER 1, 2, 3 and DUET 1 and 2. Program and abstracts of the 6th European HIV Drug Resistance Workshop; March 26–28, 2008; Budapest, Hungary. Abstract 54.
20. Haubrich R, Cahn P, Grinsztejn B, et al; on behalf of DUET-1 Study Group. 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 patients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections February 3–6, 2008; Boston, MA. Abstract 790.
21. Johnson M, Campbell T, Clotet B, et al; on behalf of DUET-2 Study Group. DUET-2: Week-48 results of a Phase III Randomized, Double-blind, Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TMC125 vs placebo in 591 treatment-experienced HIV-1-infected patients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections February 3–6, 2008; Boston, MA. Abstract 791.
22. Vingerhoets J, Buelens A, Peeters M, et al. Impact of baseline NNRTI mutations on the virological response to TMC125 in the phase III clinical trials DUET-1 and DUET-2. *Antiviral Ther.* 2007;12:S34.
23. Vingerhoets J, Peeters M, Azijn H, et al. An update of the list of NNRTI mutations associated with decreased virologic response to etravirine (ETR): multivariate analyses on the pooled DUET-1 and DUET-2 clinical trial data. Program and abstracts of the 17th International Drug Resistance Workshop; June 10–14, 2008; Sitges, Spain. Abstract 24.
24. Kumar PN, Cooper DA, Steigbigel RT, et al; for the BENCHMRK-1 and BENCHMRK-2 Study Groups. Efficacy of Raltegravir, an HIV Integrase Inhibitor, in Combination with Regimens Containing Enfuvirtide, Darunavir, or Tipranavir in Patients with Triple-class Resistant Virus: Combined Results from BENCHMRK-1 and BENCHMRK-2. 11th European AIDS Conference. October 24–27, 2007; Madrid, Spain. Poster P7.2/06.
25. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al; BENCHMRK Study Teams. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359:355–365.
26. Hammer SM, Eron JJ, Reiss P, et al. International AIDS Society–USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society–USA panel. *JAMA.* 2008;300:555–570.
27. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults 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. Available at: [www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov). Accessed February 20, 2009.

ERRATUM

**Raltegravir, Etravirine, and Ritonavir-Boosted Darunavir: A Safe and Successful Rescue Regimen for Multidrug-Resistant HIV-1 Infection: Erratum.**

In the article by Imaz et al, appearing in the *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, Vol 52, No. 3, pp. 382–386 entitled “Raltegravir, Etravirine, and Ritonavir-Boosted Darunavir: A Safe and Successful Rescue Regimen for Multidrug-Resistant HIV-1 Infection”, there were errors on page 384. In line 4, “30 (interquartile range [IQR], –7 to 12” should read “30 (interquartile range [IQR], –7 to 120” and in line 9 “levels of cholesterol (median, 44; IQR, 5 to 65) and triglycerides (median, 14; IQR, –15 to 146)” should read “levels of cholesterol (median, 44 mg/dL; IQR, 5 to 65) and triglycerides (median, 14 mg/dL; IQR, –15 to 146).”

REFERENCE

Imaz A, Del Saz SV, Ribas MA, et al. Raltegravir, etravirine, and ritonavir-boosted darunavir : a safe and successful rescue regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:382–386.

J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Nov 1;58(3):e102.

## Información suplementaria Trabajo 1

### Resistencia a etravirina

En 21/32 (66%) pacientes se documentó la presencia de al menos una mutación de resistencia a etravirina en los análisis genotípicos disponibles antes del inicio del tratamiento de rescate. En tres de estos pacientes (9%) se habían seleccionado hasta tres mutaciones de resistencia: en 2 casos las mutaciones K101E, Y181C y G190A; y en un tercero, las mutaciones A98G, Y181C y G190A. En los tres casos, las mutaciones conferían un nivel de resistencia del VIH-1 a etravirina alto: 70 puntos en el algoritmo de *Stanford HIV database* y 4.5 puntos en el algoritmo específico para la determinación de resistencia a etravirina (Vingerhoets J, *et al*<sup>92</sup>)

En los tres casos de alta resistencia a etravirina, la combinación de raltegravir, etravirina y darunavir/ritonavir consiguió que los pacientes tuvieran la carga viral plasmática del VIH-1 indetectable a las 24 semanas de tratamiento.

### Resistencia a darunavir

La mediana de mutaciones de resistencia a IP, en los análisis genotípicos disponibles antes del inicio del tratamiento de rescate, fue 11 mutaciones y en el 75% de los pacientes se documentaron al menos 4 mutaciones principales. Sin embargo, la mediana de mutaciones de resistencia a darunavir fue una mutación y solo en un paciente se observaron tres mutaciones de resistencia a darunavir (V32I, L33F, I47V) que conferían un nivel de resistencia del VIH-1 a dicho fármaco intermedio (31 puntos en el algoritmo de *Stanford HIV database*). En este caso, la combinación de raltegravir, etravirina y darunavir/ritonavir consiguió que el pacientes tuvieran la carga viral plasmática del VIH-1 indetectable a las 24 semanas de tratamiento.

## V. RESULTADOS

### **Trabajo 2:**

*Eficacia y seguridad de las combinaciones de tres de los nuevos ARV daruanvir, etravirina, raltegravir y maraviroc en el tratamiento de rescate de la infección por VIH-1 con resistencia a ITIAN, ITINN e IP.*

*Valoración del beneficio de la inclusión de ITIAN en el tratamiento.*

### **Artículo:**

A Imaz, JM Llibre, M Mora, G Mateo, A Camacho, JR Blanco, A Curran, JR Santos, E Caballero, I Bravo, F Gayá, P Domingo, A Rivero, V Falcó, B Clotet, E Ribera. "Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals". *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011; 66: 358–62.



## Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals

Arkaitz Imaz<sup>1,2</sup>, Josep M. Llibre<sup>2,3</sup>, Marta Mora<sup>4</sup>, Gracia Mateo<sup>2,5</sup>, Angela Camacho<sup>6</sup>, José R. Blanco<sup>7</sup>, Adrian Curran<sup>1,2</sup>, José R. Santos<sup>2,3</sup>, Estrella Caballero<sup>8</sup>, Isabel Bravo<sup>3</sup>, Francisco Gayá<sup>9</sup>, Pere Domingo<sup>2,5</sup>, Antonio Rivero<sup>6</sup>, Vícenç Falcó<sup>1,2</sup>, Bonaventura Clotet<sup>2,10</sup> and Esteban Ribera<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Infectious Diseases Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>3</sup>Lluita contra la SIDA Foundation, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain; <sup>4</sup>Infectious Diseases Unit, Internal Medicine Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; <sup>5</sup>Infectious Diseases Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; <sup>6</sup>Infectious Diseases Unit, Internal Medicine Department, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain; <sup>7</sup>Infectious Diseases Area, Hospital San Pedro-CIBIR, Logroño, Spain; <sup>8</sup>Microbiology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; <sup>9</sup>Sección de Bioestadística, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; <sup>10</sup>Irsicaixa Foundation, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

\*Corresponding author. Infectious Diseases Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. Tel: +34-934-894-497; Fax: +34-934-894-091; E-mail: eriberap@gmail.com

Received 18 August 2010; returned 10 September 2010; revised 18 October 2010; accepted 25 October 2010

**Background:** The advent of new antiretrovirals has expanded the therapeutic options for multiple drug-resistant HIV-1 infection. The role of recycled nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) in this scenario remains uncertain.

**Methods:** Observational study of 122 consecutive patients with prior triple-class failure and multidrug-resistant HIV infection who started a salvage regimen with at least three of the new antiretrovirals darunavir, etravirine, raltegravir and maraviroc. Virological, immunological and clinical outcomes were compared according to the inclusion or not of NRTIs in the regimen, after 48 weeks of follow-up.

**Results:** All patients received at least two and 65% received three fully active drugs in the salvage regimen. In 63 patients recycled NRTIs were added to new drugs (NRTI-containing group) and 59 patients did not receive NRTIs (NRTI-sparing group). Both groups were comparable at baseline regarding the number of prior failures, resistance profile, CD4 cell count and HIV plasma viral load. The rates of HIV-1 RNA suppression below 50 copies/mL at week 48 (intent-to-treat analysis) were similar in the two groups: 46/59 [78%, 95% confidence interval (CI) 67%–88%] in the NRTI-sparing group and 49/63 (78%, 95% CI 67%–88%) in the NRTI-containing group. No significant differences were found in CD4 cell count increases. Drug-related adverse events leading to drug discontinuations only occurred in the NRTI-containing group (5 of 63, NRTI-related in 3 cases).

**Conclusions:** The addition of NRTIs with reduced activity, according to genotypic resistance tests, does not seem to improve the efficacy of salvage regimens containing three of the new antiretrovirals in patients with multidrug-resistant HIV-1 infection.

**Keywords:** drug-resistant HIV, advanced salvage regimen, NRTI-sparing

### Introduction

The advent of newer antiretrovirals against new targets and new-generation drugs within old classes, with a higher genetic barrier and a different resistance profile, has expanded the

therapeutic options for patients with multiclass drug-resistant HIV-1 infection, who had limited options with previous drugs. The most recently licensed agents are the new protease inhibitor (PI) darunavir, the new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) etravirine, the integrase inhibitor raltegravir



and the CCR5 antagonist maraviroc. In randomized clinical trials, each of these new drugs has shown high efficacy as a component of salvage therapy in highly experienced patients, especially in subjects in whom two or preferably three fully active agents were added to the study drug.<sup>1-4</sup>

Combinations with three of these new drugs have only been evaluated in observational cohort studies but exceptional results have been reported, showing that complete and sustained virological suppression (<50 copies/mL) is now an achievable therapeutic goal even for subjects with multidrug-resistant HIV-1 infection.<sup>5-7</sup>

All trials with new agents in highly treatment-experienced patients have included optimized background regimens that contain nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), and so NRTIs are often included in advanced salvage regimens in daily clinical practice. Although some NRTIs can maintain activity against HIV even in the presence of resistance mutations, NRTIs with reduced antiviral activity may not be necessary if three new active drugs are available.

The aim of this study was to assess the contribution of NRTIs to the efficacy of salvage regimens containing three of the newest antiretrovirals in patients with multidrug-resistant HIV-1 infection, in a real clinical practice setting.

## Methods

A prospective observational study of all consecutive HIV-1-infected adults who started a new salvage antiretroviral regimen that included at least three of the new drugs darunavir, etravirine, raltegravir and maraviroc was performed in six hospitals in Spain between April 2007 and April 2009.

Patients were eligible if they met the following inclusion criteria: (i) failure to a current antiretroviral regimen (defined as two consecutive determinations of viral load above 50 copies/mL); (ii) prior failure to NRTIs, NNRTIs and PIs; (iii) a genotypic resistance test performed while on treatment with the last failing regimen available and documented resistance to at least one drug of each class (NRTIs, NNRTIs and PIs), based on current or historical genotypic resistance tests.

The components of the new salvage therapy were selected by the clinicians attending each patient. The regimen had to include at least three of the new drugs (400 mg of raltegravir twice daily, 200 mg of etravirine twice daily, 150 mg of maraviroc twice daily if associated with a boosted PI and 300 mg or 600 mg twice daily otherwise and 600/100 mg of ritonavir-boosted darunavir twice daily) and physicians could also decide to add NRTIs or not. For the study, patients were divided into two groups: (i) NRTI-sparing regimens; and (ii) NRTI-containing regimens.

In those patients who received maraviroc, virus tropism for CCR5 co-receptor had been confirmed by Trofile<sup>®</sup> phenotypic assay (Monogram Biosciences, South San Francisco, CA, USA).

The study protocol was approved by the institutional review boards of the coordinator centre and informed consent was obtained from all patients.

As phenotypic or virtual phenotypic resistance testing was not available in all centres, the activity of each antiretroviral drug in the salvage regimen was assessed according to the cumulative resistance profile, based on all available genotypic resistance tests for each patient. Drug resistance-associated mutations (RAMs) were considered as defined by the International AIDS Society–USA guidelines. Susceptibility to darunavir and etravirine were also predicted by using currently available response-based weighted scores. The number of active drugs in each regimen was calculated according to the Stanford HIV Resistance

Database (HIVdb version 6.0.5) interpretation algorithm and 1, 0.5 or 0 point was assigned to each drug in the regimen if low-level or no resistance, intermediate resistance or high resistance, respectively, was present. Drugs of the new classes (raltegravir and maraviroc), were considered to be fully active if they had not been used previously. NRTIs were considered partially active in cases of intermediate resistance and inactive in cases of high resistance.

Periodical evaluations of the patients, including physical examination and laboratory tests, were performed at baseline and at weeks 4, 12, 24, 36 and 48.

The primary endpoint was the percentage of patients with plasma viral load (HIV-1 RNA) below 50 copies/mL at week 48 in each treatment group. Secondary endpoints were the number of clinical and laboratory adverse events and the number of adverse events leading to drug discontinuation.

SPSS software for Windows (Version 15.0; SPSS, Chicago, IL, USA) was used for statistical analyses. Categorical variables were compared by the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test and continuous variables by the non-parametric Mann-Whitney U-test.

Other variables that could have influenced the efficacy endpoint (number of previous drugs, highly active antiretroviral therapies (HAARTs), virological failures and resistance mutations to NRTIs, NNRTIs and PIs, CD4 cell count at baseline, HIV plasma viral load at baseline and number of active drugs in the regimen) were analysed by univariate and multivariate logistic regression models.

All statistical tests were two-tailed and performed at a level of statistical significance of 0.05.

## Results

One hundred and twenty-two patients were included in the study, comprising 59 in the NRTI-sparing group and 63 in the NRTI-containing group. Patients' baseline characteristics are shown in Table 1. All patients had a long history of HIV and treatments. The median plasma viral load at baseline was 3.9 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA copies/mL and 38% of patients had a CD4 cell count below 200 cells/mm<sup>3</sup>. The most used regimens were the combinations raltegravir/etravirine/ritonavir-boosted darunavir in 75 cases (61%) and raltegravir/maraviroc/ritonavir-boosted darunavir in 33 cases (27%). Among patients who received NRTIs, tenofovir/emtricitabine (65%) and lamivudine alone (16%) were the most used drugs. Almost 90% of these patients received lamivudine or emtricitabine. NRTIs were considered to be partially active in 43/63 patients and inactive in 20/63 patients. Without taking into account the NRTIs used, 65% of the patients received three fully active drugs, and all patients received at least two fully active new drugs in the regimen.

Overall, 95/122 patients (78%) achieved plasma HIV-1 RNA suppression below 50 copies/mL at week 48. Differences between the NRTI-sparing and NRTI-containing groups were not significant in either the intent-to-treat analysis (ITT; loss of follow-up and missed HIV-1 RNA values were considered as failures) or the on-treatment analysis (lost patients without previous virological failure were censored). After 48 weeks of treatment, 46/59 patients (78%, 95% CI 67%–88%) in the NRTI-sparing group and 49/63 patients (78%, 95% CI 67%–88%) in the NRTI-containing group achieved HIV-1 RNA suppression below 50 copies/mL in the ITT analysis ( $P=1$ ). In the on-treatment analysis, these percentages increased to 85% (95% CI 76%–95%) in the NRTI-sparing group and 82% (95% CI 72%–91%) in the NRTI-containing group ( $P=0.81$ ) (Figure 1).



Imaz *et al.***Table 1.** Baseline demographic and HIV infection-related characteristics

Characteristic	All patients (n=122)	NRTI-sparing group (n=59)	NRTI-containing group (n=63)	P
Age, years	44 (39–49)	44 (40–48)	43 (39–50)	0.96
Gender, males	92 (75)	44 (75)	48 (76)	1
HIV transmission route				0.29
IDUs	39 (32)	19 (32)	20 (32)	
MSM	42 (34)	17 (29)	25 (39)	
heterosexual	30 (25)	18 (31)	12 (19)	
others	11 (9)	5 (8)	6 (10)	
HCV positive	44 (37)	24 (42)	20 (33)	0.35
HBsAg positive	2 (1.6)	0 (0)	2 (3)	0.68
Time since HIV diagnosis, years	15 (12–18)	16 (12–18)	15 (12–18)	0.91
Duration of ART, years	13 (11–16)	12 (10–16)	13 (11–16)	0.37
Number of previous HAARTs	8 (6–10)	6 (4–9)	9 (7–11)	0.01
Previous HAART failures	6 (4–7)	6 (4–7)	6 (5–7)	0.64
Previous drugs	12 (9–14)	11 (9–12)	13 (11–15)	0.01
Previous NRTIs	6 (5–7)	6 (5–6)	5 (6–7)	0.04
Previous NNRTIs	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)	0.02
Number of previous PIs	4 (3–6)	4 (3–5)	5 (4–6)	0.01
Previous use of TPV	49 (40)	17 (29)	32 (51)	0.02
Previous use of ENF	53 (43)	16 (27)	37 (59)	0.01
CD4 cell count, cells/ $\mu$ L	268 (114–415)	282 (153–409)	254 (104–421)	0.48
CD4 cell count <200 cells/ $\mu$ L	47 (38)	21 (36)	26 (41)	0.58
HIV RNA, log <sub>10</sub> copies/mL	3.9 (2.6–4.8)	4.2 (2.9–4.8)	3.7 (2.4–4.9)	0.39
NRTI RAMs <sup>a</sup>	5 (3–7)	5 (4–6)	5 (3–7)	0.74
TAMs	3 (2–4)	3 (3–4)	3 (2–4)	0.41
TAMs $\geq$ 3	86 (73)	44 (76)	42 (70)	0.54
NNRTI RAMs <sup>a</sup>	2 (1–2)	2 (1–2)	2 (0–2)	0.83
ETR RAMs <sup>b</sup>	1 (0–1)	1 (0–1)	1 (0–1)	0.62
ETR RAMs $\geq$ 3 <sup>b</sup>	12 (10)	4 (7)	8 (13)	0.36
Any PI RAMs <sup>a</sup>	9 (5–12)	8 (5–11)	10 (7–13)	0.22
Major PI RAMs <sup>a</sup>	3 (1–4)	2 (0–4)	3 (1–4)	0.34
PI RAMs $\geq$ 5 <sup>a</sup>	96 (81)	46 (79)	50 (83)	0.64
DRV RAMs <sup>c</sup>	1 (0–2)	0 (0–2)	1 (0–2)	0.14

ART, antiretroviral therapy; DRV, darunavir; ENF, enfuvirtide; ETR, etravirine; IDUs, intravenous drug users; MSM, men who have sex with men; PI, protease inhibitors; TAMs, thymidine analogue mutations; HCV, hepatitis C virus; HBsAg, hepatitis B virus surface antigen; TPV, tipranavir. Values are expressed as median (interquartile range) or number (%).

<sup>a</sup>International AIDS Society-USA (IAS-USA) mutation list.

<sup>b</sup>IAS-USA mutations and ETR score mutation.

<sup>c</sup>IAS-USA mutations and DRV score mutation.

There were no significant differences in the percentages of patients achieving HIV-1 RNA below 50 copies/mL at week 48. When the NRTI-sparing group was compared with the subgroups of patients who received partially active NRTIs (46/59, 78% versus 34/43, 80%,  $P=0.62$ ) or inactive NRTIs (46/59, 78% versus 13/20, 65%,  $P=0.28$ ).

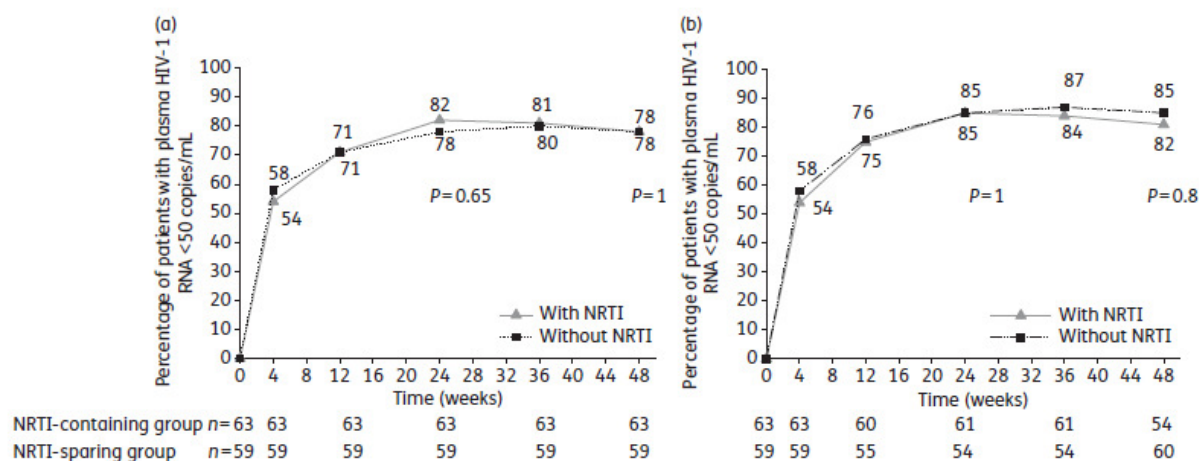
Similar results were observed when the analysis was focused only on patients with fewer than three new active drugs, although the number of patients was low (21 patients in the NRTI-sparing group and 22 patients in the NRTI-containing group).

The variables significantly associated with a worse virological response were a CD4 cell count less than 200 cells/mm<sup>3</sup> at baseline [odds ratio (OR) 0.41, 95% CI 0.17–0.97] and a higher

plasma HIV viral load at baseline (OR 0.68, 95% CI 0.48–0.96, per 1 log increase), but only in the univariate analysis.

After 48 weeks, the CD4 cell count increased by a median of 87 cells/mm<sup>3</sup> [interquartile range (IQR) 29–181] in the NRTI-containing group and 116 cells/mm<sup>3</sup> (IQR 21–259) in the NRTI-sparing group ( $P=0.91$ ).

The incidence of adverse events related to therapy was 5/63 (8%) in the NRTI-containing group and 1/59 (2%) in the NRTI-sparing group ( $P=0.2$ ). Rash related to etravirine occurred in three patients, all in the NRTI-containing group, leading to discontinuation in one patient. One patient in the NRTI-sparing group presented a rash attributed to darunavir not leading to drug discontinuation. One patient in the NRTI-containing group



**Figure 1.** Percentage of patients with HIV-1 RNA <50 copies/mL in NRTI-containing and NRTI-sparing regimens. (a) Intent-to-treat analysis. (b) On-treatment analysis.

discontinued darunavir because of grade 2 diarrhoea. Three subjects required NRTI withdrawal: tenofovir because of grade 2 renal failure; stavudine because of lipoatrophy; and didanosine because of the high risk of mitochondrial toxicity in combination with ribavirin. Three patients died during the study period, one in the NRTI-containing group and two in the NRTI-sparing group. No death was related to antiretroviral (ARV) drugs (one AIDS-related death and two non-AIDS-related deaths occurred).

## Discussion

The results of our study confirm the high efficacy of the current salvage regimens composed of three of the new ARV drugs in patients with multidrug-resistant HIV-1 infection. Furthermore, the rate of HIV RNA suppression was similar in patients receiving and not receiving NRTIs in their regimen.

There is some evidence that NRTIs could potentially retain residual antiviral activity despite full or partial HIV resistance through indirect effects related to impaired viral fitness of some NRTI-resistant mutants. The maintenance of lamivudine in the presence of resistance, as confirmed by M184I/V mutation, has been associated with at least some degree of viral suppression but this additional activity has been evident only in non-suppressive regimens.<sup>8</sup> Recycled didanosine, stavudine and tenofovir have shown efficacy in some patients with prior failures to NRTIs. However their utility is limited by toxicity concerns and poor response when there is a large number of RAMs.<sup>9</sup> Other possible benefits of NRTIs could be the antagonistic interactions between some NRTI RAMs.<sup>10</sup>

In our study, all patients were naïve to integrase inhibitors and to CCR5 antagonists. Despite all patients being heavily treatment-experienced, there was no significant resistance to etravirine and darunavir according to genotypic tests (Table 1). Thus, all patients received at least two and 65% received three fully active drugs regardless of the inclusion of NRTIs in the regimen.

The high percentage of patients with three fully active new drugs and the efficacy shown by these combinations made it

difficult to find additional benefits attributable to residual activity of NRTIs.

The rate of adverse events was only slightly higher in the NRTI-containing group. However, the NRTI had to be stopped in three subjects, which supports the idea that inactive NRTIs should be avoided in salvage regimens in order to reduce the risk of toxicity. Of note, this strategy cannot be applied in patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection in whom the maintenance of NRTIs with activity against HBV is necessary.

The main limitations of this study are those related to the non-randomized design. Patients in the NRTI-containing group had received a higher number of prior ARV drugs and HAART regimens. Although this could be interpreted as selection bias (a more severe salvage situation could have influenced the decision to give an NRTI), the number of prior drugs or regimens was not related to the treatment response. Furthermore, the number of previous failures, the resistance profile, the percentage of patients with CD4 cell count less than 200 cells/mm<sup>3</sup> and the HIV plasma viral load at baseline were similar in both groups. Thus, we do not expect that this baseline difference had any significant impact on the efficacy differences between the two treatment arms.

Another limitation is the reduced number of patients with fewer than three active drugs in the regimen, which made it difficult to evaluate the residual effect of inactive NRTIs in this subgroup of patients.

In conclusion, salvage regimens with three active drugs chosen from the new agents raltegravir, maraviroc, etravirine and darunavir are highly effective in patients with extensive drug-resistant HIV-1 infection. Our results suggest that partially active or inactive NRTIs may be unnecessary in this scenario. Furthermore, inactive or partially active NRTI-sparing salvage regimens could reduce treatment toxicity, complexity and costs, and this strategy should be evaluated in prospective randomized trials, such as the ongoing ACTG 5241 study (<http://clinicaltrials.gov>, identifier NCT00537394).



Imaz *et al.*

## Acknowledgements

Preliminary data were presented at the Eighth European HIV Drug Resistance Workshop, Sorrento, Italy, 2010 (Abstract 59).

## Funding

This study was supported in part by Red Temática Cooperativa de Grupos de Investigación en SIDA del Fondo de Investigación Sanitaria (RIS G03/173, ISCIII-RETIC RD06/0006). The study was not supported by the Pharmaceutical Industry.

## Transparency declarations

A. I. has received speakers' fees and research funding from Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer, Roche, GlaxoSmithKline and ViiV. J. M. L. has received research funding, consultancy fees or lecture sponsorships from, or has served on advisory boards for, Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer and Roche. M. M. has received speakers' fees and research funding from Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer, Roche and GlaxoSmithKline. G. M. has been involved in speaking activities for several laboratories including Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen-Cilag, Pfizer, Boehringer Ingelheim and Abbott. A. Camacho reports having received consulting fees from Abbott and research support from GlaxoSmithKline and Janssen-Cilag. J. R. B. has been involved in speaking activities for several laboratories including Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen-Cilag, MSD, GlaxoSmithKline and ViiV. A. Curran has received honoraria, speakers' fees and funds for research from Bristol-Myers Squibb, Abbott, Boehringer Ingelheim, Gilead, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer, Roche and GlaxoSmithKline. J. R. S. has received research funding, consultancy and speakers' fees or lecture sponsorships from, or has served on advisory boards for, Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer and Roche. P. D. has been involved in speaking activities and has received grants for research from several laboratories including Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer, Roche, Schering-Plough and ViiV. A. R. has been involved in speaking activities and has received grants for research from several laboratories including Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer, Roche and Schering-Plough. V. F. has received speakers' fees and research funding from Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer and GlaxoSmithKline. B. C. has served as a consultant on advisory boards or participated in speakers' bureaus or

conducted clinical trials with Roche, Boehringer Ingelheim, Abbott, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Gilead, Tibotec, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer, Siemens and Monogram Biosciences. E. R. has been involved in speaking activities and has received grants for research from several laboratories including Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer, Roche, Schering-Plough and ViiV. All other authors: none to declare.

## References

- 1 Clotet B, Bellos N, Molina JM *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.
- 2 Katlama C, Haubrich R, Lalezari J *et al.* Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS* 2009; **23**: 2289–300.
- 3 Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN *et al.* Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; **359**: 339–54.
- 4 Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J *et al.* Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1429–41.
- 5 Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D *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 ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis* 2009; **49**: 1441–9.
- 6 Imaz A, Del Saz SV, Ribas MA *et al.* Raltegravir, etravirine, and ritonavir-boosted darunavir: a safe and successful rescue regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; **52**: 382–86.
- 7 Nozza S, Galli L, Visco F *et al.* Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience. *AIDS* 2010; **24**: 924–8.
- 8 Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC *et al.* Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis* 2005; **41**: 236–42.
- 9 Stebbing J, Nelson M, Orkin C *et al.* A randomized trial to investigate the recycling of stavudine and didanosine with and without hydroxyurea in salvage therapy (RESTART). *J Antimicrob Chemother* 2004; **53**: 501–5.
- 10 Llibre JM, Bonjoch A, Iribarren J *et al.* Targeting only reverse transcriptase with zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-1-infected patients with multidrug-resistant virus: a multicentre pilot study. *HIV Med* 2008; **9**: 508–13.

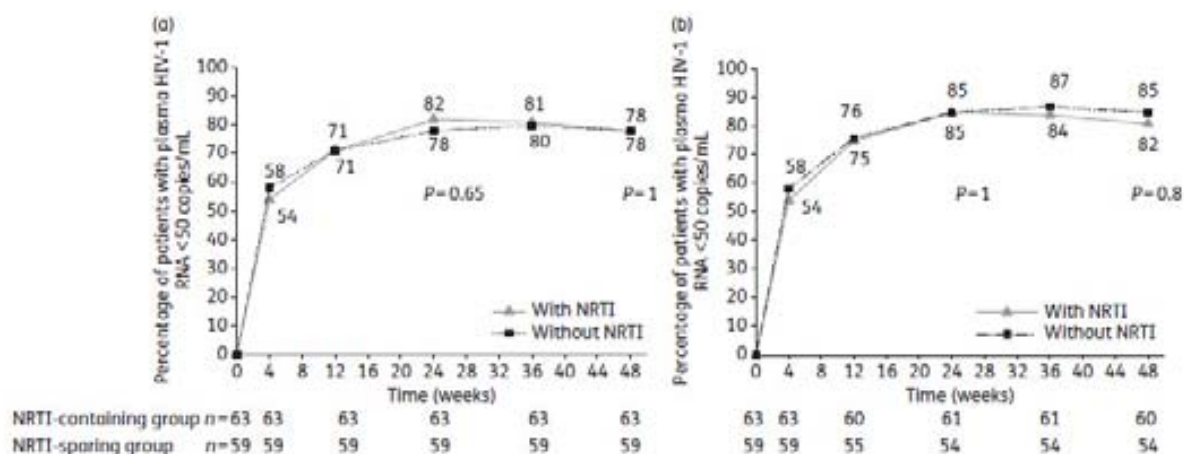
Erratum

**Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals**

Arkaitz Imaz, Josep M. Llibre, Marta Mora, Gracia Mateo, Angela Camacho, José R. Blanco, Adrian Curran, José R. Santos, Estrella Caballero, Isabel Bravo, Francisco Gayá, Pere Domingo, Antonio Rivero, Vincenç Falcó, Bonaventura Clotet and Esteban Ribera

*J Antimicrob Chemother* 2011; **66**: 358–62

In Figure 1(b) the final pair of numbers of patients for the NRTI-containing and NRTI-sparing groups was transposed. The corrected Figure is reproduced below. The authors apologize for this error.



**Figure 1.** Percentage of patients with HIV-1 RNA <50 copies/mL in NRTI-containing and NRTI-sparing regimens. (a) Intent-to-treat analysis. (b) On-treatment analysis.

## Información suplementaria Trabajo 2

**Tabla I.** Combinaciones de ARV en el tratamiento de rescate

	Total n=122	Grupo Sin ITIAN n=59	Grupo Con ITIAN n=63	p
RAL, ETR, DRV/r	75 (62)	35 (59)	40 (63)	NS
RAL, MVC, DRV/r	33 (27)	19 (32)	14 (22)	NS
RAL, MVC, ETR	4 (3)	1 (2)	3 (5)	NS
RAL, MVC, ETR, DRV/r	8 (6.5)	3 (5)	5 (8)	NS
MVC, ETR, DRV/r	2 (1.5)	1 (2)	1 (2)	NS

**Tabla II.** ITIAN utilizados en el tratamiento de rescate

	Grupo con ITIAN n= 63 (%)
TDF, FTC	41 (65)
3TC	10 (16)
TDF	5 (8)
AZT, 3TC	2 (3)
ABC, 3TC	1 (1.5)
AZT, ABC, 3TC, TDF	1 (1.5)
ABC, ddl	1 (1.5)
ddl	1 (1.5)
D4T	1 (1.5)
3TC or FTC	56 (89)
TDF	47 (74)

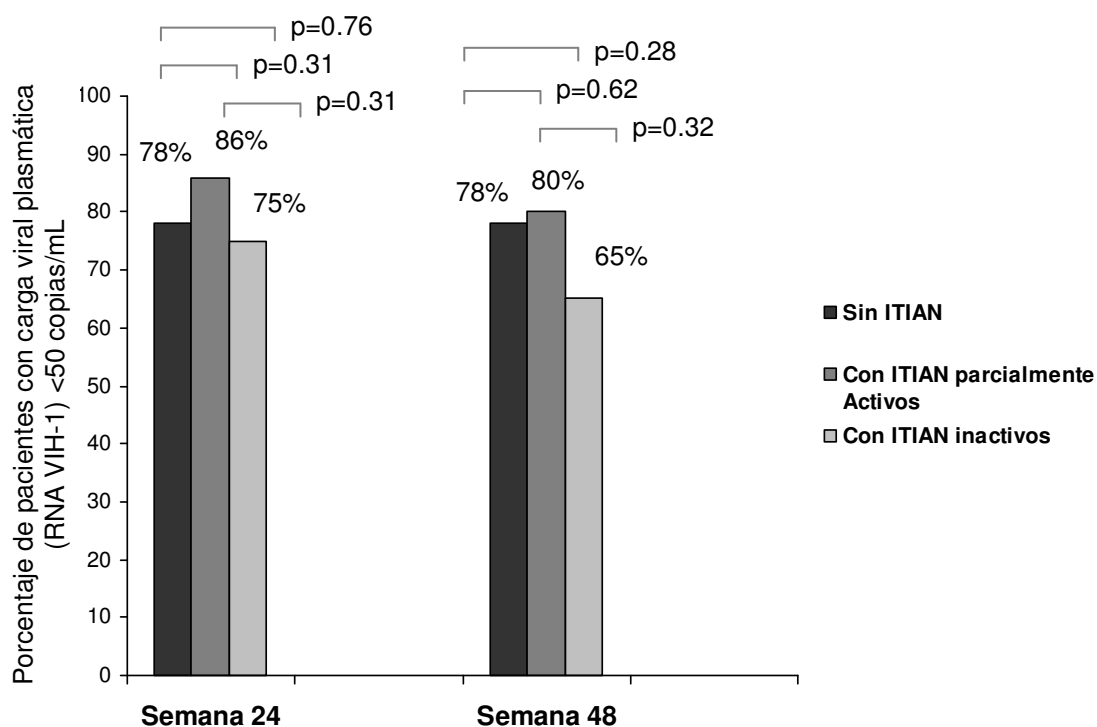
## V. RESULTADOS

**Tabla III.** Actividad de los fármacos utilizados en la pauta de rescate (valorado según escala de puntuación de sensibilidad genotípica o GSS)

	Todos los pacientes n= 122	Sin ITIAN n= 59	Con ITIAN n= 63	<i>p</i>
Número de fármacos activos	3 (2.75-3.5)	3 (2.5-3)	3.5 (3-3.5)	<0.01
Número de fármacos activos sin la contribución de los ITIAN		3 (2.5-3)	3 (2.5-3)	0.12
GSS ≥3				
GSS <3	92 (75%) 30 (25%)	40 (68%) 19 (32%)	52 (82%) 11 (18%)	0.1

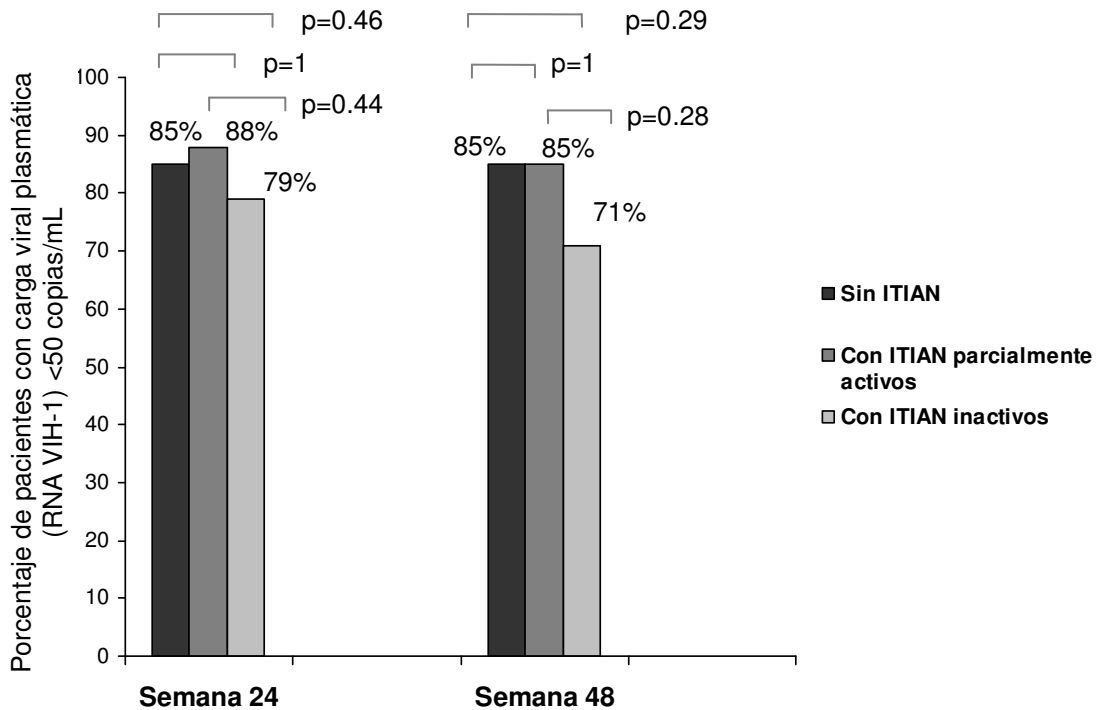
**Figura I.** Porcentaje de pacientes con carga viral plasmática inferior a 50 copias/mL a las 48 semanas de tratamiento, por subgrupos.

### a) Análisis por Intención de Tratamiento

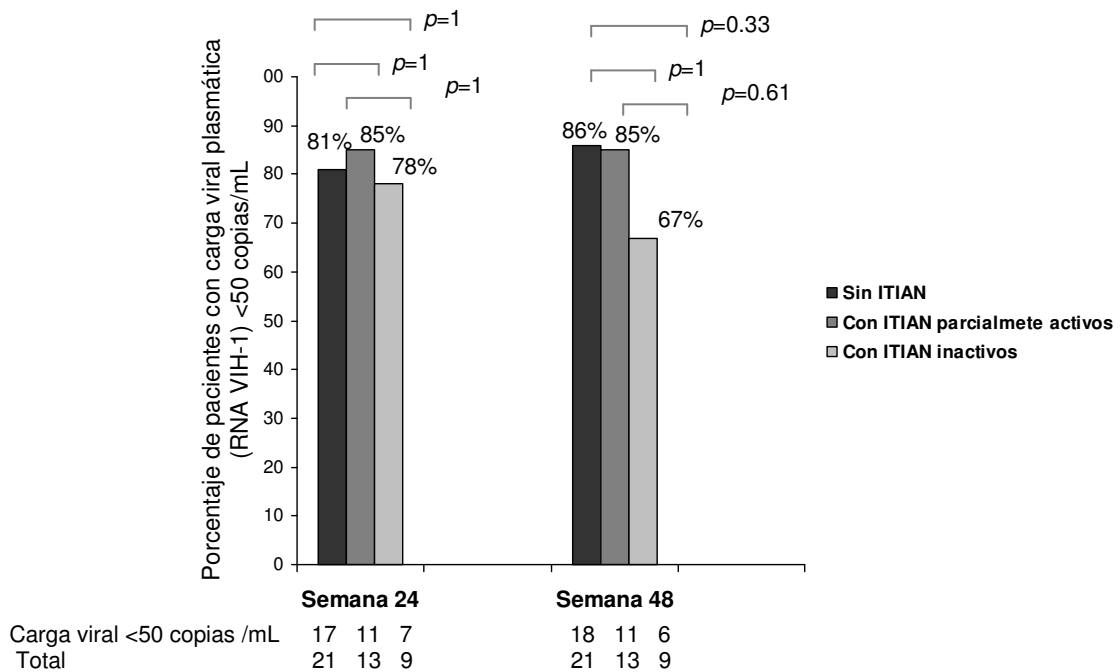




**b) Análisis de pacientes en Tratamiento (Por Protocolo)**



**Figura II.** Pacientes con menos de 3 fármacos plenamente activos en la combinación de nuevos ARV. Porcentaje de pacientes con carga viral plasmática inferior a 50 copias/mL a las 48 semanas de tratamiento, por subgrupos.



## V. RESULTADOS

**Tabla IV.** Efectos adversos.

	Grupo Sin ITIAN	Grupo Con ITIAN
Efectos Adversos asociados al TAR	1	5
Exantema	1 (darunavir)	3 (etravirina)
Diarrea	0	1 (darunavir)
Otros	0	1 Lipoatrofia por estavudina
Retiradas de fármacos por efectos adversos o riesgo de toxicidad	0	5 - Etravirina (1) - Darunavir (1) - Estavudina (1) - Tenofovir (1) - Didanosina (1)
Muertes*	2	1
Asociadas al TAR	0	0

\* Tres pacientes fallecieron durante el seguimiento, uno en el grupo de tratamiento con ITIAN incluidos en el régimen de rescate y dos en el grupo sin ITIAN. Ninguno de los fallecimientos estuvo relacionado con el TAR: en el grupo de tratamiento sin ITIAN un paciente falleció por perforación intestinal y otro por accidente de tráfico; en el grupo de tratamiento con ITIAN, un paciente con inmunodepresión grave falleció en el contexto de una neoplasia.

## *VI. Discusión*



## VI. DISCUSIÓN

### 1. Eficacia y seguridad de la combinación raltegravir, etravirina y darunavir/ritonavir como tratamiento de rescate en los pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV

En la primera parte de este estudio se analiza la experiencia clínica con los primeros 32 pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV, que fueron tratados con la combinación raltegravir, etravirina y darunavir/ritonavir. Los pacientes estudiados tenían una larga historia de TAR y el VIH había seleccionado mutaciones de resistencia que limitaban la actividad de prácticamente todos los ARV disponibles hasta la llegada de las nuevas clases y nuevas generaciones de ITINN e IP. Los ensayos clínicos con los nuevos fármacos habían mostrado resultados prometedores pero hasta este momento no había experiencia en el tratamiento de pacientes con combinaciones de tres de estos nuevos fármacos. Los resultados obtenidos muestran que la combinación de raltegravir, etravirina y darunavir/ritonavir es altamente eficaz en este tipo de pacientes, consiguiendo que un 94% de los pacientes, en situación dramática por la ausencia de opciones terapéuticas viables, alcanzara a las 24 semanas de tratamiento una carga viral plasmática inferior a 50 copias/mL.

La combinación de darunavir/ritonavir con etravirina había mostrado excelentes resultados en los ensayos clínicos DIET<sup>95-97</sup> (**Anexo: Tabla 2, Figura 1**). Por otra parte, en los ensayos clínicos BENCHMRK los pacientes que recibieron darunavir/ritonavir en el TBO asociado a raltegravir obtuvieron un alto porcentaje de eficacia virológica, especialmente aquellos en los que un tercer nuevo fármaco activo, en este caso enfuvirtide, también formaba parte del régimen de rescate<sup>110</sup> (**Anexo: Tabla 2, Figura 1**). Sin embargo, la asociación entre darunavir/ritonavir, etravirina y raltegravir no había sido estudiada en ensayos clínicos.

Desde el punto de vista farmacocinético, esta combinación de ARV también resulta atractiva por la ausencia de interacciones que condicionen ajustes de dosis. En

## VI. DISCUSIÓN

un estudio farmacocinético, Boffito *y cols* mostraron la ausencia interacciones farmacológicas que limiten la asociación de etravirina con darunavir/ritonavir <sup>124</sup>. Por otro lado, también se había mostrado que los niveles plasmáticos de raltegravir, metabolizado por la vía uridina difosfato-glucuronil transferasa, no se ve afectada por la asociación con etravirina. Aunque en el momento del estudio no se disponía de datos del comportamiento farmacocinético de la combinación de raltegravir con darunavir/ritonavir, el hecho de que su metabolización se lleve a cabo por diferentes vías permitía predecir ausencia de interacciones. Estudios más recientes han mostrado que las concentraciones de darunavir pueden disminuir cuando se administra junto con raltegravir <sup>126-127</sup>. Sin embargo, el efecto clínico de esta interacción, hasta el momento, es incierto y además, en un estudio publicado recientemente, en el que se ha evaluado específicamente las posibles interacciones farmacocinéticas en la combinación de raltegravir, etravirina y darunavir/ritonavir, no se han encontrado interacciones significativas entre estos tres fármacos <sup>146</sup>.

La gran eficacia de la combinación de rescate, en este grupo de pacientes analizado en el estudio, se explica por que, a pesar de ser pacientes con múltiples fracasos a regímenes de TAR previos y gran cantidad de mutaciones de resistencia para ITIAN, ITINN e IP en el genoma viral, cada uno de los fármacos empleados mantenía su actividad antirretroviral completa en la mayoría de los pacientes. Estudios realizados a partir de la respuesta clínica observada en los ensayos clínicos POWER 1, 2 y 3 permitieron identificar 11 mutaciones en el gen de la proteasa viral asociadas con resistencia clínicamente significativa a darunavir. Cada una de estas mutaciones puede tener diferente impacto en la susceptibilidad al fármaco pero es necesaria la presencia de al menos tres de ellas, para que la respuesta a darunavir se vea reducida de forma significativa <sup>88,142,147-148</sup>. Los pacientes incluidos en este estudio recibieron darunavir por primera vez y en todos los casos, excepto en un paciente en el que el VIH tenía resistencia genotípica de bajo nivel, darunavir tenía actividad completa. En el caso de etravirina, también se han identificado 13 mutaciones, con diferente impacto cada una, cuya presencia en el genoma viral hace disminuir la respuesta clínica al tratamiento con etravirina <sup>92</sup>. En el presente estudio, se observó alguna de estas mutaciones de resistencia a etravirina en 21 pacientes (66%). En tres de ellos (9%) el

VIH había acumulado hasta tres mutaciones que conferían una resistencia intermedia a etravirina. En los tres pacientes, sin embargo, se consiguió alcanzar una carga viral plasmática inferior a 50 copias a las 24 semanas de tratamiento. Esta buena respuesta a pesar de las mutaciones de resistencia podría explicarse, por un lado, por el bajo peso específico de algunas estas mutaciones y, además, porque, en estos casos etravirina se asoció con otros dos fármacos con actividad plena como raltegravir y darunavir/ritonavir. Por último, raltegravir pertenece a una nueva clase de fármacos no utilizada previamente y todos los pacientes recibían raltegravir por primera vez, así que se consideró improbable la existencia de mutaciones de resistencia al fármaco y, por tanto, que la actividad del mismo era completa.

De igual manera que se había documentado en los ensayos clínicos con cada fármaco por separado, el tratamiento con raltegravir, etravirina y darunavir/ritonavir fue muy bien tolerado en todos los pacientes, no se observaron efectos adversos importantes y ningún paciente debió suspender el tratamiento por problemas de toxicidad o tolerabilidad.

La adherencia del paciente al tratamiento es, además de la potencia y tolerabilidad del mismo, uno de los factores clave para el éxito de un régimen de TAR. Con excepción de dos pacientes, todos los demás mantuvieron una buena adherencia al tratamiento. La excelente tolerabilidad y, posiblemente también, la rapidez en alcanzar la respuesta virológica (el 63% y el 84% tenían carga viral plasmática inferior a 50 copias/ mL a las 4 y 12 semanas, respectivamente) pudieron favorecer que la adherencia de los pacientes al tratamiento fuera óptima. Hay que destacar que a pesar de que muchos de estos pacientes no habían conseguido alcanzar la máxima supresión virológica en toda su historia de TAR, esto no fue debido a problemas de adherencia. La mayoría habían mantenido buena adherencia a lo largo de toda su historia de tratamiento. Sin embargo, al haberse iniciado el TAR, en muchos casos, en la época previa al TARGA, habían pasado por etapas de monoterapia o biterapia con los primeros ARV disponibles o habían recibido una monoterapia encubierta a consecuencia de los tratamientos secuenciales con un solo fármaco nuevo añadido a un régimen en situación de fracaso y, por tanto, la selección y acumulación de

## VI. DISCUSIÓN

mutaciones en el genoma viral había hecho que ninguna pauta de TAR previa hubiera conseguido la supresión virológica óptima a pesar de una adherencia correcta.

Con las limitaciones de ser un estudio no aleatorizado, sin grupo control y con número pequeño de pacientes incluidos, este estudio, llevado a cabo en el escenario de la práctica clínica habitual, ha permitido mostrar la gran eficacia y buena tolerabilidad de la combinación de raltegravir, etravirina y darunavir/ritonavir, una asociación de nuevos ARV que no había sido evaluada en ensayos clínicos. Recientemente se han publicado datos de otros estudios no aleatorizados en los que ha sido evaluada esta combinación de fármacos, como tratamiento de rescate en pacientes con infección por VIH-1 con resistencia a ITIAN, ITINN e IP. Los resultados comunicados son similares a los obtenidos en este trabajo, lo que añade más argumentos para afirmar que la asociación de raltegravir, etravirina y darunavir/ritonavir resulta altamente eficaz en este escenario de tratamiento <sup>149-151</sup> **(Anexo: Tabla 3, Figura 2).**

Los buenos resultados obtenidos en este estudio abren también la posibilidad de plantear regímenes de rescate para pacientes con infección por VIH con resistencia múltiple a los ARV sin utilizar ITIAN, fármacos que por su posible actividad residual a pesar de la existencia de mutaciones de resistencia en el genoma viral, son incluidos habitualmente en el tratamiento de rescate para pacientes con escasas opciones terapéuticas.

### **2. Eficacia y seguridad de las diferentes combinaciones de tres fármacos escogidos entre los nuevos ARV darunavir/ritonavir, etravirina, raltegravir y maraviroc como tratamiento de rescate de los pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV**

En el segundo de los trabajos presentados se analiza la eficacia, en conjunto, de las pautas de rescate con tres de los nuevos fármacos en pacientes con infección por VIH con resistencia múltiple a los ARV, en el escenario de la práctica clínica habitual. De igual manera que en el trabajo previo, se trata de pacientes con una larga



historia de TAR, con múltiples fracasos a diferentes regímenes de tratamiento previos y acumulación de mutaciones de resistencia a ITIAN, ITINN e IP en el genoma viral.

Los resultados de este estudio reflejan el cambio espectacular que ha supuesto la llegada de los nuevos ARV en el manejo de la infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV. En el conjunto de los 122 pacientes analizados, el 78% tenía una carga viral plasmática inferior a 50 copias/mL a las 48 semanas de tratamiento. La aparición de nuevos ARV con nuevos mecanismos de acción y nuevas generaciones de fármacos de las familias clásicas han permitido elaborar regímenes de rescate eficaces para pacientes a los que, hasta ese momento, no se les podían ofrecer alternativas terapéuticas capaces de suprimir de forma óptima la replicación viral. La ausencia de resistencia cruzada con los fármacos más antiguos hace que la mayoría, o al menos un gran parte de estos pacientes pueda beneficiarse de recibir tres fármacos completamente activos, haciendo que el objetivo de conseguir la máxima supresión virológica sea alcanzable para este grupo de pacientes, de forma similar a los pacientes que reciben primeras líneas de tratamiento.

Como ya se había observado en los diferentes ensayos clínicos previos, en el escenario del TAR de rescate, la clave de que estas pautas de tratamiento con los nuevos ARV hayan permitido conseguir y mantener la supresión virológica con este nivel de eficacia, es el número de fármacos activos incluidos en el régimen. Así, desde la autorización de los nuevos ARV, las guías de práctica clínica actuales recomiendan, para el tratamiento de la infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV, la combinación de al menos dos y preferiblemente tres fármacos activos, incluyendo al menos uno de las nuevas clases de ARV <sup>7-10</sup>.

De los pacientes analizados en este trabajo, todos aquellos que recibieron raltegravir tomaban este fármaco por primera vez y, teniendo en cuenta que era un fármaco recién introducido en la práctica clínica, no era esperable en estos pacientes la presencia de mutaciones de resistencia basales en el genoma viral. Maraviroc fue utilizado únicamente en pacientes en los que se había confirmado el tropismo viral por el correceptor CCR5 y, siendo también un fármaco de una nueva familia no utilizada hasta entonces en la práctica clínica, tampoco era esperable la presencia de mutaciones de resistencia basales. En el caso de etravirina y darunavir, gracias a su

## VI. DISCUSIÓN

perfil de resistencia diferenciado y su barrera genética para la selección de mutaciones de resistencia en el VIH mas alta que en el resto de ITINN e IP, respectivamente, el nivel de resistencia global para estos fármacos era bajo. Así, sin tener en cuenta los ITIAN, en los casos en los que también fueron incluidos, todos los pacientes recibieron al menos 2 fármacos plenamente activos: el 65% tres fármacos con actividad completa y el 35% dos fármacos con actividad completa junto con un tercero con actividad parcial pero no nula. Esta disponibilidad de fármacos activos para construir el régimen de rescate permitió obtener resultados de eficacia sin precedentes en pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV.

### **3. Papel de los ITIAN en los regimenes de TAR de rescate que incluyen tres de los nuevos ARV para pacientes con infección por VIH-1 con resistencia farmacológica múltiple**

Por otra parte, en el segundo de los trabajos se pretendía evaluar las ventajas y desventajas del uso de ITIAN, en este escenario clínico. Los resultados del estudio mostraron que la eficacia del tratamiento de rescate con tres de los nuevos ARV, escogidos por el médico responsable de cada paciente según su perfil teórico de actividad en cada caso, fue similar en aquellos pacientes en los que se añadieron ITIAN a esta pauta y en los que no se utilizaron estos fármacos.

Algunos ITIAN pueden mantener actividad residual a pesar de la presencia de mutaciones en el VIH que le confieran resistencia de alto nivel a estos fármacos<sup>129</sup>. El caso más estudiado ha sido el de lamivudina, que puede mantener cierto grado de capacidad de supresión viral en presencia de resistencia confirmada por la mutación M184I/V gracias, en parte, al impacto de esta mutación sobre la capacidad replicativa del VIH-1<sup>130-132</sup>. Sin embargo, este efecto ha sido demostrado únicamente en pacientes en los que no se podía conseguir una supresión viral máxima y el mantenimiento de lamivudina permitía reducir la carga viral plasmática, al menos durante un tiempo, intentado frenar la progresión de la enfermedad<sup>133-135</sup>.

Por otro lado, el perfil de resistencia de algunos ITIAN como didanosina o sobre todo tenofovir se ve menos afectado por las mutaciones que confieren resistencia cruzada a otros ITIAN<sup>35</sup>. Además, ciertas mutaciones de resistencia a algunos ITIAN pueden aumentar la actividad de otros ITIAN, como es el caso la mutación M184I/V y el incremento de actividad zidovudina y tenofovir o la mutación K65R y la hipersusceptibilidad viral a zidovudina<sup>152-153</sup>.

En este estudio 63 pacientes (52%) recibieron ITIAN, en el 68% de los casos con actividad parcial y en el 20% con actividad nula, según los algoritmos de predicción de sensibilidad genotípica. En los casos en los que se añadieron ITIAN parcialmente activos, se mejoró el nivel de actividad teórica de la pauta, medida como número de fármacos activos o puntuación de sensibilidad genotípica de la combinación de fármacos (GSS). Sin embargo, la eficacia fue similar en los dos grupos, el de los pacientes que fueron tratados con regímenes sin ITIAN y el grupo que recibió ITIAN añadidos a la combinación de tres nuevos ARV. El hecho de que ninguno de estos ITIAN tuviera actividad completa y sobre todo que un gran porcentaje de pacientes recibían ya tres fármacos plenamente activos puede explicar la ausencia de diferencias entre ambos grupos de tratamiento.

Cuando se realizó el análisis separando el grupo de pacientes que recibieron ITIAN con actividad parcial y los que recibieron ITIAN con actividad teórica nula (principalmente lamivudina), la eficacia fue similar entre los grupos sin ITIAN y con ITIAN parcialmente activos y ambos grupos fueron superiores, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, al grupo tratado con ITIAN inactivos.

La gran eficacia de las combinaciones con tres de estos nuevos ARV hace difícil evaluar el beneficio de incluir ITIAN con actividad incompleta en estos regímenes. Sin embargo en los pacientes en los que no es posible el tratamiento con tres nuevos fármacos totalmente activos, los ITIAN con actividad parcial podrían tener un papel más relevante. Así, en un subanálisis de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos DUET se observó que el número de ITIAN con actividad parcial utilizados en el TBO era un factor predictor de respuesta en el grupo de pacientes que no recibió etravirina. Sin embargo, en los pacientes que recibieron etravirina, la inclusión de ITIAN ya utilizados previamente no se asoció con mejor respuesta virológica<sup>154</sup>.

## VI. DISCUSIÓN

En nuestro estudio, en el subanálisis de los pacientes que no pudieron recibir una combinación de tres nuevos fármacos totalmente activos, no se observaron diferencias en la eficacia de los regímenes que incluían ITIAN comparados con los que no los incluían. Hay que reconocer, sin embargo, que el número de pacientes con menos de tres nuevos ARV completamente activos fue muy reducido, lo que supone una limitación importante en la potencia del análisis estadístico para encontrar posibles diferencias.

La principal limitación de este estudio es su diseño que, al no ser aleatorizado, no impide la posibilidad de sesgos de selección. Los pacientes del grupo que recibió ITIAN en el tratamiento de rescate habían recibido previamente un número mayor de fármacos y regímenes de TAR, lo que podría interpretarse como un sesgo de selección, en el sentido de que los pacientes en situación de rescate más complicada recibieron ITIAN para potenciar el tratamiento. Sin embargo, en el análisis multivariado no se encontró asociación entre el número de tratamientos previos y la respuesta al TAR. Además, otras variables como el número de fracasos previos a diferentes pautas de TAR, los perfiles de resistencia a ARV y otras características generalmente asociadas con mayor riesgo de fracaso del TAR, como son el porcentaje de pacientes con recuento de linfocitos CD4 menor de  $200/\mu$  y la carga viral basal, fueron similares en los dos grupos de tratamiento. Por tanto, no se considera probable que esta diferencia en el número de pautas de TAR previas suponga un sesgo a la hora de comparar la eficacia de ambas ramas de TAR de rescate.

Otra limitación destacable es que, dado el bajo número de pacientes con menos de tres fármacos plenamente activos en el tratamiento, es difícil evaluar la actividad residual de los ITIAN en este grupo de pacientes. Sin embargo, este hecho pone de manifiesto que gracias a los nuevos ARV, una gran mayoría de pacientes con escasas posibilidades de tratamiento con los fármacos disponibles hasta entonces pudo recibir un tratamiento con tres fármacos plenamente activos.

En definitiva, la disponibilidad de nuevos fármacos ARV de nuevas clases y de nuevas generaciones dentro otras familias clásicas, como los ITINN y los IP, ha hecho posible que un gran número de pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV puedan recibir regímenes de rescate con tres fármacos

completamente activos y, en este contexto, la práctica tradicional de incluir ITIAN con actividad incompleta en este tipo de regímenes de rescate avanzado parece, al menos, cuestionable. En aquellos pacientes en los que no sea posible la combinación de tres nuevos ARV con actividad completa, la actividad residual que puedan mantener algunos ITIAN, aun en presencia de algunas mutaciones de resistencia en el genoma viral, puede ayudar a mejorar la actividad del régimen de rescate. En cambio, cuando es posible combinar tres nuevos fármacos plenamente activos, la inclusión de ITIAN aun con actividad parcial, no mejora la eficacia de la combinación y aumenta el riesgo de toxicidad, la complejidad de la pauta y el coste del tratamiento. En el caso de los ITIAN con actividad nula según el estudio genotípico, aunque se ha demostrado el beneficio de lamivudina en la disminución de la replicación viral en pautas no completamente supresoras, su inclusión no parece aportar beneficios cuando el objetivo es conseguir la máxima supresión viral. En cualquier caso, los resultados de ensayos clínicos aleatorizados, como el ACTG 5241 (<http://clinicaltrials.gov>) que ya se encuentra en marcha, ayudarán a definir el papel de los ITIAN con actividad reducida o nula en este escenario clínico <sup>155</sup>.

#### **4. El tratamiento de rescate en pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV, en la era de las nuevas clases de ARV y nuevas generaciones de fármacos de las familias clásicas: nuevos planteamientos y nuevas preguntas**

Los trabajos presentados son una muestra del cambio que ha supuesto la disponibilidad de los nuevos fármacos, pertenecientes a las nuevas clases de ARV o de nueva generación dentro de familias clásicas, como los ITINN y los IP, en el planteamiento del tratamiento de rescate de los pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV. Junto a ellos, otros estudios llevados a cabo de forma paralela por otros autores, en un escenario clínico comparable, han mostrado resultados similares <sup>149-151,156</sup>. Aunque se trata de estudios observacionales no comparativos y, hasta el momento, no se dispone de datos de ensayos clínicos aleatorizados, los resultados de estos estudios muestran como ha cambiado de

## VI. DISCUSIÓN

manera radical el escenario del tratamiento de los pacientes con infección por VIH-1 multi-resistente, desde la llegada de los nuevos ARV.

Si los ensayos clínicos permitieron comprobar que darunavir, etravirina, raltegravir y maraviroc, representaban opciones de tratamiento activas y eficaces en los pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV, estos estudios muestran como las combinaciones entre ellos resultan altamente eficaces, incluso en estos pacientes con historias de TAR extensas y patrones de mutaciones de resistencia complejos. En el caso de los fármacos de nuevas familias, raltegravir y maraviroc, el mecanismo de acción sobre diferentes dianas evita la posibilidad de resistencia cruzada con los fármacos de las familias clásicas. En el caso de etravirina y darunavir, ITINN e IP de nueva generación, respectivamente, la barrera genética más elevada para la selección de resistencia y un perfil de mutaciones de resistencia diferenciado, hacen posible que estos nuevos ARV se mantengan activos frente a variantes del VIH-1 con resistencia extensa al resto de ITINN e IP.

El acceso, prácticamente simultáneo, al uso de darunavir, etravirina, raltegravir y maraviroc, en la práctica clínica, ha permitido elaborar regímenes de TAR altamente eficaces para pacientes que carecían de posibilidades de tratamiento, por resistencia del VIH a prácticamente todos los ARV disponibles. La llegada de estos fármacos ha supuesto la posibilidad de combinar tres fármacos totalmente activos en un gran número de pacientes con infección por VIH multi-resistente, lo que permite conseguir unos resultados de supresión viral sin precedentes y, en consecuencia, permite evitar la selección y acumulación de nuevas mutaciones de resistencia que comprometan, mas aún, el tratamiento futuro de estos pacientes.

Antes de la llegada de los nuevos ARV darunavir, etravirina, raltegravir y maraviroc, la dificultad del tratamiento de rescate avanzado radicaba en la ausencia, en muchos casos, de más de un fármaco activo para componer el régimen de rescate. El uso de un solo fármaco activo no era suficiente, en la mayoría de casos, para conseguir la supresión viral óptima, lo que facilitaba la selección y acumulación de nuevas mutaciones de resistencia en el genoma viral y, en última instancia, no impedía la progresión de la enfermedad. Para evitar esta situación, se habían propuesto diferentes estrategias de tratamiento con fármacos ya utilizados que, aunque no

conseguían suprimir la replicación viral, permitían mantener cierta estabilidad inmunológica, sin agotar fármacos potencialmente activos que pudieran ser útiles para conformar una pauta de tratamiento eficaz, en el momento en que se dispusiera de nuevos fármacos.

Por tanto, los nuevos ARV han supuesto un cambio en el planteamiento del tratamiento de rescate de los pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV. Las guías de práctica clínica recomiendan, para el tratamiento de la infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV, la combinación de al menos dos y preferiblemente tres fármacos activos, incluyendo al menos uno de las nuevas clases de ARV<sup>7-10</sup>. La disponibilidad de darunavir, etravirina, raltegravir y maraviroc hace que, actualmente, sea posible ofrecer un tratamiento altamente eficaz, con al menos dos y en muchos casos tres fármacos activos, a un alto porcentaje de pacientes en esta compleja situación clínica y, gracias a ello, el objetivo de conseguir y mantener la carga viral plasmática por debajo de los límites de detectabilidad, es también alcanzable en este grupo de pacientes.

Sin embargo, a pesar de todo lo que se ha podido avanzar en el planteamiento del tratamiento de rescate en pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV, gracias a los ensayos clínicos y a los estudios no comparativos y observacionales, como los que se presentan, se abren nuevas nuevas preguntas que se deberán ir resolviendo en el futuro. Por un lado, la alta eficacia de los nuevos fármacos y la alta barrera genética para la resistencia de algunos de ellos, lleva a preguntarse por la viabilidad de tratamientos de rescate con solo dos fármacos en pacientes seleccionados con infección por VIH-1 multi-resistente, pero sin un patrón complejo de mutaciones de resistencia que no afecte a los fármacos empleados. En el extremo contrario se encuentran aquellos pacientes que por toxicidad, intolerancia o resistencia pueden carecer de opciones viables de tratamiento a pesar, incluso, de la plétora de fármacos nuevos disponibles. En estos pacientes podrán tener un papel crucial algunos de los fármacos que actualmente se encuentran en investigación. Entre tanto, el reto continúa siendo mantener estable su situación inmunológica y clínica evitando, al mismo tiempo, la selección de nuevas mutaciones de resistencia que puedan comprometer tratamientos futuros. Por último, y como ya se ha discutido

## VI. DISCUSIÓN

previamente, queda por esclarecer el papel de los ITIAN en los diferentes escenarios del tratamiento de rescate de los pacientes con infección por VIH-1 multi-resistente.

Como parte final de esta memoria, se añade, en forma de apartado Anexo, el artículo de revisión *“Antiretroviral Salvage Therapy for MulticlassDrug-Resistant HIV-1-Infected Patients: From Clinical Trials to Daily Clinical Practice”* (A Imaz, V Falcó, E Ribera. AIDS Rev. 2011). En el, se repasan de forma detallada los diferentes ensayos clínicos y estudios no comparativos en los que se han estudiado las combinaciones de los nuevos ARV en el escenario del tratamiento de rescate de los pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV. A la luz de estos estudios, se intenta resumir cómo se plantea actualmente el escenario del tratamiento de rescate en estos pacientes y como se puede optimizar el uso de los nuevos fármacos para conseguir los mejores resultados clínicos y conservar opciones terapéuticas futuras.



## *VII. Conclusiones*



1. Objetivo Primero

*Estudiar, a partir de la experiencia en la práctica clínica, la eficacia y seguridad, en conjunto, de los regímenes de tratamiento de rescate formados por combinaciones de tres de los nuevos ARV darunavir, etravirina, raltegravir y maraviroc, para pacientes con infección por VIH-1 con resistencia a los ITIAN, ITINN e IP.*

- 1.1 La disponibilidad de nuevas clases de ARV con nuevos mecanismos de acción y de nuevas generaciones de fármacos de familias clásicas, como ITINN e IP con perfil de resistencia diferenciado y barrera genética para la resistencia más elevada, hace posible que una gran proporción de pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV pueda recibir un tratamiento de rescate con tres fármacos completamente activos.
- 1.2 Los regímenes de tratamiento ARV de rescate para pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV, formados por combinaciones de tres fármacos escogidos entre los nuevos ARV darunavir, etravirina, raltegravir y maraviroc, según los resultados de los estudios genotípicos de resistencia y el estudio del tropismo viral, demostraron una alta eficacia en la supresión de la carga viral plasmática tras 48 semanas de tratamiento. Estos resultados son comparables a los que se consiguen en los pacientes que reciben una primera línea de tratamiento antirretroviral.
- 1.3 Los regímenes de tratamiento ARV de rescate para pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV, formados por combinaciones de tres fármacos escogidos entre los nuevos ARV darunavir, etravirina, raltegravir y maraviroc no se vieron limitados por problemas de toxicidad. No se observaron efectos adversos graves y un número muy reducido de pacientes suspendió a alguno de los fármacos por problemas de toxicidad.

## VII. CONCLUSIONES

### 2. Objetivo Segundo

*Estudiar, de forma específica, la eficacia y seguridad de la combinación de darunavir/ritonavir (600/100 mg cada 12 horas), etravirina (200 mg cada 12 horas) y raltegravir (400 mg cada 12 horas) como tratamiento de rescate en un grupo de pacientes con infección por VIH-1 con resistencia a ITIAN, ITINN e IP.*

2.1 La combinación de darunavir/ritonavir, etravirina y raltegravir, como tratamiento de rescate en pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV, demostró una gran eficacia en la supresión de la carga viral plasmática tras 24 semanas de tratamiento. Esta alta eficacia fue debida a que, en prácticamente todos los pacientes estudiados, los tres fármacos mantenían una actividad completa frente al VIH-1 según las mutaciones de resistencia encontradas en los estudios genotípicos.

2.2 La combinación de darunavir/ritonavir, etravirina y raltegravir, como tratamiento de rescate en pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV, fue muy bien tolerada y no tuvo problemas importantes de toxicidad. Ningún paciente debió suspender ninguno de los fármacos por problemas de toxicidad.

### 3. Objetivo Tercero

*Estudiar el efecto de los ITIAN con actividad reducida en pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV, que reciben un tratamiento de rescate en el que se incluyen tres de los nuevos ARV darunavir, etravirina, raltegravir y maraviroc.*

3.1 La inclusión de ITIAN con actividad reducida, según los estudios genotípicos de resistencia del VIH-1 a los ARV, no mejora la eficacia de las pautas de TAR de rescate formadas por tres fármacos con actividad completa, escogidos entre los nuevos ARV darunavir, etravirina, raltegravir y maraviroc, en pacientes con infección por VIH-1 con resistencia múltiple a los ARV.





## *VIII. Bibliografía*





1. Palella F, Delaney K, Moorman A, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:853-60.
2. Hogg R, Heath K, Yip B, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA*. 1998;279:450-4.
3. Mocroft A, Vella S, Benfield T, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*. 1998;352:1725-30.
4. Gulick R, Mellors J, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1997;337:734-9.
5. Gulick R, Mellors J, Havlir D, et al. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med*. 2000;133:35-9.
6. Lohse N, Kronborg G, Gerstoft J, et al. Virological control during the first 6-18 months after initiating highly active antiretroviral therapy as a predictor for outcome in HIV-infected patients: a Danish, population-based, 6-year follow-up study. *Clin Infect Dis*. 2006;42:136-44.
7. Thompson M, Aberg J, Cahn P, et al. International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2010;304:321-33.
8. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2009. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov>. Accessed September 17, 2011.
9. Clumeck N, Pozniak A, Raffi F. EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med*. 2008;9:65-71.
10. GESIDA and National AIDS Plan expert committee. Recommendations from the GESIDA/Spanish AIDS Plan regarding antiretroviral treatment in adults with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:222-35.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

11. Palella Jr FJ, Chmiel JS, Moorman AC, Holmberg SD; HIV Outpatient Study Investigators. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients. *AIDS*. 2002 16;16:1617-26
12. Holmberg SD, Hamburger ME, Moorman AC, Wood KC, Palella FJ Jr; HIV Outpatient Study Investigators. Factors associated with maintenance of long-term plasma human immunodeficiency virus RNA suppression. *Clin Infect Dis*. 2003;37(5):702-7.
13. Coffin J. HIV dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis and therapy. *Science*. 1995;267:483-9
14. Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med*. 2004; 350(10):1023-35.
15. Deeks S, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med*. 2001;344:472-80.
16. Hirsch M, Brun-Vézinet F, Clotet B, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with HIV type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis*. 2003;37:113-28.
17. Richman D, Morton S, Wrin T, et al. The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States. *AIDS*. 2004;18:1393-401.
18. Gupta R, Hill A, Sawyer A, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2008;47:712-22.
19. UK Collaborative Group on HIV Drug Resistance; UK CHIC Study Group. Long-term probability of detecting drug-resistant HIV in treatment-naive patients initiating combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1275-85.
20. Casado J, Sabido R, Perez-Elías M. Percentage of adherence correlates with the risk of protease inhibitor treatment failure in HIV-infected patients. *Antivir Ther*. 1999;4:157-61.
21. Bangsberg D, Hecht F, Charlebois E, et al Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS*. 2000;14:357-66.
22. Wahl L, Nowak M. Adherence and drug resistance: predictions for therapy outcome. *Proc Biol Sci*. 2000;267:835-43.

23. Tam L, Chui C, Brumme C, et al. The relationship between resistance and adherence in drug-naive individuals initiating HAART is specific to individual drug classes. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;49:266-71.
24. Lima V, Harrigan R, Murray M, et al. Differential impact of adherence on long-term treatment response among naive HIV-infected individuals. *AIDS*. 2008;22:2371-80.
25. Gardner E, Hullsiek K, Telzak E, et al. Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS and the International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials. Antiretroviral medication adherence and class-specific resistance in a large prospective clinical trial. *AIDS*. 2010;24:395-403.
26. Bangsberg D. Preventing HIV antiretroviral resistance through better monitoring of treatment adherence. *J Infect Dis*. 2008;197(Suppl 3):272-8.
27. Jones R, Nelson M, Bower M, et al. Triple-class antiretroviral agent resistance in a large cohort: prevalence and clinical outcomes. *Arch Intern Med*. 2008;168:1926-7.
28. Napravnik S, Keys J, Quinlivan E, et al. Triple-class antiretroviral drug resistance: risk and predictors among HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2007;21:825-34.
29. Burger DM, Aarnoutse RE, Dieleman JP, et al. A once-daily HAART regimen containing indinavir + ritonavir plus one or two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (PIPO study). *Antivir Ther*. 2003;8:455-61.
30. Cozzi-Lepri A, Phillips A, Ruiz L; EuroSIDA Study Group. Evolution of drug resistance in HIV-infected patients remaining on a virologically failing combination antiretroviral therapy regimen. *AIDS*. 2007;21:721-32.
31. Tozzi V, Zaccarelli M, Bonfigli S, et al. Collaborative Group for Clinical Use of HIV Genotype Resistance Test. Drug-class-wide resistance to antiretrovirals in HIV-infected patients failing therapy: prevalence, risk factors and virological outcome. *Antivir Ther*. 2006;11:553-60.
32. Hertogs K, Bloor S, Kemp S, et al. Phenotypic and genotypic analysis of clinical HIV-1 isolates reveals extensive protease inhibitor cross-resistance: a survey of over 6000 samples. *AIDS*. 2000;14:1203-10.

### VIII. BIBLIOGRAFÍA

33. Miller V, Larder B. Mutational patterns in the HIV genome and cross-resistance following nucleoside and nucleotide analogue drug exposure. *Antivir Ther.* 2001;6(Suppl 3):25-44.
34. Hirsch M, Günthard H, Schapiro J, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis.* 2008;47:266-85.
35. Johnson V, Brun-Vézinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2010. *Top HIV Med.* 2010;18:156-63.
36. Lima V, Harrigan PR, Sénécal M, et al. Epidemiology of antiretroviral multiclass resistance. *Am J Epidemiol.* 2010;172:460-8.
37. Zaccarelli M, Tozzi V, Lorenzini P, et al. Collaborative Group for Clinical Use of HIV Genotype Resistance Test at National Institute for Infectious Diseases Lazzaro Spallanzani. Multiple drug class-wide resistance associated with poorer survival after treatment failure in a cohort of HIVinfected patients. *AIDS.* 2005;19:1081-9.
38. Little SJ, Holte S, Routy JP, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med.* 2002;347:385-94.
39. Daar ES, Richman DD. Confronting the emergence of drug-resistant HIV type 1: impact of antiretroviral therapy on individual and population resistance. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2005;21:343-57.
40. Huang HY, Daar ES, Sax PE, et al. The prevalence of transmitted antiretroviral drug resistance in treatment-naïve patients and factors influencing first-line treatment regimen selection. *HIV Med.* 2008;9:285-93.
41. Masquelier B, Bhaskaran K, Pillay D, et al; CASCADE Collaboration. Prevalence of transmitted HIV-1 drug resistance and the role of resistance algorithms: data from seroconverters in the CASCADE collaboration from 1987 to 2003. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:505-11.
42. Pillay D, Bhaskaran K, Jurriaans S, et al; CASCADE Virology Collaboration. The impact of transmitted drug resistance on the natural history of HIV infection and response to first-line therapy. *AIDS.* 2006;20:21-8.
43. García F, Pérez-Cachafeiro S, Guillot V, et al; Cohort of the Spanish AIDS Research Network (CoRIS). Transmission of HIV drug resistance and non-B subtype

- distribution in the Spanish cohort of antiretroviral treatment naïve HIV-infected individuals (CoRIS). *Antiviral Res.* 2011;91:150-3.
44. Hull M, Lima V, Hogg R, Harrigan P, Montaner J. Epidemiology of treatment failure: a focus on recent trends. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009; 4:467-73.
  45. Lima V, Hudson E, Wynhoven B, et al. Drastically declining incidence of HIV drug resistance: the end of the beginning? Program and abstracts of the 15th CROI, Boston, USA, February, 2008 [abstract 895].
  46. Lima V, Gill V, Yip B, et al. Increased resilience to the development of drug resistance with modern boosted protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2008;198:51-8.
  47. Recsky M, Brumme Z, Chan K, et al. Antiretroviral resistance among HIV-infected persons who have died in British Columbia, in the era of modern antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2004;190:285-92.
  48. Llibre J. First-line boosted protease inhibitor-based regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients--making a good thing better. *AIDS Rev.* 2009;11:215-22.
  49. Bannister W, Cozzi-Lepri A, Kjær J, et al. EuroSIDA group. Estimating prevalence of accumulated HIV-1 drug resistance in a cohort of patients on antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:901-11.
  50. Lodwick R, Costagliola D, Reiss P, et al. Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) Project Team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE). Triple-class virologic failure in HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy for up to 10 years. *Arch Intern Med.* 2010;170:410-19.
  51. Phillips A, Leen C, Wilson A, et al. Risk of extensive virological failure to the three original antiretroviral drug classes over long-term follow-up from the start of therapy in patients with HIV infection: an observational cohort study. *Lancet.* 2007;370:1923-8.
  52. Mocroft A, Ledergerber B, Vilard J, et al. Time to virologic failure of 3 classes of antiretrovirals after initiation of highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study group. *J Infect Dis.* 2004;190:1947-56.
  53. Phillips A, Dunn D, Sabin C, et al. UK Collaborative Group on HIV Drug Resistance; UK CHIC Study Group. Long term probability of detection of HIV-1 drug resistance

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

- after starting antiretroviral therapy in routine clinical practice. *AIDS*. 2005;19:487-94.
54. Kantor R, Shafer R, Follansbee S, et al. Evolution of resistance to drugs in HIV-1-infected patients failing antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18:1503-11.
  55. Petersen M, van der Laan M, Napravnik S, Eron J, Moore R, Deeks S. Long-term consequences of the delay between virologic failure of highly active antiretroviral therapy and regimen modification. *AIDS*. 2008;22:2097-106.
  56. Booth CL, Geretti AM. Prevalence and determinants of transmitted antiretroviral drug resistance in HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:1047-56.
  57. Fox J, Hill S, Kaye S, Dustan S, et al. Prevalence of primary genotypic resistance in a UK centre: Comparison of primary HIV-1 and newly diagnosed treatment-naive individuals. *AIDS*. 2007;21:237-9.
  58. Fox J, Dustan S, McClure M, Weber J, Fidler S. Transmitted drug-resistant HIV-1 in primary HIV-1 infection; incidence, evolution and impact on response to antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2006;7:477-83.
  59. SPREAD programme. Transmission of drug-resistant HIV-1 in Europe remains limited to single classes. *AIDS*. 2008;22:625-35.
  60. Kuritzkes DR, Lalama CM, Ribaud HJ, et al. Preexisting resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors predicts virologic failure of an efavirenz-based regimen in treatment-naive HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis*. 2008;197:867-70.
  61. Bansi L, Geretti AM, Dunn D, et al; UK Collaborative Group on HIV Drug Resistance and UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) Study. Impact of transmitted drug-resistance on treatment selection and outcome of first-line Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:633-9.
  62. Johnson JA, Li JF, Wei X, et al. Minority HIV-1 drug resistance mutations are present in antiretroviral treatment-naïve populations and associate with reduced treatment efficacy. *PLoS Med*. 2008;5:e158.
  63. Paredes R, Lalama CM, Ribaud HJ, et al; AIDS ClinicalTrials Group (ACTG) A5095 Study Team. Pre-existing minority drug-resistant HIV-1 variants, adherence, and risk of antiretroviral treatment failure. *J Infect Dis*. 2010;201:662-71.

64. Geretti AM, Fox ZV, Booth CL, et al. Low-frequency K103N strengthens the impact of transmitted drug resistance on virologic responses to first-line efavirenz or nevirapine-based highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:569-73.
65. Li JZ, Paredes R, Ribaudó HJ, et al. Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis. *JAMA*. 2011;305:1327-35.
66. Metzner KJ, Giulieri SG, Knoepfel SA, et al. Minority quasispecies of drug-resistant HIV-1 that lead to early therapy failure in treatment-naive and -adherent patients. *Clin Infect Dis*. 2009;48:239-47.
67. Cozzi-Lepri A, Phillips A, Clotet B, et al. EuroSIDA Study Group. Detection of HIV drug resistance during antiretroviral treatment and clinical progression in a large European cohort study. *AIDS*. 2008;22:2187-98.
68. Deeks S, Gange S, Kitahata M, et al. Trends in multidrug treatment failure and subsequent mortality among antiretroviral therapy-experienced patients with HIV infection in North America. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1582-90.
69. Montaner J, Harrigan PR, Jahnke N, et al. Multiple drug rescue therapy for HIV-infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens. *AIDS*. 2001;15:61-9.
70. Delaugerre C, Peytavin G, Dominguez S, et al. Virological and pharmacological factors associated with virological response to salvage therapy after an 8-week of treatment interruption in a context of very advanced HIV disease (GigHAART ANRS 097). *J Med Virol*. 2005;77:345-50.
71. Youle M, Phillips A, Loveday C, et al. Prolonged viral suppression after introduction of a post HAART salvage regimen. *Antivir Ther*. 2000;5(Suppl 2) [Abstract 23].
72. Ribera E, Curran A. Double-boosted protease inhibitor antiretroviral regimens: what role? *Drugs*. 2008;68:2257-67.
73. Ribera E, Azuaje C, Lopez R, et al. Atazanavir and lopinavir/ritonavir: pharmacokinetics, safety and efficacy of a promising double-boosted protease inhibitor regimen. *AIDS*. 2006;20:1131-9.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

74. Molina J, Ait-Khaled M, Rinaldi R, et al. TRIAD Study Group. Fosamprenavir/ritonavir in advanced HIV disease (TRIAD): a randomized study of high-dose, dual-boosted or standard dose fosamprenavir/ritonavir in HIV-1-infected patients with antiretroviral resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:398-410.
75. Llibre J, Bonjoch A, Iribarren J, et al. Targeting only reverse transcriptase with zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-1-infected patients with multidrug-resistant virus: a multicentre pilot study. *HIV Med.* 2008;9:508-13.
76. Lalezari J, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med.* 2003;348:2175-85.
77. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med.* 2003;348:2186-95.
78. Nelson M, Arastéh K, Clotet B, et al. Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:404-12.
79. Lu J, Deeks S, Hoh R, et al. Rapid emergence of enfuvirtide resistance in HIV-1-infected patients: results of a clonal analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:60-4.
80. Menzo S, Castagna A, Monchetti A, et al. Genotype and phenotype patterns of HIV type 1 resistance to enfuvirtide during long-term treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3253-9.
81. Schapiro J, Scherer J, Boucher C, et al. Improving the prediction of virological response to tipranavir: the development and validation of a tipranavir-weighted mutation score. *Antivir Ther.* 2010;15:1011-19.
82. Gathe J, Cooper D, Farthing C, et al. Efficacy of the protease inhibitors tipranavir plus ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week analysis from the RESIST-1 trial. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1337-46.
83. Cahn P, Villacian J, Lazzarin A, et al. Ritonavir-boosted tipranavir demonstrates superior efficacy to ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-



- experienced HIV-infected patients: 24-week results of the RESIST-2 trial. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1347-56.
84. Hicks C, Cahn P, Cooper D, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug reSistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*. 2006;368:466-75.
  85. Aptivus<sup>®</sup>, Ficha técnica del producto.
  86. Schöller M, Kraft M, Vyncke V, et al. Significant decrease in TMC125 exposures when co-administered with tipranavir (boosted with ritonavir) in healthy subjects. Program and abstracts of the 13th CROI. Denver, USA, February 2006. [Abstract 583].
  87. Ghosh AK, Sridhar PR, Kumaragurubaran N, et al. A privileged ligand for darunavir and a new generation of HIV protease inhibitors that combat drug resistance. *Chem Med Chem* 2006;1:939e50.
  88. De Meyer S, Vangeneugden T, van Baelen B, et al. Resistance profile of darunavir: combined 24-week results from the POWER trials. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24:379-88.
  89. Katlama C, Esposito R, Gatell J, et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS*. 2007;21:395-402.
  90. Haubrich R, Berger D, Chiliade P, et al. Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. *AIDS*. 2007; 21:F11-18.
  91. Clotet B, Bellos N, Molina J, 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.
  92. Vingerhoets J, Tambuyzer L, Azijn H, et al. Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies. *AIDS*. 2010;24:503-14.

### VIII. BIBLIOGRAFÍA

93. Udier-Blagovic M, Tirado-Rives J, Jorgensen WL. Validation of a model for the complex of HIV-1 reverse transcriptase with NNRTI TMC125. *J Am Chem Soc* 2003;125:6016e7.
94. Das K, Clark ADJ, Lewi PJ, et al. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. *J Med Chem* 2004;47:2250-60.
95. Madruga J, Cahn P, Grinsztejn B, et al. B. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) 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.
96. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (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.
97. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS*. 2009; 23:2289-300.
98. Carter NJ, Keating GM. Maraviroc. *Drugs* 2007;67:2277-88
99. Dorr P, Westby M, Dobbs S, et al. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4721-32
100. Gulick R, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1429-41.
101. Fätkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, et al. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1442-55.
102. Kakuda T, Abel S, Davis J, et al. Pharmacokinetic interactions of maraviroc with darunavir-ritonavir, etravirine, and etravirine-darunavir-ritonavir in healthy volunteers: results of two drug interaction trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:2290-6.

103. Raymond S, Delobel P, Mavigner M, et al. Correlation between genotypic predictions based on V3 sequences and phenotypic determination of HIV-1 tropism. *AIDS*. 2008;22:F11-16.
104. Huang W, Toma J, Fransen S, et al. Coreceptor tropism can be influenced by amino acid substitutions in the gp41 transmembrane subunit of HIV type 1 envelope protein. *J Virol*. 2008;82:5584-93.
105. Harrigan P, McGovern R, Dong W, et al. Screening for HIV tropism using population-based V3 genotyping analysis: a retrospective virological outcome analysis using stored plasma screening samples from MOTIVATE- 1. *Antivir Ther*. 2009;14(Suppl 1):A17.
106. Poveda E, Alcamí J, Paredes R, et al. Genotypic determination of HIV tropism - clinical and methodological recommendations to guide the therapeutic use of CCR5 antagonists. *AIDS Rev*. 2010;12:135-48.
107. Hicks C, Gulick RM. Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor. *Clin Infect Dis* 2009; 48:931-39.
108. Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, et al. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science* 2000; 287:646-50.
109. Steigbigel R, Cooper D, Kumar P, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008; 359:339-54.
110. Cooper D, Steigbigel R, Gatell J, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:355-65.
111. Llibre J, Schapiro J, Clotet B. Clinical implications of genotypic resistance to the newer antiretroviral drugs in HIV-1–infected patients with virological failure. *Clin Infect Dis*. 2010;50:872-81.
112. Gallien S, Delaugerre C, Charreau I, et al. Emerging integrase inhibitor resistance mutations in raltegravir-treated HIV-1-infected patients with low-level viremia. *AIDS*. 2011 ;25:665-9.
113. Havlir D, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA*. 2001;286:171-9.
114. Aleman S, Soderbarg K, Visco-Comandini U, et al. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS*. 2002;16:1039-44.

### VIII. BIBLIOGRAFÍA

115. Karlsson A, Younger S, Martin J, et al. Immunologic and virologic evolution during periods of intermittent and persistent low-level viremia. *AIDS*. 2004;18:981-9.
116. Mackie N, Phillips A, Kaye S, Booth C, Geretti A. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients with low-level viremia. *J Infect Dis*. 2010;201:1303-7.
117. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353:2195-9.
118. Palella F, Armon C, Buchacz K, et al. The association of HIV susceptibility testing with survival among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2009;151:73-84.
119. Rhee S, Fessel W, Liu T, et al. Predictive value of HIV-1 genotypic resistance test interpretation algorithms. *J Infect Dis*. 2009;200:453-63.
120. Liu T, Shafer R. Web resources for HIV type 1 genotypic resistance test interpretation. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1608-18.
121. Vandamme A, Camacho R, Ceccherini-Silberstein F, et al. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. *AIDS Rev*. 2011;13:77-108.
122. Garcia F, Alvarez M, Fox Z, et al. Predicting antiretroviral drug resistance from the latest or the cumulative genotype. *Antivir Ther*. 2011;16:373-82.
123. DeJesus E, Lalezari JP, Osiyemi OO, et al. Pharmacokinetics of once-daily etravirine without and with once-daily darunavir/ritonavir in antiretroviral-naive HIV type-1-infected adults. *Antivir Ther*. 2010;15(5):711-20.
124. Boffito M, Winston A, Jackson A, et al. Pharmacokinetics and antiretroviral response to darunavir/ritonavir and etravirine combination in patients with high-level viral resistance. *AIDS* 2007;21:1449-55
125. Matt S, Kakuda T, Hanley W, et al. Minimal pharmacokinetic interaction between the human immunodeficiency virus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine and the integrase inhibitor raltegravir in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:4228–32
126. Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Ragazzoni E, et al. Darunavir/ritonavir and raltegravir coadministered in routine clinical practice: potential role for an unexpected drug interaction. *Pharmacol Res*. 2011;63:249-53.

127. Goldwirt L, Braun J, de Castro N, et al. Switch from Enfuvirtide to Raltegravir Lowers Plasma Concentrations of Darunavir and Tipranavir: a pharmacokinetic sub-study of the EASIER-ANRS 138 trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3613-5.
128. Peeters M, Vingerhoets J, Tambuyzer L, et al. Etravirine limits the emergence of darunavir and other protease inhibitor resistance-associated mutations in the DUET trials. *AIDS.* 2010;24:921-4.
129. Geretti A. Essential benefits of nucleoside analogue regimens in failing therapy. *J HIV Ther.* 2004;9:28-33.
130. Eron J, Bartlett J, Santana J, et al. Persistent antiretroviral activity of nucleoside analogues after prolonged zidovudine and lamivudine therapy as demonstrated by rapid loss of activity after discontinuation. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;37:1581-3.
131. Campbell T, Shulman N, Johnson S, et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis.* 2005;41:236-42.
132. Paredes R, Sagar M, Marconi VC, et al. In vivo fitness cost of the M184V mutation in multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 in the absence of lamivudine. *J Virol.* 2009 Feb;83(4):2038-43.
133. Turner D, Brenner BG, Routy JP, Petrella M, Wainberg MA. Rationale for maintenance of the M184v resistance mutation in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase in treatment experienced patients. *New Microbiol.* 2004;27(2 Suppl 1):31-9.
134. Castagna A, Danise A, Menzo S, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS.* 2006;20:795-803.
135. Fox Z, Dragsted U, Gerstoft J, et al. A randomized trial to evaluate continuation versus discontinuation of lamivudine in individuals failing a lamivudine-containing regimen: the COLATE trial. *Antivir Ther.* 2006;11:761-70.
136. Molina J, Marcelin A, Pavie J, et al. AI454-176 JAGUAR Study Team. Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy: a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis.* 2005;191:840-7.

### VIII. BIBLIOGRAFÍA

137. Blanco J, Biglia A, De Lazzari E, et al. Antiretroviral activity of didanosine in patients with different clusters of reverse transcriptase mutations. *AIDS*. 2006;20:1891-2.
138. Stebbing J, Nelson M, Orkin C, et al. A randomized trial to investigate the recycling of stavudine and didanosine with and without hydroxyurea in salvage therapy (RESTART). *J Antimicrob Chemother*. 2004; 53:501-5.
139. Antinori A, Trota M, Nasta P, et al. Antiviral efficacy and genotypic resistance patterns of combination therapy with stavudine/tenofovir in highly active antiretroviral therapy experienced patients. *Antivir Ther* 2006;11:233-43.
140. Ly JK, Margot NA, MacArthur HL, Hung M, Miller MD, White KL. The balance between NRTI discrimination and excision drives the susceptibility of HIV-1 RT mutants K65R, M184V and K65r+M184V. *Antivir Chem Chemother*. 2007;18(6):307-16.
141. Benhamida J, Coakley E, Parkin N, Chappey C. Increased phenotypic susceptibility to etravirine in HIV-1 with nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *Antivir Ther*. 2008;13 Suppl 3:A24
142. De Meyer S, Dierynick I, Lauthouwers E, et al. Identification of mutations predictive of a diminished response to darunavir/ritonavir (refined profile): analysis of data from treatment-experienced patients in POWER 1,2,3 and DUET 1 and 2. Program and abstracts of the 6th European HIV Drug Resistance Workshop; March 26-28, 2008; Budapest, Hungary. [Abstract 54].
143. Rhee S, Fessel W, Liu T, et al. Predictive value of HIV-1 genotypic resistance test interpretation algorithms. *J Infect Dis*. 2009;200:453-63.
144. Liu T, Shafer R. Web resources for HIV type 1 genotypic resistance test interpretation. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1608-18.
145. Brundage MD, Pater JL, Zee B. Assessing the reliability of two toxicity scales: implications for interpreting toxicity data. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1138–1148.
146. Barrail-Tran A, Yazdanpanah Y, Goldwirt L, et al. Pharmacokinetics of etravirine, raltegravir and darunavir/ritonavir in treatment experienced patients. *AIDS*. 2010;24:2581-3.

147. De Meyer S, Vangeneugden T, Lefebvre E, et al. Phenotypic and genotypic determination of resistance to TMC114: pooled analysis of POWER 1, 2, and 3 [Abstract 73]. *Antiviral Ther.* 2006;11:S83.
148. Delaugerre C, Pavie J, Palmer P, et al. Pattern and impact of emerging resistance mutations in treatment experienced patients failing darunavir containing regimen. *AIDS.* 2008;22:1809–1813.
149. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, et al; ANRS 139 TRIO Trial Group. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1441-9.
150. Towner W, Lalezari J, Sension MG, et al. Efficacy, safety, and tolerability of etravirine with and without darunavir/ritonavir or raltegravir in treatment-experienced patients: analysis of the etravirine early access program in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;53:614-8.
151. Florence E, De Wit S, Castagna A, et al. HIV RNA suppression rates after 24 weeks of treatment with etravirine, darunavir/ritonavir and raltegravir in the etravirine early access programme. *Int J STD AIDS* 2010; 21: 224-6.
152. Stephan C, Dauer B, Bickel M, et al; Frankfurt Cohort Study. Intensification of a failing regimen with zidovudine may cause sustained virologic suppression in the presence of resensitising mutations including K65R. *J Infect.* 2010;61:346-50.
153. Brenner BG, Coutsinos D. The K65R mutation in HIV-1 reverse transcriptase: genetic barriers, resistance profile and clinical implications. *HIV Ther.* 2009;3:583-594.
154. Trottier B, Di Perri G, Madruga J, et al. Impact of the background regimen on virologic response to etravirine: pooled 48-week analysis of DUET-1 and -2. *HIV Clin Trials.* 2010;11:175-85.
155. Imaz A, Llibre JM, Ribera E, Clotet B, Podzamczar D. The Role of Inactive Nucleoside/tide Reverse Transcriptase Inhibitors in Salvage Therapy for Drug-Resistant HIV-1 Infection in the Era of New Classes and New Generation Antiretrovirals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 58: e46-8

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

156. Nozza S, Galli L, Visco F et al. Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience. *AIDS* 2010; 24: 924–8.



*Anexo*



## Antiretroviral Salvage Therapy for Multiclass Drug-Resistant HIV-1-Infected Patients: From Clinical Trials to Daily Clinical Practice

Arkaitz Imaz<sup>1,3</sup>, Vicenç Falcó<sup>2,3</sup> and Esteban Ribera<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>HIV Unit, Infectious Diseases Department, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Infectious Diseases Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; <sup>3</sup>Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

### Abstract

*Drug resistance is one of the key problems in the management of long-term HIV-1-infected patients. Due to cross-resistance patterns within classes, broad resistance to the three original antiretroviral classes can develop in some patients, mainly those with extensive antiretroviral treatment experience and multiple treatment failures. Triple-class-resistant HIV-1 infection has been associated with a higher risk of clinical progression and death. Additionally, it increases the probability of transmission of multidrug-resistant HIV-1 strains.*

*Over the last years, the availability of new antiretroviral agents against novel targets (integrase inhibitors and CCR5 antagonists), and new drugs within old classes (nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors) has opened a range of new therapeutic options for patients with multiclass drug-resistant HIV-1 infection and scarce therapeutic options with previous drugs. In randomized clinical trials, each of these new drugs has shown exceptional efficacy results, especially in patients who received other fully active drugs in the regimen. Indeed, in nonrandomized trials and observational studies, unprecedented rates of virologic suppression similar to those obtained in naive patients have been achieved when three of the currently available new drugs were combined, even in heavily experienced patients who had no viable salvage options with the previous classes. Thus, the goal of suppression and maintenance (plasma HIV-1 RNA < 50 copies/ml) is now also attainable in patients with multidrug-resistant HIV-1 infection.*

*Treatment failure can still occur, however, and the management of patients with multidrug-resistant HIV-1 infection remains a challenge. Clinicians are encouraged to optimize use of the new drugs to obtain better control of HIV infection while avoiding emergence of new resistance-associated mutations. The aim of this article is to summarize current knowledge on the management of salvage therapy for patients with multidrug-resistant HIV-1 infection by analyzing the evidence extracted from clinical trials, and to review the information on the effectiveness of triple combinations of new drugs provided by non-comparative trials and observational studies. (AIDS Rev. 2011;13:180-93)*

*Corresponding author: Arkaitz Imaz, aimaz@bellvitgehospital.cat*

### Key words

*HIV. Drug resistance. Antiretroviral therapy. Treatment-experienced. Salvage therapy.*

#### Correspondence to:

Arkaitz Imaz  
Unitat de VIH, Servei de Malalties Infeccioses  
Hospital Universitari de Bellvitge  
Feixa Llarga, s/n  
08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España  
E-mail: aimaz@bellvitgehospital.cat

## Introduction

The availability of HAART, which allows complete suppression of viral replication and control of disease progression, has led to an increase in the life expectancy of HIV-infected patients through a significant decline in the morbidity and mortality associated with HIV infection<sup>1-6</sup>. However, many patients may not achieve adequate viral suppression despite receiving antiretroviral therapy (ART), and the ongoing viral replication in the presence of selective pressure from drug exposure favors selection of drug resistance-associated mutations (RAM) in the HIV genome<sup>7-11</sup>. The main drivers of emergent drug resistance are inadequate adherence to ART<sup>12-18</sup>, tolerability problems leading to poor adherence<sup>19</sup>, and the low potency of some regimens<sup>20</sup>.

Drug resistance is one of the key problems in the management of long-term HIV-1-infected patients with extensive ART experience. Emergence of RAM not only compromises the efficacy of the drugs included in the current regimen, but also limits further treatment options due to cross-resistance to drugs within antiretroviral drug classes<sup>9,21-23</sup>. Previous exposure to non-suppressive regimens such as monotherapy or dual therapy in the pre-HAART era<sup>9,19,20</sup>, continuation of a failing regimen during a period of time<sup>23-25</sup>, and successive additions of a single new agent to a failing antiretroviral, when the availability of more active drugs for salvage therapy are limited, are all factors contributing to selection of multidrug class-resistant HIV-1 strains in a substantial group of heavily pretreated patients<sup>26</sup>.

### Triple-class drug resistance: definition, prevalence and implications for clinical practice

Multiclass or triple-class drug-resistant HIV-1 infection is usually defined as the presence of phenotypic or genotypic resistance to all three original antiretroviral classes: nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI), nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), and protease inhibitors (PI). In clinical and epidemiologic studies, multiclass and triple-class resistance is usually established by at least one major RAM within each drug class present on genotypic resistance testing<sup>19,20,27-29</sup>. However, in HIV-infected patients with considerable antiretroviral experience, multiple virologic failures, and triple-class drug resistance, a high number of RAM for each drug class are usually observed.

Only a few years ago, the emergence of multiclass-resistant HIV-1 in HIV-infected patients had important

consequences. Because these patients might have no viable salvage therapy options, their situation was associated with a higher risk of clinical progression and death<sup>27,30</sup>. Furthermore, the probability of transmission of multidrug-resistant HIV-1 strains to newly infected subjects increased.

The availability of modern first-line ART regimens that are more potent, simpler, and better tolerated than regimens from the early HAART era has resulted in higher percentages of patients with complete viral suppression, and decreases in the incidence of resistance<sup>31-34</sup>. Moreover, the use of boosted PI has decreased the emergence of resistance to PI<sup>11,33,35</sup>.

Nevertheless, virologic failure and emergence of resistance are still common, in particular NRTI and NNRTI RAM and, to a lesser extent, PI RAM<sup>10,11,36</sup>. In a recent, large cohort study of 45,937 patients starting HAART from 28 cohorts in Europe, the overall prevalence of triple-class virologic failure after a median of three years' follow-up was 1.9%, but the estimated cumulative percentage of patients with triple-class therapeutic failure rose to 3 and 7.8% as the time on ART increased to five and nine years, respectively<sup>37</sup> (Table 1). As compared to patients who received suboptimal regimens before the HAART era, triple-class failure and triple-class resistance rates have declined considerably in patients starting modern HAART regimens<sup>28,31,32,38,39</sup>. However, non-negligible percentages of triple-class resistance up to 10% have been reported in several recent series including patients that initiated ART in the early HAART era<sup>19,20,27,41</sup> (Table 1).

Thus, a significant group of HIV-1-infected patients had no therapeutic options with the original drug class, and new drugs were urgently needed to construct optimal salvage regimens.

### Salvage therapy for triple-class-resistant HIV-1 infection: Time for new drugs

Until recently, only three antiretroviral drug classes, all having extended within-class cross-resistance, were available: NRTI, NNRTI, and PI. Thus, the management of multiclass-resistant HIV-1 infection has been a major challenge for clinicians treating HIV-1-infected patients because of the limited options for combining three, or at least two, fully active drugs, as is recommended in clinical guidelines<sup>42-45</sup>. In an attempt to optimize salvage treatment for these patients and minimize clinical disease progression, several strategies, such as multidrug or "mega-HAART" salvage regimens<sup>46-48</sup>, double-boosted PI regimens<sup>49-51</sup>, and quadruple NRTI



**Table 1. Prevalence of triple-class failure and resistance in the HAART era: Cohort studies**

Study	Patients	Follow-up	Outcome
EuroSIDA cohort Moore et al. 2004 <sup>26</sup>	3,496 pts initiating HAART (63% previous ART experience)	1994-2002 9,542 patient-year in ART experienced 4,726 patient-year in ART naive	445 pts (12.7%) developed triple-class failure After 6 years on HAART: 16.6% triple-class failure in ART experienced 5.9 % triple-class failure in ART naive
UK collaborative HIV Cohort Phillips, et al. 2007 <sup>40</sup>	7,916 pts initiating HAART	1-10 years 27,441 patient-year	167 pts developed triple-class failure Risk of triple-class failure estimated: 3.5% (95% CI: 2.9-4.1%) by 5 years 9.2% (95% CI: 5.0-13.4%) by 10 years
PLATO II Project (COHERE) Lodwick, et al. 2010 <sup>27</sup>	45,937 pts initiating HAART	Median 3 years Max 10.2 years	1.9% pts developed triple-class failure Risk of triple-class failure estimated: 3% (95% CI: 2.6-3.3%) by 5 years 7.6% (95% CI: 6.7-9.0%) by 9 years
Richman, et al. 2004 <sup>9</sup>	1,099 pts with VL $\geq$ 500 copies/ml and GRT available	1996-1998	Triple-class drug resistance 13.1% (95% CI: 10.6-16.1%)
UK collaborative HIV Cohort Phillips, et al. 2005 <sup>41</sup>	4,306 pts 1,057 (25%) experienced VF, 808 (19%) with GRT available	Since 1996 Median 3.1 years 790 (19%) > 5 years	Cumulative risk of triple-class resistance: 1% (95% CI: 0.7-1.3%) by 2 years 2.7% (95% CI: 2.0-3.4%) by 4 years 4.1% (95% CI: 3.0-5.2%) by 6 years
Zacarelli, et al. 2005 <sup>27</sup>	623 pts with GRT after VF available	1999-2002	Triple-class drug resistance 3.9%
Napravnik, et al. 2007 <sup>42</sup>	Total 1,587 pts 607 (38%) with GRT available	2000-2006*	Overall: Triple-class drug resistance 8% (95% CI: 6-9%); 3% if HAART initiators (95% CI: 2-4%) Pts with GRT available: Triple-class drug resistance 26% (95% CI: 21-31%) among non-HAART initiators; 10% (95% CI: 7-15%) among HAART initiators
Jones, et al. 2008 <sup>39</sup>	3,476 pts	Since 1997 <sup>†</sup>	Triple-class drug resistance 6.6%
Lima, et al. 2010 <sup>38</sup>	1,820 pts 833 (46%) with GRT available	2000-2007 <sup>‡</sup>	Among pts with GRT: Resistance to $\geq$ 2 classes: 17% Resistance to 3 classes: 2%

ART: antiretroviral therapy; HAART: highly active antiretroviral therapy; GRT: genotypic resistant test; pts: patients; VF: virologic failure.

\*Patients starting ART with non-HAART regimens were also included: 22% of patients started ART before 1995, 28% in 1995-1997, 38% in 1998-2000, and 21% in 2001-2006.

<sup>†</sup>The majority started ART between 1994 and 1996.

<sup>‡</sup>All patients started HAART after January 2000.

regimens<sup>43</sup>, have been investigated, but none were able to achieve complete viral suppression in most patients with triple-class resistant HIV-1.

The advent of new antiretroviral drugs against novel targets (fusion inhibitors, integrase inhibitors, and R5 coreceptor antagonists) and new-generation drugs within prior available classes (second-generation NNRTI and new PI), with a higher genetic barrier and a different resistance profile, has expanded the therapeutic options for patients with multiclass drug-resistant HIV-1. The most recently approved agents (the new PI darunavir, the new NNRTI etravirine, the

integrase inhibitor raltegravir, and the CCR5 antagonist maraviroc) became available almost simultaneously. Hence, clinicians have been able to design regimens with three fully active drugs even for triple-class-resistant HIV-1-infected patients.

### Clinical trials with the new drugs in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection

Firstly, the fusion inhibitor enfuvirtide and the new PI tipranavir, and some years later, etravirine, darunavir,

raltegravir, and maraviroc: all these new agents have been evaluated as integrants of salvage regimens for highly experienced patients with multidrug-resistant HIV infection in randomized clinical trials<sup>53-63</sup>, and all have been shown to improve the efficacy of salvage therapy compared to standard of care. The design and main results of these clinical trials are summarized in table 2.

All these trials had a similar design, consisting of two parallel studies (1 and 2) with the same design and conducted in different geographic locations, and association of the new drug with an investigator-selected optimized background regimen (OBR), which is compared with the OBR alone (the standard of care) or with a placebo. In the studies on tipranavir and darunavir, these new PI were compared with an investigator-selected comparator PI, both associated with an OBR. In these trials on new agents, no other investigational drugs were allowed in the OBR, with the exception of the DUET trials, in which darunavir was an integrant of the OBR in both arms before it was licensed. However, as the drugs were approved, they were included in the OBR in successive trials with the newest compounds.

Thus, in the oldest studies (TORO 1 and 2 trials) no new drugs were added to the OBR. At that time, tenofovir and lopinavir/ritonavir were the newest and most active agents available that could be associated with enfuvirtide<sup>53-55</sup>. Enfuvirtide plus the OBR showed superiority compared with the OBR alone, but the percentages of patients with HIV RNA < 50 copies/ml after 48 weeks of treatment were low in both arms (18 and 8%) compared to the most recent studies with the newest drugs (Table 2; Fig. 1).

In subsequent studies with newer drugs, enfuvirtide was available for use in the OBR. However, it has an important limitation: due to its low genetic barrier to resistance and the rapid emergence of resistance mutations when viral suppression is not achieved, enfuvirtide can only be considered a fully active drug in patients who have not previously received it. Thus, the use of enfuvirtide in further salvage regimens is not indicated if previous failure has been documented<sup>70,71</sup>.

Later, in the RESIST and POWER trials, enfuvirtide was used in the OBR in association with the investigational PI tipranavir and darunavir, respectively. Both new PI achieved significantly higher rates of virologic suppression than the investigator-selected ritonavir-boosted comparator PI (Table 2; Fig. 1). The efficacy of the regimen improved when enfuvirtide (if not previously used) was included in the OBR<sup>66-61</sup>.

Enfuvirtide was also allowed in the DUET, BENCHMRCK, and MOTIVATE trials, where etravirine, raltegravir, and maraviroc were evaluated (Table 2). In addition,

darunavir was given to all patients in the DUET trials<sup>62-64</sup>, darunavir and tipranavir could be given in the BENCHMRCK trial<sup>65,66</sup>, and tipranavir could be used in the MOTIVATE trial<sup>67-69</sup>. When these trials are analyzed together, it is notable that addition of two fully active agents (preferably from new classes) to the investigational drug was associated with the best virologic response rates, in many cases comparable to those achieved in naive patients<sup>62-69</sup>. Thus, when darunavir and enfuvirtide were added to raltegravir in BENCHMRCK, the percentage of patients who achieved < 50 copies/ml HIV RNA at week 48 rose to 89% (Fig. 1).

### Triple-drug combinations of new drugs in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection: Pilot trials and observational studies

In clinical trials, the new drugs were investigated separately and the use of other new compounds was limited. Thus, clinical trials have provided little information about the efficacy of salvage regimens based on combinations of three new drugs, including drugs of the newest classes.

Nonetheless, the most recently approved drugs became available almost simultaneously, and this has made possible the construction of salvage regimens containing three fully active drugs for patients with multidrug-resistant HIV-1 infection in the setting of daily clinical practice.

The first new drugs licensed, enfuvirtide and tipranavir, have some limitations for inclusion in modern salvage therapy combined with other new agents. The inconvenience of subcutaneous administration of enfuvirtide and its local complications limit long-term use in a substantial portion of patients; therefore, it is now hardly ever used in clinical practice. Tipranavir also has certain limitations, despite its maintained activity resulting from a high genetic barrier to resistance. A clinically relevant interaction has been found between tipranavir and etravirine that reduces etravirine exposure, and for this reason, coadministration of these agents should be avoided<sup>72</sup>. In addition, certain adverse events, such as gastrointestinal intolerance, transaminase elevations, and dyslipidemia, are higher with tipranavir administration compared to darunavir<sup>66-61</sup>. Therefore, the most useful and most widely used new drugs in the deep salvage setting are darunavir/ritonavir, etravirine, maraviroc, and raltegravir.

Several nonrandomized pilot trials and observational studies have evaluated the efficacy of such combinations



Table 2. Randomized clinical trials evaluating the efficacy of the new drugs enfuvirtide, tipranavir, darunavir, etravine, raltegravir, and maraviroc in salvage therapy for antiretroviral-experienced patients with multidrug-resistant HIV-1 infection

Trial	Design/patients	Inclusion criteria	Baseline characteristics	Outcome at week 48	Remarks
TORO 1/2 <sup>3,15</sup>	Open-label, randomized n = 1,013 Arms: a) ENF + OBR (n = 661) b) OBR (n = 334) OBR: No new drugs available	Patients > 18 yr Plasma HIV-1 RNA > 1,000 c/ml Previous treatment with NRTI, NNRTI and at least 2 PI-based regimens	CD4: a) 86 b) 87/ $\mu$ L VL: a) 5.2 b) 5.1 lg OBR GSS = 0 OBR GSS = 1 a) 29% b) 28% OBR GSS $\geq$ 2: a) 54% b) 66%	VL < 50 c/ml: a) 18.3% b) 7.8% (p < 0.0001) VL < 400 c/ml: a) 30.4% vs. 12% (p < 0.0001) Mean CD4 increase: a) 91 b) 45 cells/ $\mu$ L	Primary endpoint: Change in plasma VL at week 24: TORO 1: a) 1.69 b) -0.76 log c/ml (p < 0.001) TORO 2: a) 1.43 b) -0.65 log c/ml (p < 0.001) Predictors of response: Better response in patients with baseline VL < 5.0 log copies/mL, CD4 count > 100 cells/mm <sup>3</sup> , prior experience with $\leq$ 10 ARV and PSS:GSS $\geq$ 2 VL < 50 c/ml at 48 weeks by number of active agents: 0: a) 4% b) 6% 1: a) 18% b) 3% $\geq$ 2: a) 22% b) 12%
RESIST 1/2 <sup>16,17,22</sup>	Open-label, randomized n = 1,529 Arms: a) TPV/r + OBR (n = 775) b) PI/r + OBR (n = 754) OBR: ENF 20% (first use 15%)	Patients > 18 yr Plasma HIV-1 RNA > 1,000 c/ml Previous treatment with NRTI, NNRTI and at least 2 PI-based regimens	CD4: a) 152 b) 174/ $\mu$ L VL: a) 4.7 b) 4.7 lg OBR GSS = 0 a) 11% b) 14% OBR GSS = 1 a) 32% b) 32% OBR GSS $\geq$ 2: a) 57% b) 54%	VL < 50 c/ml: a) 22.8% b) 10.2% (p < 0.0001) VL < 400 c/ml: a) 43.2% b) 18.5% (p < 0.0001) Mean CD4 increase: a) 45 b) 21 cells/ $\mu$ L (p < 0.0001)	Primary endpoint: VL reduction $\geq$ 1 log at week 48: a) 33.6% b) 15.3% (p < 0.0001) Predictors of response: Lower baseline VL, lower TPV resistance mutations score, higher TPV C <sub>50</sub> ng/mL, ENF use in OBR (first use) VL < 50 c/ml at 48 weeks when ENF in OBR: a) 28% b) 14% (p < 0.061)
POWER 1/2 <sup>18,19</sup>	Open-label, randomized n = 255 Arms: a) DRV/r + OBR (n = 131) b) PI/r + OBR (n = 124) OBR: ENF 44% (first use 31%)	Patients > 18 yr Plasma HIV-1 RNA > 1,000 c/ml on current failing PI-based ART Previous failure to $\geq$ 1 NRTI, $\geq$ 1 NNRTI and $\geq$ 1 PI $\geq$ 1 primary PI RAM	CD4: a) 153 b) 163/ $\mu$ L VL: a) 4.6 b) 4.5 lg OBR GSS = 0 a) 25% b) 18% OBR GSS = 1: a) 34% b) 40% OBR GSS $\geq$ 2: a) 48% b) 60%	VL < 50 c/ml: a) 45% b) 10% (p < 0.0001) Mean CD4 increase: a) 102 b) 19 cells/ $\mu$ L (p < 0.0001)	Primary endpoint: VL reduction of 1 log at week 48: a) 61% b) 15% (p < 0.0001) Predictors of response: Lower baseline VL, Higher number of active ARV in OBR, ENF use in OBR (first use), lower number of primary PI RAM, lower number of DRV RAM and lower DRV phenotypic FC VL < 50 c/ml at 48 weeks by number of active agents: 0: a) 20% b) 0% 1: a) 50% b) 3% $\geq$ 2: a) 56% b) 17%
DUET 1/2 <sup>20,24</sup>	Double-blind, randomized n = 1,203 Arms: a) ETR + OBR* (n = 596) b) Placebo + OBR* (n = 604) OBR: DRV/r at ENF first use 25%	Patients > 18 yr ART-experienced Plasma HIV-1 RNA > 5,000 c/ml, on failing ART $\geq$ 1 NNRTI RAM and $\geq$ 1 major PI RAM	CD4: a) 99 b) 109/ $\mu$ L VL: a) 4.8 b) 4.8 lg OBR PSS = 0 a) 17% b) 16% OBR PSS = 1: a) 37% b) 39% OBR GSS $\geq$ 2: a) 46% b) 45%	VL < 50 c/ml: a) 61% b) 40% (p < 0.0001) VL < 400 c/ml: a) 72% b) 47% (p < 0.0001) Mean CD4 increase: a) 98 b) 73 cells/ $\mu$ L (p = 0.0006)	Primary endpoint: VL < 50 c/ml week 24: DUET 1: a) 56% b) 39% c/ml (p = 0.006); DUET 2: a) 62% b) 44% (p = 0.0003) Predictors of response: Lower VL at baseline, higher CD4 count at baseline, adherence, number of active drugs in OBR, use of ENF (first use) in OBR VL < 50 c/ml at 48 weeks by number of active agents: 0: a) 46% b) 6% 1: a) 63% b) 32% $\geq$ 2: a) 78% b) 67% VL < 50 c/ml at 48 weeks when ENF (de novo) in OBR: a) 71% b) 59% (p < 0.06)

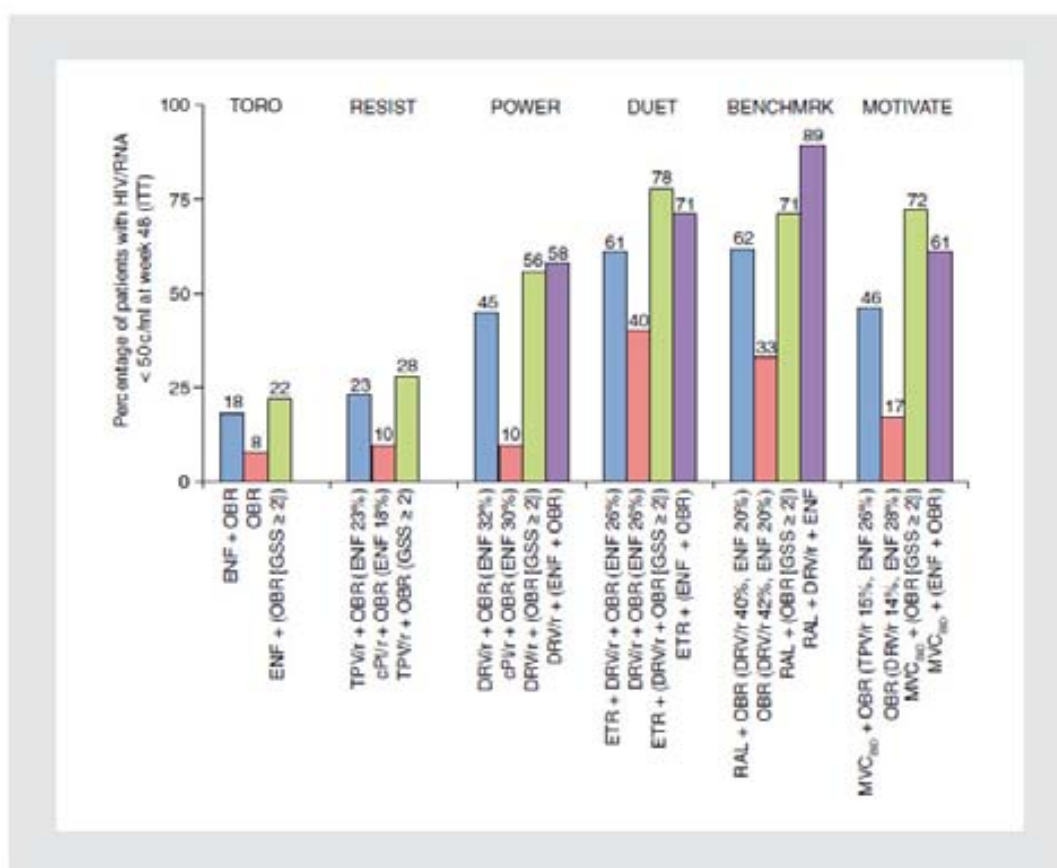
(Continued)

Table 2. Randomized clinical trials evaluating the efficacy of the new drugs enfuvirtide, tipranavir, darunavir, etravirine, raltegravir, and maraviroc in salvage therapy for antiretroviral-experienced patients with multidrug-resistant HIV-1 infection (continued)

Trial	Design/patients	Inclusion criteria	Baseline characteristics	Outcome at week 48	Remarks
<b>BENCHMRCK 1:</b> 1/2 <sup>th</sup>	Double-blind, randomized n = 699 <b>Arms:</b> a) RAL + OBR (n = 462) b) placebo + OBR (n = 237) <b>OBR:</b> ENF 36% (first use 20%), DRV/r 40% (first use 36%)	Patients > 16 yr Plasma HIV-1 RNA > 1,000 c/ml Phenotypic or genotypic resistance to ≥ 1 drug in each of the 3 classes NRTI, NNRTI and PI	<b>CD4:</b> a) 151 b) 156/μl <b>VL:</b> a) 4.6 a) 4.8 lg <b>OBR GSS = 0:</b> a) 25% b) 28% <b>OBR GSS = 1:</b> a) 38% b) 40% <b>OBR GSS ≥ 2:</b> a) 37% b) 32%	<b>VL &lt; 50 c/ml:</b> a) 62.1% b) 52.9% (p < 0.001) <b>VL &lt; 400 c/ml:</b> a) 72.3% b) 57.1% (p < 0.001) <b>Mean CD4 increase:</b> a) 109 b) 45 cells/μl (p < 0.001)	<b>Primary endpoint:</b> VL < 400 c/ml week 16; BENCHMRCK 1: a) 78.4% b) 41% (p < 0.001); BENCHMRCK 2: a) 76.3% b) 43.3% (p < 0.001) <b>Predictors of response:</b> Higher number of active drugs in OBR <b>VL &lt; 50 c/ml at 48 weeks by number of active agents:</b> 0: a) 51% b) 2%; 1: a) 61% b) 29%; ≥ 2: a) 71% b) 38% <b>VL &lt; 50 c/ml at 48 weeks when DRV and ENF (both first use) in OBR:</b> a) 89% b) 68% (p < 0.001) <sup>16</sup>
<b>MOTIVATE 1/2<sup>th</sup></b>	Double-blind, randomized n = 1,048 <b>Arms:</b> a) MVC BID + OBR (n = 426) b) MVC QD + OBR (n = 414) c) Placebo + OBR (n = 208) <b>OBR:</b> DRV/r, ETR and RAL not permitted. ENF 42% (first use 25%), TPV/r 15%	Patients > 16 yr Plasma HIV-1 RNA > 5,000 c/ml, on failing ART NRTI, NNRTI and PI-experienced (a, b) or documented resistance to NRTI, NNRTI and PI P5 coreceptor tropism at screening	<b>CD4:</b> a) 167 b) 171 c) 171/μl <b>VL:</b> a) 4.9 b) 4.9 c) 4.9 lg <b>OBR GSS = 0:</b> a) 24% b) 22% c) 24% <b>OBR GSS = 1:</b> a) 32% b) 35% c) 26% <b>OBR GSS ≥ 2:</b> a) 43% b) 41% c) 48%	<b>VL &lt; 50 c/ml:</b> a) 46% b) 43% c) 17% (p < 0.001) <b>VL &lt; 400 c/ml:</b> a) 56% b) 52% c) 22% (p < 0.001) <b>Mean CD4 increase:</b> a) 124 b) 119 c) 61 cells/μl	<b>Primary endpoint:</b> Mean change in VL at week 48: a) -1.84 b) -1.06 c) -0.79 logs (p < 0.001) <b>Predictors of response:</b> Lower VL at baseline, higher CD4 count at baseline, higher number of active ARV in OBR, use of ENF (first use) in OBR, use of TPV/r or LPV/r (first use) in OBR (only in univariate analysis) <b>VL &lt; 50 c/ml at 48 weeks by number of active agents:</b> 0: a) 33% c) 0%; 1: a) 51% b) 17%; ≥ 2: a) 72% b) 51% b) 64% c) 27% <b>VL &lt; 50 c/ml at 48 weeks when ENF de novo in OBR:</b> a) 61% b) 57% c) 29% <sup>16,18</sup>

ART: antiretroviral therapy; c/ml: copies/mL; CD4: counts/mm<sup>3</sup>; DRV: dolutegravir 500 mg twice daily; ETR: etravirine 600 mg twice daily; ENF: enfuvirtide 300 mg twice daily; MVC: maraviroc 600 mg twice daily; OBR: genotypic sensitive score (total number of antiretroviral drugs used as part of the optimized background therapy to which a patient's HIV was fully susceptible, as determined by genotypic resistance testing); MVC: maraviroc 600 mg twice daily; CD: 150 mg once daily; NNRTI: nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor; OBR: optimized background regimen; PI: protease inhibitor; P5: P5 coreceptor tropism (investigator selected); P55: phenotypic sensitive score (total number of antiretroviral drugs used as part of the optimized background therapy to which a patient's HIV was fully susceptible, as determined by phenotypic); RAL: raltegravir (400 mg twice daily); RAL: resistance-associated mutation; TC: telbiciclovir; TPV: tipranavir; TPV: tipranavir 500 mg twice daily; VL: plasma viral load (HIV-1 RNA); yr: year.  
**Notes:** Trials are in chronological order. In all trials efficacy analysis was performed by intent-to-treat (ITT) approach. All randomized patients who had received at least one dose of the investigational drug were included and non-completion was considered as failure.





**Figure 1.** Percentages of patients with plasma viral load < 50 copies/ml in randomized clinical trials evaluating the efficacy of new drugs (enfuvirtide, tipranavir, darunavir, etravirine, raltegravir, maraviroc) in salvage therapy for patients with multidrug-resistant HIV-1 infection. ITT: intent-to-treat; ENF: enfuvirtide; TPV: tipranavir; DRV: darunavir; ETR: etravirine; RAL: raltegravir; MVC: maraviroc; r: ritonavir; OBR: optimized background regimen.

in patients with multidrug-resistant HIV-1 infection (Table 3; Fig. 2). All possible combinations of raltegravir, maraviroc, etravirine, and darunavir/ritonavir have been assessed<sup>74</sup>, but the one that has received the most attention is raltegravir plus etravirine plus darunavir/ritonavir<sup>75-78</sup>.

Clinical studies support the use of etravirine in combination with darunavir/ritonavir and/or raltegravir and/or maraviroc<sup>79-82</sup>. It has been reported that darunavir concentration may decrease when it is coadministered with raltegravir, but the potential clinical effect is uncertain<sup>83,84</sup>. Indeed, a pharmacokinetic study of the raltegravir, etravirine, darunavir/ritonavir combination did not find a deleterious drug-drug interaction, and therefore, there are no recommendations for dose adjustment when this regimen is used<sup>85</sup>.

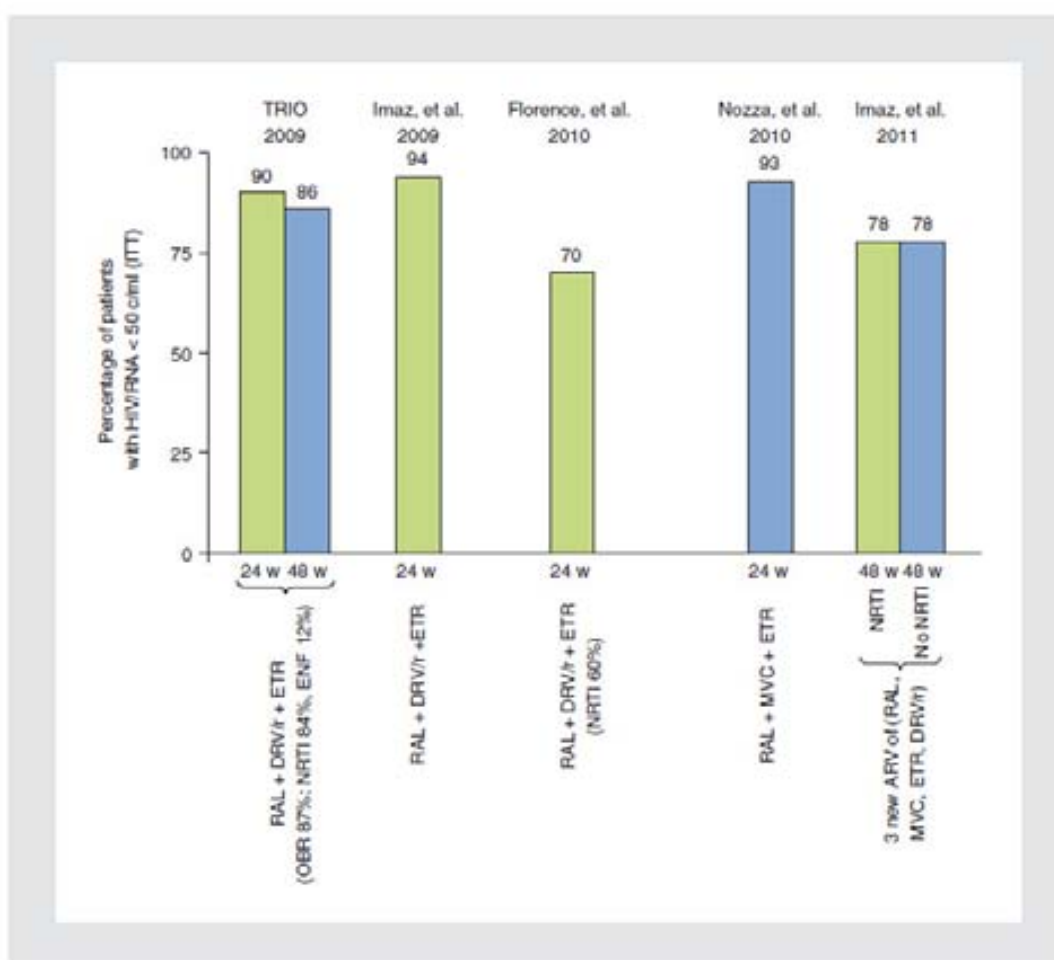
In the ANRS 139 TRIO trial, the efficacy and safety of combined raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir was investigated in patients with triple-class-resistant HIV-1 infection<sup>75</sup>. At week 48, the percentage of patients with plasma HIV-1 RNA < 50 copies/ml was 86%. Darunavir and etravirine RAM were detected in only one and three patients, respectively, at virologic failure, and no raltegravir RAM were observed<sup>86</sup>. It should be noted that HIV genotypic susceptibility to etravirine and darunavir was required for the study, and 87% of patients also received a background therapy with NRTI and/or enfuvirtide<sup>75</sup> (Table 3; Fig. 2).

Similar results with this combination have been reported in other studies. In a pilot study in Spain, 32 heavily pretreated patients with multidrug-resistant HIV-1 infection who received a salvage regimen consisting

**Table 3. Nonrandomized studies evaluating the efficacy of salvage regimens based on combinations of three of the new anti-retrovirals in adult patients with multidrug-resistant HIV-1 infection**

Study	Design/patients/treatments	Inclusion criteria	Baseline characteristics	Outcome and remarks
TRIO (ANRS 139) Yazdanpanah, et al. 2009 <sup>13</sup>	n = 103 <b>One arm:</b> RAL + ETR + DRV/r ± optional OBT <b>OBT:</b> 87% (NRTI 84% and/or ENF 12%)	VL > 1,000 c/ml on stable ART ≥ 3 PI resistance mutations but susceptibility to DRV ≥ 3 NRTI resistance mutations Prior failure to NNRTI, but susceptibility to ETR	CD4: 255 (132-351)/mm <sup>3</sup> VL: 4.2 (3.6-4.6) logs Major PI mutations: 5 (1-6) NRTI mutations: 6 (5-7) NNRTI mutations: 1 (0-2) GSS OBT < 1 GSS OBT ≥ 1	<b>VL &lt; 50 c/ml week 24:</b> 90% <b>VL &lt; 50 c/ml week 48:</b> 86% VL < 50 c/ml at 24 weeks when ENF (first use) in OBT: 90% VL < 50 c/ml at 24 weeks when NRTI in OBT: 88% VL < 50 c/ml at 24 weeks when GSS in OBT < 1: 91% Virologic suppression did not differ according to baseline HIV-1 RNA levels, CD4 cell count, first use of enfuvirtide, or OBT GSS <b>CD4 increase at 48 weeks:</b> 108 cells/mm <sup>3</sup>
Imaz, et al. 2009 <sup>14</sup>	n = 32 <b>One arm:</b> RAL + ETR + DRV/r	Consecutive heavily pretreated patients With multidrug-resistant HIV-1 Who started a new salvage regimen with RAL, ETR and DRV/r	CD4: 261 (1-910)/mm <sup>3</sup> VL: 4.3 (2.6-6.2) logs Major PI mutations: 4 (3-4) NRTI mutations: 5 (1-10) NNRTI mutations: 2 (0-4) Prior failure to TPV/r: 44% Prior failure to ENF: 50%	<b>VL &lt; 50 c/ml week 24 ITT:</b> 30/32 (94%) <b>VL &lt; 50 c/ml week 24 OT:</b> 30/31 (97%) <b>CD4 increase at 24 weeks:</b> 103 (50-217) cells/mm <sup>3</sup>
Etravirine Early Access Program in Europe Florence, et al. 2010 <sup>17</sup>	n = 86 <b>One arm:</b> ETR + DRV/r + RAL ± optional OBT <b>OBT: 60%</b> (NRTI)	Prior experience to NRTI, NNRTI and PI Unable to use currently approved NNRTI (intolerance or resistance)	CD4: 249 (134-415)/mm <sup>3</sup> VL: 4.2 (3.6-4.7) logs	<b>VL &lt; 50 c/ml week 24:</b> 70% <b>VL &lt; 400 c/ml week 24:</b> 93% No differences between patients receiving or not receiving NRTI in OBT (91 vs. 97% VL < 400 c/ml) <b>CD4 increase at 24 weeks:</b> 108 cells/mm <sup>3</sup>
Noza, et al. 2010 <sup>17</sup>	n = 28 <b>One arm:</b> RAL + MVC (600 mg BID) + ETR	Resistance to NRTI, NNRTI and PI CCR5 tropic HIV-1 infection	CD4: 254 (76-399)/mm <sup>3</sup> VL: 4.16 (3.85-5.08) logs Prior exposure to TPV/r: 14% Prior exposure to DRV/r: 36% Prior exposure to ENF: 39%	<b>VL &lt; 50 c/ml week 48:</b> 26/28 (93%) <b>VL &lt; 400 c/ml week 48:</b> 28/28 (100%) <b>CD4 increase at 48 weeks:</b> 267 (136-355) cells/mm <sup>3</sup> No patients discontinued therapy before week 48
Imaz, et al. 2011 <sup>14</sup>	n = 122 <b>Arms:</b> Three drugs among DRV/r, ETR, RAL and MVC a) with NRTI (n = 63) b) without NRTI (n = 59)	Prior failure to NRTI, NNRTI and PIs Resistance to at least one drug of each class (NRTI, NNRTI and PI)	CD4: a) 254 (104-421) b) 282 (153-409)/mm <sup>3</sup> VL: a) 3.7 (2.4-4.9) b) 4.2 (2.9-4.8) logs Major PI mutations: a) 3 (1-4) b) 2 (0-4) DRV mutations: a) 1 (0-2) b) 0 (0-2) NRTI mutations: a) 5 (3-7) b) 5 (4-6) NNRTI mutations: a) 2 (0-2) b) 2 (1-2) ETR mutations: a) 1 (0-1) b) 1 (0-1) Prior failure to TPV/r: 40% Prior failure to ENF: 43%	<b>VL &lt; 50 c/ml week 48 ITT:</b> a) 49/63 (78%) b) 46/59 (78%) (p = 1.00) <b>VL &lt; 50 c/ml week 48 OT:</b> a) 82% b) 85% (p = 0.81) <b>CD4 increase at 48 weeks:</b> a) 116 (21-259) b) 81 (29-181) cells/mm <sup>3</sup> (p = 0.91)

DRV: dolutravir; c/ml: copies per ml; ENF: enfuvirtide; ETR: etravirine; GSS: genotypic sensitive score (total number of antiretroviral drugs used as part of the optimized background therapy to which a patient's HIV was fully susceptible, as determined by genotypic resistance testing); ITT: intent-to-treat analysis; all missed data equals failure; NNRTI: nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor; OBT: optimized background therapy; OT: on treatment analysis (missed data excluded); PI: protease inhibitor; PSS: phenotypic sensitive score (total number of antiretroviral drugs used as part of the optimized background therapy to which a patient's HIV was fully susceptible, as determined by phenotypic); RAL: raltegravir; RAM: resistance associated mutations; TPV/r: tipranavir/ritonavir; VL: plasma viral load (HIV-1 RNA); yr: years.



**Figure 2.** Percentages of patients with plasma viral load < 50 copies/ml in nonrandomized studies evaluating the efficacy of salvage regimens based on combinations of three of the new antiretrovirals (darunavir, etravirine, raltegravir, maraviroc) in patients with multidrug-resistant HIV-1 infection. ITT: intent-to-treat; DRV: darunavir; ETR: etravirine; RAL: raltegravir; MVC: maraviroc; r: ritonavir; OBR: optimized background regimen; NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI: nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor.

of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir were analyzed. At week 24, 94% of subjects had plasma viral load < 50 copies/ml. The presence of darunavir and etravirine RAM was allowed in this study, and 66% of patients harbored at least one etravirine RAM, including three patients with three RAM<sup>76</sup>. The high efficacy of combined raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir with and without background therapy in multidrug-resistant HIV-1-infected subjects has been also observed in patients included in the etravirine early access program in Europe and the USA<sup>77,78</sup>.

Due to their potency and high genetic barrier to resistance, new PI, mainly darunavir/ritonavir, are included in most deep salvage regimens in daily clinical practice.

However, highly effective combinations can be also constructed without PI. The efficacy of a raltegravir, etravirine, and maraviroc combination was assessed in 28 patients included in a pilot study in Italy. At week 48, 93% of subjects achieved plasma HIV-1 RNA < 50 copies/ml<sup>87</sup>.

A retrospective study has been recently published in Spain, including 122 patients with triple-class resistant HIV-1 infection starting a genotype-guided salvage regimen with at least three drugs, among them, darunavir, etravirine, raltegravir, and maraviroc<sup>74</sup>. Fifty-two percent of patients also received NRTI, although they were partially active or inactive. In the intent-to-treat analysis, 78% of patients with NRTI and 78% of patients without NRTI achieved HIV-1 RNA < 50 copies/ml at 48 weeks.



## Management of multidrug-resistant HIV infection in routine clinical practice

### Assessment of virologic failure

The goal for patients receiving ART is to achieve complete viral suppression, defined as plasma viral load below the detection limit of ultrasensitive assays (usually HIV RNA < 50 copies/ml), which enables restoration of the immune system and limits resistance emergence. Isolated transient detectable viral loads, typically < 400 copies/ml ("blips"), are not uncommon in successfully treated patients and do not represent true virologic failure<sup>88</sup>. A confirmed viral load > 50 copies/ml in at least two consecutive samples is usually warranted to define virologic failure. In clinical practice, when one or several viral load determinations of > 50 copies/ml are observed in a patient, certain causes, such as adherence, drug-drug interactions, and intercurrent infection, should be assessed and, if possible, corrected. Cases in which viral load becomes undetectable without a treatment change are not considered virologic failures.

Persistent HIV RNA levels > 200 copies/ml and especially > 500 copies/ml are often associated with emergence of drug-resistant mutations<sup>89,90</sup>. Therefore, although drug resistance testing is technically difficult in this viral load range, persistent plasma HIV RNA levels between 200 and 1,000 copies/ml should be considered virologic failure and an indication for a change of ART.

Recently, for the purposes of clinical trials, the AIDS Clinical Trials Group (ACTG) defined virologic failure as a confirmed viral load > 200 copies/ml, which eliminates most cases of apparent viremia caused by blips or assay variability. However, some risk of resistance emergence could exist in patients with persistent viral load at 50-200 copies/ml<sup>91,92</sup>, hence, the goal of < 50 copies/ml is still maintained in current clinical guidelines<sup>42-45</sup>.

### Assessment of resistance and antiviral activity of the drugs in salvage regimens

In the management of patients on ART experiencing virologic failure, resistance testing is recommended for guiding the selection of active drugs to be included in the salvage regimen. Resistance testing has demonstrated a significant benefit in the response to salvage therapy compared with clinical judgment alone, and has been associated with improved survival of ART-experienced patients<sup>93,94</sup>. Drug resistance can be defined by genotypic or phenotypic assays, but in daily clinical practice, genotypic testing is generally preferred

because of its lower cost, faster results, and higher sensitivity for detecting mixtures of wild-type and resistant viral strains. As a result of the advances in predicting drug activity by genotypic testing for both old and new drugs, and the current wide availability of these tools, clinicians can select the best salvage combination for each patient attending to the activity profile of each drug<sup>95-101</sup>. However, in patients with a long ART history, some archived drug resistance mutations may not be detected by standard drug resistance tests. Therefore, it is important to consider the patient's treatment history and prior resistance testing findings when available, as well as all other clinically relevant information for predicting therapy response<sup>102</sup>. Phenotypic testing can provide additional information in cases of complex drug resistance mutation patterns<sup>43,95,99</sup>.

Maraviroc binds only to the CCR5 receptor and has no activity against X4-tropic viruses; hence, the presence of CCR5 tropism must be confirmed before maraviroc is used. Until recently, the only validated tropism test was the Trofile<sup>®</sup> phenotypic assay (Monogram, USA), but now, several techniques are being developed and validated to predict tropism by genotyping the envelope V3 loop sequence<sup>103-106</sup>. Genotypic assays are faster and less expensive, and can be performed in local laboratories.

### Clinical management

The cornerstone in the management of multiclass drug-resistant HIV-1 infection is the combination of at least two and preferably three fully active drugs that allows patients to achieve complete suppression of viral replication and avoids the emergence of new RAM<sup>42-45</sup>. With the availability of the newest antiretrovirals, salvage regimens with three fully active drugs can be given to most patients, and recent studies have demonstrated the high efficacy of these new regimens.

The inclusion of drugs from new classes that have no cross-resistance with older classes, adequate combination of the available drugs, and reinforcement of treatment adherence are essential factors to guarantee efficacy and avoid the emergence of resistance to the new drug classes. The resistance pattern of each drug must be considered to select the most appropriate drugs for the regimen. Thus, the current genotypic resistance tests and all available historical tests, as well as the complete treatment history, should be taken into account when designing a patient's regimen<sup>107</sup>.

By proper assessment of the activity of each drug in the salvage regimen, clinicians will avoid including



agents that are not fully active, and this will decrease the risk of drug toxicity and reduce treatment complexity. The high efficacy of these new combinations also has economic consequences. A recent economic analysis of cost versus HIV RNA suppression rates showed that the use of new drugs in salvage regimens reduces the cost of virologic suppression compared with regimens including recycled NRTI or enfuvirtide<sup>106</sup>.

It has been suggested that a salvage regimen with two new fully active drugs may be potent enough in some cases<sup>90</sup>. However, randomized studies are needed to define the scenario in which this strategy would be feasible and effective.

Currently, we should recommend giving three fully active drugs to all patients with multiclass drug-resistant HIV-1 infection whenever possible. If three fully active drugs are not available, at least two agents with complete activity associated with one or more partially active drugs should be given. If it is possible, one of the two fully active drugs should be a PI with a high genetic barrier (darunavir or tipranavir), which could help to suppress viral replication earlier and avoid resistance emergence to all the agents in the regimen.

## Unresolved issues

### *The role of nucleoside reverse transcriptase inhibitors*

Although the new drugs have changed the management of patients with multidrug-resistant HIV-1 infection, NRTI are often included in salvage regimens for this population. In all the trials that have evaluated new agents in this scenario, an OBR containing NRTI has been added to the investigational drug. Furthermore, there is some evidence that certain NRTI retain activity against HIV even in the presence of resistance mutations, and these may help to guarantee the efficacy of the regimen in this population with scarce treatment options<sup>109,110</sup>. Maintenance of lamivudine in the presence of resistance, as confirmed by the M184I/V mutation, has been associated with at least some degree of viral suppression related to impaired viral fitness<sup>111,112</sup>. However, this benefit of lamivudine has been observed only in patients who received a regimen that was not fully suppressive<sup>111-113</sup>. Other recycled NRTI, such as didanosine, stavudine, and tenofovir, have shown efficacy in some patients with prior failures to NRTI, but their use seems to be limited by toxicity concerns and poor response when there is a large number of RAM<sup>114-117</sup>. Since new agents with potentially full activity are

available, the role of NRTI in salvage regimens is controversial. In this setting, partially active or inactive NRTI may be unnecessary if three new fully active drugs are available<sup>74,77,118</sup>. In addition, by avoiding NRTI that are not highly useful, treatment toxicity and complexity can be reduced, as well as cost<sup>106</sup>. In contrast, it seems reasonable to recommend inclusion of partially active NRTI in salvage regimens for patients who cannot receive three fully active agents. Prospective studies restricted only to this population are needed to clarify whether inactive NRTI have a role in this scenario.

### *Highly drug-resistant HIV*

Despite the current availability of several new drugs, in a small subset of patients, a regimen with at least two fully active drugs cannot be designed because of toxicity and/or resistance. In a high percentage of patients who do not receive at least two fully active drugs, an optimal virologic suppression cannot be achieved. The goals in this case are to preserve immunologic function and prevent clinical progression, while avoiding the emergence of new resistance mutations that can limit further use of new drugs. There is no consensus on how to optimize the management of these patients. Maintenance of partial virologic suppression by staying on the same failing regimen could reduce clinical progression<sup>119</sup>. However, this potential benefit must be balanced with the risk of accumulating additional resistance mutations. In this way, the use of transient non-suppressive regimens with NRTI, such as lamivudine alone or combined with other NRTI, may prevent clinical progression and avoid the emergence of new resistance mutations in other drug classes that could be more useful in the future<sup>52,111-112</sup>.

## Conclusion

Over the last years, several new antiretroviral drugs from novel and old classes have become available to clinical practice and have transformed the approach to salvage therapy for patients with multidrug-resistant HIV-1 infection. Complete and sustained virologic suppression (< 50 copies/ml) has become an attainable therapeutic goal even for this group of patients who had very limited treatment options with older drugs. Indeed, these new possibilities of salvage therapy have resulted in extraordinarily successful rates of virologic suppression in patients with multidrug-resistant HIV infection, comparable to those in patients who receive first-line regimens. As has been observed in

clinical trials and confirmed in recent pilot trials and observational studies, a combination of at least two and preferably three fully active drugs is critical to achieve complete suppression of viral replication and avoid the emergence of new RAM.

Nonetheless, although these new drugs have opened a wide range of salvage options for patients with multidrug-resistant HIV-1 infection, virologic failure can still occur and salvage therapy remains a challenge for clinicians treating HIV-infected patients. Before starting a new salvage therapy, the possible causes of previous failures should be considered and corrected whenever possible. When a salvage regimen is designed, the activity of each drug must be assessed based on current and historical genotypic resistance tests. The complete treatment history and all possible drug-drug interactions should also be taken into account. In summary, each drug in a salvage regimen must be carefully selected in order to achieve complete viral suppression, avoid the emergence of new RAM, and preserve active agents as viable future treatment options.

**Conflict of Interest**

All authors declare no conflicts of interest.

**Acknowledgments**

The work was funded in part by grants from Red de Investigación en SIDA (ISCIII, RIS-G03/173, RETIC-RD06/006).

**References**

1. Palella F, Delaney K, Moorman A, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60.
2. Hogg R, Heath K, Yip B, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA.* 1998;279:450-4.
3. Mocroft A, Vella S, Benfield T, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet.* 1998;352:1725-30.
4. Gulick R, Mellors J, Havir D, et al. Treatment with didanosine, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 1997;337:734-9.
5. Gulick R, Mellors J, Havir D, et al. 3-year suppression of HIV viremia with didanosine, zidovudine, and lamivudine. *Ann Intern Med.* 2000;133:38-9.
6. Lohse N, Kronborg G, Genstoft J, et al. Virological control during the first 6-18 months after initiating highly active antiretroviral therapy as a predictor for outcome in HIV-infected patients: a Danish, population-based, 6-year follow-up study. *Clin Infect Dis.* 2006;42:136-44.
7. Deeks S, Wrin T, Liou S, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med.* 2001;344:472-80.
8. Hirsch M, Brun-Vézinet F, Clotet B, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with HIV type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis.* 2003;37:113-28.
9. Richman D, Morton S, Wrin T, et al. The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States. *AIDS.* 2004;18:1393-401.
10. Gupta R, Hill A, Sawyer A, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active

- antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. *Clin Infect Dis.* 2006;47:712-22.
11. UK Collaborative Group on HIV Drug Resistance; UK CHC Study Group. Long-term probability of detecting drug-resistant HIV in treatment-naive patients initiating combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1275-85.
12. Casado J, Sabido R, Perez-Elias M. Percentage of adherence correlates with the risk of protease inhibitor treatment failure in HIV-infected patients. *Antivir Ther.* 1999;4:157-61.
13. Bangsberg D, Hecht F, Charlebois E, et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS.* 2000;14:357-66.
14. Wahl L, Nowak M. Adherence and drug resistance: predictions for therapy outcome. *Proc Biol Sci.* 2000;267:835-43.
15. Tam L, Chui C, Drumme C, et al. The relationship between resistance and adherence in drug-naive individuals initiating HAART is specific to individual drug classes. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;49:266-71.
16. Lima V, Harrigan R, Murray M, et al. Differential impact of adherence on long-term treatment response among naive HIV-infected individuals. *AIDS.* 2008;22:2371-80.
17. Gardner F, Hultsiek K, Telzak F, et al. Beem Community Programs for Clinical Research on AIDS and the International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials. Antiretroviral medication adherence and class-specific resistance in a large prospective clinical trial. *AIDS.* 2010;24:395-403.
18. Bangsberg D. Preventing HIV antiretroviral resistance through better monitoring of treatment adherence. *J Infect Dis.* 2008;197(Suppl 3):272-8.
19. Jones R, Nelson M, Bower M, et al. Triple-class antiretroviral agent resistance in a large cohort: prevalence and clinical outcomes. *Arch Intern Med.* 2008;168:1926-7.
20. Napravnik S, Keys J, Quinlivan E, et al. Triple-class antiretroviral drug resistance: risk and predictors among HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2007;21:825-34.
21. Hertogs K, Bloor S, Kemp S, et al. Phenotypic and genotypic analysis of clinical HIV-1 isolates reveals extensive protease inhibitor cross-resistance: a survey of over 6000 samples. *AIDS.* 2000;14:1203-10.
22. Miller V, Larder B. Mutational patterns in the HIV genome and cross-resistance following nucleoside and nucleotide analogue drug exposure. *Antivir Ther.* 2001;6(Suppl 3):25-44.
23. Cozzi-Lepri A, Phillips A, Ruiz L; EuroSIDA Study Group. Evolution of drug resistance in HIV-infected patients remaining on a virologically failing combination antiretroviral therapy regimen. *AIDS.* 2007;21:721-32.
24. Kantor R, Shaler R, Follansbee S, et al. Evolution of resistance to drugs in HIV-1-infected patients failing antiretroviral therapy. *AIDS.* 2004;18:1503-11.
25. Petersen M, van der Laan M, Napravnik S, Eron J, Moore R, Deeks S. Long-term consequences of the delay between virologic failure of highly active antiretroviral therapy and regimen modification. *AIDS.* 2008;22:2097-106.
26. Tozzi V, Zaccarelli M, Bonfigli S, et al. Collaborative Group for Clinical Use of HIV Genotype Resistance Test. Drug-class-wide resistance to antiretrovirals in HIV-infected patients failing therapy: prevalence, risk factors and virological outcome. *Antivir Ther.* 2000;11:563-60.
27. Zaccarelli M, Tozzi V, Lorenzini P, et al. Collaborative Group for Clinical Use of HIV Genotype Resistance Test at National Institute for Infectious Diseases Lazzaro Spallanzani. Multiple drug class-wide resistance associated with poorer survival after treatment failure in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS.* 2005;19:1081-9.
28. Lima V, Harrigan PR, Senechal M, et al. Epidemiology of antiretroviral multiclass resistance. *Am J Epidemiol.* 2010;172:460-8.
29. Johnson V, Brun-Vézinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2010. *Top HIV Med.* 2010;18:156-63.
30. Cozzi-Lepri A, Phillips A, Clotet B, et al. EuroSIDA Study Group. Detection of HIV drug resistance during antiretroviral treatment and clinical progression in a large European cohort study. *AIDS.* 2008;22:2187-98.
31. Hull M, Lima V, Hogg R, Harrigan P, Montaner J. Epidemiology of treatment failure: a focus on recent trends. *Curr Opin HIV AIDS.* 2009;4:467-73.
32. Lima V, Hudson E, Wynhoven B, et al. Drastically declining incidence of HIV drug resistance: the end of the beginning? Program and abstracts of the 15th CROI, Boston, USA, February, 2008 [abstract 895].
33. Lima V, Gill V, Yip B, et al. Increased resilience to the development of drug resistance with modern boosted protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2008;198:51-8.
34. Roca M, Brumme Z, Chan K, et al. Antiretroviral resistance among HIV-infected persons who have died in British Columbia, in the era of modern antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2004;190:285-92.
35. Liébre J. First-line boosted protease inhibitor-based regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients—making a good thing better. *AIDS Rev.* 2009;11:215-22.
36. Bannister W, Cozzi-Lepri A, Kjaer J, et al. EuroSIDA group. Estimating prevalence of accumulated HIV-1 drug resistance in a cohort of patients on antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:901-11.



37. Lodwick R, Costagliola D, Reiss P, et al. Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) Project Team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE). Triple-class virologic failure in HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy for up to 10 years. *Arch Intern Med*. 2010;170:410-19.
38. Mooroff A, Ledgerber B, Wlad J, et al. Time to virologic failure of 3 classes of antiretrovirals after initiation of highly active antiretroviral therapy results from the EuroSIDA study group. *J Infect Dis*. 2004;190:1947-56.
39. Deeks S, Gange S, Kitahata M, et al. Trends in multidrug treatment failure and subsequent mortality among antiretroviral therapy-experienced patients with HIV infection in North America. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1582-90.
40. Phillips A, Leen C, Wilson A, et al. Risk of extensive virological failure to the three original antiretroviral drug classes over long-term follow-up from the start of therapy in patients with HIV infection: an observational cohort study. *Lancet*. 2007;370:1923-8.
41. Phillips A, Dunn D, Sabin C, et al. UK Collaborative Group on HIV Drug Resistance, UK CHC Study Group. Long term probability of detection of HIV-1 drug resistance after starting antiretroviral therapy in routine clinical practice. *AIDS*. 2005;19:487-94.
42. Thompson M, Aberg J, Cahn P, et al. International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2010;304:321-33.
43. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, December 1, 2009. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov>. Accessed May 23, 2011.
44. Clumeck N, Pozniak A, Raffi F. EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med*. 2008;9:65-71.
45. GESIDA and National AIDS Plan expert committee. Recommendations from the GESIDA/Spanish AIDS Plan regarding antiretroviral treatment in adults with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:222-35.
46. Montaner J, Hoggan RR, Jahneke N, et al. Multiple drug rescue therapy for HIV-infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens. *AIDS*. 2001;15:61-9.
47. Delaugere G, Poylavin G, Dominguez S, et al. Virological and pharmacological factors associated with virological response to salvage therapy after an 8-week of treatment interruption in a context of very advanced HIV disease (GIGHAART ANRS 097). *J Med Virol*. 2005;77:345-50.
48. Youle M, Phillips A, Loveday C, et al. Prolonged viral suppression after introduction of a post HAART salvage regimen. *Antivir Ther*. 2000;5(Suppl 2) [Abstract 23].
49. Ribera E, Curran A. Double-boosted protease inhibitor antiretroviral regimens: what role? *Drugs*. 2008;68:2257-67.
50. Ribera E, Azuaje C, Lopez R, et al. Aazanavir and lopinavir/ritonavir: pharmacokinetics, safety and efficacy of a promising double-boosted protease inhibitor regimen. *AIDS*. 2006;20:1131-9.
51. Molina J, Al-Khaled M, Rinaldi R, et al. TRIAD Study Group. Fosamprenavir/ritonavir in advanced HIV disease (TRIAD): a randomized study of high-dose, dual-boosted or standard-dose fosamprenavir/ritonavir in HIV-1-infected patients with antiretroviral resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:398-410.
52. Llibre J, Borjoch A, Iribarren J, et al. Targeting only reverse transcriptase with zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-1-infected patients with multidrug-resistant virus: a multicentre pilot study. *HIV Med*. 2008;9:508-13.
53. Lalezari J, Henry K, O'Heam M, et al. Efavirenz, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*. 2003;348:2175-85.
54. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of efavirenz in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med*. 2003;348:2186-95.
55. Nelson M, Arasteh K, Clotet B, et al. Durable efficacy of efavirenz over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:404-12.
56. Gathe J, Cooper D, Farningham C, et al. Efficacy of the protease inhibitors tipranavir plus ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week analysis from the RESIST-1 trial. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1337-46.
57. Cahn P, Vilacian J, Lazzarin A, et al. Ritonavir-boosted tipranavir demonstrates superior efficacy to ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients: 24-week results of the RESIST-2 trial. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1347-56.
58. Hicks C, Cahn P, Cooper D, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimized background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*. 2006;368:466-75.
59. Katlama C, Esposito R, Gatell J, et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS*. 2007;21:395-402.
60. Haubrich R, Berger D, Chlade P, et al. Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. *AIDS*. 2007;21:F11-18.
61. Clotet B, Bellos N, Molina J, 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.
62. Madruga J, Cahn P, Grinsztein B, et al. B. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) 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.
63. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (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.
64. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS*. 2008;22:2288-300.
65. Steigbigel R, Cooper D, Kumar P, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:329-54.
66. Cooper D, Steigbigel R, Gatell J, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:355-65.
67. Gulick R, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1429-41.
68. Falckenauer G, Nelson M, Lazzarin A, et al. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1442-55.
69. Schapiro J, Boucher C, Kuznetsov D, et al. Baseline CD4+ T-cell counts and weighted background susceptibility scores strongly predict response to maraviroc regimens in treatment-experienced patients. *Antivir Ther*. 2011;16:395-404.
70. Lu J, Deeks S, Hsu R, et al. Rapid emergence of enfuvirtide resistance in HIV-1-infected patients: results of a clonal analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:60-4.
71. Menzo S, Castagna A, Monchetti A, et al. Genotype and phenotype patterns of HIV type 1 resistance to enfuvirtide during long-term treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:3253-9.
72. Raffi F, Bategay M, Rusconi S, et al. Combined tipranavir and enfuvirtide use associated with higher plasma tipranavir concentrations but not with increased hepatotoxicity: sub-analysis from RESIST. *AIDS*. 2007;21:1977-80.
73. Schöler M, Kraft M, Vyncke V, et al. Significant decrease in TMC125 exposures when co-administered with tipranavir (boosted with ritonavir) in healthy subjects. Program and abstracts of the 13th CROI, Denver, USA, February 2006. [Abstract 583].
74. Imaz A, Libro J, Mora M, et al. Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:558-62.
75. Yazdanzpanah Y, Fagard C, Descamps D, et al. ANRS 139 TRIO Trial Group. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1441-9.
76. Imaz A, Del Saz S, Ribes M, et al. Raltegravir, Etravirine, and Ritonavir-Boosted Darunavir: A safe and successful rescue regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:382-6.
77. Florence E, De Wit S, Castagna A, et al. HIV RNA suppression rates after 24 weeks of treatment with etravirine, darunavir/ritonavir and raltegravir in the etravirine early access programme. *Int J STD AIDS*. 2010;21:224-6.
78. Towner W, Lalezari J, Sension M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of etravirine with and without darunavir/ritonavir or raltegravir in treatment-experienced patients: analysis of the etravirine early access program in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:614-8.
79. DeJesus E, Lalezari J, Osiyemi O, et al. Pharmacokinetics of once-daily etravirine without and with once-daily darunavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV type-1-infected adults. *Antivir Ther*. 2010;15:711-20.
80. Boffito M, Winston A, Jackson A, et al. Pharmacokinetics and antiretroviral response to darunavir/ritonavir and etravirine combination in patients with high-level viral resistance. *AIDS*. 2007;21:1449-56.
81. Matt S, Kakuda T, Harley W, et al. Minimal pharmacokinetic interaction between the HIV nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor etravirine and the integrase inhibitor raltegravir in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:4228-32.
82. Kakuda T, Abel S, Davis J, et al. Pharmacokinetic interactions of maraviroc with darunavir-ritonavir, etravirine, and etravirine-darunavir-ritonavir in healthy volunteers: results of two drug interaction trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:2290-6.
83. Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Ragozzini E, et al. Darunavir/ritonavir and raltegravir coadministered in routine clinical practice: potential role for an unexpected drug interaction. *Pharmacol Res*. 2011;63:249-53.
84. Goldwert L, Braun J, de Castro N, et al. Switch from Enfuvirtide to Raltegravir Lowers Plasma Concentrations of Darunavir and Tipranavir.

- a pharmacokinetic sub-study of the FASEH-ANRS 136 trial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3613-5.
85. Barral-Tran A, Yazdanpanah Y, Goldwirt L, et al. Pharmacokinetics of etravirine, raltegravir and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients. *AIDS*. 2010;24:2581-3.
  86. Charpenier C, Roquebert B, Colin C, et al. Resistance analyses in highly experienced patients failing raltegravir, etravirine and darunavir/ritonavir regimen. *AIDS*. 2010;24:2651-6.
  87. Nouza S, Galli I, Visco F, et al. Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience. *AIDS*. 2010;24:324-9.
  88. Havir D, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA*. 2001;286:171-9.
  89. Aleman S, Soderberg K, Visco-Comandini U, et al. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS*. 2002;16:1039-44.
  90. Karlsson A, Younger S, Martin J, et al. Immunologic and virologic evolution during periods of intermittent and persistent low-level viremia. *AIDS*. 2004;18:381-8.
  91. Mackie N, Phillips A, Kaye S, Booth C, Geretti A. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients with low-level viremia. *J Infect Dis*. 2010;201:1303-7.
  92. Gallen S, Delaugerre G, Charreau I, et al. Emerging integrase inhibitor resistance mutations in raltegravir-treated HIV-1-infected patients with low-level viremia. *AIDS*. 2011;25:665-9.
  93. Durant J, Cleverbergh P, Haillon P, et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353:2195-9.
  94. Palella F, Armon C, Buchacz K, et al. The association of HIV susceptibility testing with survival among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2009;151:73-84.
  95. Hirsch M, Günther H, Schapiro J, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis*. 2008;47:266-85.
  96. de Meyer S, Vangeneugden T, van Baelen B, et al. Resistance profile of darunavir: combined 24-week results from the POWER trials. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;24:379-88.
  97. Schapiro J, Scherer J, Boucher C, et al. Improving the prediction of virological response to tipranavir: the development and validation of a tipranavir-weighted mutation score. *Antivir Ther*. 2010;15:1011-19.
  98. Vingerhoets J, Tambuyzer L, Aujin H, et al. Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies. *AIDS*. 2010;24:503-14.
  99. Libre J, Schapiro J, Clotet B. Clinical implications of genotypic resistance to the newer antiretroviral drugs in HIV-1-infected patients with virological failure. *Clin Infect Dis*. 2010;50:872-81.
  100. Rhee S, Fessel W, Liu T, et al. Predictive value of HIV-1 genotypic resistance test interpretation algorithms. *J Infect Dis*. 2008;200:453-63.
  101. Liu T, Shafer R. Web resources for HIV type 1 genotypic resistance test interpretation. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1628-18.
  102. Vandamme A, Camacho R, Coccherini-Silberstein F, et al. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. *AIDS Rev*. 2011;13:77-108.
  103. Raymond S, Delobel P, Mavigner M, et al. Correlation between genotypic predictions based on V3 sequences and phenotypic determination of HIV-1 tropism. *AIDS*. 2008;22:F11-16.
  104. Huang W, Toma J, Fransen S, et al. Coreceptor tropism can be influenced by amino acid substitutions in the gp41 transmembrane subunit of HIV type 1 envelope protein. *J Virol*. 2008;82:5584-93.
  105. Harrigan P, McGovern R, Dong W, et al. Screening for HIV tropism using population-based V3 genotyping analysis: a retrospective virological outcome analysis using stored plasma screening samples from MDTI-VATE-1. *Antivir Ther*. 2008;14(Suppl 1):A17.
  106. Poveda E, Alcami J, Paredes R, et al. Genotypic determination of HIV tropism - clinical and methodological recommendations to guide the therapeutic use of CCR5 antagonists. *AIDS Rev*. 2010;12:135-48.
  107. Garcia F, Alvarez M, Fox Z, et al. Predicting antiretroviral drug resistance from the latest or the cumulative genotype. *Antivir Ther*. 2011;16:375-82.
  108. Hill A, Cho M, Mrus J. The costs of full suppression of plasma HIV RNA in highly antiretroviral-experienced patients. *AIDS Rev*. 2011;13:41-8.
  109. Geretti A. Essential benefits of nucleoside analogue regimens in failing therapy. *J HIV Ther*. 2004;9:28-33.
  110. Eron J, Bartlett J, Santana J, et al. Persistent antiretroviral activity of nucleoside analogues after prolonged zidovudine and lamivudine therapy as demonstrated by rapid loss of activity after discontinuation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37:1581-3.
  111. Campbell T, Shulman N, Johnson S, et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis*. 2005;41:226-42.
  112. Castagna A, Danise A, Merzo S, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-164V study). *AIDS*. 2006;20:795-803.
  113. Fox Z, Dragsted U, Gerstoft J, et al. A randomized trial to evaluate continuation versus discontinuation of lamivudine in individuals failing a lamivudine-containing regimen: the COLATE trial. *Antivir Ther*. 2006;11:761-70.
  114. Molina J, Marcelin A, Pavie J, et al. A454-176 JAGUAR Study Team. Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy: a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis*. 2005;191:840-7.
  115. Blanco J, Biglia A, De Lazzari E, et al. Antiretroviral activity of didanosine in patients with different clusters of reverse transcriptase mutations. *AIDS*. 2006;20:1881-2.
  116. Stebbing J, Nelson M, Orkin C, et al. A randomized trial to investigate the recycling of stavudine and didanosine with and without hydroxyurea in salvage therapy (RESTART). *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:501-6.
  117. Antinori A, Trota M, Nasta P, et al. Antiviral efficacy and genotypic resistance patterns of combination therapy with stavudine/tenofovir in highly active antiretroviral therapy experienced patients. *Antivir Ther*. 2006;11:233-43.
  118. Trotter R, Di Pomi G, Madruga J, et al. Impact of the background regimen on virologic response to etravirine: pooled 48-week analysis of DUET-1 and -2. *HIV Clin Trials*. 2010;11:175-85.
  119. Lucas C, Callant J, Moore R. Relationship between drug resistance and HIV-1 disease progression or death in patients undergoing resistance testing. *AIDS*. 2004;18:1539-48.





