

Darunavir en pacientes *naïve*: estudio ARTEMIS

Vicente Estrada y Mónica Fuster

Medicina Interna/Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

En el estudio ARTEMIS se ha comparado la eficacia de darunavir (DRV)/ritonavir (r) a dosis de 800/100 mg 1 vez al día (qd), frente a lopinavir (LPV)/r qd o 2 veces al día (bid), junto con tenofovir 300 mg y emtricitabina 200 mg, ambos qd, en pacientes *naïve*. Los resultados a las 48 semanas muestran que DRV/r es no inferior a LPV/r; el aumento de CD4 observado con ambos regímenes es similar. DRV/r fue superior a LPV/r en los pacientes que presentaban cargas virales altas (> 100.000 copias/ml). El uso de DRV/r se asoció a una menor proporción de efectos adversos grados 2-4, en especial de carácter gastrointestinal, como diarrea, y también con una menor frecuencia de efectos adversos lipídicos, como aumento de triglicéridos y colesterol total. DRV/r qd puede ser una opción en el tratamiento antirretroviral de primera línea, con la ventaja añadida de una dosis reducida de ritonavir y de la gran eficacia en pacientes con cargas virales elevadas.

Palabras clave: Darunavir/ritonavir. Lopinavir/ritonavir. Infección VIH.

Darunavir in treatment-naïve patients. The ARTEMIS study

The ARTEMIS study compared the efficacy of darunavir/ritonavir at once-daily doses of 800/100 mg versus once- or twice-daily doses of lopinavir/ritonavir, together with 300 mg of tenofovir and 200 mg of emtricitabine, both in once-daily doses, in treatment-naïve patients. The results at 48 weeks show that darunavir/ritonavir is not inferior to lopinavir/ritonavir; the increase in CD4 count observed with both regimens was similar. Darunavir/ritonavir was superior to lopinavir/ritonavir in patients with high viral loads (>100,000 copies/mL). The use of darunavir/ritonavir was associated with a lower proportion of grades 2-4 adverse effects, especially gastrointestinal effects such as diarrhea and with a lower frequency of lipidic adverse effects, such as increased triglyceride and total cholesterol levels.

Once-daily darunavir/ritonavir may be an option in first-line antiretroviral therapy, with the added advantage of a reduced dose of ritonavir and high efficacy in patients with elevated viral loads.

Key words: Darunavir/ritonavir. Lopinavir/ritonavir. HIV infection.

Introducción

Se trata del primer estudio llevado a cabo en pacientes *naïve* con tratamiento antirretroviral (TAR) con el nuevo inhibidor de proteasa (IP) darunavir (DRV). ARTEMIS es el acrónimo de AntiRetroviral Therapy with TMC114 Examined In naïve Subjects, y ha sido presentado en el 47th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, realizado en Chicago en septiembre de 2007¹. Se trata de un estudio aleatorizado, abierto, en fase 3, en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que nunca habían recibido TAR, en el que se compara DRV potenciado con ritonavir (DRV/r) a dosis de 800/100 mg 1 vez al día (qd), con lopinavir (LPV)/r coformulado, a dosis de 800/200 mg qd o 400/100 mg 2 veces al día (bid).

La dosis de DRV usada en el estudio ARTEMIS es inferior a la utilizada en otros estudios con DRV cuando se utiliza éste como terapia de rescate, que es 600/100 mg bid. El fundamento de esta dosis reducida es que en pacientes *naïve*, en general, no es preciso mantener valores plasmáticos tan elevados como en el rescate². Las ventajas de una dosis reducida son múltiples, como por ejemplo la disminución en el número de tomas, lo que en este caso permite la dosificación qd. Esto implica además una probable facilitación de la adherencia al tratamiento, el uso de dosis reducidas de ritonavir (RTV) y un menor coste. Esta dosis está seleccionada a partir de estudios farmacocinéticos, en los que se muestra que la exposición a 800 mg de DRV es adecuada cuando se combina con 100 mg de RTV³. Esta estrategia de diferentes dosis de un IP en función de la situación clínica del paciente (*naïve* o pretratado) también se ha explorado con otros fármacos, como atazanavir (ATV), que se ha utilizado en solitario o en combinación con dosis bajas de RTV⁴, o fosamprenavir, que presenta una farmacocinética en la dosis establecida de 700 mg en combinación con RTV 100 mg bid similar a la de 1.400/100 mg qd⁵.

La utilización de LPV/r como fármaco comparador se decidió al tratarse de uno de los 3 IP potenciados aprobados en ese momento como fármacos de elección en el TAR de inicio⁶. DRV/r se había comparado con LPV/r en el tratamiento de pacientes en fracaso (estudio TITAN), donde había mostrado superioridad frente a éste en el global de los pacientes⁷.

Correspondencia: Dr. V. Estrada.
Medicina Interna/Enfermedades Infecciosas.
Hospital Clínico San Carlos.
Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: vestradap@medynet.com

Diseño del estudio

El estudio incluyó 689 pacientes con infección por VIH-1 *naïve* con TAR. Los pacientes debían presentar infección por VIH-1 documentada, con una carga viral (CV) plasmática > 5.000 copias/ml, con cualquier cifra de linfocitos CD4, con indicación de TAR según su médico. Fueron distribuidos aleatoriamente a recibir DRV/r 800/100 mg qd o bien LPV/r a dosis de 800/200 mg qd o 400/100 mg bid, en función de las preferencias del paciente. Inicialmente, LPV/r se administró en forma de cápsulas de gel blando (que era la presentación comercial existente en el momento de iniciarse el estudio), y a lo largo del tiempo a los pacientes se les fue pasando a la nueva presentación de LPV/r Meltrex en comprimidos. Esto significó que el número de comprimidos de LPV/r se redujera, ya que en la actual presentación Meltrex el número se reduce a 2 bid. Finalmente, el 15% de los pacientes (52) recibió LPV/r qd y el 77% (294), bid.

En ambas ramas los pacientes recibieron además, como pareja de nucleósidos, tenofovir 300 mg y emtricitabina 200 mg en dosificación qd. El esquema del estudio queda reflejado en la tabla 1.

Características del estudio

Las características basales se encontraban bien equilibradas entre ambas ramas y cabe destacar que presentaban una edad media de 35 años con un predominio de varones (77%), en su mayoría de raza blanca. Los datos se exponen en la tabla 1. En su mayoría, la forma de transmisión de la enfermedad era a través de relaciones sexuales. La CV basal se encontraba moderadamente elevada, con una media de 4,8 log₁₀, y los linfocitos CD4 en general eran bajos, con una mediana de 220/μl. El 14% de los pacientes presentaba coinfección por virus de la hepatitis B o C.

Objetivos del estudio

El objetivo primario del estudio era comparar la proporción de pacientes con CV indetectable, < 50 copias/ml en la semana 48, con la finalidad de demostrar la no inferioridad de DRV/r frente a LPV/r en este escenario clínico. El margen preestablecido de diferencia del límite superior del intervalo de confianza (IC) del 95% entre ambas ramas era del 12%.

Los objetivos secundarios fueron comparar el cambio en la cifra de linfocitos CD4, y la seguridad y tolerancia de ambos tratamientos. Otro objetivo secundario era el análisis de datos de farmacocinética del DRV mediante la determinación de los valores valle de este fármaco.

Resultados

La proporción de pacientes con CV indetectable < 50 copias/ml a las 48 semanas de tratamiento fue similar en ambas ramas del estudio, siendo del 85% para DRV/r y del 78% para LPV/r (fig. 1), siendo la diferencia en el análisis preestablecido en el protocolo del 5,5% (IC del 95%, -0,15-11,3%; p = 0,001). Esto confirma la no inferioridad de DRV/r frente a LPV/r en cuanto a la variable principal, que es el grado de supresión viral a las 48 semanas. Por otra parte, DRV/r mostró una tendencia (no significativa) hacia la superioridad estadística en el análisis de la proporción de pacientes con CV indetectable, < 50 copias/ml a las 48 semanas. (Diferencia en el análisis por intención de tratamiento, 5,5% (IC del 95%, -0,3-11,2%; p = 0,062).

Los pacientes asignados a la rama de DRV/r presentaron un mayor grado de supresión viral en circunstancias de peor pronóstico (CV > 100.000 copias/ml y CD4 más

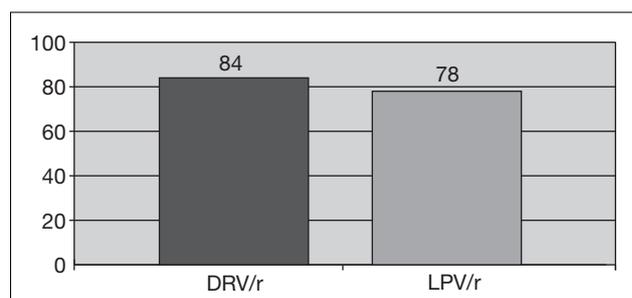


Figura 1. Proporción de pacientes con carga viral < 50 copias/ml a las 48 semanas. DRV/r: darunavir/ritonavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir.

TABLA 1. Características generales de los pacientes

Característica	DRV/r (n = 343)	LPV/r (n = 346)
Edad media (DE)	36 (9)	35 (9)
Varones, n (%)	239 (70)	241 (70)
Raza, %		
Caucásica	40	44
Negra	23	21
Hispanos	23	22
CV media HIV-1 ARN, copias/ml (rango)	70.800 (835-5.580.000)	62.100 (667-4.580.000)
VIH-1 ARN ≥ 100.000 copias/ml, %	36	36
Mediana CD4+, células/μl (rango)	228 (4-750)	218 (2-714)
CD4+ < 200 células/μl	40	41
Coinfección por hepatitis B o C, n (%)	43 (13)	48 (14)

CV: carga viral; DE: desviación estándar; DRV/r: darunavir/ritonavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

bajos) (tabla 2). En concreto, los pacientes que presentaban una CV > 100.000 copias/ml, a las 48 semanas los asignados a DRV/r respondieron mejor (CV < 50 copias/ml; el 79 frente al 67%; $p < 0,05$). Se observó también una tendencia no significativa favorable a DRV/r en cuanto a la respuesta virológica a las 48 semanas entre los pacientes que presentaban CD4 basales < 50 y < 200 CD4 (tabla 2).

Al analizarse la respuesta a LPV/r, se observaron diferencias entre los pacientes que recibieron LPV/r en dosis qd frente a bid. Estos análisis poseen menor valor al tratarse de una dosis no asignada aleatoriamente. Los pacientes en LPV/r qd respondieron peor, con una respuesta virológica a las 48 semanas del 71%, frente al 81% en los que tomaron LPV/r bid.

Otro análisis llevado a cabo es el TLOVR (Time to Loss Of Virologic Response), en el que se analiza mediante intención de tratamiento, además de la presencia de control viral, el mantenimiento del tratamiento asignado en el momento de la aleatorización. Mediante análisis TLOVR no se observaron diferencias significativas entre las 2 ramas de tratamiento, en el análisis < 50 copias/ml: DRV/r, 34 pacientes (10%) frente a LPV/RTV, 49 (14%).

Estudio farmacocinético

Se obtuvieron muestras para valores plasmáticos valle de DRV en 335 pacientes. Los valores se encontraban muy por encima de la EC_{50} , que se ha estimado en 55 ng/ml, siendo la mediana de aproximadamente 5.000 ng/ml. En 9 pacientes se llevó a cabo un estudio farmacocinético de 24 h, pudiéndose comprobar que los valores permanecían por encima de ese nivel durante todo el tiempo, pudiendo garantizar seguridad para la dosis estudiada de 800/100 mg qd.

TABLA 2. Proporción de pacientes con respuesta virológica (carga viral indetectable a las 48 semanas) en función de la carga viral y los CD4 iniciales

Efectos adversos grados 2-4 presentes en > 2% de los pacientes (%)	DRV/r (n=343)	LPV/r (n=346)
Gastrointestinales	7	14
Diarrea ^a	4	10
Náuseas	2	3
Exantema ^b	3	1
ALT	8	10
AST	9	9
Hiperglucemia	6	7
Amilasa	7	5
Lipasa	2	2
Colesterol total	13	23
cLDL	13	11
Triglicéridos	3	11

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DRV/r: darunavir/ritonavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir.

^a $p < 0,01$.

^b $p < 0,05$.

Resistencias al tratamiento

Se obtuvieron muestras para el análisis genotípico de resistencias en 10 pacientes del brazo DRV/r y en 18 pacientes de LPV/r. En estos pacientes existían muestras también obtenidas en el inicio del tratamiento. Sólo en 1 paciente, que recibía LPV/r, se identificaron nuevas mutaciones en el gen de la proteasa (*A71T* y *V77I*). Un paciente que tomaba DRV/r y 2 con LPV/r desarrollaron la mutación *M184V*.

Efectos adversos

Se observaron con más frecuencia efectos adversos en la rama de LPV/r que en la de DRV/r (tabla 2). Los efectos adversos de carácter digestivo, en especial la diarrea, fueron más frecuentes en los pacientes con LPV/r (el 10 frente al 4%; $p < 0,05$). Se observó exantema cutáneo, al menos moderado, en el 3% de los pacientes de DRV/r frente al 1% con LPV/r. La respuesta en cuanto a lípidos fue mejor en la rama de DRV/r, en especial en cuanto a la variación en los triglicéridos (aumento de un 3% con DRV/r, sin superar de media los 150 ng/ml, frente al 11% con LPV/r). Se apreciaron aumentos grado 2-4 del colesterol total en menos pacientes con DRV/r (13%) que con LPV/r (23%) aunque ambas ramas no difirieron significativamente en cuanto al ratio colesterol total/HDL. No se observaron efectos adversos renales ni variación significativa del aclaramiento de creatinina en ninguna de las ramas.

La proporción de pacientes que tuvo que suspender el tratamiento por cualquier razón fue más alta en los asignados a LPV/r (el 16 frente al 12%). Por razones de incompleto control viral y por efectos adversos fue < 1 y 3% en DRV/r, frente al 2 y 7%, respectivamente, en los de LPV/r.

Discusión

Los resultados de este estudio sugieren que DRV/r podría ser una opción a considerar en el tratamiento de primera línea, habida cuenta que presenta criterios de no inferioridad en cuanto a la eficacia con respecto a LPV/r. Incluso muestra superioridad en circunstancias de peor pronóstico, como CV altas y CD4 bajos. Ofrece además la ventaja añadida de poderse administrar qd, indicación que en la actualidad sólo se encuentra aprobada dentro de los IP para el atazanavir/r. Por otra parte, se muestra superior en cuanto a los efectos adversos, en particular de tipo gastrointestinal, y ofrece un mejor perfil lipídico en cuanto a elevación de triglicéridos. Considerando que estamos valorando comenzar un tratamiento crónico, debemos plantearnos a la hora de decidir —aparte de la eficacia de las diferentes opciones— los beneficios de una pauta QD con una alta barrera genética, buena tolerabilidad, seguridad y fácil rescatabilidad posterior debido a un perfil de resistencias muy favorable. En este sentido, DRV/r podría tener un papel en los pacientes *naïve*. La dosificación de LPV/r qd o bid también hace difícil el análisis del estudio, porque los pacientes que lo recibieron qd presentaron una peor respuesta virológica que los que lo tomaron bid (el 81 frente al 71%). Por otra parte, esta distribución de la dosis no fue aleatoria. La respuesta diferente de LPV/r en función de la dosificación se ha observado en otros estudios. Por ejemplo, en el estudio ACTG 5073⁸ la respuesta fue inferior en los pacientes que recibieron LPV/r qd frente a bid, en el subgrupo de pacientes con CV altas (>

100.000 copias/ml). En los estudios en los que se ha utilizado LPV/r bid no se han observado diferencias en el grado de respuesta entre pacientes con CV altas o bajas, como en el estudio KLEAN⁹ o el M98-863¹⁰.

DRV/r presenta escasos efectos adversos, la proporción de pacientes que hubieron de suspender el tratamiento por efectos adversos fue del 3%. La mayoría de ellos fue de carácter gastrointestinal y de menor intensidad que los que presentaron los pacientes de LPV/r. El perfil lipídico del DRV/r es en general mejor que el de LPV/r, como lo muestra el hecho de que un 13% de los pacientes presentó elevaciones grados 2-4 de colesterol total, frente al 23% de los de LPV/r. La respuesta de triglicéridos también fue mejor, como muestra el hecho de que sólo un 3% presentó elevaciones significativas, frente al 11% de LPV/r. Esto se puede deber al uso de una dosis más baja de RTV, como se ha demostrado con otros IP con dosis reducidas de fosamprenavir a dosis de 1.400/100 qd¹¹ y con ATV sin RTV⁴.

En conclusión, DRV/r qd puede ser una opción en el tratamiento antirretroviral de primera línea al mostrarse no inferior al tratamiento estándar con LPV/r, con la ventaja añadida de su administración qd con una dosis reducida de RTV, y podría ser de elección en pacientes con CV elevadas y CD4 bajos.

Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voromin E, Van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*. 2008;22:1389-97.
2. Hoetelmans RM, Reijers MH, Weverling GJ, Ten Kate RW, Wit FW, Mulder JW, et al. The effect of plasma drug concentrations on HIV-1 clearance rate during quadruple drug therapy. *AIDS*. 1998;12:111-5.
3. Sekar V, Abeele CV, Vaelen BV, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses of once-daily darunavir in the ARTEMIS study. 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. New Orleans, LA, USA; April 7-9 2008.
4. Malan N, Krantz E, Neal D, Kastango K, Frederick D, Mathew M. Efficacy and safety of atazanavir with and without ritonavir in antiretroviral-naive subjects. BMS089: 48-week results. Proceedings of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, Colorado, February 2006.
5. Smith KY, Weinberg WG, DeJesus E, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther*. 2008;5:5.
6. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Updated January 29, 2008. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>
7. Madruga J, Berger D, McMurchie M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;370:49-58.
8. Mildvan D, Tierney C, Gross R, et al, and the ACTG A5073 Study Team. Randomized comparison in treatment-naive patients of once-daily vs twice-daily lopinavir/ritonavir-based ART and comparison of once-daily self-administered vs directly observed therapy. En: Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, California, February 25-28, 2007 (abstract 138).
9. Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;368:476-82.
10. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir/ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002;346:2039-46.
11. Shelton MJ, Wire MB, Lou Y, Adamkiewicz B, Min SS. Pharmacokinetic and Safety Evaluation of High-Dose Combinations of Fosamprenavir and Ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:928-34.