

Efectos secundarios asociados al tratamiento con maraviroc y otros antagonistas de CCR5. Impacto potencial del bloqueo del receptor CCR5

José R. Arribas López

Consulta de Medicina Interna II (Unidad VIH). Hospital La Paz. Madrid. España.

Maraviroc es el primer inhibidor de los correceptores CCR5 comercializado como antirretroviral. Los estudios preclínicos y los ensayos de fase 3 han demostrado que su perfil de seguridad es muy favorable. No se ha identificado un efecto adverso característico de maraviroc. En contraste con aplaviroc, cuyo desarrollo clínico fue interrumpido por hepatotoxicidad grave, no se ha demostrado un incremento de toxicidad hepática en pacientes tratados con maraviroc incluso si están coinfectados por virus hepatotropos. Tampoco se ha evidenciado un incremento en la incidencia de neoplasias o infecciones graves en pacientes tratados con maraviroc. En un estudio de pacientes *naïve*, maraviroc causó cambios no significativos en colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos.

Aunque los correceptores CCR5 desempeñan un papel en la respuesta inmunitaria del organismo, no se ha demostrado que los individuos homocigotos para su delección (mutación delta-32) tengan un riesgo incrementado de infecciones graves, con la posible excepción de la encefalitis por el virus del Nilo occidental. Sin embargo, es necesario un seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con maraviroc para poder descartar una susceptibilidad incrementada a infecciones o neoplasias.

Palabras clave: Maraviroc. CCR5. VIH. Efectos adversos

Secondary effects of treatment with maraviroc and other CCR5 antagonists. Potential impact of the CCR5 blocker

Maraviroc is the first inhibitor of CCR5 co-receptors to be marketed as an antiretroviral. The pre-clinical studies and phase III trials have shown that it has a very favourable safety profile. No characteristic adverse effect of maraviroc has been identified. Unlike with aplaviroc, where its clinical development was stopped due to serious

hepatotoxicity, no increase in liver toxicity has been demonstrated in patients treated with maraviroc even if they are co-infected by hepatotropic virus. Nor was there any evidence of an increase in the incidence of neoplasms or serious infections in patients treated with maraviroc. In a study on naïve patients, maraviroc produced non-significant changes in total cholesterol, LDL, HDL and triglycerides.

Although CCR5 co-receptors play a role in the immune response of the body, it has not been shown whether individuals homozygote for its deletion (delta-32 mutation) have an increased risk of serious infections, with the possible exception of encephalitis due to the West Nile virus. However, long-term follow up is required on patients treated with to be able to rule out any increased susceptibility to infections or neoplasms.

Key words: Maraviroc. CCR5. HIV. Adverse effects.

Perfil de seguridad de maraviroc en el desarrollo preclínico

Maraviroc es el primer antirretroviral comercializado cuya diana terapéutica no es una estructura del VIH, sino un receptor del hospedador, el correceptor CCR5. Al tratarse de un receptor fisiológico implicado en la respuesta inmunitaria es de una importancia crítica caracterizar de forma detallada el perfil de seguridad de maraviroc.

En este artículo se revisa el perfil de seguridad de maraviroc. En primer lugar se detallarán los resultados de seguridad de este fármaco en los diferentes ensayos clínicos en los que ha sido utilizado. Después se discutirán las posibles consecuencias de la inhibición prolongada de los correceptores CCR5.

El único dato discordante con lo observado durante el desarrollo clínico es que en los ensayos con voluntarios sanos se observaron casos de hipotensión postural sintomática con una mayor frecuencia cuando se administró maraviroc a dosis más altas que la dosis recomendada, que con placebo. Sin embargo, cuando se administró maraviroc a la dosis recomendada en pacientes infectados por el VIH-1 en los ensayos en fase 3 se observó que la tasa de hipotensión postural era similar a la observada con placebo (aproximadamente el 0,5%)¹.

Correspondencia: Dr. J.R. Arribas López.
Consulta de Medicina Interna II (Unidad VIH). Hospital La Paz.
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: jrarribas.hulp@salud.madrid.org

Perfil de seguridad de maraviroc en los estudios MOTIVATE (terapia de rescate en pacientes infectados por el VIH CCR5-trópico)

Los estudios MOTIVATE²⁻⁴ han evaluado la eficacia y seguridad del maraviroc para el tratamiento de rescate de pacientes infectados por el VIH CCR5-trópico que es resistente a múltiples antirretrovirales. En los estudios MOTIVATE los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:2:2 a recibir, además de una terapia de base optimizada, placebo, maraviroc una vez al día o maraviroc 2 veces al día. La dosis de maraviroc fue de 150 mg si el paciente recibía concomitantemente un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (exceptuando tipranavir/ritonavir) o 300 mg si el paciente no recibía inhibidores de la proteasa. La exposición temporal global a maraviroc fue más prolongada que a placebo; sin embargo, este hecho no se tiene en cuenta a la hora de comparar la incidencia de efectos adversos en los grupos de placebo y de maraviroc.

El análisis de seguridad de los estudios MOTIVATE combinados⁴ muestra que, a pesar de una exposición más prolongada a tratamiento de estudio en los grupos de pacientes que recibieron maraviroc, no hubo diferencias en cuanto a incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento (tabla 1). La tasa de interrupciones por efectos adversos fue similar en los grupos de maraviroc y en el de placebo. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a incidencia de efectos adversos grados 3 o 4 ni en cuanto a episodios de categoría C. La incidencia de neoplasias, relacionadas o no con el VIH, también fue similar entre los grupos.

En los estudios MOTIVATE el porcentaje de efectos adversos que ocurrieron en más del 5% de los pacientes en cualquier grupo no mostró tampoco diferencias relevantes entre grupos (fig. 1). En cuanto a las alteraciones de las pruebas de laboratorio (incluyendo grados 3 y 4) no hubo

diferencias significativas entre el grupo que recibió placebo y los grupos que recibieron maraviroc.

Maraviroc no ha mostrado en los ensayos clínicos MOTIVATE ningún resultado que indique un aumento en la incidencia de hepatotoxicidad. Este dato es muy importante porque el desarrollo clínico de aplaviroc, otro inhibidor de los correceptores CCR5, tuvo que ser interrumpido prematuramente debido a la asociación idiosincrásica entre el aplaviroc y la toxicidad hepática grave⁵. En una revisión combinada de todos los estudios realizados durante el desarrollo clínico de maraviroc que ha analizado la seguridad hepática⁶, se ha encontrado que durante las fase 1/2a se comunicaron casos esporádicos de elevaciones de enzimas hepáticas que no tuvieron relación con la dosis de maraviroc y que no se asociaron con hiperbilirrubinemia. En los estudios de 48 semanas de fase 2b/3 no se encontró un aumento de la incidencia de alteraciones hepáticas graves en los grupos tratados con maraviroc, incluidos los pacientes coinfectados por virus de la hepatitis B y/o C (tabla 2). En los estudios MOTIVATE la tasa de discontinuaciones de la terapia de estudio debidas a efectos adversos hepáticos fue del 1,4% en los grupos de maraviroc y del 1,4% en el grupo de placebo.

Otro aspecto sobre la toxicidad de los inhibidores de los correceptores de CCR5 que ha recibido mucha atención es la posible relación de estos fármacos con un incremento en el riesgo de desarrollar neoplasias. En un ensayo clínico de vicriviroc⁷, otro inhibidor de los correceptores CCR5, hubo una desproporción entre el número de neoplasias que ocurrieron en 6 de los 90 pacientes tratados con vicriviroc y en 2 de los 28 pacientes tratados con placebo. Estos datos no son ni mucho menos concluyentes sobre la existencia de una relación causal, pero han hecho que el escrutinio sobre una posible relación entre inhibición de CCR5 y riesgo de cáncer se haya intensificado. Por este motivo, es importante destacar que en los estudios MOTIVATE la incidencia de neoplasias fue similar en el grupo tratado con placebo y en los grupos tratados con maraviroc.

TABLA 1. Análisis de seguridad combinado de los estudios MOTIVATE-1 y MOTIVATE-2 no ajustado a la duración de la exposición. Incluye a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación de estudio

Cualquier relación causal y gravedad	Placebo + TBO (n = 209)	MVC una vez al día + TBO (n = 414)	MVC dos veces al día + TBO (n = 426)
Exposición total al tratamiento de estudio, pacientes-años	111	300	309
Efectos adversos tras el tratamiento, n (%)	177 (84,7)	375 (90,6)	393 (92,3)
Interrupciones debidas a efectos adversos, n (%)	11 (5,3)	24 (5,8)	21 (4,9)
Pacientes con efectos adversos graves, n (%)	35 (16,7)	62 (14,9)	72 (16,9)
Pacientes con efectos adversos de grado 3, n (%)	46 (22,0)	84 (20,3)	104 (24,4)
Pacientes con efectos adversos de grado 4, n (%)	16 (7,7)	37 (8,9)	45 (10,6)
Eventos de categoría C, n (%)	16 (7,7)	29 (7,0)	23 (5,4)
Neoplasias de categoría C, n (%)	5 (2,4)	3 (0,7)	4 (0,9)
Neoplasias no relacionadas con el VIH, n (%)	11 (5,3)	12 (2,9)	19 (4,5)
Muertes, n (%)	2 (1,0)	6 (1,4)	9 (2,1)

MVC: maraviroc; TBO: tratamiento de base optimizado.

Figura 1. Porcentaje de efectos adversos que ocurrieron en más del 5% de los pacientes en cualquier grupo de los estudios MOTIVATE. No ajustado por la duración de la exposición al tratamiento. IR superior: infección respiratoria del tracto respiratorio superior; RSI: reacción en el sitio de inoculación; TBO: tratamiento de base optimizado.

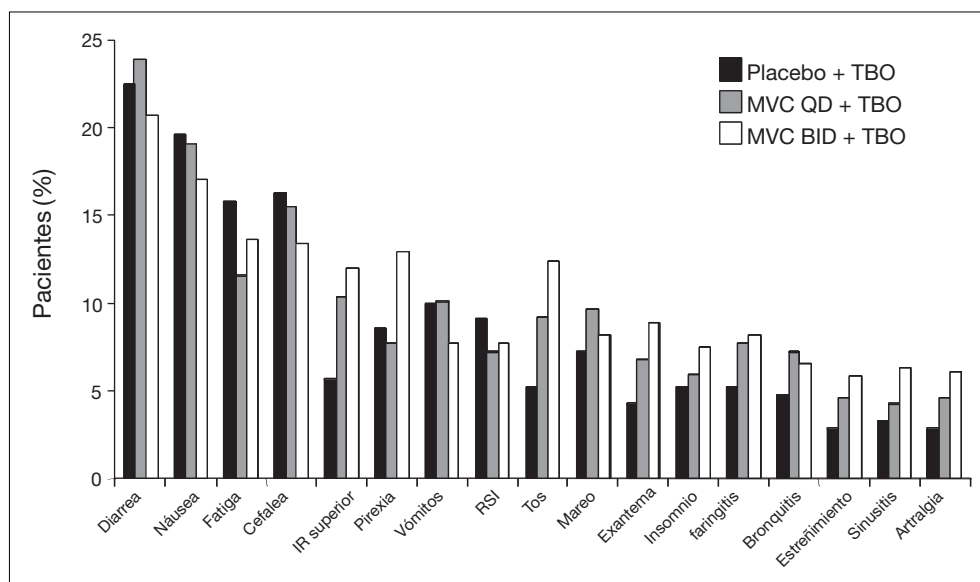


TABLA 2. Alteraciones máximas de GPT (grados 3 o 4; sin tener en cuenta las alteraciones en el momento basal) en pacientes experimentados con tratamiento antirretroviral coinfectados por virus hepatotropos (estudios MOTIVATE. Semana 24)

	Maraviroc + TBO (n = 487)	TBO solo (n = 271)
Pacientes con ARN del VHC detectable	6,2%	7,4%
Pacientes coinfectados por el VHC con alteraciones de GPT	2/30 (6,7%)	1/20 (5%)
Pacientes con antígenos de superficie de hepatitis B positivo	6,4%	8,1%
Pacientes coinfectados por el VHB con alteraciones de GPT	1/31 (3,2%)	2/22 (9,1%)

TBO: tratamiento de base optimizado.

Perfil de seguridad de maraviroc en el estudio MERIT (tratamiento antirretroviral de pacientes *naive* infectados por el VIH CCR5-trópico)

El estudio MERIT[®] ha comparado la eficacia y la seguridad de maraviroc con las de efavirenz para el tratamiento de rescate de pacientes *naive* infectados por el VIH CCR5-trópico. En el estudio MERIT todos los pacientes recibieron además zidovudina y lamivudina coformulados. La dosis de maraviroc fue de 300 mg 2 veces al día. El estudio contaba con un grupo de tratamiento adicional que recibió maraviroc 300 mg una vez al día. Sin embargo, el comité de seguridad del ensayo decidió interrumpir prematuramente el grupo de tratamiento con maraviroc una vez al día debido a un incremento en el número de pacientes con fracasos virológicos.

En el estudio MERIT hubo más discontinuaciones por efectos adversos en el grupo tratado con efavirenz (13,6%) que en el grupo tratado con maraviroc (4,2%). Esta desproporción se debió fundamentalmente a una mayor incidencia de efectos adversos en el sistema nervioso central en los pacientes tratados con efavirenz. Otro tipo de efectos adversos (gastrointestinales, etc.) apareció en ambos grupos de forma similar. Un

aspecto muy importante del estudio MERIT es que no se detectó una incidencia aumentada de infecciones de neoplasias en los pacientes tratados con maraviroc (tabla 3).

En cuanto al perfil lipídico resulta muy interesante que en el estudio MERIT los pacientes tratados con maraviroc no experimentaron aumentos significativos del colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ni de triglicéridos (fig. 2). Estos datos contrastan con los encontrados en pacientes tratados con efavirenz que experimentaron incrementos moderados de todas las fracciones lipídicas.

Impacto potencial del bloqueo del receptor CCR5

Los individuos homocigotos para la mutación delta-32 carecen de moléculas CCR5 en la superficie de la célula CD4+ y son resistentes a la infección por VIH CCR5-trópico⁹. Esta mutación ocurre en aproximadamente el 1% de los individuos de raza blanca. Aparentemente, los individuos con la mutación delta-32 tienen una función inmunitaria conservada y una esperanza de vida normal. Fue precisamente el descubrimiento de estos mutantes naturales lo que planteó la factibilidad del desarrollo de los

TABLA 3. Estudio MERIT: incidencia de eventos de categoría C

	EFV + CBV (n = 361)	MVC + CBV (n = 360)
Eventos de categoría C, n (%)	12 (3,3)	6 (1,7)
Infecciones, n (%)	8 (2,2)	5 (1,4)
Tuberculosis	8	1
Herpes simple	1	1
Neumonía lobular/infección del tracto respiratorio bajo	0	2
<i>Pneumocystis jirovecii pneumonia</i>	0	1
Malignidades, n (%)	4 (1,1)	1 (0,3)
Enfermedad de Hodgkin	2	0
NHL/linfoma difuso de células B	1	1
Sarcoma de Kaposi	1	0

CBV: combivir (zidovudina + lamivudina); EFV: efavirenz; MVC: maraviroc.

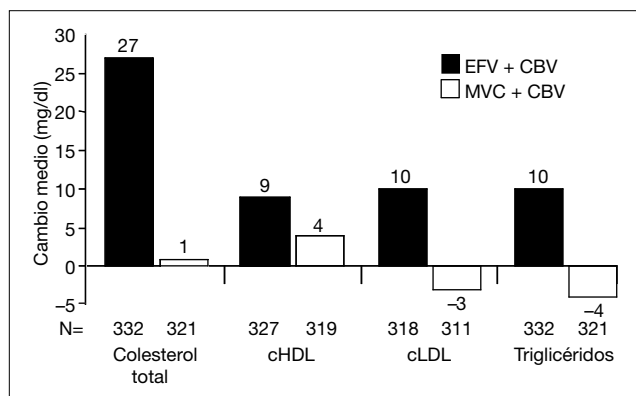


Figura 2. Estudio MERIT: cambio medio de los lípidos en ayunas. CBV: combivir (zidovudina + lamivudina); EFV: efavirenz; MVC: maraviroc.

híbridos de los correceptores CCR5 como fármacos frente al VIH. Se piensa que si la delección congénita no tiene consecuencias adversas para el individuo, tampoco las tendrá el bloqueo farmacológico del correceptor. Sin embargo, esta presunción puede resultar prematura. Es posible que el bloqueo farmacológico de un receptor que ha permanecido activo durante gran parte de la vida del individuo tenga consecuencias diferentes de la delección desde el nacimiento que pudiera ser compensada por mecanismos compensatorios fisiológicos.

Múltiples células implicadas en la defensa del organismo expresan CCR5, que es importante para la iniciación de la respuesta inmunitaria. El bloqueo de los correceptores CCR5 impide el tráfico de células efectoras hacia los lugares de inflamación, lo que podría tener consecuencias negativas en la respuesta del organismo frente a las infecciones.

Un metaanálisis¹⁰ ha revisado los estudios sobre asociación entre la mutación CCR5 delta-32 y diversas enfermedades. Este metaanálisis no encontró una evidencia consistente que indique un riesgo incrementado de susceptibilidad frente a la infección por el virus de la he-

patitis C o esclerosis múltiple entre individuos con la mutación delta-32. Recientemente se ha comunicado que la mutación delta-32 podría tener un papel relevante en la susceptibilidad a la infección grave por el virus de la encefalitis del Nilo occidental^{11,12}. Hasta el momento no se ha comunicado ningún caso de esta enfermedad en pacientes que reciben tratamiento con maraviroc.

Es importante resaltar que hasta el momento ningún dato de los ensayos clínicos de maraviroc indica que los pacientes tratados con este fármaco pudieran tener un incremento en la susceptibilidad a las infecciones o al desarrollo de neoplasias. Sin embargo, la prudencia aconseja que los pacientes tratados con maraviroc sean seguidos estrechamente y durante un período muy prolongado, para poder descartar con seguridad un incremento del riesgo a largo plazo frente a infecciones o neoplasias. Está próximo a comenzar el estudio POEM de seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con maraviroc (ClinicalTrials.gov; identificador: NCT00665561). El objetivo de este estudio es precisamente evaluar la seguridad a muy largo plazo de maraviroc.

En resumen, el desarrollo preclínico y clínico de maraviroc indica un perfil de seguridad muy bueno. A diferencia de otros antirretrovirales, no se ha podido identificar una toxicidad característica de este fármaco. Es de destacar el impacto lipídico neutro de maraviroc. A diferencia de otros inhibidores del CCR5, no hay ningún dato que indique un incremento en el riesgo de hepatotoxicidad o de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con maraviroc. Sin embargo, dado que el mecanismo de acción de maraviroc supone la inhibición de un receptor fisiológico, es preciso un seguimiento más prolongado de los pacientes antes de poder confirmar su seguridad a largo plazo.

Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado haber recibido pagos de Pfizer como investigador, asesor y conferenciante.

Bibliografía

1. Celsentri®. Ficha técnica.
2. Lalezari J, Goodrich J, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of maraviroc in antiretroviral-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 48-week results of MOTIVATE 1 [abstract H-718a]. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007.
3. Fätkenheuer G, Konourina I, Nelson M, et al. Efficacy and safety of maraviroc (MVC) plus optimized background therapy (OBT) in viraemic, antiretroviral treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic (R5) HIV-1 in Europe, Australia and North America (MOTIVATE 2): 48-week results [abstract PS3/5]. 11th European AIDS Conference/EACS. Madrid, 2007.
4. 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 (CROI). Boston, February 3-6, 2008 [abstract 792].
5. Nichols WG, Steel HM, Bonny T, Adkison K, Curtis L, Millard J, et al. Hepatotoxicity observed in clinical trials of aplaviroc (GW873140). Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:858-65.
6. Hoepelman IM, Ayoub A, Heera J, et al. The incidence of severe liver enzyme abnormalities and hepatic adverse events in the Maraviroc Clinical Development Programme. 11th European AIDS Conference (EACS). Madrid, Spain. October 24-27, 2007.
7. Gulick RM, Su Z, Flexner C, Hughes MD, Skolnik PR, Wilkin TJ, et al; AIDS Clinical Trials Group 5211 Team. Phase 2 study of the safety and efficacy of vicriviroc, a CCR5 inhibitor, in HIV-1-infected, treatment-experienced patients: AIDS clinical trials group 5211. J Infect Dis. 2007;196:304-12.
8. Saag M, Ive P, Heera J, Tawadrous M, DeJesus E, Clumeck N, et al. A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc versus efavirenz, both in combination with Combivir (zi-

- dovudine [ZDV]/lamivudine [3TC]), for the treatment of antiretroviral naive patients infected with R5 HIV-1: week 48 results of the MERIT study. Fourth International AIDS Society Conference on HIV Treatment and Pathogenesis, Sydney [abstract WESS104, 2007].
9. Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*. 1996;86:367-77.
 10. Wheeler J, McHale M, Jackson V, Penny M. Assessing theoretical risk and benefit suggested by genetic association studies of CCR5: experience in a drug development programme for maraviroc. *Antivir Ther*. 2007;12:233-45.
 11. Lim JK, Louie CY, Glaser C, Jean C, Johnson B, Johnson H, et al. Genetic deficiency of chemokine receptor CCR5 is a strong risk factor for symptomatic West Nile virus infection: a meta-analysis of 4 cohorts in the US epidemic. *J Infect Dis*. 2008;197:262-5.
 12. Kindberg E, Mickien A, Ax C, et al. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with tickborne encephalitis. *J Infect Dis*. 2008;197:266-9.