

Comparación de lopinavir/ritonavir más abacavir y lamivudina versus lopinavir/ritonavir en monoterapia para la recuperación de la lipoatrofia en pacientes infectados por VIH con supresión virológica mantenida en tratamiento con zidovudina/lamivudina /abacavir. GESIDA-6008 Estudio KRETA

Bernardino J(1), Pulido F(2), Martinez E(3), Arrizabalaga J(4), Domingo P(5), Portilla J(6), Ocampo A(7), Muñoz J(8), Torres, R(9), Arribas JR(1) on behalf of GESIDA-6008-KRETA Study Group

(1)Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid. (2)Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. (3)Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer, University of Barcelona. (4)Hospital Donostia, San Sebastián. (5)Hospital de la Santa Creu i San Pau, University of Barcelona. (6)Hospital General de Alicante, Alicante. (7)Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Pontevedra. (8)Hospital de Basurto, Bilbao. (9)Hospital Severo Ochoa, Leganes.

Introducción

La prevalencia de lipoatrofia varía de un 50% en cohortes antiguas a un 25% en estudios más recientes^(1,2). Los análogos de timidina (d4T y AZT) se han asociado claramente con el desarrollo de lipoatrofia⁽³⁾. La retirada de estos fármacos es, hasta la fecha, la única estrategia, basada en un cambio antiretroviral, probada para el tratamiento de la lipoatrofia⁽⁴⁻⁶⁾. Ensayos clínicos de estrategias libres de análogos han demostrado incrementos similares de grasa en extremidades pero con un perfil lipídico desfavorable⁽⁷⁾. Hasta la fecha hay cuatro estudios, en diferentes escenarios, que sugieren un posible beneficio de la monoterapia con inhibidores de la proteasa en la recuperación de grasa en extremidades⁽⁸⁻¹¹⁾.

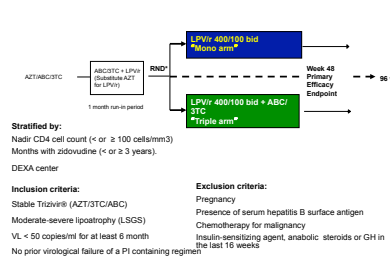
Hipótesis y Objetivo

El cambio de un régimen con AZT/3TC/ABC a monoterapia con LPV/r pudiera resultar en una mayor ganancia de grasa en extremidades que un tratamiento con ABC/3TC + LPV/r en pacientes infectados por VIH virológicamente suprimidos y con presencia de lipoatrofia moderada-severa.

Objetivo primario: El cambio en valor absoluto de grasa en extremidades medida por DEXA en la semana 48.

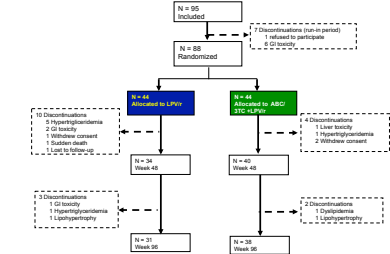
Pacientes y Métodos

KRETA study design



Ensayo clínico aleatorizado, abierto de 96 semanas de duración en pacientes con lipoatrofia moderada severa
Se definió lipoatrofia moderada severa como una puntuación 2-3 de la escala LSGS en al menos dos localizaciones
Visitas: Basal y a la semana, 4, 12, 24, 36, 48, 72 y 96
Se realizaron DEXAs en el momento basal y a la semana 48 y 96
Variable principal: Cambio absoluto de grasa en extremidades a la semana 48

Subject disposition



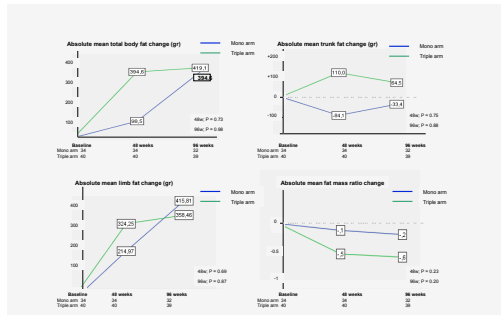
Resultados

Características generales

	Mono arm N = 44	Triple arm N = 44	Total N = 88	P value
Age [years (IQR)]	44.7 (41.5-52)	45 (42.1-50.8)	44.8 (41.8-51.1)	NS
Male sex (No. (%))	28 (59.1)	33 (75)	59 (67)	NS
Mode of HIV transmission (No. (%))				
Men sex with men	8 (18.2)	17 (38.6)	25 (28.4)	0.03
Heterosexual	22 (50)	14 (31.8)	36 (40.9)	0.08
IDU	11 (25)	15 (34)	26 (29.5)	NS
Other	3 (6.8)	2 (4.5)	5 (5.7)	NS
Duration HIV infection [years (range)]	11 (8.7-13.7)	11.8 (10.5-16.7)	11.4 (9.3-15)	0.09
CDC category AIDS (No. (%))	26 (59.1)	20 (45.5)	46 (52.3)	NS
HCV + Antibody (No. (%))	16 (36.4)	22 (50)	38 (43.2)	NS
Nadir CD4+ [cells/μL (range)]	189 (40-288)	233 (128-285)	222 (104-291)	NS
Total CD4+ [cells/μL (range)]	675 (512-885)	766 (543-1002)	697 (524-946)	NS
Median time on Zidovudine [years (IQR)]	6.7 (5.2-7.9)	8.5 (6.4-11.3)	7.4 (5.4-9.2)	0.003
Median time on thymidine analogues [years (IQR)]	7.9 (5.5-10.3)	10.5 (7.7-11.7)	9.4 (6.3-11)	0.006
Body mass index [kg/m ² (IQR)]	24 (20.9-25.8)	23.3 (21.25)	23.5 (21.25)	NS
Waist circumference [cm (range)]	83.5 (75.9-91.3)	86 (80.51)	85 (78.91-91.5)	NS
Hip circumference [cm (range)]	91 (87.95-91.5)	89.5 (86.96)	90 (86.96)	NS
Total body fat [kg (IQR)]	12.9 (9.9-15.5)	9.8 (7.4-15.4)	11.6 (8-15.7)	NS
Trunk fat [kg (IQR)]	8.5 (5.9-11.1)	8.2 (5.1-10.8)	8.4 (5.4-10.8)	NS
Limb fat [kg (IQR)]	2.5 (1.5-3.3)	2.5 (1.6-3.8)	2.5 (1.7-4.2)	NS
Fat mass ratio [median (IQR)]	1.9 (1.4-2.9)	2.1 (1.6-3.1)	2.0 (1.5-3.1)	NS
Total Cholesterol [mg/dL (IQR)]	247.5 (195-268)	214.2 (179.5-224)	224 (187-268)	0.075
HDL-Cholesterol [mg/dL (IQR)]	43.8 (38-58.5)	40 (36-49.5)	41.5 (37-53)	NS
LDL-Cholesterol [mg/dL (IQR)]	136 (98-167)	112 (86-142)	120 (94-160)	NS
Triglycerides [mg/dL (IQR)]	270 (156-398)	246 (134-342)	254 (151-378)	NS
Total HDL-Cholesterol ratio [median (IQR)]	5.3 (4.1-8.7)	5.2 (3.8-8.3)	5.2 (3.9-8.5)	NS

Cambio absoluto y porcentual de grasa total, tronco y extremidades

	Mean (SD) change over 48 weeks	Mean (SD) change over 96 weeks	P value
Total fat (gr)	88.5 (381.4)	394 (424.3)	0.73
Limb fat (gr)	215 (116.1)	416 (167.0)	0.69
Trunk fat (gr)	-84 (273.7)	-33 (279.2)	0.75
Fat mass ratio †	-1 (0.5)	-0.2 (0.5)	0.23
Total fat (%)	9.7 (8.7)	12 (5.3)	0.97
Limb fat (%)	10 (6.4)	15 (6.7)	0.25
Trunk fat (%)	13.7 (9.7)	13.6 (9.4)	0.79
Fat mass ratio	-1.7 (0.3)	-2.7 (0.4)	0.72



DISCUSIÓN

Con el cambio de los análogos de timidina por tenofovir o abacavir se obtiene un aumento medio de grasa en extremidades entre 300-480 gr a las 48 semanas^(4,5). Los estudios con inhibidores de proteasa en monoterapia en estrategias de simplificación obtienen un incremento de grasa en extremidades entre 160-340 gr a 48 semanas^(10,12). Aunque los incrementos de grasa en extremidades obtenidos en este estudio son concordantes con los estudios previos la falta de diferencias estadísticamente significativas entre las dos ramas del estudio podría explicarse por las siguientes características:

- Una mediana de grasa en extremidades basal extremadamente baja en comparación a otros estudios.
- Exposición previa a análogos de timidina muy prolongada.

Referencias

1. Carr A, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *Aids* 1999; 12: 151-58. 2. Guyen A, et al. Lipodystrophy and weight changes: data from the Swiss HIV Cohort Study. 2000-2006. *Hiv Med* 2008; 9: 142-150. 3. Mallat SA. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *Aids* 14: 1305-1314. 4. Moyle C, et al. A randomized comparative trial of didanosine or zalcitabine as replacement for zidovudine in patients with lipodystrophy. *Aids* 2002; 16: 2044-2050. 5. Palmer M, et al. A randomized comparative trial of continuous zidovudine/lamivudine or replacement with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in efavirenz-treated HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 562-568. 6. European AIDS Collaborative Working Group. <http://www.eacwg.org/>. 7. Rabau P, et al. Perinatal and visceral fat changes following a treatment switch to a non-thymidine analogue or a nucleoside-sparing regimen in HIV-infected subjects with peripheral lipodystrophy: results of ACTG A5110. *Antimicrob Chemother* 2009; 63: 998-1005. 8. Kralj S, et al. Fat tissue distribution changes in HIV-infected patients treated with lopinavir/ritonavir. Results of the MONARCH trial. *Curr HIV Res* 2011; 9: 31-38. 9. Cameron DW, et al. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. *J Infect Dis* 2005; 192: 238-245. 10. Niaman MA, et al. Fat tissue distribution changes in HIV-infected patients with viral suppression treated with didanosine/tenofovir (DRV) monotherapy versus 2 NRTI + DRV in the MONO-ANRS 136 Randomized Trial. Results at 48 weeks. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 16-19, 2010, San Francisco. # 721. 11. Guarello G, et al. Impact of Switching to Didanosine/Ritonavir Monotherapy vs. Triple Therapy on Body Fat Redistribution and Bone Mass in Virologically Suppressed HIV-Infected Adults: The MONARCH2 randomized controlled trial. 13th European AIDS Conference EACS, Bergamo, Serbia, October 2011 [PEP54]. 12. Maynard JL, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy versus current treatment continuation for maintenance therapy of HIV-1 infection: the KALEIDOS trial. *J Antimicrob Chemother* 2010; 64: 2440-2444.

Agradecimientos

Especial a todos los pacientes que participaron en el estudio GESIDA-6008-KRETA. El presente estudio ha sido financiado por laboratorios Abbott. A Herminia Esteban de la fundación SEIMC-GESIDA en representación de todo el centro coordinador.

Conclusion

En pacientes lipoatróficos tratados con zidovudina/lamivudina/abacavir, el cambio a un régimen de Lopinavir/ritonavir en monoterapia frente a un régimen de lopinavir/ritonavir + abacavir/lamivudina no obtuvo beneficios significativos en cuanto a recuperación de grasa en extremidades.