

Reversibilidad de la toxicidad neuropsiquiátrica asociada con el uso de DTG/3TC/ABC tras el cambio a ELV/COBI/FTC/TAF: Ensayo Clínico Randomizado - DREAM (GESIDA 9016)*

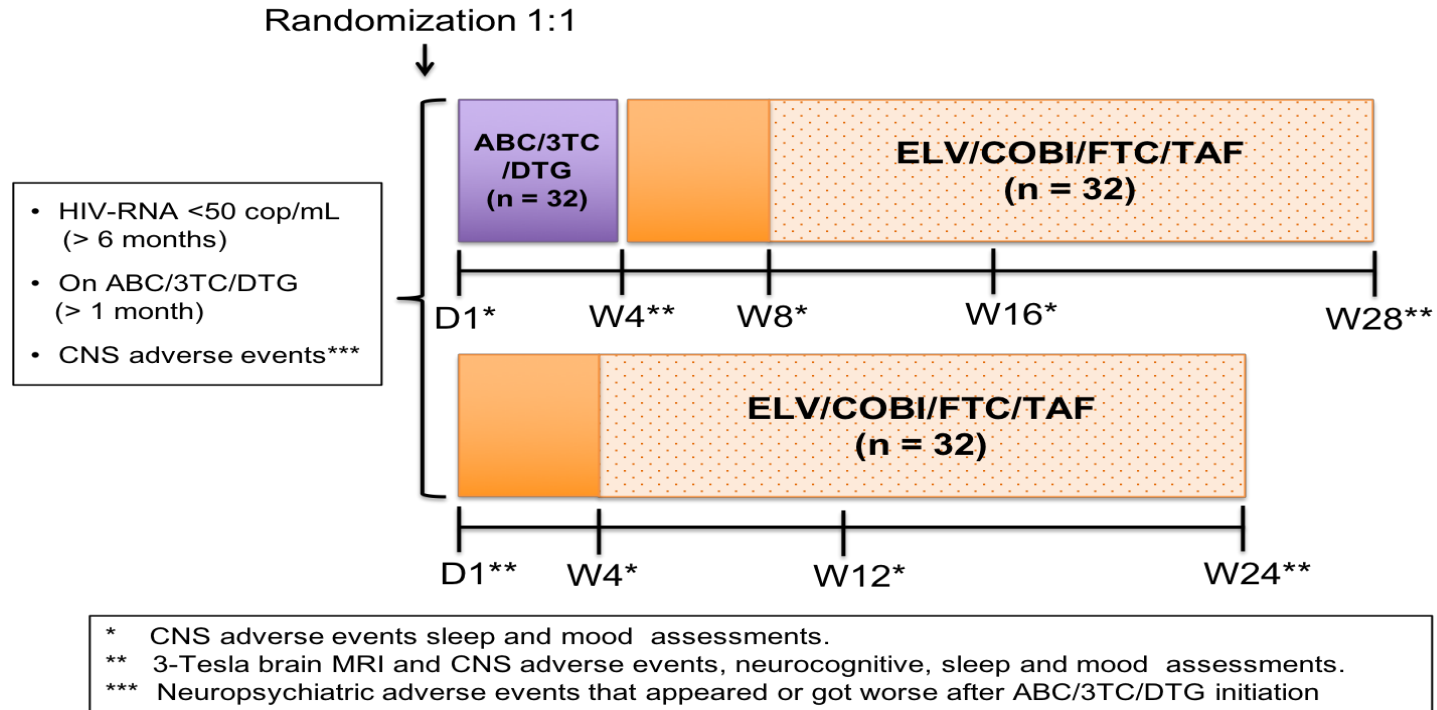
Ignacio Pérez Valero¹, Alfonso Cabello², Pablo Ryan³, Sara De La Fuente-Moral⁴, Ignacio Santos⁵, Maria Jesus Vivancos⁶, Miguel Gorgolas², Guillermo Cuevas³, Alberto Diaz De Santiago⁴, Itsaso Losantos⁷, Guadalupe Rua¹, Maria Yllescas⁷, Alicia Gonzalez¹.

1. Hospital Universitario La Paz, Madrid, 2. Fundación Jiménez Díaz, Madrid, 3. Hospital Infanta Leonor, Madrid, 4. Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, 5. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, 6. Hospital Ramón y Cajal, Madrid, 7. Fundación SEIMC-GESIDA, Madrid

* El ensayo clínico DREAM es un ISR financiado por Gilead Sciences (IN-ES-292-2119)

DISEÑO

Ensayo clínico abierto, randomizado y multicéntrico, para evaluar la reversibilidad de los EA neuropsiquiátricos tras la discontinuación de ABC/3TC/DTG.



- **Objetivo principal:** Comparar en semana 4 los cambios en el índice DREAN de efectos adversos neuropsiquiátricos y en los cuestionarios HADs y PSQI entre los pacientes que mantuvieron tratamiento con ABC/3TC/DTG y los que cambiaron a ELV/COBI/FTC/TAF
- **Objetivo secundario:** Comparar a las 4 semanas tras el cambio a ELV/COBI/FTC/TAF en ambos brazos del estudio los cambios en el índice DREAM de efectos adversos neuropsiquiátricos y en los cuestionarios HADs y PSQI.

METODOLOGIA: Cuestionarios

- **Efectos adversos neuropsiquiátricos (DREAM score):** Score adaptado del utilizado para evaluar la neurotoxicidad de efavirenz, compuesto por 11 EA neuropsiquiátricos: cefalea, sueños anormales, insomnio, mareo, astenia o fatiga, atención o concentración alteradas, nerviosismo o irritabilidad, ansiedad, depresión, alucinaciones e ideación autolítica. Cada EA se gradúa de 0 a 3 de acuerdo con las recomendaciones establecidas por la “división of AIDS” del NIH¹. La puntuación global del score (0 – 33) se calculó sumando la puntuación obtenida en cada ítem.
- **Cuestionario calidad del sueño de Pittsburg (PSIQ):** Cuestionario autoadministrado al paciente para evaluar la calidad subjetiva del sueño, ampliamente utilizado para detectar insomnio en VIH, con validación en población española. Incluye 19 preguntas que analizan la calidad, la latencia, la duración, la eficiencia y las alteraciones del sueño, el uso de hipnóticos y la disfunción diurna. La puntuación varía de 0 a 21 puntos. Puntuaciones >5 son compatibles con alteraciones en la calidad del sueño.
- **Escala Hospitalaria de Ansiedad y depresión (HAD):** Cuestionario autoadministrado al paciente para detectar la existencia de trastornos de ansiedad y depresión, ampliamente utilizado con este fin en VIH, con validación en población española. Incluye 14 ítems, la mitad de las cuales analizan ansiedad y la otra mitad depresión. La puntuación para cada una de estas dos subescalas varía entre 0 y 21 puntos. Puntuaciones >8 en cada escala son compatibles con un trastorno de ansiedad o de depresión.
- **Para facilitar el calculo de los porcentajes de cambio en los tres scores, las puntuaciones obtenidas en cada score fueron transformadas a una escala 0 – 100 puntos.**

1. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 2.0. [November 2014]. Available from: http://rsc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/DAIDS_AE_GRADING_TABLE_v2_NOV2014.pdf

CARACTERÍSTICAS BASALES

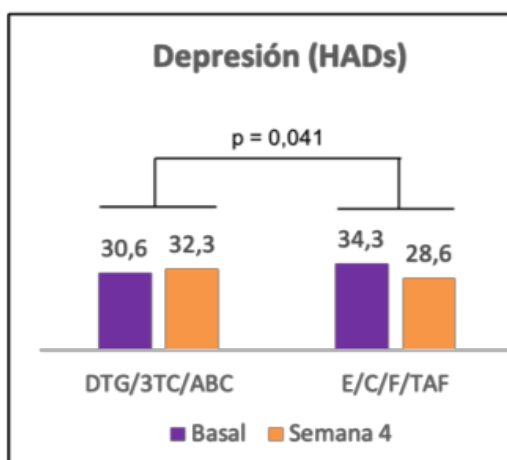
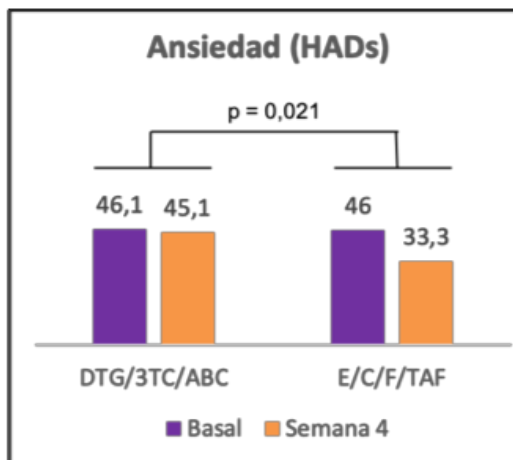
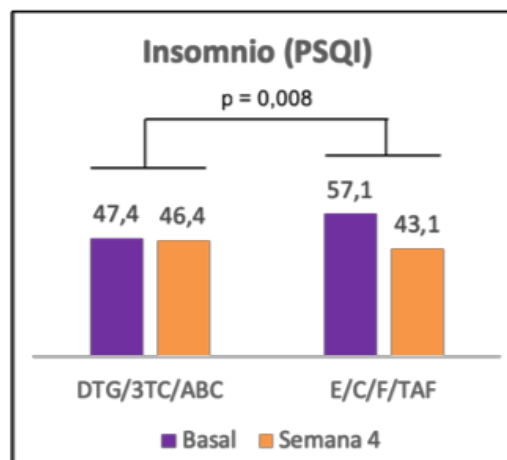
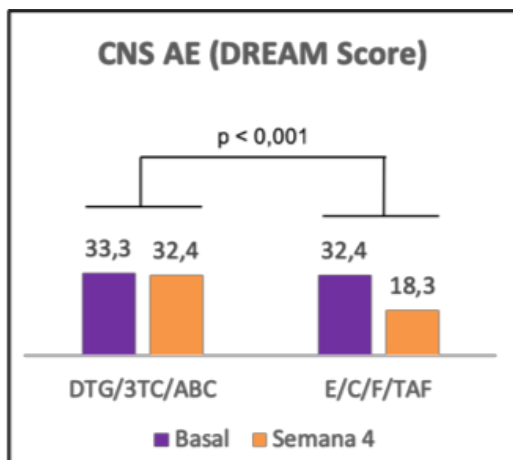
	DTG/3TC/ABC N (19)	ELV/COBI/FTC/TAF N (19)
Edad , media (DS)	40.2 (10.1)	45.6 (8.9)
Genero: Hombre , n (%)	19 (100)	18 (94.7)
Raza: Caucásica , n (%)	16 (84.2)	18 (94.7)
Uso de drogas ilícitas , media (DS)	6 (31.6)	5 (26.3)
Antecedentes neuropsiquiátricos , n (%)	4 (21.1)	5 (26.3)
Años siendo VIH+ , media (DS)	9.4 (9.2)	9 (7.9)
Años RNA-VIH <50 c/mL , media (DS)	4.5 (4.2)	5.6 (4.9)
Meses en DTG/3TC/ABC , media (DS)	15.5 (8.8)	19.3 (8.1)
Nadir CD4 , media (DS)	416 (218)	413 (225.5)
SIDA previo , media (DS)	1 (5.2)	4 (21.1)
CD4 actuales . Media (DS)	772 (402.6)	748.3 (317.6)
Función renal: CKD-EPI , media (DS)	92 (20.2)	85.6 (14)
Función cognitiva: GDS , media (DS)	0.2 (0.3)	0.4 (0.5)
Deterioro cognitivo , n (%)	5 (26.3)	5 (26.3)
Ansiedad: HADs , n (%)	12 (63.2)	13 (68.4)
Depresión: HADs , n (%)	6 (31.6)	8 (42.1)
Insomnio: PSIQ , n (%)	17 (89.5)	17 (89.5)

* No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento

Resultados objetivo principal:

Cambios de los scores (semana 4) por brazo de tratamiento

El cambio a E/C/F/TAF se asoció a mejoras significativas en la intensidad de los EA neuropsiquiátricos reportados por el equipo médico y en los síntomas de ansiedad, depresión e insomnio reportados por el paciente.



Mejorías (%) observadas tras el cambio precoz a E/C/F/TAF

- DREAM: **43,5%**
- PSQI: **24,5%**
- HADs Ansiedad: **45,3%**
- HADs Depresión: **16,6%**

Resultados objetivos secundarios

Eficacia y seguridad tras el cambio a E/C/F/TAF (semana 4)

A las 4 semanas tras el cambio a ELV/COBI/FTC/TAF todos los pacientes permanecían indetectables. No se evidenciaron interrupciones del TAR por ninguna causa ni pérdidas de seguimiento.

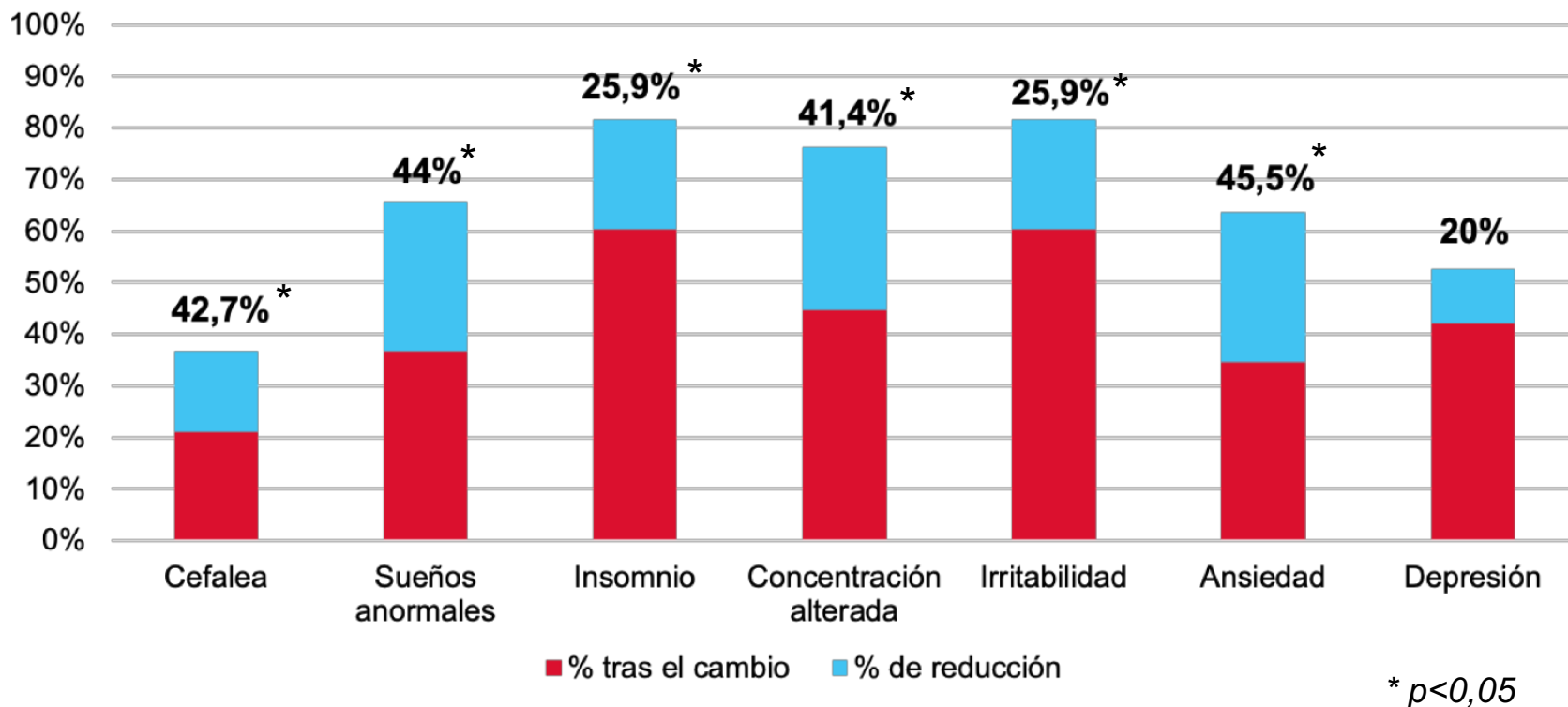
Cambios en los scores SNC a las 4 semanas tras el cambio a E/C/F/TAF

	Antes del cambio a E/C/F/TAF (n=38)	A las 4 semanas tras el cambio a E/C/F/TAF (n=38)	Valor P
DREAM Score, media±DS	32,4±13,3	17,1±11,8	<0,001
HADs ansiedad, media±DS	45,6±18,9	35±19,1	<0,001
HADs depresión, media±DS	33,3±21,5	25,8±21,6	0,002
PSQI Score, media±DS	50±18,7	22,8±19,5	<0,001

Mejorías (%) observadas tras el cambio a E/C/F/TAF

- DREAM: **47%**
- PSQI: **54,4%**
- HADs Ansiedad: **23,6%**
- HADs Depresión: **22,6%**

Cambio en el % de pacientes que reportaban síntomas neuropsiquiátricos a las 4 semanas tras el cambio a E/C/F/TAF



El cambio a E/C/F/TAF se asoció con una normalización en los distintos EA neuropsiquiátricos recogidos en el cuestionario DREAM de entre el 20% y el 45,5%

CONCLUSIONES

La mejoría de los síntomas neuropsiquiátricos observada en nuestro estudio tras el cambio de DTG/3TC/ABC por ELV/COBI/FTC/TAF sugiere:

- Que los síntomas neuropsiquiátricos que desarrollan algunos pacientes tras el inicio de DTG/3TC/ABC son auténticos efectos adversos relacionados con dicho tratamiento.
- Que los efectos adversos neuropsiquiátricos observados en algunos pacientes tras iniciar DTG/3TC/ABC no son un efecto de clase asociado con todos los tratamientos basados en inhibidores de la integrasa.