

ARTÍCULO ORIGINAL

Biterapia con atazanavir/ritonavir más raltegravir versus terapia triple en segunda línea: Ensayo ARTE[®]

María Inés Figueroa¹ , Omar Sued¹, Carina Cesar¹, Patricia Patterson¹, Cleyton Yamamoto¹, Valeria Fink¹, Norma Luna², Antonio Camiro-Zúñiga³, Ana Gun¹, Pedro Cahn¹.

RESUMEN

Antecedentes: La terapia dual ha surgido como un nuevo concepto para el tratamiento del VIH. Este estudio tenía como objetivo comparar un régimen dual basado en ATV/r + RAL (TD) frente a estándar de tres drogas con ATV/r + TDF/FTC (TT) luego del fracaso de un primer esquema basado en INNTR. ClinicalTrials.gov, Número: NCT01829802.

Método: Estudio piloto abierto, multicéntrico y aleatorizado. Resultado primario: proporción de sujetos con ARN del VIH-1 menor a 50 copias/mL en semana 48 (S48). Resultados secundarios: discontinuaciones asociadas a eventos adversos (EA), tiempo transcurrido hasta la supresión viral, desarrollo de mutaciones de resistencia a la integrasa y proteasa, cambio en recuento de CD4.

Resultados: De los 57 participantes seleccionados, 34 fueron asignados aleatoriamente para recibir: TD (n: 18) o TT (n: 16). En semana 48, 67% (n: 12/18) en TD tuvo respuesta virológica y 88% (n: 14/16) en TT según el análisis FDA, intención de tratamiento/expuestos (p = NS) y 73% (TD) y 93% (TT) según análisis por protocolo (p = NS). El cambio de CD4 entre basal - S48: +119 y +52 células/ μ L en TD y TT, respectivamente. Cuatro participantes en TD y uno en TT presentaron fracaso virológico en la semana 48. Un participante desarrolló una mutación de resistencia a integrasa (155H).

Conclusión: ATV/r+RAL como terapia dual de segunda línea mostró una tendencia al fracaso virológico más frecuente, en comparación con TT, aunque el estudio piloto no tenía potencia para demostrar esta diferencia. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, Número: NCT01829802.

Palabras clave: Terapia dual, atazanavir, raltegravir, terapia de segunda línea, personas que viven con VIH, resistencia a la integrasa.

¹ Dirección de Investigaciones, Fundación Huésped, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Hospital Rawson, Córdoba, Argentina.

³ Centro Médico ABC, Ciudad de México, México.

Autora para correspondencia: María Inés Figueroa. Pasaje Dr. Carlos A. Gianantonio 3932 (C1202ABB), CABA, Argentina. maria.figueroa@huesped.org.ar

Recibido: 14/4/23 **Aceptado:** 13/6/23

Ninguno de los autores declara presentar conflicto de intereses en relación a esta publicación.

Este estudio a iniciativa del investigador fue diseñado, conducido y patrocinado por Fundación Huésped y contó con el financiamiento de MSD, que proveyó fondos para llevar a cabo los procedimientos del estudio y el suministro de raltegravir durante todo el estudio.

Introducción

Actualmente, el régimen preferido para tratar la infección por VIH, denominado terapia antirretroviral (TARV), consiste en combinar fármacos antirretrovirales pertenecientes a por lo menos dos clases diferentes. La TARV interfiere en la replicación del VIH y es extremadamente eficaz para reducir la carga viral plasmática a niveles indetectables. Esto se traduce en una reducción de los niveles de morbilidad y mortalidad de las personas con VIH (PVVIH) y también en los riesgos de transmisión, lo que a su vez repercute en la dinámica de la epidemia mundial (1). Sin embargo, la TARV no puede curar la infección. Entonces, la necesidad de un tratamiento de por vida ha requerido regímenes más sencillos que contengan dos fármacos (en lugar de los regímenes clásicos de tres fármacos) para reducir la exposición acumulativa a los fármacos, la toxicidad y los costos. De hecho, varios estudios han demostrado la no inferioridad de la terapia dual (TD) en comparación con la terapia triple (TT) cuando se utiliza como estrategia de simplificación en individuos con supresión virológica en TARV, o como terapia inicial en sujetos sin TARV (2-5).

El objetivo de este estudio diseñado en 2014 luego de la presentación de los resultados del estudio GARDEL basado en terapia dual con inhibidores de la proteasa fue explorar la respuesta virológica, la seguridad de un régimen dual con ahorro de nucleósidos basado en atazanavir/ritonavir (ATV/r) más raltegravir (RAL) (DT) frente a la terapia estándar de ATV/r + tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) (TT) en otro escenario diferente a la población *naive*; en este caso se diseñó para personas que habían recibido y fallado a un primer tratamiento con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) ya que en atazanavir y raltegravir era una opción de segunda línea según las guías vigentes en ese momento.

Materiales y métodos

El estudio ARTE (Estudio piloto randomizado abierto para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación de atazanavir/ritonavir + raltegravir en comparación con atazanavir/ritonavir + tenofovir-emtricitabina en pacientes con infección por VIH que fallaron a un esquema con INNTR) fue un ensayo clínico piloto, aleatorizado, abierto, realizado en dos centros de Argentina durante los años 2015-2017 en el que se comparó la eficacia de un régimen TARV de RAL 400 mg dos veces al día + ATV/r 300/100mg una vez al día con un régimen de TDF/FTC

300/200mg + ATV/r 300/100mg una vez al día en sujetos que fracasaron a un TARV de primera línea basado en INNTR de primera generación.

El estudio ARTE fue aprobado por el Comité de Bioética de FWA IORG0001557, IRB00002014. Los participantes otorgaron su consentimiento informado por escrito antes de realizar cualquier procedimiento del estudio. Este estudio piloto no tiene potencia para evaluar eficacia virológica de esta estrategia de tratamiento. Un tamaño de muestra de 50 sujetos, 25 en cada rama, se estimó apropiado para asegurar seguridad y tolerabilidad.

La randomización se diseñó con una distribución de proporción 1:1 entre ambas ramas del estudio, asignadas aleatoriamente mediante una tabla de aleatorización generada por ordenador.

Los sujetos eran elegibles si estaban infectados con VIH-1, tenían 18 años o más, tenían estado de buena salud médica general, no estaban cursando embarazo y estaban dispuestos a utilizar dos métodos anticonceptivos, no tenían resultados de laboratorio anormales, no habían abusado de alcohol ni sustancias tóxicas y no tenían coinfección con hepatitis B o C activas ni enfermedades marcadoras de sida.

Los sujetos debían tener previamente un fracaso virológico documentado (definido como más de 500 copias/ml en dos medidas consecutivas) en un primer régimen TARV basado en 1 INNTR más 2 INTR, que debía haber sido recibido sin interrupción por al menos cuatro semanas antes del enrolamiento. El test de resistencia de VIH al momento del enrolamiento no debía mostrar resistencia a ATV o TDF de acuerdo con las directrices IAS-USA de 2013 (I50L, I84V y N88S, para las mutaciones de ATV y K65R, T69S y dos o más mutaciones análogas a la timidina, incluidas M41L o L210 para las mutaciones de TDF).

El período de enrolamiento fue de enero a diciembre de 2016. Se realizaron visitas de selección al inicio del tratamiento y en las semanas 4, 8, 12, 24, 36 y 48, visita final de seguimiento o en el momento de la finalización anticipada. Durante esas visitas se realizaron evaluaciones clínicas y se recogieron muestras de laboratorio. La densidad ósea mineral se evaluó al inicio del tratamiento (visita basal) y a las 48 semanas (S48). La adherencia se evaluó mediante el recuento de comprimidos y a través de un cuestionario de adherencia autoadministrado en cada visita, excepto en la visita final o de seguimiento.

Todos los estudios de laboratorio se realizaron en el laboratorio de la Fundación Huésped: la carga viral se midió utilizando el ensayo Abbott Real-time HIV-1 (Abbott Molecular, Des Plaines, IL, EE. UU.) para las concentraciones plasmáticas de ARN VIH.

El resultado primario fue la proporción de sujetos con supresión viral (<50 copias/ml) en un análisis por intención de tratar expuestos (ITTe por sus siglas en inglés), en la semana 48. Con este método, los fracasos virológicos se definen como: tener una carga viral ARN-HIV >50 copias/mL como última medición en la semana 48; o haber discontinuado en forma temprana por la falta o pérdida de respuesta virológica; o por otros motivos diferentes a EA/muerte o pérdida de respuesta virológica, y al momento de la discontinuación tener un valor de carga viral ARN-HIV >50 copias/mL; o haber cambiado el régimen de base durante el tratamiento.

Los resultados secundarios fueron la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos (EA), el tiempo transcurrido hasta la supresión viral, el tiempo transcurrido hasta la pérdida de respuesta viral, el desarrollo de mutaciones de resistencia a la integrasa y el cambio absoluto en el recuento de CD4 (medido por la diferencia entre el recuento basal de CD4 y a las 48 semanas) y cambios en perfil lipídico y densidad mineral

ósea medida entre visita basal y S48 de tratamiento.

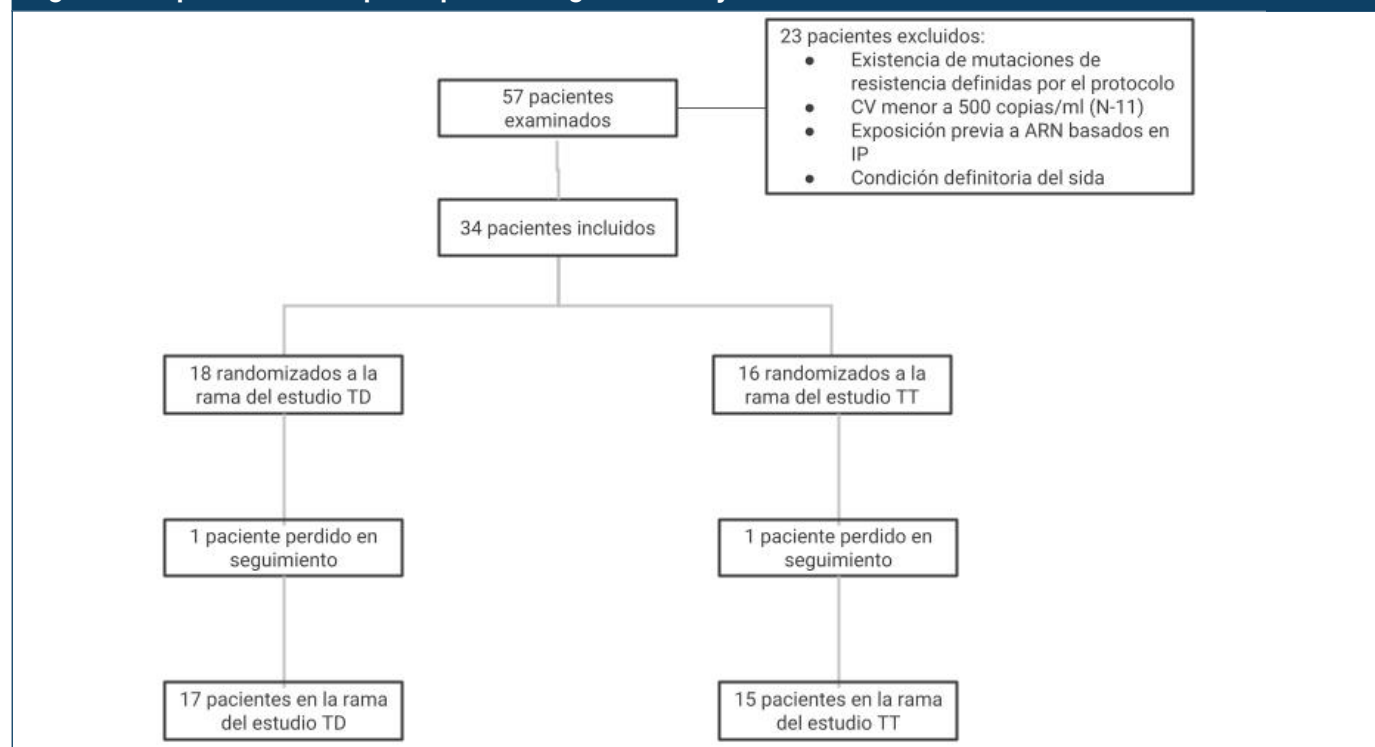
Las variables continuas se describieron utilizando medianas y rangos intercuartílicos (RIC). Las variables categóricas se resumieron con frecuencias y proporciones simples. Los resultados primarios se analizaron mediante el análisis ITTe *snapshot* de la FDA (6) y análisis por protocolo u observado. El tiempo hasta la supresión viral y el tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica o fallo virológico se analizaron en la población mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer y por la prueba de rangos logarítmicos.

El estudio tuvo una baja tasa de reclutamiento y debió interrumpirse prematuramente antes de llegar a la muestra previamente calculada de 50 participantes enrolados. Por lo tanto, informamos aquí los resultados de los 34 participantes aleatorizados.

Resultados

Se seleccionaron 57 sujetos para este estudio. 23 de ellos fueron excluidos y se consideraron fallos de selección, siendo la causa más frecuente la carga viral HIV menor a 500 copias al momento de la selección (Figura 1) y 34 participantes fueron aleatorizados 1:1

Figura 1. Disposición de los participantes-diagrama de flujo del estudio



para recibir TD (N=18) o TT (N=16). El 80% eran varones y la mediana de edad era de 38 años (34-46). 50% HSH, estadio C del CDC: 35%, mediana de CVp: 3,9 Log10, CD4: 289 células/ul. Las características basales se muestran en la Tabla 1. No se identificaron diferencias significativas entre los grupos. En la S48 se perdió el seguimiento de dos participantes, uno en cada rama. La respuesta virológica en la S48, según el análisis ITT, fue del 67% (N=12/18) para los participantes que recibieron TD y del 88% (N=14/16) para los participantes que recibieron TT según el análisis instantáneo de la FDA ($p=0,233$, Figura 2A). En el análisis observado la respuesta virológica fue 70% (DT) y 93% (TT) ($p=0,099$). En total, cinco participantes presentaron fracaso virológico en la S48 según definición del protocolo, cuatro participantes en rama de estudio TD (mediana de CVp 390 copias/ml) y un participante en rama TT (mediana CVp 140 copias/ml). Un participante del grupo TD no

Figura 2. Porcentaje de participantes con supresión viral (según snapshot análisis del FDA) (A), tiempo de respuesta virológica (B) y tiempo de falla virológica (C), por rama del estudio

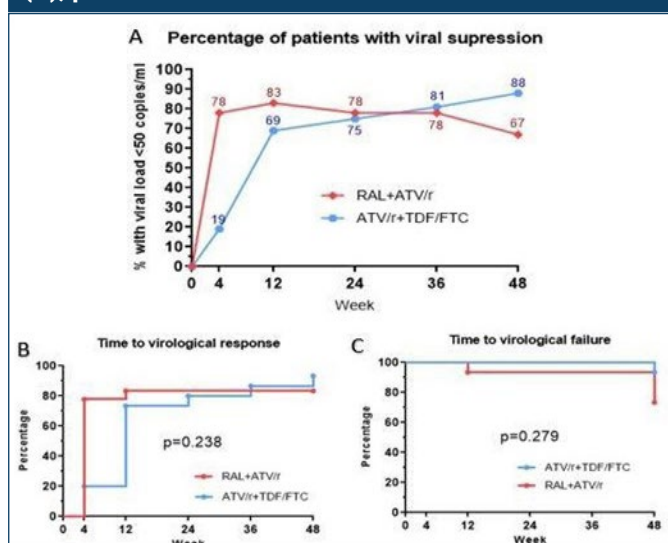


Tabla 1. Características basales demográficas de los participantes por grupo de estudio

Variable	RAL+ATV/r	ATV/r+TDF/FTC	p-value
Edad (años) – Mediana (RIC)	38,5 (31-47)	38 (35-45.5)	0,796
Género masculino	14 (77,78)	13 (81.25)	0,803
≥ 100.000 copias/mL	2	3	
≤ 200 CD4/mm ³	6	8	
IMC (kg/m ²)	26,6	25,6	
Modo de adquisición del VIH			0,053
HSH	9 (50,0)	4 (25,0)	
Heterosexual	9 (50,0)	8 (50,0)	
Otro	0 (0,0)	4 (25,0)	
Estadio CDC			0,808
A	8 (44,44)	7 (43,75)	
B	3 (16,67)	4 (25,0)	
C	7 (38,89)	5 (31,25)	
VIH ARN (log) – Mediana (RIC)	3,88 (3,64-4,34)	4,27 (3,73-4,85)	0,369
CD4 (cel/ml) – Mediana (RIC)	326 (142-386)	206 (167-360)	0,490
CD8 (cel/ml) – Mediana (RIC)	1103 (816-1474)	908 (735-1166)	0,221
CD4/CD8 razón – Mediana (RIC)	0,245 (0,125-0,518)	0,234 (0,175-0,381)	0,973

Todos los valores son N (%) a menos que se indique lo contrario.

logró la supresión virológica durante las 48 semanas y desarrolló la mutación 155H asociada a la resistencia a inhibidores de la integrasa (INSTI). Este participante fue discontinuado del estudio, se le suspendió el fármaco del estudio, inició terapia triple y presentó supresión virológica. Cuando se compararon ambos grupos, no hubo diferencias significativas en el tiempo de respuesta virológica ($p=0,238$) ni en el tiempo de fracaso virológico ($p=0,279$, Figura 2B-C), aunque el pequeño tamaño de la muestra limita este análisis. La mediana del cambio en el recuento de linfocitos T CD4 desde el inicio del tratamiento o visita basal hasta la S48 fue de +119 y +52 células/ul en DT y TT, respectivamente ($p=0,089$).

En el análisis de seguridad, EA grado 2 probablemente relacionados con los fármacos del estudio, se observó en 24% (8/34) de los participantes con la siguiente distribución: 1 en rama TD (síntomas gastrointestinales) y 7 en rama TT (5 síntomas gastrointestinales, 1 cálculo renal y 1 erupción cutánea). Durante el estudio fueron reportados tres eventos adversos serios (EAS) en 2 participantes, ambos en rama TD (neumonía, accidente cerebrovascular, parálisis de Bells), ninguno relacionado con los fármacos del estudio. No se registraron muertes. La principal alteración en los análisis de laboratorio fue hiperbilirrubinemia de grado 2 o superior, que se observó en el 77% de los pacientes con TD y en el 94% de los pacientes con TT; ninguno de ellos tuvo que interrumpir el tratamiento antirretroviral. En cuanto al perfil lipídico y la densidad mineral ósea, no se observaron diferencias significativas entre ambas ramas. Cabe destacar que la densidad mineral ósea mostró una disminución menor en la rama TD que en la TT, tanto en la evolución de la densidad a nivel de columna como la densidad a nivel del fémur, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Discusión

Previamente a la aprobación de los inhibidores de integrasa en los esquemas de inicio de TARV en la población sin exposición previa, los individuos recibían TARV de primera línea con un régimen basado en INNTR de primera generación como efavirenz o nevirapina (7), y si presentaban un fallo virológico con este esquema recibían un nuevo régimen basado en inhibidores de la proteasa potenciados con dos INTR. Los INNTR siguen siendo utilizados debido a su eficacia virológica amplia-

mente demostrada; sin embargo, la toxicidad, la resistencia y el desarrollo de nuevas drogas incluidas dentro de la misma familia de antirretrovirales de mejor perfil de tolerancia y resistencia limitan su uso.

Cuando se diseñó este estudio, las pruebas sobre la seguridad y eficacia de la terapia dual con ATV/r+RAL eran limitadas (8-12), la combinación de ATV/r+RAL parecía una opción prometedora debido a la ventaja de evitar las toxicidades a largo plazo de los INTR, el menor número de pastillas y un mejor perfil metabólico. Estas razones justificaron la exploración de esta combinación como régimen de segunda línea tras el fracaso virológico de un régimen basado en INNTR.

No obstante, en nuestro estudio, este régimen de TD presentó una mayor proporción de fracaso virológico que la rama de TT. Además, un sujeto desarrolló una mutación asociada a resistencia al raltegravir que podría comprometer la eficacia de los inhibidores de la integrasa de segunda generación (155H), sin que aparecieran mutaciones asociadas al inhibidor de la proteasa en la rama de TT. Mientras realizamos nuestro estudio, se publicaron los resultados del estudio HARNESS, en el que la supresión del VIH cambió a ATV/r más tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina ($n=37$) o a ATV/r+RAL ($n=72$). A las 48 semanas, solo el 69% en rama de TD mantuvo la supresión virológica en comparación con el 86,5% en la rama de comparación, con tasas de fracaso virológico del 12,5 % y el 2,7%, respectivamente. La menor adherencia y la mayor suspensión del tratamiento en el ATV/r+RAL podrían haber contribuido a estos resultados (13). Se publicaron hallazgos similares al mismo tiempo en 102 individuos evaluados retrospectivamente, utilizando ATV no potenciado 200 mg + RAL 400 mg dos veces al día, en los que se describió una tasa de falla virológica del 18,6%, lo que proporcionó una razón para detener prematuramente nuestro ensayo piloto (14).

La tasa de efectos secundarios fue similar entre los grupos, en general bien tolerado, con la excepción de los síntomas gastrointestinales, que fueron más frecuentes en la rama TT. La hiperbilirrubinemia asociada al ATV en ambas ramas de estudio fue elevada aunque no se asoció a interrupciones del tratamiento.

Como se observó en otros regímenes que no contienen tenofovir, hubo un menor impacto en la disminución de la densidad mineral ósea en la rama de TD, aunque no fue significativo el cambio.

La principal limitación del estudio incluye el tamaño de la muestra, ya que se diseñó como un ensayo piloto sin potencia para evaluar eficacia virológica que presentó diferentes dificultades en su enrolamiento, el cierre prematuro del estudio y la falta de análisis farmacocinético. Sin embargo, el diseño aleatorizado del estudio piloto y los estudios contemporáneos publicados que revelan tendencias similares respaldan las conclusiones.

En conclusión, ATV/r+RAL como terapia dual de segunda línea, en comparación con ATV/r+TDF/FTC, explorada en este estudio piloto, mostró una tendencia hacia un mayor fracaso virológico. Por lo tanto, es poco probable que ATV/r+RAL pueda proporcionar un beneficio suficientemente significativo sobre TT como para justificar su uso.

Reconocimientos

Este estudio fue financiado por Merck Co. a través de una beca de la Fundación Huésped para un proyecto de iniciativa del investigador. Los autores agradecemos a los participantes del estudio, a los investigadores y a nuestros equipos. Agradecemos a Fabiana Enjamio por la recolección de datos, a Mariano Destefano por la supervisión de la base de datos de RedCap y a Valeria Álvarez por el apoyo regulatorio y gerencial.

Los autores participaron en el estudio ARTE, en el que la Fundación Huésped fue el patrocinador del estudio, y MSD proporcionó fondos para llevar a cabo los procedimientos del estudio y raltegravir. Pedro Cahn formó parte de los consejos asesores de GlaxoSmithKline (ViiV), DMSB de Moderna y recibió subvenciones de Merck, ViiV y Richmond.

Referencias

- Hull M, Lange J, Montaner JSG. Treatment as prevention—where next? *Curr HIV/AIDS Rep.* diciembre de 2014;11(4):496-504. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25384357/>
- van Welzen BJ, Oomen PGA, Hoepelman AIM. Dual Antiretroviral Therapy—All Quiet Beneath the Surface? *Front Immunol* [Internet]. 2021 [citado 17 de marzo de 2023];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.637910>
- Rossetti B, Montagnani F, De Luca A. Current and emerging two-drug approaches for HIV-1 therapy in ART-naïve and ART-experienced, virologically suppressed patients. *Expert Opin Pharmacother.* 3 de mayo de 2018;19(7):713-38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29676935/>
- de Miguel Buckley R, Montejano R, Stella-Ascariz N, Arribas JR. New Strategies of ARV: the Road to Simplification. *Curr HIV/AIDS Rep.* febrero de 2018;15(1):11-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29353398/>
- Badowski M, Pérez SE, Silva D, Lee A. Two's a Company, Three's a Crowd: A Review of Initiating or Switching to a Two-Drug Antiretroviral Regimen in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Patients Living with HIV-1. *Infect Dis Ther.* June 2020;9(2):185-208.
- FDA(US). Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment [Internet]. FDA; 2017 jul. <https://www.fda.gov/media/93373/download>
- World Health Organization UUNCsFU. Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector - Progress Report. 2011. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43654>
- Taiwo B, Zheng L, Gallien S, Matining RM, Kuritzkes DR, Wilson CC, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS Lond Engl.* 13 de noviembre de 2011;25(17):2113-22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3515052/>
- Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Qaqish R, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* febrero de 2013;29(2):256-65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22730929/>
- Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, Molina JM, McDonald C, Raffi F, et al. A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naïve HIV-infected patients: SPARTAN study results. *HIV Clin Trials.* 2012;13(3):119-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22592092/>
- Gupta S, Lataillade M, Farber S, Kozal MJ. Raltegravir with unboosted atazanavir 300 mg twice daily in antiretroviral treatment-experienced participants. *J Int Assoc Physicians AIDS Care Chic Ill* 2002. 2009;8(2):87-92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19270153/>
- Cordery DV, Hesse K, Amin J, Cooper DA. Raltegravir and unboosted atazanavir dual therapy in virologically suppressed antiretroviral treatment-experienced HIV patients. *Antivir Ther.* 1 de octubre de 2010;15(7):1035-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21041919/>
- van Lunzen J, Pozniak A, Gatell JM, Antinori A, Klauck I, Serrano O, et al. Brief Report: Switch to Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Raltegravir in Virologically Suppressed Patients With HIV-1 Infection: A Randomized Pilot Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 de abril de 2016;71(5):538-43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26605505/>
- Marinaro L, Calcagno A, Ripamonti D, Cenderello G, Pirriatore V, Trentini L, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of atazanavir (200mg twice daily) plus raltegravir (400mg twice daily) dual regimen in the clinical setting. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* Feb 2017;87:30-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27992788/>

ATV/r+RAL (DT) after failure with NNRTI

Background: Dual therapy has emerged as a novel concept for HIV treatment. This study was aimed at comparing a nucleoside-sparing dual regimen consisting of ATV/r + RAL (DT) vs standard therapy of ATV/r + TDF/FTC (TT) among individuals failing first NNRTI-containing treatment.

Methods: Randomized multicenter open-label pilot study. Primary outcome: proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA below the limit of detection (<50 copies/mL) at 48 weeks (W48). Secondary outcomes: proportion of discontinuation due to adverse events (AEs), time until viral suppression, time until loss of virological response, development of integrase resistance mutations, and absolute change in CD4 counts. The primary outcome was analyzed using the FDA snapshot analysis.

Results: Out of 57 participants screened, 34 were randomized to receive: DT (n: 18) or TT (n: 16). At W48, virological response was achieved in 67% (n: 12/18) of participants receiving DT and 88% (n: 14/16) receiving TT by FDA snapshot analysis ($p = \text{NS}$) and 73% and 93% by per-protocol analysis ($p = \text{NS}$). CD4 cell count median change from baseline to W48 was +119 and + 52 cell/ μL in DT and TT, respectively. Four participants receiving DT and one TT presented virological failure at W48, with low pVL. One participant developed an integrase resistance mutation (155H) and suppressed later on TT.

Conclusion: ATV/r+RAL as second-line therapy showed a trend to more frequent virological failure, compared to TT, although the study was unpowered to prove this difference. No major differences were seen in tolerance or toxicity.

This study is registered with ClinicalTrials.gov, Number: NCT01829802

Keywords: Dual therapy, Atazanavir, Raltegravir, second-line therapy, HIV experienced individuals, integrase resistance



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>