

# **Estratègies de Simplificació del Tractament Antiretroviral en Diferents Estadiatges de la Infecció pel VIH-1**

Anna Bonjoch i Badia

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
FACULTAT DE MEDICINA  
DEPARTAMENT DE MEDICINA

Any 2009



**ESTRATÈGIES DE SIMPLIFICACIÓ  
DEL TRACTAMENT  
ANTIRETROVIRAL EN DIFERENTS  
ESTADIS DE LA INFECCIÓ  
PEL VIH-1**

Anna Bonjoch i Badia

Memòria presentada per obtenir el grau de Doctor en  
Medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona.

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
FACULTAT DE MEDICINA  
DEPARTAMENT DE MEDICINA  
Any 2009

**Directors:**

Eugènia Negredo i Puigmal, MD, PhD  
Bonventura Clotet i Sala, MD, PhD





Buscar la simplicitat ens condueix a observar el que és complex.  
*Hayy Sidi Saíd Ben Ajjiba al Andalusí*





Per a la Maria, motiu de llevar-me pel matí,  
i de vegades per la nit.







El Dr Bonaventura Clotet i Sala, i la Dra. Eugènia Negrodo i Puigmal (Unitat VIH, Servei de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol),

Certifiquen:

Que el treball experimental i la redacció de la memòria de la tesi: **“ESTRATÈGIES DE SIMPLIFICACIÓ DEL TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL EN DIFERENTS ESTADIS DE LA INFECCIÓ PEL VIH-1”** ha estat elaborada per Anna Bonjoch i Badia i consideren que és apta per al tràmit de lectura i defensa pública davant un tribunal per optar al grau de Doctor en Medicina per la Universitat Autònoma de Barcelona.

Badalona, 1 de Juny de 2009.

Dr. Bonaventura Clotet

Dra. Eugènia Negrodo



## Sigles i abreviatures

<b>3TC</b>	Lamivudina
<b>ABC</b>	Abacavir
<b>ADN</b>	Àcid desoxiribonucleic
<b>AZT</b>	Zidovudina
<b>CCR5</b>	Receptor 5 de la quimiocina C-C <i>(chemokine (C-C motif) receptor 5)</i>
<b>cel</b>	Cèl·lules
<b>CG</b>	Fórmula de Cockroft-Gault
<b>CK</b>	Creatina cinasa
<b>d4T</b>	Estavudina
<b>ddl</b>	Didanosina
<b>ddC</b>	Zalcitabina
<b>DEXA</b>	<i>Dual energy X-ray absorptiometry</i>
<b>EMEA</b>	Agència Europea del Medicament
<b>GGT</b>	Gamma-glutamilttransferasa
<b>GLUT-4</b>	Enzim transportador de la glucosa
<b>GOT</b>	Aspartat-aminotransferasa
<b>gp41</b>	Glicoproteïna 41
<b>GPT</b>	Alanina-aminotransferasa
<b>HDL</b>	<i>High density lipoprotein</i>
<b>hOAT</b>	Transportadors d'anions i cations orgànics
<b>HR</b>	<i>N-terminal heptad repeat</i>
<b>IP</b>	Inhibidor de la proteasa
<b>ITIAN</b>	Inhibidor de la transcriptasa inversa
<b>ITINAN</b>	Inhibidor de la transcriptasa inversa no anàleg de nucleòsid
<b>LDL</b>	<i>Low density lipoprotein</i>
<b>Log<sub>10</sub></b>	Logaritme en base 10
<b>MDRD</b>	Fórmula <i>Modified Diet for Renal Disease</i>
<b>mcl</b>	Microlitre
<b>mL</b>	Mil·lilitre
<b>MRP</b>	<i>Multidrug resistant-associated proteins</i>
<b>NAM</b>	Mutació associada als anàlegs de nucleòsids
<b>NAVIH</b>	Nefropatia associada al VIH
<b>PPAR-gamma</b>	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>

<b>PR</b>	Proteasa
<b>QD</b>	Dosificació única diària
<b>RT</b>	Retrotranscriptasa
<b>SIDA</b>	Síndrome de la immunodeficiència humana
<b>SREBP-1</b>	Proteïna lligada a l'esterol ( <i>sterol regulatory element-binding protein-1</i> )
<b>T20</b>	Enfuvirtida
<b>TAC</b>	Tomografia computada
<b>TAM</b>	Mutació associada a la timidina
<b>TARGA</b>	Tractament antiretroviral de gran activitat
<b>TDF</b>	Tenofovir
<b>TNF</b>	<i>Tumor necrosis factor</i>
<b>VIH</b>	Virus de la immunodeficiència humana

# ÍNDEX

## INTRODUCCIÓ

<b>1. ERA TARGA. BENEFICIS I INCONVENIENTS</b>	<b>1</b>
1.1 <i>Malalties associades a l'envelliment poblacional</i>	3
1.2 <i>Toxicitat dels antiretrovirals</i>	5
<b>2. IMPORTÀNCIA DE L'ADHERÈNCIA AL TRACTAMENT</b>	<b>19</b>
<b>3. SIMPLIFICACIÓ DE LA TERÀPIA ANTIRETROVIRAL</b>	<b>24</b>
3.1 <i>Definició i tipus de teràpies de simplificació</i>	24
3.2 <i>Objectius de les teràpies de simplificació</i>	25
<b>4. ESTRATÈGIES DE SIMPLIFICACIÓ EN PACIENTS EN ESTADIATGE PRECOÇ I SUPRESSIÓ VIROLÒGICA.</b>	<b>27</b>
4.1 <i>Dels inhibidors de la proteasa (IPs) als no anàlegs</i>	27
4.2 <i>Pautes amb tres anàlegs</i>	29
4.3 <i>Pautes de dosi única diària (QD)</i>	33
4.4 <i>Pautes amb coformulacions</i>	35
4.5 <i>Teràpies estalviadores d'anàlegs</i>	36
4.6 <i>Monoteràpies</i>	37
4.7 <i>Conclusions dels estudis de simplificació en pacients amb supressió viral mantinguda i estadiatge precoç</i>	38
<b>5. PACIENTS AMB VIRUS MULTIRESISTENT I CÀRREGA VIRAL SUPRIMIDA</b>	<b>41</b>
5.1. <i>Fàrmacs de nova incorporació</i>	42
<i>Inhibidors de la proteasa de nova generació</i>	42
<i>No anàlegs d'última generació. Etravirina</i>	45

<i>Inhibidors de la fusió. Enfuvirtida</i>	46
<i>Antagonistes del correceptor CCR5. Maraviroc</i>	54
<i>Inhibidors de la integrasa. Raltegravir</i>	55
<b>6. PACIENTS AMB VIRUS MULTIRESISTENT I EN FRACÀS</b>	
<b>TERAPÈUTIC</b>	<b>59</b>
6.1 <i>Interrupcions estructurades del tractament</i>	62
6.2 <i>Interrupcions parcials del tractament</i>	63
6.3 <i>Conclusions dels estudis de simplificació en</i> <i>pacients amb virus multiresistent</i>	67
<b>7. ESCENARIS PER A LA SIMPLIFICACIÓ</b>	<b>69</b>
<b>HIPÒTESIS I OBJECTIUS</b>	<b>71</b>
<b>PUBLICACIONS</b>	<b>79</b>
<b>DISCUSSIÓ</b>	<b>117</b>
<b>CONCLUSIONS</b>	<b>135</b>
<b>REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES</b>	<b>141</b>
<b>ANNEXOS</b>	<b>179</b>
<b>AGRAÏMENTS</b>	<b>193</b>





# INTRODUCCIÓ



## INTRODUCCIÓ

### 1. ERA TARGA. BENEFICIS I INCONVENIENTS

La infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) ha estat durant les darreres dècades una xacra sanitària i social de repercussions mundials. S'estima que la seva prevalença era de 36 milions d'afectats l'any 2007, la majoria en països en vies de desenvolupament.

Els avanços farmacològics han suposat sense cap mena de dubte una progressió considerable cap al control de la infecció, encara que el seu accés presenta diferències entre països. Malgrat aquest fet, sí hem de destacar que amb l'adveniment del tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA) han canviat de manera profunda les perspectives de la infecció pel VIH.

L'ús d'estratègies terapèutiques basades en la combinació d'aquests fàrmacs va aconseguir el control de la replicació vírica de manera més efectiva que les monoteràpies o biteràpies anteriors, basades exclusivament en els anàlegs de nucleòsids. Tot això va conduir a una millora en el sistema immunitari, una davallada de les malalties associades a progressió clínica (figura 1) (1, 2), una disminució en el nombre d'ingressos associats a evolució, i, en definitiva, en un allargament en l'expectativa de vida.(2)

A més, la disminució de l'entrada de partícules virals en els diferents òrgans, com ara el sistema nerviós o el renal, comportà un descens de totes les patologies relacionades amb la infecció directa del virus en els diferents teixits.

## Introducció

---

Una conseqüència de tots aquests fets, va ser que la infecció pel VIH va esdevenir, sempre tenint en compte la disponibilitat dels fàrmacs antiretrovirals, una malaltia crònica, fet que va donar pas a nous reptes i noves necessitats.

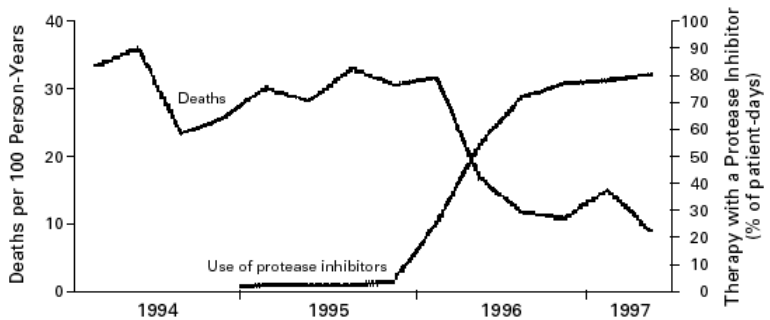


Figura 1. Mortalitat i freqüència de l'ús de la teràpia combinada que inclou inhibidors de la proteasa (IP) en pacients amb menys de 100 cel/mcL limfòcits CD4+, des de gener de 1994 fins a juny de 1997 (extret de: *Palella et al, NEJM, 1998*).

Un fet altament important de l'escenari descrit fou la repercussió sobre la qualitat de vida, en la qual es va produir una profunda millora. En comparació amb aquells individus que iniciaren el seu recorregut terapèutic en l'era pre-TARGA, que sovint presentaven un deteriorament físic progressiu, els pacients que van aconseguir el control virològic mantingut gràcies al TARGA tingueren la possibilitat de desenvolupar una vida activa, sense repercussions ni

físiques ni intel·lectuals. Mantenir una bona qualitat de vida va deixar de ser una fita difícil d'assolir per passar a ser una realitat. (3, 4)

Però un tractament de les característiques del TARGA no és exempt d'inconvenients. Entre ells, el fonamental és que, malgrat la potència dels actuals agents antiretrovirals, aquests són incapaços d'aconseguir l'eradicació del virus. Això es tradueix en què tota teràpia antiviral iniciada esdevé crònica, i s'ha de dur a terme de manera contínua i indefinida.

Un altre inconvenient a banda del que comporta la cronicitat del tractament, és conseqüència de l'emergència a mitjà termini de patologies relacionades amb l'envelliment poblacional i amb els efectes adversos de la llarga exposició a les teràpies antiretrovirals, fet que pot abocar, en últim terme, a una davallada en la qualitat de vida dels pacients.

### *1.1 MALALTIES ASSOCIADES A L'ENVELLIMENT POBLACIONAL*

Quant a les repercussions de l'augment en la perspectiva de vida, cal remarcar que els pacients d'edat avançada tenen menys capacitat de recuperació immunològica i experimenten més progressió clínica. Presenten també més comorbiditats que requereixen intervenció, i pateixen més mortalitat. L'envelliment poblacional repercuteix en incrementar o en agreujar els problemes de desmineralització òssia, la malaltia cardiovascular, la dislipèmia, la diabetis o la síndrome metabòlica, o sobretot en fer emergir dèficits neurocognitius.

## Introducció

---

Malalties neurodegeneratives com ara l'Alzheimer o la síndrome de Parkinson han incrementat la seva freqüència en els pacients amb VIH, i poden solapar-se en la clínica de processos directament relacionats amb el VIH com el complex demència-SIDA, que es presentava en l'era pre-TARGA associat a un deteriorament important de l'estat immunològic.(5, 6) En l'actualitat, associat amb una major recuperació immunitària, els dèficits neurològics més predominants són els de simptomatologia típicament frontal, com ara l'apràxia, l'afàsia o l'agnòsia, que poden desenvolupar-se fins i tot en pacients amb limfòcits CD4+ superiors a 200 cel/mcL. (7, 8)

Les persones d'edat avançada poden tolerar pitjor el tractament antiretroviral i tenir més simptomatologia associada als fàrmacs. Això ho demostrà un estudi de publicació recent, on s'evidencià una incidència més alta d'efectes adversos relacionats amb el tractament en pacients majors de 50 anys, sobretot quant a malestar general i alteracions neurocognitives.(9)

Amb el control de les malalties associades a la SIDA i l'augment de la perspectiva de vida, es va veure incrementada la importància de les malalties no directament relacionades amb el virus. Una anàlisi recent sobre les causes de mortalitat en la cohort HOPS (HIV Outpatient Study Cohort) va demostrar un increment en la proporció de morts atribuïbles a causes no directament relacionades amb el VIH, des del 13,1% al 1996 al 42,5% al 2004, a expenses predominantment de malaltia hepàtica, cardiovascular i pulmonar, com també de neoplàsies.(10)

En els països amb predominança de coinfecció per virus hepatotòpics, la causa més freqüent de mort i d'ingrés hospitalari són les complicacions derivades de les hepatopaties cròniques. (11-14) En la cohort abans esmentada (HOPS) la mala evolució de l'hepatopatia s'evidencià com l'única causa de mort que mantenia un increment progressiu al llarg del temps.(10)

### *1.2 TOXICITAT DELS ANTIRETROVIRALS*

També els esdeveniments adversos són un inconvenient associat al tractament antiretroviral. Alguns d'ells són immediats, com els efectes gastrointestinals o les reaccions d'hipersensibilitat. Altres però, tenen un inici més insidiós, són de naturalesa complexa, d'origen multifactorial i de maneig difícil, i es manifestaran a mitjà o llarg termini, com ara l'augment del risc cardiovascular, de la patologia renal, els canvis en la distribució del greix corporal o les alteracions del metabolisme ossi.

La caracterització del perfil de toxicitat de cada agent antiviral ha permès establir mecanismes per a intentar-ne el control o la prevenció. Així, per exemple, en el cas de la nevirapina, es va comprovar que l'hepatotoxicitat relacionada amb el fàrmac es presentava més freqüentment durant l'embaràs, (15, 16) i en pacients amb coinfecció pel virus de l'hepatitis B o C (17). Les reaccions d'hipersensibilitat amb teràpies que contenen abacavir s'ha relacionat amb la presència de l'al·lel HLA-B5701(18-20). L'aparició de simptomatologia neurològica amb la presa d'efavirenz és més freqüent en pacients amb antecedents d'alteracions psiquiàtriques,

## Introducció

---

(21) i en presència de l'al·lel CYP2B6.(22) Aquests coneixements han permès un millor maneig dels tractaments i un descens d'aquestes toxicitats.

Descrivim a continuació els principals efectes adversos d'aparició tardana relacionats amb el tractament antiretroviral. Entre les eines emprades per prevenir-los o minimitzar-los, és a dir, el canvi dels agents responsables, trobarem un dels objectius possibles dels estudis de simplificació.

### *Síndrome de lipodistròfia*

Una síndrome altament estigmatitzant és la síndrome de lipodistròfia, que sol presentar-se després d'una perllongada exposició als agents antivirals, i que pot ser causa d'un deteriorament notable de la qualitat de vida dels pacients afectats. La síndrome de lipodistròfia es va relacionar en un primer moment amb els inhibidors de la proteasa (IPs),(23, 24) ja que els primers casos es van descriure coincidint amb la generalització del seu ús. En la seva variant mixta, la síndrome es caracteritza per una pèrdua perifèrica de greix que afecta extremitats i cara, i una acumulació de greix en el tronc i la zona cervical, encara que es pot presentar només com a lipoatròfia o lipohipertròfia aïllades (figura 2). (25-28) Els mecanismes etiopatogènics d'ambdues presentacions es consideren, avui dia, de naturalesa diferent, d'origen multifactorial, i relacionats amb fàrmacs diferenciats(29). La lipohipertròfia estaria més directament vinculada amb l'ús de l'IPs, i, en el cas de la lipoatròfia, la seva aparició s'ha relacionat amb l'ús dels anàlegs de nucleòsids, sobretot la didanosina, l'estavadina i la zidovudina.



El mecanisme etiopatogènic de la lipoatròfia sembla involucrar principalment l'anomenada *toxicitat mitocondrial*, amb la interferència en la gamma-ADN-polimerasa i d'altres enzims que intervenen en la síntesi de l'ADN mitocondrial, i porten a alterar l'oxidació cel·lular i el metabolisme lipídic.(27, 30, 31)



Figura 2. Manifestacions clíniques de la síndrome de lipodistròfia associada al VIH (extret de: Carr et al. NEJM, 1998).

Encara que, com hem comentat anteriorment, els fàrmacs més relacionats amb l'aparició de la síndrome han estat els anàlegs de nucleòsids, un estudi recent ha vinculat efavirenz amb una taxa més alta de lipoatròfia, en mostrar, en pacients en teràpia que conté aquest fàrmac, un descens del 20% en el greix de les extremitats, encara que un subestudi posterior del mateix assaig hagi suggerit la influència d'altres factors que haurien pogut contribuir a l'esmentada pèrdua de greix.(32)

Entre els tractaments assajats per intentar revertir la síndrome en la seva variant de lipoatròfia, trobem la substitució dels fàrmacs

## Introducció

---

més directament implicats per altres en els quals no s'ha demostrat aquesta correlació, com ara abacavir (33, 34) o tenofovir (35, 36), o per teràpies que prescindeixen de la totalitat dels anàlegs. (37, 38) No obstant això, la reversió de la simptomatologia pot produir-se de manera molt lenta, o fins i tot no produir-se (39). Per aquest motiu, en l'actualitat en els casos de lipoatròfia facial moderada o severa es porten a terme procediments quirúrgics reparadors, que poden incloure àcid poli-L-làctic, polidimetilsiloxan, poli-alquil-imida, poliacrilamides o polimetacrilat (40-44), o bé transplantament de greix autòleg des de la zona dorso-cervical o abdominal del mateix pacient. (45-49)

Els tractaments farmacològics assajats per als casos de lipohipertròfia no han estat efectius (50-53), i la cirurgia d'extracció del greix localitzat presenta també dificultats en tractar-se d'un dipòsit intra, perivisceral, o bé intersticial en diferents localitzacions com ara la musculatura pericervical.(45) Els tractaments de substitució dels fàrmacs més directament involucrats en l'emergència de la síndrome substituiria l'IP per un altra família d'antiretrovirals, fet que no es pot portar a terme en tots els casos, o bé substituiria l'IP responsable per un altre no directament relacionat amb la síndrome, com ara l'atazanavir, encara que els resultats reportats no han estat favorables. (54)

Amb l'adveniment dels inhibidors de l'entrada, que no s'han relacionat fins aleshores amb la síndrome, s'incrementen les possibilitats de canviar els agents responsables tant en la seva variant de lipoatròfia com de lipohipertròfia, per altres que no presentin aquesta toxicitat potencial.

### *Alteracions metabòliques i risc cardiovascular*

Paral·lelament a l'ús del TARGA s'ha incrementat la freqüència d'alteracions metabòliques com ara la hiperlipèmia, l'increment de la resistència a la insulina i la *diabetis mellitus*.

La resistència a la insulina estaria relacionada amb la lipodistròfia i seria una de les responsables de la disfunció endotelial i de les alteracions en el metabolisme dels carbohidrats. Els anàlegs de nucleòsids estavudina i zidovudina han estat involucrats en el desenvolupament de la lipoatròfia i la resistència a la insulina. (55) Altres estudis apunten que la toxicitat mitocondrial induïda per aquests fàrmacs podria facilitar el desenvolupament de diabetis.(56, 57) Però són els IPs, concretament indinavir, lopinavir i ritonavir a dosis plenes, els fàrmacs més relacionats amb l'augment de la resistència a la insulina i l'aparició de *diabetis mellitus*.(58-60)

Els IPs inhibeixen la funció de l'enzim transportador de la glucosa (GLUT-4) en el múscul esquelètic i en el teixit adipós. La insulina i altres estímuls com ara l'exercici físic, activen la translocació de GLUT-4 des de les vesícules intracel·lulars fins a la membrana cel·lular, on exerceix el seu paper transportador de la glucosa al compartiment intracel·lular. Els IPs també afecten la diferenciació *in vitro* de l'adipòcit, alteren la síntesi de la proteïna lligada a l'esterol (*sterol regulatory element-binding protein-1*, SREBP-1) i produeixen una expressió depletiva de la PPAR-gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), alterant així el metabolisme de la glucosa.(60, 61)

## Introducció

---

Les recomanacions del Grup d'Estudi de les Alteracions Metabòliques en SIDA (GEAM) per a la prevenció i el maneig de les alteracions del metabolisme dels carbohidrats inclou, a més de la prevenció de la *diabetis mellitus* i els tractament dels factors relacionats amb el risc cardiovascular, la substitució dels agents antiretrovirals relacionats més estretament amb aquestes alteracions: el tenofovir o l'abacavir seran una alternativa a la zidovudina o l'estavudina. Si es rep un IP potenciat se'n pot valorar la seva substitució per l'atazanavir o la nevirapina.

El mecanisme a partir del qual es desencadena la dislipèmia associada als antiretrovirals podria relacionar la disfunció de les cèl·lules beta del pàncrees amb els IPs i la mateixa lipodistròfia. La redistribució del greix podria provocar acumulacions de greix visceral especialment a nivell troncal. Els adipòcits viscerals tenen més activitat lipolítica que els del greix subcutani. El recanvi ràpid de triglicèrids del teixit greixós visceral augmenta els àcids greixosos lliures en la vena porta, que seria la causa de l'aparició de la resistència a la insulina i dels trastorns lipídics.(61) També l'activació de les citocines proinflamatòries podria desencadenar les alteracions lipídiques.(62, 63)

Els agents farmacològics més directament relacionats amb les dislipèmies són també els IPs, mentre que els no anàlegs presenten un millor perfil lipídic, sobretot la nevirapina, que redueix el nombre de les partícules de colesterol-LDL i incrementa la fracció colesterol-HDL.(64, 65) Entre els anàlegs relacionats amb alteracions en el perfil lipídic, els que presenten un patró més desavantatjós són la zidovudina i l'estavudina, mentre que el tenofovir i l'abacavir es mostren com els de perfil més favorable.(65-67) Els fàrmacs de nova

incorporació, com ara el raltegravir, el maraviroc, l'etravirina o el darunavir, no semblen ser responsables d'alteracions destacables en el metabolisme lipídic.

La importància d'aquestes alteracions metabòliques rau, a més de la seva morbiditat directa, en el fet que s'han relacionat amb un increment del risc cardiovascular, el qual presenta més incidència en la població VIH que en la població general.

En aquest sentit, l'estudi DAD estudià la prevalença de malaltia coronària en els pacients VIH i els seus factors relacionats. Es van incloure més de 23.000 pacients en els quals es va veure que la incidència d'infart de miocardi s'incrementava amb el temps d'exposició al tractament antiretroviral (Risc Relatiu per any d'exposició: 1,26, (IQ<sub>95%</sub> 1,12; 1,41),  $p < 0,001$ ) (figura 3). Altres factors associats a infart de miocardi eren: ser home, edat avançada, hàbit tabàquic, i haver patit una malaltia coronària prèvia. També els nivells elevats de colesterol total i de triglicèrids, i la presència de diabetis es van associar a infart de miocardi.(68-70)

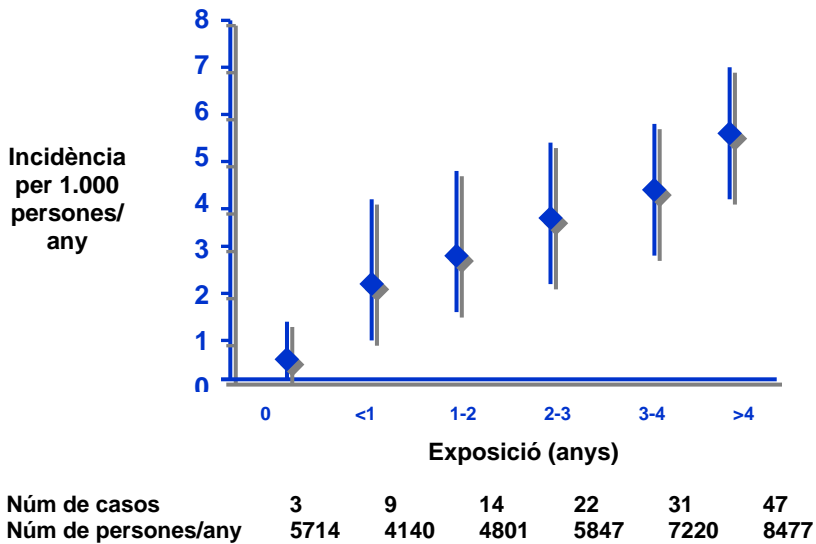


Figura 3: Incidència d'infart de miocardi d'acord amb la durada de l'exposició a la teràpia antiretroviral en l'estudi DAD (extret de: *Friis-Moller et al. NEJM 2003*).

L'increment del risc cardiovascular sota el tractament amb IPs s'explica fonamentalment, però no exclusivament, pel seu efecte sobre el perfil lipídic. Encara ajustat per la presència o no de dislipèmia, l'ús d'IPs repercutia en un increment del risc d'infart (figura 4). Cada IP tampoc no té la mateixa repercussió en aquest sentit, ja que quan s'estudià cada agent antiviral separatament, els IPs més associats a infart agut de miocardi varen ser el lopinavir i l'indinavir. (70)

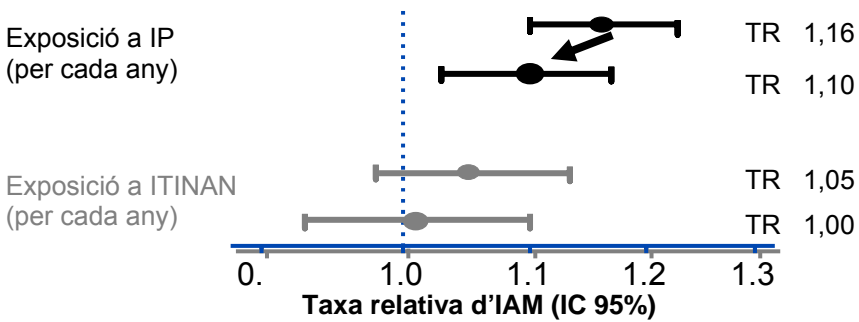


Figura 4. Taxa relativa (TR) d'infart agut de miocardi (IAM) per any d'exposició a IPs i a no anàlegs (ITINAN) ajustat per dislipèmia.(Extret de: Friis-Moller et al. NEJM 2007).

Però no només els IPs han estat relacionats amb més incidència d'esdeveniments coronaris, sinó que, dins del mateix estudi DAD, es va veure que l'ús recent (en els últims sis mesos) d'abacavir i de didanosina incrementava el risc d'infart de miocardi, (71) encara que aquesta associació no es van trobar en un metaanàlisi portat a terme amb posterioritat.(72)

Malgrat que el tractament s'ha relacionat amb l'increment del risc cardiovascular, els investigadors de l'estudi SMART,(73-75) en avaluar la incidència de malaltia cardiovascular en els pacients que interrompien la teràpia respecte als que la mantenien de manera continuada, van observar una presència més alta d'esdeveniments cardiovasculars en aquells que discontinuaven el TARGA (Risc Relatiu: 1,5, IC<sub>95%</sub>: 1,0; 2,5), probablement relacionat amb el fet que la replicació vírica porta a una activació de factors inflamatoris com ara

## Introducció

---

fibrinogen, D-dímer, interleucina-6, proteïna C reactiva ultrasensible o TNF- $\alpha$ .(74)

### *Alteracions renals*

Entre les diferents patologies renals que poden desenvolupar els pacients amb la infecció pel VIH s'inclouen les nefropaties glomerulars, tubulars, tubulointersticials i obstructives. La nefropatia associada al VIH (NAVIH) és la malaltia més ben definida, majoritàriament observada en pacient immunodeprimits, que pot abocar a fracàs renal agut. Es tracta d'una glomeruloesclerosi segmentària i focal col·lapsant amb lesions túbulo-intersticials. (76, 77) Els pacients amb infecció pel VIH presenten també una alta incidència de glomerulonefritis per immunocomplexos. La hipertensió maligna, també més freqüent en la població VIH, pot desencadenar microangiopatia trombòtica. En l'actualitat, a causa del millor control virològic, observem més alteracions metabòliques, un increment de factors associats a l'augment del risc cardiovascular i una exposició més perllongada a fàrmacs potencialment nefrotòxics, tot això afavoridor del desenvolupament de malaltia renal crònica. En els pacients VIH+ s'ha evidenciat una relació entre el fracàs renal agut i factors predictors tradicionals, com ara l'edat o la diabetis, com també la malaltia renal crònica prèvia, i la presència de coinfecció per virus hepatotòpics.(78) La malaltia renal més freqüent de l'era TARGA correspon a la necrosi tubular aguda secundària a agents nefrotòxics en pacients predisposats a patir-la per situacions prerrenals concomitants com ara hipotensió, sèpsia, o depleció de volèmia.(79)



El fàrmac relacionat més directament amb l'alteració de la funció renal ha estat el tenofovir, que actua a nivell tubular per acumulació intracel·lular del fàrmac.(80-83) El mecanisme etiopatogènic mitjançant el qual es produeix l'acumulació de tenofovir en l'interior de la cèl·lula epitelial del túbul és un desequilibri entre l'entrada i la sortida del fàrmac, a causa de la hiperactivitat dels transportadors d'anions i cations orgànics (hOAT), que actuen incorporant el fàrmac en el compartiment intracel·lular, i de la inhibició de les proteïnes *multidrug resistant-associated proteins* o MRP, responsables de la sortida a la llum tubular, fet que en facilitaria l'acumulació intracel·lular i el posterior dany tubular. Recentment s'ha relacionat aquesta alteració amb una predisposició genètica de l'individu. (84-86)

La presentació clínica més freqüent de la nefrotoxicitat associada al tenofovir correspon a toxicitat tubular renal amb hipofosfatèmia, proteinúria, glucosúria i descens de l'aclariment de creatinina.(87-90) Diversos estudis mostren que aquestes alteracions poden desenvolupar-se des del primer mes i fins a 26 mesos després de l'inici de la teràpia amb el fàrmac. (91-93) L'evolució sol ser favorable després de discontinuar el tenofovir, però fins en el 20% dels casos les alteracions poden persistir i poden portar a una insuficiència renal crònica.(91-93)

La freqüència amb què podem trobar aquestes alteracions varia segons les sèries estudiades. De fet, en els primers assaigs amb tenofovir en pacients *naïve* (GS903 i GS934), no es va trobar més freqüència de patologia renal en comparar-lo amb altres anàlegs.(66, 83) L'estudi GS903 era un ampli assaig per a pacients que iniciaren un tractament en el qual es comparava tenofovir (299 pacients) a estavudina (301 pacients), ambdós amb efavirenz i

## Introducció

---

lamivudina. Els resultats no van mostrar diferències entre branques quant a l'increment del fosfat o de la creatinina plasmàtica. L'estudi GS934 inclogué 232 pacients als quals s'inicià un tractament amb tenofovir i emtricitabina més efavirenz i se'ls comparà amb 231 que prengueren zidovudina, lamivudina i també efavirenz. L'estimació del filtrat glomerular va ser inferior en el grup amb tenofovir respecte al grup de zidovudina quan es calculava amb fórmula *Modified Diet for Renal Disease* (MDRD), (100 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup> respecte a 108 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>, p=0,006), però no quan es mesurava amb la fórmula de Cockcroft-Gault (CG). En canvi, en els estudis de cohorts, podem trobar una taxa d'alteració de la funció renal que va des del 1% fins al 4%. (81, 94-96)

També l'indinavir (97-99) i, menys freqüentment, el ritonavir (100-102) i l'atazanavir (103, 104) poden produir nefrolitiasi i nefropaties per dipòsit intratubular de cristalls.

Els mecanismes de control de l'alteració renal han d'identificar, en una primera fase, els factors que hi predisposen, com ara tenir una nefropatia preexistent, un descens de l'estimació del filtrat glomerular o bé proteïnúria basal. El control ha de ser més acurat en el cas de comorbiditats afavoridores de dany renal, com ara diabetis, baix pes o hipertensió arterial. Si s'ha descartat d'entrada l'existència d'una patologia renal prèvia i s'inicia tractament amb antiretrovirals potencialment nefrotòxics, la recomanació de l'Agència Europea del Medicament (EMA) és la monitorització de la funció renal mensualment durant el primer any d'ús del tenofovir, a més d'evitar tant com sigui possible fàrmacs concomitants nefrotòxics, com ara determinats antiinflamatoris no esteroïdals, o situacions de pèrdua de volèmia com ara la deshidratació.(76)

### *Pèrdua de densitat mineral òssia*

Encara que hi ha diferents factors que afecten el metabolisme ossi comuns a la població no VIH, entre els quals hi ha l'estat nutricional, l'edat o el sexe, els pacients amb infecció pel VIH presenten una freqüència més alta d'alteracions de la mineralització òssia que la població general, primerament per infecció directa del VIH en les cèl·lules osteogèniques, però també en funció d'altres factors com ara el temps d'infecció, la presència de lipodistròfia o d'acidosis làctica.(105-108)

El tractament antiretroviral, tant la seva durada com el tipus de teràpia, s'ha relacionat amb més presència d'osteoporosi en determinats estudis, sobretot en relació amb els IPs (109), el tenofovir (110, 111) i l'estavudina (112), encara que aquesta relació no s'ha establert en altres assaigs.(113, 114) Els IPs s'han relacionat amb la pèrdua de densitat òssia a nivell de trocànter, i el tenofovir amb la descalcificació de la columna lumbar.(105-112, 115-118)

El mecanisme pel qual el tenofovir estaria implicat en aquesta desmineralització òssia seria per la seva acumulació a nivell tubular, fet que implicaria una pèrdua de fosfat i calci per l'orina, i, com a conseqüència, una resorció compensatòria de teixit ossi (osteoporosi) i una mineralització inadequada d'aquest (osteomalàcia).(119) Els IPs, per la seva part, produirien una inhibició de la funció osteoblàstica per la generació de citocines proinflamatòries.(120, 121)

### *Toxicitat mitocondrial*

Un dels exponents més greus de la toxicitat a llarg termini associada al tractament és la toxicitat mitocondrial. Aquesta és el mecanisme de molts efectes adversos relacionats principalment amb els anàlegs de nucleòsids, ja que la via d'actuació d'aquests és bloquejar la incorporació de bases a la cadena d'ADN inhibint la transcriptasa inversa del VIH, però també inhibeixen de manera selectiva l'ADN polimerasa-  $\gamma$ , responsable de la replicació de l'ADN mitocondrial. Això es tradueix en una depleció de l'ADN mitocondrial que pot alterar la cadena respiratòria. La repercussió clínica dependrà del nombre de cèl·lules malmeses en cada òrgan diana.(122)

Els fàrmacs d'aquesta família més relacionats amb aquesta alteració han estat la zidovudina, la didanosina i l'estavudina, mentre que l'abacavir, el tenofovir, la lamivudina i l'emtricitabina són els anàlegs amb el perfil més favorable.(123-126)

Les estratègies per evitar aquestes alteracions passen per la substitució dels anàlegs més directament involucrats per uns altres, o la substitució en la teràpia ulterior de la totalitat d'aquests.(126)

Els resultats dels assaigs de simplificació que han estat portats a terme amb la finalitat de disminuir alguns dels efectes secundaris dels antiretrovirals seran exposats en detall més endavant.

## 2. IMPORTÀNCIA DE L' ADHERÈNCIA AL TRACTAMENT.

El bon compliment de les teràpies TARGA, que estaven formades en un primer moment per dos anàlegs de nucleòsids i un inhibidor de la proteasa (IP), significava la presa d'un nombre elevat de comprimits, dividits en dues o fins i tot tres preses diàries i, de vegades, restriccions alimentàries i interaccions medicamentoses. A aquestes dificultats s'havia d'afegir la potencial toxicitat dels fàrmacs, que podria afectar encara més l'adherència. Una pauta complexa portada a terme durant un període perllongat de temps pot repercutir en l'esgotament del pacient, disminuir el compliment i, en últim terme, comprometre'n l'eficàcia terapèutica.

L'inici de la teràpia en fase asimptomàtica pot dificultar la conscienciació de l'individu vers una adherència adequada. El fet que la teràpia no s'associï a un benefici immediat, i a més pugui comportar efectes no desitjats, pot fer que el pacient desenvolupi una visió negativa del tractament. Tots els efectes adversos descrits anteriorment, junt a la necessitat d'afegir teràpies concomitants per tractar-los, poden repercutir negativament en la qualitat de vida dels pacients.

Els estudis d'interrupció estructurada de la teràpia van posar de manifest els perills que suposa discontinuar el tractament antiretroviral, no solament quant a l'increment d'efectes cardiovascular, esmentat abans, sinó també quant a progressió clínica i mort, pel què no és possible plantejar descansos terapèutics. (74, 75) Però no només la discontinuació total del tractament, sinó

## Introducció

també una baixa adherència terapèutica ha estat relacionada amb l'evolució de la malaltia i l'increment de la mortalitat. (127, 128)

Per tant, queda ben palès que el tractament antiretroviral ha de mantenir-se de manera continua i indefinida. Això comporta una diferència estimable amb altres malalties en què la duració del tractament és finita, malgrat que aquest sigui de difícil compliment.

En l'actualitat és coneguda la necessitat de conservar una estricta adherència a la teràpia antiretroviral per aconseguir la supressió mantinguda de la replicació vírica (figura 5). (129) El mal compliment terapèutic no incideix només i directament en el fracàs virològic, sinó que pot comportar l'emergència de mutacions, que inhabiliten, per mitjà de les resistències creuades, tant l'agent responsable com altres, fet que compromet no només l'eficàcia de la pauta actual sinó la de futures opcions terapèutiques.(130, 131)

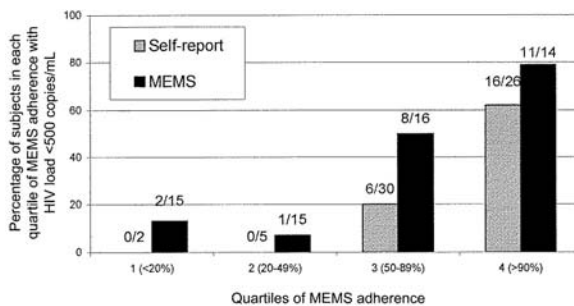


Figura 5: Percentatge de pacients que assoleixen càrrega viral < 500 còpies/ml segons l'escala categoritzada d'adherència (MEMS):(1) <20%, (2) 20%–49%, (3) 50%–89%, i (4) >90%. (extret de: *Arnsten et al, CID 2001*).

En l'adherència terapèutica influeixen factors relacionats amb el tractament i amb el mateix pacient. Entre els elements que involucren el tractament, podem considerar la seva cronicitat, el seu perfil de toxicitat, la seva posologia (el nombre de comprimits, el nombre de dosis, les restriccions alimentaries, i fins i tot en algun cas la via d'administració) i les interaccions entre els fàrmacs. Quant al pacient i el seu entorn, la tolerància a la medicació, les patologies concomitants, la relació que estableix amb els professionals de la salut, la visió dels tractaments i de la malaltia, les eines amb què compta per a afrontar-la, com també el suport psicosocial de què disposa, són factors essencials per assolir una adequada adherència al tractament.

Diversos estudis han determinat que el nombre de preses diàries estava íntimament relacionat amb un bon compliment, establint-se una relació inversa entre el nombre de dosis i l'adherència, en el qual, a menor nombre de dosis, més alta adherència. (132) En un estudi en el qual s'inclogué un total de 504 pacients de cinc centres europeus i es va avaluar la preferència dels pacients vers la teràpia, es determinà que, per un nombre de tres comprimits al dia, el 93% dels pacients preferien la dosi única diària en lloc de dividida en dos cops al dia. Per quatre comprimits, la preferència era del 84% respecte al 16%.(133)

La satisfacció vers la teràpia també està relacionada amb una menor complexitat del règim antiretroviral, (134) i incrementa així mateix l'adherència al tractament.(135)

## Introducció

---

Entenent que, en un escenari ideal, la millor adherència significa la presa del 100% de la medicació prescrita, però tenint en compte les dificultats que pot tenir això fins i tot en el més complidor dels pacients, és important determinar el mínim compliment necessari a partir del qual es pot parlar d'una adherència suficient.

Diversos estudis han avaluat el llindar ideal a partir del qual es pot parlar d'una adherència òptima. Encara que els estudis mostren resultats divergents, s'estima adequada una adherència quan el nombre de dosis preses és entre el 80 i el 95% de les dosis prescrites, considerant que per sota d'aquest límit es compromet l'eficàcia virològica, i tenint en compte, així mateix, la potència intrínseca de cada fàrmac, que mostra diferències com entre, per exemple, un IP potenciat i altres antiretrovirals.(136-140)

Mereix especial menció la relació pacient-personal sanitari, en què establir una comunicació fluïda en la qual l'individu pugui comentar, explicar o consultar dubtes i pors, afavorirà un compliment més alt i un compromís del pacient vers la seva teràpia. El fàcil accés als recursos sanitaris permetrà a l'eix professional de la salut-pacient determinar els problemes i afrontar les solucions, establir pautes de millora i intervencions quan siguin necessàries.(141)

Tots aquests fets fan palesa la necessitat d'elegir teràpies més simples i menys tòxiques, no només a curt sinó sobretot a mitjà i llarg termini, que no comprometin la qualitat de vida i no repercuteixin en una disminució de l'adherència, i que alhora puguin mantenir la supressió vírica. Una simplificació de la teràpia que comporti a més una disminució dels efectes no desitjats suposa també un benefici en



la qualitat de vida dels pacients i una disminució en l'índex d'esforç per prendre la medicació.

Les teràpies de simplificació poden contribuir a evitar, un cop assolida la supressió de la replicació vírica, l'esgotament del pacient i qualsevol visió negativa vers el tractament. Parlem de teràpies que puguin, en definitiva, mantenir-se durant llargs períodes de temps.

### 3.SIMPLIFICACIONS DE LA TERÀPIA ANTIRETROVIRAL.

#### 3.1 DEFINICIÓ I TIPUS DE TERÀPIES DE SIMPLIFICACIÓ

Un cop establerta la necessitat de la simplificació de la teràpia, ja sigui per comorbiditats, per efectes adversos, o, simplement, per tal de mantenir una bona adherència al tractament i augmentar la qualitat de vida dels pacients, descriurem a continuació les definicions que s'han establert de *teràpia de simplificació*.

Podem parlar de simplificació de la teràpia antiretroviral com a: *el canvi d'un esquema terapèutic que ha aconseguit la supressió de la replicació vírica a un de més senzill que mantingui igualment aquesta supressió*.

Es pot considerar simplificació qualsevol d'aquests supòsits: reducció en el nombre de comprimits, en el nombre de dosis o en el nombre de fàrmacs. També s'ha postulat com a definició de simplificació del tractament la reducció de les toxicitats associades als fàrmacs, les restriccions dietètiques o les interaccions medicamentoses.

Les diferents estratègies de simplificació poden substituir agents d'una mateixa família, un agent d'una classe per un d'una altra diferent, reduir el nombre de comprimits per mitjà de les coformulacions, o simplement discontinuar un fàrmac o més sense substituir-los per cap altre, com és el cas, en últim terme, de les monoteràpies.

### 3.2 OBJECTIUS DE LES TERÀPIES DE SIMPLIFICACIÓ

Entre els objectius de les teràpies de simplificació podem trobar:

- Augmentar l'adherència al tractament.
- Incrementar la qualitat de vida.
- Incrementar la satisfacció del pacient vers el tractament.
- Reduir o abolir les toxicitats associades a la teràpia.
- Disminuir l'esforç per a la presa de la medicació.

Fins i tot s'ha postulat incloure dins del terme *teràpies de simplificació* aquelles que representen una reducció en el cost del tractament.

Tots aquests objectius, però, han d'anar acompanyats, indefectiblement, del manteniment de la supressió vírica.

Per tant, es fa palès que la simplificació de la teràpia és un fet complex, multifactorial, que ha de tenir en compte factors virològics (resistències prèvies, resistències creuades), del mateix pacient (adherència al tractament, toxicitats prèvies, comorbiditats), i també dels fàrmacs antivirals (interaccions medicamentoses, perfil farmacocinètic, posologia d'administració). Hi ha diferents patrons d'actuació segons tots aquests elements, que obliguen a individualitzar l'elecció de la teràpia segons els diferents escenaris.

## **Introducció**

---

En aquest sentit, l'objectiu pretès en els estudis que conformen aquesta tesi va ser dissenyar diferents estratègies de simplificació del tractament, que fossin útils en la pràctica clínica i que contemplessin els diferents escenaris possibles:

1- Pacients sense fracàs previ a cap TARGA

2.-Pacients amb virus multiresistent però que aconsegueixen la supressió viral amb una pauta TARGA o mega-TARGA.

3.-Pacients amb virus multiresistent, en fracàs virològic i sense opcions de tractament supressor.

Per tenir en compte les eines de què disposàvem en l'elaboració de cadascun dels estudis, com també les diverses opcions de simplificació, s'exposaran a continuació les diferents estratègies de simplificació del tractament assajades des de l'inici de l'era TARGA i les seves conclusions fonamentals.

#### **4. ESTRATÈGIES DE SIMPLIFICACIÓ EN PACIENTS EN ESTADIATGE PRECOÇ I SUPRESSIÓ VIROLÒGICA.**

El primer gran grup d'actuació, en el qual inicialment es van portar a terme les estratègies de simplificació, el formaven els pacients que havien assolit una càrrega viral indetectable, amb una experiència antiretroviral reduïda i sense resistències acumulades.

És en aquest tipus de pacient que es van desenvolupar els primers canvis a una teràpia de simplificació, pacients en la seva majoria en tractament amb una pauta que incloïa IPs.

##### *4.2 DELS INHIBIDORS DE LA PROTEASA (IPs) ALS NO ANÀLEGS*

Una primera estratègia assajada amb la finalitat específica de simplificar va ser la de canviar l'IP per un no anàleg, nevirapina o efavirenz, fet que comportava reduir notablement el nombre de comprimits. A finals de la dècada dels noranta es van donar a conèixer els primers resultats d'aquests estudis. Al benefici de la simplificació se li afegia la millora dels efectes adversos relacionats amb els IPs, principalment els efectes gastrointestinals, l'augment de la resistència a la insulina i la dislipèmia. Aquests estudis pretenien també analitzar l'evolució dels canvis del greix corporal o síndrome de lipodistròfia, l'aparició de la qual va coincidir en el temps amb l'ús dels

## Introducció

---

IPs. També es pretenia millorar l'adherència al tractament, i incrementar la qualitat de vida dels pacients.(39, 142-147)

Es descriuen a continuació alguns dels estudis més representatius en aquest camp i les seves principals troballes.

L' estudi de Ruiz *et al* inclogué pacients amb lipodistròfia i càrrega vírica suprimida sota un règim format per IPs i dos anàlegs, i els aleatoritzava a continuar amb l'IP o a canviar-lo per nevirapina. Els objectius de l'assaig eren, a més d'establir la idoneïtat de la pauta en experimentació per mantenir la càrrega vírica suprimida, avaluar si aquest tractament podia millorar els canvis en la distribució del greix corporal. Es van incloure 106 pacients, els quals, a les 48 setmanes de seguiment, presentaven una supressió viral similar entre les branques (77% en el grup control i 79% en el grup experimental), però acompanyada, en la branca amb nevirapina, d'una millora significativa en el perfil lipídic ( $p < 0,05$ ) i en la qualitat de vida ( $p < 0,001$ ). L'estudi, però, no va poder establir diferències entre branques quant a les alteracions de la composició corporal provocades per la lipodistròfia.(39)

L'estudi DMP266-049 comparava l'eficàcia de canviar l'IP per efavirenz o continuar amb aquest. L'assaig va incloure un total de 346 pacients, aleatoritzats 1:2. Els resultats després de 48 setmanes de seguiment van mostrar una taxa més alta de supressió vírica en els pacients de la branca d'efavirenz (84%) per sobre del percentatge assolit per la branca que continuava amb l'IPs (73%,  $p = 0,026$ ). (148) Altres estudis, amb menys mostra poblacional, van obtenir amb posterioritat resultats similars.(149, 150)

L'estudi Maintavir comparava pacients que, provinents d'IPs, canviaven aquest tractament per nevirapina (63 pacients) o efavirenz (10 pacients) amb una mediana de seguiment de 82 setmanes. Els resultats virològics van ser que el 86% del pacients que canviaren tractament van mantenir la supressió viral, amb una important millora del nivell de triglicèrids en els dos grups (de 2,6 mmol/L a 1,7 mmol/L en la setmana 24 de seguiment,  $p=0.03$ ). (143)

Considerats en conjunt, els resultats d'aquests estudis posen de manifest que la simplificació de l'IP per un no anàleg (nevirapina o efavirenz) presentava una equivalència en termes d'eficàcia virològica, podent sent considerats una bona opció de simplificació, que a la reducció en el nombre de comprimits afegia el benefici d'un perfil lipídic més favorable i l'augment de la qualitat de vida.

### 4.3. PAUTES AMB TRES ANÀLEGS

L'aparició en el mercat de l'abacavir i els resultats dels primers estudis amb aquest fàrmac van confirmar la seva eficàcia virològica en comparar-lo amb la referència fins aleshores, és a dir, els IPs i el no anàlegs.

Diferents estudis de simplificació van usar aquest fàrmac com a part integrant de la teràpia, per la seva eficàcia virològica i la seva còmoda dosificació. A més, l'aparició de les coformulacions que integraven aquests anàlegs i altres (com per exemple Zidovudina/lamivudina/abacavir, Trizivir<sup>®</sup> i zidovudina/lamivudina, Combivir<sup>®</sup>, i posteriorment lamivudina/abacavir, Kivexa<sup>®</sup>, i tenofovir/emtricitabina, Truvada<sup>®</sup>) van representar una opció atractiva

## Introducció

---

per a la simplificació de la teràpia en reduir encara més el nombre de comprimits.

Entre els estudis que incorporaven l'abacavir en una de les seves branques, destaquem l'estudi NEFA, en el qual es van comparar 460 pacients en tractament supressor amb una pauta integrada per un IP i dos anàlegs, que s'aleatoritzaven a canviar l'IP per efavirenz (156 pacients), nevirapina (155) o abacavir (149 pacients). Els resultats a les 48 setmanes de seguiment mostraren una proporció més alta de pacients amb fracàs virològic en la branca amb abacavir (7%, 5% i 14%, respectivament,  $p=0,003$ ). Malgrat això, en l'anàlisi per intenció de tractar, els resultats eren similars entre els grups, gràcies a una millor tolerància de la branca amb abacavir ( $p=0,006$ ). El factor relacionat amb presentar fracàs virològic, segons l'anàlisi multivariant, va ser la història prèvia de teràpia mono o dual amb anàlegs. Quant al perfil lipídic, la branca amb abacavir presentà menys alteracions de les xifres tant de triglicèrids com de colesterol total ( $p=0,05$  i  $p<0,001$ , respectivament), i no es van detectar diferències en els canvis en la composició corporal associats a lipodistròfia. (142)

L'estudi ESS40013 fou un assaig multicèntric en el qual van participar 40 centres hospitalaris i va incloure un total de 448 pacients *naïve* al tractament antiretroviral. Els participants van iniciar una teràpia consistent en tres anàlegs, inclòs l'abacavir, més efavirenz. Un cop transcorregudes 48 setmanes i amb la càrrega viral suprimida, eren aleatoritzats a continuar la mateixa pauta o bé a discontinuar efavirenz. Els resultats a les 96 setmanes de seguiment (48 setmanes després de la simplificació) mostraren la no inferioritat de la branca



integrada només per anàlegs en comparació amb la branca quàdruple (77% en comparació amb 79% de percentatge d'indetectabilitat,  $p=0,697$ ), sense diferències quant al temps fins a fracàs virològic i amb una recuperació immune similar entre els grups. (151)

L'estudi Trizal comparà 209 pacients sense fracàs víric previ ni història de teràpia seqüencial, que eren aleatoritzats a mantenir el mateix tractament que incloïa 1 IP o 1 no anàleg o ser canviats a Trizivir<sup>®</sup>. A les 48 setmanes, el 22% del pacients en cada branca experimentaren fracàs virològic, fet que demostrà la no inferioritat de la pauta amb Trizivir<sup>®</sup>. La incidència d'efectes adversos va ser similar entre les branques (35% en la branca que canvià tractament i 29% en la branca control). El pacients del grup experimental van obtenir una millora del perfil lipídic, amb una disminució significativa dels nivells de triglicèrids ( $p=0,006$ ) i de colesterol total ( $p<0,001$ ), a més d'una adherència més alta al tractament (87,9% respecte a 81,3%  $p=0,0019$ ). (152)

Els resultats d'altres assaigs que incloïen abacavir van reportar, però, resultats divergents. (142, 152-156) El problema de la simplificació a una pauta només integrada per anàlegs és la persistència de mutacions en els arxius cel·lulars associades a la resistència a aquests, conseqüència d'una teràpia mono o dual prèvia amb fàrmacs com ara zidovudina. Així ho descriuen els resultats de l'estudi portat a terme per Opravil *et al.* (155) La persistència de mutacions relacionades amb resistència als nucleòsids pot comprometre l'eficàcia vírica d'aquesta pauta de simplificació.

## Introducció

---

Altres teràpies amb tres anàlegs, però sense incloure abacavir, es van avaluar també com a teràpies de simplificació, encara que amb pitjors resultats virològics:

Un estudi observacional retrospectiu va incloure 55 pacients en supressió vírica que canviaven el TARGA a un tractament que incloïa tenofovir mantenint els dos anàlegs. A les 24 setmanes de seguiment, només el 31% mantenien la càrrega vírica indetectable. Es va relacionar amb bona resposta vírica l'ús en aquesta pauta de zidovudina (75% de bona resposta respecte a 27%,  $p=0,083$ ) seguit d'estavudina i lamivudina, encara que amb pocs pacients dins de cadascun dels subgrups analitzats. Contràriament, la mala resposta es va relacionar amb l'ús de didanosina, ja que només el 5% del pacients que prenen didanosina com a part integrant de la teràpia van continuar amb càrrega viral indetectable, enfront el 47% que no la prenen ( $p=0,001$ ). Aquest fet es confirmava en l'anàlisi multivariant, en què l'únic factor relacionat amb fracàs virològic va ser l'ús de la combinació de didanosina més tenofovir (Odds ratio: 17,7; (IC<sub>95%</sub>: 2,1; 147),  $p=0,007$ ). Un fet remarcable és que el 66% dels pacients tenien experiència en teràpies seqüencials prèvies subòptimes o havien fracassat anteriorment a una pauta que contenia lamivudina.(157)

Referit específicament al grau de satisfacció vers la teràpia, un estudi que va avaluar un total de 224 pacients que canviaren la teràpia supressora per Trizivir<sup>®</sup>, en els quals s'anàlitzà l'adherència i el grau de satisfacció amb el tractament, va mostrar que aquesta pauta de simplificació aconseguia una bona adherència (definit com la presa de com a mínim el 95% de les dosis prescrites) en el 98% dels

pacients, mentre que el grau de satisfacció amb la teràpia s'incrementava des del 53% fins al 90% ( $p < 0,001$ ). (158)

#### 4.4 PAUTES DE DOSI ÚNICA DIÀRIA (QD).

Ja ben establerta la preferència dels pacients per a pautes còmodes, la millor pauta quant a nombre de dosis és la que permet una sola presa diària, anomenada QD.

Diferents fàrmacs han assolit aquesta dosificació, per vies diferents. En un primer supòsit, es van anar incorporant com a opcions terapèutiques agents ja dissenyats amb les propietats farmacocinètiques adequades per a permetre aquesta dosificació, com ara l'efavirenz o el tenofovir.

Altres, com els IPs, van poder millorar el seu perfil farmacocinètic amb la incorporació de dosis baixes de ritonavir, fet que es va traduir en la reducció del nombre de comprimits o de dosis diàries. (159)

Un altra possibilitat és adaptar una formulació de dos cops al dia a una sola presa per mitjà de la modificació en la cinètica d'absorció, com és el cas de la nevirapina *extended release*. (160)

Els agents antiretrovirals que van iniciar el seu ús en pautes de dues dosis diàries com ara la lamivudina o l'abacavir, van confirmar posteriorment la seva equivalència quant a eficàcia amb l'administració QD. Aquest fet es va aprofitar, juntament amb altres fàrmacs en què la dosi única era l'habitual, per a dissenyar pautes d'una sola presa diària per a facilitar-ne el compliment.

## Introducció

---

L'estudi QD avaluava l'eficàcia i la tolerància d'una pauta composta per didanosina, tenofovir i nevirapina en dosi única diària i la comparava amb un tractament estàndard. Van ser inclosos un total de 169 pacients. La proporció d'aquests que van mantenir la indetectabilitat viral va ser del 76% en la branca experimental respecte al 86% en la branca control ( $p=0,176$ ). La branca amb el tractament QD va mostrar també una diferència estadísticament significativa respecte a la branca control quant a la satisfacció vers el tractament ( $p<0,001$ ) i l'esforç per prendre la medicació ( $p<0,001$ ), com també una millora en el perfil lipídic. Aquest estudi, però, va donar avís sobre un fet: didanosina més tenofovir semblava repercutir negativament en la recuperació immunològica, ja que els pacients en aquesta branca presentaven un deteriorament immunològic significatiu (una mitjana de descens de 95 cèl·lules CD4+ (IC<sub>95%</sub> 45,4; 144,7,  $p<0,001$ ), en comparació amb l'estabilitat immunològica de la branca control. (161) Aquesta troballa va ser assenyalada també amb posterioritat en altres estudis.(162-164)

Un altre assaig, aquest portat a terme per Molina *et al*, va aleatoritzar 355 pacients amb càrrega viral indetectable a mantenir el règim amb IP o canviar a emtricitabina, didanosina i efavirenz com a pauta QD. La proporció de pacients que continuaven amb càrrega viral indetectable era més alta en la branca d'una presa al dia (87%) que en la branca control (79%,  $p<0,05$ ). La branca experimental mostrava també millora en el perfil lipídic, concretament en la fracció colesterol-HDL ( $p<0,0001$ ). (165-168)

Kaletra<sup>®</sup> en dosi única diària va ser avaluada en comparació amb la dosificació de dos cops al dia, en un estudi desenvolupat per Gathe i col·laboradors. Els resultats en pacients *naïve* mostren que la dosi

QD té la mateixa eficàcia virològica en comparació amb la dosi estàndard, sense increment en el nombre d'efectes secundaris.(169)

### 4.5 PAUTES AMB COFORMULACIONS

Els estudis que analitzaren fàrmacs en coformulacions, com és el cas de Combivir<sup>®</sup>, Kivexa<sup>®</sup>, Truvada<sup>®</sup>, o més recentment Atripla<sup>®</sup>, van permetre la simplificació del tractament en estalviar en el nombre de comprimits sense disminuir el nombre de fàrmacs.

L'estudi BICOMBO comparà dues coformulacions disponibles en pauta QD: Kivexa<sup>®</sup> (formada per abacavir/lamivudina) i Truvada<sup>®</sup> (tenofovir/emtricitabina). Els 335 pacients mantenien la resta del tractament inalterat, que podia estar format per un IP o un no anàleg, canviant solament els anàlegs de nucleòsids (un d'ells havia de ser lamivudina) a una de les coformulacions abans descrites. Els resultats van demostrar l'eficàcia virològica d'aquestes coformulacions, ja que a la setmana 48 la supressió viral va ser similar entre les branques, amb una tendència a la millora en la branca de Truvada<sup>®</sup>, que presentava l'avantatge addicional de millorar el perfil lipídic. (170)

Igualment, l'estudi STEAL comparà Kivexa<sup>®</sup> i Truvada<sup>®</sup> en 360 pacients amb idèntics resultats. El percentatge de pacients que presentaren fracàs virològic va ser de 5,6% en la branca amb Kivexa<sup>®</sup> i de 4% en la branca amb Truvada<sup>®</sup> ( $p=0,62$ ), amb una millor tolerància en el grup Truvada<sup>®</sup> (1,2% d'efectes adversos respecte a 4,4 %,  $p=0,018$ ), excepte en el cas de la mineralització òssia, en què presentava més alteracions que el grup amb Kivexa<sup>®</sup> ( $p<0,0001$ ). (171)

Més recentment, l'última coformulació que s'ha incorporat a l'arsenal terapèutic ha estat Atripla<sup>®</sup>, formada per tenofovir, emtricitabina i efavirenz, que permet integrar el tractament triple en un sol comprimit. Aquesta formulació ha permès la seva incorporació com a part no només d'estratègies de simplificació en pacients amb virus suprimit,(172) sinó també en pacients que inicien la teràpia.(173)

### 4.6 TERÀPIES ESTALVIADORES D'ANÀLEGS

Finalment, les teràpies estalviadores d'anàlegs, que pretenen millorar o prevenir la toxicitat mitocondrial associada a aquesta família d'antiretrovirals, estaven constituïdes per un IP més un no anàleg o, posteriorment, per Kaletra<sup>®</sup> en monoteràpia. Aquesta última estratègia comportà una interessant opció en pacients sense resistències prèvies a IPs, com es comentarà a l'apartat següent.

L'estudi NEKA pretenia millorar la toxicitat mitocondrial associada als anàlegs de nucleòsids construint una pauta amb Kaletra<sup>®</sup> i nevirapina en pacients amb càrrega viral indetectable en comparació amb Kaletra<sup>®</sup> més dos anàlegs. Setze pacients van canviar a la branca experimental en comparació amb 15 que ho feren a la branca control. A les 48 setmanes de seguiment, cap pacient no va patir fracàs virològic en cap de les dues branques de l'estudi. (37) Respecte als resultats de toxicitat mitocondrial, es va observar una tendència a la millora de la relació ADN mitocondrial/ADN nuclear en els pacients de la branca experimental, resultats que s'han confirmat recentment en un estudi multicèntric que amplià la mostra del pilot.(174)

L'estudi d'Allavena *et al* canviava 86 pacients a rebre Kaletra® més efavirenz, sense branca comparadora. A les 48 setmanes de seguiment, únicament un pacient va patir fracàs virològic. Com a benefici addicional, es va observar una millora en els nivells de colesterol-HDL.(175)

Aquests estudis van mostrar l'equivalència quant a potència antiviral d'aquestes estratègies, alhora que s'establia una millora en la toxicitat mitocondrial, fet que podria repercutir en la millora o la prevenció de la lipoatròfia.

### 4.7 MONOTERÀPIES

Quant a l'ús de Kaletra® en monoteràpia com a pauta de simplificació, Arribas *et al* va portar a terme un assaig en el qual 42 pacients sense història de fracàs previ a cap IP, en tractament amb Kaletra® més dos anàlegs, van ser aleatoritzats a discontinuar els anàlegs i mantenir Kaletra® en règim de monoteràpia o a continuar amb el mateix tractament. Després de 48 setmanes, el 81% dels pacients en la branca experimental, en comparació amb el 91% en la branca control, mantenien una càrrega viral suprimida. Tres pacients del grup en monoteràpia van patir fracàs virològic, dos d'ells amb aparició de mutacions no presents anteriorment als IPs, encara que en aquests dos pacients es va confirmar una adherència incorrecta al tractament.(176)

## Introducció

---

Altres estudis posteriors han incidit igualment a assenyalar la seguretat de lopinavir/ritonavir en monoteràpia com a tractament de simplificació en pacients amb càrrega viral suprimida. (177-180)

Però, malgrat els resultats exposats, una metaanàlisi recent que avaluà totes les monoteràpies amb IPs potenciats, mostrà que el risc de fracàs virològic és superior en comparació amb el TARGA convencional, encara que, quan es considerava concretament Kaletra<sup>®</sup>, aquesta diferència es minimitzava si el temps en supressió viral era igual o superior a 6 mesos (23% de fracàs respecte a 18%), per la qual cosa es pot considerar com a opció en pacients amb càrrega viral mantingudament suprimida amb el propòsit de reduir toxicitats, interaccions medicamentoses o el cost econòmic de la teràpia (181). Malgrat tots aquests fets, la monoteràpia amb Kaletra<sup>®</sup> no és una pràctica recomanada en l'actualitat. (182, 183)

### *4.8 CONCLUSIONS DELS ESTUDIS DE SIMPLIFICACIO EN PACIENTS AMB SUPRESSIO VIRAL MANTINGUDA i ESTADIATGE PRECOÇ.*

Tenint en consideració totes les dades presentades, es poden extreure les següents conclusions:

1. La simplificació d'un IP a un no anàleg va mostrar:

-Eficàcia virològica equivalent.

-Millor perfil de tolerància: avantatge sobre els IPs respecte als efectes gastrointestinals, el perfil lipídic, així com una disminució del risc cardiovascular. Altres efectes no



desitjats relacionats en un principi amb l'ús d'IPs, com ara la síndrome de lipodistròfia, no van mostrar millories amb el canvi d'aquest per no anàlegs.

-Millora en l'adhesió terapèutica i en el grau de satisfacció vers la teràpia.

2. Les teràpies integrades només per anàlegs de nucleòsids han de tenir com a població diana pacients sense exposició prèvia a tractaments subòptims (monoteràpia o teràpia dual seqüencial), i sense fracàs previ als components de la teràpia de simplificació.

S'han de tenir en compte en aquestes pautes (les que estan integrades exclusivament per anàlegs), les interaccions amb toxicitat potencial arran del estudis amb tractaments que inclouen tenofovir i didanosina.

3. Les coformulacions farmacològiques que integren en el seu si dos fàrmacs (Kivexa<sup>®</sup>, Truvada<sup>®</sup>) o tres (Atripla<sup>®</sup>), presenten equivalència quant a la seva potència antiviral amb les pautes dels fàrmacs administrats separatament, i poden ser una bona alternativa de simplificació.

4. Les teràpies estalviadores d'anàlegs poden tenir un efecte beneficiós a l'hora de revertir o evitar l'aparició de toxicitat mitocondrial, i, consegüentment, podrien millorar la lipoatròfia.

5. Les monoteràpies amb IPs, fins i tot quan el fàrmac escollit presenta una alta barrera genètica, com és el cas de lopinavir/ritonavir, presenten una ràtio més alta de fracàs virològic, per la qual cosa se n'ha d'individualitzar la indicació, i considerar-la

## **Introducció**

---

només en els casos de supressió viral sostinguda sense evidència de fracàs previ a IPs.

## 5. PACIENTS AMB VIRUS MULTIRESENTENT I CÀRREGA VIRAL SUPRIMIDA

La supressió viral mantinguda amb una pauta no tòxica i eficaç és l'objectiu actual de la teràpia antiretroviral, àdhuc en els pacients amb virus multiresistents. El canvi seqüencial de fàrmacs pot contribuir a teràpies subòptimes que facin emergir mutacions relacionades amb resistència, i que, com a conseqüència, minvin les possibilitats futures de disposar de fàrmacs plenament actius. L'increment, però, del nombre d'agents i de famílies terapèutiques disponibles ha permès el disseny de teràpies de rescat i de simplificació també en aquest subgrup de pacients.

Es tractarà de pacients amb múltiples línies de tractament, amb toxicitats històriques o acumulades, i possiblement amb comorbiditats. Probablement aquests pacients estiguin sotmesos a una teràpia molt més complexa que d'altres, anomenada en alguns àmbits *mega-TARGA*, en la qual la comoditat ha estat supeditada a l'eficàcia. Tot aquest escenari fa que, un cop assolida la pauta que permet un control de la replicació viral, intentar canvis per a simplificar sigui un procés complex. Actualment, en aquest context, fins i tot quan l'emergència de mutacions ha desenvolupat un virus multiresistent, es pot aspirar a la supressió viral mantinguda, i per tant, considerar posteriorment teràpies de simplificació, amb els mateixos propòsits que pacients menys evolucionats terapèuticament: millora de la qualitat de vida, disminució de la toxicitat i increment de l'adhesió terapèutica. En aquests pacients, l'anàlisi acurada de les mutacions associades a resistència, com també del perfil de toxicitat

## **Introducció**

---

dels fàrmacs, és fonamental per a garantir un tractament simplificat que alhora sigui eficaç virològicament.

Entre la població altament experimentada amb teràpia supressora es troben els pacients provinents dels estudis de rescat amb fàrmacs de nova incorporació.

### **5.1 FÀRMACS DE NOVA INCORPORACIÓ**

En l'actualitat es disposen de nous agents antiretrovirals que contribueixen a incrementar les opcions de canvis terapèutics, com ho han estat recentment l'inhibidor de la fusió enfuvirtida, l'inhibidor de la CCR5 maraviroc, o l'inhibidor de la integrasa raltegravir, i també noves generacions de famílies ja existents, com el no anàleg etravirina, o els últims IPs, tipranavir i darunavir.

La importància d'aquests nous fàrmacs rau en el seu perfil de resistències, que fa que l'agent sigui efectiu en virus multiresistents. Els últims agents en incorporar-se a les opcions terapèutiques i les seves peculiaritats, que els fan susceptibles de ser simplificats o, contràriament, de ser emprats com a part de teràpies de simplificació, seran detallats a continuació.

#### *Inhibidors de la proteasa de nova generació*

##### **1. TIPRANAVIR**

Els IPs de més recent incorporació, tipranavir i darunavir, exhibeixen una alta barrera genètica. Els estudis en fase tres en ambdós fàrmacs avalen la seva eficàcia virològica formant part de teràpies de rescat.

Tipranavir va ser l'únic dels últims agents en incorporar-se al tractament antiretroviral que estava disponible en el període d'inclusió dels estudis TORO. Presenta doncs, en l'actualitat, una trajectòria llarga com a acompanyant de teràpies particularment de rescat. El perfil de toxicitat de tipranavir inclou: simptomatologia gastrointestinal, elevació dels enzims hepàtics i alteracions del perfil lipídic. (184)

Les mutacions que s'associen amb resistència primària a aquest fàrmac són: V32I, I47V, I54V/A/M, V82L/T, i I84V, essent la V82L/T la que s'associa a un descens més acusat de la susceptibilitat al fàrmac *in vitro*.

La seva peculiaritat respecte a altres IP radica en que determinades mutacions emergides sota la pressió dels IPs poden resensibilitzar el virus a tipranavir. Aquestes són: L24I, I50V, I50L, I54L i L76V. Hi ha diferents escales que assignen un pes específic a cada mutació en concret i que té en consideració les que comporten hipersusceptibilitat. Una d'elles està basada en els predictors de bona resposta dels estudis RESIST.(185)

## 2. DARUNAVIR.

Darunavir és un IP no peptídic amb una potent acció *in vitro* en front tant de soques virals salvatges com resistents a altres IPs. La seva farmacocinètica millora amb l'administració de dosis baixes de ritonavir, pel què s'administra juntament a aquest (darunavir/r).

Darunavir presenta una alta barrera genètica, el què el fa mantenir la susceptibilitat enfront de soques resistents a la resta dels

## Introducció

---

IPs. (186) Els estudis amb darunavir/r van pretendre avaluar la seva eficàcia virològica en comparació amb lopinavir/r.

En l'estudi ARTEMIS s'avaluà pacients *naïve* als què se'ls iniciava tractament amb Truvada<sup>®</sup> i darunavir o bé lopinavir (ambdós potenciat amb dosis baixes de ritonavir). La branca amb darunavir va presentar un percentatge de supressió viral del 84% respecte al 78% de la branca comparadora ( $p < 0,001$ ). En els pacients amb una càrrega viral basal superior a 100.000 còpies/ml, la bona resposta va ser del 79% respecte al 67%, ( $p < 0,05$ ). La tolerància va ser significativament millor en el grup en tractament amb darunavir, tant referent a simptomatologia gastrointestinal com al perfil lipídic. (187)

Els resultats dels estudis POWER 1 i POWER 2 van portar a la comercialització del fàrmac. (188, 189) Es tractà d'estudis de rescat en pacient avançats en els què darunavir/r es va comparar amb altres IPs, acompanyats ambdós de tractament optimitzat. La taxa de resposta virològica a les 48 setmanes va ser de 45% respecte a solament 10% de la rama control. En pacients sense o amb poques mutacions als IPs, darunavir/r va mostrar la seva no inferioritat respecte a lopinavir/r. En estratificar la mostra segons ús d'enfuvirtida, càrrega viral basal, nombre de mutacions o nombre de fàrmacs actius, darunavir va mostrar una resposta més favorable en tots els supòsits.(188, 189)

L'estudi TITAN comparà específicament lopinavir i darunavir en una població de pacients amb una menor experiència als antiretroviral respecte al grup de pacients dels estudis POWER, ja que els pacients inclosos havien de ser *naïve* a ambdós agents. Es permetia tenir o no mutacions o experiència prèvia a altres IPs. Es van incloure un total de 595 pacients. La taxa de resposta a les 48

setmanes va ser de 71% de supressió viral respecte a 60% de la branca amb lopinavir ( $p=0,005$ ,  $IC_{95\%}:3;19$ ). Un fet remarcable va ser que, en els pacients que van fracassar amb darunavir, la resistència creuada a altres IPs va ser menor que en el grup de lopinavir. (190, 191)

Les mutacions que s'han relacionat amb resistència a darunavir són: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, G73S, L76V, I84V i L89V, de les quals I50V, I54M, L76V i I84V es consideren mutacions primàries. La disminució de la resposta al fàrmac necessitarà de l'acumulació de tres o més d'aquestes resistències. La mutació I50V, a més, hipersensibilitza el virus a tipranavir.(192)

### *No anàlegs d'última generació. Etravirina*

Etravirina és un agent pertanyent a la segona generació de no anàlegs. La seva peculiaritat és una alta barrera genètica que el fa útil en pacients amb virus amb la presència de mutacions que inhabiliten la resta de no anàlegs, ja que persisteix amb activitat antiviral en virus amb la presència de la mutació K103N, que confereix resistència tant a efavirenz com a nevirapina. La mutació Y181C, per la seva part, proporciona una resistència intermèdia a etravirina. L'acumulació d'altres mutacions (V90I, A98G, L100I, K101E/H/P, V106I, E138A, V179D/F/T, Y181C/I/V, G190S/A i M230L) és necessària per a fer el virus resistent al fàrmac. (193-199)

## Introducció

---

### *Inhibidors de la fusió. Enfuvirtida.*

Els inhibidors de l'entrada, degut a la seva diferent diana terapèutica, no presenten mutacions creuades amb la resta de fàrmacs antivirals.

Entre aquests agents terapèutics, enfuvirtida va contribuir al disseny de tractaments de rescat en aquest tipus de pacients multitractats. La seva eficàcia virològica va fer que els pacients poguessin assolir, en el context dels assaigs clínics de rescat, una càrrega viral mantingudament suprimida. A aquest fet s'hi ha de sumar que, durant un període considerable de temps, va ser l'únic exponent dels inhibidors de l'entrada, fet que va fer que fos una peça fonamental en el disseny de teràpies de rescat en pacients amb escasses possibilitats de fàrmacs actius.

Exposarem a continuació els principals resultats dels assaigs amb aquest fàrmac, que el van fer ideal per a pacients altament experimentats.

Enfuvirtida (T20) va ser el primer inhibidor de l'entrada usat per al tractament de pacients amb gran experiència antiretroviral, i és l'únic inhibidor de la fusió disponible en l'actualitat. La seva diana extracel·lular el dota d'un perfil de resistències diferent del de la resta d'antivirals, fet que el converteix en alternativa com a part d'un tractament de rescat en pacients amb soques virals multiresistents.

Enfuvirtida és un pèptid sintètic de 36 aminoàcids, anàleg als residus 127 a 162 del segment HR2 de la gp41 del VIH. Enfuvirtida interfereix en el canvi de conformació de la gp41, bloqueja la fracció HR1 i n'impedeix el seu relaxament. D'aquesta manera, les



dues membranes no arriben a posar-se en contacte i la fusió viral no es pot dur a terme. La fórmula empírica és  $C_{204}H_{301}N_{51}O_{64}$ , i el seu pes molecular és de 4.492 daltons.(200) Enfuvirtida és un inhibidor potent i específic de la replicació del VIH-1 amb una  $CI_{50}$  en el rang nanomolar(figura. 6).(201, 202)



Figura 6. Estructura d'enfuvirtida.

Els estudis de fase III es van completar el desembre de 2003, després de dos anys de seguiment. Van participar-hi més de 1.000 pacients (491 pacients en l'estudi TORO 1 i 504 en l'estudi TORO 2).(203, 204) Els estudis TORO compartien diana poblacional: ambdós van incloure pacients amb resistència documentada a les tres famílies d'antiretrovirals disponibles o sis mesos d'experiència amb ells, i càrregues víriques superiors a 5.000 còpies/mL. Es dissenyà un tractament optimitzat que incloïa de tres a cinc fàrmacs, tenint en compte els resultats de l'estudi genotípic i fenotípic basal. Els pacients es van aleatoritzar a rebre només el tractament optimitzat (TO) o bé el tractament optimitzat més enfuvirtida (TO + T-20).

## Introducció

---

Tots els participants que es van incloure presentaven una àmplia experiència antiretroviral, amb una mitjana de 12 fàrmacs previs i, com a conseqüència, un alt nivell de resistències en l'anàlisi genotípica. Es tractava de pacients evolucionats, amb una mitjana de limfòcits CD4+ basal inferior a 100 cel/mcL i una mitjana de càrrega viral basal de 5,2 log<sub>10</sub> còpies/mL.

En l'anàlisi combinada dels dos estudis, el descens de la càrrega viral a les 48 setmanes de tractament respecte al valor basal va ser de 1,48 log<sub>10</sub> còpies/mL per a la branca que va rebre enfuvirtida, comparat amb 0,63 log<sub>10</sub> còpies/mL per a la branca amb tractament optimitzat (p <0,0001). El percentatge de pacients amb càrrega viral inferior a 400 còpies a les 48 setmanes va ser de 30,4% en el grup d'enfuvirtida respecte a 12% en la branca control.

Les subanàlisis dels dos assaigs combinats mostraren una eficàcia superior en la branca enfuvirtida en tots els estrats de limfòcits CD4+, càrrega viral i perfil de resistències basals.

Els factors relacionats amb una bona resposta virològica van ser: la inclusió de dos fàrmacs actius o més a la combinació terapèutica (excloent T-20), una experiència antiretroviral prèvia amb menys de 10 fàrmacs, una càrrega viral basal inferior a 100.000 còpies/mL, i una xifra de limfòcits CD4+ superior a 100 cel/mcL en el moment de la inclusió a l'estudi. (205)

Els pacients de la branca control en fracàs virològic canviaven el tractament optimitzat, incorporant enfuvirtida, a partir de

la setmana 24 de seguiment. Aquests pacients, però, van presentar una proporció més baixa de supressió virològica que els que van incloure T-20 al tractament des de l'inici (el 22% respecte al 32% després de l'any de tractament amb el fàrmac). Una explicació podria ser que el 54% dels individus varen perdre com a mínim un fàrmac actiu en el moment del fracàs virològic respecte als fàrmacs actius que conservaven en el basal de l'estudi. (203, 204)

S'observà també que una bona resposta vírica i immunològica a la setmana 12 de seguiment es mostrà predictiva de la resposta a les setmanes 24, 48 i 96. Però, encara que no es presentés supressió viral, la recuperació immune persistia durant les 96 setmanes de tractament. (206) Aquesta dada és molt important en el cas de pacients amb severa immunosupressió, ja que la persistència de la recuperació immune, encara que no s'aconsegueixi el control viral, pot evitar el risc de progressió clínica.

Les reaccions locals en el punt d'injecció són l'efecte advers més freqüent associat a enfuvirtida. Aquests efectes són: eritema, pruíja, nòduls, dolor, equimosi i, menys freqüentment, abscessos. Apareixen en el 98% dels pacients ja en la primera setmana d'administració, encara que solen ser de caràcter lleu o moderat, i només són causa d'abandonament de la teràpia en el 4% dels pacients, segons recullen els estudis en fase III. (207-209)

Els patrons histològics que conformen les reaccions locals són: vasculitis inflamatòria d'afectació predominant en teixit greixós, esclerosi subaguda del teixit intradèrmic, reacció granulomatosa

## Introducció

---

intersticial o dipòsits de teixit connectiu perilesionals.(210, 211)

La hipersensibilitat a enfuvirtida s'ha descrit en menys de l'1% dels pacients en tractament amb el fàrmac. Aquesta reacció es caracteritza per erupció cutània, febre, nàusees i hipotensió. L'efecte reapareix amb la reintroducció del fàrmac, (212) encara que s'ha descrit un cas de desensibilització a enfuvirtida utilitzant dosis progressives. (213) No s'ha relacionat l'ús del fàrmac amb l'aparició de lipodistròfia ni amb alteracions en el perfil lipídic.

La peculiaritat en l'administració, la necessitat d'una preparació acurada, amb normes adequades d'higiene per a la seva manipulació, juntament amb el fet que les reaccions en el punt d'injecció solen ser freqüents, poden desenvolupar un condicionament negatiu vers el fàrmac (figura 7). Aquesta preocupació ha portat a estudiar l'impacte d'enfuvirtida sobre la qualitat de vida i la seva repercussió en la vida quotidiana, com també en l'adherència al tractament.



Figura 7. Manual d'instruccions per l'administració d'enfuvirtida i fàrmac.

L'adherència a una teràpia que inclou enfuvirtida ha estat també avaluada en els estudis TORO. Malgrat el biaix que representa la selecció dels pacients per a qualsevol estudi, com també el període limitat que s'analitza (48 setmanes en aquest cas), cal remarcar que l'adherència a la teràpia va ser elevada en les dues branques, amb un percentatge de bona adhesió (definida com un compliment igual o superior al 85% de les dosis prescrites) del 88% en la branca experimental respecte al 90% en la branca control en l'estudi TORO 1 i de 89% i 85,8%, respectivament, en l'assaig TORO 2. (203, 204) Tampoc no es trobaren repercussions negatives sobre la qualitat de vida. (208, 209)

Les mutacions relacionades amb resistència a enfuvirtida es desenvolupen en HR1 i HR2.

La regió de la gp41 des d'on actua el fàrmac se circumscriu a les posicions 36 a 45 de l'HR1. Els primers estudis *in vitro* que van investigar les mutacions a enfuvirtida les van localitzar entre les posicions 36 a 45 del gen de la gp41. (214)

En els pacients tractats amb T-20 dels estudis en fase I/II i en fase III es van detectar mutacions en les posicions G36D, Q32R/H, G36S i Q39R. Altres estudis assenyalaren mutacions en les posicions Q40H, L45M, A30T, S35A i N43S. (215, 216) Aquestes mutacions són d'aparició primerenca i s'associen a fracàs virològic.

S'han descrit també altres mutacions *in vivo* en el domini HR2, concretament la mutació S138A, que incrementa en tres vegades la resistència associada a la mutació N43D. Aquesta mutació,

## Introducció

---

d'aparició més tardana, podria correspondre a un mecanisme compensatori per l'aparició de mutacions en HR1.(217-219)

Però l'emergència de mutacions sota la pressió del fàrmac i la seva ràpida reversió quan el medicament es discontinua és un procés molt més dinàmic del que en un principi es podia preveure. En un estudi elaborat per Cabrera *et al* es posà de manifest que les mutacions emergides per una teràpia fallida desapareixen 2 setmanes després de discontinuar enfuvirtida.(220) L'anàlisi clonal va demostrar que les principals mutacions estaven localitzades a les posicions 36, 38 i 43, eren mútuament excloents i es mostraven en quasiespècies independents. (213, 220, 221) També s'observà que la presència d'algunes d'elles repercutia en una disminució de la capacitat replicativa del virus.(221)

Els estudis fenotípics van mostrar una pèrdua de susceptibilitat a enfuvirtida que anava de 4 a 684 cops quan es presentaven mutacions en les posicions 36 a 45. (214)

Un cop establert el perfil del fàrmac, el seu ús en els tractaments de rescat va comportar, ja fora d'assaigs clínics, un clar benefici virològic en pacients evolucionats. Ja en estudis anteriorment descrits es feia palès l'escàs nombre de fàrmacs actius de què disposaven aquest tipus de pacients, i per tant la potència intrínseca que presentava l'enfuvirtida.

No obstant això, els pacients que, ja sigui dins dels assaigs clínics, de l'ús expandit de què es va disposar seguidament, o ja en la pràctica clínica rutinària, van assolir la indetectabilitat i van millorar l'estat immunitari, es van trobar que no disposaven d'alternatives per simplificar la teràpia, i no podien abandonar el tractament amb un fàrmac d'administració complexa fins que altres

agents com ara els inhibidors de la integrassa o els de la CCR5 van estar disponibles. En aquest context, es plantejaren preguntes sobre com simplificar aquest tipus de pacients, abans que l'esgotament per la presa continuada del fàrmac pogués deteriorar la seva adherència terapèutica, comprometre el control virològic i dur, en últim terme, a un fracàs terapèutic.

La idea de la inducció-manteniment, que havia estat la hipòtesi de determinats estudis de simplificació,(151) podria ser una hipòtesi vàlida en aquest tipus de pacients. Després d'una sostinguda supressió vírica, davant de l'esgotament del pacient a causa de la peculiar administració del fàrmac o dels seus efectes adversos, caldria plantejar-se si seria possible discontinuar-lo mantenint el control de la replicació viral. La hipòtesi dels estudis d'inducció-manteniment és que, en afegir un fàrmac addicional a la teràpia de rescat, es redueix la freqüència d'episodis de virèmia, disminueix la possibilitat d'emergència de mutacions i el percentatge d'activació cel·lular, tot això mitjançant el descens en el temps de caiguda de la càrrega viral, la qual cosa pot contribuir a una més mantinguda supressió vírica.(222-227)

L'enfuvirtida, usat en aquest tipus d'estratègia, limita la possibilitat d'emergència de resistències relacionades amb el fàrmac, per la qual cosa pot ser reutilitzat en futures teràpies de rescat si fos necessari.

En l'estudi *Intense* es va assajar aquesta estratègia d'inducció-manteniment. Es tractà de pacients en fracàs virològic que iniciaren una teràpia de rescat que contingué enfuvirtida, i es comparà amb la branca control, que només rebé TARGA oral. Després de la fase d'inducció, a les 24 setmanes d'assolir la indetectabilitat, la branca experimental va ser realeatoritzada a discontinuar o no el fàrmac

## Introducció

---

(fase de manteniment). Els resultats de la fase inducció, mostraren una tendència a una resposta millor en la branca que va iniciar enfuvirtida (65% d'indetectabilitat respecte al 50%), que es mantingué un cop tots els pacients havien assolit la fase de manteniment (75% respecte a 50%). Quant al temps en aconseguir la indetectabilitat, aquest era significativament més baix en la branca amb enfuvirtida (57 dies respecte a 141,  $p=0,048$ ). (228)

L'enfuvirtida pot ser un objectiu primordial a simplificar, donat el perfil del fàrmac detallat anteriorment, però durant un període considerable de temps, la substitució per altres fàrmacs actius no va ser possible, al no haver incorporacions de nous agents terapèutics a l'arsenal farmacològic.

### *Antagonistes del correceptor CCR5. Maraviroc*

Un temps després de la comercialització d'enfuvirtida, es van iniciar els estudis clínics amb els antagonistes dels correceptors CCR5.

El maraviroc es un inhibidor competitiu del receptor de quimiocines CCR5. Actua inhibint específicament la replicació de variants virals R5- tròpiques mitjançant la seva unió al domini transmembrana del receptor CCR5. (229, 230)

Els estudis MOTIVATE van ser assaigs de rescat en pacients en fracàs terapèutic i amb virus resistent a, com a mínim, 3 classes d'antivirals. El tractament optimitzat estava integrat per 3 a 6 fàrmacs, segons el genotip basal. Els resultats d'aquests estudis van mostrar que les disminucions de la càrrega viral van ser superiors en més d'un



logaritme en el grup en els quals s'administrà maraviroc que en el grup amb placebo: el 45% van assolir càrrega viral indetectable en comparació al 16%, respectivament ( $p < 0,001$ ). El grup tractat amb maraviroc va incrementar el nombre de limfòcits CD4+ en 124 cel/mcL, en comparació a 61 cel/mcL en el grup control.(231)

Maraviroc presenta una excel·lent tolerància, tal com es desprèn dels resultats dels estudis amb el fàrmac. No presenta alteracions de la funció hepàtica o del metabolisme lipídic, ni tampoc s'ha relacionat amb alteracions en la distribució del greix corporal.

El mecanisme de resistència a maraviroc és, fonamentalment, l'increment de soques preexistents amb afinitat a CXCR4 no detectades basalment. Un altra mecanisme postulat per a desenvolupar resistència al fàrmac està relacionat amb canvis en la gp120 i fonamentalment en la regió V3 que permeten al virus reconèixer el correceptor CCR5 malgrat la unió d'aquest a maraviroc.(232)

### *Inhibidors de la integrasa. Raltegravir*

El raltegravir és un inhibidor de la integrasa del VIH, que actua inhibint el segon pas de la integració del virus, la transferència de cadena, consistent en la inserció de les terminacions actives de l'ADN del VIH a l'ADN de la cèl·lula hoste (figura 8).(233)

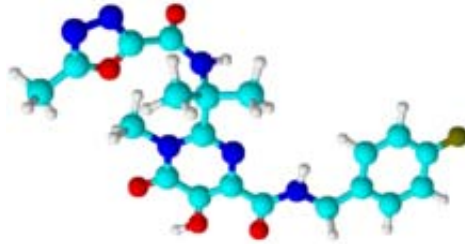


Figura 8: Molècula de raltegravir.

En l'actualitat la indicació de raltegravir és com a part integrant de teràpies de rescat. Els estudis principals que van avalar aquesta indicació van estar els estudis BENCHMRK 1 i 2, on pacients en fracàs i amb experiència com a mínim a tres famílies d'antiretrovirals eren aleatoritzats 2:1 a una teràpia de rescat incloent raltegravir o placebo, respectivament. Es van incloure 462 pacients a la branca raltegravir i 237 a la branca placebo. A les 48 setmanes, un 62% de pacients en la branca experimental van assolir la supressió viral respecte a un 33% en la branca control ( $p < 0,001$ ) (Figura 9). L'augment de limfòcits CD4+ va ser també superior en la branca que contenia raltegravir, on van augmentar 109 cels/mcL en comparació a 45 cels/mcL en el grup control ( $p < 0,001$ ). (234)

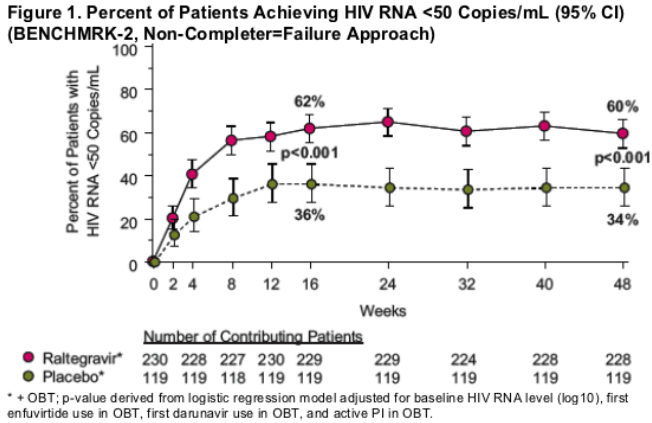


Figura 9: resposta terapèutica en l'estudi BENCHMRK-2. (extret de: *Steigbigel et al, NEJM, 2008*)

El raltegravir és, en general, ben tolerat. Els efectes no desitjats més freqüentment reportats en els estudis clínics van ser: cefalees, nàusees i vòmits. No es coneix que presenti cap incidència negativa sobre el metabolisme lipídic ni en la distribució del greix corporal.

Tot això ens porta a considerar a raltegravir una alternativa atractiva per a estudis de simplificació. En l'actualitat dos estudis es troben en marxa per a avaluar la capacitat de raltegravir per a mantenir la supressió virològica al substituir un IP potenciat amb ritonavir per aquest fàrmac. Els dos comparteixen la hipòtesi que aquest canvi permetrà mantenir la supressió vírica a l'hora que millorarà la tolerància al tractament i el perfil lipídic.

El fracàs de la teràpia que conté raltegravir està relacionat amb l'emergència de mutacions en el gen de la integrasa, concretament en les posicions 155 (N155H) i 148 (Q148H/K/R), el què confereix una disminució de la susceptibilitat de 10 i 25 vegades,

## Introducció

---

respectivament. Aquesta disminució és més important si aquestes mutacions s'acompanyen de mutacions addicionals: la mutació N155H pot acompanyar-se de les mutacions L74M, E92A, Y143H, V515I, G163R i D232N. La mutació Q148H/K/R, per la seva part, pot associar-se a les mutacions secundàries L74M, E138A/K i G140S/A. Les mutacions en la posició 148 són les que s'han relacionat amb nivells més elevats de resistència al fàrmac. Altres patrons mutacionals es detectaren posteriorment en relació amb emergència de resistència: els patrons E92Q i G140S + Q148H s'associaren *in vitro* a una disminució de la sensibilitat de 7 a 8 vegades, la mutació N155H disminueix en 14 vegades la sensibilitat al fàrmac, mentre que la mutació E157Q inactiva completament la integrasa viral. (235)

Tots els fàrmacs descrits anteriorment, els últims en incorporar-se com a part de la teràpia antiretroviral, són susceptibles de ser simplificats o de convertir-se en part d'una teràpia de simplificació. En el primer supòsit tenim, per exemple, enfuvirtida (degut fonamentalment a la seva administració) i tipranavir, degut al seu perfil de toxicitats i a la seva posologia. Entre els tractaments que estan o estaràn en el futur com a part de les teràpies de simplificació, trobem maraviroc, raltegravir (ambdós de tolerància excel·lent en comparació a altres agents, per exemple IPs) o darunavir (acompanyat de dosis baixes de ritonavir) com a monoteràpia.

## **6. PACIENTS AMB VIRUS MULTIRRESISTENT I EN FRACÀS TERAPÈUTIC**

Passarem a tractar ara el tercer gran grup de població diana per a teràpies de simplificació: aquells pacients en el pitjor escenari possible, és a dir, múltiples teràpies anteriors, virus multiresistents i en els quals, a causa de les mutacions acumulades, de les resistències creuades, de les interaccions medicamentoses o de les toxicitats, no és possible la construcció d'una teràpia supressora, definida com la incorporació en el tractament de com a mínim dos agents plenament actius.

En aquests pacients, és necessari com a mínim el manteniment de l'estat immunitari, sense que, per una progressiva acumulació de mutacions relacionades amb resistència, es puguin disminuir les seves opcions futures quan sigui possible la construcció d'un tractament supressor.

Malgrat l'increment en les opcions terapèutiques, existeix una proporció gens menyspreable de pacients en els quals la supressió vírica sostinguda és un fet inassolible, inclús quan es tracta de pacients que inicien teràpia.(236, 237) En aquest sentit, una metanàlisi que incloïa 49 assaigs clínics i un total de 13.000 pacients, va mostrar que, 48 setmanes després de l'inici de tractament, solament el 57% dels pacients mantenien la càrrega viral suprimida.(236) Darrerament, però, els tractaments d'inici assoleixen més èxit terapèutic, degut a la incorporació de nous agents antivirals, encara que, tot i així, un 10-15% dels pacients no aconsegueixen el control virològic.

Però quan la diana poblacional no són els pacients que inicien teràpia sinó els que necessiten un tractament de rescat, l'escenari és encara més complex. En aquest context, als factors fonamentals per dissenyar la teràpia d'inici cal afegir les mutacions que han emergit durant el tractament amb pautes anteriors, les toxicitats acumulades, les comorbiditats, i l'esgotament del pacient i com a conseqüència el possible deteriorament de l'adherència al tractament.

Davant la necessitat de dissenyar una teràpia de rescat, les actuacions variaran segons l'escenari:

1. Pacients amb opcions terapèutiques: Si hi ha disponibilitat d'emprar, com a mínim, dos fàrmacs plenament actius, aquests han de ser usats juntament amb altres agents segons la informació geno i fenotípica. Aquest és l'escenari on la supressió viral podria ser assolida per una considerable proporció de pacients.
2. Pacients amb escasses opcions terapèutiques:
  - a. En el pacient que roman estable clínicament i immunològica, si es disposa de cap o només un fàrmac actiu, és preferible diferir el canvi a l'espera de nous agents per a completar el tractament. Així evitarem la monoteràpia encoberta que suposaria aquesta teràpia, i el fracàs terapèutic que esdevindria a curt o mig termini amb la pèrdua d'aquest agent inicialment actiu.
  - b. Si l'estat immunitari o clínic del pacient està severament compromès, el tractament de rescat ha de ser administrat

sense dilació. Aquest serà integrat pels agents que puguin ser emprats segons els estudis geno o fenotípics, la història de toxicitats prèvies o les comorbiditats, utilitzant la quantitat d'agents que es considerin necessaris, encara que presentin només una eficàcia residual. (238, 239)

3. Pacients amb virus multiresistent, clínicament estables i amb immunitat preservada:

a. La interrupció de la totalitat del tractament antiretroviral es va assajar fa un temps en aquests tipus de pacients per a intentar revertir les mutacions acumulades, amb el propòsit de poder reciclar fàrmacs als quals el virus ja es féu resistent, o de reduir toxicitats.(75, 240, 241)

b. Pot ser considerat l'ús de fàrmacs que comportin mutacions amb impacte sobre la capacitat replicativa del virus. (242-244)

Passarem a detallar a continuació aquestes dues últimes estratègies, portades a terme en pacients amb escasses o nul·les opcions terapèutiques.

### 6.1 INTERRUPCIONS ESTRUCTURADES DEL TRACTAMENT

Les interrupcions completes de la teràpia antiretroviral no són una pràctica aconsellable en l'actualitat, ja que els resultats dels estudis amb interrupcions estructurades del tractament van mostrar una repercussió negativa en el control no solament virològic sinó immunològic, en la qualitat de vida dels pacients i en el progrés clínic de la malaltia. (75, 245-247)

Aquesta estratègia va ser analitzada, amb la finalitat de disminuir les toxicitats associades a la teràpia sense deteriorar l'estat immunològic, en l'estudi SMART. Es van incloure més de 5.000 pacients aleatoritzats 1:1 a interrompre teràpia o mantenir-la de manera continuada. Els motius de reiniciar eren la disminució de la xifra total de limfòcits CD4+ fins a 250 cel/mcL, disminució del seu percentatge fins al 15% o menys, o el desenvolupament de malalties associades a SIDA. El resultat van mostrar una superioritat de la branca que va mantenir el tractament quant a una proporció més baixa de progressió clínica i mort. En l'anàlisi multivariant, la possibilitat de desenvolupar malaltia oportunista o mort era 2,6 vegades superior en la branca que interrompia la teràpia (IC<sub>95%</sub> 1,9; 3,7, p<0,001). També s'incrementava el risc global de mort per qualsevol causa (Hazard Ratio 1,8 (IC<sub>95%</sub>, 1,2;2,9), p=0,007) com també el risc de desenvolupar alteracions no relacionades amb SIDA com events cardiovasculars, renals o hepàtics (Hazard Ratio 1,7 (IC<sub>95%</sub>, 1,1;2,5), p=0,009).(75)



## 6.2 INTERRUPCIONS PARCIALS DEL TRACTAMENT

Les interrupcions parcials del tractament redueixen l'exposició als fàrmacs mantenint solament aquells amb activitat residual. L'objectiu és disminuir el nombre de comprimits i les toxicitats mitjançant la discontinuació d'aquells agents que ja no presenten eficàcia antiviral. Però els resultats difereixen segons l'agent que es discontinuï. En el cas de la discontinuació dels anàlegs, els estudis mostren una disminució de la xifra de limfòcits CD4+ i un increment de la càrrega vírica. (242) En el cas, però, d'interrompre els IPs, i mantenir exclusivament els anàlegs, s'observà una estabilitat en els paràmetres immunològics i un manteniment de la càrrega vírica. Això sembla associat al fet que, en els anàlegs de nucleòsids, malgrat la presència de mutacions associades a resistència, persisteix un efecte antivíric relacionat amb el fet que determinades mutacions disminueixen la capacitat replicativa del virus, i a un baix llinar d'activació immunitària per part d'aquestes soques virals.(243, 248)

Les causes del benefici que comporta el manteniment dels anàlegs en pacients sota una pauta no supressora implica directament a l'efecte d'aquestes mutacions sobre la viabilitat del virus.

Sota la pressió dels inhibidors de la retrotranscriptasa, el VIH pot desenvolupar mutacions en quatre vies diferenciades:

1. La primera involucra la mutació M184V/I, que confereix resistència a lamivudina i emtricitabina, i un descens en la susceptibilitat a abacavir. La mutació M184V restaura la susceptibilitat del virus a tenofovir,(249, 250) i aquesta i la

mutació L74V hipersensibilitzen el virus a zidovudina, i exerceixen sinèrgia amb aquests agents per modificar el procés de la retrotranscriptasa, i alterar la capacitat replicativa de les variants mutants en presència de lamivudina. (251-259)

2. La segona via de desenvolupament de mutacions en la retrotranscriptasa són les mutacions associades a la timidina, TAM 1 (41L, 210W, 215Y) i TAM 2 (67N, 70R, 219E/Q). Aquestes dues agrupacions de mutacions són mútuament excloents en les primeres etapes de la seva emergència. L'acumulació successiva de vàries d'aquestes mutacions confereix reducció de susceptibilitat a la zidovudina i l'estavudina.(260-269) El patró TAM1 (41L, 210W, 215Y) exerceix més resistència creuada al tenofovir que el TAM2 (67N, 70R, 219E/Q). (270)
3. La tercera via d'emergència de mutacions inclou les mutacions K65R i L74V. La primera d'elles confereix resistència a tenofovir i resistència intermèdia a ddl, abacavir, lamivudina i emtricitabina. (264, 265, 268, 271-277) Aquesta mutació és responsable d'hipersensibilitzar el virus a zidovudina i no sol desenvolupar-se sota pautes que contenen aquest agent.(275) La mutació L74V confereix resistència a didanosina i abacavir, encara que són necessàries més mutacions per a conferir resistència significat a aquest últim agent, i també resensibilitza el virus a zidovudina, com també a estavudina i tenofovir.(278)

Diversos estudis han demostrat que el nombre de TAMs és més baix en pacients amb la mutació M184V. Els virus amb la

mutació K65R mostren un antagonisme dibireccional amb l'activitat de la NRTI-monofosfatasa i les TAMs antagonitzen l'activitat de la retrotranscriptasa amb la mutació K65R. La mutació M184V, per la seva part, alenteix l'activitat de la retrotranscriptasa, encara que no evita l'acumulació de noves TAMs. La unió d'aquestes dues mutacions, K65R i M184V, ha mostrat *in vitro* una disminució de la capacitat replicativa del virus. (279, 280)

4. Altres mutacions, molt menys freqüents, conformen la quarta via possible d'aparició de resistències. Es tracta de la inserció en la posició 69, que ocorre en el 2% de pacients multitractats, i es relaciona amb alta resistència a tenofovir, i la mutació Q151M. Aquesta última és infreqüent, ja que apareix en el 5% de soques virals sota la pressió de teràpies que contenen anàlegs, i es relaciona amb resistència intermèdia a abacavir, zidovudina, estavudina i didanosina quan es presenta sola, i alta resistència a tots aquests agents quan ho fa acompanyada de les mutacions V75I, F77L i F116Y. (192, 281-283) El tenofovir manté, però, activitat antiviral en aquest context.

Ja parlant de resultats clínics, existeix una inhibició en el desenvolupament de mutacions a la retrotranscriptasa sota la pressió dels fàrmacs Trizivir<sup>®</sup> i tenofovir en pacients amb virus que continguin la mutació M184V i TAMs, fet que sustenta la hipòtesi que els virus que mantinguin aquests dos patrons mutacionals presentaran desavantatges en la replicació vírica. (279, 284-286)

## Introducció

---

En definitiva, i tenint en compte tots aquests coneixements de les interaccions entre mutacions exposats anteriorment, podem dir que els anàlegs de nucleòsids exhibeixen una activitat antiviral continuada malgrat l'existència de mutacions associades a resistència. Això pot ser causat per un efecte residual de l'activitat antiviral contra la variant resistent i d'un manteniment selectiu de virus amb poca capacitat replicativa.(242) La persistència de determinades mutacions a la retrotranscriptasa, com són la M184V i la K65R i de mutacions associades a la timidina (TAMs), prevenen l'emergència del virus salvatge (*wild type*) de major capacitat replicativa, i poden ser beneficioses en el cas de pacients sense alternatives de teràpia de rescat.(242, 248, 284, 287-289) Estudis previs han postulat que les mutacions relacionades *in vitro* amb un increment en la susceptibilitat a zidovudina (Y181C, K65R, o L74V), ja siguin aïlladament o en combinació, podrien també proporcionar algun benefici clínic.(285, 288) Per tant, teràpies que incloguin els dos agents responsables, zidovudina i tenofovir, podrien perllongar la resposta viral a causa del seu antagonisme mutu, i impedir l'acumulació de mutacions associades a resistència.

### 6. 3 CONCLUSIONS DELS ESTUDIS DE SIMPLIFICACIO EN PACIENTS AMB VIRUS MULTIRESENT

De totes les dades exposades anteriorment, es poden extreure les conclusions següents:

1. En els pacients amb exposició prèvia a teràpies TARGA i virus multiresistent, és fonamental l'estudi de les mutacions relacionades amb resistència per tal de dissenyar la millor pauta de simplificació. El coneixement profund d'aquestes mutacions i de les correlacions entre elles (que és, en últim terme, el coneixement del mateix virus), permet elaborar pautes amb impacte sobre la capacitat replicativa viral, que poden ser útils per controlar la replicació del virus i evitar el deteriorament de l'estat immunològic.
2. Les interrupcions completes de la teràpia antiretroviral no són una estratègia recomanable en l'actualitat, ja que s'han relacionat amb deteriorament immunològic i progressió cínica.
3. Teràpies de simplificació per pacients en fracàs terapèutic consistents en la discontinuació dels anàlegs de nucleòsids s'han associat a deteriorament immunològic i a increment en la replicació viral.
4. En canvi, les teràpies que, amb el mateix propòsit, discontinuen els IPs mantenint els anàlegs, aconsegueixen una estabilització del sistema immunitari.

## Introducció

---

5. L'efecte antagònic entre determinades mutacions a la retrotranscriptasa (K65R i M184V) i les TAMs, poden contribuir a aturar l'acumulació de resistències en afavorir el desenvolupament de virus amb capacitat replicativa reduïda.

6. La presència de mutacions que resensibilitzen el virus a zidovudina podrien presentar benefici clínic *in vivo* tal com s'ha demostrat *in vitro*.

## 7. ESCENARIS PER A LA SIMPLIFICACIÓ

Fins en aquest punt, hem desgranat les diferents estratègies que poden ser desenvolupades per simplificar la teràpia antiretroviral. Però, un cop establertes les diferents opcions, s'han de tenir en compte també els diferents escenaris on es portaran a terme.

1. En un primer context, tenim el pacient ideal per a iniciar una teràpia de simplificació, és a dir, aquell sense fracàs virològic previ a cap règim antiretroviral. En aquest tipus de pacient, sense mutacions relacionades amb resistència, no s'espera l'emergència de mutacions amb una pauta de simplificació.
2. Un altra possibilitat involucra els pacients que poden haver tingut teràpies seqüencials prèvies amb pautes mono o duals, conseqüència de l'era pre-TARGA. Aquest grup de pacients poden, per tant, ser portadors de virus amb mutacions que comprometin una futura pauta amb anàlegs. En aquests pacients s'han de tenir en compte els fracassos previs i els agents integrants d'aquests règims, com també les resistències creuades amb altres fàrmacs.
3. Un tercer supòsit fa encara més complex l'escenari d'actuació: es tracta de pacients que han assolit el control de la replicació viral, però a expenses d'una llarga experiència antiretroviral i de desenvolupar un virus multiresistent. En aquest tipus de pacients, és fonamental el nombre de fàrmacs actius de què es disposa en cada estratègia terapèutica, els efectes residuals que puguin mantenir els agents que ja no

són plenament actius, les interaccions entre ells i, finalment, fins a quin punt i com es poden simplificar els integrants de la teràpia.

4. En un últim supòsit, en els pacients que no presenten alternatives terapèutiques supressores i es troben en fracàs virològic, si es planteja la simplificació de la teràpia, i sabent que aquesta simplificació no aconseguirà la supressió vírica, es fa imprescindible l'estudi i el coneixement de les mutacions associades a resistència de cadascun dels agents antiretrovirals disponibles, de la seva repercussió en la capacitat replicativa del virus i de les resistències creuades, per tal de construir tractaments que puguin comprometre el cicle viral i evitar tant com sigui possible el deteriorament immunològic i la progressiva emergència de mutacions.



# HIPÒTESIS I OBJECTIUS



### HIPÒTESIS I OBJECTIUS

Les hipòtesis i els objectius plantejats en els treballs que constitueixen aquesta tesi són els següents:

**Estudi A: Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART.**

#### HIPÒTESI:

La simplificació de la teràpia amb una pauta integrada exclusivament per anàlegs de nucleòsids, inclòs l'abacavir, és capaç de mantenir la càrrega vírica suprimida en pacients sense fracàs previ a cap tractament, alhora que millora l'adherència a la teràpia, la tolerància i la qualitat de vida dels pacients.

Aquesta hipòtesi es basa en estudis on es demostrava la potència antiviral d'abacavir, juntament amb el seu bon perfil lipídic i fàcil posologia.

#### OBJECTIUS:

L'objectiu primari va ser avaluar l'eficàcia virològica del tractament de simplificació format per la coformulació abacavir/lamivudina/zidovudina respecte a la coformulació lamivudina/zidovudina més nevirapina (grup control) en pacients infectats pel VIH-1 en la seva primera línia de TARGA amb supressió vírica mantinguda.

## Hipòtesis i objectius

---

Els objectius secundaris foren:

-Avaluar l'evolució immunològica.

-Avaluar els efectes adversos de la pauta de simplificació en comparació amb el grup control.

-Avaluar els canvis en l'adherència i la qualitat de vida dels pacients sota aquesta nova estratègia terapèutica.

**Estudi B: Targeting only reverse transcriptase with zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-1-infected patients with multidrug-resistant virus: a multicentre pilot study.**

HIPÒTESI:

En pacients en fracàs virològic i virus multiresistent, sense capacitat de portar a terme una pauta plenament activa, ja sigui per la no disponibilitat de nous agents antiretrovirals actius, per mala adherència o per toxicitats, la simplificació de la teràpia a una pauta integrada per abacavir/lamivudina/zidovudina (Trizivir®) i tenofovir pot mantenir l'estat immunològic, preservar el pacient de la progressió clínica i mantenir la càrrega viral parcialment controlada.

Aquesta hipòtesi es basa en el conegut benefici dels anàlegs de nucleòsids sobre la replicació viral malgrat l'existència de mutacions associades a resistència, a causa del paper que exerceixen aquestes mutacions disminuint la capacitat replicativa del

virus, i l'antagonisme bidireccional exercit entre les TAMs i la mutació K65R.

### OBJECTIUS:

L'objectiu primari d'aquest estudi multicèntric i retrospectiu va ser avaluar la seguretat, l'evolució dels limfòcits CD4+ i l'evolució virològica a les 24 setmanes de seguiment d'un règim de transició format per Trizivir® i tenofovir en pacients en fracàs víric i amb virus amb mutacions associades a resistències en la retrotranscriptasa del VIH.

Els objectius secundaris van ser:

-Avaluar la relació entre els patrons mutacionals basals a la RT i la resposta virològica i immunològica.

-Avaluar l'evolució de les mutacions a la RT durant el seguiment.

**Estudi C: Transient Treatment Exclusively Containing Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors in Highly Antiretroviral-Experienced Patients Preserves Viral Benefit When a Fully Active Therapy Was Initiated.**

### HIPÒTESI:

La simplificació de la teràpia antiretroviral amb una pauta integrada per abacavir/lamivudina/zidovudina (Trizivir®) i tenofovir en pacients amb virus multiresistent, en fracàs terapèutic, i sense

## Hipòtesis i objectius

---

possibilitat de portar a terme una teràpia plenament activa, pot mantenir l'estat immunològic sense increment en el nombre de mutacions i sense comprometre, un cop iniciat el tractament de rescat, la futura resposta terapèutica.

Aquesta hipòtesi es basa en els resultats dels estudis d'interrupcions parcials del tractament i dels beneficis que, per a aquest tipus d'estratègies, pot tenir el manteniment dels anàlegs zidovudina, lamivudina i tenofovir, en conservar determinades NAMs que incideixen en la capacitat replicativa del virus, i en la resensibilització del virus a zidovudina, així com en els resultats de l'estudi pilot retrospectiu (Estudi B) que es portà a terme amb aquesta teràpia de transició.

### OBJECTIUS:

#### Objectiu primari:

-Avaluar l'evolució immunològica del tractament de simplificació format per abacavir/lamivudina/zidovudina (Trizivir®) i tenofovir en pacients amb virus multiresistent i en fracàs terapèutic.

#### Objectius secundaris:

-Avaluar l'evolució clínica i la tolerància de la pauta de simplificació en comparació al grup control

-Avaluar l'evolució de les mutacions associades a la RT i la PR durant el seguiment.

- Avaluar els factors relacionats amb bona resposta virològica.
- Avaluar l'evolució immunològica i virològica un cop iniciat el tractament supressiu posterior, en els casos en què es va fer el canvi a una teràpia amb dos o més fàrmacs actius.

### **Estudi D: *Viral failure in HIV-infected patients with long-lasting viral suppression who discontinued enfuvirtide.***

#### HIPÒTESI:

La simplificació d'una teràpia antiretroviral que conté enfuvirtida, per mitjà de la discontinuació d'aquest fàrmac, en pacients multitractats amb carga vírica mantingudament suprimida, serà suficient per mantenir la supressió vírica, sense evolució clínica ni deteriorament immunològic.

Aquesta hipòtesi es basa en els resultats dels estudis d'inducció-manteniment en teràpia antiretroviral en els pacients sota una pauta TARGA que han aconseguit una sostinguda supressió virològica.

#### OBJECTIUS:

L'objectiu primari va ser avaluar la resposta viral després de la discontinuació d'enfuvirtida en pacients amb gran experiència antiretroviral i en sostinguda supressió viral.

Els objectius secundaris varen ser:

- Avaluar l'evolució immunològica.

## **Hipòtesis i objectius**

---

-Avaluar l'evolució de les mutacions i del nombre de fàrmacs actius en cas de fracàs terapèutic.

-Avaluar els marcadors d'activació cel·lular quan es discontinuà el fàrmac d'estudi.



# **PUBLICACIONES**



## PUBLICACIONS

### Estudi A

#### BRIEF REPORT: CLINICAL SCIENCE

### Antiretroviral Treatment Simplification With 3 NRTIs or 2 NRTIs Plus Nevirapine in HIV-1 Infected Patients Treated With Successful First-Line HAART.

Anna Bonjoch, MD,\* Roger Paredes, MD,\* Juan Galvez, MD,† Celia Miralles, MD,‡ Sebastia Videla, MD,\* Eva Martínez,\* Jose Miranda, RN,\* Jose Antonio Muñoz-Moreno, BS,\* Javier De la Torre, MD,§ Arturo Prieto, MD,k Consuelo Vilades, MD,¶ Bonaventura Clotet, MD, PhD,\* and the SimplifiHAART Study Group.

From the \*AIDS Care Unit, Lluita contra le SIDA Foundation, Germans Triasi Pujol Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona; †Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla; ‡Hospital Xeral de Vigo; §Hospital Costa del Sol, Marbella; kHospital Clínico Universitario, Santiago; and {Hospital Juan XXIII, Tarragona, Spain.

J Acquir Immune Defic Syndr 2005;39:313–316













## ESTUDI B

Targeting only reverse transcriptase with zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-1-infected patients with multidrug-resistant virus: a multicentre pilot study.

JM Llibre,<sup>1,\*</sup> A Bonjoch,<sup>1,\*</sup> J Iribarren,<sup>2</sup> MJ Galindo,<sup>3</sup> E Negro,<sup>1</sup> P Domingo,<sup>4</sup> N Pérez-Alvarez,<sup>1,5</sup> J Martínez-Picado,<sup>6,7</sup> J Schapiro,<sup>8</sup> B Clotet<sup>1,7</sup> and the HIV Conference Call study group.

1Lluita contra la SIDA Foundation. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain, 2Hospital Donostia, San Sebastián, Spain, 3Hospital Clínico, Valencia, Spain, 4Hospital Sant Pau, Barcelona, Spain, 5Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, Spain, 6Catalan Institution of Research and Advanced Studies (ICREA), Barcelona, Spain, 7IrsiCaixa Foundation, Barcelona, Spain and 8National Haemophilia Centre, Sheba Medical Centre, Tel Aviv, Israel.

HIV Medicine (2008), 9, 508–513 2008 British HIV Association





















## ESTUDI C

### Transient Treatment Exclusively Containing Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors in Highly Antiretroviral-Experienced Patients Preserves Viral Benefit When a Fully Active Therapy Was Initiated.

A. Bonjoch,<sup>1,5</sup> M.J. Buzon,<sup>2</sup> J.M. Llibre,<sup>1</sup> E. Negredo,<sup>1</sup> J. Puig,<sup>1</sup> N. Pérez-Alvarez,<sup>1,3</sup> S. Videla,<sup>1</sup> J. Martínez-Picado,<sup>2,4</sup> and B. Clotet<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Lluita contra la SIDA Foundation, University Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain;* <sup>2</sup>*Fundació irsiCaixa, Badalona, Spain;* <sup>3</sup>*Statistics and Operations Research, Technical University of Catalunya, Barcelona, Spain;* <sup>4</sup>*Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona, Spain;* <sup>5</sup>*Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain*

*HIV Clin Trials* 2008;9(6):387–398































**ESTUDI D. (PUBLICACIÓ PRESENTADA COM A ANNEX)**

Viral failure in HIV-infected patients with  
long-lasting viral suppression who  
discontinued enfuvirtide.

Anna Bonjoch<sup>a</sup>, Eugenia Negredo<sup>a</sup>, Jordi Puig<sup>a</sup>, Itziar  
Ezquiza<sup>b</sup>, Teresa Puig<sup>b</sup>, Cecilia Cabrera<sup>b</sup>, Lidia Ruiz<sup>b</sup>  
and Bonaventura Clotet<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Lluita Contra la SIDA Foundation, AIDS Care Unit,  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat  
Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain; and <sup>b</sup>Iris  
Caixa Foundation Hospital, Universitari Germans Trias  
i Pujol, Badalona, Spain.

AIDS 2006, 20:1891–1901











# DISCUSSIÓ





## DISCUSSIÓ

Tal com queda palès en el títol de la tesi, l'objectiu global d'aquesta va ser definir estratègies que poguessin ser útils en la pràctica clínica per aconseguir la simplificació del tractament antiretroviral en els pacients infectats pel VIH-1, no solament en el cas de pacients que han portat a terme un nombre limitat d'estratègies terapèutiques, sinó també en pacients amb alta experiència antiretroviral.

### **ESTUDI A. Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART**

El primer dels estudis tenia com a diana poblacional a pacients en la seva primera línia de tractament, integrada per un IP o un no anàleg més dos anàlegs de nucleòsids. Es tractà d'un assaig aleatoritzat, obert, de no-inferioritat, de 48 setmanes de seguiment, dissenyat per avaluar l'equivalència d'una pauta integrada només per anàlegs (abacavir/lamivudina/zidovudina en coformulació, Trizivir<sup>®</sup>) en comparació amb una pauta antiretroviral estàndard amb nevirapina i zidovudina/lamivudina (Combivir<sup>®</sup>) per mantenir la supressió viral.

Aquest estudi va mostrar la no-inferioritat de la pauta experimental per mantenir la càrrega viral indetectable durant un any de seguiment, en pacients amb baixa probabilitat de tenir resistències associades als anàlegs (NAMs). L'estudi inclogué pacients sense

## Discussió

---

història prèvia de fracàs virològic, que havien assolit de manera ràpida, duradora i permanent, la supressió de la replicació viral un cop iniciat el tractament.

Els nostres resultats són consistents amb altres estudis previs respecte al fet que pacients sense presència documentada de NAMs o amb poca probabilitat de desenvolupar-ne són capaços de mantenir una supressió viral sostinguda amb una teràpia de simplificació triple integrada només per anàlegs. (139, 145, 148)

Altrament, i d'acord amb estudis previs,(153, 154) la simplificació amb una combinació triple d'anàlegs no és una alternativa a considerar en pacients amb història prèvia de teràpia subòptima o altres supòsits que puguin indicar la presència de NAMs en el genotip viral.

Quan la majoria dels pacients inclosos a l'estudi iniciaren tractament antiretroviral, l'anàlisi de resistències genotípiques pretractament no era una pràctica clínica habitual, de manera que no disposàrem d'aquesta dada en la nostra mostra poblacional. En pacients amb supressió viral persistent, l'assumpció de presència de resistències als anàlegs pot solament estar basada en la història clínica, ja que la supressió viral inhabilita el fet de portar a terme test de resistències. Per aquest motiu, assumírem que aquest grup de pacients no presentaven mutacions que confereixen resistència a anàlegs de nucleòsids en el moment basal de l'estudi, i per tant, eren candidats a aquesta estratègia de simplificació.

Dos pacients en total presentaren increment de la càrrega viral per sobre del límit de detecció, un per cada branca de

tractament. Quant al pacient del grup control, es va evidenciar una disminució de l'adherència al tractament, fet que podria ser motiu de fracàs per acumulació de mutacions als integrants de la teràpia de simplificació.

No es van evidenciar diferències quant al nombre d'efectes adversos en cadascuna de les branques de l'estudi. L'alta freqüència de discontinuacions del tractament degudes a efectes no desitjats podria estar relacionada amb l'excel·lent tolerància prèvia al tractament dels nostres pacient, què féu que qualsevol disminució d'aquesta, ni que fos minsa, suposés el desig del pacient de retornar a la teràpia prèvia. Cal destacar que, mentre la freqüència de discontinuacions era similar entre els grups, solament el 16% d'aquestes eren de severitat grau 3 o 4 segons l'escala de toxicitats de l'AIDS Clinical Trial Group.

Les alteracions lipídiques experimentaren una millora ràpida i sostinguda en ambdues branques, d'acord amb assaigs previs que mostraren el benefici de teràpies excloents d'IPs sobre el metabolisme lipídic.(144,156) Les millores van ser comparables entre grups amb l'excepció d'una disminució més marcada de la fracció colesterol-LDL en els pacients del grup experimental. Aquesta millora és important clínicament, ja que es pot traduir en una disminució del tractament hipolipemiant necessari, en una reducció de les restriccions dietètiques i probablement en una millora del risc cardiovascular d'aquests pacients.

Quant als canvis en la distribució del greix corporal, l'estudi no va mostrar diferències, ni entre branques ni respecte al basal. Una possible explicació seria que el manteniment dels anàlegs timidínics podria perpetuar la toxicitat mitocondrial, (156) juntament amb el fet

## Discussió

---

que, en no disposar de valoracions objectives per quantificar aquestes alteracions, com ara la densitometria (DEXA) o el TAC, els canvis necessitessin més temps de seguiment per detectar-se clínicament.

L'adherència al tractament es va mantenir alta en els dos grups sense diferències entre branques. L'esforç a prendre la medicació va millorar en els dos grups respecte al basal, i va ser superior en la branca experimental que en el grup control.

Com a conclusió, en pacients que reben un primer tractament TARGA virològicament efectiu, integrat per dos anàlegs i un IP o bé un no anàleg, en els quals no es prevegi la possibilitat d'haver desenvolupat TAMs, la simplificació a una teràpia amb abacavir/lamivudina/zidovudina (Trizivir<sup>®</sup>) es mostrarà segura i eficaç a les 48 setmanes de seguiment per mantenir la supressió viral i l'estat immunològic, sense diferències respecte a la branca control. Ambdues estratègies ofereixen també una millora del perfil lipídic i de l'esforç a prendre la medicació.

Un estudi acurat de la història antiretroviral, la tolerància als fàrmacs i les mutacions basals, quan sigui possible, és crucial per determinar el tractament de simplificació més adequat.

**ESTUDI B. Targeting only reverse transcriptase with zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-1-infected patients with multidrug-resistant virus: a multicentre pilot study**

Respecte als pacients en fracàs virològic i virus multiresistent, i sense opcions d'iniciar una teràpia plenament activa, els resultats d'aquest estudi pilot, multicèntric i retrospectiu, van evidenciar que una teràpia de transició amb una pauta integrada amb Trizivir® i tenofovir, es va mostrar segura i preventiva del deteriorament immunològic i de la progressió clínica.

Malgrat la presència de mutacions que conferien resistència als anàlegs, en el nostre estudi vam trobar una inesperada freqüència de supressió virològica (el 35% dels pacients assoliren la indetectabilitat del virus). De tota manera, la probabilitat d'una supressió completa de la càrrega viral és minsa en aquells pacients amb virus que contingui més de dues TAMs, i el nombre de mutacions correlaciona inversament amb la resposta virològica. Les nostres troballes venen recolzades per estudis previs en els quals es mostra que aquest règim pot assolir la supressió viral en el 38% en presència d'una TAM i en el 36% amb dues TAMs.(290)

En referència a l'altament important manteniment de l'estat immunològic, els pacients que van aconseguir mantenir nivells baixos de càrrega viral (menys de 400 còpies/ml en el seguiment) o que presentaren xifres baixes en el basal (menys de 10.000 còpies/ml) no van sofrir deteriorament immunològic. En els pacients que iniciaren l'estudi amb menys de 350 cel/mcl CD4+, la disminució va ser de 17 cel/mcL. Això confirma que els anàlegs de nucleòsids retenen activitat

## Discussió

---

antiviral contra variants resistents, en elevar la població viral de baixa capacitat replicativa.(291) Prèviament, aquesta estabilitat malgrat l'emergència de mutacions a la RT, ha estat relacionada amb nivells baixos d'activació immune per part del virus multiresistent.(292)

En aquest estudi no es van incrementar, a 24 setmanes de seguiment, el nombre de mutacions a la retrotranscriptasa, siguin TAMs, K65R, o mutacions accessòries, àdhuc en pacients amb un nombre baix de TAMs en l'avaluació basal. I, com era esperable, en no disposar de la pressió farmacològica dels IPs, les mutacions relacionades amb aquests van descendir. Contràriament, estudis recents mostren una ràpida emergència d'aquestes mutacions en teràpies en fracàs sota la pressió dels IPs. (293)

Tal com mostren estudis de discontinuació selectiva d'agents antiretrovirals, la càrrega viral del VIH no augmenta quan els IPs són discontinuats i es mantenen els anàlegs, fet que suporta la hipòtesi que aquests primers no són components fonamentals de les teràpies de transició. (242, 294)

En pacients sota una teràpia en fracàs virològic, la combinació terapèutica de Trizivir<sup>®</sup> més tenofovir actua prevenint l'increment de dues mutacions associades a anàlegs, o la pèrdua de 1,25 fàrmacs actius a les 24 setmanes.(295, 296) L'evolució de la retrotranscriptasa del VIH sembla severament compromesa sota la pressió d'aquesta teràpia, fet que la converteix en un tractament útil en aquest escenari particular.

L'antagonisme bidireccional entre les mutacions K65R i les TAMs podria explicar en part el benefici virològic observat.(279, 297) La mutació K65R antagonitza de manera ferma l'activitat d'escissió de

la monofosfatasa de la retrotranscriptasa davant la presència de TAMs, i les TAMs antagonitzen l'habilitat discriminativa de la K65R. La mutació M184V, per la seva part (present en la totalitat dels pacients en el basal), alenteix l'escissió de nucleòsids, però no evita l'adquisició de noves TAMs. Els virus que contenen les dues mutacions esmentades, K65R i M184V, mostren una disminució en la capacitat replicativa del VIH *in vitro*. (279, 280) Per tant, l'evolució de les mutacions en la retrotranscriptasa sota Trizivir® més tenofovir en pacients amb les mutacions M184V i TAMs sembla bloquejada per pressió selectiva, el que dóna suport a la hipòtesi que existeix una dificultat en els virus per a, simultàniament, desenvolupar K65R i TAMs. (279, 284-286)

Els resultats de l'estudi no discerneixen si les mutacions que confereixen hipersusceptibilitat a zidovudina (Y181C, K65R, L74V), poden tenir algun benefici clínic, tal com apuntaren estudis anteriors. (285, 288). Els nostres resultats no van demostrar cap millora ni virològica ni immunològica en els pacients amb aquestes mutacions, ja siguin aïllades o en combinació. Contràriament, la coexistència de la mutació 67N i 41L es relacionà amb més fracàs virològic. Sorprenentment, la presència de la mutació D67N va ser predictora de mala resposta virològica, probablement indicant la presència d'un patró TAM 1 avançat.

De tota manera, el patró TAM 1 no es correlacionà amb mala resposta a Trizivir® més tenofovir. Altres assaigs van identificar com a marcador de mal pronòstic virològic la mutació L210W, (248, 285, 289) encara que en el nostre estudi aquesta correlació no es va confirmar. Aquesta discordança pot estar relacionada amb el nombre de pacients inclosos en cada subgrup, que podria fer que no s'assolís significació estadística.

En conclusió, el nostre estudi suggereix que, en pacients altament pretractats amb virus mutiresistent, amb TAMs i la mutació M184V, una teràpia de transició amb Trizivir<sup>®</sup> més tenofovir apareix com a segura, proporciona un cert control de la càrrega viral i evita l'acumulació de mutacions que puguin comprometre l'èxit virològic de futures teràpies de rescat. L'estratègia preserva del deteriorament immunològic durant 24 setmanes de seguiment sense evolució clínica, i pot contribuir a reduir les toxicitats i el cost de les teràpies. Aquest tractament de transició podria ser útil en pacients incapaços d'iniciar una teràpia de rescat plenament activa per la no disponibilitat de nous agents antiretrovirals actius o per l'absència de preparació del pacient per a iniciar un tractament complex.

**Estudi C: Transient Treatment Exclusively Containing Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors in Highly Antiretroviral-Experienced Patients Preserves Viral Benefit When a Fully Active Therapy Was Initiated.**

Arrel dels resultats assolits per l'estudi retrospectiu, es va dissenyar un assaig pilot, prospectiu, comparatiu i aleatoritzat amb 48 setmanes de seguiment, que va confirmar la majoria de les troballes de l'estudi retrospectiu.

Els resultats van confirmar l'estabilitat de la immunitat, que era l'objectiu primari de l'estudi. Malgrat això, la branca control mostrà una tendència a una reducció més pronunciada de la càrrega viral i un augment més acusat de limfòcits CD4<sup>+</sup> (estadísticament



significatiu en termes de xifres absolutes i de percentatge, però no quant a percentatge de canvi respecte al basal). A més, en ambdós grups s'observà un benefici addicional inesperat quant a percentatge de supressió viral, probablement resultat d'una inesperada activitat residual dels fàrmacs integrants de la teràpia.

La branca experimental, però, sí es va mostrar superior a la branca control quant a la tolerància al tractament i la millora del perfil lipídic.

La teràpia de transició consistent en Trizivir<sup>®</sup> i tenofovir va preservar l'estat immunològic a les 48 setmanes de seguiment. No van aparèixer mutacions en el gen de la retrotranscriptasa ni de la proteasa, tot i la persistència de replicació viral. Això va facilitar l'eficàcia immunològica i virològica del subsegüent règim terapèutic de rescat. A les 96 setmanes de l'inici de l'estudi (48 setmanes després de l'inici de la teràpia plenament activa), no s'observaren diferències respecte a l'assoliment de supressió viral entre els pacients que havien rebut la teràpia simplificada de transició i els que van rebre el tractament estàndard.

Dels pacients que mantingueren nivells detectables de càrrega viral en la branca experimental, només 3 van incrementar una TAM. Com era d'esperar, el nombre de mutacions associades a resistència a IPs va disminuir durant el seguiment en aquest grup. Estudis previs mostren fins al 77% d'augment en el nombre de mutacions, als sis mesos d'iniciar una teràpia no supressora.(295, 296) En un estudi anterior en el qual el 36% dels pacients amb 1 o 2 TAMs aconseguiren la supressió viral, s'observà una associació entre un nombre més alt de TAMs i un increment del fracàs virològic. (290) Encara que els nostres resultats són similars, no s'evidencià una

## Discussió

---

relació estadísticament significativa, probablement perquè la majoria dels nostres pacients presentaven més de tres TAMs ja en el basal de l'estudi.

Les mutacions K65R i les TAMs redueixen l'activitat de la retrotranscriptasa del VIH i poden prolongar la resposta al tractament.(279, 288) Els virus que contenen les mutacions K65R i M184V mostren una disminució de la capacitat replicativa.(243) S'ha argumentat també que les mutacions associades a hipersusceptibilitat a zidovudina (Y181C, K65R i L74V), aïlladament o en combinació, poden proporcionar algun benefici clínic.(285, 288) Aquest últim punt ha estat corroborat en els nostre estudi, en el qual la resistència basal a zidovudina va estar associada a pèrdua de resposta a la setmana 48: cap dels pacients amb resistència basal a zidovudina va aconseguir la supressió viral, encara que mantinguessin activitat alta o intermèdia de tenofovir.

Les subanàlisis per relacionar la resposta viral amb l'existència de determinades mutacions, o patrons de mutacions, només va mostrar una relació entre la presència de la mutació K70R i una millor resposta virològica en el grup control. De tota manera, tal com és freqüent en virus multiresistents, es van observar múltiples patrons mutacionals. Aquesta discrepància amb estudis previs pot tenir a veure amb el nombre reduït de pacients en cada subgrup analitzat, fet que fa perdre poder estadístic a l'anàlisi.

Els nostres resultats presenten concordances amb assaigs previs sense grup control en termes de millora de limfòcits CD4+ i percentatge de pacients que assoleixen càrrega viral indetectable sota règims integrats només per anàlegs de nucleòsids.(290, 298) No obstant això, els pacients d'aquests estudis eren menys

experimentats, i per tant, com era d'esperar, nosaltres observarem una menor resposta viral. Tal com hem comentat en l'estudi anterior, l'estabilitat immunològica s'ha associat, malgrat la presència de mutacions associades a resistència, als nivells baixos d'activació immune que exhibeixen els virus amb baixa capacitat replicativa.(285, 292)

No vam observar increments de la càrrega viral quan es produí la discontinuació dels IPs, igualment com hem comentat en l'estudi anterior, i en concordança amb altres estudis de discontinuació selectiva. (242, 245) Això reforça la hipòtesi que els anàlegs de nucleòsids presenten avantatge respecte a no anàlegs i IPs en aquest tipus d'escenari.(242)

Un cop finalitzat el període de seguiment de l'estudi, quan els pacients van iniciar una teràpia de rescat plenament activa, els dos grups mostraren una evolució immunològica i virològica similars. Conseqüentment, el temps emprat en la teràpia de transició en el grup experimental no representà un inconvenient per a la resposta ulterior al tractament de rescat.

Les troballes de l'estudi poden tenir importants implicacions clíniques malgrat la disponibilitat recent de nous agents terapèutics:

Primerament, les opcions reals que ofereixen fàrmacs de nova incorporació pel disseny d'una teràpia completament supressiva com ara darunavir, tipranavir o etravirina en pacients altament experimentats, és limitada, fonamentalment a causa de l'existència de les resistències creuades entre els fàrmacs nous i els prèviament emprats. S'afegeix el fet que les noves famílies terapèutiques també poden presentar inconvenients, com ara l'existència d'un nombre

## Discussió

---

elevat de pacients que en aquest estadiatge de la infecció poden presentar tropisme dual o X4, fet que significa que els antagonistes de la CCR5 poden ser actius en menys de la meitat dels pacients pretractats.(231) Per tant, en el cas de no poder oferir una teràpia que asseguri la supressió viral, cal pensar en la possibilitat de tractaments de transició com aquest.

El segon benefici que pot aportar aquesta estratègia és el seu perfil favorable de tolerància. La toxicitat relativa al tractament és més present en pacients amb gran experiència antiretroviral, particularment en els que tenen un nivell més baix de limfòcits CD4+. Com ocorregué en un estudi previ, (291) la branca experimental va ser més ben tolerada que la branca control, amb una millora del perfil lipídic. Les diferències entre grups van ser estadísticament significatives, malgrat la lleu millora en la fracció LDL-colesterol i colesterol total de la branca control, probablement com a resultat de l'alt nombre de pacients que reberen fàrmacs hipolipemians. No es van reportar efectes adversos cardiovasculars durant el seguiment dels pacients, com recentment s'ha vist en teràpies que contenen abacavir. (71) Com tampoc no foren detectades alteracions renals ni anèmia.

Finalment, aquesta estratègia pot ser útil en pacients amb baixa adherència.(290) Les teràpies de rescat són, per definició, tractaments complexos, i una adherència inadequada compromet l'èxit virològic, especialment si inclou fàrmacs amb baixa barrera genètica. El fracàs virològic de cada règim pot comportar l'aparició de resistències creuades que comprometin l'eficàcia de futurs tractaments. Una teràpia de transició pot donar el temps necessari als professionals de la salut per implementar les estratègies necessàries per millorar el compliment, abans que es pugui posar en perill

l'activitat dels nous agents. En el nostre estudi, els pacients que van dur a terme el tractament de transició no van perdre les opcions d'aconseguir una supressió viral completa un cop iniciaren el nou tractament de rescat.

La principal limitació d'aquest estudi és que la mostra és reduïda, fet que repercuteix en el seu poder estadístic. Només es van incloure un total de 23 pacients, dos dels quals es van perdre en el seguiment. Un altra limitació de l'estudi és que no va ser dissenyat per avaluar toxicitats a llarg termini, com la toxicitat mitocondrial o la lipoatròfia, i probablement els efectes adversos a molt llarg termini relacionats amb els anàlegs de nucleòsids poden haver estat infraestimats.

Com a conclusió, el nostre estudi suggereix que, en pacients seleccionats, amb alta experiència antiretroviral i amb virus multiresistent, però amb sensibilitat a zidovudina, per als quals no és possible el disseny d'una teràpia de rescat plenament activa, un tractament de transició integrat per Trizivir® i tenofovir preserva de manera segura l'estat immunològic per un període de 48 setmanes. Per tant, en la pràctica clínica, a l'espera de la disponibilitat d'agents actius per a poder dissenyar una teràpia totalment supressora, aquesta estratègia podria proporcionar un tractament de fàcil compliment i bona tolerància, sense comprometre el benefici futur de la teràpia de rescat.

### **Estudi D: Viral failure in HIV-infected patients with long-lasting viral suppression who discontinued enfuvirtide.**

Respecte als pacients amb virus multiresistent però en supressió viral mantinguda sota una pauta que conté enfuvirtida, els resultats de l'estudi de simplificació que discontinuava aquest fàrmac deixant la resta del tractament va mostrar un alt risc de fracàs virològic i una disminució de la xifra de limfòcits CD4+ clínicament rellevant encara que no estadísticament significativa.

Els pacients inclosos en el present estudi van mostrar, en el moment de l'inici d'enfuvirtida, una resposta viral similar al 8% reportat en els estudis TORO, malgrat tenir 0 fàrmacs actius. (203, 204, 299) Aquest control de la replicació viral pot dependre de diferents factors: la interacció entre les diferents mutacions que resensibilitzin el virus a determinats fàrmacs, el manteniment selectiu de mutacions que redueixen la capacitat replicativa d'aquest, (242) o l'activitat residual del tractament junt a l'alta potència d'enfuvirtida.

L'estabilització en el nombre de mutacions en pacients en fracàs virològic evidenciada en el nostre estudi podria ser conseqüència que, ja basalment, el virus ha desenvolupat un nombre de mutacions considerable, i per tant la possibilitat de desenvolupar-ne més queda reduïda. (300)

La disminució en el nombre de limfòcits CD4+ no es va traduir en progressió clínica, però s'ha de tenir en compte el breu període de seguiment de l'estudi. No es pot descartar, a més, que en pacients

amb un deteriorament immunològic més profund les repercussions clíniques fossin més importants.

Els alts nivells d'activació de les cèl·lules CD8+/CD38+ és associat a la manca de resposta viral. (301) No obstant això, nosaltres no detectàrem diferències en els pacients amb supressió viral o sense quant a aquest marcador. Això podria ser conseqüència també d'un temps insuficient de seguiment per a detectar canvis en l'expressió cel·lular o bé a la manca de poder estadístic de l'estudi.

Un altre inconvenient va ser la diferència basal entre grups pel que fa al temps en supressió virològica. Malgrat l'avantatge potencial que suposa un període més perllongat d'indetectabilitat, tal com presentà el grup experimental, aquestes diferències no es traduïren en un millor control virològic.

En conclusió, malgrat el persistent control de la replicació vírica i de la recuperació immunològica aconseguida amb una pauta contenint enfuvirtida, els nostres resultats indiquen que, en aquest pacients altament pretractats, existeix un alt risc de fracàs virològic si es discontinua aquest fàrmac. A més, es detectà una disminució en la xifra de limfòcits CD4+ al llarg del seguiment, encara que aquesta davallada no va mostrar significació estadística. Conseqüentment, la discontinuació d'enfuvirtida en aquest tipus de pacients (amb virus multiresistent) només podria ser considerada quan un nou fàrmac actiu pogués substituir-lo.





## **CONCLUSIONS**



## CONCLUSIONS

Com a conclusions generals dels treballs presentats, podem afirmar que la simplificació de la teràpia antiretroviral pot ser factible en pacient amb infecció pel VIH en diferents estadiatges de la infecció. Per assegurar l'èxit d'aquestes estratègies de simplificació, s'ha de tenir en compte l'historial terapèutic previ, les mutacions acumulades i la història d'efectes secundaris a l'hora de construir una teràpia de simplificació, així com l'estat clínic, immunològic i virològic en el moment de l'inici de la mateixa.

Dels resultats del primer estudi es conclou que els pacients que presenten supressió viral mantinguda amb una primera línia TARGA que inclou no anàlegs o IPs, és a dir, sense sospita d'haver desenvolupat NAMS, la simplificació a una pauta integrada exclusivament per anàlegs (coformulació de lamivudina, zidovudina i abacavir, Trizivir<sup>®</sup>) en comparació a un tractament format per Combivir<sup>®</sup> (coformulació de zidovudina i lamivudina) més nevirapina, manté la supressió viral i l'estat immunològic.

Ambdues branques assoleixen una bona tolerància i milloren l'adhesió terapèutica respecte al tractament previ, sense diferències entre grups.

La branca amb Trizivir<sup>®</sup> presenta el benefici addicional de disminuir l'esforç per prendre la medicació.

## Conclusions

---

Dels dos següents treballs presentats com a part de la tesi es conclou que, en pacients altament pretractats amb virus multiresistent que presenten mutacions associades a resistència als anàlegs de nucleòsids (TAMS i M184V), i sense possibilitat de porta a terme un tractament plenament actiu, un règim de transició amb Trizivir<sup>®</sup> i tenofovir es mostra segur.

Aquesta afirmació es basa en els resultats de l'assaig que confirmen l'estabilitat de l'estat immunològic, la manca de progressió clínica, així com la manca d'acumulació de mutacions que poguessin comprometre futures estratègies terapèutiques.

El tractament amb Trizivir<sup>®</sup> i tenofovir va presentar una millor tolerància i un perfil lipídic més favorable que el tractament de la branca comparadora.

La persistència de la sensibilitat del virus a zidovudina es va associar a bona resposta.

La teràpia de transició no va presentar diferències respecte a la branca control quant a resposta terapèutica un cop iniciat el tractament plenament actiu.

Aquesta estratègia pot ser d'utilitat en pacients a l'espera de teràpies actives, o en aquells amb adherència compromesa, que no són candidats a iniciar pautes noves fins no assegurar la millora d'aquesta.

Finalment, fent esment de l'últim dels estudis presentats com a part de la tesi, en els pacients igualment altament pretractats i amb virus multiresistent, però amb càrrega viral sostingudament suprimida

i sota una pauta que inclou enfuvirtida, la discontinuació d'aquest fàrmac comporta, en canvi, una alta taxa de fracàs virològic i una disminució en la xifra de limfòcits CD4+.

Els marcadors d'activació cel.lular no van mostrar, però, diferències respecte al basal ni entre els pacients que fracassaren virològicament respecte els que mantingueren la indetectabilitat.

Els pacients que van experimentar fracàs terapèutic van veure incrementat el seu nombre de mutacions en el gen de la RT i de la PR.

De tots aquests resultats es conclou que la discontinuació d'enfuvirtida en aquest tipus de pacients s'ha de portar a terme només quan sigui possible la substitució d'enfuvirtida per un nou fàrmac plenament actiu.

## Conclusions

---

# REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES





## Referències Bibliogràfiques

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998 Mar 26;338(13):853-60.
2. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003 Jul 5;362(9377):22-9.
3. Eriksson LE, Bratt GA, Sandstrom E, Nordstrom G. The two-year impact of first generation protease inhibitor based antiretroviral therapy (PI-ART) on health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:32.
4. Penedo FJ, Gonzalez JS, Dahn JR, Antoni M, Malow R, Costa P, et al. Personality, quality of life and HAART adherence among men and women living with HIV/AIDS. *J Psychosom Res*. 2003 Mar;54(3):271-8.
5. Ghafouri M, Amini S, Khalili K, Sawaya BE. HIV-1 associated dementia: symptoms and causes. *Retrovirology*. 2006;3:28.
6. Goodkin K, Wilkie FL, Concha M, Hinkin CH, Symes S, Baldewicz TT, et al. Aging and neuro-AIDS conditions and the changing spectrum of HIV-1-associated morbidity and mortality. *J Clin Epidemiol*. 2001 Dec;54 Suppl 1:S35-43.
7. Valcour V, Paul R. HIV infection and dementia in older adults. *Clin Infect Dis*. 2006 May 15;42(10):1449-54.
8. Simone MJ, Appelbaum J. HIV in older adults. *Geriatrics*. 2008 Dec;63(12):6-12.

## Referències bibliogràfiques

---

9. Silverberg MJ, Jacobson LP, French AL, Witt MD, Gange SJ. Age and Racial/Ethnic Differences in the Prevalence of Reported Symptoms in Human Immunodeficiency Virus-Infected Persons on Antiretroviral Therapy. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Mar 27.
10. Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Sep;43(1):27-34.
11. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006 Aug 14-28;166(15):1632-41.
12. Soriano V, Barreiro P, Nunez M. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2006 May;57(5):815-8.
13. Rockstroh JK. Management of hepatitis C/HIV coinfection. *Curr Opin Infect Dis*. 2006 Feb;19(1):8-13.
14. Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Torre-Cisneros J, Garcia-Garcia JA, Arizcorreta A, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS*. 2006 Jan 2;20(1):49-57.
15. Taiwo BO. Nevirapine toxicity. *Int J STD AIDS*. 2006 Jun;17(6):364-9.
16. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gonzalez-Garcia A, et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Jul 1;36(3):772-6.
17. Law WP, Dore GJ, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, et al. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996-2001. *AIDS*. 2003 Oct 17;17(15):2191-9.
18. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred

- by HLA-B\*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 23;101(12):4180-5.
19. Martin AM, Nolan D, Mallal S. HLA-B\*5701 typing by sequence-specific amplification: validation and comparison with sequence-based typing. *Tissue Antigens*. 2005 Jun;65(6):571-4.
  20. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002 Mar 2;359(9308):727-32.
  21. Rotger M, Csajka C, Telenti A. Genetic, ethnic, and gender differences in the pharmacokinetics of antiretroviral agents. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2006 Sep;3(3):118-25.
  22. Motsinger AA, Ritchie MD, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, Labbe L, et al. Multilocus genetic interactions and response to efavirenz-containing regimens: an adult AIDS clinical trials group study. *Pharmacogenet Genomics*. 2006 Nov;16(11):837-45.
  23. Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Clin Infect Dis*. 2000 Jun;30 Suppl 2:S135-42.
  24. Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jager H, Dieterle C, et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and impaired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 1998 Oct 22;12(15):F167-73.
  25. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS*. 2000 Feb 18;14(3):F25-32.
  26. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*. 1998 May 7;12(7):F51-8.
  27. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral

## Referències bibliogràfiques

---

- lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet*. 1998 Jun 20;351(9119):1881-3.
28. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*. 1999 Jun 19;353(9170):2093-9.
  29. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2005 Jan 6;352(1):48-62.
  30. Milinkovic A, Martinez E. Current perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Jul;56(1):6-9.
  31. Kotler DP. HIV lipodystrophy etiology and pathogenesis. Body composition and metabolic alterations: etiology and pathogenesis. *AIDS Read*. 2003 Apr;13(4 Suppl):S5-9.
  32. Haubrich RH, Riddler SA, Dirienzo AG, Komarow L, Powderly WG, Klingman K, et al. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS*. 2009 Jun 1;23(9):1109-18.
  33. Carr A, Workman C, Smith DE, Hoy J, Hudson J, Doong N, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipoatrophy: a randomized trial. *JAMA*. 2002 Jul 10;288(2):207-15.
  34. Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S, et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS*. 2004 Apr 30;18(7):1029-36.
  35. Ribera E, Paradineiro JC, Curran A, Sauleda S, Garcia-Arumi E, Castella E, et al. Improvements in subcutaneous fat, lipid profile, and parameters of mitochondrial toxicity in patients with peripheral lipoatrophy when stavudine is switched to tenofovir (LIPOTEST study). *HIV Clin Trials*. 2008 Nov-Dec;9(6):407-17.

36. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS*. 2006 Oct 24;20(16):2043-50.
37. Negredo E, Molto J, Burger D, Cote H, Miro O, Ribalta J, et al. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Jan 1;38(1):47-52.
38. Maggiolo F, Ripamonti D, Suter F. Switch strategies in patients on effective HAART. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Jun;55(6):821-3.
39. Ruiz L, Negredo E, Domingo P, Paredes R, Francia E, Balague M, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with hiv-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001 Jul 1;27(3):229-36.
40. Negredo E, Higuera C, Adell X, Martinez JC, Martinez E, Puig J, et al. Reconstructive treatment for antiretroviral-associated facial lipoatrophy: a prospective study comparing autologous fat and synthetic substances. *AIDS Patient Care STDS*. 2006 Dec;20(12):829-37.
41. Negredo E, Puig J, Aldea D, Medina M, Estany C, Perez-Alvarez N, et al. Four-year safety with polyacrylamide hydrogel to correct antiretroviral-related facial lipoatrophy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Apr;25(4):451-5.
42. Mori A, Lo Russo G, Agostini T, Pattarino J, Vichi F, Dini M. Treatment of human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy with lipofilling and submalar silicone implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2006;59(11):1209-16.
43. Mest DR, Humble G. Safety and efficacy of poly-L-lactic acid injections in persons with HIV-associated lipoatrophy: the US experience. *Dermatol Surg*. 2006 Nov;32(11):1336-45.
44. Engelhard P. Correction options for lipoatrophy in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2006 Mar;20(3):151-60.
45. Guaraldi G, De Fazio D, Orlando G, Murri R, Wu A, Guaraldi P, et al. Facial lipohypertrophy in HIV-infected subjects who

## Referències bibliogràfiques

---

- underwent autologous fat tissue transplantation. *Clin Infect Dis*. 2005 Jan 15;40(2):e13-5.
46. Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, De Lorenzi I, Rottino A, De Santis G, et al. Comparison of three different interventions for the correction of HIV-associated facial lipoatrophy: a prospective study. *Antivir Ther*. 2005;10(6):753-9.
  47. Burnouf M, Buffet M, Schwarzingler M, Roman P, Bui P, Prevot M, et al. Evaluation of Coleman lipostructure for treatment of facial lipoatrophy in patients with human immunodeficiency virus and parameters associated with the efficiency of this technique. *Arch Dermatol*. 2005 Oct;141(10):1220-4.
  48. Serra-Renom JM, Fontdevila J. Treatment of facial fat atrophy related to treatment with protease inhibitors by autologous fat injection in patients with human immunodeficiency virus infection. *Plast Reconstr Surg*. 2004 Aug;114(2):551-5.
  49. Talmor M, Hoffman LA, LaTrenta GS. Facial atrophy in HIV-related fat redistribution syndrome: anatomic evaluation and surgical reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2002 Jul;49(1):11-7.
  50. Burgess E, Wanke C. Use of recombinant human growth hormone in HIV-associated lipodystrophy. *Curr Opin Infect Dis*. 2005 Feb;18(1):17-24.
  51. Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Halavaara J, et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Antivir Ther*. 2003 Jun;8(3):199-207.
  52. Mulligan K, Yang Y, Wininger DA, Koletar SL, Parker RA, Alston-Smith BL, et al. Effects of metformin and rosiglitazone in HIV-infected patients with hyperinsulinemia and elevated waist/hip ratio. *AIDS*. 2007 Jan 2;21(1):47-57.
  53. Bhasin S, Parker RA, Sattler F, Haubrich R, Alston B, Umbleja T, et al. Effects of testosterone supplementation on whole body and regional fat mass and distribution in human immunodeficiency virus-infected men with abdominal obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;92(3):1049-57.

54. Haerter G, Manfras BJ, Mueller M, Kern P, Trein A. Regression of lipodystrophy in HIV-infected patients under therapy with the new protease inhibitor atazanavir. *AIDS*. 2004 Apr 9;18(6):952-5.
55. Shlay JC, Visnegarwala F, Bartsch G, Wang J, Peng G, El-Sadr WM, et al. Body composition and metabolic changes in antiretroviral-naïve patients randomized to didanosine and stavudine vs. abacavir and lamivudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Feb 1;38(2):147-55.
56. Blumer RM, van Vonderen MG, Sutinen J, Hassink E, Ackermans M, van Agtmael MA, et al. Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008 Jan 11;22(2):227-36.
57. Tien PC, Schneider MF, Cole SR, Levine AM, Cohen M, DeHovitz J, et al. Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in the Women's Interagency HIV Study. *AIDS*. 2007 Aug 20;21(13):1739-45.
58. Gan SK, Samaras K, Thompson CH, Kraegen EW, Carr A, Cooper DA, et al. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. *Diabetes*. 2002 Nov;51(11):3163-9.
59. Lee GA, Rao M, Mulligan K, Lo JC, Aweeka F, Schwarz JM, et al. Effects of ritonavir and amprenavir on insulin sensitivity in healthy volunteers. *AIDS*. 2007 Oct 18;21(16):2183-90.
60. Noor MA, Flint OP, Maa JF, Parker RA. Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically. *AIDS*. 2006 Sep 11;20(14):1813-21.
61. Liang JS, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN, et al. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: a potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlipidemia. *Nat Med*. 2001 Dec;7(12):1327-31.
62. Grunfeld C, Kotler DP, Shigenaga JK, Doerrler W, Tierney A, Wang J, et al. Circulating interferon-alpha levels and

## Referències bibliogràfiques

---

- hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med.* 1991 Feb;90(2):154-62.
63. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 May;74(5):1045-52.
64. Clotet B, van der Valk M, Negrodo E, Reiss P. Impact of nevirapine on lipid metabolism. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003 Sep;34 Suppl 1:S79-84.
65. Kotler DP. HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Sep 1;49 Suppl 2:S79-85.
66. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med.* 2006 Jan 19;354(3):251-60.
67. Schewe CK, Maserati R, Wassmer G, Adam A, Weitner L. Improved lipid profiles and maintenance of virologic control in heavily pretreated HIV-infected patients who switched from stavudine to tenofovir treatment. *Clin Infect Dis.* 2006 Jan 1;42(1):145-7.
68. Law M, Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, et al. Modelling the 3-year risk of myocardial infarction among participants in the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) study. *HIV Med.* 2003 Jan;4(1):1-10.
69. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS.* 2003 May 23;17(8):1179-93.
70. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007 Apr 26;356(17):1723-35.
71. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and



- risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008 Apr 26;371(9622):1417-26.
72. Cutrell A, Brothers C, Yeo J, Hernandez J, Lapierre D. Abacavir and the potential risk of myocardial infarction. *Lancet*. 2008 Apr 26;371(9622):1413.
73. Goessens BM, Visseren FL, Algra A, Banga JD, van der Graaf Y. Screening for asymptomatic cardiovascular disease with noninvasive imaging in patients at high-risk and low-risk according to the European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention: the SMART study. *J Vasc Surg*. 2006 Mar;43(3):525-32.
74. Phillips AN, Carr A, Neuhaus J, Visnegarwala F, Prineas R, Burman WJ, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther*. 2008;13(2):177-87.
75. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
76. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2005 Jun 1;40(11):1559-85.
77. Wyatt CM, Klotman PE. Antiretroviral therapy and the kidney: balancing benefit and risk in patients with HIV infection. *Expert Opin Drug Saf*. 2006 Mar;5(2):275-87.
78. Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS*. 2006 Feb 28;20(4):561-5.
79. Valeri A, Neusy AJ. Acute and chronic renal disease in hospitalized AIDS patients. *Clin Nephrol*. 1991 Mar;35(3):110-8.

## Referències bibliogràfiques

---

80. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Dec 15;43(5):535-40.
81. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 15;40(8):1194-8.
82. Guaraldi G, Roverato A, Giovanardi C, Ravera F, Squillace N, Orlando G, et al. Glomerular filtration rates in HIV-infected patients treated with and without tenofovir: a prospective, observational study. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Feb;63(2):374-9.
83. Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, Gallant JE, Staszewski S, Launay-Vacher V, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Apr;20(4):743-6.
84. Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, Tong L, Vela JE, Fuller MD, et al. Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Oct;50(10):3297-304.
85. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Renal tubular transporters and antiviral drugs: an update. *AIDS*. 2005 Mar 25;19(5):455-62.
86. Uwai Y, Ida H, Tsuji Y, Katsura T, Inui K. Renal transport of adefovir, cidofovir, and tenofovir by SLC22A family members (hOAT1, hOAT3, and hOCT2). *Pharm Res*. 2007 Apr;24(4):811-5.
87. Barrios A, Garcia-Benayas T, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *AIDS*. 2004 Apr 9;18(6):960-3.
88. Coca S, Perazella MA. Rapid communication: acute renal failure associated with tenofovir: evidence of drug-induced nephrotoxicity. *Am J Med Sci*. 2002 Dec;324(6):342-4.

89. Mathew G, Knaus SJ. Acquired Fanconi's syndrome associated with tenofovir therapy. *J Gen Intern Med.* 2006 Nov;21(11):C3-5.
90. Moreno S, Domingo P, Palacios R, Santos J, Falco V, Murillas J, et al. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 treatment-experienced patients with adverse events related to prior NRTI use: data from a prospective, observational, multicenter study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Jul;42(3):385-7.
91. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis.* 2006 Jan 15;42(2):283-90.
92. Krummel T, Parvez-Braun L, Frantzen L, Lalanne H, Marcellin L, Hannedouche T, et al. Tenofovir-induced acute renal failure in an HIV patient with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Feb;20(2):473-4.
93. Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, Daniel N, de Boever CM, Mauboussin JM, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004 Mar 1;35(3):269-73.
94. Mauss S, Berger F, Schmutz G. Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. *AIDS.* 2005 Jan 3;19(1):93-5.
95. Winston A, Amin J, Mallon P, Marriott D, Carr A, Cooper DA, et al. Minor changes in calculated creatinine clearance and anion-gap are associated with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2006 Mar;7(2):105-11.
96. Winston J, Shepp DH. Estimating renal function in patients on tenofovir disoproxil fumarate: suggestions for safer use. *HIV Med.* 2006 Oct;7(7):484-5.
97. Casado JL, Moreno A, Sabido R, Marti-Belda P, Antela A, Dronda F, et al. A clinical study of the combination of 100 mg ritonavir plus 800 mg indinavir as salvage therapy: influence of increased plasma drug levels in the rate of response. *HIV Clin Trials.* 2000 Jul-Aug;1(1):13-9.

## Referències bibliogràfiques

---

98. Dieleman JP, Sturkenboom MC, Jambroes M, Gyssens IC, Weverling GJ, ten Veen JH, et al. Risk factors for urological symptoms in a cohort of users of the HIV protease inhibitor indinavir sulfate: the ATHENA cohort. *Arch Intern Med.* 2002 Jul 8;162(13):1493-501.
99. Kopp JB, Miller KD, Mican JA, Feuerstein IM, Vaughan E, Baker C, et al. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Ann Intern Med.* 1997 Jul 15;127(2):119-25.
100. Bochet MV, Jacquiaud C, Valantin MA, Katlama C, Deray G. Renal insufficiency induced by ritonavir in HIV-infected patients. *Am J Med.* 1998 Nov;105(5):457.
101. Deray G, Bochet M, Katlama C, Bricaire F. [Nephrotoxicity of ritonavir]. *Presse Med.* 1998 Nov 14;27(35):1801-3.
102. Duong M, Sgro C, Grappin M, Biron F, Boibieux A. Renal failure after treatment with ritonavir. *Lancet.* 1996 Sep 7;348(9028):693.
103. Chan-Tack KM, Truffa MM, Struble KA, Birnkrant DB. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. *AIDS.* 2007 May 31;21(9):1215-8.
104. Pacanowski J, Poirier JM, Petit I, Meynard JL, Girard PM. Atazanavir urinary stones in an HIV-infected patient. *AIDS.* 2006 Oct 24;20(16):2131.
105. Bongiovanni M, Fausto A, Cicconi P, Menicagli L, Melzi S, Ligabo VE, et al. Osteoporosis in HIV-infected subjects: a combined effect of highly active antiretroviral therapy and HIV itself? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Dec 1;40(4):503-4.
106. Brown TT, Ruppe MD, Kassner R, Kumar P, Kehoe T, Dobs AS, et al. Reduced bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected patients and its association with increased central adiposity and postload hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Mar;89(3):1200-6.
107. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS.* 2006 Nov 14;20(17):2165-74.

108. Pan G, Yang Z, Ballinger SW, McDonald JM. Pathogenesis of osteopenia/osteoporosis induced by highly active anti-retroviral therapy for AIDS. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Apr;1068:297-308.
109. Fernandez-Rivera J, Garcia R, Lozano F, Macias J, Garcia-Garcia JA, Mira JA, et al. Relationship between low bone mineral density and highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials.* 2003 Sep-Oct;4(5):337-46.
110. Jones S, Restrepo D, Kasowitz A, Korenstein D, Wallenstein S, Schneider A, et al. Risk factors for decreased bone density and effects of HIV on bone in the elderly. *Osteoporos Int.* 2008 Jul;19(7):913-8.
111. Purdy JB, Gafni RI, Reynolds JC, Zeichner S, Hazra R. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr.* 2008 Apr;152(4):582-4.
112. Jacobson DL, Spiegelman D, Knox TK, Wilson IB. Evolution and predictors of change in total bone mineral density over time in HIV-infected men and women in the nutrition for healthy living study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Nov 1;49(3):298-308.
113. Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore M, Santoro N, Schoenbaum EE. HIV infection and bone mineral density in middle-aged women. *Clin Infect Dis.* 2006 Apr 1;42(7):1014-20.
114. Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG, Whyte M, Claxton S, DeMarco D, et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis.* 2003 Feb 15;36(4):482-90.
115. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, Lawson-Ayayi S, Mehse N, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS.* 2008 Jan 30;22(3):395-402.
116. Fausto A, Bongiovanni M, Cicconi P, Menicagli L, Ligabo EV, Melzi S, et al. Potential predictive factors of osteoporosis in HIV-positive subjects. *Bone.* 2006 Jun;38(6):893-7.

## Referències bibliogràfiques

---

117. Martin K, Lawson-Ayayi S, Miremont-Salame G, Blaizeau MJ, Balestre E, Lacoste D, et al. Symptomatic bone disorders in HIV-infected patients: incidence in the Aquitaine cohort (1999-2002). *HIV Med.* 2004 Nov;5(6):421-6.
118. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS.* 2000 Mar 10;14(4):F63-7.
119. Fux CA, Rauch A, Simcock M, Bucher HC, Hirschel B, Opravil M, et al. Tenofovir use is associated with an increase in serum alkaline phosphatase in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther.* 2008;13(8):1077-82.
120. Malizia AP, Cotter E, Chew N, Powderly WG, Doran PP. HIV protease inhibitors selectively induce gene expression alterations associated with reduced calcium deposition in primary human osteoblasts. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007 Feb;23(2):243-50.
121. Malizia AP, Vioreanu MH, Doran PP, Powderly WG. HIV1 protease inhibitors selectively induce inflammatory chemokine expression in primary human osteoblasts. *Antiviral Res.* 2007 Apr;74(1):72-6.
122. Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med.* 1995 May;1(5):417-22.
123. Walker UA, Setzer B, Venhoff N. Increased long-term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors. *AIDS.* 2002 Nov 8;16(16):2165-73.
124. Birkus G, Hitchcock MJ, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Mar;46(3):716-23.
125. Lopez S, Negredo E, Garrabou G, Puig J, Ruiz L, Sanjurjo E, et al. Longitudinal study on mitochondrial effects of didanosine-tenofovir combination. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006 Jan;22(1):33-9.

## Referències bibliogràfiques

---

126. Negredo E, Garrabou G, Puig J, Lopez S, Moren C, Bellido R, et al. Partial immunological and mitochondrial recovery after reducing didanosine doses in patients on didanosine and tenofovir-based regimens. *Antivir Ther*. 2008;13(2):231-40.
127. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*. 2001 Jun 15;15(9):1181-3.
128. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 May 1;30(1):105-10.
129. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS*. 2001 Jul 27;15(11):1369-77.
130. Wainberg MA, Friedland G. Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance. *JAMA*. 1998 Jun 24;279(24):1977-83.
131. Mehta S, Moore RD, Graham NM. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS*. 1997 Nov 15;11(14):1665-70.
132. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001 Aug;23(8):1296-310.
133. Moyle G. The Assessing Patients' Preferred Treatments (APPT-1) study. *Int J STD AIDS*. 2003 Oct;14 Suppl 1:34-6.
134. Cahn P, Vibhagool A, Schechter M, Soto-Ramirez L, Carosi G, Smaill F, et al. Predictors of adherence and virologic outcome in HIV-infected patients treated with abacavir- or indinavir-based triple combination HAART also containing lamivudine/zidovudine. *Curr Med Res Opin*. 2004 Jul;20(7):1115-23.
135. Viciano P, Rubio R, Ribera E, Knobel H, Iribarren JA, Arribas JR, et al. [Longitudinal study on adherence, treatment satisfaction, and effectiveness of once-daily versus twice-daily antiretroviral therapy in a Spanish cohort of HIV-infected

## Referències bibliogràfiques

---

- patients (CUVA study)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008 Mar;26(3):127-34.
136. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000 Jul 4;133(1):21-30.
137. Tuldra A, Ferrer MJ, Fumaz CR, Bayes R, Paredes R, Burger DM, et al. Monitoring adherence to HIV therapy. *Arch Intern Med*. 1999 Jun 28;159(12):1376-7.
138. Knobel H, Carmona A, Grau S, Pedro-Botet J, Diez A. Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 1998 Sep 28;158(17):1953.
139. Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN, et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. California Collaborative Treatment Group. *AIDS*. 1999 Jun 18;13(9):1099-107.
140. Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, Grant RW, Gourevitch MN, Chang CJ, et al. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clin Infect Dis*. 2001 Oct 15;33(8):1417-23.
141. Gauchet A, Tarquinio C, Fischer G. Psychosocial predictors of medication adherence among persons living with HIV. *Int J Behav Med*. 2007;14(3):141-50.
142. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2003 Sep 11;349(11):1036-46.
143. Raffi F, Bonnet B, Ferre V, Esnault JL, Perre P, Reliquet V, et al. Substitution of a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for a protease inhibitor in the treatment of patients with undetectable plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA. *Clin Infect Dis*. 2000 Nov;31(5):1274-8.
144. Martinez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-



- 1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS*. 1999 May 7;13(7):805-10.
145. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Casimiro C, de la Cruz JJ, Gonzalez-Lahoz J. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS*. 2000 May 5;14(7):807-12.
146. Fisac C, Fumero E, Crespo M, Roson B, Ferrer E, Virgili N, et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS*. 2005 Jun 10;19(9):917-25.
147. Negredo E, Cruz L, Paredes R, Ruiz L, Fumaz CR, Bonjoch A, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis*. 2002 Feb 15;34(4):504-10.
148. Becker S RA, Gill J, et al, editor. Successful substitution of protease inhibitors with efavirenz (EFV) in patients with undetectable viral loads – a prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2001 February Chicago IL. Abstract 20; 2001.
149. Rey D, Schmitt MP, Partisani M, Hess-Kempf G, Krantz V, de Mautort E, et al. Efavirenz as a substitute for protease inhibitors in HIV-1-infected patients with undetectable plasma viral load on HAART: a median follow-up of 64 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001 Aug 15;27(5):459-62.
150. Knechten H, Sturner KH, Hohn C, Braun P. Switch to efavirenz in a protease inhibitor-containing regimen. *HIV Clin Trials*. 2001 May-Jun;2(3):200-4.
151. Markowitz M, Hill-Zabala C, Lang J, DeJesus E, Liao Q, Lanier ER, et al. Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Jul 1;39(3):257-64.

## Referències bibliogràfiques

---

152. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, Lazzarin A, Clumeck N, Mallolas J, et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Med.* 2003 Apr;4(2):79-86.
153. van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, Squires K, Gatell J, Horban A, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2003 May 2;17(7):987-99.
154. Hoogewerf M, Regez RM, Schouten WE, Weigel HM, Frissen PH, Brinkman K. Change to abacavir-lamivudine-tenofovir combination treatment in patients with HIV-1 who had complete virological suppression. *Lancet.* 2003 Dec 13;362(9400):1979-80.
155. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, Furrer H, Chave JP, Yerly S, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 2002 May 1;185(9):1251-60.
156. Moyle GJ, Baldwin C, Langroudi B, Mandalia S, Gazzard BG. A 48-week, randomized, open-label comparison of three abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipoatrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003 May 1;33(1):22-8.
157. Perez-Elias MJ, Moreno S, Gutierrez C, Lopez D, Abaira V, Moreno A, et al. High virological failure rate in HIV patients after switching to a regimen with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors plus tenofovir. *AIDS.* 2005 Apr 29;19(7):695-8.
158. Clotet B, Carmena J, Pulido F, Luque I, Rodriguez-Alcantara F. Adherence, quality of life, and general satisfaction with co-formulated zidovudine, lamivudine, and abacavir on antiretroviral-experienced patients. *HIV Clin Trials.* 2004 Jan-Feb;5(1):33-9.
159. Back DJ, Burger DM, Flexner CW, Gerber JG. The pharmacology of antiretroviral nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors: implications for once-daily dosing. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Aug 1;39 Suppl 1:S1-23, quiz S4-5.

160. Trial studies extended release Viramune. *AIDS Patient Care STDS*. 2008 Mar;22(3):253.
161. Negredo E, Molto J, Burger D, Viciano P, Ribera E, Paredes R, et al. Unexpected CD4 cell count decline in patients receiving didanosine and tenofovir-based regimens despite undetectable viral load. *AIDS*. 2004 Feb 20;18(3):459-63.
162. Clotet B, Negredo E, Girard PM, Youle M, Neubacher D. Compromised immunologic recovery in patients receiving tipranavir/ritonavir coadministered with tenofovir and didanosine in Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multidrug-resistant patients with tipranavir (RESIST) studies. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Aug 1;45(4):479-81.
163. Negredo E, Bonjoch A, Paredes R, Puig J, Clotet B. Compromised immunologic recovery in treatment-experienced patients with HIV infection receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 15;41(6):901-5.
164. Barrios A, Rendon A, Negredo E, Barreiro P, Garcia-Benayas T, Labarga P, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS*. 2005 Mar 24;19(6):569-75.
165. Molina JM, Ferchal F, Rancinan C, Raffi F, Rozenbaum W, Sereni D, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine, and efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*. 2000 Aug;182(2):599-602.
166. Molina JM, Journot V, Furco A, Palmer P, De Castro N, Raffi F, et al. Five-year follow up of once-daily therapy with emtricitabine, didanosine and efavirenz (Montana ANRS 091 trial). *Antivir Ther*. 2007;12(3):417-22.
167. Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L, Yeni P, Rozenbaum W, Rancinan C, et al. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: a randomized trial. *J Infect Dis*. 2005 Mar 15;191(6):830-9.

## Referències bibliogràfiques

---

168. Molina JM, Peytavin G, Perusat S, Lascoux-Combes C, Sereni D, Rozenbaum W, et al. Pharmacokinetics of emtricitabine, didanosine and efavirenz administered once-daily for the treatment of HIV-infected adults (pharmacokinetic substudy of the ANRS 091 trial). *HIV Med.* 2004 Mar;5(2):99-104.
169. Gathe J, da Silva BA, Cohen DE, Loutfy MR, Podzamczer D, Rubio R, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naïve subjects through 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Apr 15;50(5):474-81.
170. Martinez E, Arranz JA, Podzamczer D, Lonca M, Sanz J, Barragan P, et al. A Simplification Trial Switching From Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors to Once-Daily Fixed-Dose Abacavir/Lamivudine or Tenofovir/Emtricitabine in HIV-1-Infected Patients With Virological Suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Apr 24.
171. Cooper D, Bloch M, Humphries A, Amin J, Baker D, Emery S, et al. Simplification with Fixed-dose Tenofovir/Emtricitabine or Abacavir/Lamivudine in Adults with Suppressed HIV Replication: The STEAL Study, a Randomized, Open-label, 96-Week, Non-inferiority Trial 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009; Montreal. Poster 576.
172. Dejesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, Sloan L, Ward DJ, Flaherty JF, et al. Simplification of Antiretroviral Therapy to a Single-Tablet Regimen Consisting of Efavirenz, Emtricitabine, and Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Unmodified Antiretroviral Therapy in Virologically Suppressed HIV-1-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Apr 7.
173. Goicoechea M, Best B. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate fixed-dose combination: first-line therapy for all? *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Feb;8(3):371-82.
174. Negredo E, Miró O, Rodríguez-Santiago B, Garrabou G, Estany C, Masabeu A, et al. Improvement of mitochondrial toxicity in patients on a nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing strategy. Results from the MULTINEKA study. *Clin Infect Dis.* 2009; *in press.*

175. Allavena C, Ferre V, Brunet-Francois C, Delfraissy JF, Lafeuillade A, Valantin MA, et al. Efficacy and tolerability of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing combination of lopinavir/ritonavir and efavirenz in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Jul 1;39(3):300-6.
176. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Nov 1;40(3):280-7.
177. Molto J, Santos JR, Negredo E, Miranda C, Videla S, Clotet B. Lopinavir/ritonavir monotherapy as a simplification strategy in routine clinical practice. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Aug;60(2):436-9.
178. Pulido F, Arribas JR. Noninferiority and lopinavir/ritonavir monotherapy trials. *AIDS.* 2008 Aug 20;22(13):1696-7.
179. Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, Gonzalez-Garcia J, Perez-Elias MJ, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS.* 2008 Jan 11;22(2):F1-9.
180. Pulido F, Delgado R, Perez-Valero I, Gonzalez-Garcia J, Miralles P, Arranz A, et al. Long-term (4 years) efficacy of lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Jun;61(6):1359-61.
181. Bierman WF, van Agtmael MA, Nijhuis M, Danner SA, Boucher CA. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS.* 2009 Jan 28;23(3):279-91.
182. Hammer SM, Eron JJ, Jr., Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA.* 2008 Aug 6;300(5):555-70.
183. DHHS Guidelines: Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. November 3; 2008.

## Referències bibliogràfiques

---

184. Markowitz M, Slater LN, Schwartz R, Kazanjian PH, Hathaway B, Wheeler D, et al. Long-term efficacy and safety of tipranavir boosted with ritonavir in HIV-1-infected patients failing multiple protease inhibitor regimens: 80-week data from a phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Aug 1;45(4):401-10.
185. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, Walmsley SL, Katlama C, Clotet B, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug reSistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*. 2006 Aug 5;368(9534):466-75.
186. Koh Y, Nakata H, Maeda K, Ogata H, Bilcer G, Devasamudram T, et al. Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Oct;47(10):3123-9.
187. Sax PE. Report from the 2008 joint ICAAC/IDSA meeting. Darunavir and atazanavir: 96-week data from ARTEMIS and CASTLE. *AIDS Clin Care*. 2008 Dec;20(12):98.
188. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet*. 2007 Apr 7;369(9568):1169-78.
189. Katlama C, Esposito R, Gatell JM, Goffard JC, Grinsztejn B, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS*. 2007 Feb 19;21(4):395-402.
190. Curran A, Ribera Pascuet E. [Darunavir as first-line therapy. The TITAN study]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008 Oct;26 Suppl 10:14-22.
191. De Meyer S, Hill A, Picchio G, DeMasi R, De Paepe E, de Bethune MP. Influence of baseline protease inhibitor

- resistance on the efficacy of darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir in the TITAN trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Dec 15;49(5):563-4.
192. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: Fall 2006. *Top HIV Med*. 2006 Aug-Sep;14(3):125-30.
  193. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 7;370(9581):39-48.
  194. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 7;370(9581):29-38.
  195. Ruxrungtham K, Pedro RJ, Latiff GH, Conradie F, Domingo P, Lupo S, et al. Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naive, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients: study TMC125-C227. *HIV Med*. 2008 Nov;9(10):883-96.
  196. Abstracts of the XVII International HIV Drug Resistance Workshop: Basic Principles and Clinical Implications, June 10-14, 2008, Sitges, Spain. *Antivir Ther*. 2008;13(4):P1-4, A3-178.
  197. Vingerhoets J, Peeter M, Azjin H, et al. An update on the list of NNRTI mutations associated with decreased virological response to etravirine: multivariate analysis on the pooled DUET-1 and DUET-2 clinical trial data. XVII HIV Drug Resistance Workshop; 2008.
  198. Peeters M, Nijs S, Vingerhoets J, et al. Determinations of the phenotypic clinical cut-offs for etravirine: pooled week 24 results of the DUET-1 and DUET-2 trials. XVII HIV Drug Resistance Workshop, June 10-14; 2008; Sitges, Spain. *Antivir Ther* 2008;13 Suppl 3:A134 (Abstracts 121).

## Referències bibliogràfiques

---

199. Coakley E, Chappey C, Benhamida J, et al. Biological and clinical cutt-off analyses for etravirine in the PhenoSense™ HIV assay. XVII HIV Drug Resistance Workshop June 10-14,; 2008; Sitges, Spain. *Antivir Ther* 2008;13 Suppl 3:A134 (Abstract 122)
200. Wild C, Greenwell T, Matthews T. A synthetic peptide from HIV-1 gp41 is a potent inhibitor of virus-mediated cell-cell fusion. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1993 Nov;9(11):1051-3.
201. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, DiMassimo B, Cloud GA, Lee JY, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med*. 1998 Nov;4(11):1302-7.
202. Richman DD. Nailing down another HIV target. *Nat Med*. 1998 Nov;4(11):1232-3.
203. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliero PJ, Trottier B, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med*. 2003 May 29;348(22):2175-85.
204. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arasteh K, Nelson M, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med*. 2003 May 29;348(22):2186-95.
205. Nelson M, Arasteh K, Clotet B, Cooper DA, Henry K, Katlama C, et al. Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Dec 1;40(4):404-12.
206. Raffi F, Katlama C, Saag M, Wilkinson M, Chung J, Smiley L, et al. Week-12 response to therapy as a predictor of week 24, 48, and 96 outcome in patients receiving the HIV fusion inhibitor enfuvirtide in the T-20 versus Optimized Regimen Only (TORO) trials. *Clin Infect Dis*. 2006 Mar 15;42(6):870-7.
207. Trottier B, Walmsley S, Reynes J, Piliero P, O'Hearn M, Nelson M, et al. Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Dec 1;40(4):413-21.



208. Cohen CJ, Dusek A, Green J, Johns EL, Nelson E, Recny MA. Long-term treatment with subcutaneous T-20, a fusion inhibitor, in HIV-infected patients: patient satisfaction and impact on activities of daily living. *AIDS Patient Care STDS*. 2002 Jul;16(7):327-35.
209. Green J, Kleinman L, Ciesla G, Huang J, Wintfeld N, Revicki D. Subcutaneous injection survey: psychometric evaluation of a treatment satisfaction instrument associated with a novel HIV medication. *HIV Clin Trials*. 2002 Sep-Oct;3(5):387-95.
210. Ball RA, Kinchelow T. Injection site reactions with the HIV-1 fusion inhibitor enfuvirtide. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Nov;49(5):826-31.
211. Maggi P, Ladisa N, Cinori E, Altobella A, Pastore G, Filotico R. Cutaneous injection site reactions to long-term therapy with enfuvirtide. *J Antimicrob Chemother*. 2004 Apr;53(4):678-81.
212. Beilke MA. Acute hypersensitivity reaction to enfuvirtide upon re-challenge. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(10):778.
213. DeSimone JA, Ojha A, Pathak R, Cohn J. Successful desensitization to enfuvirtide after a hypersensitivity reaction in an HIV-1-infected man. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 15;39(10):e110-2.
214. Wei X, Decker JM, Liu H, Zhang Z, Arani RB, Kilby JM, et al. Emergence of resistant human immunodeficiency virus type 1 in patients receiving fusion inhibitor (T-20) monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Jun;46(6):1896-905.
215. Sista PR, Melby T, Davison D, Jin L, Mosier S, Mink M, et al. Characterization of determinants of genotypic and phenotypic resistance to enfuvirtide in baseline and on-treatment HIV-1 isolates. *AIDS*. 2004 Sep 3;18(13):1787-94.
216. Poveda E, Rodes B, Lebel-Binay S, Faudon JL, Jimenez V, Soriano V. Dynamics of enfuvirtide resistance in HIV-infected patients during and after long-term enfuvirtide salvage therapy. *J Clin Virol*. 2005 Dec;34(4):295-301.
217. Marcelin AG, Reynes J, Yerly S, Ktorza N, Segondy M, Piot JC, et al. Characterization of genotypic determinants in HR-1

## Referències bibliogràfiques

---

- and HR-2 gp41 domains in individuals with persistent HIV viraemia under T-20. *AIDS*. 2004 Jun 18;18(9):1340-2.
218. Menzo S, Castagna A, Monchetti A, Hasson H, Danise A, Carini E, et al. Genotype and phenotype patterns of human immunodeficiency virus type 1 resistance to enfuvirtide during long-term treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Sep;48(9):3253-9.
219. Xu L, Pozniak A, Wildfire A, Stanfield-Oakley SA, Mosier SM, Ratcliffe D, et al. Emergence and evolution of enfuvirtide resistance following long-term therapy involves heptad repeat 2 mutations within gp41. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Mar;49(3):1113-9.
220. Cabrera C, Marfil S, Garcia E, Martinez-Picado J, Bonjoch A, Bofill M, et al. Genetic evolution of gp41 reveals a highly exclusive relationship between codons 36, 38 and 43 in gp41 under long-term enfuvirtide-containing salvage regimen. *AIDS*. 2006 Oct 24;20(16):2075-80.
221. Marconi V, Bonhoeffer S, Paredes R, Lu J, Hoh R, Martin JN, et al. Viral dynamics and in vivo fitness of HIV-1 in the presence and absence of enfuvirtide. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Aug 15;48(5):572-6.
222. Havlir DV, Strain MC, Clerici M, Ignacio C, Trabattoni D, Ferrante P, et al. Productive infection maintains a dynamic steady state of residual viremia in human immunodeficiency virus type 1-infected persons treated with suppressive antiretroviral therapy for five years. *J Virol*. 2003 Oct;77(20):11212-9.
223. Louie M, Hogan C, Di Mascio M, Hurley A, Simon V, Rooney J, et al. Determining the relative efficacy of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2003 Mar 15;187(6):896-900.
224. Ramratnam B, Ribeiro R, He T, Chung C, Simon V, Vanderhoeven J, et al. Intensification of antiretroviral therapy accelerates the decay of the HIV-1 latent reservoir and decreases, but does not eliminate, ongoing virus replication. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Jan 1;35(1):33-7.
225. Kolber MA, Saenz MO, Tanner TJ, Arheart KL, Pahwa S, Liu H. Intensification of a suppressive HAART regimen increases

- CD4 counts and decreases CD8+ T-cell activation. *Clin Immunol.* 2008 Mar;126(3):315-21.
226. McColl DJ, Margot NA, Wulfsohn M, Coakley DF, Cheng AK, Miller MD. Patterns of resistance emerging in HIV-1 from antiretroviral-experienced patients undergoing intensification therapy with tenofovir disoproxil fumarate. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004 Nov 1;37(3):1340-50.
227. Molto J, Ruiz L, Valle M, Martinez-Picado J, Bonjoch A, Bravo I, et al. Increased antiretroviral potency by the addition of enfuvirtide to a four-drug regimen in antiretroviral-naive, HIV-infected patients. *Antivir Ther.* 2006;11(1):47-51.
228. Clotet B, Capetti A, Soto-Ramirez LE, Gatell JM, Rowell L, Salgo M, et al. A randomized, controlled study evaluating an induction treatment strategy in which enfuvirtide was added to an oral, highly active antiretroviral therapy regimen in treatment-experienced patients: the INTENSE study. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Dec;62(6):1374-8.
229. Cormier EG, Dragic T. The crown and stem of the V3 loop play distinct roles in human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein interactions with the CCR5 coreceptor. *J Virol.* 2002 Sep;76(17):8953-7.
230. Dorr P, Westby M, Dobbs S, Griffin P, Irvine B, Macartney M, et al. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Nov;49(11):4721-32.
231. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008 Oct 2;359(14):1429-41.
232. Delgado R. [Mechanisms of resistance and failure of treatment with maraviroc]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008 Oct;26 Suppl 11:28-33.
233. Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, Wolfe A, Stillmock K, Grobler JA, et al. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science.* 2000 Jan 28;287(5453):646-50.

## Referències bibliogràfiques

---

234. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):339-54.
235. Malet I, Delelis O, Valantin MA, Montes B, Soulie C, Wirden M, et al. Mutations associated with failure of raltegravir treatment affect integrase sensitivity to the inhibitor in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Apr;52(4):1351-8.
236. Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS*. 2006 Oct 24;20(16):2051-64.
237. van Heeswijk RP, Veldkamp A, Mulder JW, Meenhorst PL, Lange JM, Beijnen JH, et al. Combination of protease inhibitors for the treatment of HIV-1-infected patients: a review of pharmacokinetics and clinical experience. *Antivir Ther*. 2001 Dec;6(4):201-29.
238. Gilliam BL, Chan-Tack KM, Qaqish RB, Rode RA, Fantry LE, Redfield RR. Successful treatment with atazanavir and lopinavir/ritonavir combination therapy in protease inhibitor-susceptible and protease inhibitor-resistant HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2006 Nov;20(11):745-59.
239. Hellinger J, Cohen C, Morris A, Sheble-Hall S, Gordon D, Foy C, et al. Pilot study of saquinavir and lopinavir/ritonavir twice daily in protease inhibitor-naive HIV-positive patients. *HIV Clin Trials*. 2005 Mar-Apr;6(2):107-17.
240. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, Collins G, Abrams DI, Reisler RB, et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28;349(9):837-46.
241. Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, Romeu J, Martinez-Picado J, Paredes R, et al. Role of structured treatment interruption before a 5-drug salvage antiretroviral regimen: the Retrogene Study. *J Infect Dis*. 2003 Oct 1;188(7):977-85.
242. Deeks SG, Hoh R, Neilands TB, Liegler T, Aweeka F, Petropoulos CJ, et al. Interruption of treatment with individual

- therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2005 Nov 1;192(9):1537-44.
243. Castagna A, Danise A, Menzo S, Galli L, Gianotti N, Carini E, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS.* 2006 Apr 4;20(6):795-803.
244. Turner D, Brenner BG, Routy JP, Petrella M, Wainberg MA. Rationale for maintenance of the M184v resistance mutation in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase in treatment experienced patients. *New Microbiol.* 2004 Apr;27(2 Suppl 1):31-9.
245. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour JD, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med.* 2001 Feb 15;344(7):472-80.
246. Ruiz L, Paredes R, Gomez G, Romeu J, Domingo P, Perez-Alvarez N, et al. Antiretroviral therapy interruption guided by CD4 cell counts and plasma HIV-1 RNA levels in chronically HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2007 Jan 11;21(2):169-78.
247. Burman WJ, Grund B, Roediger MP, Friedland G, Darbyshire J, Wu AW. The impact of episodic CD4 cell count-guided antiretroviral therapy on quality of life. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Feb 1;47(2):185-93.
248. Wainberg MA, Turner D. Resistance issues with new nucleoside/nucleotide backbone options. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004 Sep 1;37 Suppl 1:S36-43.
249. Wainberg MA, Miller MD, Quan Y, Salomon H, Mulato AS, Lamy PD, et al. In vitro selection and characterization of HIV-1 with reduced susceptibility to PMPA. *Antivir Ther.* 1999;4(2):87-94.
250. Margot NA, Isaacson E, McGowan I, Cheng AK, Schooley RT, Miller MD. Genotypic and phenotypic analyses of HIV-1 in antiretroviral-experienced patients treated with tenofovir DF. *AIDS.* 2002 Jun 14;16(9):1227-35.

## Referències bibliogràfiques

---

251. Wainberg MA. The impact of the M184V substitution on drug resistance and viral fitness. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004 Feb;2(1):147-51.
252. Deval J, White KL, Miller MD, Parkin NT, Courcambeck J, Halfon P, et al. Mechanistic basis for reduced viral and enzymatic fitness of HIV-1 reverse transcriptase containing both K65R and M184V mutations. *J Biol Chem.* 2004 Jan 2;279(1):509-16.
253. Perno CF, Cenci A, Piro C, D'Arrigo R, Marcon L, Ceccherini-Silberstein F, et al. HIV fitness and resistance as covariates associated with the appearance of mutations under antiretroviral treatment. *Scand J Infect Dis Suppl.* 2003;106:37-40.
254. Van Rompay KK, Matthews TB, Higgins J, Canfield DR, Tarara RP, Wainberg MA, et al. Virulence and reduced fitness of simian immunodeficiency virus with the M184V mutation in reverse transcriptase. *J Virol.* 2002 Jun;76(12):6083-92.
255. Back NK, Nijhuis M, Keulen W, Boucher CA, Oude Essink BO, van Kuilenburg AB, et al. Reduced replication of 3TC-resistant HIV-1 variants in primary cells due to a processivity defect of the reverse transcriptase enzyme. *EMBO J.* 1996 Aug 1;15(15):4040-9.
256. Devereux HL, Emery VC, Johnson MA, Loveday C. Replicative fitness in vivo of HIV-1 variants with multiple drug resistance-associated mutations. *J Med Virol.* 2001 Oct;65(2):218-24.
257. Margot NA, Waters JM, Miller MD. In vitro human immunodeficiency virus type 1 resistance selections with combinations of tenofovir and emtricitabine or abacavir and lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Dec;50(12):4087-95.
258. Turner D, Brenner B, Wainberg MA. Multiple effects of the M184V resistance mutation in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003 Nov;10(6):979-81.
259. Wainberg MA, Drosopoulos WC, Salomon H, Hsu M, Borkow G, Parniak M, et al. Enhanced fidelity of 3TC-selected mutant

- HIV-1 reverse transcriptase. *Science*. 1996 Mar 1;271(5253):1282-5.
260. Boucher CA, O'Sullivan E, Mulder JW, Ramautarsing C, Kellam P, Darby G, et al. Ordered appearance of zidovudine resistance mutations during treatment of 18 human immunodeficiency virus-positive subjects. *J Infect Dis*. 1992 Jan;165(1):105-10.
261. Calderon EJ, Torres Y, Medrano FJ, Luque F, Larder B, Rey C, et al. Emergence and clinical relevance of mutations associated with zidovudine resistance in asymptomatic HIV-1 infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995 Jun;14(6):512-9.
262. Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science*. 1989 Mar 31;243(4899):1731-4.
263. St Clair MH, Martin JL, Tudor-Williams G, Bach MC, Vavro CL, King DM, et al. Resistance to ddI and sensitivity to AZT induced by a mutation in HIV-1 reverse transcriptase. *Science*. 1991 Sep 27;253(5027):1557-9.
264. Balzarini J, Karlsson A, Perez-Perez MJ, Vrang L, Walbers J, Zhang H, et al. HIV-1-specific reverse transcriptase inhibitors show differential activity against HIV-1 mutant strains containing different amino acid substitutions in the reverse transcriptase. *Virology*. 1993 Jan;192(1):246-53.
265. Boucher CA, Lange JM, Miedema FF, Weverling GJ, Koot M, Mulder JW, et al. HIV-1 biological phenotype and the development of zidovudine resistance in relation to disease progression in asymptomatic individuals during treatment. *AIDS*. 1992 Nov;6(11):1259-64.
266. Larder BA, Kellam P, Kemp SD. Zidovudine resistance predicted by direct detection of mutations in DNA from HIV-infected lymphocytes. *AIDS*. 1991 Feb;5(2):137-44.
267. Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). *Science*. 1989 Dec 1;246(4934):1155-8.
268. Miller V, Phillips A, Rottmann C, Staszewski S, Pauwels R, Hertogs K, et al. Dual resistance to zidovudine and lamivudine

## Referències bibliogràfiques

---

- in patients treated with zidovudine-lamivudine combination therapy: association with therapy failure. *J Infect Dis.* 1998 Jun;177(6):1521-32.
269. Tisdale M, Schulze T, Larder BA, Moelling K. Mutations within the RNase H domain of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase abolish virus infectivity. *J Gen Virol.* 1991 Jan;72 ( Pt 1):59-66.
270. Miller V, Larder BA. Mutational patterns in the HIV genome and cross-resistance following nucleoside and nucleotide analogue drug exposure. *Antivir Ther.* 2001;6 Suppl 3:25-44.
271. Gu Z, Arts EJ, Parniak MA, Wainberg MA. Mutated K65R recombinant reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 shows diminished chain termination in the presence of 2',3'-dideoxycytidine 5'-triphosphate and other drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995 Mar 28;92(7):2760-4.
272. Gu Z, Salomon H, Cherrington JM, Mulato AS, Chen MS, Yarchoan R, et al. K65R mutation of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase encodes cross-resistance to 9-(2-phosphonylmethoxyethyl)adenine. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995 Aug;39(8):1888-91.
273. Winston A, Stebbing J. The K65R mutation in HIV-1 reverse transcriptase. *J HIV Ther.* 2004 May;9(2):25-7.
274. Moyle GJ. The K65R mutation: selection, frequency, and possible consequences. *AIDS Read.* 2004 Nov;14(11):595-7, 601-3.
275. Garcia-Lerma JG, MacInnes H, Bennett D, Reid P, Nidtha S, Weinstock H, et al. A novel genetic pathway of human immunodeficiency virus type 1 resistance to stavudine mediated by the K65R mutation. *J Virol.* 2003 May;77(10):5685-93.
276. Roge BT, Katzenstein TL, Obel N, Nielsen H, Kirk O, Pedersen C, et al. K65R with and without S68: a new resistance profile in vivo detected in most patients failing abacavir, didanosine and stavudine. *Antivir Ther.* 2003 Apr;8(2):173-82.



## Referències bibliogràfiques

---

277. Shah FS, Curr KA, Hamburg ME, Parniak M, Mitsuya H, Arnez JG, et al. Differential influence of nucleoside analog-resistance mutations K65R and L74V on the overall mutation rate and error specificity of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *J Biol Chem.* 2000 Sep 1;275(35):27037-44.
278. Ray AS, Basavapathruni A, Anderson KS. Mechanistic studies to understand the progressive development of resistance in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase to abacavir. *J Biol Chem.* 2002 Oct 25;277(43):40479-90.
279. Parikh UM, Zelina S, Sluis-Cremer N, Mellors JW. Molecular mechanisms of bidirectional antagonism between K65R and thymidine analog mutations in HIV-1 reverse transcriptase. *AIDS.* 2007 Jul 11;21(11):1405-14.
280. Frankel FA, Invernizzi CF, Oliveira M, Wainberg MA. Diminished efficiency of HIV-1 reverse transcriptase containing the K65R and M184V drug resistance mutations. *AIDS.* 2007 Mar 30;21(6):665-75.
281. Sirivichayakul S, Ruxrungtham K, Ungsedhapand C, Techasathit W, Ubolyam S, Chuenyam T, et al. Nucleoside analogue mutations and Q151M in HIV-1 subtype A/E infection treated with nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Aids.* 2003 Sep 5;17(13):1889-96.
282. Naugler WE, Yong FH, Carey VJ, Dragavon JA, Coombs RW, Frenkel LM. T69D/N pol mutation, human immunodeficiency virus type 1 RNA levels, and syncytium-inducing phenotype are associated with CD4 cell depletion during didanosine therapy. *J Infect Dis.* 2002 Feb 15;185(4):448-55.
283. Vandamme AM, Sonnerborg A, Ait-Khaled M, Albert J, Asjo B, Bacheler L, et al. Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. *Antivir Ther.* 2004 Dec;9(6):829-48.
284. Whitcomb JM, Parkin NT, Chappey C, Hellmann NS, Petropoulos CJ. Broad nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance in human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates. *J Infect Dis.* 2003 Oct 1;188(7):992-1000.

## Referències bibliogràfiques

---

285. Miller MD. K65R, TAMs and tenofovir. *AIDS Rev.* 2004 Jan-Mar;6(1):22-33.
286. Ross L, Parkin N, Chappey C, Fisher R, Clair MS, Bates M, et al. Phenotypic impact of HIV reverse transcriptase M184I/V mutations in combination with single thymidine analog mutations on nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *AIDS.* 2004 Aug 20;18(12):1691-6.
287. White KL, Margot NA, Ly JK, Chen JM, Ray AS, Pavelko M, et al. A combination of decreased NRTI incorporation and decreased excision determines the resistance profile of HIV-1 K65R RT. *AIDS.* 2005 Nov 4;19(16):1751-60.
288. Diallo K, Marchand B, Wei X, Cellai L, Gotte M, Wainberg MA. Diminished RNA primer usage associated with the L74V and M184V mutations in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 provides a possible mechanism for diminished viral replication capacity. *J Virol.* 2003 Aug;77(16):8621-32.
289. Diallo K, Oliveira M, Moisi D, Brenner B, Wainberg MA, Gotte M. Pressure of zidovudine accelerates the reversion of lamivudine resistance-conferring M184V mutation in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Jul;46(7):2254-6.
290. Latham V, Stebbing J, Mandalia S, Michailidis C, Davies E, Bower M, et al. Adherence to trizivir and tenofovir as a simplified salvage regimen is associated with suppression of viraemia and a decreased cholesterol. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Jul;56(1):186-9.
291. Sturmer M, Staszewski S, Doerr HW. Quadruple nucleoside therapy with zidovudine, lamivudine, abacavir and tenofovir in the treatment of HIV. *Antivir Ther.* 2007;12(5):695-703.
292. Hunt PW, Deeks SG, Bangsberg DR, Moss A, Sinclair E, Liegler T, et al. The independent effect of drug resistance on T cell activation in HIV infection. *AIDS.* 2006 Mar 21;20(5):691-9.
293. Morand-Joubert L, Charpentier C, Poizat G, Chene G, Dam E, Raguin G, et al. Low genetic barrier to large increases in HIV-1 cross-resistance to protease inhibitors during salvage therapy. *Antivir Ther.* 2006;11(2):143-54.

294. Eron JJ, Jr., Bartlett JA, Santana JL, Bellos NC, Johnson J, Keller A, et al. Persistent antiretroviral activity of nucleoside analogues after prolonged zidovudine and lamivudine therapy as demonstrated by rapid loss of activity after discontinuation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Dec 15;37(5):1581-3.
295. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Ruiz L, Clotet B, Loveday C, Kjaer J, et al. Evolution of drug resistance in HIV-infected patients remaining on a virologically failing combination antiretroviral therapy regimen. *AIDS*. 2007 Mar 30;21(6):721-32.
296. Gandhi T, Nagappan V, Cinti S, Wei W, Kazanjian P. Long-term immunologic and virologic responses in patients with highly resistant HIV infection who are treated with an incompletely suppressive antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis*. 2007 Oct 15;45(8):1085-92.
297. Parikh UM, Bachelier L, Koontz D, Mellors JW. The K65R mutation in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase exhibits bidirectional phenotypic antagonism with thymidine analog mutations. *J Virol*. 2006 May;80(10):4971-7.
298. Greiger-Zangulo P, Rubin D, Blick G, Garton T, et al. Quadruple nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) therapy with Trizivir (TZV) and Viread (TDF) in naive and experienced patients. 15th International AIDS Conference; July 11-16; 2004; Bangkok, Thailand. Poster TuPeB4513.
299. Clotet B, Raffi F, Cooper D, Delfraissy JF, Lazzarin A, Moyle G, et al. Clinical management of treatment-experienced, HIV-infected patients with the fusion inhibitor enfuvirtide: consensus recommendations. *AIDS*. 2004 May 21;18(8):1137-46.
300. Hatano H, Hunt P, Weidler J, Coakley E, Hoh R, Liegler T, et al. Rate of viral evolution and risk of losing future drug options in heavily pretreated, HIV-infected patients who continue to receive a stable, partially suppressive treatment regimen. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 15;43(10):1329-36.
301. Liu Z, Cumberland WG, Hultin LE, Prince HE, Detels R, Giorgi JV. Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation

## Referències bibliogràfiques

---

markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1997 Oct 1;16(2):83-92.

# ANNEXOS



# Annex 1

## Llistat de publicacions que conformen la tesi

1. **Anna Bonjoch**, R. Paredes, J Galvez, C Miralles, S. Videla, E. Martínez, J Miranda, JA Muñoz-Moreno, J de la Torre, A Prieto, C Vilades, B Clotet, and the SimplifiHAART Study Group. *Antiretroviral treatment simplification with 3 NRTIs or 2 NRTIs plus nevirapine in HIV-1-infected patients treated with successful first-line HAART.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 Jul 1;39(3):313-6.
2. **Bonjoch A**, Buzon MJ, Libre JM, Galindo MJ, Negredo E, Domingo P, N Pérez-Alvarez N, Martinez-Picado J, Schapiro J, Clotet B, and the HIV Conference Call study group. *Transient Treatment Exclusively Containing Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors in Highly Antiretroviral-Experienced Patients Preserves Viral Benefit When a Fully Active Therapy Was Initiated.* HIV Clinical Trials • 9/6 • Nov-Dec 2008.
3. Libre J, **Bonjoch A**, Iribarren J, Negredo E, Puig J, Pérez-Alvarez N, Videla S, J. Martinez-Picado J, and Clotet, B. *Targeting only reverse transcriptase with zidovudine/lamivudine/abacavir plus tenofovir in HIV-1-infected patients with multidrug-resistant virus: a multicentre pilot study.* HIV Med. 2008 Aug; 9 (7):508-13.





## Annex 2

### Publicació presentada com a annex

**Bonjoch A**, Negredo E, Puig J, Ezquiza I, Puig T, Cabrera C, Ruiz L and Clotet B. *Viral failure in HIV-infected patients with long-lasting viral suppression who discontinued enfuvirtide*. AIDS. 2006 Sep 11;20(14):1896-8.



## Annex 3

### Altres publicacions de l'autora

Publicacions indexades:

1. Eugenia Negrodo (1), Òscar Miró (2), Benjamí Rodríguez-Santiago (1,3), Glòria Garrabou (2), Carla Estany (1), Àngels Masabeu (4), Lluís Force (5), Pilar Barrufet (5), Josep Cucurull (6), Pere Domingo (7), Carlos Alonso (8), **Anna Bonjoch** (1), Constanza Morén (2), Núria Pérez-Álvarez (1), Bonaventura Clotet (1,9) and the MULTINEKA Study Group. Improvement of mitochondrial toxicity in patients on a nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing strategy. Results from the MULTINEKA study. Clin Infect Dis 2009. Accepted.
2. Negrodo E, Molto J, Puig J, Cinquegrana D, **Bonjoch A**, Perez-Alvarez N, Lopez-Blazquez R, Blanco A, Clotet B, Rey-Joly C. Ezetimibe, a promising lipid-lowering agent for the treatment of dyslipidaemia in HIV-infected patients with poor response to statins. AIDS. 2006 Nov 14;20(17):2159-64.
3. Moltó J, Ruiz L, Valle m, Martínez Picado J, **Bonjoch A**, et al. Increased antiretroviral potency by the addition of enfuvirtide to a four-drug regimen in antiretroviral-naive, HIV-infected patients. Antivir Ther. 2006;11(1):47-51.

4. **Anna Bonjoch**<sup>1</sup>, Roger Paredes<sup>1</sup>, Pere Domingo<sup>2</sup>, Manel Cervantes<sup>3</sup>, Enric Pedrol<sup>4</sup>, Esteve Ribera<sup>5</sup>, Lluís Force<sup>6</sup>, Josep M. Llibre<sup>7</sup>, Josep Vilaró<sup>8</sup>, David Dalmau<sup>9</sup>, Josep Cucurull<sup>10</sup>, Jaume Mascaró<sup>11</sup>, Àngels Masabeu<sup>12</sup>, Núria Pérez-Álvarez<sup>1</sup>, Jordi Puig<sup>1</sup>, Denise Cinquegrana<sup>1</sup> Bonaventura Clotet<sup>1</sup>. Long Term Safety and Efficacy of Nevirapine Based Approaches in HIV-1 Infected Patients. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2006 Apr;22(4):321-9
  
5. Cabrera C, Marfil S, García E, Martínez-Picado J, **Bonjoch A**, Bofill M, Moreno S, Ribera E, Domingo P, Clotet B, Ruiz L. Genetic evolution of gp41 reveals a highly exclusive relationship between codons 36, 38 and 43 in gp41 under long-term enfuvirtide-containing salvage regimen. *AIDS*. 2006 Oct 24;20(16):2075-80.
  
6. E Negredo, **A Bonjoch**, B Clotet. Benefits and concerns of simplification strategies in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Aug;58(2):235-42. Epub 2006 Jun 27. Review
  
7. Eugènia Negredo, **Anna Bonjoch**, Roger Paredes, Jordi Puig and Bonaventura Clotet. Compromised immunological recovery in HIV-infected, treatment-experienced patients receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 15;41(6):901-5.
  
8. Eugènia Negredo, **Anna Bonjoch**, Roger Paredes, Jordi Puig and Bonaventura Clotet. Compromised immunological recovery in HIV-infected, treatment-experienced patients

receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 15;41(6):901-5.

9. Barretina J, Blanco J, **Bonjoch A**, Llano A, Clotet B, Este JA. Immunological and virological study of enfuvirtide-treated HIV-positive patients. *AIDS*. 2004 Aug 20;18(12):1673-82:
10. Ruiz L, Ribera E, **Bonjoch A**, Romeu J, Martinez-Picado J, Paredes R, Díaz M, Marfil S, Negredo E, García-Prado J, Tural C, Sirera G, Clotet B. Role of Structured Treatment Interruption before a 5-Drug Salvage Antiretroviral Regimen: The Retrogene Study. *J Infect Dis* 2003;188: 977-985.
11. Eugenia Negredo, Luis Cruz, Roger Paredes, Lidia Ruiz, Carmina Fumaz, **Anna Bonjoch**, Silvia Gel, Albert Tuldrà, Montserrat Balagué, Susan Johnston, Albert Arnó, Antoni Jou, Cristina Tural, Guillem Sirera, Joan Romeu, Bonaventura Clotet. Virological, immunological and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with long-lasting viral suppression. *Clinical Infectious Diseases* 2002;34.
12. Fumaz CR, Tuldrà, Ferrer MJ, Paredes R , **Bonjoch A** , Jou T, Negredo E, Romeu J, Sirera G, Tural C, and Clotet B. Quality of life, emotional status and adherence in patients treated with efavirenz versus protease inhibitors-containing regimens. *JAIDS* 2002.
13. Eugenia Negredo, Luís Cruz, Roger Paredes, Lidia Ruiz, Carmina R Fumaz, **Anna Bonjoch**, Silvia Gel, Albert Tuldrà,

Montserrat Balagué, Susan Johnston, Albert Arnó, Antoni Jou, Cristina Tural, Guillem Sirera, Joan Romeu, Bonaventura Clotet. Virological, immunological and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with long-lasting viral suppression. *Clinical Infectious Disease* 2002;34:

14. L. Ruiz, E. Negredo, P. Domingo, R. Paredes E. Francia, M. Balaguer, S. Gel, **A. Bonjoch**, C. R. Fumaz, S. Johnston, J. Romeu, J. Lange, b. Clotet, and the Spanish Lidosdystrophy group. Antiretroviral Treatment Simplifications With Nevirapine in Protease Inhibitor-Experienced Patients With HIV-Associated Lipodystrophy. *JAIDS* 27:229-236, 2001.
15. J.L. Casado, K. Hertogs, L.Ruiz, F Dondra, A Cauwenberge, A Arnó, I Garcia-Arata. S Bloor, **A. Bonjoch**, J Blazquez, B. Clotet, B. Larder. Non- Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Resitance Among Patients Failing A Nevirapine Plus Protease Inhibitor-Containing Regimen. *AIDS* 2000,14 (02) F1-F7.
16. Tuldrà, C.R. Fumaz, M.J. Ferrer, R. Bayés, A. Arnó, M. Balagué, **A. Bonjoch**, A. Jou, E. Negredo, R. Paredes, L. Ruiz, J. Romeu, G. Sirera, C. Tural, D. Burger, B. Clotet. Prospective Randomized 2-arm Controlled Study to Determine the Efficacy of a Specific Intervention to Improve Long-term Adherence to HAART. *JAIDS* 2000; 25: 221-228.
17. R. Paredes, T. Puig, A. Arnó, E. Negredo, M. Balagué, **A. Bonjoch**, A. Jou, A.Tuldrà, C. Tural, G. Sirera, A. Veny, J.

- Romeu, L. Ruiz, and B. Clotet. High-Dose Saquinavir Plus Ritonavir: Long-Term Efficacy in HIV-Positive Protease Inhibitor-Experienced Patients and Predictors of Virologic Response. *JAIDS*, 22: 132-138, Oct 1 1999, Vol 22, N2
18. Eugenia Negrodo<sup>1</sup>, Roger Paredes<sup>1</sup>, **Anna Bonjoch**<sup>1</sup>, Esther Francia<sup>4</sup>, Pere Domingo<sup>4</sup>, Antoni Jou<sup>1</sup>, Joan Romeu<sup>3</sup>, Cristina Tural<sup>1</sup>, Guillem Sirera<sup>3</sup>, Albert Tuldrà<sup>1</sup>, Carmina R Fumaz<sup>1</sup>, Begoña Garcés<sup>1</sup>, Silvia Gel<sup>1</sup>, Susan Johnston<sup>3</sup>, Albert Arnó<sup>2</sup>, Luis Cruz<sup>1</sup>, Montserrat Balagué<sup>2</sup>, Julio Arrizabalaga<sup>5</sup>, Isabel Ruiz<sup>6</sup>, Jose Ramón Arribas, Lidia Ruiz<sup>2</sup>, Bonaventura Clotet<sup>2,3</sup> Benefit of Switching the Protease Inhibitor (PI) by Nevirapine in PI-Experienced Patients Suffering Acquired HIV-related Lipodystrophy Syndrome (AHL). Interim analysis at 3 Months of Follow-up. *Antiviral Therapy* 1999; 4:23-28.
19. L. Ruiz, M. Nijhuis, Ch. Boucher, T. Puig, **A. Bonjoch**, J. Martinez Picado, S. Marfil, D. de Jong, D. Burger, A. Arnó, M. Balagué, B. Clotet. Efficacy of adding indinavir to previous reverse transcriptase nucleoside analogues in relation to genotypic and phenotypic resistance development in advanced HIV-1 infected patients. *JAIDS* 1998; 19: 19-28. (IF: 3.511 / HL: 3.9).
20. C. Tural, J. Romeu, G. Sirera, D. Andreu, M. Conejero, S. Ruiz, A. Jou, **A. Bonjoch**, L. Ruiz, A. Arnó, B. Clotet. Long lasting remission of CMV retinitis without maintenance therapy in HIV infected patients.: *J. Infect. Dis.* 1998; 177:1080-1083. (IF: 5.418 / HP: 5.8).

Capítols de llibres:

**Bonjoch A**, Clotet B. Tratamiento de la infección por VIH-SIDA. Fármacos y combinaciones. Capítulo 17:“Enfuvirtide”. Publicaciones Permanyer. Novena Edición. Pag 205-218. 2006

**Bonjoch A**, Clotet B. Tratamiento de la infección por VIH-SIDA. Fármacos y combinaciones. Capítulo 17:“Enfuvirtide”. Publicaciones Permanyer. Octava Edición. Pag 205-218. 2005

**Bonjoch A**, Clotet B. Tratamiento de la infección por VIH-SIDA. Fármacos y combinaciones. Capítulo 17:“Enfuvirtide”. Publicaciones Permanyer. Séptima Edición. Pag 205-218. 2004.

**Bonjoch A**, Clotet B. Tratamiento de la infección por VIH-SIDA. Fármacos y combinaciones. Capítulo 17:“Enfuvirtide”. Publicaciones Permanyer. Sexta Edición. Pag 205-218. 2003.

Clotet B, Menéndez-Arias L, Schapiro J, et al (**Bonjoch A** com a consultor). Guide to management of HIV drug resistance, antiretrovirals pharmacokinetics and viral hepatitis in HIV infected patients. Fifth edition 2005. Ed Rey.

Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. (**Bonjoch A** com a consultor). ¿Qué necesito saber sobre el VIH y mi tratamiento? Una guía desde la experiencia. Fndn Lluita contra la SIDA. 2004.



Fumaz CR, **Bonjoch A**, Martínez JC, Miranda J, Puig J, Esté J, Clotet B. Fuzeón/Enfuvirtida. Guía práctica para su manejo. Guía de enfuvirtide 2003Laboratoris Roche Pharma.2003



# AGRAÏMENTS

Als meus pares, per l'ajuda i el suport incondicional en tot moment.

Al dos co-directors de la tesi, al Dr. Clotet, pel recorregut de tants anys, per haver cregut en mi, pel seu impuls en tots els projectes, per les seves idees brillants i, sobretot, pel seu suport en els moments difícils i la seva gran vàlua com a ser humà. A Eugènia, una immillorable “jefa”, plena de comprensió, sempre disposada a ajudar, sense un mal moment, sempre disposada a facilitar-te l'empenta professional que calgui.

A Viqui i Anna, pels moments de confidències, a Viqui per la seva prosa punyent i la seva visió de la vida, a Anna per la seva dolçor, la seva calma, la seva rialla. A les dues per acompanyar-me des de fa tants anys, per ser referent i guia, per les vetllades plenes de generositat cap a mi.

A Íngrid, excel·lent professional i millor persona.

A Quim, responsable dels millors i els pitjors moments de la meva vida.

A Pepe Miranda, per la seva empatia, els seus acudits amb explicació, la seva predisposició a ajudar, la seva enorme generositat, algú amb qui sempre es pot comptar.

A Asun, sempre present, per la seva bondat natural, per la seva entrega.

A Albert Arnó, per la seva insistència, per les cançons de Sabina via telèfon, per les llargues converses d'antuvi, pel seu pragmatisme. Per la seva amistat.

A Teresa, pel seu estímulo intel·lectual, per la seva fortalesa, per la seva ajuda.

## **Agraïments**

---

A Núria, per la seva tendresa i les seves explicacions estadístiques en tot moment.

A Roger, per la seva senzilla erudició, per la seva humanitat.

A Jordi, per la seva paciència, el seu perenne bon humor, la seva predisposició al treball, la seva ajuda professional i humana.

A tota la línia de treball a la qual pertanyo, no podria aspirar a un ambient millor.

A les monitores d'assajos, per ajudar a portar a terme els estudis. A Roser, a més, pel seu desinteressat assessorament informàtic.

A la Unitat en ple, de tots i cadascun d'ells és el mèrit de crear aquest entorn de treball immillorable, cultiu del qual poden néixer amistats inoblidables.

Als co autors dels papers de què consta aquesta tesi, per les seves imprescindibles aportacions.

Per últim, m'agradaria donar les més sinceres gràcies als pacients que han participat en els estudis que componen aquesta tesi, per la seva col·laboració desinteressada. Sense ells, aquest treball no hauria estat possible.

