

# Atazanavir en el tratamiento de simplificación

Laura Zamora y José María Gatell

Servicio de Infecciones, Hospital Clínic, Barcelona, España.

**Atazanavir es un nuevo inhibidor de la proteasa azapéptido con un perfil farmacocinético singular, que permite la administración una vez al día de sólo 2 cápsulas en combinación con otros antirretrovirales. Su potente eficacia antiviral se acompaña, además, de un perfil de tolerancia excelente y de ausencia de incrementos significativos de las concentraciones de colesterol y triglicéridos. La respuesta inmunológica y virológica obtenida con atazanavir o atazanavir/ritonavir, tanto en pacientes *naïve* como en pacientes con fracaso virológico previo a otros inhibidores de la proteasa, es excelente. Atazanavir es un atractivo fármaco para la simplificación terapéutica. Además de mantener la supresión virológica, los pacientes que cambian de otros inhibidores de la proteasa a atazanavir presentan reducciones en el colesterol total, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y los triglicéridos. Datos preliminares indican también que el tratamiento de mantenimiento simplificado con atazanavir/ritonavir en monoterapia puede mantener la supresión virológica de manera eficaz en pacientes seleccionados.**

**Palabras clave:** Atazanavir. Inhibidores de la proteasa. Simplificación. Tratamiento de mantenimiento. Tratamiento de rescate.

Efficacy of atazanavir in simplification regimens

**Atazanavir is a new azapeptide protease inhibitor with a remarkable pharmacokinetic profile, which means it can be administered in only two capsules once per day in combination with other antiretrovirals. Its strong antiviral efficacy is also accompanied by an excellent tolerance profile and no significant increase in cholesterol and triglyceride levels. The immunological and virological response obtained with atazanavir or atazanavir/ritonavir, in naive patients as well as in patients with previous virological failure with other protease inhibitors, is excellent. Atazanavir is an attractive drug for therapeutic simplification. Besides maintaining virological suppression, patients who change from other PI to atazanavir experience reductions in total cholesterol, HDL**

**cholesterol and triglycerides. Preliminary data suggest that simplified maintenance treatment with atazanavir/ritonavir in monotherapy, can effectively maintain virological suppression in selected patients.**

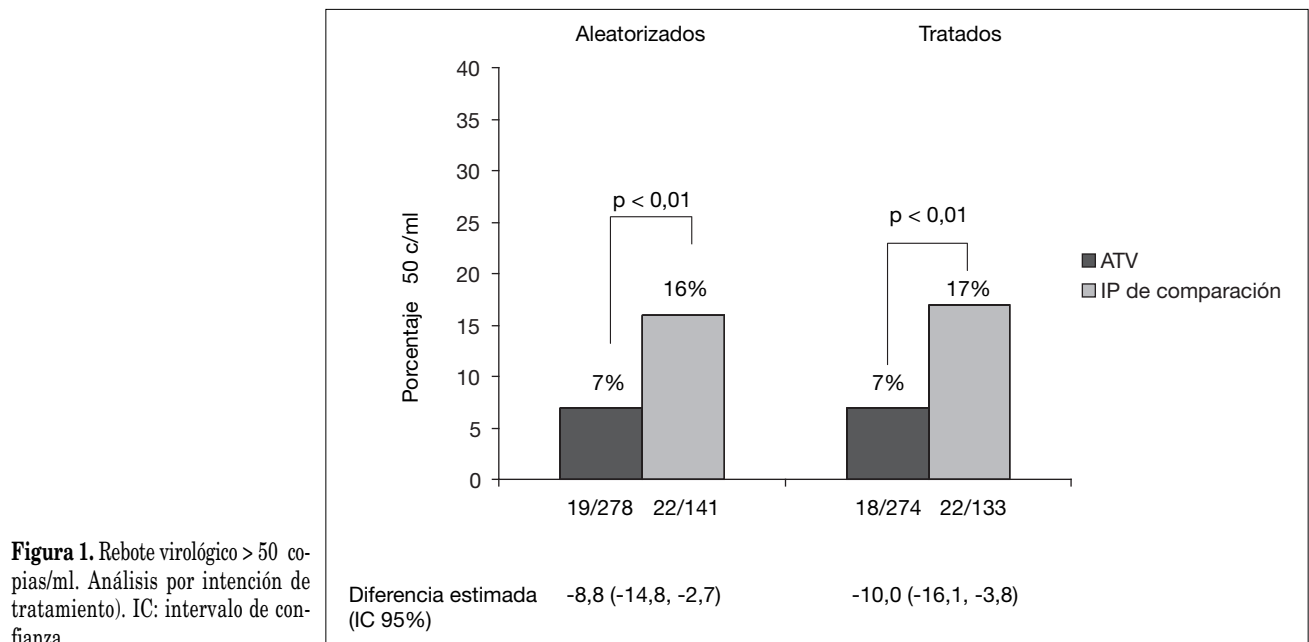
**Key words:** Atazanavir (ATV). Protease inhibitor (PI). Simplification. Maintenance treatment. Rescue treatment.

## Introducción

Atazanavir (ATV) es un inhibidor de la proteasa (IP) del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 1 que se diferencia del resto de los IP peptidomiméticos por su estructura química simétrica y porque se diseñó y sintetizó basándose en estudios de un complejo proteasa-azapéptico<sup>1-3</sup>. In vitro es muy potente (DI<sub>50</sub> aproximada de 2-5 nmol/l) y con un intervalo terapéutico (relación entre toxicidad celular/eficacia) muy elevado<sup>1-3</sup>. Los estudios en fase I en humanos se iniciaron en 1998, la dosis (400 mg/24 h o 300 mg + 100 de ritonavir/24 h) se definió aproximadamente 2 años más tarde (año 2000) y 3-4 años después (en 2003-2004) ha sido aprobado para su comercialización, primero en Estados Unidos y luego en Europa<sup>1-3</sup>. Se trata de un IP con unas excepcionales propiedades farmacocinéticas. De hecho, fue el primero que se aprobó formalmente para ser utilizado en dosis única diaria, bien solo o bien combinado con una pequeña dosis de ritonavir (100 mg/día) (fig. 1)<sup>1-3</sup>. Su perfil de seguridad es excelente. De hecho, sólo se ha asociado con una elevación reversible de las concentraciones de bilirrubina indirecta que raras veces alcanza valores suficientes como para que el paciente desarrolle ictericia franca que conduzca a la interrupción de la medicación<sup>1-3</sup> y que no se asocia con toxicidad hepática. En cuanto a la tolerancia, su propiedad más importante es su capacidad para no alterar el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono, al contrario de lo que ocurre con el resto de los IP<sup>1-4</sup>. El cambio de tratamiento a atazanavir reduce significativamente los lípidos plasmáticos, así como el riesgo cardiovascular<sup>5,6</sup>. De por sí no tiene capacidad para reducir las concentraciones de lípidos en sujetos normales, pero no se asocia con su elevación y ésta es pequeña cuando se administra con una dosis reducida de ritonavir (100 mg/día) para mejorar todavía más sus propiedades farmacocinéticas<sup>4-7</sup>.

En pacientes sin exposición previa a tratamiento antirretroviral, ATV ha demostrado ser igual de eficaz que el nelfinavir<sup>8,9</sup> y que el efavirenz<sup>10</sup> y, en caso de fracaso virológico con selección de mutantes resistentes, el rescate sería fácil debido a que se selecciona la mutación I50V y no codifica resistencia cruzada (incluso es posible que hipersensibilice) a los otros IP<sup>1-4,11,12</sup>. Los datos disponibles con

Correspondencia: Dra. L. Zamora.  
Servicio de Infecciones, Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona, España.  
Correo electrónico: ZAMORA@clinic.ub.es



**Figura 1.** Rebote virológico > 50 copias/ml. Análisis por intención de tratamiento). IC: intervalo de confianza.

ATV/r son más limitados y muestran unas tasas elevadas de respuesta virológica con diferentes combinaciones de NUC y sin selección de resistencias al fracaso<sup>13-15</sup>. Hay un estudio de no inferioridad en el que se compara ATV/r con lopinavir (LPV)/r en pacientes *naïve* y con un tamaño de muestra adecuado cuya finalidad es obtener en Europa la aprobación de la indicación en pacientes *naïve*<sup>16</sup>.

Para el tratamiento de rescate ha demostrado tener una eficacia similar a la del LPV/r, al menos en pacientes con un número limitado de mutaciones de resistencia a los IP, y se asocia con un mejor perfil lipídico, sobre todo respecto a la cifra plasmática de triglicéridos<sup>17,18</sup>. En pacientes con fracaso virológico, las pautas que contienen ATV/r, gracias a su excelente perfil de seguridad y su facilidad posológica, resultan una estrategia muy útil, siempre que el fracaso no sea a LPV<sup>19</sup>.

Finalmente, sus ventajosas propiedades farmacocinéticas y su buen perfil de seguridad hacen que desempeñe un papel importante en las pautas de simplificación, en pacientes con buena respuesta virológica pero que están re-

cibiendo una pauta que contenga otro IP más complejo, incómodo para los pacientes y asociado con un perfil de seguridad menos favorable<sup>20-22</sup>. Si no ha habido fallos previos a los IP, es posible utilizarlo sin potenciar con ritonavir<sup>13,23</sup> y, quizá en el futuro, incluso como monoterapia, en este caso potenciado con ritonavir<sup>24,25</sup>. Incluso cuando ha habido fallos previos a IP o hay documentadas mutaciones a los IP puede reemplazar a LPV/r sin que se pierda eficacia y mejorando el perfil lipídico<sup>26,27</sup>.

En resumen, nos encontramos ante un IP que, por sus propiedades y su perfil farmacocinético y de tolerancia, se parece más a un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (ITINN) que a un clásico IP que está llamado a desempeñar un papel muy relevante en el tratamiento antirretroviral (tablas 1 y 2). Aunque en pacientes sin tratamiento previo y en pautas de simplificación puede utilizarse solo (400 mg/día; 2 pastillas), en pacientes con fracaso a otros IP se utilizará combinado con una dosis baja de ritonavir (300 mg/día más 100 mg/día de ritonavir)<sup>1-4</sup>.

**TABLA 1. Características basales de los pacientes**

		ATV	IP de comparación	Total
		n = 278	n = 141	n = 419
Demografía	Edad, años (media)	40	41	40
	Varones, %	84	79	82
Raza	Blanca, %	88	88	88
	Afroamericana/mixta, %	9	11	10
Clínica	SIDA, %	27	31	29
	VIH ARN, log <sub>10</sub> c/ml (media)	1,69	1,69	1,69
	VIH ARN <50 c/ml, %	93	94	94
	CD4, células/μl (media)	490	489	490
	Coinfección VHB*, %	4	4	4
	Coinfección VHC*, %	29	30	30

\*Porcentajes basados en sujetos tratados con mediciones disponibles.

TABLA 2. Terapia ARV previa

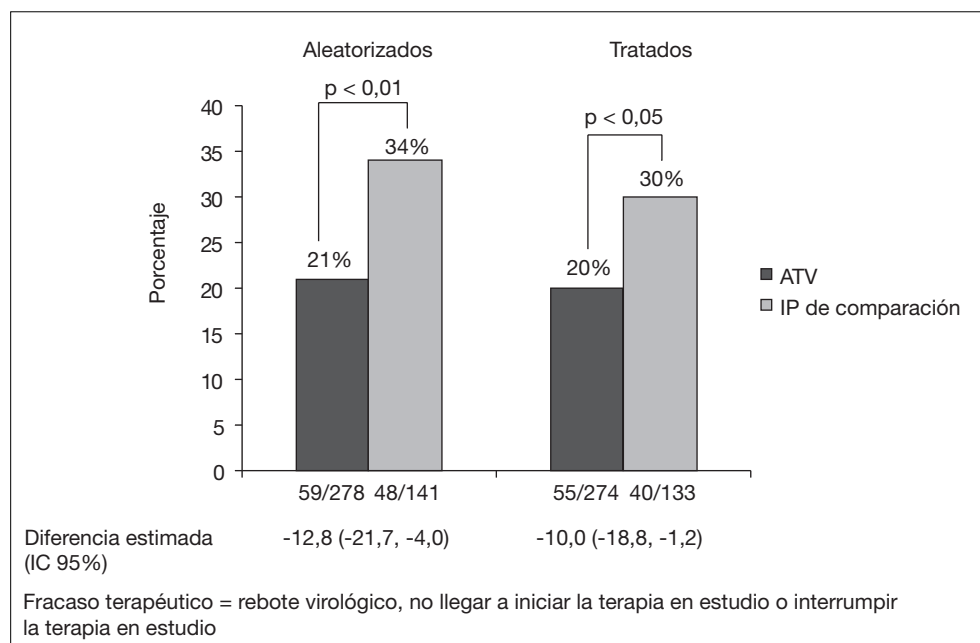
	ATV	IP de Comparación	Total
	n=278	n=141	n=419
Años en terapia previa con IP (media)	3,4	3,3	3,4
IP potenciado en screening, n (%)	150 (54)	76 (54)	226 (54)
Lopinavir/RTV, n (%)	100 (67)	53 (70)	153 (68)
Indinavir, n (%)	31 (21)	10 (13)	41 (18)
Saquinavir, n (%)	15 (10)	10 (13)	25 (11)
IP no potenciado en screening, n (%)	128 (46)	65 (46)	193 (46)
Nelfinavir, n (%)	91 (71)	48 (74)	139 (72)
Indinavir, n (%)	24 (19)	11 (17)	35 (18)
Saquinavir, n (%)	9 (7)	3 (5)	12 (6)
Años en terapia previa con NRTI/NtRTI (media)	4,0	3,7	3,9
TDF, n (%)	26 (9)	11 (8)	37 (9)
Años en terapia previa con NNRTI (media)	1,4	1,1	1,3

\*Se refiere al porcentaje de pacientes que han recibido, en algún momento, terapia con NNRTI (ATV = 13%, IP de comparación = 11%, total = 12%).

## Papel del atazanavir en la simplificación del tratamiento

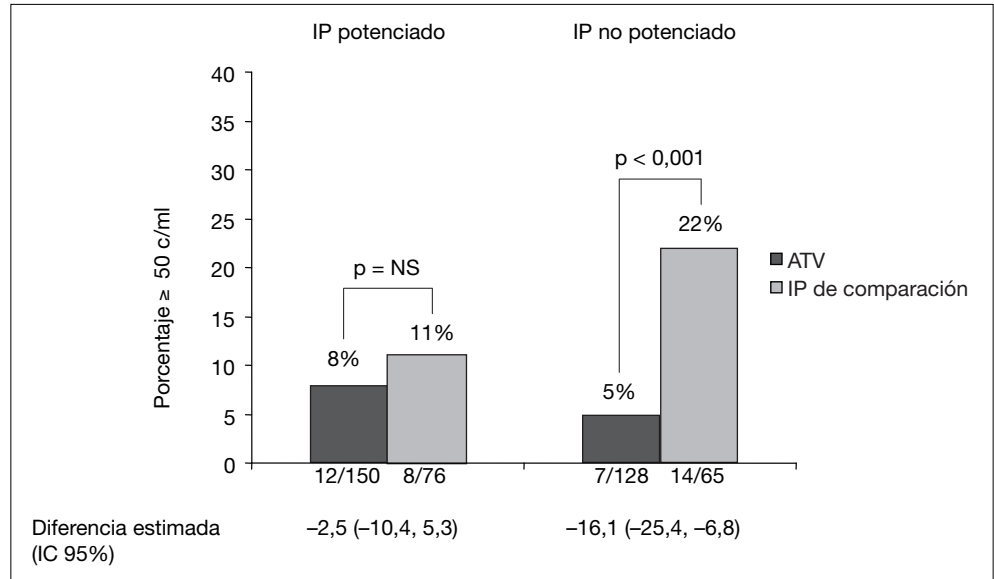
En el estudio AI424-044<sup>20</sup> (continuación del estudio AI 424-008<sup>9</sup>), los pacientes que habían sido asignados a ATV 400 o 600 mg continuaron con la misma pauta, mientras que los que habían sido asignados a nelfinavir tras la semana 48 cambiaron a ATV, 400 mg/día, y fueron seguidos otras 24 semanas adicionales. La principal conclusión del estudio fue una mejoría del perfil lipídico al cambiar el nelfinavir por el ATV con reducciones aproximadas del 15-30% en las concentraciones de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y triglicéridos. Por el contrario, la eficacia virológica no sólo se mantuvo, sino que mejoró, pasándose de una tasa de respuesta del 63 al 87% cuando el nelfinavir fue reemplazado por ATV.

Recientemente, la utilidad y la tolerancia del ATV como medicamento para simplificar pautas que contengan otros IP más complejos y/o peor tolerados se ha analizado en 2 estudios europeos, el SWAN (AI424-097)<sup>21</sup> y el ATA-ZIP<sup>26,27</sup>. En el primer estudio (SWAN) se incluyó a 419 pacientes tratados en una primera o segunda pauta de IP con o sin ritonavir y que presentaban supresión virológica mantenida. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente 2:1 a seguir con el mismo tratamiento o a cambiar a una pauta con ATV (400 mg/día). Las características basales se exponen en las tablas 1 y 2. A las 48 semanas, la tasa de pacientes con fracaso virológico fue significativamente inferior en la pauta con ATV (7%) que en los pacientes que mantuvieron la pauta de comparación (16%) (figs. 1-3). Los pacientes tratados con ATV presentaron reducciones significativas en las cifras de colesterol total, colesterol



**Figura 2.** Fracaso terapéutico por cualquier razón en el análisis por intención de tratamiento.

**Figura 3.** Rebote virológico  $\geq 50$  c/ml por uso de RTV en régimen previo al cribado (aleatorización por ITT).



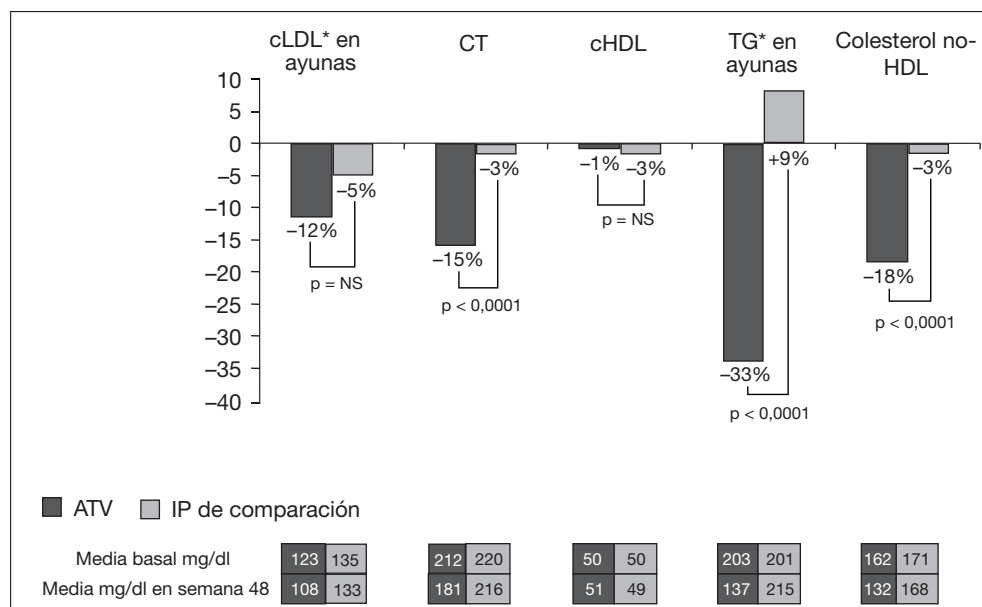
**TABLA 3.** Efectos adversos  $\geq 3\%$ , todos los grados

Datos registrados con una n (%)	ATV	IP de comparación
	n = 274	n = 133
Total	196 (72)	85 (64)
Fallecimientos	0	5 (4)
Otros efectos adversos graves	27 (10)	9 (6)
Icterus escleral	18 (7)	0
Ictericia	13 (5)	0
Diarrea	5 (2)	8 (6)
Náuseas	11 (4)	6 (5)
Vómitos	4 (1)	4 (3)
Dolor abdominal	7 (3)	7 (5)
Gastroenteritis	5 (2)	7 (5)

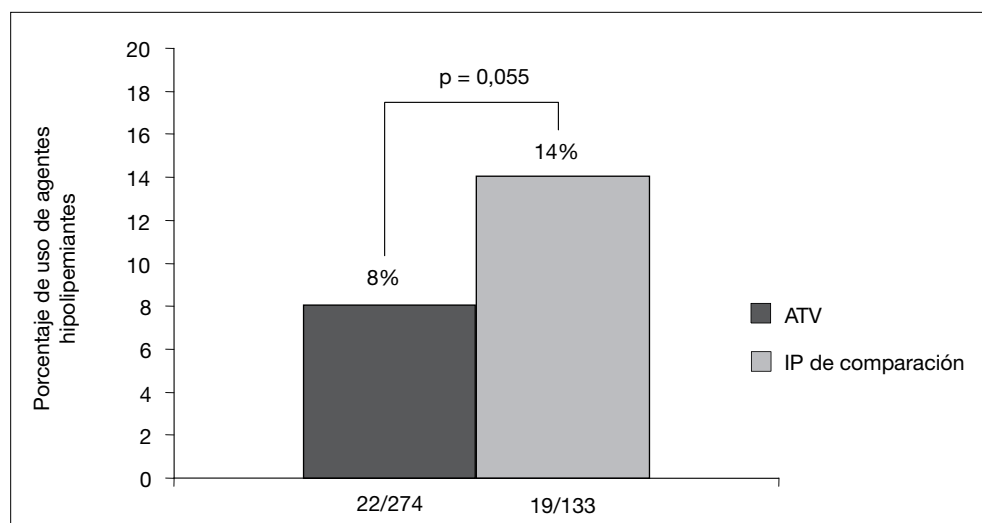
unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y triglicéridos (tabla 3 y figs. 4-6). En el estudio ATAZIP se compararon la eficacia y la seguridad de cambiar el LPV/r reemplazándolo por ATV/r (300/100 mg/día) en pacientes con buena respuesta virológica y con independencia de si habían presentado o no fracasos previos a los IP. Se incluyó a 248 pacientes a los que se asignó seguir con LPV/r (n = 127) o cambiar a ATV/r (n = 121). Las características basales se exponen en las tablas 4-6. El 30% de los pacientes presentaba una o más mutaciones asociadas con resistencia a los IP. A las 48 semanas, el fracaso virológico fue del 6,3% en el grupo de LPV/r frente al 5% en el grupo de ATV/r (fig. 7). El aumento de CD4 y los efectos adversos fueron similares en ambos grupos (tablas 7 y 8). El cambio a ATV/r en pacientes con supresión virológica en tratados

	ATV	IP de comparación
Todos los sujetos, %	n = 271	n = 130
Bilirrubina total	43	3
ALT	4	6
AST	3	3
Sujetos coinfectados por hepatitis, %	n = 79	n = 38
Bilirrubina total	53	8
ALT	14	16
AST	6	11

**Figura 4.** Pruebas de función hepática grado 3-4.



**Figura 5.** Variación media de los lípidos a partir del inicio y hasta la semana 48.



**Figura 6.** Uso de agentes hipolipemiantes en el estudio BMS097.

**TABLA 4.** Características basales de los pacientes en el estudio ATAZIP

General	ATV/r	LPV/r
	N = 121	N = 127
Mediana de edad, años	42	43
Sexo, N (%)		
Hombres	97 (80)	100 (79)
Grupo de riesgo, N (%)		
Heterosexual	45(37)	40(31)
HMS	27(22)	41 (32)
ADVP	39 (32)	37 (29)
Otros	10 (8)	9 (7)
SIDA, N (%)	48 (40)	74 (57)*
CD4 < 200, cels/ mm <sup>3</sup>	9(8)	12 (10)
CD4 Mediana, cels/mm <sup>3</sup>	472	435

\*P = 0,039.

**TABLA 5.** Características basales de los pacientes en el estudio ATAZIP

Laboratorio	ATV/r	LPV/r
	n = 121	n = 127
TC > 240 mg/dl, n (%)	28 (23%)	26 (20%)
TG > 500 mg/dl, n (%)	4 (3%)	13 (10%)*
LDL-c > 130 mg/dl, n (%)	24 (20%)	25 (20%)
HDL-c < 40 mg/dl, n (%)	19 (16%)	27 (21%)
ALT > 40, n (%)	28 (24%)	22 (18%)
AST > 40, n (%)	20 (21%)	24 (23%)
ALT o AST > 40, n (%)	34 (28%)	33 (26%)

\*p = 0,023.

TABLA 6. Características basales de los pacientes en el estudio ATAZIP

Tratamiento ARV	ATV/r	LPV/r
	n = 121	n = 127
Años de exposición a ARV	5,1	5,4
Primer régimen ARV, n (%)	17 (14)	19 (15)
Primer régimen ARV con IP, N (%)	36 (30)	42 (33)
mono/bi terapia previa, n (%)	47 (39)	48 (38)
Actual ZDV+3TC, n (%)	12 (10)	20 (16)
Actual TDF+3TC, n (%)	24 (20)	22 (17)
Actual TDF+ddI, n (%)	12 (9)	21 (17)
Actual ddI+3TC, n (%)	8 (7)	9 (7)
Fracasos previos IP ( $\geq 1$ ), n (%)	25 (21)	25 (20)
Historia de mutaciones previas a IP		
$\geq 1$ , N (%)	43 (36)	41 (32)
$\geq 1$ mayor, n (%)	17 (14)	13 (10)
Ninguna, n (%)	3 (1)	9 (7)
No testado, n (%)	75 (63)	77 (61)

TABLA 7. Efectos adversos en el estudio ATAZIP hasta el mes 12

Efectos adversos que motivaron la interrupción	ATV/r	LPV/r
	n = 127 n (%)	n = 121 n (%)
Total	6 (5)	6 (5)
Relacionados con GI	1 (1)	2 (2)
SNC	1 (1)	0 (0)
Hígado	1 (1) <sup>a</sup>	0 (0)
Metabólicos	1 (1)	4 (4)
Hiperbilirrubinemia-ictericia	2 (2)	0 (0)
Muerte	0 (0)	1 (1) <sup>b</sup>
Cualquier EA	74 (61)	63 (50)

<sup>a</sup>ALT 113, AST 90; <sup>b</sup>Encefalopatía hepática.

TABLA 8. Alteraciones de laboratorio en el estudio ATAZIP

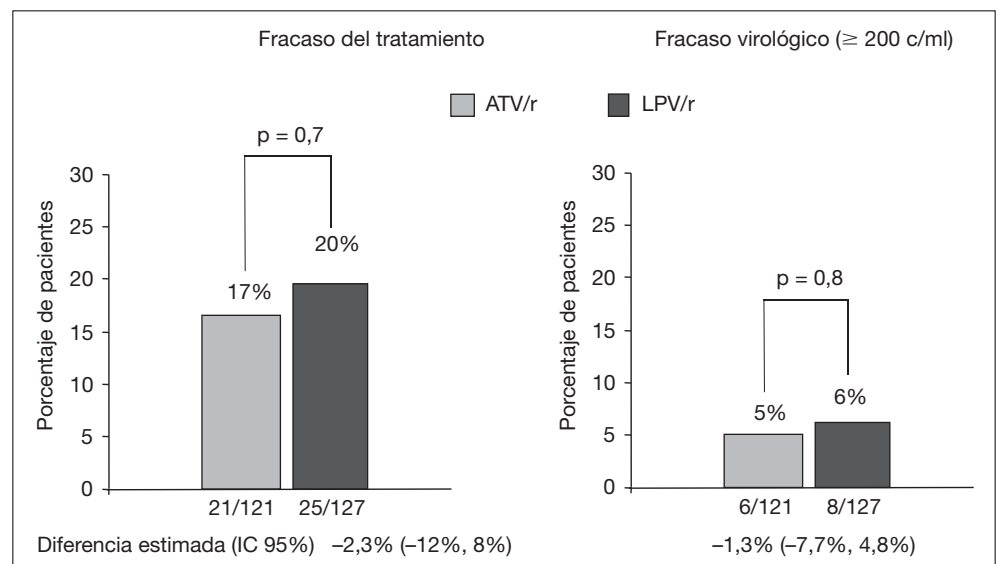
Alteraciones de la función hepática (ALT/AST > 200; bilirrubina > 5)			Alteraciones de la función hepática (ALT/AST > 200) cuando ALT o AST basales > 40		
	ATV/r N = 121	LPV/r N = 127		ATV/r n = 34	LPV/r n = 33
ALT	2%	1%	ALT	9 %	6%
AST	2%	2 %	AST	9 %	6%
ALT o AST	4%	2%	ALT o AST	12%	6%
Bilirrubina total	5%	2%			

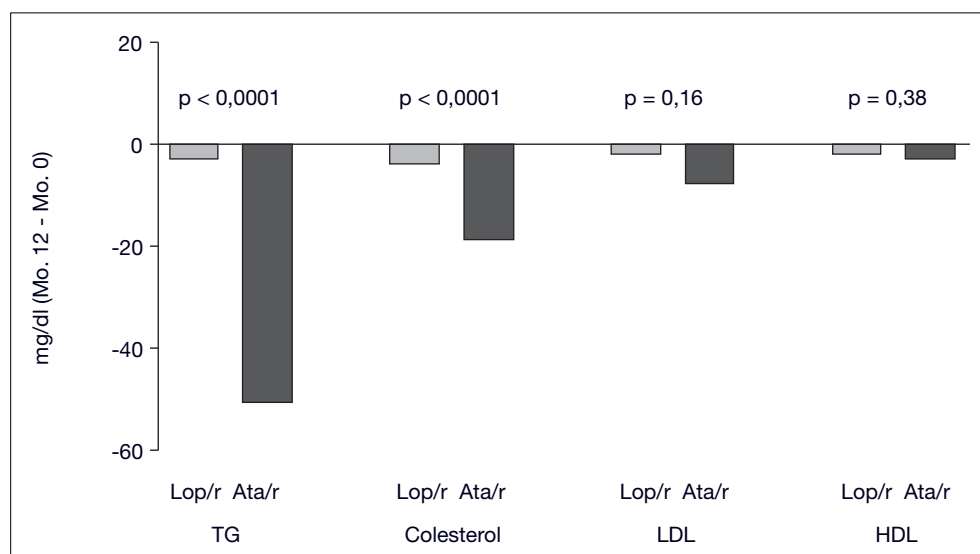
con LPV/r fue igualmente eficaz, con un buen perfil de seguridad y una mejoría de los parámetros lipídicos (fig. 8).

Los efectos a largo plazo y la dificultad de la adhesión al tratamiento llevaron a realizar un estudio de simplificación con atazanavir potenciado con ritonavir como tratamiento único, en pacientes que presentaban supresión

virológica mantenida<sup>28</sup>. En este estudio recién publicado se incluyó a 36 pacientes con supresión viral de más de 48 semanas y que sólo habían recibido una pauta con un IP. Los pacientes fueron tratados con ATV/ritonavir en el momento de la inclusión y se les interrumpió el tratamiento con nucleósidos al cabo de 6 semanas. A las 24 semanas de

**Figura 7.** Fracaso de tratamiento y fracaso virológico ( $\geq 200$  c/ml) hasta el mes 12.





**Figura 8.** Cambios en los lípidos plasmáticos determinados en ayunas, en el estudio ATAZIP.

tratamiento del estudio, el 91% de los pacientes seguía con carga viral indetectable. Tres pacientes presentaron fracaso virológico, sin que se demostrara en ningún caso la aparición de mutaciones de resistencia a los IP. En 2 de estos 3 pacientes que presentaron fracaso virológico, las concentraciones plasmáticas de ATV fueron inferiores al límite de detección, lo que indica un problema claro de adhesión al tratamiento. No se observaron efectos adversos, cambios significativos en las CD4 ni en las concentraciones de lípidos plasmáticos. Estos datos preliminares indican que el tratamiento de mantenimiento simplificado con ATV/r sólo puede ser eficaz en el mantenimiento de la supresión virológica, en pacientes seleccionados. Para tratar de reproducir estos datos se diseñó el estudio piloto OREY (Only REYataz, AI424-227) para evaluar la eficacia y la seguridad de una pauta de mantenimiento con ATV/r, en pacientes con supresión virológica durante más de 6 meses y que estaban en tratamiento con ATV/r + 2 nucleósidos durante al menos 8 semanas. Este estudio se inició en junio de 2006 y se ha incluido a 62 pacientes que están en seguimiento; se dispondrá de los resultados hacia el mes de abril de 2009.

## Seguridad hepática del atazanavir

ATV se ha asociado con un aumento de la bilirrubina no conjugada, debido a la inhibición competitiva de la enzima hepática UDP-glucuronosiltransferasa que cataliza la conjugación de la bilirrubina<sup>29</sup>. La hiperbilirrubinemia suele ser leve (ATV 400 mg) o moderada (ATV/r), asintomática, se observa en la mayoría de los pacientes, es dependiente de la dosis y no se asocia con elevación de las enzimas hepáticas. La interrupción del atazanavir por ictericia es rara.

Por otra parte, únicamente en el 1-5% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos realizados con ATV<sup>9,10,17,18,20</sup> se ha observado un aumento de las transaminasas de grado 3 o 4. La frecuencia de toxicidad hepática por ATV en pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis C (VHC) es baja y similar a la observada con otros IP<sup>30,31</sup>, lo que indica que las combinaciones de antirretrovirales que

incluyen ATV pueden utilizarse con seguridad en pacientes con hepatitis viral crónica.

En los ensayos clínicos, ATV no se asoció con nefrolitiasis. Sin embargo, se ha publicado una serie de 11 casos de nefrolitiasis asociadas con ATV en pacientes con infección por VIH. Los pacientes con una ingesta escasa de agua, pH urinario alto e historia previa de litiasis renal tienen un riesgo mayor de cristalización urinaria asociada con ATV<sup>32</sup>.

## Declaración de conflicto de intereses

La Dra. Zamora ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

El Dr. Gatell ha declarado haber recibido soporte económico de BMS por proyectos de investigación o por participar en reuniones o en «*advisory boards*».

## Bibliografía

- Havir DV, O'Marro SD. Atazanavir: new option for treatment of HIV infection. Clin Infect Dis. 2004;38:1599-604.
- Goldsmith DR, Perry CM. Atazanavir. Drugs. 2003;63:1679-93.
- Mensa J, Gatell JM, Jimenez de Anta MT. Guía de terapéutica antimicrobiana. Barcelona: Masson; 2006.
- Mauss S, Berger F, Schmutz G, Richter WO. Atazanavir does not seem to have lipid lowering properties in patients with controlled HIV infection and normal lipids. XV International Conference on AIDS. Bangkok 2004, July 11-16; abstract B10964.
- Nguyen ST, Eaton SA, Bain AM, Rahman AP, Payne KD, Bedimo R, et al. Lipid-lowering efficacy and safety after switching to atazanavir-ritonavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus. Pharmacotherapy. 2008;28:323-30.
- Colafigli M, Di Giambenedetto S, Bracciale L, Tamburrini E, Cauda R, De Luca A. Cardiovascular risk score change in HIV-1-infected patients switched to an atazanavir-based combination antiretroviral regimen. HIV Med. 2008;9:172-9.
- Thal G, Maa M, McManus L, Bessen L, Abrams L, Cooney E et al. Improvement in hyperlipidemia following switch of antiretroviral therapy to an atazanavir-based HAART regimen: experience from the US atazanavir early access program. 15<sup>th</sup> International AIDS Conference. Bangkok 2004, July 11-16; abstract WePb5906.
- Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry A, Schnittman S. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects. J Acquir Immune Defic Syndr. 2003;32:18-29.

9. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, Kelleher T, et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects: 48-week results. *AIDS*. 2003;17:2603-14.
10. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36:1011-9.
11. Colonna RJ, Thiry A, Limoli K, Parkin N. Activities of atazanavir (BMS-232632) against a large panel of human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:1324-33.
12. Sista P, Wasikowski B, Lecocq P, Pattery T, Bachelier L. The HIV-1 protease resistance mutation I50L is associated with resistance to atazanavir and susceptibility to other protease inhibitors in multiple mutational contexts. *J Clin Virol*. 2008;42:405-8.
13. Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:161-7.
14. Smith KY, Weinberg WG, DeJesus E, Fischl MA, Liao Q, Ross LL, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther*. 2008;5:5.
15. Elion R, DeJesus E, Sension M, Berger D, Towner W, Richmond G, et al. Once-daily abacavir/lamivudine and ritonavir-boosted atazanavir for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral-naïve patients: a 48-week pilot study. *HIV Clin Trials*. 2008;9:152-63.
16. Molina JMI, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisdak P, Corral J, David N, et al. Efficacy and safety of once-daily atazanavir/ritonavir compared to twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine in ARV-naïve HIV-1-infected subjects: the CASTLE Study, 48-week results. Boston: 15<sup>th</sup> CROI; 2008.
17. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS*. 2005;19:153-62.
18. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS*. 2006;20:711-8.
19. Cuzin L, Flandre P, Pugliese P, Duvivier C, Yazdanpanah Y, Billaud E, et al. Atazanavir in patients with persistent viral replication despite HAART: results from the French Prospective NADIS Cohort. *HIV Clin Trials*. 2008;9:147-51.
20. Wood R, Phanuphak P, Cahn P, Pokrovskiy V, Rozenbaum W, Pantaleo G, et al. Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. *AI424-044. J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36:684-92.
21. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, Van Wijngaerden E, Antunes F, Leen C, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (AI424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1484-92.
22. Soriano V, Garcia-Gasco P, Vispo E, Ruiz-Sancho A, Blanco F, Martin-Carbonero L, et al. Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in HIV-infected patients with undetectable plasma viraemia: final results of the SLOAT trial. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:200-5.
23. Rodriguez-Nova S, Morello J, Barreiro P, Maida I, Garcia-Gascion P, Vispo E, et al. Switch from ritonavir-boosted to unboosted atazanavir guided by therapeutic drug monitoring. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24:821-5.
24. Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, Decosterd L, Fierz W, Klimkait T, et al. The role of compartment penetration in PI-monotherapy: the Atazanavir-Ritonavir Monomaintenance (ATARITMO) Trial. *AIDS*. 2007;21:1309-15.
25. Sahali S, Chaix ML, Delfraissy JF, Ghosn J. Ritonavir-boosted protease inhibitor monotherapy for the treatment of HIV-1 infection. *AIDS Rev*. 2008;10:4-14.
26. Mallolas J, Podzamczar D, Domingo P, Clotet B, Ribera E, Gutierrez F, et al. Efficacy and safety of switching from lopinavir/ to atazanavir/r in patients with virologic suppression receiving a LPV/r containing HAART: the ATAZIP study. 4th IAS Conference HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 2007, Sydney, Australia. Abstract WEPEB117LB.
27. Mallolas J, Podzamczar D, Domingo P, Clotet B, Ribera E, Gutierrez F, et al. Efficacy and safety of switching from boosted Lopinavir (LPV/r) to boosted Atazanavir (ATV/r) in patients with virologic suppression and history of previous PI failures or PI resistance mutations: Subanalysis of the ATAZIP study. EACS meeting. Madrid, October 24-27, 2007.
28. Swindells S, DiRienzo G, Wilkin, Fletcher CV, Margolis DM, Thal GD, et al. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression. *JAMA*. 2006;296:808-14.
29. Perez-Elias MJ, Gatell JM, Flores J, Santos J, Vera FJ, Clotet B, et al. Effect of ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) in experienced HIV-infected patients regarding hepatitis B/C status. 3<sup>rd</sup> International AIDS Conference, Rio de Janeiro, 24-27 July, 2005. Abstract TuPe1. 1C25.
30. Pineda JA, Palacios R, Rivero A, Abdel-kader L, Márquez M, Cano P, et al. Low incidence of severe liver toxicity in patients receiving antiretroviral combinations including atazanavir. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:1016-7.
31. Pineda JA, Santos J, Rivero A, Abdel-Kader L, Palacios R, Camacho A, et al. Liver toxicity of antiretroviral combinations including atazanavir/ritonavir in patients co-infected with HIV and hepatitis viruses: impact of pre-existing liver fibrosis. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:925-32.
32. Couzigou C, Daudon M, Meynard JL, Borsa-Lebas F, Higuieret D, Escaut L, et al. Urolithiasis in HIV-positive patients treated with atazanavir. *Clin Infect Dis*. 2007;45:e105-8.