

Resistencia viral y barrera genética de atazanavir

Carmen de Mendoza, Carolina Garrido, Ana Treviño, Lourdes Anta, Eva Poveda y Vicente Soriano

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid. España.

La resistencia a los inhibidores de la proteasa (IP) generalmente es consecuencia de una mutación en el gen de la proteasa. Se han descrito distintos cambios para cada uno de los IP. La mutación I50L es la característica de resistencia al atazanavir (ATV). No produce resistencia cruzada con otros IP; por el contrario, aumenta la susceptibilidad a todos ellos (hipersusceptibilidad). Cuando los IP se administran conjuntamente con dosis bajas de ritonavir (r), la exposición a concentraciones más elevadas de IP hace necesaria la selección de múltiples mutaciones de resistencia en la proteasa para que haya una pérdida significativa de susceptibilidad. Para la mayoría de IP/r, incluido el ATV/r, se requieren ≥ 5 mutaciones en la proteasa para ocasionar un compromiso en la respuesta virológica. A pesar de tener una moderada barrera genética cuando no se potencia con ritonavir, la prolongada semivida del ATV minimiza el riesgo de resistencias en la práctica clínica.

Palabras clave: Atazanavir. Resistencias. Inhibidores de la proteasa. VIH.

Viral resistance and genetic barrier of atazanavir

Resistance to protease inhibitors (PI) is generally due to a mutation in the protease gene. Different changes have been described for each PI. The I50L mutation is characteristic of resistance to atazanavir (ATV). It does not produce cross resistance to other PI; but it does increase susceptibility to all of them (hypersusceptibility). When PI are given concomitantly with low doses of ritonavir, the exposure to higher levels of PI requires that multiple resistance mutations have to be selected in the protease so that there is a significant loss of susceptibility. For the majority of PI/r, including ATV/r, ≥ 5 mutations in the protease are required to produce a compromise in the virological response. Despite having a moderate genetic barrier when not boosted with ritonavir, the prolonged half life of ATV minimises the risk of resistance in clinical practice.

Key words: Atazanavir. Resistances. Protease inhibitors. HIV.

Correspondencia: Dr. V. Soriano.
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Carlos III.
Sinesio Delgado, 10. 28029 Madrid. España
Correo electrónico:

Introducción

La proteasa aspártica del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una enzima que funciona como un dímero de 2 péptidos idénticos de 99 aminoácidos. El centro catalítico se constituye entre las 2 partes, en un hueco que está protegido por una visera (*flap*), en el que se incorporan las poliproteínas virales de gag/pol, que son el sustrato natural que escinde la proteasa del VIH (fig. 1). La acción enzimática tiene lugar después de la salida del virión inmaduro fuera de la célula infectada. Sin la escisión de las poliproteínas virales, las nuevas partículas virales no son infectivas¹.

Los inhibidores de la proteasa del VIH (excepto el tipranavir) son moléculas peptidomiméticas, esto es, con un diseño que remeda el de los sustratos naturales. Bloquean el centro catalítico estableciendo enlaces no covalentes. De este modo, ocasionan una inhibición de tipo competitivo con los sustratos naturales. Unos pocos cambios, generalmente alrededor del centro catalítico, son capaces de disminuir la afinidad por los IP sin afectar a la unión a los sustratos naturales. Es por este mecanismo por el que algunas mutaciones en la proteasa ocasionan resistencia a los IP¹.

Atazanavir (ATV) es uno de los últimos IP aprobados para el tratamiento de la infección por el VIH. Tiene como ventajas principales su posología una vez al día y su buen perfil lipídico. Además, goza de una buena tolerancia gastrointestinal y tiene un perfil de toxicidad hepática satisfactorio². Con estas características, ha pasado a ser el IP más utilizado en los países desarrollados, y ha reemplazado a lopinavir/ritonavir (LPV/r)³.

ATV se puede administrar solo (en dosis de 400 mg/día) o junto con ritonavir (en dosis de 300 y 100 mg, respecti-

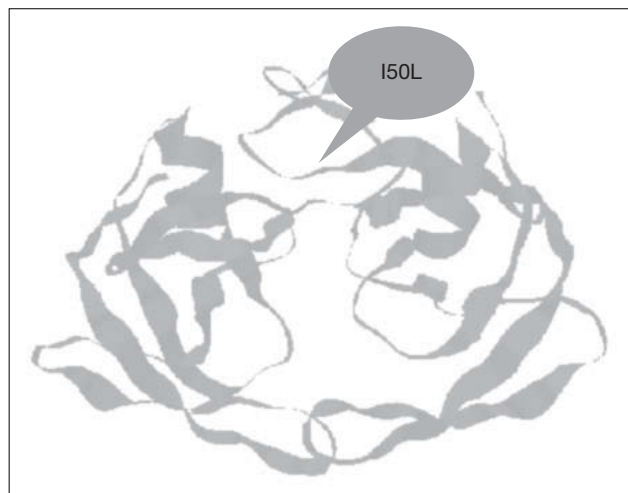


Figura 1. Estructura de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1). Localización de la mutación de resistencia a atazanavir.

vamente). La utilización de ATV sin ritonavir todavía no ha sido aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), pero sí por su homóloga americana, la Food and Drug Administration (FDA). La presencia de una única mutación mayor en la proteasa del VIH ocasiona pérdida de actividad antiviral del ATV. Suele ser la mutación I50L en pacientes *naïve* a IP, mientras que se trata de I84V o N88S en pacientes en los que otros IP han fracasado con anterioridad. Hay que recordar que I50L no se selecciona nunca con otro IP que no sea ATV. Por tanto, es una mutación muy poco frecuente en bases de datos de mutaciones de resistencia, como la de Stanford⁴ o la Red de Investigación en Sida (RIS), y únicamente es reconocible en sujetos en los que ha fracasado el ATV.

Resistencias con la utilización de atazanavir sin ritonavir

Los cambios descritos como mutaciones mayores de resistencia al ATV en el último listado de la Internacional AIDS Society (IAS) son 3: I50L, I84V y N88S^{4,5}. El primero es el que emerge con más frecuencia en pacientes *naïve* a IP en los que ha fracasado el ATV^{6,7}. Cambios en otros 21 codones (10, 15, 20, 24, 32, 33, 34, 36, 46, 48, 53, 54, 60, 62, 64, 71, 73, 82, 85, 90 y 93) se consideran mutaciones de resistencia menores^{4,5}.

La utilización de ATV sin ritonavir en pacientes *naïve* ha demostrado su eficacia en el estudio 034, en el que se obtuvieron resultados de respuesta virológica a las 48 semanas similares a las de efavirenz. La mayoría de fracasos virológicos en el grupo de ATV seleccionaron la mutación I50L⁸. Más recientemente se ha confirmado en otro estudio americano, en el que se ha comparado ATV con y sin ritonavir en un amplio grupo de pacientes *naïve*⁹.

En pacientes pretratados con otros IP, la utilización de ATV sin ritonavir debe hacerse con cautela. Preferentemente, debe hacerse en estrategias de simplificación y nunca de rescate. Diferentes cambios en la proteasa pue-

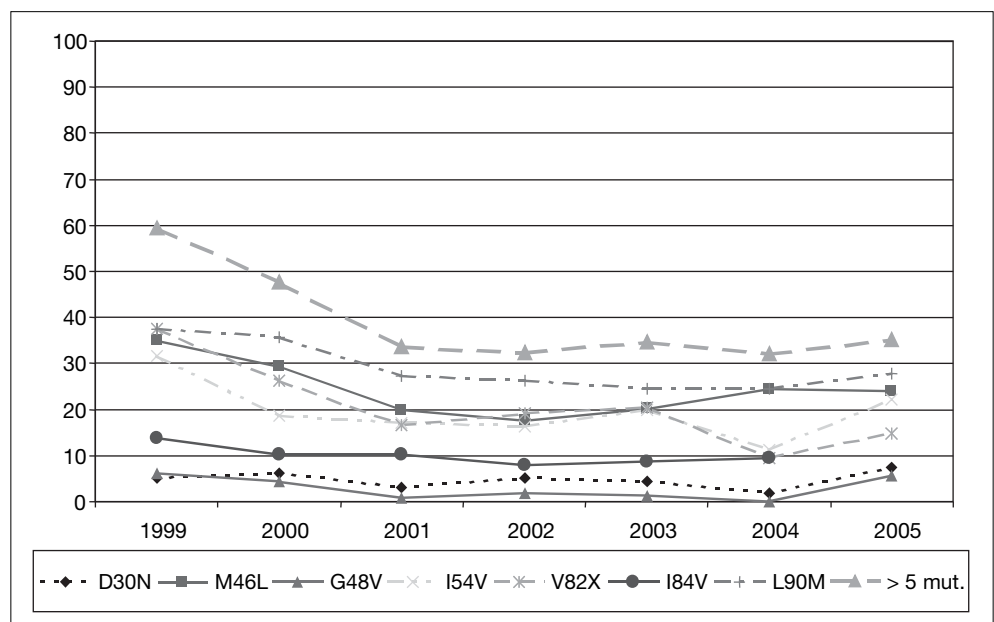
den comprometer la susceptibilidad al ATV en pacientes pretratados, en los que hay que maximizar la exposición a concentraciones adecuadas de ATV. Las mutaciones de resistencia de mayor impacto son I84V y N88S. Por el contrario, algunos cambios como I76V (a menudo seleccionada tras fracasos con lopinavir o fosamprenavir), producen hipersusceptibilidad al ATV. Para ilustrar la situación de los pacientes con fracasos previos a IP en nuestro medio, en la figura 2 se recoge la frecuencia de las mutaciones de resistencia a IP más comunes en el Hospital Carlos III de Madrid¹⁰.

En los estudios SWAN¹¹ y SLOAT¹² se ha examinado la eficacia de reemplazar IP/r por ATV con o sin ritonavir en pacientes pretratados con viremia indetectable en el momento del cambio. Ambos han confirmado que la simplificación a un régimen antirretroviral basado en ATV es segura, con una mejoría del perfil lipídico y un escaso riesgo de fracaso virológico.

En hospitales donde hay posibilidad de medir las concentraciones de ATV en el plasma, un amplio grupo de pacientes tratados con ATV/r se han beneficiado de la retirada de ritonavir, sin que se haya observado una mayor incidencia de fracasos virológicos¹³. Debe recordarse que si en este subgrupo de pacientes han fracasado previamente otros IP, debe haber certeza de ausencia de I84V y/o N88S, además de un número limitado de mutaciones de resistencia en la proteasa.

La medición de las concentraciones plasmáticas de ATV es particularmente aconsejable cuando se pretende utilizar el fármaco sin ritonavir¹⁴. De este modo, se minimiza el riesgo de dislipidemia e hiperbilirrubinemia. Además, mejora la tolerancia gastrointestinal y se hace más cómoda la medicación, ya que el ritonavir debe guardarse en la nevera. Hay múltiples factores que influyen en la exposición al ATV. Es el caso de diversos polimorfismos genéticos en las enzimas que participan en el metabolismo del fármaco^{15,16}. Por otro lado, la utilización de antiácidos o de tenofovir disminuye la exposición al ATV. Por último, la presencia de fibrosis hepática moderada no parece influir

Figura 2. Mutaciones de resistencia más frecuentes a los inhibidores de la proteasa en pacientes positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pretratados en el Hospital Carlos III. Tomada de De Mendoza et al¹⁰.



apenas en la exposición al ATV¹⁷, a pesar de su metabolismo hepático.

Resistencias con la utilización de atazanavir potenciado con ritonavir

En pacientes pretratados con otros IP y en los que reciben tenofovir o antiácidos se recomienda utilizar siempre ATV potenciado con ritonavir. En esta situación, la barrera genética a las resistencias es más elevada. El cociente inhibitorio genotípico es una variable que integra las concentraciones plasmáticas de un medicamento y las mutaciones de resistencia a éste. Al utilizar ATV/r, casi siempre se obtienen concentraciones del fármaco que superan el grado de resistencia que confieren unas pocas mutaciones en la proteasa; sólo cuando se sobrepasa un cierto número hay una pérdida de actividad antiviral significativa^{18,19}.

La equipolencia de ATV/r respecto a otros IP/r ha sido demostrada en pacientes *naïve*. Lo fue en un primer momento respecto a fosamprenavir, otro IP con buen perfil lipídico, en el estudio ALERT²⁰. Más recientemente se ha confirmado en el estudio CASTLE, en el que se ha comparado ATV/r con lopinavir/r en pacientes *naïve*²¹. Como ocurre con otros IP/r, los fracasos virológicos con ATV/r en pacientes sin exposición previa a IP no se acompañan de

mutaciones de resistencia en la proteasa y generalmente reflejan un escape viral desde santuarios donde el fármaco no alcanza concentraciones inhibitorias²².

En el estudio 045, la potencia virológica de ATV/r fue similar a la de LPV/r en pacientes pretratados con otros IP, con un mejor perfil lipídico para el grupo de ATV/r²³. En un estudio retrospectivo español, la potencia de ATV/r fue comparable a la de otros IP/r en pacientes con fracasos previos a otros IP²⁴. Como se recoge en la tabla 1, un umbral de 5 mutaciones de resistencia en la proteasa disminuyó relativamente bien la posibilidad de respuesta virológica en esta población. Este criterio fue válido para todos los IP y, de modo especial, para ATV/r. De manera más reciente, el estudio francés NADIS ha demostrado que el rescate con ATV/r es eficaz, particularmente cuando no ha habido un fracaso previo con LPV/r²⁵.

Como cabe esperar, el listado de cambios en la proteasa que pueden influir en la respuesta a los IP se ha ampliado en los últimos meses. De este modo, recientemente se han descrito otras mutaciones en la proteasa (10Y, 30N, 35D, 58E), que también pueden contribuir a la resistencia al ATV en pacientes pretratados con IP. Es interesante subrayar el concepto de que la calidad de las mutaciones de resistencia («cuáles son») es el que tiene mayor impacto cuando un IP se utiliza sin potenciar con ritonavir; por el contrario, la influencia de mutaciones singulares se desdibuja en pacientes que reciben IP potenciados con ritonavir. En esta situación se requieren múltiples cambios en la proteasa para reducir de manera significativa la actividad inhibitoria del IP/r, y adquiere mayor importancia el número de mutaciones respecto a cuáles son. En el estudio español antes mencionado²⁴, un número de mutaciones de resistencia en la proteasa ≥ 5 fue un buen predictor de respuesta virológica al rescate con IP/r en 389 pacientes pretratados con otros IP.

De todos modos, es fácil entender que no todos los cambios en la proteasa influyen de igual modo para distintos IP. Por eso, se pueden refinar los algoritmos de predicción genotípica de resistencias, en un primer momento mediante la selección de los cambios con mayor impacto para un IP específico. En un segundo escalón se puede otorgar un peso diferencial a distintas mutaciones frente a cada IP. Con este argumento se han construido algoritmos que incorporan las mutaciones de mayor impacto y otros que, además, incorporan su peso específico. En la tabla 2 se re-

TABLA 1. Proporción de pacientes que alcanzaron respuesta virológica con diferentes inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, en función del número de mutaciones en la proteasa

	Número de pacientes	< 5 mutaciones	≥ 5 mutaciones	P
Saquinavir/r	139	77%	46%	0,01
Indinavir/r	35	89%	25%	0,03
Lopinavir/r	129	75%	47%	0,02
Fosamprenavir/r	35	60%	16%	0,04
Atazanavir/r	29	93%	33%	0,01
Tipranavir/r	22	100%	64%	0,03

Respuesta virológica: reducción de la carga viral > 1 log en la semana 24. Tomada de De Mendoza et al²⁴.

TABLA 2. Diferentes algoritmos de resistencia al atazanavir, potenciado y no potenciado con ritonavir, basados en la respuesta virológica

Autor y referencia bibliográfica	Fármaco	Mutaciones de resistencia	Umbral
Colomo et al	Atazanavir	L10F/I/V, K20I/M/R, L24I, L33F/I/V, M36I/L/V, M46I/L, G48V, I54L/V, L63P, A71I/V/T, G73A/C/S/T, V82A/F/T/S, I84V, L90M, o presencia aislada de I50L	< 4 frente a ≥ 4
ANRS 2005	Atazanavir-ritonavir	L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, I84V, I85V, L90M, o presencia aislada de I50L	< 3 frente a ≥ 3
Rayaphar	Atazanavir-ritonavir	L10F/I/V, K20I/M/R, L24I, M46I/L, I54L/V, Q58E, L63P, A71I/V/T, G73A/C/S/T, V77I, V82A/F/T/S, I84V, L90M, o presencia aislada de I50L	< 5 frente a ≥ 5
Bertoli et al	Atazanavir	L10C/I/V, V32I, E34Q, M46I/L, F53L, I54A/M/V, V82A/F/I/T, I84V, I15E/G/L/V, H69K/M/N/Q/R/T/Y, I72M/T/V	< 4 frente a ≥ 4
Bertoli et al	Atazanavir-ritonavir	G16E, V32I, K20I/M/R/T/V, L33F/I/V, F53L/Y, I64L/M/V, A71I/D/V, I85V, I93L/M	< 3 frente a ≥ 3

cogen algunos algoritmos genotípicos propuestos para ATV/r.

La plataforma de resistencias de la RIS ha dado un paso más allá y ha presentado de una forma simple una tabla de fácil comprensión que incorpora las mutaciones de mayor impacto para cada IP y, además, les otorga un peso diferencial mediante una puntuación (tabla 3). Cuando es ≥ 5 puntos se interpreta como resistencia. En el caso del ATV, hay unos cambios con un impacto mayor (3 puntos), como I50L y N88S, y otras mutaciones de menor relevancia, a las que se otorgan 1 o 2 puntos. Además, hay un grupo de cambios accesorios o compensatorios (codones 10, 11, 24, 33, 53, 71, 73 y 89) que, aunque por sí mismos no afectan a la resistencia, reducen el efecto sobre la capacidad replicativa (*fitness*) que ocasionan las mutaciones de resistencia mayores y menores. En el algoritmo de interpretación del RIS, estos cambios suman un punto sólo cuando están presentes con otras mutaciones de resistencia a IP.

El beneficio de cualquier régimen antirretroviral con IP/r en la práctica clínica debe tener en cuenta al menos 3 variables: a) perfil de toxicidad/tolerancia; b) barrera genética frente a resistencias, y c) potencia antiviral. En la figura 3 se representa la distribución de estas propiedades para los distintos IP. Aunque los de más reciente aprobación (tipranavir y darunavir) son los más potentes, la buena tolerancia de otros (p. ej., ATV/r) puede proporcionarles ventaja en la práctica asistencial.

Resistencias en la monoterapia con atazanavir/r

Siguiendo el ejemplo del LPV/r²⁶, se han realizado estudios (p. ej., ATARITMO) para examinar la eficacia de la monoterapia con ATV/r, generalmente como estrategia de simplificación, esto es, en pacientes con viremia indetectable que utilizan un régimen triple convencional. En general, la prolongada semivida del ATV asegura exposición en casi todo momento, pero es la escasa penetración en determinados órganos y/o células que actúan como santuarios (p. ej., en el sistema nervioso central o los testículos) la mayor limitación de esta estrategia²⁷. Como ocurre con LPV/r²⁸, estos pacientes tienen una mayor tasa de fracaso virológico, selección de mutaciones de resistencia y con frecuencia presentan viremia residual²⁹.

Hipersusceptibilidad al atazanavir

Algunas mutaciones que se seleccionan y ocasionan resistencia a un IP pueden producir un aumento de susceptibilidad a otro IP. En el caso del ATV, la selección de I50L ocasiona resistencia al ATV^{6,7} pero hipersusceptibilidad al resto de IP^{7,30}. Por otro lado, la selección de la mutación L76V en fracasos con otros IP (p. ej., fosamprenavir o lopinavir) ocasiona hipersusceptibilidad a ATV, saquinavir y tipranavir⁴.

TABLA 3. Interpretación de las mutaciones de resistencia a los inhibidores de la proteasa (Red de Investigación en Sida)

Inhibidor de la proteasa	Indinavir	Saquinavir	Atazanavir ^a	Fosamprenavir	Lopinavir	Tipranavir	Darunavir
	Potenciado con ritonavir						
Grupo 3 (3 puntos)	V82A/F/S/T	G48A/M/S/T/V ^b L90M I84A/V	I50L ^b N88S	I50V ^b I84A/V	I47A ^b	V82L/T	I50V
Grupo 2 (2 puntos)	M46I/L L76V V82M I84A/C/V L90M	I54V I84C	M46I/L V82A/F/S/T I84A/C/V N88T/G L90M	M46I/L I47A/V I54L/M L76V I84C L90M	M46I/L I50V I54L/M/V V82A/F/S/T I84V	I47V I54A I84V	I47V I54M L76V I84A/C/V
Grupo 1 (1 punto)	V32I M46V G48M/V I54A/L/M/S/T/V V82C/L N88S	I54A/L/M/S/T G73C/S/T V82A/F/L/M/T N88D	V32I M46V G48V/M I54A/M/S/T/V V82L/M N88D	M46V I54A/T/V V82A/F/L/M/S/T	V32I M46V I47V G48M/V I54A/S/T L76V V82C/L/M I84C L90M	M46I/L/V I54V Q58E T74P V82A/C/M/F/S N83D	V32I M46I/L/V 47A I54L V82A/F/S/T/M/L/C
Hipersusceptibilidad (-1 punto)	I50L ^c	I50L ^c		N88S ^c	I50L ^c	I50L/V ^c I54L ^c	I50L ^c
Interpretación	≥ 5 puntos = resistente (R) 3-4 puntos = resistencia intermedia (I) ≤ 2 puntos = susceptible (S)						

^aPara atazanavir no potenciado con ritonavir, la presencia de 4 puntos se considera resistencia.

^bMutaciones que por sí mismas ocasionan una reducción significativa de susceptibilidad al fármaco.

^cMutaciones que producen hipersusceptibilidad y restan 1 punto.

Mutaciones compensatorias: L10I/F/R/V/Y; V11I; L24I; L33F; F53L/Y; A71I/T/V; G73A/C/S/T; L89I/M/T/V. Incrementan a 5 puntos los casos de resistencia intermedia con 4 puntos.

Polimorfismos frecuentes en subtipos no-B del VIH-1: L10V/I, K20I/R, M36I, V82I, L89M/I.

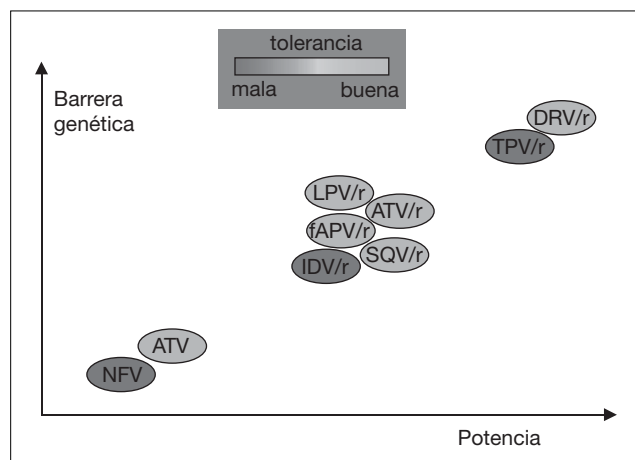


Figura 3. Inhibidores de la proteasa: potencial antiviral, barrera genética a resistencias y tolerancia.

Resistencias al atazanavir en subtipos no B

Hay una amplia variabilidad genética en la proteasa de las distintas variantes del VIH-1. Los polimorfismos naturales son frecuentes en lugares de mutaciones de resistencia a los IP identificados en el subtipo B del VIH-1. Aunque las pruebas científicas clínicas indican que la actividad de los distintos IP no difiere sustancialmente en pacientes infectados con distintos subtipos del VIH-1, se acepta que la barrera genética frente a resistencias puede ser algo menor en los subtipos no B. Además, vías alternativas de selección de mutaciones de resistencia pueden reconocerse en algunos subtipos no B y frente a algunos IP³¹. En el caso del ATV, los resultados a las 48 semanas del estudio CASTLE han demostrado que la respuesta virológica no difiere de manera significativa en pacientes con distintos subtipos³².

Resistencias al atazanavir en el VIH-2

La proteasa del VIH-2 guarda una homología de secuencia de aminoácidos del 70% con la proteasa del VIH-1. Dado que la mayoría de IP han sido diseñados atendiendo a la estructura de la proteasa del VIH-1 subtipo B, no es de extrañar que la actividad antiviral de los IP sea menor frente a VIH-2. De todos modos, los cambios que ocasionan resistencia a IP suelen seleccionarse en las mismas posiciones que en el VIH-1. Es el caso también de la mutación I50L frente al ATV³³.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. De Mendoza C, Soriano V. Resistance to HIV protease inhibitors: mechanisms and clinical consequences. *Curr Drug Metab*. 2004;5:321-8.
2. Barreiro P, Rendón A, Rodríguez-Nóvoa S, Soriano V. Atazanavir: the advent of a new generation of more convenient protease inhibitors. *HIV Clin Trials*. 2005;6:50-61.
3. Jiménez-Nácher I, García B, Barreiro P, Rodríguez-Novoa S, Morello J, González-Lahoz J, et al. Trends in the prescription of antiretroviral drugs and

impact on plasma HIV-RNA measurements. *J Antimicrob Chemother*. En prensa.

4. Shafer R, Schapiro J. HIV-1 drug resistance mutations: an updated framework for the second decade of HAART. *AIDS Rev*. 2008;10:67-84.
5. Hirsch M, Günthard H, Schapiro J, Brun-Vézinet F, Clotet B, Hammer S, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis*. 2008;47:266-85.
6. Colonna R, Rose R, McLaren C. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naïve patients receiving ATV-containing regimens. *J Infect Dis*. 2004;189:1802-10.
7. 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.
8. Squires K, Lazzarin A, Gatell J. 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.
9. Malan D, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D, et al. 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.
10. De Mendoza C, Garrido C, Corral A, Ramírez-Olivencia G, Jiménez-Nácher I, Zahonero N, et al. Changing rates and patterns of drug resistance mutations in antiretroviral-experienced HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23:879-85.
11. 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.
12. Soriano V, García-Gasco P, Vispo E, Ruiz-Sancho A, Blanco F, Martín-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.
13. Rodríguez-Nóvoa S, Morello J, Barreiro P, Maida I, García-Gascó P, Vispo E, et al. Switch from ritonavir-boosted to unboosted atazanavir guided by therapeutic drug monitoring. *AIDS Res Hum Retrovirus*. 2008;24:821-5.
14. Cleijssen R, Van de Ende M, Kroon F, Lunel F, Koopmans P, Gras L, et al. Therapeutic drug monitoring of the HIV protease inhibitor atazanavir in clinical practice. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:897-900.
15. Rodríguez-Nóvoa S, Martín-Carbonero L, Barreiro P, González-Pardo G, Jiménez-Nácher I, González-Lahoz J, et al. Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia. *AIDS*. 2007;21:41-6.
16. Rodríguez-Nóvoa S, Barreiro P, Rendón A, Barrios A, Corral A, Jiménez-Nácher I, et al. Plasma levels of atazanavir and the risk of hyperbilirubinemia are predicted by the 3435C → T polymorphism at the multidrug resistance gene 1. *Clin Infect Dis*. 2006;42:291-5.
17. Barreiro P, Rodríguez-Novoa S, Labarga P, Ruiz A, Jiménez-Nácher I, Martín-Carbonero L, et al. Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of antiretroviral drugs in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis*. 2007;195:973-9.
18. Barrios A, Rendón AL, Gallego O, Martín-Carbonero L, Valer L, Ríos P, et al. Predictors of virological response to atazanavir in protease inhibitor-experienced patients. *HIV Clin Trials*. 2004;5:201-5.
19. Solas C, Colson P, Ravaux I, Poizot-Martin I, Moreau J, Lacarelle B, et al. The genotypic inhibitory quotient: a predictive factor of atazanavir response in HIV-1-infected treatment-experienced patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48:177-80.
20. Smith K, Weinberg W, De Jesus E, Fischl M, Liao Q, Ross L, 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;5:5-14.
21. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J. 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. *CROI 2008*, Boston. Abstract 37.
22. Stebbing J, Nathan B, Jones R, McKenna A, Powles T, Bower M, et al. Virological failure and subsequent resistance profiles in individuals exposed to atazanavir. *AIDS*. 2007;21:1826-8.
23. Johnson M, Grinsztejn B, Rodríguez C, Coco J, De Jesus E, Lazzarin A, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS*. 2005;19:685-94.
24. De Mendoza C, Valer L, Ribera E, Barreiro P, Martín-Carbonero L, Ramirez G, et al. Performance of six different ritonavir-boosted protease inhibitor-ba-

- sed regimens in heavily antiretroviral-experienced HIV-infected patients. *HIV Clin Trials*. 2006;7:163-71.
25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. McKinnon J, Delgado R, Arribas JR, Pulido F, Mellors J. More frequent detection of lopinavir resistance by single genome sequencing at virological failure of lopinavir/ritonavir maintenance therapy in the OK04 study. *Antivir Ther*. 2008;13 Suppl 3:A87.
 29. Karlström O, Josephson F, Sönnernborg A. Early virologic rebound in a pilot trial of ritonavir-boosted atazanavir as maintenance monotherapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:417-22.
 30. Yanchunas J, Langley D, Tao L, Rose R, Friberg J, Colonna R, et al. Molecular basis for increased susceptibility of isolates with atazanavir resistance-conferring substitution I50L to other protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3825-32.
 31. Holguín A, Ramirez de Arellano E, Rivas P, Soriano V. Efficacy of antiretroviral therapy in individuals infected with HIV-1 non-B subtypes. *AIDS Rev*. 2006;8:98-107.
 32. Lataillade M, Molina JM, Thiry A, Mancini M, McGrath D, for the BMS-AI424138 Study Group. The CASTLE study 48 weeks results: the impact of HIV subtypes and baseline resistance on treatment outcomes and the emergence of resistance. *Antivir Ther*. 2008;13 Suppl 3:A135.
 33. Rodés B, Sheldon J, Toro C, Jiménez V, Alvarez MA, Soriano V. Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:709-13.