

Antiretrovirusno liječenje odraslih bolesnika u 2004. godini

Antiretroviral Treatment of Adult Patients in the 2004

Josip Begovac

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska cesta 8

Sažetak Nove informacije i novi lijekovi za liječenje infekcije uzrokovane virusom humane imunodeficijencije tipa 1 proširili su naše mogućnosti, ali i dileme u pogledu izbora lijekova, započinjanja i mijenjanja liječenja. Za 2004. godinu preporučujemo započeti liječenje: 1) svim osobama sa simptomima, 2) asimptomatskim osobama s manje od 200 CD4+ limfocita T u mm^3 i 3) asimptomatskim osobama koje imaju CD4+ limfocite T između 200 i 350 po mm^3 s više od 60 000 kopija HIV1 RNK u ml plazme ili su imale izraženiji pad CD4+ limfocita T (više od 80 stanica u jednoj godini). Ne preporučuje se antiretrovirusno liječenje ako je broj CD4+ limfocita T iznad 350 po mm^3 . Preporučuje se primjena nenukleozidnog analoga ili inhibitora proteaze potpomognutog niskim dozama ritonavira, s dva nukleozidna analoga. Temelem dosadašnjih kontroliranih randomiziranih kliničkih pokusa preporučuje se inicijalna primjena efavirenza ili lopinavira potpomognutog ritonavir. Kombinacije koje uključuju tri analoga nukleozida ne preporučuju se u početnom liječenju. Uspješnost liječenja mjeri se postizanjem nemjerljive viremije (manje od 50 kopija HIV1 RNK u ml plazme). U slučaju uspješnog početnog liječenja ono se može ili zbog želje bolesnika ili nuspojave modificirati jednostavnijim i manje toksičnim kombinacijama. U slučaju neuspjeha početnog liječenja treba obratiti osobitu pažnju na suradljivost bolesnika, rezistenciju HIV-a i farmakokinetiku lijekova. U slučaju virološkog neuspjeha potrebno je testirati otpornost HIV-a na lijekove i primijeniti lijekove na temelju tog nalaza.

Gljučne riječi: HIV1, liječenje, antiretrovirusni lijekovi

Summary New information and new drugs for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection have expanded our options but also dilemmas on the choice of drugs, onset and change of treatment. For the year 2004 we recommend starting treatment for: 1) patients with symptomatic HIV disease, 2) asymptomatic patients with less than 200 CD4+ cell counts per mm^3 of blood, and 3) asymptomatic patients with CD4+ cell counts between 200 and 350 per mm^3 of blood, and a HIV1 RNA viral load greater than 60000 copies per ml of plasma or a rapidly declining CD4+ cell count (more than 80 cells per mm^3 in one year). We do not recommend treatment for asymptomatic patients with more than 350 CD4+ cells per mm^3 . The initial treatment should include a non-nucleoside analogue or a boosted protease inhibitor supported by low doses of ritonavir, with two nucleoside analogues. On the basis of randomized controlled clinical trials performed so far, the initial treatment of efavirenz or lopinavir/ritonavir can be recommended. The combination of three nucleoside analogues is not recommended for initial treatment. Treatment success is defined by achieving a non-measurable viremia (less than 50 copies of HIV1 RNA per ml plasma). In the case of successful treatment, the antiretroviral regimen can be modified by simpler and less toxic combinations due to either the patient's wish or adverse events. In the case of initial therapy failure, special attention should be paid to issues like compliance, HIV virus resistance and drug pharmacokinetics. If the drug fails, it is necessary to test HIV virus resistance to drugs and adequate medication should be administered on the basis of this analysis.

Key words: HIV1, treatment, antiretroviral drugs

Postojećim antiretrovirusnim lijekovima nije moguće iskorijeniti HIV iz organizma (1-5). Zato je glavni cilj liječenja produljenje života i poboljšanje kvalitete življenja, što postizemo trajnim suzbijanjem razmnožavanja HIV-a. Naše smjernice antiretrovirusnog liječenja prikazane su na tablici 1. Liječenje se preporučuje svim osobama koje imaju teže ili ponavljane bolesti ili tumor

povezan sa zarazom HIV-om bez obzira na broj CD4+ limfocita T. Više je opservacijskih istraživanja pokazalo da je rizik od progresije bolesti veći kada se liječenje započinje s manje od 200 CD4+ limfocita T u mikrolitru krvi (6-9). Zato preporučujemo liječenje svim osobama bez simptoma s manje od 200 CD4+ limfocita T u mikrolitru krvi. Niz je opservacijskih istraživanja pokušao

Tablica 1. Naše preporuke za početno liječenje zaraze HIV-om

Klasifikacija bolesti	Broj CD4+ limfocita T u mikrolitru	HIV1 RNA (kopija/ml)	Preporuka
AIDS ili druga značajna klinička manifestacija	Bilo koji	Bilo koji	Preporučuje se
Asimptomatska	< 200	Bilo koji	Preporučuje se
Asimptomatska	200-350	>60 000	Preporučuje se*
Asimptomatska	200-350	<60 000	Dolazi u obzir
Asimptomatska	>350	Bilo koji	Ne preporučuje se**

* Preporučuje se i ako je došlo do naglijeg pada broja CD4+ limfocita T

** Kod izraženije viremije potrebno je intenzivnije praćenje

odgovoriti na pitanje da li i kada treba započeti liječenje u osoba bez simptoma ako su CD4+ limfociti T između 200 i 350 u mikrolitru krvi (6-9). Tek noviji radovi pokušavaju odgovoriti na pitanje što se događa ako se liječenje odgodi za 3 do 6 mjeseci, što je za praksu važno pitanje (10, 11). Postojeće preporuke razlikuju se u pristupu navedenim bolesnicima. No kako se u nas bolesnici zaraženi HIV-om relativno rijetko otkrivaju u toj fazi bolesti, u razdoblju 1999-2001. g. svega se 29% bolesnika u CDC-kategorijama A2 i B2 (asimptomatski ili blaže simptomatski stadij uz CD4+ limfocite T između 200 i 500 u mikrolitru krvi) počelo klinički pratiti, to pitanje je u nas manje aktualno. Kad osoba bez simptoma ima između 200 i 350 CD4+ limfocita T, liječenje se preporučuje ako je viremija izražena (npr. više od 60 000 kopija HIV1 RNA u mililitru plazme) ili ako je došlo do naglijeg pada CD4+ limfocita T (npr. više od 80 stanica u mikrolitru u jednoj godini). Osobama bez simptoma ne preporučuje se liječenje kada su CD4+ limfociti T iznad 350 u mikrolitru krvi.

Odluka o započinjanju antiretrovirusnog liječenja je pojedinačna i treba uslijediti tek kad je bolesnik voljan trajno i potpuno surađivati pri relativno složenoj primjeni lijekova. Svjetska zdravstvena organizacija također je izdala preporuke o prioritetima u započinjanju liječenja uzimajući u obzir mogućnosti praćenja bolesnika (određivanje CD4+ limfocita T i HIV1 RNK) i financijske mogućnosti (12).

Izbor lijekova za početno liječenje

Danas raspoložemo s više skupina lijekova: inhibitor ulaska virusa u stanicu, analozi nukleozida, analozi nukleotida, nenukleozidni analozi i inhibitori proteaze (tablica 2). Analozi nukleozida, nukleotida i nenukleozidni analozi inhibiraju reverznu transkriptazu. U kombinacijama je uobičajeno primijeniti dva lijeka iz skupine analoga nukleozida s nenukleozidnim analogom ili inhibitorom proteaze. U početnom liječenju, temeljem provedenih kliničkih pokusa mogu se kao lijekovi izbora preporučiti efavirenz ili lopinavir/ritonavir u kombinaciji s dva analoga nukleozida (tablica 3). Kako se danas lipoatrofija najčešće

povezuje sa stavudinom, pojedine preporuke (13, 14) ne uključuju stavudin u početne kombinacije. No i drugi analog timidina, zidovudin, pretvara se u tijelu dijelom u stavudin (15) tako da postoje mišljenja da bi se primjena obaju analoga timidina trebala izbjegavati. No, iskustva s kombinacijama bez analoga timidina (npr. lamivudin + didanozin, lamivudin + abakavir, lamivudin + tenofovir) još su preskromna da bi se navedene kombinacije mogle smatrati lijekovima izbora. Istraživanje ACTG384 pokazalo je da je kombinacija zidovudin + lamivudin + efavirenz bolja od kombinacije stavudin + didanozin + efavirenz, što upućuje na to da izbor analoga nukleozida može biti važan (16, 17). Zbog mogućeg antagonizma zbog intracelularne fosforilacije ne preporučuju se kombinacije zalcitabin+lamivudin i stavudin+zidovudin. Kombinacija triju analoga nukleozida, zidovudin + lamivudin + abakavir u jednom je istraživanju bila jednako uspješna kao i dva analoga nukleozida i indinavir nakon 48 tjedana liječenja (18). To je navelo pojedine eksperte da uvrste navedenu kombinaciju kao jednu od mogućih početnih kombinacija (19). No, nedavno je jedno veliko, o farmaceutskoj industriji neovisno, istraživanje (ACTG 5095) našlo da je kombinacija zidovudin+lamivudin+abakavir bila slabija od usporednih kombinacija zidovudin+lamivudin+efavirenz i zidovudin+lamivudin+abakavir+efavirenz nakon 48 tjedana liječenja. Pratitelji studije su savjetovali prekid liječenja bolesnika u skupini zidovudin+lamivudin+abakavir (20).

Prva dilema koju kliničar susreće je da li započeti liječenje kombinacijom koja sadržava inhibitor proteaze ili nenukleozidni analog. Zasad nemamo kontroliranih kliničkih pokusa koji su usporedili inhibitor proteaze koji su potpomognuti (engl. booster) niskim dozama ritonavira s nenukleozidnim analogima. Važno je odabrati takvu kombinaciju koja ne samo da je snažna u smislu suzbijanja viremije već istodobno treba uzeti u obzir pojedine dodatne čimbenike rizika u bolesnika kao što su nazočnost infekcije virusima hepatitisa B i C, kardiovaskularne bolesti, dijabetes, psihijatrijske bolesti, pušenje, pretilost, uzimanje alkohola ili drugih psihoaktivnih lijekova. Prednosti i nedostaci početne primjene nenukleozidnih analoga i inhibitora proteaze prikazani su na tablici 4. Zbog jednostavnosti primjene, manjeg broja

Skupina	Generičko ime i kratica	Oblik	Uobičajena dnevna doza
NRTI ¹	zidovudin (ZDV)	kapsule	3 x 200 mg ili 2 x 300 mg
	didanozin (ddl)	tablete	> 60 kg 2 x 200 mg ili 1 x 400 mg <60 kg 2 x 125 mg ili 1 x 250 mg
	zalcitabin (ddC)	tablete	3 x 0,75 mg
	lamivudin (3TC)	tablete	2 x 150 mg
	stavudin (d4T)	kapsule	> 60 kg 2 x 40 mg < 60 kg 2 x 30 mg
	abakavir (ABC)	tablete	2 x 300 mg
	zidovudin+lamivudin	kapsule	2 x 300/150 mg
	zidovudin+lamivudin +abakavir	tablete	2 x 300/150/300 mg
	emtricitabin (FTC)	tablete	1 x 200 mg
NtRTI ²	tenofovir	tablete	1 x 300 mg
NNRTI ³	nevirapin (NVP)	tablete	1 x 200 mg 14 dana, potom 2 x 200 mg
	delavirdin (DLV)	tablete	3 x 400 mg
	efavirenz (EFV)	tablete	1 x 600 mg
IP ⁵	indinavir (IDV)	kapsule	3 x 800 mg
	ritonavir (RTV)	kapsule ⁴	2 x 100 mg
	nelfinavir (NFV)	tablete	3 x 750 mg ili 2 x 1 250 mg
	sakvinavir (SQV) HGC	kapsule ⁶	2 x 400 mg ili 2 x 1 gram
	SGC	kapsule	3 x 1 200 mg
	amprenavir (APV)	kapsule ⁷	> 50 kg 2 x 1 200 mg < 50 kg 2 x 20 mg/kg
	fosamprenavir	kapsule	2 x 1 400 mg 1 x 1 400 mg + 1 x 200 mg ritonavira 1 x 700 mg + 2 x 100 mg ritonavira 2 x 700 mg + 2 x 100 mg ritonavira ⁸
	lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	kapsule	2 x 400/100 mg
	atanazavir	kapsule	1 x 400 mg
Inhibitor fuzije	enfuvirtid (T-20)	injekcije	2 x 90 mg supkutano

Tablica 2. Skupina, generička imena, oblici i doze za odrasle antiretrovirusnih lijekova u primjeni sredinom 2003. godine

¹ NRTI - nukleozidni analozi - inhibitori reverzne transkriptaze

² NtRTI - nukleotidni analog - inhibitor reverzne transkriptaze

³ NNRTI - nenukleozidni analozi - inhibitori reverzne transkriptaze

⁴ ritonavir se danas rijetko daje samostalno, obično se daje doza 2x100 mg koja pospješuje djelovanje drugog inhibitora proteaze

⁵ IP - inhibitori proteaze

⁶ sakvinavir se danas nikad ne daje samostalno, može se dati u dozi od 2x1 000 mg uz ritonavir 2x100 mg

⁷ amprenavir se može dati s ritonavirirom; doze su: amprenavir 2x600 mg + ritonavir 2x100 mg ili amprenavir 1x1 200 mg + ritonavir 1x200 mg

⁸ u bolesnika koji su ranije liječeni inhibitorom proteaze

Tablica 3. Preporučene kombinacije lijekova za početno liječenje zaraze HIV-om*

Preporuka	Kombinacije	Broj tableta na dan
Prvog izbora	efavirenz + lamivudin + zidovudin ili stavudin ¹	3 - 5
	lopinavir/ritonavir + lamivudin + (zidovudin ili stavudin)	8 - 10
Moguće zamjene	efavirenz + lamivudin + didanozin ¹	3 - 5
	nevirapin + lamivudin + (zidovudin ili stavudin ili didanozin)	4 - 6
	indinavir + lamivudin + (zidovudin ili stavudin)	8 - 10
	indinavir + ritonavir ² + lamivudin + (zidovudin ili stavudin)	8 - 12
	nelfinavir + lamivudin + (zidovudin ili stavudin)	6 - 14
	sakvinavir (hgc) + ritonavir ² + lamivudin + (zidovudin ili stavudin)	14 - 16

* prikazane su samo one kombinacije koje su dostupne našim bolesnicima sredinom 2003. godine

¹ kombinacije s efavirenzom ne davati trudnicama ili ženama koje planiraju trudnoću

² primijeniti nisku dozu ritonavira (2x100 mg)

hgc - kapsula od čvrstog gela

Tablica 4. Prednosti i nedostaci kombinacija s inhibitorima proteaze odnosno nenukleozidnim analogima u početnom liječenju

Pristup 1: 2 NRT i 1 IP:	Pristup 2: 2 NRT + 1 NNRT
<p>prednosti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - djelotvornost pokazana u ispitivanjima s kliničkim mjerilima uspješnosti - djelotvornost pokazana i u kasnoj fazi bolesti - dugotrajno iskustvo - za razvoj rezistencije potrebne multiple mutacije - djeluje na dva mjesta u ciklusu razmnožavanja virusa <p>nedostaci:</p> <ul style="list-style-type: none"> - česta toksičnost (hiperlipidemija, netolerancija glukoze, lipodistrofija*) - česte gastrointestinalne smetnje - velik broj tableta - međudjelovanja s drugim lijekovima 	<p>prednosti:</p> <ul style="list-style-type: none"> - djelotvornost mjerenja učinkom na biološke markere (CD4+ limfociti i HIV1 RNK) jednaka ili bolja kao kod kombinacija s IP - manji broj tableta - primjena jedanput na dan <p>nedostaci:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jedna jedina mutacija može dovesti do križne rezistencije za cijelu skupinu NNRT

*Lipodistrofija, osobito lipoatrofija povezuje se s analogima nukleozida, posebno stavudinom, centralni adipozitet se povezuje s IP-om
 NRT - nukleozidni analog, IP - inhibitor proteaze, NNRT - nenukleozidni analog

tableta i manjeg utjecaja na metabolizam lipida i pojavu centralnog adipoziteta početno liječenje nenukleozidnim analogima preferira se u pojedinim preporukama (14). Niz istraživanja koja su kao mjerilo uspjeha liječenja rabila postizanje nemjerljive viremije i povećanje CD4+ limfocita T pokazao je impresivnu djelotvornost efavirensa (16, 17, 20-23). Uspješnost liječenja je u pojedinim istraživanjima bila čak oko 90%. Uzima se samo jedanput na dan jer ima dugo poluvrijeme eliminacije. Glavna mu je nuspojava disforija (živahni snovi, ošamućenost, depresija, rijetko insomnija). Nakon 3-4 tjedna liječenja ova nuspojava obično nestaje. Djelotvoran je i kod visokih viremija (>100000 kopija/ml). Teratogen je u primata te je primjena u trudnoći kontraindicirana. Može se pojaviti i osip, ali je on manje izražen od onog kod nevirapina. Za nevirapin nema toliko studija koje pokazuju djelotvornost usporedivu s efavirensom. Glavne nuspojave su osip i hepatotoksičnost. Opisani su slučajevi Stevens-Johnsonova sindroma i slučajevi fatalnog hepatitisa. Još se vodi intenzivna polemika o tome je li nevirapin jednako djelotvoran kao efavirens. Nedavno prikazana usporedna studija 2NN pokazala je da nema značajne razlike u djelotvornosti obaju lijekova u kombinaciji sa stavudinom i lamivudinom, ali ekvivalencija nije dokazana (24). Značajnija toksičnost bila je češće opažena u skupini bolesnika koji su uzimali nevirapin. Pojedine opservacijske studije također favoriziraju efavirens (25-27), no jedna metaanaliza ne nalazi značajne razlike (28).

Načelno, treba odabrati inhibitor proteaze koji je *in vivo* najaktivniji prema HIV-u. Danas se inhibitori proteaze gotovo uvijek propisuju s ritonavirovom kao farmakološkim pojačivačem (engl. booster). Kombinacija lopinavira i ritonavira (koformulirana u jedinstven pripravak) pokazala se uspješnijom od nelfinavira (29). Uz to kombinacija se relativno dobro podnosi, hiperlipidemija je najvažnija nuspojava. Kombinacija indinavira i ritonavira je snažna, no opterećena različitim neugodnim nuspojavama poput nefrolitijaze i "retinoidnog sindroma" (suha koža, urasli nokti, gubitak kose, paronihija) (30, 31). Sakvinavir s ritonavirovom u dozi od 400 mg + 400 mg opterećen je nuspojavama ritonavira (mučnina, povraćanje, perioralne parestezije). Zato se u novije vrijeme ispitivala kombinacija sakvinavira 2x1 000 mg s ritonavirovom 2x100 mg koja se pokazala jednako djelotvornom i s manje nuspojave od kombinacije indinavir (2x800 mg) plus ritonavir (2x100 mg) (32), ali preliminarni rezultati usporedbe s lopinavir/ritonavirovom upućuju na veći broj nuspojave u skupini bolesnika koja je uzimala sakvinavir s ritonavirovom (33). Amprenavir u nas nije odobren, nedostatak mu je što je potrebno uzimati veći broj relativno velikih kapsula. Uz to može uzrokovati osip. Prednost mu je to što se može s ritonavirovom dati jedanput na dan (doza amprenavira je 1 200 mg, a ritonavira 200 mg).

Literatura

1. CHUN TW, STUYVER L, MIZELL SB et al. Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13193-7.
2. FINZI D, HERMANKOVA M, PIERSON T et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997; 278: 1295-300.
3. FINZI D, BLANKSON J, SILICIANO JD et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999; 5: 512-7.
4. WONG JK, HEZAREH M, GUNTARD HF et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997;278:1291-5.
5. CHUN TW, ENGEL D, BERREY MM, SHEA T, COREY L, FAUCI AS. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8869-73.
6. PHAIR JP, MELLORS JW, DETELS R, MARGOLICK JB, MUNOZ A. Virologic and immunologic values allowing safe deferral of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 2455-9.
7. HOGG RS, YIP B, CHAN KJ et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001; 286:2568-77.
8. EGGER M, MAY M, CHENE G et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119-29.
9. KAPLAN JE, HANSON DL, COHN DL et al. When to begin highly active antiretroviral therapy? Evidence supporting initiation of therapy at CD4+ lymphocyte counts <350 cells/microL. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 951-8.
10. EGGER M, CHENE G, STERNE JA et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003; 362: 679-86.
11. PHILLIPS AN, LEPRI AC, LAMPE F, JOHNSON M, SABIN CA. When should antiretroviral therapy be started for HIV infection? Interpreting the evidence from observational studies. *AIDS* 2003; 17: 1863-9.
12. WHO. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings. Geneva: WHO, June 2002.
13. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents July 14, 2003. <http://AIDSinfo.nih.gov>.
14. British HIV association guidelines for the treatment of HIV disease with antiretroviral therapy 2003 DRAFT VERSION. www.aidsmap.com.
15. BECHER F, PRUVOST AG, SCHLEMMER DD et al. Significant levels of intracellular stavudine triphosphate are found in HIV-infected zidovudine-treated patients. *AIDS* 2003; 17: 555-61.
16. ROBBINS G, SHAFER R, SMEATON L et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparisons of sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference. July 7-12, Barcelona, Spain, 2002: LbOr20A.
17. SHAFER R, ROBBINS G, SMEATON L et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparison of 4-drug versus sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference. July 7-12, Barcelona, Spain, 2002: LbOr20B.
18. STASZEWSKI S, KEISER P, MONTANER J et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA* 2001; 285: 1155-63.
19. YENI PG, HAMMER SM, CARPENTER CC et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002; 288: 222-35.
20. GULICK RM, RIBAUDO HJ, SHIKUMA CM et al. ACTG 5095: A comparative study of 3 protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV infection. Program and abstracts of the 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 13-16, Paris, France, 2003: 41.
21. BARTLETT JA, JOHNSON J, HERRERA G, SOSA N, RODRIGUEZ AE, SHAEFER MS. Abacavir/lamivudine (ABC/3TC) in combination with efavirenz (NNRTI), amprenavir/ritonavir (PI) or stavudine (NRTI): ESS40001 (CLASS) preliminary 48 week results. Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference. Barcelona, Spain, 2002: TuOrB1189.
22. STASZEWSKI S, MORALES-RAMIREZ J, TASHIMA KT et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999; 341: 1865-73.
23. STASZEWSKI S, GALLANT JE, POZNIAK AL et al. Efficacy and safety of tenofovir DF (TDF) versus stavudine (d4T) when used in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral naive patients: 96-week preliminary interim results. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 10-14, Boston, USA, 2003: 564b.
24. vanLETH F, HASSINK E, PHANUPHAK P et al. Results of the 2NN study: a randomized comparative trial of first-line antiretroviral therapy with regimens containing either nevirapine alone, efavirenz alone or both drugs combined, together with stavudine and lamivudine. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 10-14, Boston, USA, 2003: 176.
25. COZZI-LEPRI A, PHILLIPS AN, D'ARMINIO MONFORTE A et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naive Antiretrovirals (I.Co.N.A.) study. *J Infect Dis* 2002; 185: 1062-9.
26. MATTHEWS GV, SABIN CA, MANDALIA S et al. Virological suppression at 6 months is related to choice of initial regimen in antiretroviral-naive patients: a cohort study. *AIDS* 2002; 16: 53-61.
27. MATTHEWS GV, GILEECE Y, MANDALIA S et al. Durability of efavirenz compared to nevirapine with long term follow-up of an antiretroviral-naive patient cohort. Program and abstracts of the 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 13-16, Paris, France, 2003: 561.
28. NEUWELT MD, BACON O, KENNEDY GE, RUTHERFORD GW. Systematic review of nevirapine versus efavirenz-containing three-drug regimens for initial treatment of

- HIV infection. Program and abstracts of the 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 13-16, Paris, France, 2003: 552.
29. WALMSLEY S, BERNSTEIN B, KING M et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002;346: 2039-46.
 30. ARNAIZ JA, MALLOLAS J, PODZAMCZER D et al. Continued indinavir versus switching to indinavir/ritonavir in HIV-infected patients with suppressed viral load. *AIDS* 2003; 17: 831-40.
 31. BEGOVAC J, BAYER K, KR PAN D, KUSEC V. Osteosclerosis and periosteal new bone formation during indinavir therapy. *AIDS* 2002; 16: 803-4.
 32. DRAGSTED UB, GERSTOFT J, PEDERSEN C et al. Randomized trial to evaluate indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the MaxCmin1 Trial. *J Infect Dis* 2003; 188: 635-42.
 33. YOULE M, GERSTOFT J, FOX Z et al. The final week 48 analysis of a phase IV, randomised, open-label, multi-centre trial to evaluate safety and efficacy of lopinavir/ritonavir (400/100 mg bid) versus saquinavir/ritonavir (1000/ 100 mg bid) in adult HIV-1 infection: the MaxCmin2 Trial. Program and abstracts of the 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 13-16, Paris, France, 2003: LB23.