

Seguridad y tolerabilidad de darunavir

Antonio Antela López

Unidad de VIH-Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

Darunavir (DRV), previamente conocido como TMC-114, es un nuevo inhibidor de la proteasa (IP) con una alta afinidad por la proteasa del VIH-1, y una gran capacidad para inhibir su acción a pesar de que ésta experimente mutaciones, por lo que se considera que posee una gran potencia intrínseca y una barrera genética muy elevada.

En el momento de escribir esta monografía, los datos de tolerabilidad y seguridad de DRV emergen, sobre todo, de estudios de rescate tardío (POWER, DUET), entre los que se han incluido a más de 1.600 pacientes. También hay datos recientes, con menor tiempo de evolución, de estudios en rescate precoz (TITAN) y de pacientes sin tratamiento previo (ARTEMIS), entre los cuales amplían la experiencia en más de 600 pacientes adicionales. Por último, los más de 4.000 pacientes que han recibido DRV a través del Programa de Acceso Expandido permiten configurar el perfil de tolerabilidad y seguridad de DRV, cuya impresión general es muy buena.

En los estudios realizados hasta la fecha, DRV ha sido bien tolerado, con mejor perfil que los IP utilizados en los grupos control en efectos adversos como la diarrea, la tolerabilidad gastrointestinal y las alteraciones en las concentraciones lipídicas. Además, hasta el momento no se ha comunicado ningún efecto adverso grave inesperado.

Palabras clave: Seguridad. Toxicidad. Tolerabilidad. Darunavir.

Safety and tolerability of darunavir

Darunavir, previously known as TMC-114, is a new protease inhibitor (PI) with a high affinity for the HIV-1 protease and strong ability to inhibit its action, even in mutated forms. Consequently, this drug is considered to have great intrinsic potency and a high genetic barrier. At the time of writing, data on the tolerability and safety of darunavir come mainly from studies of late rescue therapy (POWER, DUET), which have included more than 1,600 patients. Recent data, relating to shorter time periods, are also available from studies in early treatment-experienced

patients (TITAN) and in treatment-naïve patients (ARTEMIS), increasing experience to a further 600 patients. Lastly, more than 4,000 patients who have received darunavir through the Expanded Access Program have allowed the drug's generally good safety and tolerability profile to be defined. In the studies performed to date, darunavir has been well tolerated, with a better profile than that of the PIs used in control groups in terms of adverse effects such as diarrhea, gastrointestinal tolerability and lipid alterations. Moreover, to date, no unexpected severe adverse effects have been reported.

Key words: Safety. Toxicity. Tolerability. Darunavir.

Seguridad y tolerabilidad de darunavir en estudios de rescate tardío: estudios POWER

Darunavir (DRV) se desarrolló inicialmente para tratamiento de rescate a través de los estudios POWER 1 y 2¹⁻⁷. Los estudios POWER 1 y 2 fueron estudios inicialmente en fase IIb para definir la dosis óptima de DRV potenciado con ritonavir (DRV/r) en el tratamiento de rescate. El diseño de ambos estudios fue similar y común a otros estudios de rescate, en los que se compara el fármaco objeto de evaluación (en este caso DRV/r) con un inhibidor de proteasa (IP) de control elegido por el investigador y se optimiza el tratamiento de base en función de los resultados de la prueba de resistencias. Tras aumentar el tamaño de la muestra y seleccionar la dosis de 600/100 mg cada 12 h de DRV/r se obtuvo una gran diferencia entre las ramas de DRV/r y del IP comparador, y los estudios POWER pasaron a ser los estudios que sirvieron para el registro y aprobación del fármaco.

Al ser el diseño similar en los estudios POWER 1 y 2, se pudo realizar un análisis conjunto a las 48 semanas de seguimiento⁴, comparando la rama de DRV/r a dosis de 600 mg cada 12 h (n = 110) con la rama del IP de control (n = 120). Los pacientes incluidos tenían que estar en fracaso virológico y presentar al menos una mutación primaria a IP. Al cabo de 48 semanas, la tasa de respuesta, medida como el porcentaje de pacientes que alcanzaba una carga viral < 50 copias/ml, fue significativamente superior en la rama de DRV/r (el 45 frente al 10%). Esta superioridad de DRV/r se mantuvo en todos los análisis tras estratificar a los pacientes en función del uso de enfuvirtida, de la carga viral basal, del número de mutaciones asociadas a resistencias a IP o a DRV, del fenotipo basal y del número de fármacos activos.

Correspondencia: Dr. A. Antela López.
Unidad de VIH-Enfermedades Infecciosas.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.
Avda. Da Choupana, s/n.
15706 Santiago de Compostela. A Coruña. España.
Correo electrónico: antonio.antela.lopez@sergas.es

El estudio POWER 3^{3,5-7} fue un estudio abierto dirigido a generar más datos de seguridad. Su diseño es similar al de los estudios POWER 1 y 2, pero sin rama control. Fueron incluidos 327 pacientes, la mayoría nuevos, aunque algunos procedían de los estudios POWER 1 y 2. Los resultados fueron similares a los de los estudios POWER 1 y 2.

Respecto a los datos de seguridad y tolerabilidad^{5,6}, el índice de abandono del tratamiento en los estudios POWER 1, 2 y 3 fue del 11% en las ramas que contenían DRV/r, frente al 81% en el grupo del IP control, aunque la mayoría de los abandonos se debieron a fracaso virológico. Sólo un 4% abandonó el tratamiento debido a episodios adversos en los grupos de DRV/r, frente a un 5% en los grupos control. Tras el ajuste en función del tiempo de tratamiento, la incidencia de episodios adversos graves fue de 16,6 por 100 pacientes-años para el grupo de DRV/r y de 22,6 por 100 pacientes-años para los grupos control (tabla 1).

Los episodios adversos grados 2 a 4 que aparecieron en más del 2% de los pacientes fueron diarrea (3%), vómitos (2%) y cefalea (2%). La mayoría de los efectos adversos notificados fueron leves o moderados y no motivaron la interrupción del tratamiento. Si bien se observó la aparición de exantema en el 6% de los pacientes con DRV/r, en comparación con el 3% en el grupo control, en general fue leve y autolimitada. Únicamente fue retirado un paciente (0,3%) por exantema grado 3. Si bien este fármaco contiene una molécula de sulfonamida, se ha utilizado en pacientes con alergia a sulfamidas sin evidenciarse un incremento en la incidencia de exantema. No obstante, la ficha técnica del fármaco sugiere el uso con precaución en pacientes alérgicos a las sulfamidas⁸.

Dentro de los episodios adversos que ocurren con frecuencia como consecuencia del tratamiento con IP, adquieren especial relevancia, por su frecuencia y trascendencia, las alteraciones gastrointestinales, la hepatotoxicidad y las alteraciones del perfil lipídico y, por ello, en las siguientes líneas nos referiremos a su incidencia en el seno de los estudios POWER.

Alteraciones gastrointestinales

Tanto la incidencia total de diarrea (el 16 frente al 28%), como la incidencia de diarrea ajustada a tiempo de exposición (16,6 frente a 46,7 episodios por 100 pacientes-años) fue significativamente inferior en el grupo de DRV/r respecto a los grupos control, en los que los IP más frecuentemente utilizados fueron lopinavir (LPV)/r (36%), saquinavir (35%) y fosamprenavir (34%). Además, la duración de los episodios de diarrea fue menor en el grupo de DRV/r que

en el grupo control (mediana de 18 frente a 41 días), y hubo menos pacientes que presentaron más de un episodio de diarrea con DRV que en el grupo control (el 2 frente al 7%).

Las náuseas se notificaron en un porcentaje mayor entre los pacientes con DRV/r que en el grupo control (el 18 frente al 13%), aunque la incidencia ajustada a tiempo de exposición fue menor entre los pacientes que recibieron DRV/r (15,3 frente a 21,3 episodios por 100 pacientes-años).

En general, los investigadores de los estudios POWER 1 y 2 concluyeron que la tolerabilidad gastrointestinal de DRV/r es buena y significativamente mejor que con los IP de los grupos control (fig. 1).

Hepatotoxicidad

En los estudios POWER 1 y 3 se permitió la inclusión de pacientes coinfectados por los virus B y/o C de la hepatitis, siempre que su situación clínica fuese estable y no requiriesen tratamiento para su hepatopatía. Entre los 634 pacientes del grupo de DRV/r y los 63 pacientes del grupo control incluidos entre ambos estudios, el 13 y el 16%, respectivamente, o lo que es lo mismo, un total de 79 y 10 pacientes estaban coinfectados por virus B (32 en DRV/r y 3 en control) o por virus C (47 en DRV/r y 7 en control). Estos pacientes fueron analizados específicamente para evaluar la seguridad hepática de DRV⁷.

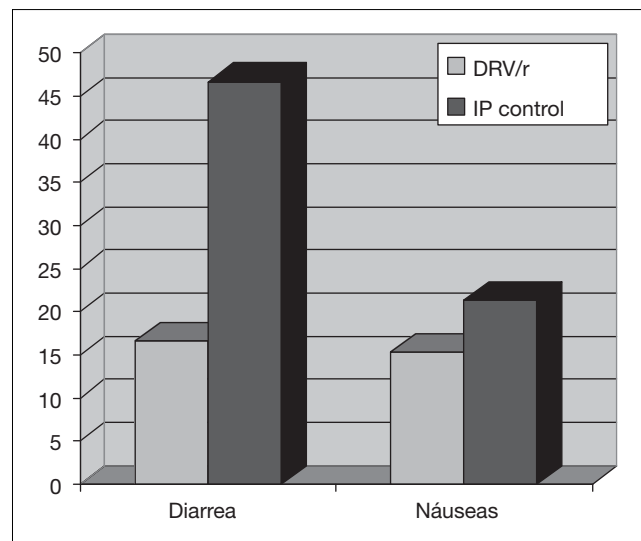


Figura 1. Incidencia ajustada a tiempo (por 100 pacientes-años) de alteraciones gastrointestinales causadas por DRV/r e IP de control en estudios POWER 1 y 2. DRV/r: darunavir/ritonavir; IP: inhibidores de la proteasa.

TABLA 1. Episodios adversos e interrupción del tratamiento en los estudios POWER

	POWER 1, 2 y 3	POWER 1 y 2
	DRV/r 600/100 mg bid (n = 458)	IP control (n = 124)
Duración tratamiento	35 semanas	32 semanas
Interrupciones	11%	81%
Episodios adversos	4%	5%
Fracaso virológico	3%	67%
Incidencia de episodios adversos graves	16,6 por 100 pacientes-años	22,6 por 100 pacientes-años

Entre los pacientes coinfectados que recibieron DRV/r no se comunicó ningún caso de hepatotoxicidad clínicamente significativa. La mayoría de los episodios comunicados fueron elevaciones asintomáticas de las transaminasas. En cuanto a la elevación de las transaminasas de grados 3-4, la incidencia fue mayor entre los pacientes coinfectados, independientemente del tratamiento, aunque fue menor entre los pacientes que recibieron DRV/r, tanto coinfectados como no coinfectados, en comparación con los que recibieron otro IP (fig. 2).

La seguridad hepática mostrada en los estudios de desarrollo y en el programa de acceso expandido, además del hecho de que no se haya comunicado ningún efecto adverso hepático grave imprevisto, llevan a la conclusión de que no se considere necesario ningún estudio o control adicional cuando se use DRV/r en pacientes coinfectados por los virus B y/o C de la hepatitis o con grados leves o moderados de insuficiencia hepática (*child-pugh* A o B).

Alteraciones del perfil lipídico

Las alteraciones del perfil lipídico son una manifestación habitual del tratamiento antirretroviral en general y de los regímenes que contienen IP en particular. Tienen cada vez más trascendencia, sobre todo por la mayor importancia que se le da al riesgo cardiovascular asociado a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y al tratamiento antirretroviral, y a la clara relación que hay entre este riesgo cardiovascular y la hiperlipidemia.

Al haberse realizado los estudios POWER en pacientes en rescate tardío, que ya han recibido múltiples pautas antirretrovirales, el perfil lipídico de muchos de ellos ya se encuentra alterado.

Globalmente, en los estudios POWER se observaron mínimos cambios en ambos grupos en cuanto a los valores de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), manteniéndose sus valores medios por debajo de los límites establecidos por las directrices del National Cholesterol Expert Panel. Respecto a los valores plasmáticos de triglicéridos, se observó un descenso significativo du-

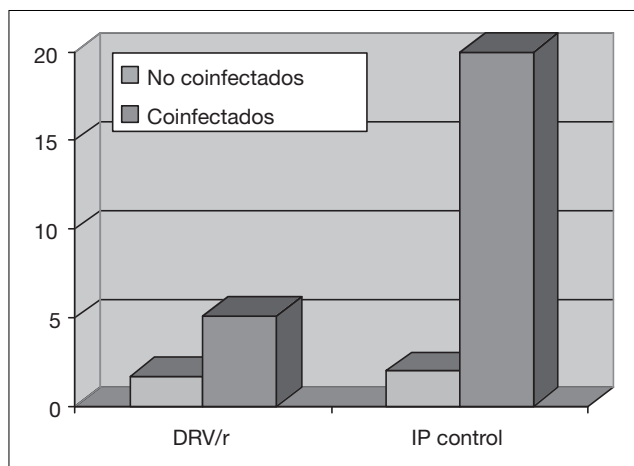


Figura 2. Porcentaje de pacientes con elevación de transaminasas grados 3-4 en estudios POWER 1 y 3 en función de coinfección por virus de la hepatitis B y/o C. DRV/r: darunavir/ritonavir; IP: inhibidores de la proteasa.

rante las primeras 12 semanas en los pacientes que recibieron DRV/r, sobre todo en los pacientes que estaban recibiendo previamente LPV/r⁹.

Todos los episodios adversos y los análisis de seguridad y tolerabilidad comentados en los párrafos anteriores se refieren a las 48 semanas de los estudios POWER. Recientemente, se ha comunicado el análisis de seguridad y tolerabilidad conjunto de los estudios POWER 1, 2 y 3 a las 96 semanas⁶ en el que no se han producido cambios significativos respecto al análisis a las 48 semanas: el tratamiento con DRV fue, en general, bien tolerado, sin que se comunicaran nuevos episodios adversos desconocidos previamente, siendo la mayoría de los episodios comunicados de grados 1-2 y muy infrecuente el abandono por motivos de intolerancia o toxicidad. Los datos de seguridad de DRV/r se han completado con los resultados del estudio DUE1^{10,11}.

Seguridad y tolerabilidad de darunavir en estudios de rescate temprano: estudio TITAN

El estudio TITAN¹²⁻¹⁴ es un estudio en fase III en el que se evaluó el papel de DRV/r en el rescate de pacientes sin exposición previa a LPV/r ni a DRV/r. Los pacientes podían haber estado expuestos a otros IP y tener o no mutaciones asociadas a resistencias a IP. Se aleatorizaron 595 pacientes a recibir DRV/r o LPV/r, además de un tratamiento de base optimizado.

En el análisis por intención de tratamiento se demostró superioridad de DRV/r respecto a LPV/r, tanto en el objetivo primario de alcanzar una carga viral < 400 copias/ml (el 77 frente al 67%; $p = 0,008$; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2-17), como en el secundario de alcanzar una carga viral < 50 copias/ml (el 71 frente al 60%; $p = 0,005$; IC del 95%, 319). Las diferencias, que fueron significativas tanto en la semana 24 como en la 48, fueron más marcadas cuantas más mutaciones en el gen de la proteasa asociadas a resistencias presentaban las cepas virales al inicio del estudio. Las diferencias obtenidas en el análisis por intención de tratamiento no se debieron únicamente a una diferencia en la tolerabilidad, ya que el fracaso virológico fue más del doble entre los pacientes que recibieron LPV/r en las primeras 48 semanas (el 22 frente al 10%).

Entre los pacientes que recibieron DRV/r que presentaron fracaso virológico se objetivaron menos mutaciones en los genes de la retrotranscriptasa y de la proteasa, y menor pérdida de sensibilidad fenotípica a los antirretrovirales utilizados, lo que se ha interpretado como producto de una barrera genética más alta. En este sentido, se demostró también que, tras el fracaso de DRV/r, la resistencia cruzada con otros IP fue menor que en el grupo de LPV/r¹⁵.

En relación con los datos de seguridad y tolerabilidad¹⁴, la mayor parte de los efectos adversos fueron de grados 1-2 y sólo abandonó el estudio un 7% de los pacientes de cada grupo. Los episodios adversos grados 2-4 más frecuentes fueron la diarrea (un 8% con DRV/r y un 15% con LPV/r) y las náuseas (un 4% en ambos grupos).

Al igual que en los estudios en fracaso tardío, destacamos en los siguientes apartados la incidencia de los efectos adversos en las áreas más trascendentes: alteraciones gastrointestinales, hepatotoxicidad y alteraciones del perfil lipídico.

Alteraciones gastrointestinales

Tanto la incidencia de diarrea como los abandonos por esta causa fueron significativamente mayores entre los pacientes que recibieron LPV/r. En concreto, los episodios de diarrea relacionados con el fármaco grados 2-4 fueron significativamente más frecuentes entre los pacientes con LPV/r (el 14,5 frente al 7,7%). También fueron ligeramente más frecuentes los episodios grados 2-4 de náuseas (el 4,4 frente al 4%) (fig. 3).

Hepatotoxicidad

En el estudio TITAN el 18% de los pacientes que recibieron DRV/r presentaban coinfección por virus B y/o C de la hepatitis y el 13% de los que recibieron LPV/r, lo que representaba un total de 89 pacientes coinfectados, estables clínicamente y sin necesidad de tratamiento para su hepatopatía. En este grupo de pacientes la respuesta virológica (porcentaje < 50 copias/ml) a las 48 semanas fue del 67% con DRV/r, frente al 51% con LPV/r¹³.

La incidencia global de episodios adversos hepáticos fue mayor en los pacientes coinfectados en comparación con los no coinfectados (el 24 frente al 4%), aunque sin diferencias entre ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, sí hubo diferencias en cuanto a la elevación de las transaminasas grados 3-4, ya que experimentaron elevación de la ALT hasta grados 3-4 de toxicidad un 12% en el grupo de DRV/r, frente al 25% en el grupo de LPV/r, mientras que respecto a la AST los porcentajes fueron del 10 y del 22%, respectivamente (fig. 4).

Alteraciones del perfil lipídico

Resulta difícil evaluar el efecto de DRV/r y LPV/r sobre el perfil lipídico en este estudio, dado que se incluyeron pacientes con muy distinta historia de tratamiento antirretroviral previo: algunos pacientes iniciaban su primer tratamiento de rescate mientras que otros ya habían recibido múltiples líneas de tratamiento. De esta manera, el perfil lipídico estaba ya modificado antes del uso de LPV/r y DRV/r, y es difícil valorar su efecto sobre los valores de colesterol y triglicéridos. Lo único que se puede decir es que se produjo un ascenso similar tanto de colesterol total,

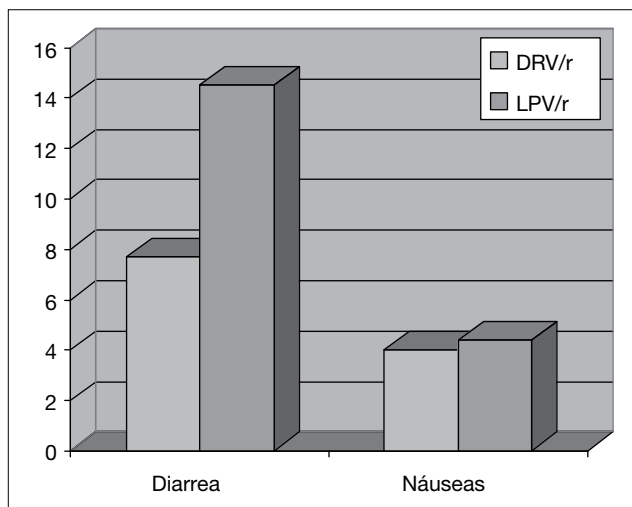


Figura 3. Incidencia de alteraciones gastrointestinales grados 2-4 en estudio TITAN. DRV/r: darunavir/ritonavir; IP: inhibidores de la proteasa.

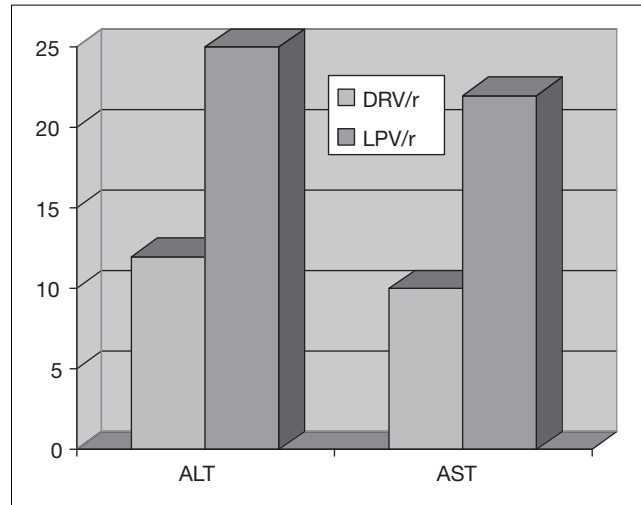


Figura 4. Porcentaje de pacientes coinfectados con elevación de ALT y AST grados 3-4 según tratamiento con DRV/r (n = 52) o LPV/r (n = 37) en el estudio TITAN. DRV/r: darunavir/ritonavir; IP: inhibidores de la proteasa.

como de cLDL, mientras que la magnitud de ascenso en los valores de triglicéridos fue significativamente superior entre los pacientes que recibieron LPV/r, con un aumento medio del valor de triglicéridos del doble en el grupo LPV/r.

Seguridad y tolerabilidad de darunavir en estudios de pacientes sin tratamiento previo: estudio ARTEMIS

En el momento de elaborar esta monografía se han comunicado los resultados a 48 semanas del estudio ARTEMIS¹⁶, en el que pacientes sin tratamiento previo se aleatorizan a recibir DRV/r en una única toma (qd), a dosis de 800 mg junto con 100 mg de ritonavir, frente a LPV/r en 1 (qd) o en 2 tomas (bid), en ambos casos en combinación con la combinación a dosis fijas de TDF/FTC.

Después de 48 semanas, el porcentaje de pacientes que alcanzaron una carga viral < 50 copias/ml fue superior en el grupo de DRV/r (el 84 frente al 78%), cumpliéndose los criterios preestablecidos de no inferioridad. Los pacientes que recibieron DRV/r obtuvieron mejores resultados en todos los análisis estratificados en función de la carga viral basal y del recuento de linfocitos CD4+, siendo estadísticamente significativa la diferencia en pacientes que comenzaron por encima de 100.000 copias/ml (el 79 frente al 67%; $p < 0,05$).

Desde el punto de vista de la seguridad y tolerabilidad, hubo una diferencia estadísticamente significativa a favor de DRV/r en cuanto a la aparición de episodios adversos gastrointestinales grados 2-4 (el 7 frente al 14%; $p < 0,01$) y específicamente en cuanto a la aparición de diarrea (el 4 frente al 10%; $p < 0,05$) (tabla 2).

Desde el punto de vista del perfil lipídico, también hubo diferencias notables a favor de DRV/r, ya que el porcentaje de pacientes en los que se produjeron alteraciones grados 2-4 en los valores de colesterol total y de triglicéridos fue significativamente inferior (tabla 3).

TABLA 2. Episodios adversos gastrointestinales grados 2-4 con una incidencia mayor al 2% en el estudio ARTEMIS

Incidencia de episodios adversos grados 2-4, n (%)	DRV/r qd (n = 343)	LPV/r qd o bid (n = 346)	p
Todos gastrointestinales	23 (7%)	47 (14%)	< 0,01
Diarrea	14 (4%)	34 (10%)	< 0,05
Náuseas	6 (2%)	10 (3%)	

bid: 2 veces al día; DRV/r: darunavir/ritonavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir; qd: 1 vez al día.

Conclusiones

En la 14 Reunión de la Sociedad Británica de VIH (2008) se ha presentado un metaanálisis realizado a partir de 12 ensayos clínicos seleccionados tras una búsqueda sistemática en MedLine. Se seleccionaron estos estudios ya que todos ellos se habían realizado sobre pacientes *naïve*, con una muestra mayor de 50 pacientes y utilizando IP potenciado. En este metaanálisis se recogió la evolución del perfil lipídico de 4.231 pacientes. Los autores concluyeron que aquellos pacientes que recibieron LPV/r o fAPV/r durante 48 semanas mostraron aumentos significativamente mayores tanto en colesterol total como en triglicéridos en comparación con los que habían recibido SQV/r, DRV/r o ATV/r. Igualmente concluyeron que la utilización de TDF/FTC estaba relacionada con unos menores incrementos en el perfil lipídico que si se utilizaba ABC/3TC o d4T/3TC¹⁷.

DRV es un nuevo y potente IP que ha mostrado su eficacia en distintos escenarios, desde el rescate tardío (estudios POWER), pasando por el rescate temprano (estudios TITAN), hasta el tratamiento inicial (estudio ARTEMIS). Además, DRV ha mostrado en todos estos escenarios un perfil favorable de seguridad y tolerabilidad, especialmente respecto a efectos adversos que son frecuentes con otros IP, como las alteraciones gastrointestinales, el perfil lipídico y la hepatotoxicidad. Atendiendo a los resultados del estudio ARTEMIS, la buena tolerabilidad observada con DRV/r 600/100 bid podría verse mejorada con pautas qd en pacientes *naïve* donde se reduzca a la mitad la dosis de ritonavir, lo que, por otro lado, podría favorecer el cumplimiento.

Junto a estas características favorables de eficacia, seguridad y tolerabilidad, DRV presenta un perfil de resistencias distinto, con una barrera genética elevada a la aparición de resistencias y un gran potencial de rescate.

Por todo lo anterior, DRV se perfila como un fármaco con un gran potencial y que sin duda se puede considerar de elección en distintas situaciones en la evolución de la infección por VIH.

Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gatell JM. Darunavir. En: Saag M, Masur H, editors. Aids therapy. Londres: Elsevier; 2008.
- Katlama C, Espósito R, Gatell JM, Goffard JC, Grinzstejn B, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. AIDS. 2007;21:395-402.

TABLA 3. Incidencia de alteraciones de laboratorio en relación con el perfil lipídico en el estudio ARTEMIS

Incidencia de alteraciones de laboratorio grados 2-4, n (%)	DRV/r qd (n = 343)	LPV/r qd o bid (n = 346)
Colesterol total	44 (13)	78 (23)
cLDL	44 (13)	36 (11)
Triglicéridos	10 (3)	38 (11)

bid: 2 veces al día; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DRV/r: darunavir/ritonavir; GI: LPV/r:lopinavir/ritonavir; qd: 1 vez al día.

- Molina JM, Cohen C, Katlama C, Grinzstejn B, Timerman A, Pedro RJ, et al. Safety and efficacy of Darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week results of POWER 3. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007;46:24-31.
- 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;369:1169-78.
- Valdez-Madruga J, Lefeuvre A, Beatty G, et al. TMC114/r is well tolerated by treatment-experienced patients in POWER 1, 2 and 3: integrated clinical safety analysis. 16th International AIDS Conference. Toronto, Canada, 2006 (abstract TUPE0062).
- Yeni P, Roberts A, Van Baelen B, Lavreys L. Safety and tolerability of darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients at 96 weeks in the POWER 1, 2 and 3 trials. 11th European AIDS Conference. Madrid, 24-27 Octubre 2007 (abstract p7.2/04).
- Rachlis A, Clotet B, Baxter J, Murphy R, Lefeuvre E. Safety, tolerability and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced, hepatitis B or C co-infected patients in POWER 1and 3. HIV Clin Trials. 2007;8:213-20.
- PREZISTA. Ficha Técnica de Producto. EMEA, Febreo de 2007.
- Vangeneugden T, Van Baelen B, De Paep E, et al. TMC114/r in treatment-experienced patients in POWER 1, 2 and 3: integrated analysis of laboratory parameters. 16th International AIDS Conference. Toronto, Canada, 2006 (abstract TUPE0063).
- Valdez-Madruga J, Cahn P, Grinzstejn 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;370:29-38.
- Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Mall 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;370:39-48.
- Valdez-Madruga J, Berger DS, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, et al. Comparison of 48-week efficacy and safety of darunavir/ritonavir (DRV/r) with lopinavir/ritonavir (LPV/r) in LPV/r-naïve, treatment-experienced patients: a randomised, controlled phase III trial (TITAN). 11th European AIDS Conference. Madrid, 24-27 Octubre 2007 (abstract TUAB101).
- Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. AIDS 2008, 22: 1389-1397.
- Valdez-Madruga J, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. Lancet. 2007;370:49-58.
- De Meyer S, Lathouwers E, Dierynck I, et al. Characterization of virologic failures on Darunavir/ritonavir in the randomized, controlled, phase III TITAN trial in treatment-experienced patients. 15th CROI. Boston, MA, 3-6 Febrero 2008 (abstract 874).
- Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Veronin E, Van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. AIDS. 2008;22:1389-97.
- Hill A, Sawyer W, Gazzard B. Effects of nucleoside analogues versus ritonavir-boosted protease inhibitors (Pis) on lipid levels-analysis of 12 clinical trials in 4,231 antiretroviral (ARV)-Naïve patients. 14th BHIVA, Belfast: abril de 2008. p. 79.