



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

## Abacavir/lamivudina + atazanavir no potenciado en la práctica clínica diaria: doce años de experiencia



M. Eulalia Valencia\*, Luz Martín-Carbonero, Victoria Moreno, José Ignacio Bernardino, M. Luisa Montes y Rocío Montejano

Servicio de Medicina Interna-Unidad de VIH, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 7 de junio de 2016

Aceptado el 10 de agosto de 2016

On-line el 13 de octubre de 2016

#### Palabras clave:

Atazanavir sin potenciar  
Abacavir/lamivudina + atazanavir  
Atazanavir en práctica clínica diaria

### R E S U M E N

**Objetivo:** Describir la eficacia en práctica clínica de abacavir, lamivudina y atazanavir sin potenciar (ABC/3TC+ATV) en pacientes pretratados.

**Pacientes y métodos:** Se realizó un estudio observacional retrospectivo para describir las características clínicas y la evolución de los pacientes que, por prescripción facultativa, habían recibido tratamiento con ABC/3TC+ATV desde noviembre de 2004 hasta el 15 de junio de 2015.

**Resultados:** Se incluyeron 236 pacientes. La mediana de edad (IQR) fue de 45 años (42-50) y el 69% eran varones. Los principales motivos para su indicación fueron toxicidad en 130 pacientes (56%), simplificación en 60 (20%) y fracaso virológico (FV) en 29 (14%). El tratamiento previo contenía un inhibidor de la proteasa (IP) en 115 pacientes (48,7%), 3 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) en 56 (28%) y 2 ITIAN y un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINAN) en 19 (8,1%). Tras una mediana de 2,2 años (IQR 0,8-5,3), 66 (28%) pacientes continuaban con la misma pauta, se retiró en 170 (72%), en 30 de ellos por FV (12,7%) y en 22 (9,3%) por pérdidas de seguimiento.

**Conclusión:** En pacientes seleccionados, ABC/3TC+ATV es una alternativa de simplificación eficaz y bien tolerada, usada principalmente para minimizar la toxicidad.

© 2016 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

## Abacavir/lamivudine + unboosted atazanavir in routine clinical practice: Twelve years experience

### A B S T R A C T

**Objective:** To describe the experience using the combination abacavir, lamivudine plus non-boosted atazanavir (ABC/3TC+ATV) in a group of pretreated patients.

**Patients and methods:** We performed a retrospective observational study to describe baseline characteristics and the evolution of patients who had received or were treating with ABC/3TC+ATV, from November 2004 and June 15th 2015, in the clinical setting.

**Results:** Overall, 236 patients were included in the study. Median age (IQR) was 45 (42-50) years and 69% were male. The main reasons for using this combination were previous toxicity in 130 patients (56%), simplification in 60 (20%) and virologic failure in 29 (14%). Previous treatment was based in boosted protease inhibitor in 115 patients (48.7%), 3 analogs in 56 (28%) and non-analogous based in 19 (8.1%). Median treatment length was 2.2 years (IQR 0.8-5.3). A total of 66 (28%) patients continue receiving ABC/3TC+ATV (median time 5.7, IQR 2.2-8.3), treatment was changed in 170 patients (72%) (median time 1.6 years, IQR 0.7-3.6), and 22 (9.3%) patients were lost. Virological failure was assessed in 30 patients.

**Conclusion:** In selected patients, ABC/3TC+ATV is a durable and attractive therapeutic alternative.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

#### Keywords:

Unboosted atazanavir  
Abacavir/lamivudine + atazanavir  
Atazanavir in routine clinical practice

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: eulalia.valencia@salud.madrid.org, evalencia.ortega@gmail.com (M.E. Valencia).

## Introducción

A pesar de la alta eficacia y buena tolerancia de las nuevas pautas de tratamiento antirretroviral (TAR), en el momento actual siguen realizándose cambios por causas diversas: intolerancia, toxicidad, presencia de comorbilidades, interacciones farmacológicas, simplificación y fracaso terapéutico. El objetivo del cambio es mantener o alcanzar la supresión virológica y optimizar el TAR de acuerdo a las mutaciones de resistencia del virus y las características y preferencias del paciente<sup>1-3</sup>

Las pautas basadas en inhibidor de la proteasa (IP) requieren, en la mayoría de los casos, la administración conjunta de ritonavir (RTV) o cobicistat como potenciador, aumentando el riesgo de interacciones y efectos adversos<sup>4-6</sup>. Sin embargo, atazanavir (ATV) puede utilizarse sin potenciar con ajuste de dosis y siempre que no vaya acompañado de tenofovir difumarato (TDF). Aunque esta opción no ha sido contemplada en ficha técnica en España hasta octubre de 2015<sup>7</sup>, la asociación de ATV sin potenciar con abacavir (ABC) y lamivudina (3TC) se ha utilizado con buenos resultados en los estudios ARIES<sup>8,9</sup>, INDUMA<sup>10</sup> y ASSURE<sup>11,12</sup>, si bien los datos en la práctica clínica diaria son escasos<sup>13,14</sup>.

Con el objetivo de describir la experiencia de uso de ABC/3TC+ATV en la cohorte de pacientes resultante de la fusión del Hospital Carlos III con el Hospital Universitario La Paz, se realizó un estudio retrospectivo en el que se analizaron las características clínicas y la evolución en pacientes pretratados que cambiaron a una pauta de ABC/3TC+ATV entre los años 2004 y 2015.

## Pacientes y métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo. Los criterios de inclusión fueron pacientes a los que se les había prescrito tratamiento con ABC/3TC+ATV desde noviembre del 2004 hasta el 15 de junio del 2015, en el Hospital Carlos III o en el Hospital Universitario La Paz. Los pacientes debían tener más de 18 años y haber recibido esta pauta un mínimo de 3 meses.

Se realizó una recogida retrospectiva de información a partir de las historias clínicas y la base de datos de las consultas externas de la Unidad de VIH del Servicio de Medicina Interna del Hospital La Paz-Carlos III. Se recogieron las siguientes características: sexo, edad, raza, país de origen, vía de transmisión de la infección por VIH, infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) o por el virus de la hepatitis C (VHC) (cuando la PCR era positiva), historia de TAR previo, nadir de linfocitos CD4+ por milímetro cúbico y recuento de estos en el momento del cambio y carga viral del VIH.

Se evaluó la evolución de los pacientes hasta la retirada de la combinación (por cualquier causa), la pérdida de seguimiento o la fecha en que finalizó el estudio. Durante el seguimiento se analizó si se había interrumpido la pauta y el motivo de interrupción, CD4+ y carga viral al final del seguimiento. Se analizaron de forma independiente las características de los pacientes que al finalizar el estudio continuaban recibiendo ABC/3TC+ATV y se compararon con las de aquellos que lo discontinuaron por fracaso virológico (definido como carga viral >50 copias/ml en más de 2 visitas de seguimiento consecutivas).

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 17.0. Las variables cualitativas se expresan como número absoluto y porcentaje. Las cuantitativas se expresan como mediana e intervalo intercuartílico (IQR). La comparación de grupos se hizo con la prueba de chi cuadrado, la de t de Student y pruebas no paramétricas, según correspondiese.

La probabilidad de interrumpir la combinación por mala evolución (fracaso virológico o toxicidad) se analizó con una tabla de supervivencia de Kaplan-Meier, comparando los pacientes que habían comenzado el tratamiento con carga viral VIH detectable e indetectable por el test «log Rank».

El protocolo diseñado fue aprobado por el Comité Ético del Hospital y se presentó a la agencia española de medicamentos y productos sanitarios, clasificándose como «Estudio Postautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo» (abreviado como EPA-OD), recibiendo el código K VX+ATV-2015.

## Resultados

Durante el periodo del estudio, 236 pacientes recibieron ABC/3TC+ATV, el 83,9% entre 2005 y 2009 (198 pacientes), el 10,1% entre 2010 y 2013 (24 pacientes) y el 5,93% después de 2013 (14 pacientes). El 69,1% eran varones, la mediana de edad (IQR) fue de 45 años (42-50) y el 90,6% eran de raza blanca (tabla 1). El 50,8% adquirieron la infección por VIH por vía sexual y el 42,4%, por vía parenteral. La infección crónica activa por VHC se detectó en 67 pacientes (28%), y 2 pacientes tenían una coinfección VIH/VHB/VHC, recibiendo ambos tratamiento con adefovir de forma simultánea al TAR. Los principales motivos para el inicio de la pauta ABC/3TC+ATV fueron la toxicidad del tratamiento anterior en 130 pacientes (55,1%), la simplificación en 60 (25,4%) y el fracaso virológico en 29 (12,3%). El TAR previo incluía 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos (ITIAN) y un IP en 115 pacientes (48,7%), 3 ITIAN (mayoritariamente zidovudina/3TC/ABC) en 56 (28%) y 2 ITIAN+ inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINAN) en 19 (8,1%).

Tras una mediana de seguimiento de 2,2 años (IQR 0,8-5,3), 66 pacientes (27,9%) continuaban en tratamiento con ABC/3TC+ATV y en 30 pacientes (12,7%) se objetivó fracaso virológico. En 118 pacientes se retiró el tratamiento por motivos diferentes al fracaso virológico. Se retiró por toxicidad en 67 pacientes: nefrolitiasis (2), hiperlipidemia (10), ictericia (9), problemas digestivos (7), elevado riesgo cardiovascular (11) y no especificado en los restantes. En 6 pacientes se encontraron niveles bajos de ATV. Otras causas de retirada fueron las interacciones medicamentosas en 30 pacientes (26 con carga viral indetectable en el momento del cambio) y la simplificación en 21 pacientes (8,9%). Se perdió el seguimiento en 22 pacientes (9,3%).

La figura 1 muestra el análisis de supervivencia Kaplan-Meier. La mediana de tiempo de haber suspendido el tratamiento por toxicidad o fracaso virológico fue menor en pacientes que iniciaron la pauta con carga viral VIH detectable (2,2 años vs 8,3 años; Log Rank test  $p < 0,001$ ).

Los 66 pacientes que al finalizar el estudio continuaban con ABC/3TC+ATV habían recibido esta pauta durante una mediana de 5,7 años (IQR 2,2-8,3). La toxicidad del TAR previo fue el motivo de administración de ABC/3TC+ATV en 42 de estos 66 pacientes (63,6%), la simplificación en 17 (26%) y otros motivos médicos en 4 (6%). En este grupo de pacientes que continuaron con el tratamiento se observó un descenso significativo en el nivel de colesterol total (191 vs 179 mg/dl;  $p = 0,013$ ), colesterol LDL (121 vs 106 mg/dl;  $p = 0,05$ ), triglicéridos (187 vs 137 mg/dl;  $p = 0,044$ ) y creatinina (0,92 vs 0,82 mg/dl;  $p = 0,001$ ) y un incremento de células CD4+ de 138 células/mm<sup>3</sup> (604 vs 742;  $p = 0,001$ ), desde el inicio del tratamiento con esta pauta.

En la tabla 1 se muestran las características generales del global de la serie y la comparación entre los 66 pacientes que continuaban en tratamiento con ABC/3TC+ATV al final del periodo de seguimiento y los 170 que lo cambiaron, independientemente de la razón del cambio.

Analizamos los pacientes según la carga viral inicial y encontramos que el 84,7% de los pacientes presentaban carga viral indetectable cuando iniciaron la pauta. De los 200 pacientes suprimidos, el 31,5% (66 pacientes) continuó con la pauta frente al 68,5% que preciso nuevo cambio de TAR, principalmente por toxicidad (31,5%) e interacciones (13%). En los pacientes con carga viral

**Tabla 1**

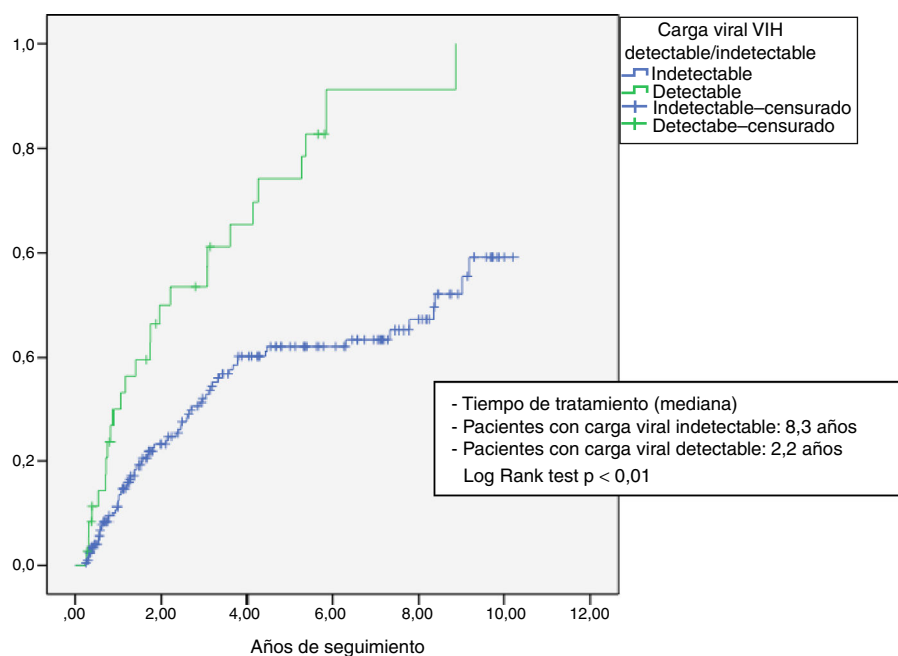
Características generales del global de la serie de 236 pacientes que recibieron ABC/3TC+ATV y comparación entre los pacientes que continuaron con ABC/3TC+ATV y a los que se retiró el tratamiento por cualquier motivo

	Total, n (%) 236 (100)	No continúan, n (%) 170 (72)	Continúan, n (%) 66 (28)	p
<i>Sexo varón</i>	163 (69,1)	117 (68,8)	46 (69,7)	0,8
<i>Raza caucásica</i>	213 (90,3)	156 (91,8)	57 (86,4)	0,3
<i>Edad (años)</i>	45 (IQR 42-50)	45 (IQR 42-49)	46 (IQR 41-52)	0,2
<i>Conducta de riesgo</i>				0,6
Sexual	120 (50,8)	82 (48,2)	38 (57,6)	
Parenteral	100 (42,4)	79 (46,5)	21 (31,8)	
Sexual + parenteral	8 (3,4)	3 (1,8)	5 (7,6)	
Vertical	2 (0,8)	1 (0,6)	1 (1,5)	
Desconocido	6 (2,5)	5 (2,9)	1 (1,5)	
<i>Tratamiento previo</i>				0,3
Basado en IP	115 (48,7)	76 (44,7)	39 (59,1)	
Basado en ITIAN	19 (8,1)	14 (8,2)	5 (7,6)	
ZVD/3TC/ABC	56 (23,7)	40 (23,5)	16 (24,2)	
Otros	46 (19,5)	40 (23,5)	6 (9)	
<i>Motivo de inicio</i>				0,2
Ineficacia	29 (12,3)	26 (15,3)	3 (4,5)	
Toxicidad	130 (55,1)	88 (51,8)	42 (63,6)	
Simplificación	60 (25,4)	43 (25,3)	17 (25,8)	
Otros	17 (7,3)	13 (7,7)	4 (6)	
<i>Hepatitis B crónica</i>	2 (0,8)	2 (1,2)	0	0,3
<i>Hepatitis C</i>				0,3
No	119 (50,4)	83 (48,8)	36 (54,5)	
Activa	67 (28,4)	53 (31,2)	14 (21,2)	
Resuelta/curada	48 (20,3)	33 (19,4)	15 (22,7)	
<i>Carga viral VIH indetectable inicial (&lt;50 copias/ml)</i>	200 (84,7)	137 (80,6)	63 (95,5)	< 0,004
<i>Linfocitos CD4+ mm<sup>3</sup></i>	564 (IQR: 387-742)	540 (IQR: 387-731)	604 (IQR: 385-773)	0,3
<i>Años de ABC/3TC+ATV</i>	2,2 (0,8-5,3)	1,6 (IQR: 0,7-3,3)	5,6 (IQR: 2,2-8,3)	< 0,001

detectable al inicio del nuevo régimen (36 pacientes) se realizó un nuevo cambio de tratamiento en el 91,6% de ellos. Los principales motivos de cambio en estos pacientes fueron ineficacia (61,1%), toxicidad (11,1%) e interacciones (11,1%).

Los 30 pacientes que fracasaron lo hicieron tras una mediana de duración de tratamiento de 1,6 años (IQR 0,8-3,6). En este subgrupo,

la carga viral del VIH en el momento inicial era indetectable solo en 8 pacientes (26,7%), y en el 30% de estos pacientes la indicación de la pauta fue tratamiento de rescate. En el 60% de los pacientes la infección por VIH fue adquirida por vía parenteral, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas (39,8% en el grupo sin fracaso virológico,  $p = 0,384$ ).



**Figura 1.** Probabilidad de interrumpir la combinación con abacavir, lamivudina y atazanavir (ABC/3TC+ATV) dependiendo de haber comenzado el tratamiento con carga viral VIH detectable o indetectable.

## Discusión

En el presente estudio se demuestra que la combinación de ABC/3TC+ATV, en determinadas circunstancias, puede ser una pauta útil. Tras una mediana de seguimiento de 2,2 años se produjeron un 12,7% de abandonos por fracaso terapéutico y un 11,8% por toxicidad. La mayoría de las interrupciones del tratamiento se deben a causas menores, posiblemente relacionadas con la aparición en el mercado de alternativas terapéuticas más sencillas.

La eficacia y la toxicidad de los diferentes TAR han ido mejorando desde los años iniciales hasta el momento actual, en que se consiguen cargas virales persistentemente indetectables, en ocasiones, con una sola pastilla<sup>15</sup>. Hasta llegar a esta situación ha habido que diseñar pautas, algunas muy complejas, para conseguir buenos resultados, ya que, bien por ineficacia o bien por toxicidad, la indetectabilidad era difícil de conseguir. Uno de los problemas fundamentales ha sido, en el caso de los IP, las complicaciones inherentes al uso obligatorio de RTV o cobicistat como potenciador. Al ser ATV el único IP que se puede administrar sin potenciar, en ocasiones ha sido una solución útil en pacientes en los que no era necesario utilizar TDF. Puesto que esta indicación no ha estado aprobada en ficha técnica en España hasta octubre de 2015<sup>7</sup>, se ha utilizado solo en casos concretos, con vigilancia estrecha de los enfermos y en situaciones en las era difícil construir una pauta dentro de las guías clínicas en uso<sup>1-3</sup>. Hay otros estudios de simplificación, como el INDUMA<sup>10</sup>, el ARIES<sup>8,9</sup> o el ASSURE<sup>11,12</sup>, en los que la eficacia de la pauta de ABC/3TC+ATV comparada con pautas de 2 ITIAN+ATV/r ha quedado demostrada. Sin embargo, existen pocos datos de práctica clínica habitual utilizando esta combinación<sup>13,14</sup>. Los datos de nuestro estudio podrían proporcionar un escenario en el que pudiera ser utilizada, teniendo en cuenta que en la actualidad se dispone de más alternativas terapéuticas que cuando se comenzaron a recoger los datos de los pacientes aquí descritos. Además, la pauta también se utilizó en otros escenarios, como el fracaso terapéutico previo, del que existen todavía menos datos. Hay que señalar que en este grupo de pacientes la respuesta también fue aceptable, con fracaso virológico en un 31% de ellos (datos no mostrados).

Es importante reseñar que, aunque al final del largo periodo de seguimiento solo un 28% de los pacientes continuaban con el tratamiento, la durabilidad de la pauta incluso en aquellos a los que se retira el tratamiento es buena, siendo la mediana de utilización en ese grupo de 1,6 años y próxima a los 6 años en los pacientes que continúan con la pauta, observándose en la curva de supervivencia un abandono lentamente progresivo.

Por otro lado, tras más de 2 años de seguimiento tan solo el 12,7% de los pacientes presentan fracaso virológico, y además es una pauta bastante segura, ya que la toxicidad fue la causa de retirada solo en el 11,8% de los casos. Los principales motivos de interrupción fueron: interacciones medicamentosas, simplificación o decisión del facultativo de causa sin aclarar. Esto, unido con el hecho de que tan solo un 10% de los pacientes inicia la pauta después del año 2013, puede reflejar la aparición de tratamientos más cómodos (sobre todo en pastilla única) y con menos interacciones medicamentosas, y no que esta combinación suponga un régimen poco eficaz o mal tolerado. En 6 pacientes se interrumpió el tratamiento por niveles bajos de ATV con carga viral indetectable. Hay que aclarar que la monitorización de niveles farmacológicos no es una práctica clínica habitual. Sin embargo, en el Hospital Carlos III se llevaron a cabo varios estudios de eficacia y toxicidad en relación con niveles de ATV, realizándose por ello monitorización farmacológica en estos pacientes<sup>16</sup>.

Nuestro estudio tiene importantes limitaciones, fundamentalmente por ser retrospectivo, lo que conlleva sesgos como la selección o la pérdida de datos. Aun así, es una combinación a considerar en determinadas circunstancias, como en situaciones en las

que el acceso a nuevos fármacos esté restringido, o haya problemas para la utilización de potenciadores.

En resumen, en determinados pacientes infectados por VIH el cambio a la pauta con ABC/3TC+ATV por razones de simplificación y/o toxicidad ha demostrado que puede ser una alternativa terapéutica duradera y efectiva. La presencia de nuevos fármacos, especialmente los coformulados en pastilla única, podría explicar su menor utilización en los últimos años. No obstante, son necesarios más estudios para evaluar la eficacia de esta pauta, en especial en pacientes con fracaso virológico en los que la respuesta fue menor.

## Financiación

No se ha recibido ninguna financiación para la realización de este artículo.

## Conflicto de intereses

M<sup>a</sup> Eulalia Valencia ha efectuado labores de consultoría y ha recibido compensación económica por charlas para AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck-Sharp & Dome y ViiV Healthcare.

Luz Martín Carbonero ha efectuado labores de consultoría y ha recibido compensación económica por charlas para AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck-Sharp & Dome y ViiV Healthcare.

Victoria Moreno ha efectuado labores de consultoría y ha recibido compensación económica por charlas para AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck-Sharp & Dome y ViiV Healthcare.

José Ignacio Bernardino ha efectuado labores de consultoría y ha recibido compensación económica por charlas para AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck-Sharp & Dome y ViiV Healthcare.

M<sup>a</sup> Luisa Montes ha efectuado labores de consultoría y ha recibido compensación económica por charlas para AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck-Sharp & Dome y ViiV Healthcare.

Rocío Montejano recibe una beca Rio Hortega del Fondo de Investigaciones Sanitarias.

## Bibliografía

- Rivero A., Polo R., Pérez Molina J.A. (editores). Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. (Actualización enero 2016).
- Lundgren J.D. (chair and coordinator). European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe. Version 8.0. October 2015.
- Roy M., Gulick R.M., Hirsch M.S., Lane H.C. (co-chairs). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Last updated January 28, 2016.
- Crutchley RD, Guduru RC, Cheng AM. Evaluating the role of atazanavir/cobicistat and darunavir/cobicistat fixed-dose combinations for the treatment of HIV-1 infection. *HIV AIDS*. 2016;8:47–65.
- Xu L, Liu H, Murray BP, Callebaut C, Lee MS, Hong A, et al. Cobicistat (GS-9350): A potent and selective inhibitor of human CYP3A as a novel pharmacoenhancer. *ACS Med Chem Lett*. 2010;1:209–13.
- Sevrioukova IF, Poulos TL. Interaction of human cytochrome P4503A4 with ritonavir analogs. *Arch Biochem Biophys*. 2012;520:108–16.
- Ficha técnica de Atazanavir. En: [www.ema.europa.eu/docs/es](http://www.ema.europa.eu/docs/es): Anexo I. Ficha técnica o resumen de la características del producto. Apartado 4.4. Revisado octubre 2015.
- Squires KE, Young B, DeJesus E, Bellos N, Murphy D, Ward D, ARIES Study Team. ARIES 144 week results: Durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/lamivudine. *HIV Clin Trials*. 2012;13:233–44.
- Squires KE, Young B, DeJesus E, Bellos N, Murphy D, Zhao HH, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared with atazanavir/ritonavir, each with abacavir/lamivudine after initial suppression with abacavir/lamivudine

- plus ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *AIDS.* 2010;24, 2:019-2.127.
10. Ghosn J, Carosi G, Moreno S, Pokrovsky V, Lazzarin A, Pialoux G, et al. Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen. *Antivir Ther.* 2010;15:993–1002.
  11. Wohl DA, Bhatti L, Small CB, Edelstein H, Zhao HH, Margolis DA, et al. Simplification to abacavir/lamivudine+atazanavir maintains viral suppression and improves bone and renal biomarkers in ASSURE, a randomized, open label, non-inferiority trial. *PLoS One.* 2014;9:e96187.
  12. Wohl DA, Bhatti L, Small CB, Edelstein H, Zhao HH, Margolis DA, et al. The ASSURE study: HIV-1 suppression is maintained with bone and renal biomarker improvement 48 weeks after ritonavir discontinuation and randomized switch to abacavir/lamivudine+atazanavir. *HIV Med.* 2016;17:106–17.
  13. Llibre JM, Cozzi-Lepri A, la Rosa JA, Pedersen C, Ristola M, Losso M, et al. Long term effectiveness of once-daily unboosted atazanavir plus abacavir/lamivudine as a switch strategy in subjects with virological suppression. *J Int AIDS Soc.* 2014;17 4 Suppl 3:19810.
  14. Bonora S, Calcagno A, Vigano O, Bigliano P, Marinaro L, Colella E, et al. Efficacy, tolerability and virological consequences of long-term use of unboosted atazanavir plus 2 NRTIs in HIV-infected patients. *Curr HIV Res.* 2014;12:339–46.
  15. Geretti AM, Tsakiroglou M. HIV: New drugs, new guidelines. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27, 545-510.
  16. Rodriguez Novoa 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 Retroviruses.* 2008;24:821–5.