ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Sucesso a longo prazo nos doentes com experiência múltipla em anti-retrovirais

/ Maria João de Matos Aguas
Chefe de Serviço de Infecciologia e Directora do Serviço de Infecciologia do Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada

Correspondência:
Maria João de Matos Aguas
Serviço de Infecciologia
Hospital Garcia de Orta
Av. Torrado da Silva
2811-997 Almada
Tel.: +351 212727163 / Fax: +351 212727346
E-mail: mjaguas@hgo.min-saude.pt

/ Resumo

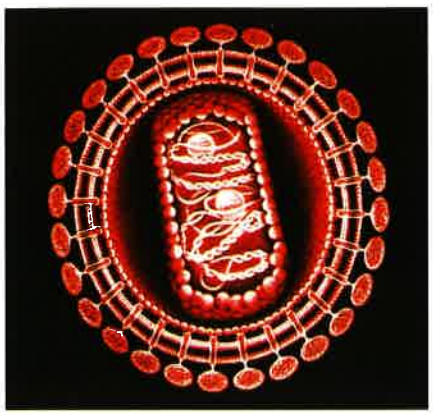
Não foram completamente validadas por estudos clínicos as estratégias para o tratamento dos doentes infectados por VIH1 com experiência múltipla em anti-retrovirais. É possível contudo identificar alguns princípios gerais que nos ajudem a construir regimes com capacidade para tornar indetectável a carga viral e mantê-la controlada. A chave para o sucesso terapêutico é a utilização de maior número possível de novos fármacos, associados a um esqueleto anti-retroviral optimizado, construído na base da história terapêutica, dos testes de resistência prévios e de um teste de resistência sob o regime em falência. Outras estratégias incluem as mega-terapêuticas (*mega-HAART*) e a dupla potenciação de inibidores da protease, embora actualmente menos indicadas. A continuação de um regime em falência, que mantenha estabilizada a função imunológica e previna a progressão da doença, pode ainda ser considerada se não existirem outras opções para tratamento. O desenvolvimento de novos fármacos e de novas classes de anti-retrovirais, com diferentes perfis de resistência e com actividade sobre os actuais mutantes virais resistentes, antecipa um futuro mais promissor para muitos destes doentes.

/ Palavras-chave: terapêutica anti-retroviral, terapêutica de resgate, falência terapêutica, resistência.

/ Abstract

Strategies for treatment of highly antiretroviral-experienced HIV-1 infected-patients have not been completely evaluated in clinical trials. It is nevertheless possible to identify some general principles that can provide guidance in the design of regimens with capacity to drive viral replication to undetectable levels. The key to success is to use as many drugs as possible in combination with an optimized antiretroviral backbone that considers drug exposure history, previous resistance testing and resistance testing at the time of treatment failure. Other strategies include mega-highly active antiretroviral treatment (mega-HAART) and double-boosted protease inhibitors, although actually less indicated. Continued viral replication that maintains stabilized the immune function and prevents clinical progression may be considered for patients that have no other options left. With the development of newer drugs and classes of drugs, with different resistance profiles and activity against resistant virus, a more promising future is anticipated for many of these patients.

***Keywords**: anti-retroviral therapy, salvage therapy, treatment failure, drug resistance.*



/ Introdução

A resistência aos anti-retrovirais é uma das causas mais frequentes de falência virológica nos doentes infectados por VIH. Depois de estabelecida, torna-se irreversível, estendendo-se para além dos fármacos utilizados, devido à resistência cruzada intra-classes. Pode assim comprometer, em maior ou menor grau, os esquemas terapêuticos seguintes.

É possível que esta ocorrência seja, a longo prazo, inevitável, mesmo com a utilização dos potentes esquemas anti-retrovirais actuais, uma vez que nenhuma combinação terapêutica comprovou até hoje ser capaz de inibir por completo a replicação viral.

O aparecimento de resistências é em geral efeito de uma pressão farmacológica selectiva em presença de replicação viral. Tal acontece mais rapidamente quando se utilizam terapêuticas anti-retrovirais parcialmente supressivas ou quando os níveis séricos dos fármacos utilizados são insuficientes por razões farmacocinéticas, características metabólicas individuais, interacções medicamentosas ou adesão irregular, ou ainda porque a penetração de alguns fármacos é inadequada em determinados reservatórios virais.

Felizmente, alguns estudos recentes revelam que o número de doentes sob tratamento anti-retroviral em falência virológica tem diminuído ao longo dos anos[1,2]. Esta redução das taxas de falência virológica está provavelmente relacionada com a existência actual de melhores combinações terapêuticas, mais potentes, menos tóxicas e mais fáceis de adaptar à rotina diária dos doentes e, seguramente, com um maior conhecimento de como prescrever e sequenciar os anti-retrovirais, mesmo perante o doente com experiência anterior carregada.

Os doentes actualmente mais problemáticos são os que por razões históricas iniciaram esquemas terapêuticos pouco supressivos, como monoterapias sequenciais e terapêuticas duplas com inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR), os que receberam esquemas anteriores contendo fármacos com interacções negativas ou limitações farmacocinéticas e os que falharam na adesão aos regimes terapêuticos. Somam-se agora, infelizmente, os doentes recentemente infectados com vírus multi-resistentes.

A abordagem destes doentes consiste na construção de regimes terapêuticos que, de forma geral, não foram completamente validados por estudos clínicos, quanto à sua eficácia, segurança e interacções.

/ Falência virológica e resistências

Confirmação de falência virológica e avaliação das razões para falência

Se, por um lado, subidas isoladas do nível do ARN do VIH1 (*blips*), variando entre 50-500 cópias/ml, não têm em geral consequências clínicas, se não se repetirem com frequência, uma elevação confirmada da virémia deve obrigar a uma avaliação rápida e cuidadosa da situação do doente. Na sua base estão por vezes factores corrigíveis, nomeadamente uma exposição sub-óptima aos fármacos, como anteriormente mencionado, sendo exemplo frequente a adesão incompleta ao esquema terapêutico. Nestes casos, a falência terapêutica não é necessariamente sinónimo de aquisição de novas resistências e o tratamento pode com frequência prosseguir após a correcção destes factores.

A falência virológica confirmada por uma segunda análise, na ausência de factores condicionando uma exposição deficiente aos fármacos, deve implicar de imediato a realização de um teste de resistência sob o esquema em falência.

Avaliação das resistências

Devem ser considerados todos os conhecidos ou prováveis mutantes virais resistentes, através de uma avaliação exaustiva da história terapêutica pregressa e actual, dos testes de resistência anteriores, se os houver, e de um teste de resistência sob o esquema em falência.

Alguns ensaios randomizados demonstraram que a identificação de mutações de resistências, através da execução de um teste genotípico associado à opinião de um perito, melhorava a resposta virológica a um novo esquema terapêutico[3,4]. Mesmo no doente mais experimentado, os testes de resistência, quando conjugados com o historial terapêutico, fornecem ainda informação valiosa. Podem indicar os fármacos potencialmente activos, evitar a utilização dos que são ineficazes, capitalizar a presença de mutações que confiram redução da *fitness* viral ou hipersusceptibilidade e ajudar assim a construir uma base anti-retroviral optimizada que maximize a actividade de novos fármacos.

/ Estratégias terapêuticas após confirmação de falência terapêutica

Novos anti-retrovirais em combinação com uma base anti-retroviral optimizada

Com algumas excepções alcançar virémia indetectável é o primeiro objectivo para a maioria dos doentes. Deve proceder-se a uma alteração rápida do esquema terapêutico logo que confirmada a falência, de forma a impedir a sucessiva acumulação de novas mutações de resistência. São excepção, os doentes para os quais não existam de momento opções terapêuticas válidas, podendo considerar-se nestes casos a manutenção de um esquema em falência.

A chave para o sucesso do futuro regime terapêutico é a utilização do maior número possível de fármacos activos, se possível três, no mínimo dois, associados a uma base anti-retroviral com suficiente capacidade supressiva[5,6].

O tipranavir (TPV), um novo inibidor da protease (IP) já disponível, quando potenciado com ritonavir (RTV), é um fármaco que pode jogar um papel

importante numa terapêutica de resgate. Comparado a outros fármacos mais antigos da mesma classe, revela maior eficácia, mesmo perante uma extensa resistência basal a IP[7]. Os recentes dados sobre outro novo IP, o darunavir (TMC114), que se aguarda para breve, são animadores ao revelarem uma actividade melhorada no doente com múltiplas mutações de resistências no gene da protease viral[8].
A enfuvirtida (ENF) é o primeiro fármaco da nova classe de anti-retrovirais, os inibidores da fusão. Os dados mais actuais já o recomendam na terapêutica de resgate, associado a um novo IP potenciado[5,6].
Para muitos doentes, mantém-se premente o desenvolvimento de novos anti-retrovirais. Vislumbra-se, felizmente, a chegada de novos fármacos, uns de classes já existentes, com menos potencial para resistência cruzada intra-classe, como os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR) de segunda geração, etravirina e TMC-278, e ainda fármacos de classes diferentes, como os inibidores do co-receptor CCR5, maraviroc, os inibidores da integrase, MK-0518 e GS-9137, e o inibidor da maturação, PA-457.

Potenciação e dupla potenciação de IP

Embora os IP sejam fármacos potentes e eficazes, muitos impõem a toma diária de um grande número de comprimidos e requerem administrações frequentes para compensar a sua farmacocinética desfavorável (grande variabilidade individual, baixa biodisponibilidade e curta semi-vida). As doses padrão de muitos IP não potenciados resultam em C_{min} próximos da IC_{50}, podendo facilitar a emergência de mutantes virais resistentes. Actualmente, estes factores negativos podem ser ultrapassados através da potenciação farmacocinética, com baixas doses de RTV, sendo excepção o nelfinavir[9]. A potenciação com RTV, ao reduzir o metabolismo de primeira passagem e a depuração sistémica pós-absorção do IP, aumenta a sua concentração plasmática e consequentemente a sua barreira genética. Permite simplificar o tratamento, reduzindo o número de tomas e comprimidos diários.
A dupla potenciação de IP, que consiste na utilização de dois IP simultaneamente potenciados por uma baixa dose de RTV, tem sido utilizada quando são escassas as alternativas a nível de INTR e INNTR ou quando existem resistências conhecidas na classe dos IP[10,11]. A ideia subjacente no último caso é a de que os altos níveis plasmáticos alcançados pelos dois IP consigam superar as resistências existentes e que cada um retenha actividade contra as variantes virais resistentes ao outro. A dupla potenciação de IP é hoje uma estratégia cada vez menos recomendada, dadas as complicadas interacções farmacocinéticas, a toxicidade acrescida e a possibilidade actual de utilizar novos IPs potenciados, associados a novas classes de fármacos.

Manter comprometida a *fitness* viral

As mutações do genoma do VIH1 que conferem resistência aos anti-retrovirais reduzem em geral a capacidade de replicação viral e têm, deste modo, um impacto negativo na *fitness* viral.
Muitos doentes em tratamento, com opções terapêuticas limitadas, mantêm, apesar da emergência de vírus resistentes e de cargas virais detectáveis, alguma supressão viral e contagens de células $TCD4^+$ estáveis ao longo do tempo. Em caso de não ser possível construir um esquema anti-retroviral mais potente e supressivo, o objectivo passa a ser dificultar a replicação viral e manter uma contagem de células $TCD4^+$ em valores que não impliquem um risco imediato de progressão da doença, até que surjam novos fármacos mais activos. É preciso não esquecer que a pressão selectiva continuada pode contudo ser suficiente para que se continuem a acumular mutações de resistência, que poderão comprometer cada vez mais um regime terapêutico futuro.
As mutações que classicamente mais condicionam a redução da *fitness* viral são as mutações M184V, L74V, K65R, D30N e I50L. Opta-se muitas vezes na prática clínica pela manutenção nos esquemas terapêuticos de alguns fármacos indutores destas resistências.
Pode ser ainda interessante tirar partido de interacções entre diferentes mutações induzidas por determinados fármacos. Verificou-se, por exemplo, que a mutação M184I/V, induzida essencialmente pela lamivudina e emtricitabina, aumentava a susceptibilidade aos análogos nucleosídeos da timidina e ao tenofovir e atrasava a emergência de TAMs. Existe ainda uma interacção importante entre as TAMs e a mutação K65R: o aparecimento desta última é incomum em doentes com prevalência alta de TAMs e os vírus com a mutação K65R mantêm-se susceptíveis à zidovudina. Estudos recentes sugerem que as variantes de VIH1 com múltiplas mutações conferindo resistência aos INTR parecem ser mais susceptíveis ao efavirenze e a outros INNTR do que o HIV1 selvagem[12]. O mesmo foi descrito relativamente a mutações que conferem resistência a IP[13]. Assim, a mutação N88S, que pode emergir durante o tratamento com nelfinavir e, em menor grau, com o indinavir, confere hipersusceptibilidade ao amprenavir. Também, a mutação I50L, que confere resistência ao atazanavir, pode induzir hipersusceptibilidade ao amprenavir e a outros IP. É prática comum o aproveitamento destes conhecimentos, ao incluir, por exemplo, a lamivudina num esquema de resgate que contenha tenofovir. Alguns estudos clínicos demonstraram já uma correlação entre a hipersusceptibilidade e uma resposta virológica melhorada, apesar de se desconhecer ainda toda a relevância clínica deste fenómeno[12,13].

Mega-terapêuticas anti-retrovirais

As mega-terapêuticas anti-retrovirais (*mega-HAART*) referem-se à estratégia de tratamento com cinco ou mais agentes, muitos deles reciclados de terapêuticas prévias e apesar da presença de resistência a muitos dos componentes individuais. A utilização de vários fármacos simultaneamente pode oferecer um benefício de supressão viral cumulativa. A ideia subjacente é a de que cada fármaco mantenha actividade contra alguns mutantes virais e que a soma destas acções individuais tenha potência suficiente para suprimir a replicação viral no seu todo. Infelizmente em muitos casos a toxicidade a longo prazo destes

esquemas terapêuticos supera o seu benefício.

Interrupção estruturada do tratamento anti-retroviral

A tentativa de reverter as mutações de resistência, ao retirar as pressões farmacológicas selectivas e promover a repopulação por vírus selvagens mais sensíveis em doentes com múltiplas falências e sem opções terapêuticas válidas, falha frequentemente em restaurar a eficácia anti-viral de um regime de resgate e é clinicamente perigosa. Verificou-se em muitos estudos que o vírus selvagem, com maior capacidade replicativa, conduzia a uma depleção importante da contagem de células $TCD4^+$ [14,15]. Dado o risco aumentado de progressão da doença, incluindo o aparecimento de infecções oportunistas, a interrupção estruturada do tratamento anti-retroviral não está recomendado na prática clínica.
A suspensão da terapêutica só pode ser considerada se o valor de $TCD4^+$ que levou à sua introdução estiver acima dos valores actualmente recomendados para início de tratamento.

Estratégias terapêuticas após falência de um primeiro regime com dois INTR e um IP

O teste de resistência é essencial para identificar quais os INTR e o IP, caso se opte pela manutenção desta classe, a incluir no próximo regime. Com a utilização actual de IP potenciados, os testes de resistência revelam em geral mutações de resistência apenas aos INTR de menor barreira genética, permitindo a manutenção de um IP no novo regime.
Outra opção é alterar ambos os INTR e substituir o IP por um INNTR, caso não exista resistência cruzada extensa entre os INTR. A baixa barreira genética natural dos INNTR não aconselha a sua utilização isolada com INTR em caso de alta resistência cruzada entre INTR, dado o alto risco de uma nova falência virológica.
Nesta situação, a melhor opção é a utilização de um novo IP potenciado, associado a um INNTR e a um ou dois INTR.

Estratégias terapêuticas após falência de um primeiro regime com dois INTR e um INNTR

Mais uma vez o teste de resistência aos anti-retrovirais serve de guia na escolha dos INTR que, neste caso, podem associar-se a um IP potenciado.

Estratégias terapêuticas após falência de um primeiro esquema com três INTR

Por terem uma actividade virológica sub-óptima, os regimes com três INTR não estão indicados como terapêutica de primeira linha. Poderão ser considerados ocasionalmente em circunstâncias muito particulares, estando de todo desaconselhados os esquemas que não contenham um análogo da timidina.
Em caso de falência de um destes esquemas, o número e o padrão de mutações no gene da transcriptase reversa indicarão o grau de resistência cruzada entre INTR, apontando a existência ou não de pelo menos dois INTR ainda activos.
Caso se verifique resistência cruzada limitada entre INTR, pode optar-se por um esquema que inclua dois novos INTR mais um IP potenciado ou um INNTR. Em caso de resistência cruzada importante entre INTR, a melhor opção é iniciar um esquema que contenha um IP potenciado mais um INNTR e um ou dois INTR.

Estratégias terapêuticas após falência de dois ou mais regimes

Apesar de não existirem estudos comparativos e aleatorizados que orientem a escolha de um tratamento após falência de dois ou mais regimes, é possível, mesmo assim, delinear linhas básicas orientadoras para o prescritor.
Alcançar virémia indetectável mantém-se como objectivo principal, mesmo para os doentes experientes nas três classes de fármacos anti-retrovirais. Para isso, é necessário associar a uma base de anti-retrovirais, escolhida através de um teste de resistência, pelo menos dois fármacos plenamente activos, sendo um deles quando possível pertencente a uma nova classe. Esta opção não deve ser tomada se a probabilidade de sucesso, através da combinação de uma nova classe com outros fármacos, for remota, sendo preferível nestes casos atrasar a mudança do tratamento até à disponibilização de novas opções farmacológicas. Para alguns doentes, com menos resistências cruzadas inter-classes, pode ainda ser possível a construção de um regime supressivo com os anti-retrovirais orais existentes.
Dados actuais suportam a combinação de um IP potenciado com um agente de uma nova classe, nomeadamente um inibidor da fusão. Os estudos TORO, RESIST e POWER verificaram que uma percentagem importante de doentes, experientes nas três classes de anti-retrovirais, mas *naïves* para enfuvirtida, tratados com um IP potenciado ainda activo, o inibidor da fusão e uma base optimizada de outros velhos anti-retrovirais, alcançaram virémias indetectáveis[16,17,18].
Com a actual disponibilização do ENF e do TPV e, num futuro próximo, do darunavir (TMC114), estes doentes experientes nas três classes, mas *naïves* para ENF, já têm boas perspectivas para manter níveis indetectáveis da carga viral.
No futuro, o desenvolvimento de outras classes terapêuticas, tais como os inibidores do co-receptor CCR5, os inibidores da maturação viral (PA-457) e os inibidores da integrase, irá disponibilizar novas combinações de fármacos plenamente activos para doentes com múltiplas falências e resistências anteriores.
As mega-terapêuticas anti-retrovirais, com vista à indetectibilidade da virémia, ou a manutenção de regimes parcialmente supressivos, utilizando preferencialmente fármacos que reduzam a *fitness* viral, podem ser utilizadas nos doentes, para os quais não é por enquanto possível identificar pelo menos dois fármacos activos. O objectivo principal no último caso é reduzir o mais possível a carga viral e manter a contagem de células $TCD4^+$ em valores aceitáveis.

/ Comentários e conclusão

Este ano comemora-se o 10º aniversário da terapêutica anti-retroviral de alta eficácia (*HAART*).
Transformou radicalmente, quase do dia para a noite, a vida dos doentes infectados por VIH e dos profissionais de saúde que

lhes prestavam cuidados. As monoterapias com zidovudina e as terapêuticas duplas com INTR não impediam por muito tempo a progressão da doença.
Em 1996 apareceram os primeiros IP, saquinavir, indinavir e ritonavir e no ano seguinte o primeiro INNTR, nevirapina, tendo ficado claro a necessidade de se utilizar uma combinação de um destes novos fármacos com dois dos INTR existentes na altura. A mortalidade dos doentes caiu em flecha e muitos, anteriormente incapacitados, conseguiram retomar uma vida activa. Pagavam contudo um alto preço pela sobrevivência. Eram obrigados a tomar dezenas de comprimidos por dia com restrições alimentares e muitos efeitos adversos. Tornaram-se evidentes novos problemas: a dificuldade em aderir a tratamentos tão complexos e mal tolerados, o consequente aparecimento de resistências e o reconhecimento da limitação imposta pela resistência cruzada entre fármacos da mesma classe.
São já 18 os anti-retrovirais disponíveis e habitualmente utilizados, e 4 as classes farmacológicas a que pertencem. Os regimes anti-retrovirais actuais são felizmente bem diferentes dos usados há dez anos. O aparecimento de novos fármacos mais potentes e menos tóxicos, as co-formulações e o aproveitamento dos conhecimentos entretanto adquiridos sobre interacções farmacocinéticas permitiram diversificar, potenciar e simplificar os tratamentos actuais, com melhoria consequente da adesão e da qualidade de vida. Vai ser possível em breve para alguns doentes tomar um único comprimido por dia. Tal facto seria inimaginável há poucos anos. Muitos doentes com experiência em múltiplos fármacos, alguns tendo passado pela experiência das monoterapias e duplas terapêuticas, podem agora ver novamente cair a carga viral até valores indetectáveis e mantê-la controlada. A utilização de novos fármacos, com menor ou nenhuma resistência cruzada, como são o tipranavir ou o darunavir (utilização ainda em ensaio) e a enfuvirtida, associados a uma base anti-retroviral optimizada, através de testes de resistência, podem fazer a diferença nestes doentes.

É possível que nos próximos 5 a 10 anos, com a previsível introdução no arsenal terapêutico de fármacos de diferentes classes, os actuais paradigmas do tratamento anti-retroviral sofram profundas alterações e as expressões "terapêuticas de resgate" e "mega-terapêuticas" caiam em desuso.

/ Bibliografia

1. Lampe F, Gatell J, Staszewski S, et al. Trends over time in initial virological failure on first HAART, 1996 to 2002: a joint cohort analysis of 4143 subjects [abstract]. In: Programs and abstracts of the 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; 2005.

2. Rinehart A, Lecocq P, Pattery T, et al. Evolution in the diversity of HIV1 resistance mutation patterns in >128000 clinical samples received for resistance analysis from 1998 to 2004 [abstract]. In: Programs and abstracts of the 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; 2005.

3. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. Lancet 1999; 353: 2195-2199.

4. Tural T, Ruiz L, Holtzer C et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS* 2002; 16: 209-218.

5. Youle M, Schlomo S, Clotet B et al. Concomitant use of an active boosted protease inhibitor with enfuvirtide in treatment-experienced, HIV-infected patients: recent data and consensus recommendations. *HIV Clin Trials* 2006. 7(2); 86-96.

6. America Medical Association. Treatment for adults with HIV infection. 2006 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. (Reprinted) JAMA 2006. 296(7); 827-842.

7. Schapiro J, Cahn P, Trottier B, et al. Effect of baseline genotype on response to tipranavir/ritonavir compared with standard-of-care comparator in treatment-experienced patients: the phase 3 RESIST-1 and -2 trials [abstract]. In: Programs and abstracts of the 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; 2005.

8. Katlama C, Berger D, Bellos N, et al. Efficacity of TMC114/r in 3-class experienced patients with limited treatment options: 24-week planned interim analysis of 2 96-week multinational dose-finding trials [abstract]. In: Programs and abstracts of the 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; 2005.

9. Moyle GJ, Back D. Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. *HIV Med* 2001; 2: 105-113.

10. Hammer SM, Vaida F, Bennett KK, et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure; ACTG Study Team. JAMA 2002; 288: 169-180.

11. Harris M, McNabb K, Harrigan R, et al. Dual boosted protease inhibitor regimens: preliminary results in rescue therapy [abstract]. In: Program and abstracts of 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; 2001.

12. Whitcomb JM, Huang W, Limoli K, et al. Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical phenotypic and genotypic correlates. *AIDS* 2002. 16(15): 41-47.

13. Schooley R, Haubrich R, Thompson M. et al. Effects of amprenavir hypersusceptibility on the response to APV/ritonavir-based therapy in ART-experienced adults selected by baseline susceptibility: (ESS40006) 24 weeks data [abstract]. In: Programs and abstracts of the 10th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; 2003.

14. Ghosn J, Wirden M, Ktorza N, et al. No benefit of a structured treatment interruption based on genotypic resistance in heavily pre-treated HIV-infected patients. *AIDS* 2005; 19: 1643-1647.

15. Benson C, Downey G, Havlir DV, et al. A 15-week treatment interruption does not improve the virologic response to multi-drug salvage therapy in treatment-experienced patients; 48-week results from ACTG A5086 [abstract]. In: Programs and abstracts of 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; 2004.

16. Miralles GD, DeMasi R. Virologic suppression of an active boosted PI regimen is significantly enhanced by the addition of a fusion inhibitor in treatment-experienced patients [abstract]. In: Programs and abstracts of the 42nd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 2004.

17. Hicks C. RESIST-1: a phase 3, randomized, controlled, open-label, multicenter trial comparing tipranavir/ritonavir to an optimized comparator protease inhibitor/r regimen in antiretroviral experienced patients: 24 weeks data [abstract]. In: Program and abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2004.

18. Hill A, Moyle G. Relative antiviral efficacy of TMC 114/r and tipranavir/r versus control PI in the POWER and RESIST trials [abstract]. In: Program and abstracts of the 12th Annual Conference of the British HIV Association; 2006.