

Estratégias de troca (*switch*) na terapia antirretroviral atual

Carlos Brites

Introdução

A terapia antirretroviral (TARV) vem apresentando avanços importantes nos últimos anos, com o acréscimo de novas drogas e classes que ampliaram de modo significativo nossas opções para tratamento da infecção pelo HIV-1. O guia do Department of Health and Human Services (DHHS), em sua última edição, enfatiza que, atualmente, devido a esses avanços, a maioria dos pacientes consegue atingir supressão virológica sustentada, e que necessidades individuais podem levar à troca dos esquemas ARV em uso, no sentido de atender às características de cada paciente.¹ A tabela 1 resume as principais razões que levam à substituição de um esquema ARV por outro mais adequado a um determinado paciente.

Entretanto, em qualquer troca existem riscos que podem comprometer a segurança e a eficácia do *switch*. A substituição de um esquema por outro contendo novos agentes pode estar associada à emergência de toxicidade pela nova droga introduzida. Além disso, em pacientes com histórico prévio de falhas, a resistência arquivada (mesmo que não seja aparente no teste de genotipagem) pode comprometer a eficácia do novo esquema, resultando em maior chance de falha. A troca para simplificação (usar esquema de drogas combinadas em pílula única) pode

Tabela 1 Razões para troca (*switch*) da terapia antirretroviral em pacientes com supressão virológica.

Simplificação do esquema antirretroviral, com redução do número de pílulas/tomadas, para facilitar a adesão
Melhorar a tolerabilidade e reduzir efeitos adversos de curto e longo prazos
Mudar necessidade de uso de líquidos ou alimentos com as medicações
Evitar administração parenteral
Eliminar ou minimizar interações indesejadas entre drogas
Adequar esquema à gestação ou ao planejamento de gravidez
Redução de custos

impossibilitar correções de doses, quando necessárias, dificultando a utilização do novo esquema. E, finalmente, a troca de esquemas pode induzir o paciente a erros na dispensação dos novos medicamentos ou de tomada, uma vez que ele está habituado à prescrição anterior. Muitas vezes, o próprio paciente se opõe à troca, alegando que está bem-adaptado ao tratamento atual, mesmo quando seu médico vê benefícios inequívocos na troca. Além disso, a troca pode encarecer o custo do tratamento, um resultado inverso ao esperado para o *switch* ideal.

Assim, existem princípios básicos que devem guiar qualquer tentativa de *switch*. São eles:²

- Manutenção da supressão viral;
- Histórico de tratamentos prévios;
- Documentação de resistência prévia possível ou provável, baseada na história do paciente;
- Probabilidade de adesão ao novo tratamento;
- Probabilidade de eventos adversos com a nova terapia e sua aceitação pelo paciente;
- Potenciais interações medicamentosas com o novo esquema; e
- Custo.

Questões a considerar antes de considerar o *switch*:

- A regra básica a ser seguida antes de fazer uma troca de medicamentos é a garantia de manutenção da supressão virológica. Torna-se de fundamental importância a revisão do histórico de tratamento do paciente, para a correta avaliação do risco de falha secundária a mutações de resistência acumuladas. Quando o paciente encontra-se em uso de seu primeiro esquema, sem nunca ter apresentado falha terapêutica, é muito mais simples efetuar a troca, pois as possibilidades de substituição de uma ou mais drogas antirretrovirais são variadas. Entretanto, quando o paciente tem histórico de uso de mono ou dupla terapia, ou falhas a esquemas prévios, deve-se evitar a troca, a menos que exista toxicidade aparente e incontornável com o esquema atual.
- Uma vez definida a troca, devemos considerar o momento mais adequado para sua execução.

Caso o paciente apresente quadro de toxicidade importante, deve-se fazer a troca imediatamente.

Entretanto, nos casos em que o paciente encontra-se estável, sem urgência na modificação do esquema em uso, a troca pode ser planejada, sem necessidade de mudança imediata. Nesses casos, deve-se garantir um tempo de carga viral indetectável superior a seis meses (quanto mais longo, melhor!), no sentido de reduzir o risco de rebote viral. A troca não deve ser feita nos momentos em que outras modificações terapêuticas estejam ocorrendo; por exemplo, durante o período de introdução/mudança de tratamentos para comorbidades. Uma vez efetuada a troca, deve-se monitorar precocemente a carga viral, de maneira a modificar o esquema rapidamente, caso ocorra falha virológica^{1,2}

- Um ponto importante a ser considerado é a posição do paciente com relação às mudanças em seu tratamento. É desejável que ele esteja de acordo com a mudança e convencido de que é a mais adequada ao seu momento atual. Deve-se enfatizar a necessidade de atenção para mudanças na posologia e a possibilidade de ocorrência de novos efeitos adversos, decorrentes da troca.

Tipos de *switch* possíveis, na atualidade

Tipicamente, observamos a troca de um antirretroviral específico como o procedimento mais comum. Esta troca pode se concentrar nos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)

A regra básica a ser seguida antes de fazer uma troca de medicamentos é a garantia de manutenção da supressão virológica

ou não análogos (ITRNN), ou incluir a substituição do inibidor da protease (IP). Os ITRNs mais antigos são habitualmente candidatos à troca, devido ao seu perfil de toxicidade ou à posologia pouco cômoda. A estavudina (d4T) e a didanosina são exemplos claros de drogas que perderam espaço no arsenal terapêutico atual, devido à toxicidade. Em menor escala, a observação é semelhante em relação à zidovudina (AZT), ao tenofovir (toxicidade renal) e ao abacavir (ABC), em consequência de sua associação com risco cardiovascular.

No caso dos ITRNN, as mudanças também ocorrem devido à toxicidade para o sistema nervoso central (SNC) (efavirenz) ou à comodidade posológica (nevirapina). Os IP podem ser trocados para redução ou eliminação do ritonavir (apenas atazanavir propicia esta opção), para simplificação da terapia (redução do número de tomadas diárias ou monoterapia com IP) ou troca para outra classe (habitualmente, ITRNN ou inibidores da integrase). Por vezes,

opta-se pela eliminação da terceira droga, com a utilização de esquemas baseados apenas em IP + lamivudina (3TC).²

Estudos recentes de *switch*

Troca de ITRNN ou IP/r por INI

O estudo STRATEGY-NNRTI incluiu pacientes estáveis, com carga viral indetectável por um mínimo de seis meses, em uso de ITRNN+TDF+FTC. Os pacientes foram randomizados para permanecerem com o esquema original ou mudarem para uma combinação de EVG+CBC+TDF+FTC (dose fixa combinada). No momento de entrada no estudo, 78% utilizavam EFV; 17%, NVP; 4%, RPV; e < 1%, ETR. Quase todos os incluídos no estudo (91%) usavam o primeiro esquema antirretroviral.³

Após 48 semanas, observou-se maior satisfação com a terapia nos pacientes que trocaram o esquema, e redução significativa dos sintomas relacionados ao SNC, como sonhos vívidos, insônia, ansiedade e tonturas. Todas as alterações foram estatisticamente significativas. Falha virológica ocorreu em três pacientes no grupo EVG, e em um paciente no grupo EFV. Não foi detectada resistência em nenhum caso. A figura 1 resume os achados do estudo.

No tocante aos distúrbios lipídicos, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, exceto para o colesterol HDL, que apresentou redução significativa no grupo que substituiu EFV por EVG.

O estudo SPIRAL avaliou os desfechos da troca de esquemas baseados em IP/r por raltegravir (RAL). Os pacientes estavam, em média, há 6,6 anos com carga viral indetectável, e foram randomizados para permanecerem em uso do esquema original ou trocarem o IP/r por RAL, 400 mg/2x dia. Após um ano de seguimento, não houve diferença entre os grupos no tocante à falha virológica (quatro falhas no grupo RAL, contra seis no grupo IP), embora o grupo que trocou para RAL não

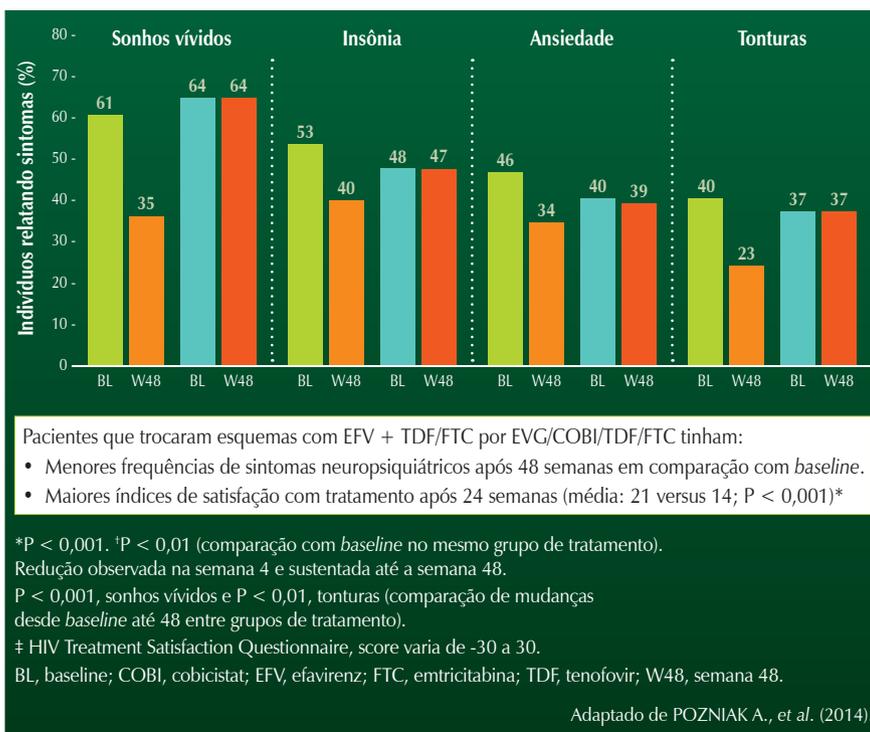


Figura 1 STRATEGY-NNRTI: desfechos em pacientes que trocaram esquemas antirretrovirais baseados em efavirenz.

tenha apresentado mutações de resistência, enquanto no grupo IP, três pacientes apresentaram mutações na protease e/ou transcriptase do HIV-1.⁴ Um subestudo (SPIRAL-LIP) avaliou o impacto da troca sobre a densidade mineral óssea, e concluiu que a troca para RAL foi associada à melhora na DMO em colo de fêmur e fêmur total (mas não em coluna lombar), enquanto o grupo que manteve uso do IP/r não apresentou modificação óssea significativa.⁵

Outro estudo (STARTMRK), realizado na mesma época, comparou a eficácia virológica da substituição de esquemas baseados em lopinavir/ritonavir (LPV/r) por RAL. Uma diferença significativa em relação ao SPIRAL era o tempo mínimo de carga viral indetectável requerido para entrada no estudo: apenas três meses. Os resultados após seis meses de seguimento mostraram desempenho inferior do esquema baseado em RAL, mas quando a comparação era feita apenas com pacientes que utilizavam o primeiro esquema com LPV/r, a diferença desaparecia, sugerindo que mutações acumuladas em falhas prévias comprometiam a eficácia da troca, além do curto tempo de carga viral indetectável. Este dado reforça a necessidade de avaliarmos cautelosamente os pacientes candidatos a *switch*, especialmente para esquemas com barreira genética baixa (como RAL+TDF+FTC).⁶

O estudo STRATEGY-PI seguiu o modelo do estudo com ITRNN: pacientes com supressão virológica superior a seis meses, em uso de esquemas baseados em IP/r foram randomizados para permanecerem em uso do esquema original ou trocarem para EVG+CBC+TDF+FC. A maioria (79%) dos pacientes utilizava o primeiro esquema ARV ao ser incluída no estudo. Os IPs previamente utilizados foram: ATV, 40%; DRV, 40%; LPV, 17%; FPV, 3%; SQV, < 1%. As taxas de interrupção devido a eventos adversos foram similares, com cinco casos no grupo de troca,

contra dois no grupo IP/r. A eficácia virológica após 48 semanas favorecia o grupo EVG (94%), em comparação com o grupo IP/r (87%). Observou-se redução significativa nas taxas de triglicérides no grupo que usou EVG, e nos níveis de colesterol total, triglicérides e HDL quando a comparação era feita apenas com os que mantiveram LPV/r como o IP inicial. Houve elevação nos níveis de HDL nos pacientes que utilizavam DRV/r.⁷

Mais recentemente, o estudo STRIVING foi desenhado para avaliar a troca de pacientes em diferentes esquemas ARV (baseados em IP/r, INI, ou ITRNN) para uma combinação fixa de dolutegravir (DGV)+ABC+3TC (esquema poupador de TDF).⁸ O estudo previa a randomização inicial dos pacientes para o grupo troca ou a manutenção do esquema em uso. Após seis meses, todos os pacientes passavam a utilizar a combinação de DTG+ABC+3TC. Os dados preliminares apresentados no *Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 2015* mostravam que, no momento basal, a distribuição dos pacientes de acordo com os esquemas antirretrovirais utilizados era:

IP	43%	42%	42%
ITRNN	31%	31%	31%
INI	26%	27%	26%
Espinha dorsal TDF/FTC	76%	79%	77%

INI, inibidores de integrase; IP, inibidor de protease; ITRNN, inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos; TDF/FTC, tenofovir/emtricitabina.

Os resultados após seis meses de tratamento são mostrados na figura 2.

Não foram detectadas falhas virológicas em participantes do estudo (ambos os braços). A interrupção de tratamento no grupo DTG se deu, basicamente, devido a eventos adversos de leve intensidade. Foi detectada uma taxa significativamente maior de satisfação com o tratamento no grupo que usou DTG. As alterações nos

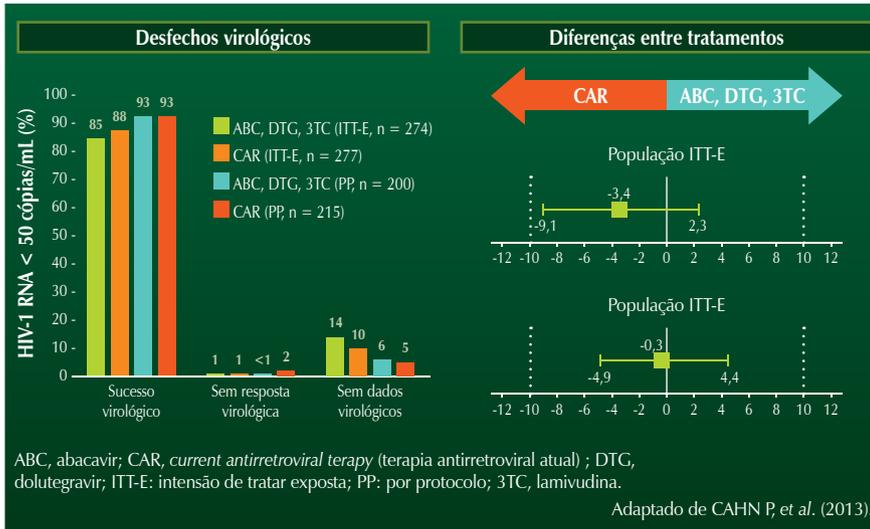


Figura 2 Desfechos na semana 24 (Snapshot): populações ITT-E e PP.

níveis séricos de lípidos foram idênticas nos dois braços do estudo, mas observou-se uma leve elevação nos níveis de creatinina sérica nos pacientes que usaram DTG. Esta alteração foi observada no início do tratamento e manteve-se estável até a avaliação, ao final de seis meses.⁸

Além desses estudos, existem vários protocolos clínicos em andamento, abordando a troca de esquemas variados por

INI. Em sua maioria, são estudos de iniciativa de investigadores, financiados pelas companhias farmacêuticas. As tabelas 2, 3 e 4 resumem esses dados.

Um pequeno estudo (n = 16) que avaliou o impacto da troca de esquema ARV por terapia dupla com RAL+MRV mostrou a ocorrência de redução da relação CD4/CD8 e elevação nos sinais de ativação imune (células CD8), associados a uma redução na proporção de monócitos clássicos, consequente ao aumento na proporção de monócitos pró-inflamatórios. Estes dados correlacionaram-se negativamente com a carga viral, mostrando que esta troca provavelmente levou à pequena perda no controle da carga viral plasmática, induzindo perfil pró-inflamatório.⁹

Outro estudo (ROCnRAL ANRS-157) com pequeno tamanho amostral (n = 44) avaliou a troca do esquema em uso para RAL+MRV, em pacientes com supressão viral. Novamente, observou-se que esta troca falhava em manter a supressão virológica. Um dado interessante deste estudo é que os autores não conseguiram identificar fatores preditivos de falha entre

Tabela 2 Estudos em andamento, com *switch* para dolutegravir.

Desfecho	TARV	Switch para	Patrocinador
Segurança/eficácia	3TC+ABC+NVP	DTG+3TC+ABC+DfC	EII-França
Segurança/eficácia	TARV estável	DTG	EII-Holanda
Segurança/eficácia	IP/r	DTG	EII-Reino Unido
Segurança/eficácia	TARV estável	DTG/RPV	ViiV
DEXA	TARV estável	DTG/RPV	ViiV
Envelhecimento	TARV estável	DTG	EII-EUA
Segurança/eficácia	TARV estável	DTG/MRV	EII-EUA
DMO	IP (baixa DMO)	DTG	EII-Espanha
Segurança/eficácia	EFV	DTG	EII-Reino Unido
Segurança/eficácia	TARV estável	DTG/COBI/DRV	EII-EUA
Segurança/eficácia	TARV estável	DTG/3TC/ABC/DfC	ViiV
ANRS 167	TARV estável	DTG/3TC	EII-França

ABC, abacavir; COBI, cobicistat; DfC, dose fixa combinada; DMO, densidade mineral óssea; DRV, darunavir; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; IP, inibidor de protease; IP/r, inibidor de protease/ritonavir; MRV, maraviroque; NVP, nevirapina; RPV, rilpivirina; TARV, terapia antirretroviral; 3TC, lamivudina; EII, estudos de iniciativa do investigador.

Tabela 3 Estudos de *switch* para raltegravir em andamento.

Desfecho	TARV	Troca por	Patrocinador
Neuroimagem	EFV	RAL	EII-EUA
Lípides em mulheres	IP	RAL	EII-EUA
HCV/fibrose	IP	RAL	EII-Canadá
Inflamação	LPV/R	RAL	EII-Bélgica
Segurança/eficácia	TARV	RAL	EII-EUA
Reatividade plaquetária	TARV	RAL	EII-Holanda
DMO, mulheres	TDF+FTC+ATV/r	ATV/r+RAL	EII-Itália
Segurança/eficácia	TARV	RAL	EII-Canadá

ATV/r, atazanavir/ritonavir; DMO, densidade mineral óssea; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabina; HCV, vírus da hepatite C; IP, inibidor de protease; LPV/r, lopinavir/ritonavir; RAL, raltegravir; TARV, terapia antirretroviral; TDF, tenofovir; EII, estudos de iniciativa do investigador.

Tabela 4 Estudos de *switch* para elvitegravir, em andamento.

Desfecho	TARV	Troca por	Patrocinador
Neuroimagem	3TC+ABC+NVP	DTG+3TC+ABC+DfC	EII-França
Distúrbios do sono	TARV estável	DTG	EII-Holanda
Sono e cognição	IP/r	DTG	EII-Reino Unido
Segurança/eficácia	TARV estável	DTG+MVC	EII-EUA

ABC, abacavir; DfC, dose fixa combinada; DTG, dolutegravir; IP/r, inibidor de protease/ritonavir; MRV, maraviroque; NVP, nevirapina; TARV, terapia antirretroviral; 3TC, lamivudina; EII, estudos de iniciativa do investigador.

os participantes, mesmo quando foram utilizados métodos sofisticados, como sequenciamento ultraprofundo (*ultra-deep sequencing*) da integrase e do envelope viral.¹⁰

A troca de IP/r por RAL também foi avaliada em mulheres, como estratégia para reduzir o acúmulo de gordura visceral em pacientes com adiposidade central. Após 24 meses, observou-se impacto favorável nos níveis de lípides séricos, e após 48h uma redução de 6,4% no tecido adiposo visceral, mas sem atingir significância estatística.¹¹

Estudos de troca para rilpivirina ou etravirina

Os ITRNN mais recentes (etravirina – ETV, e rilpivirina – RPV) habitualmente apresentam menor número de efeitos colaterais que os de primeira geração, além

Os ITRNN mais recentes (ETV e RPV) habitualmente apresentam menor número de efeitos colaterais que os de primeira geração

de perfil metabólico mais favorável que EFV ou IP. Em 2015, Gzaignes *et al.* publicaram os resultados de um estudo retrospectivo que avaliou a troca de TARV em pacientes com falhas a esquemas anteriores, mas indetectáveis durante o tratamento atual. Os pacientes (n = 281) substituíram o esquema em uso pela combinação de RPV+TDF+FTC. Após 12 meses, 59% dos pacientes mantinham sucesso virológico, taxa que elevou para 72% após esse período. Os autores concluíram que *switch* de pacientes com supressão virológica estável para esquemas baseados em RPV somente deve ser cogitado naqueles sem falhas a esquemas prévios e sem evidências de mutações de resistência aos ITRN e ITRNN.¹²

Outro estudo retrospectivo, conduzido na França, avaliou a troca de esquemas ARV variados para uma combinação de RPV+TDF+FTC (dose fixa combinada).

Todos os 304 pacientes incluídos tinham supressão virológica estável. Destes, 116 foram selecionados para troca de esquemas devido à toxicidade (principalmente relacionada ao EFV, em 59 pacientes); enquanto em 224 casos buscou-se simplificação da terapia. Após 12 meses da troca, 93,4% dos pacientes permaneciam com carga viral indetectável, sem alterações significativas na contagem de células CD4. Foi observada melhora dos níveis séricos de lípidos e da tolerabilidade em 29,9% dos pacientes. Entretanto, foi detectada redução significativa na taxa de filtração glomerular (-11 mL/min). O estudo concluiu pela eficácia deste tipo de *switch*, com melhora da tolerabilidade.¹³

A troca para esquemas baseados em ETV foi avaliada em estudo da Swiss HIV Cohort. Pacientes em uso de estatinas foram selecionados para trocar IP/r ou EFV por ETV, caso apresentassem níveis de LDL elevados. Dos 31 pacientes envolvidos neste estudo, 68% utilizavam ETV e 32%, IP/r. Após interrupção das estatinas em uso (quatro semanas), a substituição dos ARV era efetuada. Dentre os 27 pacientes submetidos ao *switch*, os níveis séricos de marcadores de risco cardiovascular (sI-CAM e MCP1/CCL2) foram significativamente reduzidos, com elevação de CCL5/RANTES. As conclusões do estudo indicam que substituição de IP/r ou EFV por ETV é uma estratégia viável para evitar a utilização de estatinas.¹⁴

Switch de IP/r e estudos de simplificação

Embora d4T e AZT sejam ARV em desuso, ainda existe um contingente significativo de crianças utilizando esquemas baseados nestes ITRN de primeira geração. Um estudo recente, conduzido por Saez-Llorens *et al.*, avaliou a troca de AZT ou d4T por TDF em 98 crianças de 2 a 16 anos de idade. Após 24 e 48 semanas, não foi observada diferença significativa

entre as taxas de supressão virológica para os grupos avaliados.¹⁵

Outro estudo voltado para a troca de drogas da espinha dorsal do esquema também foi publicado em 2015. Pacientes em uso de AZT+3TC ou TDF+FTC foram randomizados para permanecer usando o esquema original ou substituírem a espinha dorsal por ABC+3TC. Foram avaliados marcadores inflamatórios e citocinas. Após um ano, a troca foi considerada bem-sucedida na manutenção da supressão virológica e dos níveis de CD4, mas pacientes em uso de AZT apresentaram elevação significativa nos níveis de adiponectina, colesterol total e creatinina. A troca para ABC+3TC foi considerada eficaz e segura.¹⁶

A troca de IP por drogas da mesma classe ou de classes diferentes também é uma estratégia frequente de *switch*, seja para simplificar a TARV, seja para reduzir efeitos adversos destas drogas. A troca de LPV/r por outro IP tem sido recorrente nestes estudos. O ATAGLU, por exemplo, avaliou os efeitos da substituição do LPV/r, em pacientes com supressão virológica estável por ATV/r ou ATV. Após um ano de seguimento, observou-se redução significativa dos níveis séricos de glicose e insulina, de colesterol e triglicérides, sem afetar o ganho de CD4 e a supressão virológica.¹⁷ No estudo OLE, optou-se pela simplificação da TARV, com retirada da terceira droga, mantendo apenas LPV/r+ 3TC. Não houve alterações nas taxas de sucesso virológico após um ano.¹⁸

No estudo AtLaS, a simplificação foi efetuada em pacientes utilizando esquemas combinados com base em ATV/r, em estratégia semelhante à do OLE, na qual foi retirada a terceira droga e mantido o ATV/r+3TC. Após 144 semanas, observou-se manutenção da eficácia virológica, elevação dos níveis de colesterol, da taxa de filtração glomerular e da DMO da coluna lombar, com redução da gordura central. Os autores ressaltam a necessidade de

mais testes com esta estratégia, devido aos potenciais benefícios.¹⁹

Atazanavir é o único dos IP em uso na atualidade que permite a eliminação do ritonavir como reforço. Dois estudos avaliaram a eficácia da estratégia de utilização do ATV sem reforço de ritonavir e seu impacto sobre os principais parâmetros metabólicos. O estudo LAREY avaliou a segurança e eficácia da retirada da terceira droga em pacientes utilizando esquema triplo, baseado em ATV sem reforço de RTV. Os pacientes eram mantidos com ATV/3TC ou ATV/FTC. Após um ano, não ocorreu perda da supressão virológica, atestando a segurança da troca.²⁰ O segundo estudo, da coorte EuroSIDA, avaliou pacientes que utilizavam IP/r e que tiveram seus esquemas modificados para ATV/ABC/3TC. Após um ano, não houve aumento nas taxas de falha virológica ou no surgimento de eventos adversos novos. Os autores sugerem que este tipo de *switch* pode ser utilizado com segurança, principalmente em pacientes com longo tempo de estabilidade terapêutica.²¹

Finalmente, o estudo SWITCHART avaliou retrospectivamente 246 pacientes submetidos à troca de medicação devido à toxicidade, ou para simplificação. Os participantes foram divididos em três grupos: troca para monoterapia com IP/r, troca para IP/r + MRV ou troca para 2 ITRN+1 ITRNN. Toxicidade renal ou do SNC e diarreia foram as causas mais frequentes de troca, devido a problemas de tolerabilidade. Os problemas de toxicidade foram completamente resolvidos em 66% dos pacientes, e parcialmente em 22% deles. Apenas 12% não apresentaram melhoras. Monoterapia com IP/r (principalmente DRV/r) e dupla terapia foram os esquemas mais frequentemente utilizados na substituição do esquema original. A conclusão do estudo foi que a troca resolve a maior parte das toxicidades da TARV, em curto prazo.

Conclusões

A troca dos esquemas antirretrovirais em uso pode ser uma estratégia de simplificação da TARV, melhorando a adesão, e, em alguns casos, reduzindo a ocorrência de eventos adversos secundários a drogas específicas. Uma vez que o arsenal terapêutico atual é bastante diversificado, esta troca pode ser efetuada com segurança, sem risco de perda da eficácia virológica. A adequada seleção do paciente com indicação de troca e dos medicamentos que podem ser substituídos é fundamental para o sucesso desta estratégia. Deve-se observar o princípio básico de preservar a supressão virológica como requisito essencial para uma troca bem-sucedida.

Referências

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Disponível em <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acesso em 10/12/2015.
2. Revisão.
3. Mills A, Garner W, Pozniak A, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks in a Randomized, Open-Label, Phase IIIb Non-Inferiority Trial of Adults with HIV Switching to Co-Formulated Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir DF versus Continuation of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor with Emtricitabine and Tenofovir DF. *Patent*. 2015;8:359-71.
4. Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. SPIRAL Study Group. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS*. 2010;24:1697-707. SPIRAL-LIP – Curran AE et al. CROI 2011. Abstract 845.
5. Eron JJ, Young B, Cooper DA, et al. SWITCHMRK 1 and 2 investigators. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*. 2010;375:396-407.
6. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:581-9.

7. Trottier B, Lake J, Logue K, *et al.* Switching to Abacavir, Dolutegravir, Lamivudine (ABC, DTG, 3TC) from a PI, INI or NNRTI Based Regimen Maintains HIV Suppression. 55 ICAAC, San Diego, CA, 2015.
8. Campillo-Gimenez L, Assoumou L, Valantin MA, *et al.* ROCnRAL ANRS 157 Study Group. Switch to maraviroc/raltegravir dual therapy leads to an unfavorable immune profile with low-level HIV viremia. AIDS. 2015;29:853-6.
9. Soulié C, Assoumou L, Darty M, *et al.* ROCnRAL ANRS-157 Study Group. Virological factors associated with outcome of dual maraviroc/raltegravir therapy (ANRS-157 trial). J Antimicrob Chemother. 2015;70:3339-44.
10. Lake JE, McComsey GA, Hulgan T, *et al.* Switch to Raltegravir from protease inhibitor or nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor does not reduce visceral fat in human immunodeficiency virus-infected women with central adiposity. Open Forum Infect Dis. 2015;2:ofv059. doi: 10.1093/ofid/ofv059. eCollection 2015 Apr.
11. Gzaignies S, Resche-Rigon M, Gatey C, *et al.* Efficacy and safety of a switch to rilpivirine-based regimens in treatment-experienced HIV-1-infected patients: a cohort study. Antivir Ther. 2015 Nov 13.
12. Cazanave C, Reigadas S, Mazubert C, *et al.* Switch to Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir Single-Tablet Regimen of Human Immunodeficiency Virus-1 RNA-Suppressed Patients. Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales CO3 Aquitaine Cohort, 2012-2014. Open Forum Infect Dis. 2015;2:ofv018.
13. Ciaffi L, Cavassini M, Genne D, *et al.* Swiss HIV Cohort Study. Switch to etravirine for HIV-positive patients receiving statin treatment: a prospective study. Eur J Clin Invest. 2015;45:720-30.
14. Saez-Llorens X, Castaño E, Rathore M, *et al.* A randomized, open-label study of the safety and efficacy of switching stavudine or zidovudine to tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1-infected children with virologic suppression. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:376-82.
15. Fantauzzi A, Florida M, Falasca F, *et al.* Backbone switch to abacavir/lamivudine fixed-dose combination: implications for antiretroviral therapy optimization. New Microbiol. 2015;38:531-40.
16. d'Ettoire G, Ceccarelli G, Zaccarelli M, *et al.* Impact of switching from lopinavir/ritonavir to boosted and un-boosted atazanavir on glucose metabolism: ATAZANAVIR & GLUCOSE METABOLISM (ATAGLU) study. Int J STD AIDS. 2015;pii:0956462415590724.
17. Arribas JR, Girard PM, Landman R, *et al.* OLE/RIS-EST13 Study Group. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2015;15:785-92.
18. Mondini A, Fabbiani M, Ciccarelli N, *et al.* Efficacy and safety of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients with virological suppression: 144 week follow-up of the AtLaS pilot study. J Antimicrob Chemother. 2015;70:1843-9.
19. Carbone A, Galli L, Bigoloni A, *et al.* Unboosted atazanavir with lamivudine/emtricitabine for patients with long-lasting virological suppression. J Int AIDS Soc. 2014;17:19811.
20. Wohl DA, Bhatti L, Small CB, *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. 2015. doi: 10.1111/hiv.12281.
21. Carrero-Gras A, Antela A, Muñoz-Rodríguez J, *et al.* Nuke-sparing regimens as a main simplification strategy and high level of toxicity resolution after antiretroviral switch: the SWITCHART Study. J Int AIDS Soc. 2014;17:19819.