

Valutazione del *turn over* dei farmaci antiretrovirali in particolare da IP a NNRTI



Sergio Sabbatani*, Raffaella Cesari#, Emanuela Pipitone°, Francesco Chiodo*

ABSTRACT

Objective: To determine the turnover for each antiretroviral drugs present in TP's of patients under care for HIV infection, with a special focus on PI's and NNRTI's.

Design/Methods: We have carried out a retrospective analysis with the aim of evaluating the turnover of each drug in the 3-year period 1998-2000. Using a specifically designed software, it was possible to determine the changes in TP for each single patient. We then calculated a different weighted percentage for each drug on the basis of the time interval from the drug entry to its exclusion from the TP: the shorter the interval, the greater the assigned weight. Finally we carried out a cluster analysis in order to obtain homogeneous groups of molecules showing the same degree of therapy switches. We established that a higher average score corresponds to a higher therapy switch rate.

Results: Zidovudine/Lamivudine combination, Indinavir, Lamivudine, Nevirapine and Nelfinavir are the drugs with the lowest turnover. On the other hand, Saquinavir, Didanosine, Zidavudine, and Stavudine show the highest turnover.

Conclusion: The introduction of NNRTI's with the associated switch from PI's (Saquinavir, Nelfinavir) and the Zidavudine/Lamivudine combination enables a simplification of the treatment. This practice appeared to be a good choice in the 3-year period under consideration. The adoption of these therapeutic solutions reduce the turnover, consequently giving more stability to TP's.

Farmaeconomia e percorsi terapeutici 2003; 4 (1): 5-10

INTRODUZIONE

I pazienti sottoposti a TARV sono in genere trattati con un regime terapeutico costituito da 3 o 4 farmaci. C'è un largo accordo nel ritenere farmaci costanti quelli appartenenti alla categoria dei nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa (N.R.I.). È altrimenti soggetta a discussioni e controversie la scelta del terzo e del quarto farmaco. Dal 1995 l'introduzione degli inibitori della proteasi (I.P.) accanto agli N.R.I. ha migliorato significativamente la prognosi dei pazienti con infezione da HIV (1, 2, 3), ma negli ultimi anni i livelli di tossicità metabolica e cardiovascolare, determinati da questa categoria di farmaci, ha sollevato dubbi e perplessità sull'utilizzo costante e nel lungo periodo di queste molecole (4, 5, 6, 7). Inoltre la complessità di assunzione, per il notevole numero di compresse da ingerire, refratte nella giornata in 2 o 3 somministrazioni, ha finito per incidere sull'aderenza dei pazienti alle terapie.

Da quando nell'armamentario terapeutico sono stati introdotti, routinariamente,

nevirapina ed efavirenz, appartenenti alla classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (N.N.R.T.I.) la prospettiva per la scelta terapeutica si è arricchita di una nuova ed importante possibilità (7, 8, 9, 10). Infatti questi farmaci, possono essere somministrati una sola volta al giorno, grazie alla lunga emivita, in numero inferiore di compresse e non presentano quegli effetti collaterali (dislipidemie, aumento dei trigliceridi, lipodistrofia) osservati nel medio-lungo periodo tra i pazienti curati con I.P. (12, 13, 4). Peraltro anche gli N.N.R.T.I. non sono esenti da problemi (epatotossità, reazioni allergiche), in genere presentati da una porzione limitata di pazienti trattati con nevirapina (15, 16, 17, 18) o da sintomi neurologici: incubi, ansia, agitazione (19), epatotossicità (20) ed aumento di volume del seno (21) per una porzione limitata di pazienti in cura con efavirenz. Questi effetti indesiderati però si determinano nel breve periodo, costringendo alla sospensione del farmaco nelle situazioni più gravi, mentre nelle altre possono venire superate dal paziente, consentendo la prosecuzione della terapia.

* Unità Operativa di Malattie Infettive Policlinico S. Orsola-Malpighi – Bologna

Farmacia Ospedale Maggiore – Bologna

° Osservatorio Epidemiologico Bolognese

Nel management della terapia l'altro costo dei farmaci antiretrovirali è un aspetto non trascurabile (22, 23, 24), considerando l'evidenza che i trattamenti sono di lungo periodo e per ora l'orientamento generale è quello di proseguirli per tutta la vita. Nevirapina è tra questi farmaci quello più economico (25) ma anche il costo di efavirenz, rispetto ad alcuni altri farmaci antiretrovirali, appare moderatamente conveniente.

A partire da queste considerazioni un'analisi retrospettiva per valutare l'evoluzione dei trattamenti terapeutici negli ultimi anni, in particolare per quello che è considerato comunemente il III o il IV farmaco, assume un interessante significato. E' noto infatti che oggi si punta sempre più di frequente a strategie di semplificazione terapeutica, mediante quello che viene definito lo *switch* da farmaci I.P. a N.N.R.T.I. (26, 27, 28, 29). In questa strategia di *switch* le cause che portano ad un cambiamento del farmaco, in alcune occasioni sono diverse e parimenti importanti, in quanto sia una scarsa aderenza alla terapia (30), sia la comparsa di alterazioni metaboliche sia la

lipodistrofia, con le conseguenti turbe dell'assetto psico-fisico (self-image), possono essere presenti ed influire, contemporaneamente, nella nuova scelta.

In questa fase della storia dei trattamenti curativi dei pazienti con infezione da HIV (31) ci pare interessante valutare retrospettivamente, l'evoluzione della TARV, per individuare nella realtà di una casistica complessa il diverso peso che le terapie con farmaci con IP e con N.N.R.T.I. hanno assunto.

Scopo del presente studio è stabilire i trends di utilizzo dei farmaci antiretrovirali con particolare riferimento alla categoria degli I.P. e N.N.R.T.I. valutando anche i loro T.O. in un arco di tempo di tre anni, ovvero da quando è stata possibile una scelta alternativa.

METODIE MATERIALI

Utilizzando le informazioni acquisite in una banca dati costituita mediante un programma software predisposto ad hoc, nel 1997, per meglio controllare l'erogazione dei farmaci antiretrovirali, per ogni paziente in cura presso l'ambulatorio ed il reparto di degenza dell'unità operativa di malattie infettive, è stato possibile individuare, i farmaci introdotti nel piano terapeutico (P.T.) dal 1998 al 2000. Più in particolare si è potuto stabilire ogni cambio terapia (parziale o totale), il periodo di inizio assunzione e dell'eventuale interruzione. Va specificato che i farmaci vengono ritirati, mensilmente o bimensilmente, dai pazienti presso il nostro ambulatorio in base al P.T., su richiesta prescrittiva del medico dell'ambulatorio. In caso di variazioni del piano, per uno o più farmaci, il paziente è invitato, nell'evenienza possedesse rimanenze e a restituirle. In tale modo è possibile stabilire, su base individuale, il quantitativo di farmaci erogati ed avere sempre sotto controllo il numero di pazienti che assumono i diversi prodotti.

L'analisi del turn over (T.O.) dei farmaci erogati è stata effettuato mediante la seguente metodologia. Si sono considerati, per ogni farmaco assunto da ciascun paziente, l'anno e il mese d'introduzione in terapia (convenzionalmente il 15 di ogni mese) ed, eventualmente, quando è stato interrotto. Ogni anno è stato diviso in trimestri, per ogni trimestre si sono individuate le terapie con il nuovo farmaco (= ingresso) e gli abbandoni di uno o più farmaci nell'ambito di una terapia già iniziata; in caso contrario il paziente continuava la cura fino al I trimestre dell'anno successivo, questi pazienti venivano classificati in quanto *reduci* e considerati per l'anno successivo in quanto *tali*. Non conoscendo i pazienti arruolati all'inizio del triennio, in quanto non era possibile discrimi-

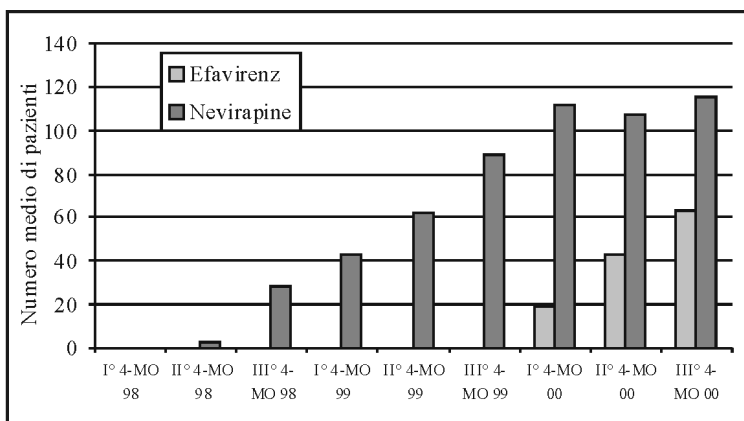


Figura 1
Trend e numero medio di pazienti trattati con farmaci NNRTI nei tre anni di studio.

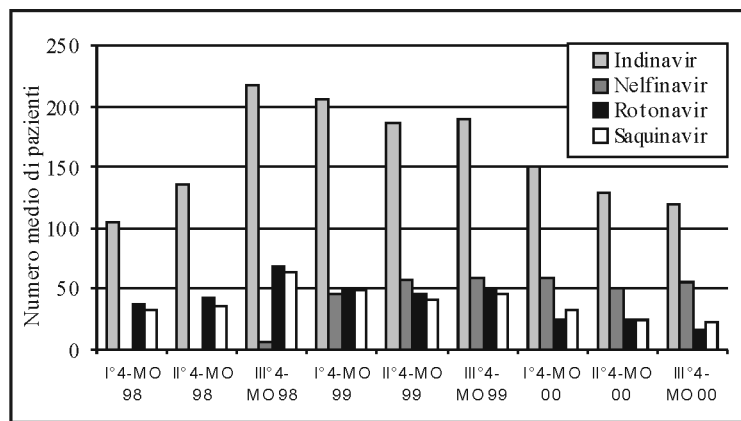


Figura 2
Trend e numero medio di pazienti trattati con farmaci PI nei tre anni di studio

nare tra chi era stato arruolato dal I gennaio 1998, da chi era già in terapia, con una determinata molecola al 31 dicembre del 1997, si è deciso di fare partire l'analisi dal 1 aprile 1998, considerando solo i pazienti con arruolamento certo (ingresso) nel I trimestre del '98.

L'end point è stato fissato al 31/12/2000. A partire dalla percentuale di pazienti che hanno abbandonato o cambiato ciascun farmaco in ogni trimestre, si è calcolato un peso diverso a seconda del tempo trascorso dall'ingresso e dall'eventuale uscita: più breve era questo intervallo, maggiore era il peso assegnato. Si sono quindi sommati i pesi di ciascuna combinazione ingresso/uscita, ottenendo un punteggio unico per ogni trimestre e per ogni paziente. Per ogni farmaco si è calcolato il numero di pazienti totale ed il punteggio totale, è stato suddiviso per trimestre. Infine si è applicata l'analisi multivariata "cluster analysis" con il fine di ottenere gruppi omogenei di molecole accomunate dallo stesso "grado" di cambi terapie: più alto è il punteggio medio, più alto è il tasso di cambio terapie. Mediante questo metodo è stato possibile stabilire tre livelli (valutazione qualitativa) di T.O.: basso, medio ed alto. La casistica è costituita da circa 650 pazienti. Un'analisi dei piani terapeutici (P.T.) dalla nostra casistica effettuata nel 2000, ha dimostrato che il 10% della casistica era sottoposto a terapia con 2 farmaci (in genere NRI), circa l'82% a tre farmaci ed una cifra prossima all'8% ad una terapia con 4 farmaci (dati non pubblicati).

RISULTATI

Nella figura 1 è presentato l'andamento numerico dei pazienti che hanno utilizzato i 2 farmaci N.N.R.T.I. nel triennio in esame, la media è mensile e la valutazione è quadrimestrale. Sono compresi tutti i pazienti anche quelli che hanno dovuto abbandonare la cura rapidamente, nevirapina è entrato nell'uso corrente nell'estate del 1998, efavirenz nel I quadrimestre del 2000.

Nella figura 2 sono presentati i pazienti che hanno utilizzato nei loro P.T. 1 o più farmaci I.P., la media è mensile e la valutazione è quadrimestrale. Sono compresi tutti i pazienti, anche quelli che li hanno dovuto abbandonare rapidamente. Il farmaco più utilizzato in tutto il periodo è indinavir.

Nella figura 3 sono presentati i pazienti che hanno utilizzato nei loro P.T. 1 o più dei 6 farmaci NRI e/o l'associazione zidovudina/lamivudina. Il farmaco che è stato utilizzato nel maggior numero di pazienti è stavudina, seguito, a ruota, da lamivudina, mentre è in progressiva crescita, dal I quadrimestre dal '99

(fase in cui è stato introdotto in commercio), l'associazione zidovudina+lamivudina.

La tabella 1 consente di stabilire in ciascun anno del periodo esaminato, per i diversi farmaci, qual è stato il loro T.O. Ricordiamo che nell'ambito di ogni livello il test adottato non consente l'individuazione di differenze quantitative.

DISCUSSIONE

L'introduzione di nevirapina, in uso corrente in Italia nell'estate del 1998 e di efavirenz disponibile, routinariamente, dal primo semestre del 2000, dopo essere stati utilizzati con successo in protocolli sperimentali (8, 10) ha dischiuso un'interessante prospettiva terapeutica. Come si può osservare nella figura 1 nevirapina ha avuto inizialmente qualche difficoltà; efavirenz è partito meglio, probabilmente si è giovato del già sperimentato largo utilizzo del primo farmaco. Due farmaci I.P. (saquinavir e ritonavir) sono stati progressivamente abbandonati, andando incontro al maggior numero di switch rispetto ad indinavir, che risultava nel 1998 largamente utilizzato nella nostra casistica come terzo farmaco, anche se dal I quadrimestre '99, lentamente, è sceso il numero di pazienti che lo utilizzano.

In questa categoria nel finavir, dal 1999, presenta una quota costante di utilizzo, non alta (poco più di 50 pazienti), ma con basso T.O. come è illustrato nella tabella.

Lo switch di terapia da I.P. verso N.N.R.T.I. è stata da noi praticata in termini via via crescenti dal 1998, anno d'introduzione di

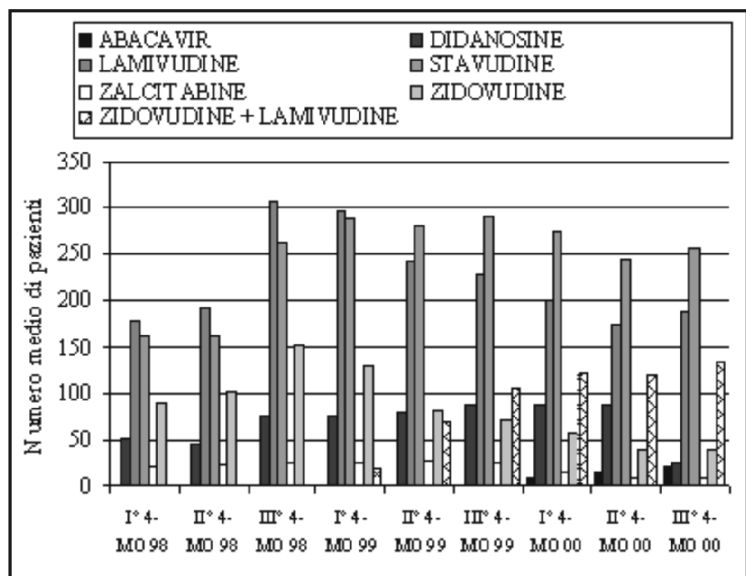


Figura 3

Trend e numero medio di pazienti trattati con farmaci NRTI nei tre anni di studio.

nevirapina, ed è proseguito, rinforzandosi, nel 2000 quando, con l'introduzione di efavirenz le opzioni, anche all'interno di questa classe, sono aumentate. Questo incremento è collegato al fatto che il fortunato largo utilizzo di I.P. negli anni precedenti aveva finito per far insorgere, in molti pazienti, effetti collaterali di medio-lungo periodo.

Ridurre il rischio cardio-vascolare conseguente alle dislipidemie ed alle ipertrigliceridemie – noi abbiamo osservato tre casi d'infarto miocardico in pazienti trattati con IP (32), ma anche altri A.A. hanno riportato casi simili (31, 33, 34, 35, 36, 37, 38), costituisce un accettabile motivo quando se ne vede una necessità dimostrata, per lo switch verso gli N.N.R.T.I.

Migliorare la compliance dei pazienti e tentare di arrestare o di migliorare (se è possibile) i quadri lipodistrofici da I.P. sono ulteriori importanti motivi per adottare questi farmaci, visto anche l'efficacia sovrapponibile, dimostrata in studi di coorte consolidati (39, 40, 41).

Sicuramente anche gli N.N.R.T.I. (nevirapina ed efavirenz) non sono esenti da problematiche collegate alla loro tossicità. Viene infatti raccomandato un follow up clinico e laboratoristico, specialmente nelle fasi iniziali dopo l'introduzione del farmaco, che consenta la sua sospensione quando i livelli di epatotossicità raggiungono soglie critiche. Ricordiamo che per nevirapina il mancato monitoraggio delle transaminasi ha portato alcuni pazienti all'esito infausto (41, 42, 18). Anche i rasch allergici vanno sorvegliati e se si dimostrano particolarmente vistosi i farmaci vanno sospesi. Alcuni A.A. hanno dimostrato una prevenzione dell'esantema allergico, correlato a nevirapina, mediante l'utilizzo iniziale di steroidi (43). Per quanto riguarda le problematiche connesse alle turbe neurologiche correlate ad efavirenz sono stati riportate in diversi studi e rappresentano una quota modesta, ma costante di interruzione della terapia (44, 45). Lo switch da un farmaco P.I. ad efavirenz non ha dimostrato un'evidente cor-

rezione delle turbe metaboliche, inoltre, la lipodistrofia non è dimostrato che si risolve sostituendo un I.P. con questo farmaco (46).

Infine nella nostra casistica il T.O. dei farmaci N.N.R.T.I., dopo la loro introduzione nei P.T., è stato scarso, tenendo presente anche che i problemi collegati all'intolleranza si verificano nelle fasi iniziali, quando il farmaco viene inserito nel P.T. Altrimenti l'utilizzo dei I.P., nel triennio considerato, è stato in progressiva riduzione, sia per il numero dei pazienti trattati, sia per l'elevato T.O. Per indinavir il discorso è diverso in quanto il T.O. si è rilevato moderato, però dal 1998 al 2000 progressivamente si è ridotto il numero dei pazienti in terapia con questo farmaco.

Per quanto riguarda l'analisi del T.O. dei farmaci NRI, questi dimostrano, specificatamente per quelli più utilizzati, una relativa costanza del pool complessivo di utilizzo con basso T.O.

Per zidovudina nel 1998-1999 il T.O. è stato alto, ed è collegato alla comparsa sul mercato dell'associazione zidovudina/lamivudina. Questa associazione farmaceutica ha contribuito molto alla semplificazione della terapia, aumentando, l'aderenza dei pazienti alle cure (47).

CONCLUSIONI

Nel futuro il percorso indicato verso la semplificazione, per migliorare l'aderenza alle cure, associato ad un modesto rischio di effetti collaterali sul medio lungo periodo, favorirà soluzioni terapeutiche che garantiranno il conseguimento di questi obiettivi. La necessità di migliorare la qualità di vita di questi pazienti, che grazie a questi farmaci oggi si possono sempre più considerare "cronici", richiede terapie semplificate ed accettabili (48, 49). Inoltre l'alto costo di queste cure ci dovrebbe indirizzare verso scelte che tengano in debito conto questo aspetto, molto importante, nella gestione della sanità pubblica (22, 23, 24).

1998 I livello	1999 I livello	2000 I livello
Zid./Lam., Ind., Lam., Zalc., Saq., Nelf., Nev.	Zid./Lam., Ind., Lam., Efav., Did., Nelf., Nev., Abac.	Zid./Lam., Ind., Lam., Zalc., Zid., Efav., Nelf., Nev., Abac.
II livello	II livello	II livello
Riton., Stav.	Zid.	Saq., Riton., Stav.
III livello	III livello	III livello
Zid., Did.	Zalc., Saq., Riton., Stav.	Did.

Tabella 1
TO dei diversi farmaci nel triennio

Riteniamo molto importante che il medico pratico acquisisca una cultura ove l'opzione economicamente più interessante venga tenuta in debito conto, cioè non per ridurre la disponibilità di scelte, ma per arricchirla di una "nuo-

va visione" che sappia vedere, strategicamente, oltre il singolo caso. In tal modo il medico pratico, che si occupa in prima persona dei pazienti, potrà riappropriarsi, per quel che gli compete, del "governo clinico della sanità".

BIBLIOGRAFIA

1. Carpenter C.C.J., Cooper D.A., Fischl M. et al., Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA, Panel JAMA 2000, 283-381.
2. Hammer S.M., Squires K.E., Hughes M.D. et al., A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. N Eng J Med 1997, 337: 725-733.
3. Gulick R.M., Mellors J.W., Havlir D., Eron J.J., Gonzalez C., Mc Mahon D. et al., Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. N Eng J Med 1997; 337; 734-9.
4. Tebas P., Powderly W.G., Claxton S., et al., Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. AIDS 2000; 14; F63-F67.
5. Leitz G., Robinson P., The development of lipodystrophy on a protease inhibitor-sparing highly active antiretroviral therapy regimen. AIDS 2000; 14: 468-469.
6. Carr A., Samaras K., Chisholm D.J., et al., Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance. Lancet 1998; 351: 1881-1883.
7. Carr A., Samaras K., Burton S., et al., A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998; 12: F51-F58.
8. Montaner J.S.G., Reiss P., Cooper D., Vella S., et al., For the INCAS Study Group: Long-term follow-up of patients treated with Nevirapine (NVR) based combination therapy within the INCAS trial. 12th World AIDS Conference, Geneva, 1998. Abstract 12.308.
9. Murphy R., Katlama C., Tohnson V. et al., The Atlantic Study. A randomized, open-label trial comparing two protease inhibitors (P.I.), sparing antiretroviral strategies versus a standard P.I.: containing regimen, 48 week data 39th ICAAC, San Francisco, 1999. Abstract LB-22.
10. Staszewski S., Morales-Ramirez J., Tashima K.T. et al., Efavirenz plus Zidovudine and Lamivudine, Efavirenz plus Indinavir and Indinavir plus Zidovudine and Lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. The N. Engl. Jour. Med. 1999, 341, 1865-1874.
11. Clumeck N., Choosing the best initial therapy for HIV-1 infection. The N Engl Jour Med, 1999, 341, 1925-26.
12. Depairon M., Clessex S., Sudre P., et al., for the Swiss HIV cohort study. Premature atherosclerosis in HIV infected individuals focus on protease inhibitor therapy. AIDS 2001, 15: 329-334.
13. Carr A., Samaras K., Thorisdottir A., Kaufmann G., Chisholm D.J., Cooper D.A., Diagnosis, prediction and natural course of HIV protease inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidemia and diabetes mellitus. Lancet 1999, 353: 2893-2899.
14. Papanizos V.A., Kyriakis K.P., Botsis C., Papastamopoulos V. Hadjivassilion M., Stavrianeas M.G., Protease inhibitor therapy-associated lipodystrophy, hypertriglyceridaemia and diabetes mellitus. AIDS 2000, 7: 903-905.
15. Barner A., Myers M., Nevirapine and rashes. Lancet 1998, 351: 1133.
16. Warren K., Boxwell D., Kim M., Drolet B., Nevirapine associated Stevens-Johnson syndrome (letter). Lancet 1998, 351-567.
17. Martinez E., et al., 2nd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. Toronto, 2000. Poster P66.
18. MMWR., Serious adverse events attributed to Nevirapine regimens for post-exposure prophylaxis after HIV exposure worldwide, 1997, 2000, 49 nos. 51 & 52, 2001.
19. Sustiva (R) (efavirenz capsules) Prescribing Information. Du Pont Pharmaceuticals.
20. Reisler R., Liou S., Sevoss J., Robbins G., Theodore D., Murphy R., Chung R., Incidence of hepatotoxicity and mortality in 21 adult antiretroviral treatment trials (ABS43). 1st IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment. Buenos Aires 2001.
21. Mercié P., Viallard J.F., Thiébaud F., Faure I., Rispal P., Leng. B., Pellegrin J.L., Efavirenz-associated breast hypertrophy in HIV-infected patients. AIDS 2001; 15, 126-129.
22. Moore R.D., Bartlett J.G., Combination antiretroviral in HIV infection. An economic perspective. Pharmacoeconomics 1996; 10(2) 109-113.

23. Bruno R., Sacchi P., Patruno S.F.A. et al., HAART (zidovudina, lamivudina, indinavir): analisi dei costi in una popolazione di pazienti HIV positivi con conta linfocitaria CD4+ <200/mmc. *Pharmacoeconomics. Italian Research Articles* 1999; 1(1): 35-41.
24. Anis A.H., Guh D., Hogg R.S. et al., The cost effectiveness of antiretroviral regimens for the treatment of HIV/AIDS. *Pharmacoeconomics* 2000, 18 (4): 393-404.
25. Biddle A.K., Simpson K.N., Modeling the use of the triple combination therapy in five Countries: Nevirapine, Zidovudine and Didanosine. *Value in Health* 2000, 3; 186-201.
26. Polo R., Verdejo J., Martinez S., et al., Contribution of NRTIS combinations on lipodystrophy and impact of therapy switching. 1st International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. San Diego, 1999, Abstract O67.
27. Martinez E., Conget I., Lozano L., et al., Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999; 13: 805-810.
28. Moyle G., Baldwin C., Switching from a PI-based to a PI-sparing regimen for management of metabolic or clinical fat redistribution. *AIDS Reader* 2000; 10: 479-485.
29. Barrero P., Soriano U., Blanco F. et al., Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under longterm successful triple combination therapy. *AIDS* 2000; 14: 807-812.
30. Knobel H., Carmona A., Gran S., Pedro-Botet J., Diez A., Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Arch. Intern. Med.* 1998, 158-153.
31. Altice F. L., Friedland G.H., The Era of adherence to HIV therapy. *Ann. Intern. Med.* 1998, 6; 503-505.
32. Sabbatani S., Pavesi P.C., Myocardial infarction in an HIV-infected man receiving protease inhibitors, treated by coronary artery angioplasty (in press).
33. Henry K., Mechroe H., Huebsch J. et al., Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998, 351 (9112): 1328.
34. Sullivan P.S., Dworkin M.S., Jones J.L., Hooper W.C., Epidemiology of thrombosis in HIV-infected individuals. *AIDS* 2000, 14: 321-324.
35. Vittecoy D., Escout L., Monsuezz J.J., Vascular complication associated with the use of HIV protease inhibitors (letter). *Lancet* 1998, 351-1359.
36. Koppel K., Bratt G., Rajs J., Sudden cardiac death in a patients on 2 years of highly active antiretroviral treatment, a case report *AIDS* 1999: 1993-1994.
37. Klein D., Hurley L., Sidney S., Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease among HIV positive patients? Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, February 1999 (abstract 657).
38. Jütte A., Schwenk A., Franzen C. et al., Increasing morbidity from myocardial infarction during HIV protease inhibitors treatment? *AIDS* 1999, 13: 1796-1797.
39. Montaner J.S.G., Reiss P., Cooper D., Vella S. et al., For the INCAS study group. Long-term follow-up of patients treated with nevirapine (NVP) based combination therapy within the INCAS trial 12th World AIDS Conference, Geneva, 1998, Abstract 12368.
40. Pollard R., Factors predictive of durable HIV suppression in randomized double blind trial with nevirapine (NVP), zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC) in treatment-naïve (ARV-n) patients with advanced AIDS. 7th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, San Francisco 2000. Abstract 517.
41. The role of Nevirapine in HIV. Therapy third edition 2001. Boehringer Ingelheim.
42. Pollard R.B., Robinson P., Dransfield K., Safety profile of nevirapine, a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Clin Ther* 1998; 20: 1071-1092.
43. Barreiro P., Soriano V., Casas E., Estrada V., Téllez M.J. et al., Prevention of nevirapine-associated exanthema using slow dose escalation and or corticosteroids, *AIDS* 2000, 14: 2153-2157.
44. Blanch J., Martinez e., Rousaud A., Blanco J.L., Gareia-Viejo M.A. et al., Preliminary data of a prospective study on neuropsychiatric side effects after initiation of Efavirenz. *J. AIDS* 2001, 27: 336-343.
45. Efavirenz US Prescribing Information (february 2000).
46. Martinez E., Garcia-Viejo M.A., Blanco J.L., Bianchi L., Buira E., Conget I., Casamitjana R., Mallolas J., Gatell J.M., Impact of switching from Human Immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1266-1273.
47. Eron J.J., Yetzer E.S., Ruane P.J., Becker S., Sawyer G.A. et al., Efficacy, safety, and adherence with a twice-daily combination lamivudine/zidovudine tablet formulation, plus a protease inhibitor, in HIV infection. *AIDS* 2000, 6; 671-681.
48. Wu W.A., Quality of life assessment comes of age in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000, 14: 1449-1451.
49. Holzemer W.L., Corless I.B., Nokes K.M., Turner J.G., Brown M.A. et al., Predictors of self-reported adherence in persons living with HIV disease. *AIDS patient care and STDs* 1999, 13: 185-197.