

Mosqueda Gómez, Juan Luis¹
 Mata Marín, José Antonio²
 Navarro Álvarez, Samuel³
 Torres Rodríguez, David⁴
 García Alcalá, María Carmen⁵
 Reyes Fuentes, Luis Felipe⁶
 Olivares Arzuaga, Nesty⁶

Análisis interino del estudio MexHIV, sus hallazgos renales

Interim analysis of the MexHIV study, its renal findings

Fecha de aceptación: enero 2021

Resumen

ANTECEDENTES. El aumento de la esperanza de vida resultante de una terapia antirretroviral (TAR) eficaz para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) -1 se asocia con un aumento de comorbilidades, incluida la alteración de la función renal.

MATERIAL Y MÉTODO. El estudio MexHIV del mundo real tiene como objetivo evaluar la durabilidad del tratamiento antirretroviral en pacientes mexicanos con VIH-1 tratados con regímenes que contienen etanolato de DRV (Darunavir) en dosis de 800 mg una vez al día, potenciado con Cobicistat. Los pacientes elegibles podían tener o no experiencia previa con TAR y podrían encontrarse suprimidos virológicamente o en falla. Este estudio describe los resultados sociodemográficos y parámetros renales, incluyendo la creatinina sérica (SCr) y la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) determinadas al inicio del estudio y en la visita 1 (3 meses). El análisis observacional de los parámetros renales se centró en los pacientes con mediciones de SCr y eGFR pareados disponibles. La seguridad se evaluó a lo largo de todo el estudio.

RESULTADOS. 164 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, 157 fueron incluidos en este análisis interino (32 en el análisis de parámetros renales). La mayoría de los pacientes (84.1 %) eran de sexo masculino y la edad media fue de 40.6 ± 10.4 años. El nivel medio de la SCr aumentó de 0.86 ± 0.1 mg/dL (valor inicial) a 0.89 ± 0.1 mg/dL (visita 1). La eGFR media se mantuvo dentro de parámetros normales siendo de 111.8 ± 30.9 ml/min (valor inicial) y 101.1 ± 19.2 ml/min (visita 1). No se reportaron eventos adversos (EA) graves.

CONCLUSIONES. Los hallazgos apoyan las guías clínicas nacionales y mundiales que recomiendan regímenes que contienen etanolato de DRV potenciado con Cobicistat como una opción de tratamiento sólida para los pacientes con VIH-1.

Palabras clave: *VIH, Darunavir, Cobicistat, daño renal, seguridad, mundo real.*

Abstract

BACKGROUND. The ultimate goal of treatment in patients with HIV is reduce the viral load to a minimum and increase the CD4 cells in order to achieve the undetectability. Increased life expectancy resulting from effective antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus (HIV)-1 is now associated with increased comorbidities, including renal function alteration with some antiretroviral therapies.

MATERIAL AND METHOD. The real-world MexHIV study aims to assess the durability of treatment with boosted Darunavir (DRV) ethanolate 800 mg in Mexican HIV-1 patients. Eligible patients were treatment-naïve or treatment-experienced (virologically suppressed or failing). This interim analysis describes sociodemographic and renal findings of those patients treated with Cobicistat-boosted DRV ethanolate-containing regimens. Sociodemographic and renal findings, including serum creatinine (SCr) and estimated glomerular filtration rate (eGFR), were assessed at baseline and visit 1 (3 months). Analysis of renal parameters focused on patients with available paired SCr and eGFR measurements. Safety was assessed throughout the study.

RESULTS. Of 164 patients who met the study inclusion criteria, 157 were included in this interim analysis (32 in the renal parameter analysis). The majority of patients (84.1%) were male and mean±SD age was 40.6 ± 10.4 years. Mean±SD SCr level increased from 0.86 ± 0.16 mg/dL (baseline) to 0.89 ± 0.16 mg/dL (visit 1). Mean±SD eGFR decreased from 111.8 ± 30.9 mL/min (baseline) to 101.1 ± 19.2 mL/min (visit 1). No serious AEs were reported.

CONCLUSIONS. Findings support clinical guidelines recommending cobicistat-boosted DRV ethanolate-containing regimens as a strong treatment option for patients with HIV-1.

Keywords: *HIV, Darunavir, Cobicistat, renal failure, safety, real-world.*

¹ CAPASITS León Guanajuato

² Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza

³ Hospital General de Tijuana

⁴ CAPASITS Morelia

⁵ Centro Médico ISSEMyM Toluca

⁶ Janssen-Cilag S.A. de C.V.

Correspondencia: Dra. Nesty Olivares Arzuaga
 Janssen-Cilag S.A. de C.V. Boulevard Adolfo Ruiz Cortines #3720,
 Torre 1 Piso 3, Col. Jardines del Pedregal, CP. 010900. Alcaldía
 Álvaro Obregón, Ciudad de México, México.
 Dirección electrónica: nolivar2@ITS.JNJ.com

Introducción

Para los pacientes con infección por VIH-1, la duración de la TAR es un determinante clave del éxito del tratamiento; las guías mexicanas de tratamiento sugieren que etanolato de DRV a dosis de 800 mg una vez al día puede ser una opción terapéutica desde primera línea, aunque su recomendación más fuerte es en segunda línea de tratamiento.¹ El estudio MexHIV es una investigación del mundo real en curso en México que tiene como objetivo evaluar la durabilidad del TAR en pacientes con un régimen que contiene etanolato de darunavir potenciado desde el inicio de tratamiento hasta el primer cambio de esquema en condiciones de la vida real. Estudios previos han demostrado que los regímenes TAR con mejores perfiles de eficacia, seguridad, tolerabilidad y una dosificación más conveniente están asociados con una mayor durabilidad de la terapia.² Otro objetivo del estudio MexHIV es describir las razones del cambio del TAR que contiene etanolato de darunavir 800 mg diarios potenciado, así como la proporción de pacientes por cada uno de los siguientes motivos de cambio: fracaso virológico con o sin mutaciones emergentes asociadas con resistencia, comorbilidades, eventos adversos, simplificación del régimen y otros (embarazo, retiro del tratamiento e interacciones medicamentosas).

El aumento de la esperanza de vida como resultado del TAR eficaz para controlar el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)-1 se asocia con un aumento de las comorbilidades, como diabetes, hipertensión y enfermedad renal crónica (ERC) en esta población de pacientes.³ Además de los factores de riesgo comunes de la ERC que incluyen diabetes, hipertensión y ser de sexo femenino, la alta carga viral y el bajo recuento de células CD4+ son factores de riesgo adicionales en pacientes con VIH-1.³ El riesgo de ERC en pacientes con VIH-1 generalmente disminuye con el TAR³; sin embargo, pueden ocurrir cambios en la función renal relacionada con algunas terapias. Se han asociado con la aparición y progresión de la ERC la terapia con atazanavir, lopinavir y fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF).⁴⁻¹² Atazanavir se ha asociado con nefritis intersticial^{5,6} y cálculos renales,^{7,8} lopinavir más ritonavir se han asociado con cálculos renales y lesión renal aguda⁹⁻¹¹ y TDF puede provocar ERC.¹² La evidencia de algunos estudios sugiere que los parámetros que determinen la función renal como la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) pueden mejorar como consecuencia del cambio de terapia hacia DRV en pacientes previamente tratados con atazanavir o lopinavir.¹³

Los datos sugieren que el potenciador farmacocinético cobicistat puede aumentar los niveles de creatinina sérica (SCr), dando como resultado reducciones correspondientes en la eGFR; sin embargo, la GFR real no se ve afectada.¹⁴ Similar a esta observación, en otro estudio clínico de fase 3, los pacientes tratados con DRV potenciado con cobicistat experimentaron un aumento de la SCr desde la semana 2, la cual permaneció estable durante las 48 semanas de tratamiento sin afectación directa de la GFR real.¹⁴

Teniendo en cuenta la relevancia de los datos demográficos recolectados como parte del estudio MexHIV y el interés en el impacto del uso de cobicistat en la función renal, se realizó un análisis interino para describir las características sociodemográficas de los pacientes tratados con

regímenes que contienen etanolato de DRV potenciado con cobicistat y la función renal (incluida la SCr y la eGFR) en pacientes tratados con estos regímenes que tenían datos de laboratorio disponibles.

Material y método

Diseño del estudio y población

Este es un estudio multicéntrico, prospectivo, observacional, no intervencional, de 12 meses realizado según la práctica clínica local. La selección del tratamiento y el manejo clínico del paciente se realizaron a criterio del investigador y/o del médico tratante de acuerdo con la práctica clínica local estándar. Se impulsó a los nueve centros de estudio participantes a incluir a pacientes de forma consecutiva en función de la asistencia a consultas periódicas, con el fin de minimizar el sesgo en la selección de pacientes.

Los criterios de inclusión clave incluyeron sexo masculino o femenino, edad ≥ 18 y ≤ 70 años en la visita inicial, elegibilidad para recibir los tratamientos del estudio y diagnóstico positivo de VIH-1 con uno de los siguientes antecedentes: pacientes con diagnóstico reciente de VIH positivo, que a criterio del investigador, pueden recibir un esquema que incluye etanolato de DRV a dosis de 800 mg al día potenciado más TDF + emtricitabina o abacavir + lamivudina (Grupo I); pacientes que a criterio del investigador requieran un cambio de TAR, a otro régimen que incluya tratamiento con etanolato de DRV a dosis de 800 mg al día potenciado más TDF + emtricitabina o abacavir + lamivudina y con una medición de laboratorio del ARN del VIH-1 < 50 copias/ml en los últimos 6 meses (Grupo II); o pacientes en terapia de rescate después del fracaso virológico de otro TAR, que incluye tratamiento con etanolato de DRV a dosis de 800 mg al día potenciado más TDF + emtricitabina o abacavir + lamivudina (Grupo III).

Los criterios de exclusión incluyeron evidencia de enfermedad grave (recuento de células CD4+ < 200 células/ μ l) en la visita inicial, tratamiento para cualquier infección oportunista dentro de los 30 días anteriores a la visita inicial, historial de abuso de sustancias que podría afectar los resultados del estudio, pacientes que reciben un régimen que contiene DRV potenciado a dosis de 600 mg dos veces al día, pacientes que hayan recibido previamente tratamiento con DRV potenciado a dosis de 800 mg una vez al día, pacientes embarazadas o en período de lactancia, pacientes que hayan participado en otros estudios clínicos en los 30 días previos al reclutamiento y pacientes que a criterio del investigador no puedan cumplir con los requisitos del protocolo por cualquier motivo.

Los datos se obtuvieron de los registros médicos de los pacientes y de las evaluaciones de estudios en curso. Este análisis interino se centra en los pacientes enrolados que utilizan cobicistat como agente potenciador para un régimen que contiene etanolato de darunavir 800mg una vez al día.

Análisis

Los datos recopilados al inicio y en la visita 1 (a los 3 meses) se informan en este análisis interino. Las evaluaciones iniciales incluyeron la revisión del historial médico,

exploración física, estado actual de la enfermedad, TAR, otras terapias relevantes anteriores y actuales, datos sociodemográficos y parámetros de laboratorio que incluyen SCr y eGFR (la eGFR se calculó utilizando el enfoque de Colaboración sobre Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica [CKD-EPI]¹⁵).

Las evaluaciones médicas y de laboratorio, incluyendo los cambios en la SCr y la eGFR, se realizaron cada 3 meses con base en los recursos institucionales disponibles y la práctica clínica actual. La ERC se definió con base en la categoría 3 de la eGFR (eGFR 30-59 ml/min/1.73 m²) durante ≥ 3 meses.¹⁶ La insuficiencia renal se definió como eGFR < 15 ml/min/1.73 m². El apego al tratamiento informado por el paciente se evaluó en cada visita posterior al inicio y se definió como ≥ 90 % de la medicación tomada según lo prescrito en la semana anterior. La seguridad se evalúa durante todo el estudio; la relación de eventos adversos (EA) con el régimen del estudio se basó en el juicio clínico del investigador.

Análisis estadístico

El análisis actual informa los datos iniciales del paciente, el apego al tratamiento y los EA para todos los pacientes tratados con un régimen que contiene etanolato de DRV potenciado con cobicistat. La descripción de los parámetros renales de laboratorio se centra en el subconjunto de pacientes con mediciones de SCr y eGFR pareados disponibles al inicio y en la visita 1. No se realizó una determinación formal del tamaño de la muestra para este análisis interino. Los datos se presentan de forma descriptiva (media, mediana, intervalo y desviación estándar [DS] según corresponda) y no se realizaron pruebas estadísticas.

Resultados

Pacientes

Un total de 164 pacientes recibieron un régimen de TAR que contiene etanolato de DRV potenciado con cobicistat. De estos, 157 pacientes fueron incluidos en este análisis interino; de los demás pacientes, 2 estaban mal categorizados y 5 fueron excluidos porque los datos de sus parámetros renales de laboratorio indicaban un posible deterioro renal al inicio del estudio, lo cual no pudo ser reconfirmado con los investigadores. Sólo 32 pacientes fueron incluidos en el análisis descriptivo de los parámetros renales ya que estos fueron los únicos pacientes con información pareada disponible de los resultados de laboratorio renal.

Las características sociodemográficas y clínicas iniciales se resumen en la Cuadro 1. La mayoría de los pacientes eran del sexo masculino (84.1 %) y la edad media fue de 40.6 ± 10.4 (\pm DS) años. El tiempo medio entre el diagnóstico del VIH y el ingreso al estudio fue de 96.2 ± 76.7 (\pm DS) meses. El mayor número de pacientes habían sido tratados previamente con un solo régimen de TAR (47.1 %); el 14.7 % de los pacientes no tenían antecedentes de TAR. Las frecuencias de fumadores actuales y de consumo de alcohol fueron generalmente bajas, 14.7 % y 12.1 % respectivamente. Al inicio, 3 (1.9 %) de los pacientes tenían diabetes mellitus e hipertensión y uno (0.6 %) tenía gota (Cuadro Suplementario S1). Ningún paciente estaba tomando diuréticos concomitantes (Cuadro Suplementario S2).

Hallazgos renales

Un total de 32 pacientes tenían datos de SCr y eGFR pareados y disponibles al inicio y en la visita 1. Los niveles de SCr se resumen en la Gráfica 1A. El nivel medio de SCr aumentó de 0.86 ± 0.1 (\pm DS) mg/dL al inicio y en la visita 1 (3 meses) a 0.89 ± 0.1 (\pm DS) mg/dL. Los datos de eGFR se resumen en la Gráfica 1B. La media de la eGFR disminuyó de 111.8 ± 30.9 (\pm DS) ml/min al inicio y en la visita 1 (3 meses) a 101.1 ± 19.2 ml/min (\pm DS).

Adherencia

Un total de 146 pacientes alcanzaron el criterio de adherencia al tratamiento definido por el protocolo. La adherencia al tratamiento medio de toda la muestra fue del 99.6 % ± 1.48 (\pm DS).

Seguridad

Se notificaron un total de 12 EA no graves en 11 pacientes. Los EA más comunes fueron los relacionados con la piel y náuseas/vómitos; cada uno se informó para 2 pacientes. Un paciente refirió fiebre y dolor en el hombro derecho. Los siguientes EA fueron reportados por 1 paciente en cada caso: diarrea, gastritis, esguince, neumonía intersticial, erupción cutánea y gastroenteritis viral. No se reportaron EA graves.

Discusión

Los datos interinos resultantes del estudio del mundo real MexHIV revelaron que entre los pacientes mexicanos con VIH-1 y tratados con un régimen que contiene etanolato de DRV potenciado con cobicistat 800 mg diarios, la mayoría eran del sexo masculino, el tiempo promedio entre el diagnóstico de VIH-1 y el estudio fue de aproximadamente 8 años, casi la mitad había sido tratado con un solo régimen previo de TAR, y pocos tenían una comorbilidad o estaban tomando medicamentos concomitantes al inicio del estudio. Este análisis interino mostró que solo 32 pacientes de 157 tenían datos disponibles y pareados de SCr y eGFR, lo que puede explicarse por las diferencias institucionales, las prácticas clínicas locales y los criterios de los investigadores en los nueve sitios del estudio. El nivel medio de SCr aumentó desde el valor inicial durante 3 meses, mientras que la eGFR media disminuyó (ambos parámetros se mantuvieron dentro de los límites normales [SCr ≤ 1 mg/dL y eGFR ≥ 90 ml/min/1.73 m²]).

Aunque la SCr aumentó desde el inicio del estudio hasta la visita 1, la media se mantuvo dentro de los límites normales y el incremento fue < 0.1 mg/dL. Datos previos sugieren que los efectos del etanolato de DRV sobre la función renal pueden ocurrir a partir del potenciador. Es decir, cobicistat puede afectar la eGFR, probablemente a través de la inhibición del transportador del medicamento que altera la secreción tubular proximal de creatinina, pero no afecta la GFR real.¹⁷ En pacientes con VIH-1 y deterioro renal moderado en terapia con etanolato de DRV coadministrado con ritonavir, el análisis farmacocinético poblacional reveló que la farmacocinética de DRV no se modificó significativamente.¹⁸

Cuadro 1.
Características sociodemográficas y clínicas iniciales

Característica	n	Resultado
Edad, a, media \pm DE (intervalo)	157	40.6 \pm 10.4 (18-67)
Sexo, n (%) Femenino Masculino	157	24 (15.3) 132 (84.1)
Ocupación, n (%) Ama de casa Estudiante Empleado Desempleado	157	7 (4.5) 3 (1.9) 116 (73.9) 31 (19.8)
Estado marital, n (%) Casado Divorciado Viudo Soltero Nulo	157	43 (27.4) 16 (10.2) 5 (3.2) 92 (58.6) 1 (0.6)
Educación, n (%) Ninguna Primaria Secundaria Preparatoria Universidad Posgrado Nulo	157	5 (3.2) 20 (12.7) 40 (25.5) 42 (26.8) 46 (29.3) 3 (1.9) 1 (0.6)
Peso, kg, media \pm DS	154	73.2 \pm 14.4
Altura, m, media \pm DS	156	1.7 \pm 0.1
BMI, kg/m ² , media \pm DE	151	25.7 \pm 4.8
Presión arterial, mmHg, media \pm DE Sistólica Diastólica	154	113.4 \pm 14.3 71.4 \pm 10.5
Temperatura corporal, °C, media \pm DE	108	36.3 \pm 0.4
Condición de tabaquismo, n (%) Actual Anterior	157	23 (14.7) 14 (8.9)
Consumo de alcohol, n (%)	157	19 (12.1)
Uso de drogas, n (%) Cocaína Cocaína inhalada Marihuana Marihuana/cocaína Metanfetamina	157	8 (5.1) 3 (1.9) 1 (0.6) 2 (1.3) 1 (0.6) 1 (0.6)
Tiempo desde el diagnóstico de VIH, meses, media \pm DE (intervalo)	157	96.2 \pm 76.7 (0.5-302.8)
Número de regímenes antirretrovirales previos, n (%) 0 1 2 3 \geq 4	157	23 (14.7) 74 (47.1) 41 (26.1) 9 (5.7) 10 (6.4)

BMI: índice de masa corporal; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; DE: desviación estándar

Materiales complementarios

Cuadro S1 complementaria.

Enfermedades concomitantes al inicio del estudio

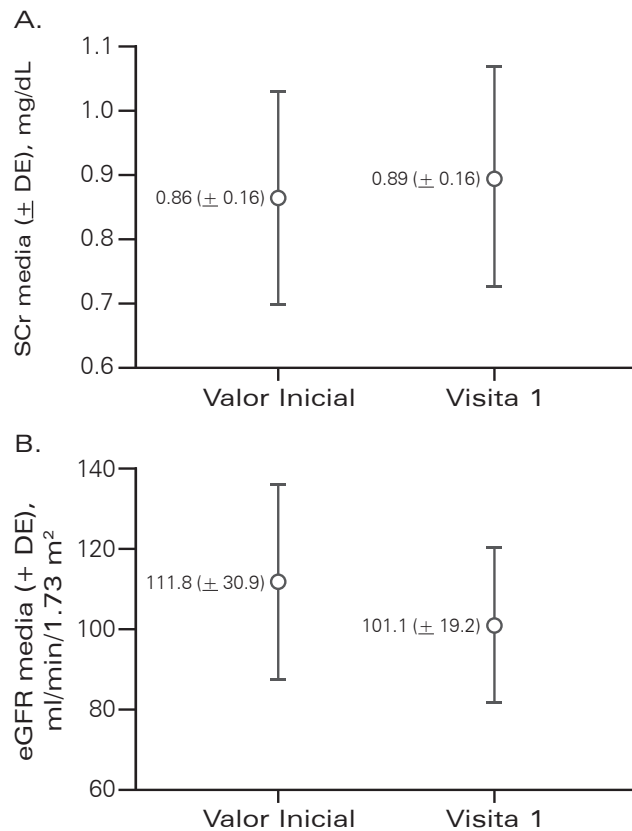
Afección, n (%)	n = 157
Trastornos de ansiedad	3 (1.9)
Diabetes mellitus	3 (1.9)
Hipertrigliceridemia	3 (1.9)
Hipertensión	3 (1.9)
Tuberculosis latente	3 (1.9)
Dislipidemia	2 (1.2)
Convulsiones	2 (1.3)
Esquizofrenia	2 (1.3)
Bronquitis asmática	1 (0.6)
Condiloma	1 (0.6)
Gota	1 (0.6)
Hepatitis C	1 (0.6)
Várices	1 (0.6)

Cuadro S2 complementaria.

Medicamentos concomitantes al inicio del estudio

Medicación, n (%)	n = 157
Isoniacida	3 (1.9)
Bezafibrato	3 (1.9)
Escitalopram	2 (1.3)
Fenitoína	2 (1.3)
Gemfibrozilo	2 (1.3)
Losartán	2 (1.3)
Metformina	2 (1.3)
Alopurinol	1 (0.6)
Diosmina	1 (0.6)
Goserelina	1 (0.6)
Imiquimod	1 (0.6)
Insulina	1 (0.6)
Metoprolol	1 (0.6)
Risperidona	1 (0.6)
Salbutamol	1 (0.6)
Valproato	1 (0.6)
Venlafaxina	1 (0.6)

Gráfica 1.

Hallazgos renales al inicio del estudio y en la visita 1.
(A) SCr (B) eGFR*

SCr, creatinina sérica; eGFR, tasa de filtración glomerular estimada; DS, desviación estándar.

* El nivel medio del valor de SCr aumentó desde el inicio del estudio hasta los 3 meses, mientras que la eGFR media disminuyó (ambos parámetros se mantuvieron dentro de los límites normales [SCr ≤1 mg/dL y eGFR ≥90 ml/min/1.73 m²]). Los datos de los cambios en la SCr y la eGFR se presentan de forma descriptiva (media y DS) para los 32 pacientes con datos de SCr y eGFR pareados disponibles; no se realizó ninguna prueba estadística.

Cobicistat inhibe los transportadores de cationes renales, específicamente la proteína de extrusión de toxinas y múltiples fármacos 1 (MATE1) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1 B1 y B3 (OATP1B1B3^{14,19}). Esta inhibición conduce a una disminución de la secreción tubular de creatinina, un aumento de los niveles de SCr y una reducción de las estimaciones de aclaramiento de creatinina (CICr). Aunque cobicistat no parece afectar la GFR real, no se recomienda su inicio en pacientes con CICr <70 ml/min cuando se coadministra con TDF u otros fármacos para los que se necesita un ajuste de dosis en el entorno de un bajo CICr.¹⁸

Los hallazgos del análisis interino actual son consistentes con el estudio de Tashima y colaboradores, en pacientes con un régimen que contiene etanolato de DRV potenciado con cobicistat donde se observó aumento de la SCr con respecto del valor inicial de manera temprana desde la segunda semana de iniciado el tratamiento y permaneció estable a partir de entonces durante 48 semanas.

La mediana del cambio con respecto del valor inicial en la SCr fue de 0.10 mg/dL en la semana 2 y de 0.09 mg/dL hasta la semana 48.¹⁷

Las debilidades del estudio de evidencia del mundo real incluyen; el diseño observacional, la gran variabilidad de las características de los pacientes, los parámetros de laboratorio disponibles y los regímenes de tratamiento considerados, así mismo que es un análisis interino. Además, la población de análisis incluyó a 157 pacientes, mientras que los datos completos de SCr y eGFR estaban disponibles solo para 32 pacientes.

En resumen, los hallazgos renales de este análisis interino del estudio MexHIV son consistentes con los datos científicos y las guías clínicas que recomiendan regímenes que contienen etanolato de DRV potenciado con cobicistat como opción de tratamiento sólida a nivel local y mundial.

Los datos completos y finales recopilados durante el transcurso del estudio MexHIV permitirán una mayor comprensión considerando el análisis de la carga viral, el recuento de células CD4+, el estadio según el Centro de Control de Enfermedades (CDC por su siglas en inglés), etcétera, para generar más conocimientos de una amplia cohorte de pacientes en México en un contexto del mundo real.

Divulgaciones

Este estudio fue financiado por Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson. El apoyo editorial fue proporcionado por Courtney St. Amour, PhD, de MedErgy y fue financiado por Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson.

Referencias

1. Government of Mexico, Guide to antiretroviral management of people with HIV. Available at: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/470115/Fragmento_Gu_a_de_Manejo_ARV.pdf.
2. Jarrin I, Hernandez-Novoa B, Alejos B, et al., "Persistence of novel first-line antiretroviral regimens in a cohort of HIV-positive subjects, CoRIS 2008-2010", *Antivir Ther*, 2013, 18 (2): 161-170.
3. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al., "Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population", *Clin Infect Dis*, 2011, 53 (11): 1120-1126.
4. Bagnis CI, Stellbrink HJ, "Protease inhibitors and renal function in patients with HIV infection: a systematic review", *Infect Dis Ther*, 2015, 4: 15-50.
5. Schmid S, Opravil M, Moddel M, et al., "Acute interstitial nephritis of HIV-positive patients under atazanavir and tenofovir therapy in a retrospective analysis of kidney biopsies", *Virchows Arch*, 2007, 450 (6): 665-670.
6. Brewster UC, Perazella MA, "Acute interstitial nephritis associated with atazanavir, a new protease inhibitor", *Am J Kidney Dis*, 2004, 44 (5): e81-84.
7. Inagaki I, Adachi M, Ito H, et al., "Atazanavir-induced urine crystals demonstrated by infrared spectroscopic analysis", *Urol Int*, 2015, 94 (1): 121-124.
8. Pacanowski J, Poirier JM, Petit I, Meynard JL, Girard PM, "Atazanavir urinary stones in an HIV-infected patient", *AIDS*, 2006, 20 (16): 2131.
9. Chughlay MF, Njuguna C, Cohen K, Maartens G, "Acute interstitial nephritis caused by lopinavir/ritonavir in a surgeon receiving antiretroviral postexposure prophylaxis", *AIDS*, 2015, 29 (4): 503-504.
10. Doco-Lecompte T, Garrec A, Thomas L, et al., "Lopinavir-ritonavir (Kaletra) and lithiasis: seven cases", *AIDS*, 2004, 18 (4): 705-706.
11. Shafi T, Choi MJ, Racusen LC, et al., "Ritonavir-induced acute kidney injury: kidney biopsy findings and review of literature", *Clin Nephrol*, 2011, 75 Suppl 1: 60-64.
12. Scherzer R, Estrella M, Li Y, et al., "Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection", *AIDS*, 2012, 26 (7): 867-875.
13. Jose S, Nelson M, Phillips A, et al., "Improved kidney function in patients who switch their protease inhibitor from atazanavir or lopinavir to darunavir", *AIDS*, 2017, 31 (4): 485-492.
14. German P, Liu HC, Szwarcberg J, et al., "Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function", *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 61 (1): 32-40.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al., "A new equation to estimate glomerular filtration rate", *Ann Intern Med*, 2009, 150 (9): 604-612.
16. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al., "Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease", *Kidney International Supplements*, 2013, 3 (1): 1-150.
17. Tashima K, Crofoot G, Tomaka FL, et al., "Cobicistat-boosted darunavir in HIV-1-infected adults: week 48 results of a phase IIIb, open-label single-arm trial", *AIDS Research and Therapy*, 2014, 11 (39).
18. PREZCOBIX® (darunavir and cobicistat) [package insert]. Titusville, NJ: Janssen Therapeutics; June 2018.
19. Capetti A, Cossu MV, Rizzardini G, "Darunavir/cobicistat for the treatment of HIV-1: a new era for compact drugs with high genetic barrier to resistance", *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16 (17): 2689-2702.