

原 著

ダルナビル/コビスタットが HIV 感染者の腎機能や
脂質代謝、糖代謝に与える影響
—ドルテグラビルとの比較—小西 啓司, 中河 秀憲, 福岡 里紗, 麻岡 大裕, 飯田 康, 白野 倫徳, 後藤 哲志
大阪市立総合医療センター感染症内科

背景: HIV 感染者においては, 患者の高齢化と治療の長期化による慢性疾患の合併が問題となっている。抗 HIV 薬はその副作用として腎機能や脂質代謝, 糖代謝に影響を与えることがある。

方法: 2017 年 4 月 1 日から 2020 年 9 月 30 日までの間に大阪市立総合医療センターで初回治療が開始された HIV 感染症患者のうち, ダルナビル/コビスタット (DRV/cobi) またはドルテグラビル (DTG) をキードラッグとして選択した患者を対象とし, 治療開始後の臨床データの推移を検討する後ろ向きコホート研究を行った。バックボーンはテノホビルアラフェナミド/エムトリシタビンとした。対象患者の臨床データ (ウイルス学的効果, 腎機能, 脂質代謝, 糖代謝) を抽出し比較検討した。

結果: DRV/cobi 群 33 例, DTG 群 45 例が対象となった。臨床データのベースラインとエンドポイントでの変化として, 血清クレアチニン値 (Cre), 総コレステロール (TC), HDL コレステロール, 体重は両群間で有意に上昇し, 中性脂肪は DRV/cobi 群で有意に上昇, HbA1c 値は DTG 群で有意に低下していた。ベースラインとエンドポイントでの変化量を両群間で比較すると, Cre の変化量は DTG 群が有意に大きく, TC の変化量は DRV/cobi 群が有意に大きかった。

結語: DRV/cobi は腎機能や脂質代謝, 体重増加に影響を与え, DTG と比較して Cre の上昇幅は小さかったが TC をより上昇させた。HIV 感染者においては長期療養経過において脂質異常症や糖尿病, 肥満などのコントロールが必要で, それらに与える影響が少ないレジメンの選択も重要である。

キーワード: ダルナビル/コビスタット, ドルテグラビル, 腎機能, 脂質代謝, 糖代謝, 体重

日本エイズ学会誌 23 : 87-93, 2021

背 景

抗 HIV 薬を 3 剤以上組み合わせて使用する多剤併用療法 (antiretroviral therapy : ART) の導入後, HIV 感染者の生命予後は著しく改善したが, 一方で患者の高齢化や治療の長期化により, 慢性腎臓病, 脂質異常症・糖尿病などの代謝異常症, 心血管系合併症といった慢性疾患の合併とその管理が問題となっている。これらは患者の加齢, 生活習慣とともに, ART の構成薬剤である核酸系逆転写酵素阻害剤 (nucleoside reverse transcriptase inhibitor : NRTI) やプロテアーゼ阻害剤 (protease inhibitor : PI) の副作用という側面も持つ。

コビスタット (cobicistat : cobi) はダルナビル (darunavir : DRV) やアタザナビル (atazanavir : ATV) などの PI に対し, リトナビル (ritonavir : rrv) と同等のブースター効果を持つとされ^{1,2)}, 第三相試験の結果からは DRV/rrv と DRV/cobi は同等のウイルス学的効果を持つとされている³⁾ が,

cobi と rrv には薬物代謝酵素誘導能や, ドルテグラビル (dolutegravir : DTG) との相互作用など, いくつかの臨床上の問題となり得る違いがあることも知られている^{4,5)}。日本では 2017 年 1 月より DRV/cobi が使用可能となり, DRV/rrv からブースターのみを入れ替えるレジメンが初めて可能となり症例蓄積が進んでいるが, 腎機能や糖代謝へ与える影響については不明な点が多い。rrv によりブーストされたアタザナビル (ATV/rrv) は ATV 単独と比べて中性脂肪 (triglyceride : TG) を 30 mg/dL 上昇させる⁶⁾ ことなどが知られており, 脂質異常症は rrv の主要な副作用の 1 つで, 長年にわたり PI をキードラッグとする ART の問題点であった。cobi は *in vitro* の研究で rrv よりも脂質異常症の発症が少ないことが示唆されている⁷⁾ が, 第三相試験なども含め, 脂質代謝に関する検討は不十分である。

以上の背景を踏まえわれわれは, ART レジメンのキードラッグとして PI である DRV/cobi と, 各国のガイドライン^{8,9)} で第一選択となっているインテグラーゼ阻害剤 (integrase strand transfer inhibitor : INSTI) である DTG とを比較し, DRV/cobi が長期合併症としての腎機能や脂質代謝, 糖代謝に与える影響について検討した。

著者連絡先: 小西啓司 (〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2-13-22 大阪市立総合医療センター感染症内科)

2020 年 11 月 24 日受付; 2021 年 2 月 19 日受理

方 法

1. 研究デザイン

本研究は2017年4月1日から2020年9月30日の間に大阪市立総合医療センター（以下当院）でARTを開始された未治療のHIV感染症患者のうち、キードラッグがDRV/cobiまたはDTGのレジメンを30日以上行われた患者を対象とした、後ろ向きコホート研究である。比較対象を揃えるためバックボーンはテノホビルアラフェナミド/エムトリシタビン (tenofovir alafenamide/emtricitabine : TAF/FTC) とした。対象患者の基礎データ（年齢、性別、CD4陽性Tリンパ球数 [CD4]、HIV-RNA量 [viral load : VL]）、体重 (body weight : BW)、腎機能マーカー（血清クレアチニン [Cre]、糸球体濾過量 [estimated glomerular filtration rate : eGFR]）、随時採血による脂質マーカー（総コレステロール [total cholesterol : TC]、HDLコレステロール [high density lipoprotein cholesterol : HDL-C]、中性脂肪 [triglyceride : TG]）、HbA1c値を、電子診療録を用いて後方視的に抽出した。血液検査データはベースラインであるART開始前のものと、エンドポイントである観察期間終了時（最新の外来受診時、ARTの変更が行われた場合はART変更前の最新のデータ）のものを解析対象とした。ウイルス学的失敗はVLが200 copies/mL未満を維持できない状態とした。連続変数は中央値と四分位範囲〔第1四分位-第3四分位〕で記載した。

2. 統計学的解析

DRV/cobi群とDTG群のベースラインとエンドポイントでの臨床データについて、各群内で差があるかをWilcoxonの符号順位検定を用いて比較した。また両群間で変化量に差があるかをMann-Whitney U検定を用いて比較した。 $p=0.05$ を有意水準とし、統計解析ソフトはIBM SPSS Statistics version 27 (IBM, Armonk, NY, USA)を用いた。

本研究は単施設研究として当院倫理審査委員会により審査され承認を受けた。

結 果

研究期間中に78例（DRV/cobi群33例、DTG群45例）が対象となった。対象患者のベースライン時の背景を表1に示す。男性77例、女性1例、ART開始時の年齢中央値は39〔32~46〕歳であった。DRV/cobiが選択された主な理由は、生活環境や併存疾患のコントロール不良な状況などからARTのアドヒアランス不良が危惧されたため、またプロテインやマルチビタミンなどの併用薬との相互作用回避目的などであった。ART開始前にAIDS指標疾患を発症していたのはDRV/cobi群で8例（24.2%）、DTG群で17例（37.8%）であった。ベースライン採血からエンドポイント採血までの期間はDRV/cobi群で20〔12~31〕カ月、DTG群で21〔15~25〕カ月であった。研究期間中にARTの変更が行われたのはDRV/cobi群で7例（21.2%）、DTG

表 1 両群のベースラインの情報

	DRV/COBI 群 ($n=33$)	DTG 群 ($n=45$)	p 値
性別	男性 33 例	男性 44 例, 女性 1 例	0.485
年齢 (歳)	37 [32~42]	39 [32~46]	0.389
AIDS 発症	8 例 (24.2%)	17 例 (37.8%)	0.206
ベースライン採血から エンドポイント採血 までの期間 (カ月)	20 [12~31]	21 [15~25]	0.891
ART の変更	7 例 (21.2%)	16 例 (35.6%)	0.170
CD4 ($/\mu\text{L}$)	258 [168~420]	194 [61~385]	0.227
HIV-RNA 量 (copies/mL)	130,000 [20,000~130,000]	110,000 [51,000~400,000]	0.460
Cre (mg/dL)	0.77 [0.65~0.87]	0.86 [0.77~0.92]	0.627
eGFR ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$)	90 [82~114]	96 [83~104]	0.852
TC (mg/dL)	154 [101~213]	150 [131~186]	0.723
HDL-C (mg/dL)	38 [27~47]	40 [31~53]	0.286
TG (mg/dL)	136 [101~213]	99 [82~172]	0.063
HbA1c (%)	5.5 [5.4~5.8]	5.6 [5.4~5.7]	0.923
BW (kg)	62.4 [60~72.6]	64.5 [58.5~72.0]	0.630

CD4 陽性 T リンパ球数 [CD4]、HIV-RNA 量 [viral load : VL]、血清クレアチニン [Cre]、糸球体濾過量 [estimated glomerular filtration rate : eGFR]、総コレステロール [total cholesterol : TC]、HDL コレステロール [high density lipoprotein cholesterol : HDL-C]、中性脂肪 [triglyceride : TG]、体重 [body weight : BW]。

群で16例(35.6%)であった。変更後のARTの内訳は、DRV/cobi群の7例ではラルテグラビル (raltegravir : RAL) + TAF/FTCが3例、ビクテグラビル (bictegravir : BIC)/TAF/FTC (BVY) が3例、ドラビリン (doravirine : DOR) + TAF/FTCが1例、DTG群の16例はDTG/ラミブジン (lamivudine : 3TC) が9例、BVYが5例、RAL+アバカビル (abacavir) + 3TCが1例、RAL+TAF/FTCが1例であった。変更の主な理由はDRV/cobi群では薬剤相互作用回避、DTG群では2剤レジメンやSingle Tablet Regimen (STR) への変更が多かった。ベースラインのデータにおいて、両群で統計学的有意差のある項目はなかった。両群でのベースラインとエンドポイントでの臨床データの変化を図1に示す。CD4 (図1a) は両群で有意に上昇していた (中央値 DRV/cobi 群 258 vs. 626, $p < 0.001$, DTG 群 194 vs. 546, $p < 0.001$)。CD4 の変化量は両群間で有意な差を認めなかった (中央値 285 vs. 253, $p = 0.653$)。腎機能マーカーについて、Cre (図1b) は両群とも有意に上昇しており (中央値 DRV/cobi 群 0.77 vs. 0.86, $p < 0.001$, DTG 群 0.75 vs. 0.92, $p < 0.001$)、eGFR (図1c) は有意に減少していた (中央値 DRV/cobi 群 90 vs. 80, $p < 0.001$, DTG 群 96 vs. 74, $p < 0.001$)。Cre の変化量は DTG 群が有意に大きく (中央値 0.09 vs. 0.18, $p = 0.002$)、eGFR の変化量も DTG 群が有意に大きかった (中央値 -13 vs. -20, $p = 0.018$)。脂質マーカーについては、TC (図1d) は両群で有意に上昇しており (中央値 DRV/cobi 群 154 vs. 218, $p < 0.001$, DTG 群 150 vs. 191, $p < 0.001$)、HDL-C (図1e) も両群で有意に上昇 (中央値 DRV/cobi 群 38 vs. 44, $p = 0.002$, DTG 群 40 vs. 54, $p < 0.001$)、TG (図1f) は DRV/cobi 群で有意に上昇していた (中央値 DRV/cobi 群 135 vs. 183, $p = 0.02$, DTG 群 99 vs. 110, $p = 0.39$)。TC の変化量は DRV/cobi 群が有意に大きかったが (中央値 60 vs. 32, $p < 0.001$)、HDL-C、TG の変化量は両群間で有意な差を認めなかった (それぞれ中央値 6 vs. 10, $p = 0.230$, 中央値 32 vs. 11, $p = 0.117$)。HbA1c (図1g) は DTG 群で有意に低下していた (中央値 DRV/cobi 群 5.5 vs. 5.4, $p = 0.60$, DTG 群 5.6 vs. 5.5, $p = 0.004$) が、変化量は両群間で有意差は認めなかった (中央値 -0.1 vs. -0.1, $p = 0.192$)。体重は両群で有意に上昇 (中央値 DRV/cobi 群 65.4 vs. 69.4, $p < 0.001$, DTG 群 64.5 vs. 70.2, $p < 0.001$) していたが、変化量は両群間で有意差は認めなかった (中央値 4.0 vs. 4.6, $p = 0.889$)。78 例中 4 例 (DRV/cobi 群 2 例, DTG 群 2 例) で脂質異常症治療薬を併用しており、2 例 (DTG 群 2 例) で糖尿病治療薬を併用していた。ウイルス学的失敗は DRV/cobi 群で 1 例みられたが、薬剤耐性検査の結果、耐性ウイルスによるものではなく、病歴聴取からは食事量低下による抗 HIV 薬の吸収不良が考えられた。ART を DOR + TAF/FTC に変更し、VL は良好に低下した。

考 察

本研究ではバックボーンを TAF/FTC で統一し、キードラッグである DRV/cobi と DTG で臨床データの変化を検討した。今回の検討で DRV/cobi は腎機能や脂質代謝、体重増加に影響を与え、DTG と比較して TC を上昇させることが明らかになった。

腎機能マーカーである Cre はベースラインよりエンドポイントにおいて両群で有意に上昇しており、変化量は DTG 群のほうが有意に大きかった。cobi や DTG は尿細管からの Cre 分泌を阻害するため、投与後に Cre の上昇と Cre クリアランスの低下が認められることがあるが、真の eGFR に変化を与えないとされている^{10,11)}。血清シスタチン C (cystatin C : Cys) は薬剤や筋肉量などの影響を受けないため、Cys を用いた eGFR は Cre を用いた eGFR より正確に腎機能を評価できる可能性があるとされている。しかし Cys の値は炎症反応や HIV-RNA 量により変動するとの報告があり^{12,13)}、腎機能障害の指標として Cre と Cys のどちらを用いるかは症例ごとに検討する必要がある。本検討では DRV/cobi は DTG より Cre の上昇幅が小さいことが明らかになったが、Cys や尿中 β_2 グロブリンなどの他の腎機能マーカーを測定できていないため、真の腎機能にどれだけ影響を与えるかについては不明である。

脂質マーカーに関しては TC、HDL-C は両群とも有意に上昇しており、TG は DRV/cobi 群で有意に上昇していた。TC の変化量は DRV/cobi 群のほうが有意に大きかったが、HDL-C、TG の変化量は両群間で有意な差を認めなかった。脂質異常症は PI における主な副作用だが、DRV はロピナビビル (lopinavir : LPV)/リトナビル (LPV/rtv) など他の PI に比べて脂質代謝への影響が少ないとされており¹⁴⁾、DRV/rtv から DRV/cobi への変更に伴い、TG および TC、LDL-C が低下したとの報告がある¹⁵⁾。NRTI は脂質異常症の副作用は少ないとされており、テノホビルジソプロキシル fumarate (tenofovir disoproxil fumarate : TDF)/FTC は TC、TG、LDL コレステロール (low density lipoprotein cholesterol : LDL-C) を低下させるとの報告があるが¹⁶⁾、TDF/FTC から TAF/FTC への変更に、LDL-C などの脂質マーカーが上昇する例も報告されている¹⁷⁾。またウイルス学的に抑制が得られている HIV 患者において TAF をベースとしたレジメンから DTG + 3TC へ切り替えた場合の安全性などを検討した TANGO 試験においては、TAF 継続群よりも DTG + 3TC への変更に、TC、TG、LDL-C のすべてが有意に低下したとされている¹⁸⁾。今回の検討では脂質への影響が少ないとされている DRV/cobi 群でも TC が DTG 群と比較しても有意に上昇しており、脂質への影響は無視できないと考えられる。ただし、脂質への影響が少ないとされている

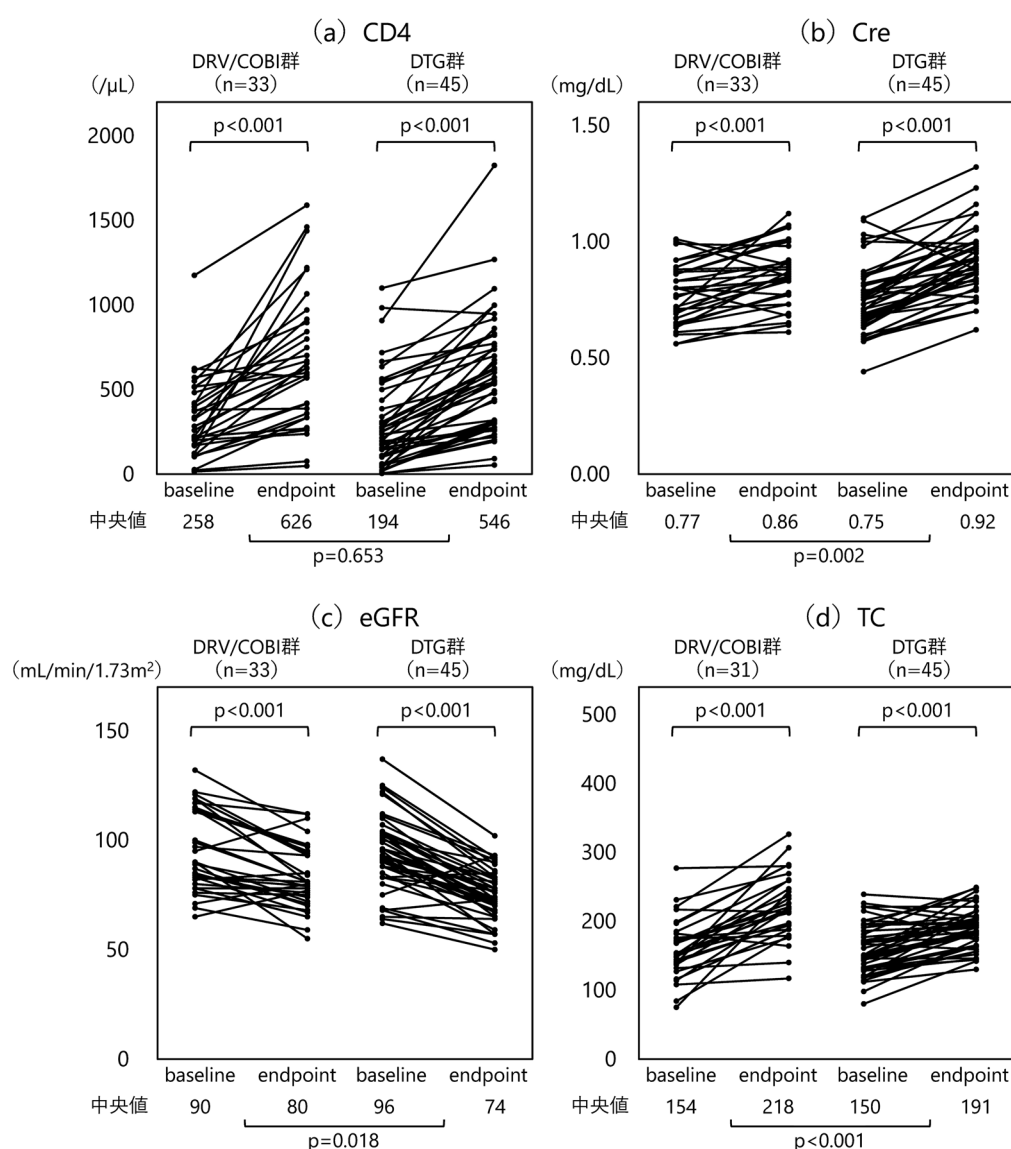


図 1 両群のベースラインとエンドポイントでの臨床データの変化

DTG 群でも TC の上昇がみられていることから、キードラッグではなくバックボーンである TAF/FTC による影響も考えられる。また、採血時に空腹時採血が徹底されておらず、TG データの解釈には注意が必要である。脂質マーカーの長期的な変化は今後の研究の課題である。

HbA1c 値は DRV/cobi 群ではベースラインとエンドポイントで有意な差が認められなかったが、DTG 群では有意に低下していた。また変化量は両群間で有意な差は認めなかった。体重は両群ともにベースラインとエンドポイントとで有意に上昇していたが、変化量は両群間で有意な差は認めなかった。ART 施行中の患者では、インスリン抵抗性の増大に伴い、糖代謝異常の頻度が増加することも知られている¹⁹⁾。これは、脂肪細胞の peroxisome proliferator-

activated receptor γ (PPAR γ) 発現量が NRTI により低下することや、glucose transporter 4 を介した糖の膜輸送が PI により障害されることなど ART そのものの影響や¹⁹⁾、HIV 感染そのものが慢性炎症を惹起しインスリン抵抗性を増大させることによる影響などが報告されている²⁰⁾。今回の検討では HbA1c 値は DTG 群で有意差が認められたが、中央値 -0.1% の変化であり、また HbA1c 値の測定が欠損している症例が多いことなどから、臨床的に重要な変化であるかは不明である。さらなる検討として、homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) などインスリン抵抗性の指標を測定することも重要と考えられる。体重増加は INSTI を含む初回治療では非核酸系逆転写酵素阻害剤 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor : NNRTI)

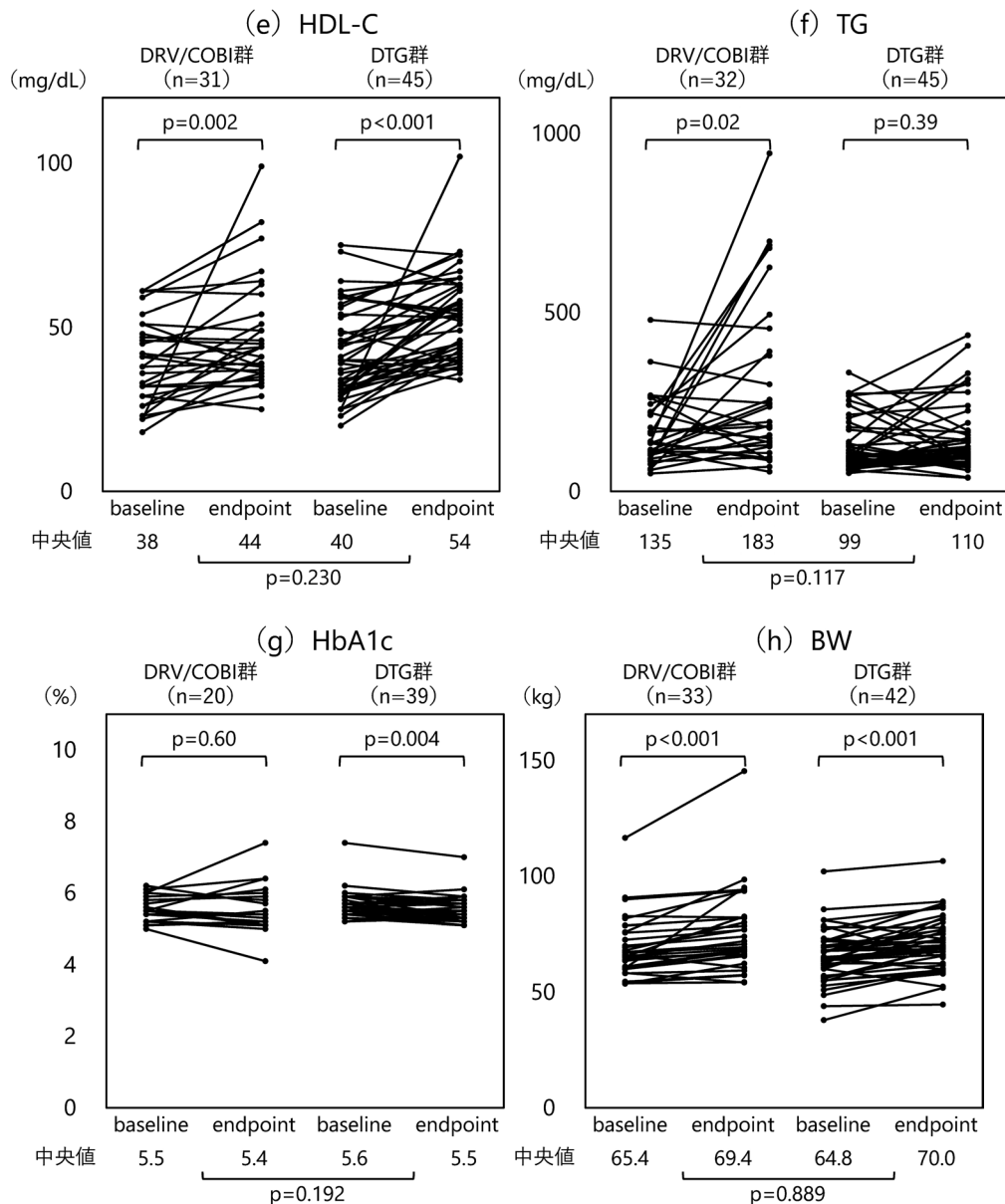


図 1 (つづき) 両群のベースラインとエンドポイントでの臨床データの変化

やPIを含むレジメンよりも体重増加が大きいと報告されている^{21,22)}。INSTI間の比較ではベースラインからの平均体重増加ではBICとDTGでは同等で、エルビテグラビル (elvitegravir)/cobiよりは大きく、NRTIではTAFを用いたレジメンはTDFよりも体重増加が大きいという報告がある^{21,22)}。今回の検討ではDRV/cobi群、DTG群の両群で体重が増加しており、両群の変化量に有意な差は認めなかったが、ART関連の体重増加のメカニズムはいまだ不明であり、更なる研究が必要である。体重増加に伴い、糖尿病発症のリスクが上昇するという報告もあり^{23,24)}、肥満患者や糖尿病患者においては体重増加の大きいレジメンを避け

た治療を考慮すべきかもしれない。

本検討の限界としては、後ろ向きコホート研究であり、腎機能に関してARTに影響されるCreでしか検討できていない点、併用薬の有無や、脂質代謝、糖代謝などの各疾患の有病率についての検討ができていない点などが考えられる。また、脂質代謝に影響が少ないとされているDTG群でもTCが上昇していることから、バックボーンであるTAF/FTCの影響も考えられる。今後も症例数を増やした検討や前向き研究が必要であるが、HIV感染者においては長期療養経過において脂質異常症や糖尿病、肥満などのコントロールが必要で、それらに与える影響が少ないレジ

メンの選択も重要である。

利益相反：この論文に関する利益相反はない。

文 献

- 1) Crutchley RD, Guduru RC, Cheng AM : Evaluating the role of atazanavir/cobicistat and darunavir/cobicistat fixed-dose combinations for the treatment of HIV-1 infection. *HIV AIDS (Auckl)* 8 : 47-65, 2016.
- 2) Kakuda TN, Opsomer M, Timmers M, Iterbeke K, Van de Castele T, Hillewaert V, Petrovic R, Hoetelmans RM : Pharmacokinetics of darunavir in fixed-dose combination with cobicistat compared with coadministration of darunavir and ritonavir as single agents in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 54 : 949-957, 2014.
- 3) Tashima K, Crofoot G, Tomaka FL, Kakuda TN, Brochot A, Van de Castele T, Opsomer M, Garne W, Margot N, Custodio JM, Fordyce MW, Szwarcberg J : Cobicistat-boosted darunavir in HIV-1-infected adults: week 48 results of a Phase IIIb, open-label single-arm trial. *AIDS Res Ther* 11 : 39, 2014.
- 4) Song I, Min SS, Borland J, Lou Y, Chen S, Patel P, Ishibashi T, Piscitelli SC : The effect of lopinavir/ritonavir and darunavir/ritonavir on the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 in healthy participants. *J Clin Pharmacol* 51 : 237-242, 2011.
- 5) Gervasoni C, Riva A, Capetti A, Cozzi V, Rizzardini G, Galli M, Clementi E, Cattaneo D : Increased dolutegravir exposure in HIV patients switched from ritonavir to cobicistat. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), 2017, Seattle, abstract 410.
- 6) Tomaka F, Lefebvre E, Sekar V, Van Baelen B, Vangeneugden T, Vandevoorde A, Diego Miralles G : Effects of ritonavir-boosted darunavir vs. ritonavir-boosted atazanavir on lipid and glucose parameters in HIV-negative, healthy volunteers. *HIV Med* 10 : 318-327, 2009.
- 7) Putcharoen O, Do T, Avihingsanon A, Ruxrungtham K : Rationale and clinical utility of the darunavir-cobicistat combination in the treatment of HIV/AIDS. *Drug Des Devel Ther* 9 : 5763-5769, 2015.
- 8) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. DHHS 2019. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>
- 9) HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班：抗HIV治療ガイドライン，2020. <https://www.haart-support.jp/guideline.htm>
- 10) German P, Liu HC, Szwarcberg J, Hepner M, Andrews J, Kearney BP, Mathias A : Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 61 : 32-40, 2012.
- 11) Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiba T, Cannon C, Muster H, Piscitelli SC : A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iothexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 75 : 990-996, 2013.
- 12) Mauss S, Berger F, Kuschak D, Henke J, Hegener P, Wolf E, Schauseil S, Schmutz G : Cystatin C as a marker of renal function is affected by HIV replication leading to an underestimation of kidney function in HIV patients. *Antivir Ther* 13 : 1091-1095, 2008.
- 13) 日笠真一，安田恵，秀田恭子，木村健，澤田暁宏，徳川多津子，日笠聡：日本人男性 HIV 感染症患者におけるシスタチン C に基づいた推算糸球体ろ過量とクレアチニンに基づいた推算糸球体ろ過量との比較. *日本エイズ学会誌* 18 : 13-19, 2016.
- 14) Mirza FS, Luthra P, Chirch L : Endocrinological aspects of HIV infection. *J Endocrinol Invest* 41 : 881-899, 2018.
- 15) Echeverria P, Bonjoch A, Puig J, Ornella A, Clotet B, Negredo E : Significant improvement in triglyceride levels after switching from ritonavir to cobicistat in suppressed HIV-1-infected subjects with dyslipidaemia. *HIV Med* 18 : 782-786, 2017.
- 16) Chastain DB, Henderson H, Stover KR : Epidemiology and management of antiretroviral-associated cardiovascular disease. *Open AIDS J* 9 : 23-37, 2015.
- 17) Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, DeJesus E, Clarke AE, Guo S, Wang H, Callebaut C, Plummer A, Cheng A, Das M, McCallister S : Brief report : randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide (TAF) vs tenofovir disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 treatment : week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 75 : 211-218, 2017.
- 18) van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla J, Routy JP, Wyen C, Ait-Khaled M, Nascimento MC, Pappa KA, Wang R, Wright J, Tenorio AR, Wynne B, Aboud M, Gartland MJ, Smith KY : Efficacy and safety of switching to dolutegravir/lamivudine fixed-dose two-drug regimen versus continuing a tenofovir alafenamide-based three- or four-drug regimen for maintenance of virologic suppression in adults with HIV-1 : phase 3, randomized,

- non-inferiority TANGO Study. Clin Infect Dis 8 : 1920–1929, 2020.
- 19) Grinspoon S, Carr A : Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. N Engl J Med 6 : 48–62, 2005.
 - 20) Brown TT, Tassiopoulos K, Bosch RJ, Shikuma C, McComsey GA : Association between systemic inflammation and incident diabetes in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. Diabet Care 33 : 2244–2249, 2010.
 - 21) Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, McComsey GA, Orkin C, Esser S, Brown TT, Rockstroh JK, Wei X, Carter CC, Zhong L, Brainard DM, Melbourne K, Das M, Stellbrink HJ, Post FA, Waters L, Koethe JR : Weight gain following initiation of antiretroviral therapy : risk factors in randomized comparative clinical trials. Clin Infect Dis 71 : 1379–1389, 2020.
 - 22) Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, Serenata C, Akpomiemie G, Qavi A, Chandiwana N, Norris S, Chersich M, Clayden P, Abrams E, Arulappan N, Vos A, McCann K, Simmons B, Hill A : Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. N Engl J Med 381 : 803–815, 2019.
 - 23) Hill A, McCann KM, Pilkington V, Moorhouse MA, Sokhela S, Serenata CM, Venter WD : Risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease in advance trial. Presented at : Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), 2020, Boston, abstract 81.
 - 24) Petoumenos K, Kuwanda L, Ryom L, Mocroft A, Reiss P, Wit SD, Pradier C, Phillips AN, Hatleberg CI, Monforte AD, Weber R, Sabin C, Lundgren JD, Law M : Changes in body mass index and the risk of cardiovascular disease : the D:A:D study. Presented at : Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), 2020, Boston, abstract 83.

Effect of Darunavir/Cobicistat on Renal Function, Lipid and Glucose Metabolism in HIV-Infected Patients

— Comparison with Dolutegravir —

Keiji KONISHI, Hidenori NAKAGAWA, Risa FUKUOKA, Tomohiro ASAOKA,
Ko IIDA, Michinori SHIRANO and Tetsushi GOTO

Department of Infectious Diseases, Osaka City General Hospital

Background : Chronic disease complications due to aging and prolonged treatment among HIV-infected patients are a problem. Antiretroviral drugs may have side effects that affect renal function and lipid and glucose metabolism.

Methods : Among HIV-infected patients who began initial treatment at the Osaka City General Hospital between April 1, 2017, and September 30, 2020, those who selected darunavir/cobicistat (DRV/cobi) or dolutegravir (DTG) as their key drug were included in this retrospective cohort study. The backbone drugs were tenofovir alafenamide/emtricitabine. The clinical data (virologic effect, renal function, lipid metabolism, and glucose metabolism) of the patients were extracted and compared.

Results : Thirty-three patients in the DRV/cobi group and 45 patients in the DTG group were eligible. Changes in clinical data at baseline and endpoints included a significant increase in serum creatinine (Cre), total cholesterol (TC), HDL cholesterol, and body weight in the two groups ; increase in triglycerides in the DRV/cobi group ; and a significant decrease in HbA1c in the DTG group. Comparing baseline and endpoint changes between the two groups, the change in Cre was significantly greater in the DTG group and the change in TC was significantly greater in the DRV/cobi group.

Conclusion : DRV/cobi affected renal function, lipid metabolism, and weight gain, and increased TC, although the increase in Cre was smaller than that due to DTG. HIV-infected patients require control of dyslipidemia, diabetes, and obesity during long-term care, it is also important to select a regimen that has less impact on them.

Key words : darunavir/cobicistat, dolutegravir, renal function, lipid metabolism, glucose metabolism, body weight