

# 국내 HIV 감염인에서 Ritonavir-boosting 요법이 황달에 의한 Atazanavir의 중단에 미치는 영향

최평균 · 박완범 · 송경호 · 방지환 · 김의석 · 박상원 · 김홍빈 · 김남중 · 오명돈 · 최강원  
서울대학교 의과대학 내과학교실

## Effect of Ritonavir-boosting on Atazanavir Discontinuation due to Jaundice in HIV-infected Koreans

**Background:** Data regarding differences of intolerance between a ritonavir-unboosted and a ritonavir-boosted atazanavir regimen in HIV-infected Koreans is limited.

**Materials and Methods:** A review was conducted of the incidence of severe hyperbilirubinemia (serum total bilirubin >3.1 mg/dL) and discontinuation of atazanavir in HIV-infected patients who had received an atazanavir-containing regimen at Seoul National University Hospital from 2005 to 2009. Patients with active liver disease were excluded from the study.

**Results:** Of a total of 335 patients receiving an atazanavir-containing regimen, 145 (43.3%) received treatment with a ritonavir-boosted regimen. The cumulative incidence of severe hyperbilirubinemia at three months was 40.5% in patients receiving a ritonavir-boosted atazanavir regimen and 21.4% in patients receiving an un-boosted atazanavir regimen ( $P<0.001$ ). The cumulative incidence of severe hyperbilirubinemia at 12 months was 58.5% in patients receiving a ritonavir-boosted regimen and 41.3% in those receiving an un-boosted regimen ( $P=0.008$ ). The proportion of drug discontinuation due to jaundice during the 12-month period was 11.7% in patients receiving a ritonavir-boosted regimen and 5.3% in those receiving an un-boosted regimen ( $P=0.035$ ).

**Conclusions:** Occurrence of severe hyperbilirubinemia and discontinuation of atazanavir due to jaundice was significantly more common in HIV-infected Koreans who received a ritonavir-boosted atazanavir regimen than in those who received a ritonavir-un-boosted atazanavir regimen.

**Key Words:** HIV, Atazanavir, Ritonavir, Hyperbilirubinemia, Jaundice

## 서론

Atazanavir는 사람면역부전바이러스(HIV)의 단백분해효소 억제제 중 하나로, 다른 단백분해효소 억제제들에 비해 위장관 부작용과 대사 합병증이 적다[1]. 그러나 atazanavir는 간세포의 uridine-glucuronosyl-transferase (UGT)의 활성을 억제

Pyoeng Gyun Choe, Wan Beom Park, Kyoung-Ho Song, Ji-Hwan Bang, Eu Suk Kim, Sang-Won Park, Hong Bin Kim, Nam Joong Kim, Myoung-don Oh, and Kang Won Choe

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: March 26, 2012

Revised: May 2, 2012

Accepted: May 3, 2012

Correspondence to Wan Beom Park

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongro-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-3596, Fax: +82-2-762-9662

E-mail: wbpark1@snu.ac.kr

[www.icjournal.org](http://www.icjournal.org)

함으로써 고빌리루빈혈증을 유발할 수 있다[2]. Atazanavir를 처방 받은 환자의 70% 이상이 치료 중 고빌리루빈혈증을 경험하고, 20~40%는 중증 이상의 고빌리루빈혈증을 경험한다[3~6]. Atazanavir에 의한 고빌리루빈혈증은 간 기능 손상과는 관련이 없으나, 황달로 인한 미용 문제를 일으키기 때문에, 치료제를 변경해야 할 경우도 생긴다[1].

단백분해효소 억제제인 ritonavir는 저용량에서 간세포의 cytochrome P450 3A4 활성을 억제하여 다른 단백질분해효소 억제제의 혈중농도를 상승시키는 boosting 효과가 있다[7]. Ritonavir-boosted atazanavir는 항 바이러스 효과가 좋고 내성 출현의 위험이 낮기 때문에[8~10], 최근에는 HIV 치료할 때 unboosted atazanavir보다 ritonavir-boosted atazanavir가 권장되고 있다[11, 12]. 그러나 ritonavir-boosted atazanavir를 투여하는 경우 atazanavir 농도 상승에 따른 이상반응의 위험이 증가하고, 이는 결국 atazanavir의 중단으로 이어질 수 있다.

한국인은 atazanavir에 의한 고빌리루빈혈증과 관련이 있는 길버트 증후군의 유전자(UGT1A1\*28 allele) 발현 비율이 낮기 때문에[13], atazanavir에 의한 고빌리루빈혈증 발생률이 서양인에 비해 낮을 것으로 생각하기 쉽다. 그러나 저자들은 unboosted atazanavir를 사용한 국내 HIV 감염인에서 기대와는 달리 고빌리루빈혈증이 서양인과 비슷하거나 오히려 더 많이 발생함을 보고한 바 있다[14]. 나아가 국내 HIV 감염인에서 atazanavir의 흡수에 관여하는 P-glycoprotein의 유전자인 multidrug resistant gene 1에 G2677T/A 변이가 많다는 사실이 그 원인일 수 있음을 보고한 바 있다[15].

하지만 국내 HIV 감염인에서 ritonavir-boosted atazanavir에 의한 고빌리루빈혈증이나 그로 인한 약제 중단에 미치는 영향에 대해서는 아직까지 조사된 바가 없다. 본 연구의 목적은 국내 HIV 감염인에서 ritonavir-boosting 요법이 황달에 의한 atazanavir의 중단에 미치는 영향을 밝히는 것이었다.

## 재료 및 방법

### 1. 대상환자

본 연구는 2005년 5월부터 2009년 12월까지 서울대학교병원에서 치료를 받았던 HIV 감염인을 대상으로 하였다. 서울대학교병원에서는 2005년 5월부터 atazanavir를 처방할 수 있었고, ritonavir는 2007년 7월부터 처방할 수 있었다. 서울대학교병원 의료정보실의 약물처방 데이터베이스에서 상기 기간 동안 내원하여 atazanavir를 처방 받은 HIV 감염인의 명단을 확보하고, 이들의 의무기록을 분석하였다. 15세 미만의 소아, 황성간질환을 앓고 있는 환자, 위산억제제 등 atazanavir의 약물 농도에 영향을 미칠 수 있는 약제를 복용하고 있는 환자는 제외하였다.

### 2. 자료 수집과 정의

연구기간 동안 4명의 감염내과 전문의가 HIV 감염인을 진료하였고, atazanavir를 처방한 이후 매 3개월마다 CD4 림프구 수, HIV RNA 역

가, 총 빌리루빈 수치를 측정하였다. 진료를 담당했던 감염내과 전문의가 항레트로바이러스제의 중단 여부를 판단하였다.

Atazanavir에 의한 고빌리루빈혈증은 atazanavir를 복용한 이후 다른 원인 없이 고빌리루빈혈증이 발생한 경우로 정의하였다. 고빌리루빈혈증은 AIDS Clinical Trial Group의 지침에 근거하여, 혈중 총빌리루빈 수치에 따라 경증( $23\text{--}32\text{ }\mu\text{mol/L}$ ), 중등도( $33\text{--}53\text{ }\mu\text{mol/L}$ ), 중증( $54\text{--}105\text{ }\mu\text{mol/L}$ ), 심각( $>105\text{ }\mu\text{mol/L}$ )으로 분류하였다[16]. 황성간질 환은 혈중 간 효소 수치가 정상보다 2배 이상 상승한 경우로 정의하였다.

### 3. 분석방법

연속변수는 중앙값과 사분위범위로 표시하였고, Mann-Whitney test를 이용하여 비교하였다. 범주형 변수는 Chi-square test를 이용하여 비교하였다. Atazanavir에 의한 고빌리루빈혈증의 누적발생률은 Poisson distribution을 이용하여 95% 신뢰구간을 추정하였다. 황달에 의한 atazanavir의 중단과 관련된 요인에 대한 분석에는 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. 회귀분석에 포함된 변수는 연령, 성별, 기저 CD4 림프구 수, B형 간염이나 C형 간염의 중복감염 여부, 이전에 항레트로바이러스제의 치료경험 여부, ritonavir-boosting 여부였고, 단변량 분석에서 통계적으로 의미가 없는 변수( $P>0.20$ )들은 다변량 분석에서 제외하였다. 통계 분석은 SPSS version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

## 결과

### 1. 대상환자의 특성

연구기간 동안 190명이 ritonavir-unboosted atazanavir를 복용하였고, 145명이 ritonavir-boosted atazanavir를 복용하여, 모두 335명의 HIV 감염인이 연구에 포함되었다. 대상환자 중 308명(91.9%)은 남

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Population

Characteristics	Ritonavir-unboosted (n=190)	Ritonavir-boosted (n=145)	P-value
Male sex, n (%)	173 (91.1)	135 (93.1)	0.548
Age, median years (IQR)	41 (34-53)	42 (35-53)	0.377
Exposure category, n (%)			0.173
Male to male sexual exposure	71 (37.4)	60 (41.4)	
Heterosexual exposure	61 (32.1)	51 (35.2)	
Blood product	5 ( 2.6)	1 ( 0.7)	
IV drug user	0 ( 0 )	0 ( 0 )	
Unknown	53 (27.9)	33 (22.8)	
Antiretroviral-naïve, n (%)	61 (32.1)	52 (38.5)	0.486
CD4 cell count, median cells/ $\mu\text{L}$ (IQR)	258 (159-416)	398 (257-581)	<0.001
Viral load, median log <sub>10</sub> copies/mL (IQR)	3.81 (1.40-4.94)	1.60 (1.40-4.06)	<0.001
Positive for HBV antigen, n (%)	12 ( 6.3)	9 ( 6.2)	>0.999
Positive for HCV antibody, n (%)	9 ( 4.7)	1 ( 0.7)	0.048

IQR, Inter-quartile range; IV, intravenous; HBV, Hepatitis B virus; HCV, Hepatitis C virus

자였고, atazanavir를 처방 받을 당시 연령의 중앙값은 41세(사분위범위, 34-53세)였다. Atazanavir를 복용하기 전 항레트로바이러스제의 치료경험이 없는 환자의 비율은 unboosted atazanavir군에서 32.1%, ritonavir-boosted군에서 38.5%로 유의한 차이는 없었다( $P=0.486$ ). 하지만 ritonavir-boosted군에서 atazanavir를 시작할 당시의 CD4 림프구 수( $398 \text{ cells/uL}$  대  $258 \text{ cells/uL}$ ,  $P<0.001$ )가 유의하게 높았고, HIV 혈장 역가( $1.60 \log_{10} \text{ copies/mL}$  대  $3.81 \log_{10} \text{ copies/mL}$ ,  $P<0.001$ )는 유의하게 낮았다(Table 1).

## 2. 고빌리루빈혈증의 누적발생률

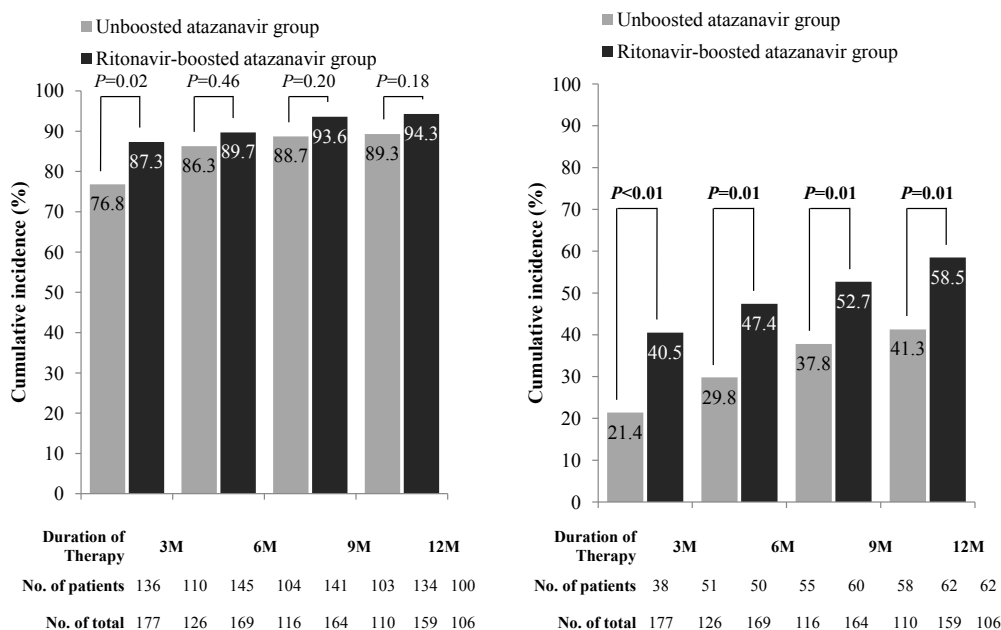
Unboosted atazanavir군에서 atazanavir에 의한 고빌리루빈혈증의 누적발생률은 3개월에 76.8% (95% 신뢰구간: 70.1-82.4%), 6개월에 86.3% (95% 신뢰구간: 80.2-90.8%), 9개월에 88.7% (95% 신뢰구간: 82.7-92.8%), 12개월에 89.3% (95% 신뢰구간: 83.3-93.4%)였고, 중증 이상의 고빌리루빈혈증의 누적발생률은 3개월에 21.4% (95% 신뢰구간: 16.0-28.1%), 6개월에 29.8% (95% 신뢰구간: 23.4-37.1%), 9개월에 37.8% (95% 신뢰구간: 30.6-45.5%), 12개월에 41.3% (95% 신뢰구간: 33.8-49.3%)였다. Ritonavir-boosted atazanavir군에서 atazanavir에 의한 고빌리루빈혈증의 누적발생률은 3개월에 87.3% (95% 신뢰구간: 80.3-92.1%), 6개월에 89.7% (95% 신뢰구간: 82.7-94.1%), 9개월에 93.6% (95% 신뢰구간: 87.2-97.1%), 12개월에 94.3% (95% 신뢰구간: 87.9-97.6%)였고, 중증 이상의 고빌리루빈혈증의 누적발생률은 3개월에 40.5% (95% 신뢰구간: 32.3-49.2%), 6개월에 47.4% (95% 신뢰구간: 37.7-55.6%), 9개월에 52.7% (95% 신뢰구간: 43.5-61.8%), 12개월에 58.5% (95% 신뢰구간: 48.9-67.4%)였다. 전체 고빌리루빈의 누적발생률은 초기 3개월 쯤 ritonavir-boosted atazanavir군에서 unboosted atazanavir군에 비교하여 유의하게 높았으나, 이후 기간

에서 두 군간 차이가 없었다. 중증 이상의 고빌리루빈혈증 누적발생률은 전체 기간에서 ritonavir-boosted atazanavir군에서 유의하게 높았다(Fig. 1).

## 3. Atazanavir의 중단

Atazanavir 복용을 시작한 후 1년 내에 atazanavir를 중단한 환자는, unboosted atazanavir군에서 35명 (18.4%), ritonavir-boosted atazanavir군에서 42 (28.9%)명으로, ritonavir-boosted atazanavir군에서 유의하게 많았다( $P=0.032$ ). Unboosted atazanavir군에서 atazanavir의 복용을 중단한 원인은 추적검사 소실(11명, 5.8%)이 가장 흔하였고, 황달(10명, 5.3%), 바이러스적 치료실패(7명, 3.7%), 환자의 편의 향상(4명, 2.1%), 소화기계 부작용(3명, 1.6%) 순이었다. Ritonavir-boosted atazanavir군에서 atazanavir의 복용을 중단한 원인은 황달(17명, 11.7%)이 가장 흔하였고, 추적검사 소실(7명, 4.8%), 소화기계 부작용(7명, 4.8%), 바이러스적 치료실패(4명, 2.8%), 환자의 편의 향상(4명, 2.8%), 피부 부작용(2명, 1.4%), 중추신경계 부작용(2명, 1.4%) 순이었다.

황달로 atazanavir의 복용을 중단한 환자의 발생 빈도를 비교하였을 때, 3개월째에는 unboosted atazanavir군과 ritonavir-boosted atazanavir군 사이에 유의한 차이가 없었으나(3.2% 대 6.2%,  $P=0.181$ ), 12개월째에는 ritonavir-boosted군에서 유의하게 높았다(5.3% 대 11.7%,  $P=0.035$ ). 황달로 인한 atazanavir의 중단과 관련된 요인을 찾기 위한 다변량 분석에서, 환자의 연령(교차비; 10세 증가할 때마다 1.15, 95% 신뢰구간: 1.15-1.49,  $P<0.001$ ), 기저 CD4 세포수(교차비; 10 cells/uL 증가할 때마다 0.98, 95% 신뢰구간: 0.95-1.00,  $P=0.040$ ), ritonavir boosting (교차비; 4.04, 95% 신뢰구간: 1.58-10.38,  $P=0.004$ ) 이 유의한 관련을 보였다(Table 2).



**Figure 1.** Cumulative incidence of hyperbilirubinemia among HIV-infected Koreans receiving an atazanavir-containing regimen. (A) Any grade hyperbilirubinemia (serum total bilirubin >1.2 mg/dL), (B) severe hyperbilirubinemia (serum total bilirubin >3.1 mg/dL).

**Table 2.** Factors for Atazanavir Discontinuation due to Jaundice during a 12-month Period Among HIV-infected Koreans Receiving an Atazanavir-containing Regimen

Factor	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P-value	aOR	95% CI	P-value
Age (per a 10-year increase)	1.30	1.17-1.45	<0.001	1.31	1.15-1.49	<0.001
Baseline CD4 (per a 10 cells/ $\mu$ L increase)	0.98	0.96-1.00	0.113	0.98	0.95-1.00	0.040
Gender						
Male	1.00					
Female	1.37	0.38-4.97	0.635	-	-	-
Co-infection with HBV or HCV						
Negative for HBsAg or HCV Ab	1.00					
Positive for HBsAg or HCV Ab	1.62	0.44-5.95	0.468	-	-	-
Previous ART history						
Naïve	1.00					
Experienced	0.83	0.58-1.16	0.209			
Ritonavir boosting						
Unboosted	1.00			1.00		
Boosted	2.69	1.14-6.34	0.024	4.04	1.58-10.35	0.004

OR, odds ratio; aOR, adjusted odds ratio; HBsAg, hepatitis B virus surface antigen; HCV Ab, antibody for hepatitis C virus; ART, anti-retroviral therapy

## 고찰

Atazanavir를 처방 받은 국내 HIV 감염인 335명을 조사한 결과, 1년 이상 unboosted atazanavir를 복용한 환자 중 41.3%와 ritonavir boosted atazanavir를 복용한 환자 중 58.5%에서 중증 이상의 고빌리루빈혈증이 발생하였다. 황달로 atazanavir를 중단한 환자의 비율은 unboosted atazanavir군에서 5.3%, ritonavir-boosted atazanavir군에서 11.7%였다.

빌리루빈의 담즙 내 배설을 위해 비결합빌리루빈이 글루쿠론산과 결합하여 수용성인 결합빌리루빈으로 바뀌는 과정이 필요하고, 간 세포내의 미체소체효소 중 하나인 UGT1A1에 이 과정에 관여한다 [17]. Atazanavir는 체내에서 UGT1A1의 활성을 경쟁적으로 억제하여 비결합빌리루빈과 글루쿠론산과의 결합을 방해함으로써 고빌리루빈혈증을 유발할 수 있다 [2, 18]. UGT1A1의 활성을 억제하는 정도는 atazanavir의 혈중 농도에 비례하기 때문에, atazanavir를 복용하는 환자에서 혈중 빌리루빈 수치는 atazanavir의 혈중 농도와 좋은 상관 관계를 보인다 [19]. 따라서, ritonavir-boosted atazanavir는 unboosted atazanavir보다 고빌리루빈혈증을 더 흔히 일으킬 수 있다. 약물 투여 1년 후 중증 이상의 고빌리루빈혈증의 발생률이 unboosted atazanavir를 투여하였던 AI424-034 임상연구에서 32.4%였던 것과 비교하여 ritonavir-boosted atazanavir를 투여한 AI424-045 임상연구에서는 49.6%로, ritonavir-boosted atazanavir를 투약한 경우 중증 이상의 고빌리루빈혈증의 발생률이 높았다 [3, 5]. 본 연구에서도 전체 고빌리루빈혈증 누적발생률은 unboosted atazanavir군과 ritonavir-boosted atazanavir군 사이에 큰 차이가 없었으나, 중증 이상의 고빌리루빈혈증 누적발생률은 ritonavir-boosted atazanavir군에서 유의하게 높았다.

Atazanavir에 의한 고빌리루빈혈증은 간 손상과는 관련이 없기 때문에, 임상 시험에서 고빌리루빈혈증으로 인한 atazanavir의 중단률은 1% 미만에 그친다 [3-6]. 그러나 고빌리루빈혈증은 황달로 인한 미용

문제를 일으킬 수 있고, 임상시험과 실제 진료 간에 환자와 의료진이 약물을 유지하고자 하는 의지에 차이가 있기 때문에, 실제 진료에서 고빌리루빈혈증으로 atazanavir를 중단하는 비율은 임상시험에서보다 더 높을 수 있다 [1]. 본 연구에서 투약 후 1년 시점에서 황달로 약제를 중단한 비율이 unboosted atazanavir군에서는 5.3%, ritonavir-boosted atazanavir군에서는 11.7%로 임상시험 자료보다는 훨씬 높았다.

본 연구에서 ritonavir-boosted atazanavir군의 기저 CD4 림프구 수가 높고, HIV RNA 역가가 낮은 것은 약제의 도입 시기의 차이로 인하여 치료를 잘 받고 있던 환자가 ritonavir-boosted atazanavir군에 많이 포함되어 있었다는 것을 시사한다. 하지만 연령, 기저 CD4 림프구 수 등을 보정한 다변량 분석에서도 ritonavir-boosted atazanavir 사용은 황달로 인한 약제 중단과 유의한 관련이 있었다.

본 연구는 다음과 같은 단점이 있다. 첫째, 빌리루빈 대사에 영향을 끼칠 수 있는 요인을 배제하기 위해 활성간질환 환자를 연구에서 제외하였으나, 그 밖의 기저 질환이 환자의 빌리루빈 수치에 영향을 끼쳤을 가능성이 있다. 둘째, 본 연구는 단일 기관에서 수행된 후향적 연구로 약제의 중단 여부는 의사와 환자의 주관적인 판단에 영향을 받았을 가능성이 있다. 셋째, 특정 시점에서 atazanavir에 의한 고빌리루빈혈증의 발생률을 조사할 때 이전에 atazanavir를 중단하였던 환자들이 제외되었는데, 이로 인하여 고빌리루빈혈증의 발생률이 실제 발생률보다 낮게 조사되었을 가능성이 있다.

결론적으로 국내 HIV 감염인에서 ritonavir-boosting 요법을 사용하는 경우 unboosted 요법을 사용하는 경우보다 atazanavir에 의한 중증 이상의 고빌리루빈혈증 발생률과 황달로 인한 atazanavir 중단률이 유의하게 높았다. 따라서, 국내 HIV 감염인에서 ritonavir-boosted atazanavir를 사용하는 경우 unboosted atazanavir를 사용할 때보다 황달에 의한 약물 중단에 더 유의해야 한다.

## References

1. Havlir DV, O'Marro SD. Atazanavir: new option for treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:1599-604.
2. Zucker SD, Qin X, Rouster SD, Yu F, Green RM, Keshavan P, Feinberg J, Sherman KE. Mechanism of indinavir-induced hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:12671-6.
3. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy JF, Jemsek J, Rivero A, Rozenbaum W, Schrader S, Sension M, Vibhagool A, Thiry A, Giordano M. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:1011-9.
4. Wood R, Phanuphak P, Cahn P, Pokrovskiy V, Rozenbaum W, Pantaleo G, Sension M, Murphy R, Mancini M, Kelleher T, Giordano M. Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:684-92.
5. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, Lichtenstein K, Rightmire A, Sankoh S, Wilber R. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005;19:685-94.
6. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, Lichtenstein K, Wirtz V, Rightmire A, Odeshoo L, McLaren C. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS* 2006;20:711-8.
7. Zeldin RK, Petruschke RA. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:4-9.
8. Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:161-7.
9. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, Moyle G, Mancini M, Percival L, Yang R, Thiry A, McGrath D. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008;372:646-55.
10. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, Moyle G, Mancini M, Percival L, Yang R, Wirtz V, Lataillade M, Absalon J, McGrath D. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:323-32.
11. The Korean Society for AIDS. Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of HIV/AIDS in HIV-infected Koreans. *Infect Chemother* 2011;43:89-128.
12. 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. October 14, 2011;1-167. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
13. Ki CS, Lee KA, Lee SY, Kim HJ, Cho SS, Park JH, Cho S, Sohn KM, Kim JW. Haplotype structure of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene and its relationship to serum total bilirubin concentration in a male Korean population. *Clin Chem* 2003;49:2078-81.
14. Choe PG, Park WB, Song JS, Kim NH, Song KH, Park SW, Kim HB, Kim NJ, Oh MD. Incidence of atazanavir-associated hyperbilirubinemia in Korean HIV patients: 30 months follow-up results in a population with low UDP-glucuronosyltransferase 1A1\*28 allele frequency. *J Korean Med Sci* 2010;25:1427-30.
15. Park WB, Choe PG, Song KH, Jeon JH, Park SW, Kim HB, Kim NJ, Oh MD, Choe KW. Genetic factors influencing severe atazanavir-associated hyperbilirubinemia in a population with low UDP-glucuronosyltransferase 1A1\*28 allele frequency. *Clin Infect Dis* 2010;51:101-6.
16. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, Bernasconi E, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Vernazza P, Francioli P, Greub G, Flepp M, Telenti A. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2001;358:1322-7.
17. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, Lindhout D, Tytgat GN, Jansen PL, Oude Elferink RP, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:1171-5.
18. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, Gunthard HF, Furrer H, Vernazza P, Drechsler H, Bernasconi E, Rickenbach M, Telenti A. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis* 2005;192:1381-6.
19. Ray JE, Marriott D, Bloch MT, McLachlan AJ. Therapeutic drug monitoring of atazanavir: surveillance of pharmacotherapy in the clinic. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:291-9.