

Insufficienza renale e nefrotossicità correlate alla HAART

In uno studio italiano è stato valutato l'impatto sulla filtrazione glomerulare stimata (eGFR) di regimi comprendenti ATV/r vs EFV. Sono state utilizzate due modalità di valutazione dell'eGFR: una basata sul valore della creatinina, utilizzando la formula CKD-Epi, un'altra utilizzando la clearance della cistatina C (Cyc). Un primo dato, emerso dallo studio, è il maggior decremento dell'eGFR causato da ATV/r rispetto ad EFV ($p=0,02$). L'eGFR valutato con la Cyc non mostra significatività statistica fra i due bracci, forse perché, risultando un test più stringente, cattura un numero superiore di pazienti con filtrato glomerulare alterato e, dunque, non consente di fare differenze sottili.¹

Un altro studio sulla Cyc conferma che tale indagine intercetta una proporzione più ampia di pazienti rispetto alla eGFR calcolata sulla creatinina e suggerisce che questa differenza sia dovuta a effetti extrarenali sulla Cyc e sulla creatinina.²

In uno studio cross-sezionale di pazienti della *Aquitaine cohort*, è stata stimata la prevalenza di disfunzioni tubulari prossimali. L'analisi ha evidenziato una significativa associazione tra tale danno e l'uso di TDF in un periodo di 5 anni. Tale associazione persisteva anche per pazienti non più in trattamento con questo farmaco.³

Un altro ampio studio francese ha evidenziato 349 casi di malattia renale cronica (CKD) su 7.378 pazienti seguiti dal 1993 al 2006. Una recente esposizione a indinavir (HR=2,03), tenofovir (1,55) e abacavir (1,37) era associata a CKD. Una passata esposizione a tenofovir era del pari associata a tale rischio, ma con un HR più alto (2,23).⁴

Un'incipiente alterazione renale, definita con uno score composito costituito da eGFR <90 mL/min, un suo decremento annuo >3% in tre anni e una ratio albuminuria/creatinuria uguale o superiore a 5 mg/g è risultata un predittore indipendente di aumento dello spessore mio-intimale carotideo e, dunque, di aterosclerosi subclinica.⁵

In un substudio della coorte PREPARE condotto su un piccolo gruppo di pazienti (19) è stato osservato che sostituendo AZT/3TC con TDF/FTC si registrava un persistente decremento dell'eGFR con formula C&G,

ma non della *clearance* dello iotalamato (mGFR). Questo fenomeno può essere indicativo d'inibizione della escrezione tubulare di creatinina per effetto di TDF, piuttosto che di disfunzione glomerulare.⁶

Al fine di verificare se il danno renale TDF-indotto sia dovuto ad un selettivo impegno dei mitocondri del tubulo prossimale, in uno studio longitudinale condotto su pazienti che passavano da regimi timidinici a regimi includenti TDF/FTC o ABV/3TC sono stati valutati markers urinari di tossicità mitocondriale (citocromo C), di tossicità citosolica (alfa-glutazione S transferasi) insieme ai classici indicatori di funzione renale. I livelli di citocromo C risultavano significativamente più elevati a 1 e 6 mesi dallo *shift* a regimi non-timidinici nei pazienti in trattamento con TDF/FTC. Gli altri parametri risultavano nella norma. Lo studio suggerisce un danno mitocondriale subclinico associato a TDF.⁷

In uno studio retrospettivo di coorte (2.115 pazienti osservati) del Chelsea and Westminster Hospital di Londra: è stato riscontrato un significativo rischio di danno renale [386 (18%) eGFR <60 ml/min per 1,73 m²] in analisi multivariata (aggiustata per sesso, età, durata della HAART, baseline eGFR e tempo di esposizione al TDF) con l'utilizzo di ATV/r e LPV/r.⁸

All'inizio dell'anno è inoltre stata pubblicata un'ampia *review*, che segnaliamo, anche per la proposta che compare, di un algoritmo semplificato per la gestione del rischio renale nel paziente HIV.⁹

Segnaliamo infine alcuni studi relativi a rene e HIV comparsi all'ultimo CROI: nella coorte SUN, confrontando i valori di eGFR e lo spessore mio-intimale, si è osservato che il declino della funzionalità renale è un predittore indipendente di aterosclerosi, soprattutto nei soggetti di etnicità nera.¹⁰

Da un'analisi dello studio SMART si è osservato che sia i valori al basale di Cyc che di eGFR sono associati indipendentemente con la mortalità, la Cyc è inoltre associata ad eventi opportunistici e ad eventi cardiovascolari.¹¹

Anche la microalbuminuria, secondo i dati di un'ampia coorte canadese, è correlata alla mortalità per tutte le cause.¹²

Bibliografia

1. Albin L, Cesana BM, Motta D, Focà E, Gotti D, Calabresi A, Izzo I, Bellagamba R, Fezza R, Narciso P, Sighinolfi L, Maggi P, Quiros-Roldan E, Manili L, Guaraldi G, Lapadula G, Torti C. A randomized, pilot trial to evaluate glomerular filtration rate by creatinine or cystatin C in naive HIV-infected patients after tenofovir/emtricitabine in combination with atazanavir/ritonavir or efavirenz. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Jan 1; 59 (1): 18-30.
2. Estrella MM, Parekh RS, Astor BC, Bolan R, Evans RW, Palella FJ Jr, Jacobson LP. Chronic kidney disease and estimates of kidney function in HIV infection: a cross-sectional study in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Aug 15; 57 (5): 380-6.
3. Dauchy FA, Lawson-Ayayi S, de La Faille R, Bonnet F, Rigotherier C, Mehsen N, Miremont-Salamé G, Cazanave C, Greib C, Dabis F, Dupon M. Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. *Kidney Int*. 2011 Aug; 80 (3): 302-9.
4. Flandre P, Pugliese P, Cuzin L, Bagnis CI, Tack I, Cabié A, Poizot-Martin I, Katlama C, Brunet-François C, Yazdanpanah Y, Dellamonica P; New AIDS Data group. Risk factors of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jul; 6 (7): 1700-7.
5. Serrano-Villar S, Estrada V, Gómez-Garre D, Ávila M, Fuentes-Ferrer M, Sánchez-Parra C, Sainz T, Patiño R, Fernández-Cruz A. Incipient renal impairment as a predictor of subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 Feb 1; 59 (2): 141-8.
6. Vrouenraets SM, Fux CA, Wit FW, Garcia EF, Furrer H, Brinkman K, Hoek FJ, Abeling NG, Krediet RT, Reiss P; Prepare Study Group. Persistent decline in estimated but not measured glomerular filtration rate on tenofovir may reflect tubular rather than glomerular toxicity. *AIDS*. 2011 Nov 13; 25 (17): 2149-55.
7. Maggi P, Montinaro V, Bellacosa C, Pietanza S, Volpe A, Graziano G, Strippoli GF, Angarano G. Early markers of tubular dysfunction in antiretroviral-experienced HIV-infected patients treated with tenofovir versus abacavir. *AIDS Patient Care STDS*. 2012 Jan; 26 (1): 5-11.
8. Rockwood et al. A Comparative Analysis of Risk Factors Associated With Renal Impairment and Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Antivir Antiretrovir* 2012, 4: 2.
9. Maggi P, Bartolozzi D, Bonfanti P, Calza L, Cherubini C, Di Biaggio A, Marcotullio S, Montella F, Montinaro V, Mussini C, Narciso P, Rusconi S, Vescini F. Renal complications in HIV disease: between present and future. *AIDS Rev*. 2012 Jan-Mar; 14 (1): 37-53.
10. Overton E, Rose C, Patel P, Baker J, Onen N, Grubb J, Kojic E, Bush T, Brooks J, and SUN Study Investigators. Declining Renal Function Independently Predicts Progression of Atherosclerosis in HIV+ Persons. *CROI 2012. Abs. #804*.
11. Lucas G, Cozzi-Lepri A, Wyatt C, Post F, Bormann A, Crum-Cianflone N, Ross M, and INSIGHT SMART Study Group. Baseline Creatinine-based eGFR and CC as Predictors of Clinical Events: SMART Study. *CROI 2012. Abs. #866*.
12. Lima V, Guillemi S, Werb R, Humphreys S, and Montaner J. Micro-albuminuria Is Associated with Increased All-cause Mortality in a Large Cohort of ART-naive HIV+ Patients. *CROI 2012. Abs. #869*.