

IL DANNO RENALE DA FARMACI ANTIVIRALI

Giovanni M. Frascà¹, Emilio Balestra¹, Marcello Tavio², Manrico Morroni³, Gloria Manarini¹, Fabiana Brigante¹

¹Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene, Ospedali Riuniti, Ancona

²Malattie Infettive, Ospedali Riuniti, Ancona

³Microscopia Elettronica, Ospedali Riuniti, Ancona

Renal toxicity of antiviral drugs

Highly effective and powerful antiviral drugs have been introduced into clinical practice in recent years which are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. The need of combining several drugs, the fragility of the patients treated, and the high susceptibility of the kidney are all factors contributing to renal injury. Many pathogenetic mechanisms are involved in the nephrotoxicity of antiviral drugs, including drug interaction with transport proteins in the tubular cell; direct cytotoxicity due to a high intracellular drug concentration; mitochondrial injury; and intrarenal obstruction or stone formation due to the low solubility of drugs at a normal urinary pH. As a result, various clinical pictures may be observed in patients treated with antiviral drugs, ranging from tubular dysfunction (Fanconi syndrome, renal tubular acidosis, nephrogenic diabetes insipidus) to acute renal failure (induced by tubular necrosis or crystal nephropathy) and kidney stones.

Careful attention should be paid to prevent renal toxicity by evaluating the glomerular filtration rate before therapy and adjusting the drug dosage accordingly, avoiding the combination with other nephrotoxic drugs, and monitoring renal parameters on a regular basis while treating patients.

Conflict of interest: None

Financial support: None

KEY WORDS:

Antiviral drugs,
Nephrotoxicity,
Acute renal
failure,
Tubular dysfunction,
Mitochondrial
toxicity

PAROLE CHIAVE:

Disfunzioni
tubulari,
Farmaci antivirali,
Insufficienza
renale acuta,
Nefrotossicità,
Tossicità mitocondriale

Indirizzo degli Autori:

Dr. Giovanni M. Frascà
Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene
Ospedali Riuniti
Via Conca 71
60020 Ancona
e-mail: gm.frasca@alice.it

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni sono stati introdotti nella pratica clinica numerosi farmaci ad azione antivirale, appartenenti a diverse categorie (Tab. I), che hanno incontrato un largo impiego per la loro efficacia, in particolare in pazienti con infezione da HIV. Fra gli effetti collaterali di questi farmaci è compresa anche una certa nefrotossicità, la cui incidenza è estremamente variabile in letteratura, ma tutt'altro che trascurabile, considerato che, per alcuni farmaci, sono state riportate alterazioni renali fin nel 40-50% dei casi (1). L'incidenza di nefrotossicità dei farmaci antivirali è comunque di difficile determinazione per la concorrenza di diversi fattori, fra i quali la complessità dei pazienti nei quali vengono utilizzati, la frequente coesistenza di diverse

possibili cause di danno renale nei medesimi pazienti, la definizione di nefrotossicità utilizzata e le modalità per valutarla.

PATOGENESI DELLA NEFROTOSITÀ DA FARMACI ANTIVIRALI

I meccanismi patogenetici alla base della nefrotossicità dei farmaci antivirali sono diversi e includono:

- interazione con le proteine di trasporto a livello della cellula tubulare;
- citotossicità secondaria ad accumulo intracellulare;
- lesione dei mitocondri;
- ridotta solubilità del farmaco al pH urinario.

I farmaci antivirali, in particolare i nucleosidi inibitori della transcriptasi inversa (NRTIs), vengono eliminati a

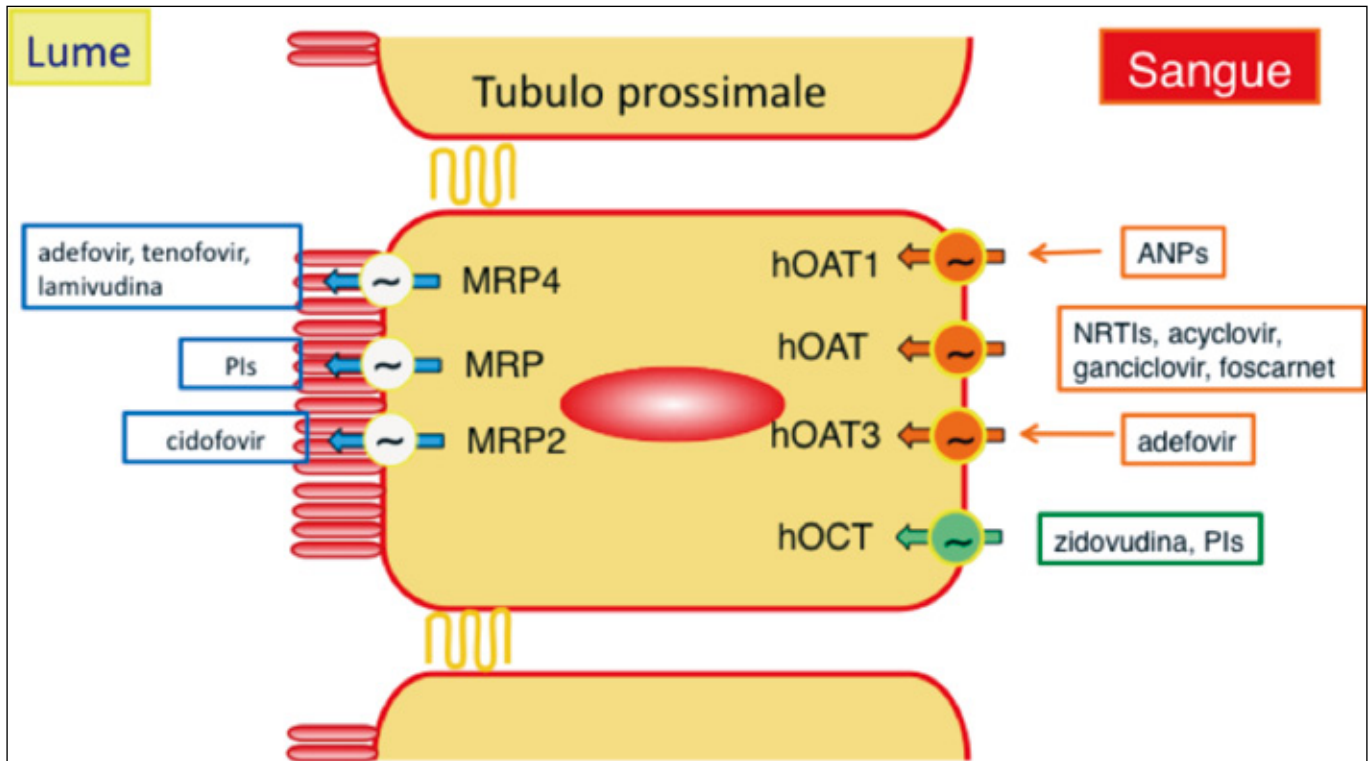


Fig. 1 - Eliminazione dei principali farmaci antivirali a livello del tubulo prossimale. I farmaci entrano nella cellula e vengono secreti nel lume attraverso trasportatori diversi (hOAT = human organic anion transporter; hOCT = human organic cation transporter; MRP = multidrug resistance protein). Abbreviazioni: PIs = inibitori della proteasi; NRTIs = inibitori della transcriptasi inversa; ANP = acyclic nucleotide phosphonates.

TABELLA I - FARMACI ANTIVIRALI

Categoria	Farmaci
Inibitori della proteasi (PIs)	Indinavir, ritonavir, saquinovir, lopinavir
Nucleosidi e nucleotidi inibitori della transcriptasi inversa (NRTIs)	Tenofovir, adefovir, cidofovir, didanosina, lamivudina, zidovudina, stavudina
Non-nucleosidi inibitori della transcriptasi inversa (NNRTIs)	Efavirenz, delavirdina, nevirapina
Non-antiretrovirali	Acyclovir, ganciclovir, foscarnet

livello renale sia per filtrazione glomerulare che per secrezione a livello del tubulo prossimale (Fig. 1), dove esistono specifici trasportatori a livello della membrana basocellulare che consentono ai farmaci di entrare nella cellula e altri a livello della membrana lumenale che ne consentono l'escrezione nel lume. I singoli trasportatori sono determinati geneticamente e questo spiega la diversa risposta dei pazienti alla somministrazione di dosi simili e la diversa suscettibilità individuale alla tossicità renale (2-4).

L'interazione con le proteine di trasporto è stata dimostrata da studi sperimentali nell'animale; in uno

di questi è stato osservato che tenofovir a basse dosi induce una ridotta espressione del cotrasportatore Na-P, dello scambiatore Na-H, e dell'acquaporina-2, causando fosfaturia, acidosi tubulare prossimale e poliuria (5).

Un'elevata concentrazione di farmaco all'interno della cellula tubulare può avere **effetti citotossici** e portare a necrosi della cellula. Questo evento è, di solito, legato alla somministrazione di un dosaggio elevato del farmaco, per esempio in presenza di una riduzione della funzionalità renale sottovalutata o di fattori che possono concorrere a esaltare la ne-

frotossicità, come la disidratazione o la contemporanea somministrazione di altre sostanze nefrotossiche. D'altra parte, un'elevata concentrazione intracellulare di farmaci antivirali si può verificare anche con dosaggi adeguati e in assenza di altri fattori favorevoli, se lo schema terapeutico prevede la contemporanea somministrazione di farmaci che utilizzano gli stessi trasportatori per l'ingresso nella cellula (per esempio, tenofovir e didanosina), con conseguente aumento del rischio di alterazioni renali. Una situazione analoga si verifica con i farmaci che interferiscono con i meccanismi di secrezione dei farmaci nel lume tubulare. Per esempio, il ritonavir riduce l'attività del trasportatore MRP2 (*Multidrug-Resistance-Protein 2*) situato sul versante luminale della cellula tubulare, riducendo, di conseguenza, l'eliminazione di eventuali altri farmaci antivirali somministrati contemporaneamente, che si accumulano all'interno della cellula raggiungendo concentrazioni superiori rispetto a quelle attese in base alla dose utilizzata in assenza di ritonavir (6).

Un altro meccanismo lesivo dei farmaci antivirali è rappresentato dalla **tossicità mitocondriale**. Tale meccanismo era stato ipotizzato già in occasione della prima descrizione di insufficienza renale acuta in un paziente HIV-positivo trattato con tenofovir, nel quale la biopsia renale aveva dimostrato un'estesa vacuolizzazione delle cellule dei tubuli prossimali (7). Successivamente, in uno studio effettuato in pazienti HIV-positivi trattati con associazione di tenofovir e didanosina che presentavano necrosi tubulare acuta, erano state osservate vistose alterazioni a carico dei mitocondri delle cellule del tubulo prossimale all'osservazione della biopsia renale al microscopio elettronico ed erano stati riscontrati nel tessuto renale livelli di DNA mitocondriale significativamente inferiori rispetto ai pazienti HIV-positivi trattati solo con tenofovir (8). La citopatia mitocondriale è causata dagli inibitori della transcriptasi inversa che bloccano anche la DNA polimerasi γ , responsabile della replicazione del DNA mitocondriale. Il deficit enzimatico che ne deriva com-

porta un'alterazione della fosforilazione ossidativa con accumulo intracellulare di lipidi e produzione di lattato dalla respirazione anaerobica.

La **precipitazione di cristalli** a livello renale è stata riportata con acyclovir e indinavir, entrambi scarsamente solubili al pH urinario normale e, generalmente, è favorita dalla presenza di disidratazione e dalla conseguente riduzione del flusso urinario. La precipitazione intratubulare può portare a insufficienza renale acuta, descritta nel 10-40% dei pazienti trattati con acyclovir, con persistenza di insufficienza renale in circa un quarto dei pazienti (9). I pazienti trattati con indinavir, oltre alla precipitazione intratubulare di cristalli, possono sviluppare anche litiasi renale in circa il 10% dei casi. I calcoli composti solo da indinavir e dai suoi metaboliti sono radiotrasparenti, ma possono risultare radio-opachi, se complicati dalla presenza di cristalli di calcio (10).

PRESENTAZIONE CLINICA

Le manifestazioni cliniche della tossicità renale dei farmaci antivirali variano a seconda dei meccanismi patogenetici che ne sono responsabili e del segmento del nefrone coinvolto; la medesima sostanza, inoltre, può dar luogo a manifestazioni cliniche diverse (Tab. II). Le principali includono:

- a) sindrome di Fanconi (proteinuria tubulare, aminoaciduria, fosfaturia, glicosuria, perdita di bicarbonati);
- b) acidosi tubulare distale;
- c) diabete insipido nefrogenico;
- d) insufficienza renale acuta da necrosi tubulare;
- e) insufficienza renale acuta da ostruzione intratubulare;
- f) litiasi renale.

Nella maggior parte dei casi le disfunzioni tubulari che caratterizzano la sindrome di Fanconi si manifestano dopo diverse settimane di trattamento; spesso,

TABELLA II - MANIFESTAZIONI CLINICHE DELLA NEFROTOSSICITÀ DEI FARMACI ANTIVIRALI

Manifestazione	Farmaci responsabili
Sindrome di Fanconi	Tenofovir, adefovir, cidofovir, foscarnet
Acidosi tubulare distale	Foscarnet, nucleotidi aciclici
Diabete insipido nefrogenico	Indinavir, foscarnet, tenofovir, cidofovir, didanosina
Insufficienza renale acuta da necrosi tubulare	Tenofovir, adefovir, cidofovir, foscarnet
Insufficienza renale acuta da ostruzione intratubulare	Acyclovir, ganciclovir, indinavir
Litiasi renale	Indinavir

TABELLA III - FATTORI DI RISCHIO PER LA NEFROTOSSICITÀ DEI FARMACI ANTIVIRALI

A) Fattori di rischio legati al paziente

insufficienza renale
 disidratazione
 iperuricemia
 acidosi e pH urinario
 polimorfismi dei geni che codificano per i trasportatori nel tubulo prossimale

B) Fattori di rischio legati ai farmaci

tossicità intrinseca
 dose
 durata della terapia e via di somministrazione
 associazione con altre sostanze nefrotossiche

pur troppo, non vengono ricercate o non ricevono particolare attenzione, in quanto ritenute di scarsa importanza sul piano clinico. Al contrario, dovrebbero essere tenute in considerazione perché potrebbero essere un segno iniziale di nefrotossicità dovuta a un dosaggio non adeguato dei farmaci, a interazioni farmacologiche o a suscettibilità individuale che, in mancanza di un adeguamento dello schema terapeutico, potrebbe indurre nel tempo una compromissione della funzionalità renale.

Le disfunzioni tubulari, tra l'altro, non sempre sono clinicamente irrilevanti. Per esempio, la persistenza di ipofosfatemia per lungo tempo nei pazienti che assumono farmaci antivirali cronicamente, per periodi di tempo misurati in anni, può indurre osteomalacia e una sintomatologia ossea invalidante (11). Analogamente, l'acidosi tubulare distale può dare luogo alla formazione di calcoli, generalmente di fosfato di calcio, a nefrocalinosi, per la deposizione di sali di calcio a livello della midollare, e, nel tempo, a demineralizzazione ossea, per l'effetto tampone degli idrogenioni da parte del tessuto.

Il diabete insipido nefrogenico, causato da una ridotta sensibilità tubulare all'ADH, si manifesta con poliuria di entità variabile e con polidipsia. È stato descritto con maggiore frequenza in pazienti trattati con foscarnet, che riduce l'espressione di acquaporina-2 a livello del dotto collettore (12), ma è stato documentato anche dopo assunzione di altri antivirali, come indinavir, cidofovir, didanosina e tenofovir, quest'ultimo soprattutto se associato a ritonavir o lopinavir.

L'insufficienza renale acuta da necrosi tubulare è un'evenienza che si verifica di solito come conseguenza di una dose eccessiva di farmaco ed è stata riportata frequentemente in pazienti trattati con cidofovir o foscarnet per retinite da CMV (1). Entrambi i farmaci devono essere evitati o utilizzati con estrema cautela nei pazienti con funzione renale ridotta. Tuttavia, la necrosi

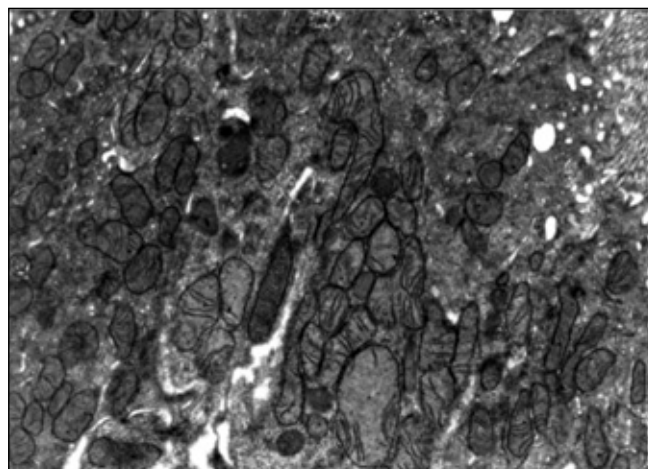


Fig. 2 - Biopsia renale di un paziente (V.G., uomo, 38 anni) con insufficienza renale acuta da necrosi tubulare da tenofovir. Alterazioni diffuse dei mitocondri all'interno di una cellula del tubulo prossimale (microscopia elettronica).

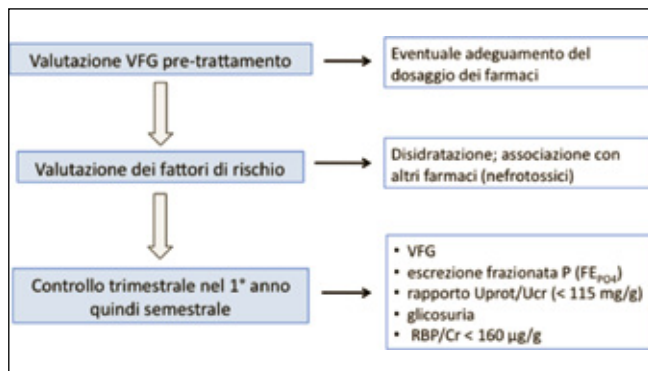


Fig. 3 - Prevenzione della nefrotossicità da farmaci antivirali (VFG = volume filtrato glomerulare; RBP = retinol binding protein).

tubulare può insorgere anche in pazienti in trattamento con farmaci antivirali da tempo a dosaggi adeguati alla funzione renale, per il progredire di alterazioni subcliniche o, più frequentemente, per il sopraggiungere di condizioni che alterano il quadro clinico e le condizioni di idratazione o per l'associazione con altri farmaci che ne potenziano la nefrotossicità (Tab. III). Nei pazienti con citopatia mitocondriale, l'alterazione della fosforilazione ossidativa e la produzione di lattato dalla respirazione anaerobica possono dare luogo, oltre all'insufficienza renale, a una serie di manifestazioni sistemiche che includono acidosi lattica, miopatia e cardiomiopatia, neuropatia periferica, pancreatite e steatosi epatica. Ne può risultare un quadro clinico complesso e di particolare gravità, che dovrebbe essere riconosciuto tempestivamente prima che si determinino lesioni in grado di mettere a repentaglio la stessa vita del paziente.

Un quadro clinico con queste caratteristiche è stato da noi osservato in un paziente di 38 anni, la cui biopsia renale ha dimostrato le caratteristiche alterazioni dei mitocondri nelle cellule dei tubuli prossimali (Fig. 2).

L'insufficienza renale acuta da precipitazione intratubulare di acyclovir o indinavir si può osservare in pazienti nei quali sono state somministrate dosi elevate di farmaco o come conseguenza di infusione endovenosa troppo rapida, spesso in presenza di condizioni di idratazione non ottimali (Tab. III).

Mancano informazioni sulle conseguenze a lungo termine della nefrotossicità dei farmaci antivirali sulla funzionalità renale e sul rischio di evoluzione di questi pazienti verso l'uremia, ma sono stati riportati casi di insufficienza renale cronica causata da nefrotossicità da cidofovir o indinavir (13, 14).

PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA NEFROTOSSICITÀ

Considerata la potenziale nefrotossicità dei farmaci antivirali, è opportuno porre attenzione al loro uso, secondo le indicazioni schematizzate nella Figura 3.

Innanzitutto è indicato effettuare una valutazione del filtrato glomerulare (VFG) prima di iniziare il trattamento e, se necessario, modificare di conseguenza le dosi dei farmaci. La VFG può essere determinata secondo la classica formula della *clearance* della creatinina, corretta per la superficie corporea ($VFG = [(U \times V)/P]/1.73 \text{ m}^2$) oppure utilizzando una delle formule disponibili (Cockcroft & Gault, MRDR, ecc.), che hanno il vantaggio di non richiedere la raccolta delle urine, ma che possono essere utilizzate solo in pazienti con funzione renale stabile. Si raccomanda di non utilizzare il valore della creatinina sierica come indice di funzionalità renale, in quanto si è dimostrato spesso fonte di errore, in particolare in pazienti anziani o con masse muscolari ridotte.

In secondo luogo, è necessario verificare l'eventuale presenza di fattori che possono aumentare il rischio di nefrotossicità dei farmaci antivirali, anche se a dosaggio corretto, come, per esempio, disidratazione o contemporanea somministrazione di farmaci nefrotossici (antibiotici aminoglicosidi, FANS) o di altri antivirali che possono avere interferenze di farmacocinetica. Nei pazienti che assumono cronicamente farmaci antivirali, la dose deve essere tempestivamente modificata in presenza di variazioni del quadro clinico, come variazioni delle condizioni di idratazione o necessità di prescrizione di ulteriori farmaci.

Nei pazienti in trattamento cronico è opportuno verificare regolarmente l'eventuale comparsa di segni di nefrotossicità, con cadenza trimestrale nel primo anno di trattamento e, successivamente, ogni

sei mesi. Le indagini consigliate sono le seguenti:

- volume del filtrato glomerulare
- escrezione frazionata dei fosfati (FE_{PO_4}) calcolata come: (fosforo urina x creatinina sierica/fosforo sierico x creatinina urina) x 100 (nel soggetto normale la percentuale riassorbita è del 5-20%); la capacità di riassorbimento dei fosfati a livello tubulare può essere espressa anche come TRP (*Tubular Reabsorption of Phosphate*) = $1 - (FE_{PO_4})$
- valori normali: 80-98%
- escrezione urinaria di proteine rapportata alla creatinina (Uprot/Ucreat; valore normale <115 mg di proteine/g di creatinina)
- glicosuria
- escrezione urinaria di *Retinol binding protein* (RBP) in rapporto alla creatinina (valori normali <160 µg/g di creatinina).

La *Retinol binding protein* è una proteina di basso peso molecolare che viene normalmente riassorbita a livello del tubulo prossimale attraverso un meccanismo di endocitosi mediato da un apposito recettore e aumenta nell'urina nei pazienti affetti da infezione da HIV in trattamento con tenofovir, dimostrandosi, in questo contesto, più sensibile della N-acetyl-β-D glucosaminidasi (NAG) e della β-microglobulina, che è influenzata dalle variazioni di pH ed è soggetta a degradazione enzimatica (15). Questi indicatori di danno tubulare devono essere tuttavia utilizzati con cautela e valutati nel contesto clinico, in quanto circa la metà dei pazienti con infezione da HIV può presentare valori superiori al normale già prima dell'inizio della terapia, per la possibilità di alterazioni tubulari pre-esistenti.

Infine, nei pazienti in trattamento con acyclovir o indinavir, deve essere tenuto presente il rischio di precipitazione intratubulare. Per quanto riguarda il primo farmaco, nel caso di somministrazione endovenosa, si raccomanda di ridurre i tempi di infusione e di associare un'adeguata quantità di liquidi. Nei casi di insufficienza renale acuta può essere indicata l'emodialisi, che rimuove circa il 40-60% del farmaco. Indinavir è solubile a pH acido (attorno a 3.5); per ridurre il rischio di calcolosi è necessario, quindi, evitare l'alcalinizzazione urinaria.

RIASSUNTO

Negli ultimi anni sono stati introdotti nella pratica clinica nuovi farmaci antivirali caratterizzati da una maggiore efficacia sulla replicazione virale ma anche di una certa nefrotossicità, legata a meccanismi patogenetici

diversi, quali: interazione con le proteine di trasporto nella cellula tubulare; effetto citotossico diretto, correlato con la concentrazione intracellulare del farmaco; tossicità mitocondriale; ostruzione intrarenale o litiasi per ridotta solubilità del farmaco al pH urinario. Di conseguenza, i segni clinici di nefrotossicità nei pazienti trattati con farmaci antivirali possono essere estremamente variabili, da alterazioni tubulari isolate, come sindrome di Fanconi, acidosi tubulare renale, diabete insipido nefrogenico, a insufficienza renale acuta per necrosi tubulare o per precipitazione intratubulare di cristalli, o calcolosi renale. Molti fattori possono contribuire alla nefrotossicità degli antivirali, oltre alle caratteristiche specifiche dei singoli farmaci, fra cui lesioni renali pre-esistenti, disidratazione, combinazione di più farmaci potenzialmente nefrotossici, dosaggio inadeguato.

La prescrizione di farmaci antivirali non può prescindere da una valutazione della funzione renale prima del

trattamento; da un adeguamento della dose somministrata; da una particolare attenzione alle condizioni generali del paziente e ai possibili fattori di rischio di nefrotossicità; e da controlli regolari degli indici di funzionalità renale nel caso di terapie protratte nel tempo.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori dichiarano di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Izzedine H, Launay-Vacher V, Pharm D, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 804-17.
2. Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V, et al. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 2009; 48: e108-16.
3. Izzedine H, Hulot JS, Villard E, et al. Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis* 2006; 194: 1481-91.
4. Pushpakom SP, Liptrott NJ, Rodriguez-Novoa S, et al. Genetic variants of ABCC10, a novel tenofovir transporter, are associated with kidney tubular dysfunction. *J Infect Dis* 2011; 204: 145-53.
5. Liborio AB, Andrade L, Pereira LVB, Sanches TRC, Shimizu MH, Seguro AC. Rosiglitazone reverses tenofovir-induced nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008; 74: 910-8.
6. Huisman MT, Smit JW, Crommentuyn KM, et al. Multidrug resistance protein 2 (MRP2) transports HIV protease inhibitors, and transport can be enhanced by other drugs. *AIDS* 2002; 16: 2295-301.
7. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1331-3.
8. Coté HCF, Magil AB, Harris M, et al. Exploring mitochondrial nephrotoxicity as a potential mechanism of kidney dysfunction among HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Antiv Ther* 2006; 11: 79-86.
9. Eck P, Silver SM, Clark EC. Acute renal failure and coma after a high dose of oral acyclovir. *N Engl J Med* 1991; 325: 1178-9.
10. Daudon M, Estepa L, Viard JP, Joly D, Jungers P. Urinary stones in HIV-1-positive patients treated with indinavir. *Lancet* 1997; 349: 1294-5.
11. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 773-80.
12. Navarro JF, Quereda C. Nephrogenic diabetes insipidus and renal tubular acidosis secondary to foscarnet therapy. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 431-4.
13. Vandercam B, Moreau M, Goffin E, Marot JC, Cosyns JP, Jaddoul M. Cidofovir-induced end-stage renal failure. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 948-9.
14. Hanabusa H, Tagami H, Hataya H. Renal atrophy associated with long-term treatment with indinavir. *N Engl J Med* 1999; 340: 392-3.
15. Hall AM, Edwards SG, Lapsley M, et al. Subclinical tubular injury in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy: a cross-sectional analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54 (6): 1034-42.