

L. Machala¹, H. Rozsypal¹, Z. Gilbert²,
M. Staňková¹, J. Špála¹

¹AIDS Centrum, Infekční klinika FN Na Bulovce, Praha
²urologické oddělení FN Na Bulovce, Praha

UROLOGICKÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PŘI LÉČBĚ INDINAVIREM

KLÍČOVÁ SLOVA

HIV
indinavir
nephrolitiáza

SOUHRN

Zavedení inhibitorů HIV–proteázy do praxe přineslo na straně jedné výrazné zlepšení výsledků léčby HIV–infekce, na straně druhé se objevila řada závažných nežádoucích účinků, které významně ovlivňují kvalitu života pacientů s HIV–infekcí. Jedním ze závažných nežádoucích účinků u pacientů léčených inhibitorem HIV–proteázy indinavirem je nefrolitiáza.

KEY WORDS

HIV
indinavir
nephrolithiasis

SUMMARY

UROLOGICAL SIDE EFFECTS OF TREATMENT WITH INDINAVIR

Introduction of protease inhibitors to the practice improved on the one hand the treatment possibilities of HIV infection, on the other hand appeared numerous serious side effects, which negatively influence the quality of life of patients with HIV infection. One of the serious side effects of treatment with the protease inhibitor indinavir is nephrolithiasis.

ÚVOD

Zavedení kombinované vysoce účinné antiretrovirové terapie HAART (highly active antiretroviral therapy), a především její nejúčinnější složky – inhibitorů HIV–proteázy do praxe znamenalo zásadní obrat v léčbě infekce HIV, který vedl k výraznému poklesu jak morbidity, tak i mortality pacientů. Inhibitory HIV–proteázy blokují v závěrečné fázi replikace maturaci HIV a nezralý virus není schopen napadat další cílové buňky. Bohužel současně s poklesem výskytu komplikací HIV/AIDS se objevila řada závažných nežádoucích účinků (NÚ), protože většina antiretrovirotik je silně toxická a má jen velmi úzkou terapeutickou šíři.

Jedním z nejúčinnějších a nejčastěji užívaných inhibitorů HIV–proteázy je indinavir (IDV). IDV je všeobecně dobře tolerován, přesto má některé závažné NÚ, které nepříznivě ovlivňují průběh terapie. Takovým závažným NÚ je indinavirová nefrolitiáza. Urologické nežádoucí účinky (UNÚ) se vyskytují u 10 až 20 % pacientů léčených IDV [1,2,3], v některých souborech byly hlášeny dokonce u 43 % pacientů [4]. Urologické NÚ se obvykle manifestují bolestí v bedrech, hematurií, krystalurií, proteinurií, sterílní pyurií, zvýšenou hladinou kreatininu, nefrolitiázou, ale mohou zahrnovat i intersticiální nefritidu [5,6], papilární nekrózu, či dokonce renální insuficienci [7,8,9].

PATOGENEZE UROLOGICKÝCH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ IDV

Indinavir sulfát je chemicky velmi složitá sloučenina (1(1S,2R),5(S))-2,3,5-trideoxy-N-(2,3-dihydro-2-hydroxy-1H-inden-1-yl)-5-(2-(((1,1-dimethyletyl)amino)karbonyl)-4-(3-pyridinylmethyl)-1-piperazinyl)-2-(fenylmethyl)-D-erythro-pentonamid sulfát (sumární vzorec $C_{36}H_{47}N_5O_4 \cdot H_2SO_4$). Je určen k léčbě HIV–infekce u pacientů splňujících indikační kritéria antiretrovirové léčby (počet CD4+T lymfocytů < 350/μl a počet kopií HIV RNA > 5.10⁴/ml [10]). V rámci režimu HAART je IDV podáván obvykle v kombinaci s dvěma inhibitory HIV–reverzní transkriptázy – většinou zidovudinem a lamivudinem. IDV je podáván výhradně per os přísně na lačno, obvykle v dávce 800 mg 3krát denně a každou dávku je třeba zapít minimálně 150 ml vody. Pacienty je třeba poučit o prevenci vzniku UNÚ dodržováním dostatečného příjmu tekutin, minimálně v množství 1,5 l tekutiny denně [11]. V poslední době je doporučováno podávat IDV v redukované dávce 800 mg 2krát denně společně s ritonavirem v dávce 100 mg 2krát denně. Ritonavir inhibuje metabolismus IDV na cytochromu P450, a výrazně tak zvyšuje plazmatické hladiny IDV a prodlužuje jeho poločas [10].

IDV se dobře vstřebává v gastrointestinálním traktu, po vstřebání se váže přibližně ze 60 % na bílkoviny krevní plazmy a v játrech je rychle metabolizován na několik metabolitů. Hlavním enzymem zodpovědným za metabolismus IDV je cytochrom P450, na kterém vznikají oxidační metabolity, menší podíl IDV je konjugován na glukuronid. Ve formě metabolitů je stolicí vylučováno přibližně 83 % podaného IDV a přibližně 19 % je vylučováno v nezměněné formě ledvinami. Poločas IDV v plazmě je 1,8 hodiny [12].

Záhy po uvedení IDV do praxe byly v roce 1997 publikovány zprávy o zvýšeném výskytu urologických komplikací u pacientů léčených tímto preparátem [13,14]. Příčinou vzniku UNÚ jsou poruchy solubility IDV, který je vylučován ledvinami přibližně v 19 % v nezměněné formě. Pro rozpustnost IDV ve vodě má rozhodující význam přítomnost amoniové skupiny v molekule. Tato amoniová skupina se s poklesem pH ionizuje, a tím se zvyšuje rozpustnost molekuly IDV. Naopak při vzestupu pH přestává být amoniová skupina nabitá a rozpustnost molekuly IDV rychle klesá. Aktuální pH moči proto významně ovlivňuje rozpustnost IDV vylučovaného ledvinami – při pH 5,0 je rozpustnost 3 mg/ml, při pH 7,0 klesá na 0,02 mg/ml. Při vzestupu pH moči nad 5,5 a snížené hydrataci (často v létě následkem omezeného příjmu tekutin v kombinaci se silným pocením) dochází k intenzivní tvorbě jehličkovitých krystalů IDV v ledvinových tubulech [15,16,17,18]. Proces precipitace může být potencován dalšími faktory, jako je infekce, hypocitraturie, či současné podávání některých léků, jako je např. kotrimoxazol, acyklovir, chinolonová chemoterapeutika, ampicilin a foskarnet [19]. Vyšší výskyt UNÚ je udáván u hemofiliků, osob s nefrolitiázou v anamnéze, pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C [20], dětí [21] a u osob štíhlých [22]. UNÚ se vyskytují častěji také při podávání IDV s ritonavirem [23].

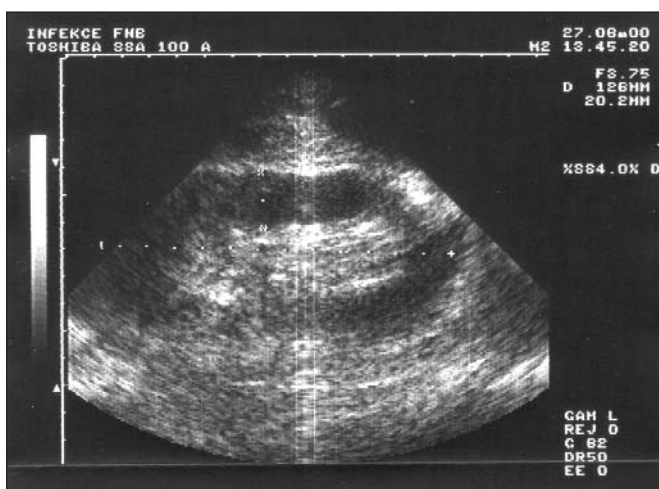
U většiny pacientů vede proces precipitace IDV pouze k tvorbě mikrokrytalů, a převážná část z těchto pacientů je dlouhodobě klinicky zcela bez obtíží, přibližně 10 až 20 % z nich však trpí UNÚ [24]. K tvorbě makroskopicky patrných konkrémentů dochází pouze u 4 – 8 % osob užívajících IDV. Indinavirové konkrémenty dosahují obvykle velikosti 2 – 6 mm, jsou ostrohranné, silně drobné a mají většinou běžovou barvu [1]. Kameny složené pouze z IDV obvykle nejsou RTG– či CT–kontrastní, jejich kontrastnost může zvýšit příměs oxalátu vápenatého [2,15].

VLASTNÍ POZOROVÁNÍ

V našem souboru o celkovém počtu 528 HIV–pozitivních osob, dispenzarizovaných v AIDS centru FN Bulovka, užívalo IDV od roku 1998 celkem 91 pacientů (80 mužů a 11 žen). Urologické příznaky se v průběhu léčby IDV vyskytly celkem u 32,9 % z nich (30 pacientů – 26 mužů a 4 ženy), výskyt u mužů byl ve 32,5 % a žen ve 36,4 %. Střední doba do propuknutí UNÚ činila 53,6 týdne (průměr 60 týdnů, min. 3,4 týdne, max. 203,9 týdne). Střední hodnota počtu CD4+T–lymfocytů činila u těchto pacientů 395/μl a virové náloze 0 kopií HIV RNA/ml; tyto příznivé hodnoty svědčí o tom, že většina pacientů IDV řádně užívala. Urologickou anamnézu před zahájením terapie IDV mělo celkem 6 pacientů (2krát urolitiáza, 1krát dystopie ledviny, 2krát recidivující infekce močových cest (IMC), 1krát mikroskopická hematurie nejasné etiologie v dospívání). Z této skupiny pouze u pacienta s mikroskopickou hematurií v dospívání nedošlo v průběhu léčby k rozvoji UNÚ. Mezi pacienty s UNÚ představovaly osoby s urologickou anamnézou 16,6 %, zatímco mezi pacienty bez UNÚ činil tento podíl pouze 1,6 %. Nejčastějším UNÚ, který vedl k ukončení terapie, byla hematurie, respektive kolika – viz tab. 1 (hematurie byla prokazována pouze

nežádoucí účinek	počet pacientů	%
hematurie	26	86,7
proteinurie	23	76,6
renální kolika	21	70,0
pH > 5	13	43,3
sonografický nález	10	33,3
dysurie	7	23,3
chronická hepatitida B nebo C	6	20,0
dodržování pitného režimu	5	16,6
zachycený konkrément	4	13,3
léčba IDV + ritonavir	4	13,3
litiáza v anamnéze	2	6,6
renální insuficience	1	3,3

Tab. 1. Přehled výskytu urologických NÚ u pacientů léčených indinavirem.



Obr. 1. Sonografický obraz pravé ledviny u pacienta s akutním renálním selháním po 134 týdnech léčby IDV. Ledvina je zvětšená na 124 mm, kůra nepravidelně zesílená na 20 – 30 mm, vyšší echogenita, dutý systém bez městnání (vlevo podobný nález).

chemickým vyšetřením moči, mikroskopické vyšetření sedimentu se u HIV–pozitivních pacientů z technických důvodů nedělá). Nejzávažnější UNÚ byl pozorován u 61letého muže, u kterého se rozvinulo po 134 týdnech léčby IDV akutní renální selhání. Hematurie, která by předcházela vzniku renální koliky, byla pozorována pouze u 1 pacienta. Sonografický nález byl pozitivní u 10 pacientů – 5krát byla nalezena dilatace dutého systému, 2krát hyperchogenní útvar – v.s. konkrément (oba pacienti měli urolitiázu v anamnéze), 2krát jako náhodný nález cysta a u pacienta s akutním renálním selháním bylo nalezeno bilaterální zvětšení ledvin (pravá 124 mm, levá 117 mm), kůra ledvin vykazovala vyšší echogenitu, byla nepravidelně zvětšená na 20 – 23 mm, dutý systém byl bez dilatace a litiázy; vše pravděpodobně na podkladě tubulointericiální nefritidy (obr. 1).

Pitný režim dodržovalo 27,8 % pacientů bez UNÚ oproti pouhým 16,6 % u pacientů s UNÚ.

Léčbu po první atace UNÚ ihned ukončilo 25 pacientů (86,7 %), 1 pacient se pokoušel pokračovat v terapii, ale po 14 dni trvající kolikovitě stavy se rozhodl léčbu rovněž ukončit. U většiny

pacientů došlo po aplikaci spazmolytik, hydrataci a vysazení léčby IDV k ústupu klinických i laboratorních příznaků do 3 dnů. Pouze u pacienta s akutním renálním selháním trvala léčba do normalizace laboratorních hodnot 13 dní (Byla zjištěny tyto vybrané maximální laboratorní hodnoty: kreatinin 987 mmol/l, urea 47,8 mmol/l, kalium 6,2 mmol/l). U jednoho pacienta byl s odstupem 22 měsíců po ukončení terapie IDV zjištěn a operován maligní lymfom prorůstající z tenkého střeva do močového měchýře, u druhého byla po 35 měsících provedena pravostranná nefrektomie pro adenokarcinom ledviny.

Většina pacientů pro obavy z návratu obtíží pokus o nové nasazení IDV odmítla. S pokračováním v terapii souhlasilo 5 pacientů, u jednoho z nich se ovšem ihned po zahájení podávání IDV znovu objevily silné lumbálie a mikroskopická hematurie, které přetrvávaly i při intenzivním 14denním pitném režimu. Po této době se pacient definitivně rozhodl léčbu IDV ukončit. Je jeden z pacientů, pokračujících v terapii při důsledném dodržování pitného režimu, je léčen IDV bez jakýchkoliv obtíží již 203 týdnů a druhý 180 týdnů. Další pacient v pokročilém stadiu AIDS užíval IDV bez UNÚ dalších 18 týdnů až do exitu, který nesouvisel s NÚ léčby. Poslednímu pacientovi z této skupiny bylo podávání IDV ukončeno pro rezistenci po dalších 24 týdnech léčby.

DISKUSE

Výskyt UNÚ je mezi našimi pacienty léčenými IDV poměrně vysoký. Vysvětlením by mohl být vysoký výskyt chronické hepatitidy B nebo C a nízká adherence k dodržování pitného režimu. V souladu s literárními údaji byl mezi pacienty s UNÚ poněkud vyšší podíl žen a častější postižení pacientů s pozitivní urologickou anamnézou. Rovněž výskyt netypičtějších příznaků - bolestí v bedrech, hematurie, proteinurie a sonografický nálezu s dilatací dutého systému bez patrného konkrementu odpovídá údajům v literatuře [15,25].

U pacientů léčených IDV je při výskytu UNÚ třeba zvážit, zda je jejich příčinou skutečně terapie IDV, či jsou způsobeny jinou, na léčbě IDV nezávislou urologickou poruchou. Pomocí zde může chemická analýza močových krystalů, která by potvrdila jejich IDV-složení. Toto vyšetření je ovšem dostupné pouze experimentálně. Podezření na IDV-původ obtíží podporuje nepřítomnost konkrementů na RTG- či USG-nálezu (většinou je patrná jen dilatace dutého systému), a ani na spirálním CT se indinavirové kameny nezobrazí [15,26].

Domníváme se, že v našem souboru pacientů se o UNÚ léčby IDV jednalo u 26 osob. U většiny z nich byla přítomna kombinace hematurie a koliky. U 2 pacientů s recidivujícími IMC v anamnéze svědčily klinické i laboratorní nálezy spíše pro infekční původ obtíží (vysoké horečky, vysoká proteinurie provázená minimální hematurií, pozitivní kultivační nálezu), nelze ovšem vyloučit, že se na vzniku ataky IMC rovněž podílelo užívání IDV. Rovněž u 2 pacientů s nefrolitiázou v anamnéze nebyly jejich obtíže zřejmě způsobeny přímo IDV. U prvního z nich se kolika dostavila již po 23 dnech terapie a pohyb konkrementu byl pravděpodobně vyprovokován zvýšeným příjmem tekutin už od počátku léčby. U druhého pacienta se jednalo o opakovaný výskyt kamenů z kyseliny močové při vysoké urikemii. Renální selhání na podkladě tubulointersticiální nefritidy v souvislosti s léčbou IDV je popisováno výjimečně, především v souvislosti s omezeným příjmem tekutin, zvláště v teplých obdobích roku [5,6,8,15,16]. K rozvoji akutního selhání došlo u jediného pacienta našeho souboru, a to v posledním týdnu

června, když pacient onemocněl gastroenteritidou a lékařské ošetření vyhledal až po 4 dnech silných průjmů a zvracení.

Vlastní léčení akutních obtíží spočívá především v zajištění zvýšené hydratace - vzestup na 3 l tekutiny denně a krátkodobém podání analgetik, či spazmolytik [15,27]. Po vysazení IDV dochází většinou k rychlému ústupu obtíží (vyplavení krystalů), déle trvající problémy může způsobit nevyločený konkrement (v našem souboru 1 případ).

Po odeznění UNÚ je možno se pokusit o znovuzahájení terapie IDV. Je však nutno vyloučit přítomnost IMC a doporučuje se vyčkat alespoň 1 týden po ústupu klinických obtíží a normalizaci močového nálezu. Pacient musí být znovu poučen o významu dostatečné hydratace. Je třeba kontrolovat pH moči, které má být nižší nežli 5,5. Je-li pH moči vyšší, je možno se pokusit úpravou diety o její acidifikaci například zařazením jogurtu, podmáslí či nápojů typu coca-coly do stravy, efekt je ale nejistý [28]. Podávání prostředků vedoucích k rychlému a hlubokému poklesu pH moči (chlorid amonný) se nedoporučuje [2,15]. Úspěšnost pokusu o pokračování v léčbě byla v našem souboru vysoká (80 %), ale vzhledem k malému počtu pacientů, kteří se o to pokusili, se může jednat o náhodu.

ZÁVĚR

IDV je významným prostředkem k léčení HIV-infekce. Aby se předešlo vzniku závažných NÚ tohoto léku, je třeba pečlivě zhodnotit anamnézu a pacientovi vysvětlit možnost vzniku urologických NÚ. Pacient musí být důrazně poučen o nezbytnosti řádného příjmu tekutin, zvláště v teplých obdobích roku a je třeba zdůraznit, že v situaci, v níž není možno udržet dostatečnou hydrataci perorálně (zvracení a průjem), je nezbytné co nejrychleji vyhledat lékařské ošetření, aby mohla být zahájena rehydratace parenterálně.

Při dodržování pitného režimu je pravděpodobnost vzniku UNÚ nižší, dojde-li ovšem jednou k jejich vzniku, je z psychologických důvodů šance na pokračování terapie IDV nízká. Podaří-li se pacienta přesvědčit, aby v léčbě IDV pokračoval, je ovšem úspěšnost poměrně vysoká. Je na ošetřujícím lékaři, aby se k tomu pokusil pacienta motivovat, protože ztráta jinak dobře účinkujícího léku je vždy nepříjemná a může mít pro další osud pacienta závažné následky. Dobrou spoluprací mezi urologem a infektologem lze významně napomoci úspěšnému průběhu léčení IDV a zvládnutí případných NÚ této léčby.

V české literatuře jde o první souhrnnou informaci o urologických nežádoucích účincích léčby indinavirem.

LITERATURA

1. Dieleman JP, Sturkenboom MC, Jambroes M et al. Risk factors for urological symptoms in a cohort of users of the HIV protease inhibitor indinavir sulfate: the ATHENA cohort. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1493-1501.
2. Wu DS, Stoller ML. Indinavir urolithiasis. *Curr Opin Urol* 2000; 10: 557-561.
3. Dieleman JP, van Rossum AM, Stricker BC et al. Persistent leukocyturia and loss of renal function in a prospectively monitored cohort of HIV-infected patients treated with indinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 135-142.
4. Saltel E, Angel JB, Futter NG et al. Increased prevalence and analysis of risk factors for indinavir nephrolithiasis. *J Urol* 2000; 164: 1895-1897.
5. Sarletti M, Petter A, Zangerle R. Indinavir and interstitial nephritis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 320-321.
6. Jaradat M, Phillips C, Yum MN et al. Acute tubulointerstitial nephritis attributable to indinavir therapy. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: E16.
7. Dieleman JP, Feltz van der M, Bangma CH et al. Papillary necrosis associated with the HIV protease inhibitor indinavir. *Infection* 2001; 29: 232-233.

8. Rebassa Lull MJ, Conte VA, Grases FF et al. Anuria in HIV+ patients treated with indinavir. *Arch Esp Urol* 2000; 53: 719-721.
9. Perazella MA. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanism of nephrotoxicity. *Am J Med Sci* 2003; 325: 349-362.
10. Hirsch MS, Steigbigel RT, Staszewski S et al. Long-term efficacy, safety, and tolerability of indinavir-based therapy in protease inhibitor-naïve adults with advanced HIV infection. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1119-1124.
11. Crixivan Product Monograph. Merck Frosst Canada & Co, 2002.
12. Herman JS, Ives NJ, Nelson M et al. Incidence and risk factors for the development of indinavir-associated renal complications. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2001; 48: 355-360.
13. Bruce GR, Munch LC, Hoven AD et al. Urolithiasis associated with the protease inhibitor indinavir. *Urology* 1997; 50: 513-518.
14. Kopp JB, Miller KD, Mican JA et al. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Ann Intern Med* 1997; 127: 119-125.
15. Nadler RB, Rubenstein JN, Eggner SE et al. The etiology of urolithiasis in HIV infected patients. *J Urol* 2003; 169: 475-477.
16. Gagnon RF, Tecimer SN, Watters AK et al. Prospective study of urinalysis abnormalities in HIV-positive individuals treated with indinavir. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 507-515.
17. Dieleman JP, Salahuddin S, Hsu YS et al. Indinavir crystallization around the loop of Henle: experimental evidence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 9-13.
18. Martínez E, Leguizamón M, Mallolas J et al. Influence of environmental temperature on incidence of indinavir-related nephrolithiasis. *Clin Inf Dis* 1999; 29: 422-425.
19. de Araujo M, Seguro AC. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX) potentiates indinavir nephrotoxicity. *Antivir Ther* 2002; 7: 181-184.
20. Malavaud B, Dinh B, Bonnet E et al. Increased incidence of indinavir nephrolithiasis in patients with hepatitis B and C virus infection. *Antivir Ther* 2000; 5: 3-5.
21. Gatti G, Viganò A, Sala N et al. Indinavir pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44: 752-755.
22. Meraviglia P, Angeli E, Del Sorbo F et al. Risk factors for indinavir-related renal colic in HIV patients: predictive value of indinavir dose/body mass index. *AIDS* 2002; 16: 2089-2093.
23. Solas C, Basso S, Poizot-Martin I et al. High indinavir C_{min} is associated with higher toxicity in patients on indinavir-ritonavir 800/100 mg twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 374-377.
24. Sarcletti M, Petter A, Romani N et al. Pyuria in patients treated with indinavir is associated with renal dysfunction. *Clin Nephrol* 2000; 54: 261-270.
25. Gagnon RF, Tecimer SN, Watters AK et al. The natural history of leukocyturia associated with indinavir treatment in HIV+ individuals. *Am J Nephrol* 2000; 20: 448-454.
26. Janík V, Knopová Z, Kašpárek L et al. Spirální CT v diagnostice ureterolitiázy. *Čes Radiol* 2003; 57: 55-63.
27. Kalaitzis C, Dimitriadis G, Tsatidis T et al. Treatment of indinavir sulphate induced urolithiasis in HIV-positive patients. *Int Urol Nephrol* 2002; 34: 13-15.
28. Deray G. Kidney stones and indinavir: Is there a connection? *Perspectives in HIV/AIDS therapy* 2001; 1: 1-8.

MUDr. Ladislav Machala
 Infekční klinika FN Na Bulovce
 Budínova 2, 180 81 Praha 8
 e-mail: ladimachala@hotmail.com