

## High Incidence of Renal Stones Among HIV-Infected Patients on Ritonavir-Boosted Atazanavir Than in Those Receiving Other Protease Inhibitor-Containing Antiretroviral Therapy

Yohei Hamada, Takeshi Nishijima, Koji Watanabe et al.

AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo; Department of Community Care, Saku Central Hospital, Nagano; and Center for AIDS Research, Kumamoto University, Japan

### Hintergrund:

- Ritonavir geboostetes Atazanavir (ATV/r) ist ein häufig verwendeter 1<sup>st</sup>-line Protease-Inhibitor (PI) mit guter Wirksamkeit, Verträglichkeit, günstigem Lipid-Profil und einmal täglicher Dosierung
- Verschieden Berichte existieren über Auftreten von Nephrolithiasis (NL) unter ATV/r-enthaltenden Regimen (z.B. Chang et al. NEJM 2006, Rockwood et al. AIDS 2011)
- NL ist eine bekannte Nebenwirkung von Indinavir (IDV)
- Zusammenhang von ATV/r mit NL nicht vollständig geklärt, postuliert werden:
  - 1) Auskristallisierung (wie bei IDV), da renale Exkretion mit 7% höher als bei anderen PIs (< 3% bei Lopinavir/r, Nelfinavir, Amprenavir, vs. 20% bei IDV)
  - 2) Assoziation mit Hyperbilirubinämie (Plasma ATV-Spiegel korrelieren mit Serum-Bilirubin)
- Inzidenz für Auftreten von Urolithiasis unter ATV/r ist unklar (ist aber von Bedeutung, da NL ein RF für chron. Niereninsuffizienz darstellt)

### Ziel der Studie:

Erfassung der Inzidenz für NL unter ATV/r im Vergleich zu cART mit anderen PIs

### Methodik:

- Retrospektive Datenanalyse aus Krankenakte von HIV-Infizierten, die in einer der grössten HIV-Klinik (> 2'700 registrierte Patienten) in Japan behandelt werden (single-center cohort study)
- **Studienpopulation:** > 17-Jährige, HIV-pos., ART-naïv oder ART-erfahren, welche zw. 01. Jan. 2004 und 30. Juni 2010 eine ART begannen (oder wechselten) mit ATV/r, FPV/r, LPV/r oder DRV/r.
  - **F/U** bis 30. Juni 2011 (monatlich nach Start cART bis vollst. supprimiert, dann 3-monatl.)
  - **Ausschluss:** Verschreibung von ungeboostetem ATV, Behandlung für Urolithiasis bei Start der oben erwähnten Therapie
- **Outcome:** Auftreten von NL in Abhängigkeit des PIs (ATV/r vs. die anderen, keine doppel-PI-Therapien)
- **Definition von NL:** akute Flankenschmerzen *plus eines* der folgenden Kriterien
  - 1) neue Hämaturie im Urin-Streifentest
  - 2) Im Sono oder CT Nachweis eines Steins oder radiologisches Zeichen vereinbar mit NL (Hydronephrose oder Obstruktion/Dilatation der Ureteren)
  - 3) Steinabgang beobachtet durch Patient oder behandelnden Arzt
- Weitere Risikofaktoren für NL wurden aus KG erhoben

### Statistik:

- Student *t* Test und Chi-Quadrat Test zum Vergleich der *baseline characteristics*
- log-rank Test zur Evaluation der Wahrscheinlichkeit für Entwicklung einer NL mit ATV/r vs. mit anderen PIs
- Cox proportional hazard regressions für uni- und multivariate Analysen zur Impact-Analyse von ATV/r im Vergleich mit den anderen PIs auf die NL Inzidenz und den prognostischen Einfluss
- Student *t* Test zum Vergleich der eGFR in „stone cases“ und „non stone cases“
- Mann-Whitney U Test z. Vgl. Der Serumbilirubin-Level zw. „stone cases“ und „non stone cases“
- $p < 0.05$  wurde definiert als statistisch signifikant
- Software: SPSS Version 17.0 (SPSS, Chicago, IL)

## Resultate:

- Figure 1: 465 (37.5%) von 1240 Patienten begannen cART mit ATV/r
- Total 37 Fälle von NL wurden durch primären Untersucher gefunden, 2 davon wurden durch Reviewer ausgeschlossen:
  - 31 Fälle\* (6.7%) in ATV/r-Gruppe vs. 4 Fälle (0.52%) in der Gruppe mit anderen PIs (entspricht 23.7 vs. 2.2 Fälle pro 1000 Personenjahre) (\*von den 31 Fällen wurden 14 alleine aufgrund von Hämaturie respektive Steinabgang beurteilt, 17 anhand von radiologischem Kriterium)
- Tabelle 1: in der ATV/r-Gruppe waren signifikant mehr Ostasiaten mit signifikant höherem BMI, tieferer CD-4-Zellzahl, tieferer Viruslast, geringerer eGFR und höherer Serum-Harnsäure
- Figure 2: Die Patienten in der ATV/r-Gruppe hatten ein statistisch signifikant höheres Risiko für Entwicklung einer NL
- Tabelle 2: in univariater Analyse waren folgende Risikofaktoren für NL statistisch signifikant:
  - ATV/r-Gebrauch (HR=10.44, 95% CI 3.685-29.59,  $p < 0.001$ )
  - tiefere baseline eGFR (HR 1.180, 95% CI 1.042-1.336,  $p=0.009$ )
  - höhere baseline Serum-Harnsäure (HR=1.334, 95% CI 1.085-1.640,  $p=0.006$ )während BMI und persönliche Anamnese positiv für NL nicht mit höherem Risiko assoziiert waren
- Tabelle 3 (Modell 2 und 3): in multivariater Analyse war sowohl nach Korrektur für Alter, Geschlecht und Gewicht als auch nach Korrektur für die anderen Risikofaktoren der ATV/r-Gebrauch signifikant assoziiert mit Risiko für NL ( $p < 0.001$ )
- Bei 13 von 31 Patienten in der ATV/r-Gruppe mit NL wurde ATV/r gestoppt ohne NL-Rezidiv nach Beobachtung über total 250.6 Personenmonate)
- Bei 6 von 18 (33.3%) Patienten, die weiter ATV/r einnahmen trat eine rezidivierende NL auf (Median 4.9 Monate)
- eGFR-Verminderung war signifikanter in NL-Fällen vs. Non-NL-Fälle (30.7 vs. 8.1 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)

## Diskussion:

- insgesamt zeigte sich in dieser Studie eine rund 10-fach höhere Inzidenz für NL in der ATV/r-Gruppe
- im Vergleich zur Studie von Rockwood et al.(AIDS 2011) mit einer Inzidenz von 7.3 pro 1000 PJ findet sich in dieser Studie eine kumulative Inzidenz von 23.7 pro 1000 PJ (mgl. Erklärung: NL wurde selten radiologisch gesucht)
- Uni- und multivariate Analysen identifizierten ATV/r-Gebrauch als unabhängigen Risikofaktor für NL mit einer hohen HR.
- Limitationen:
  - Studiendesign: keine Randomisierung, retrospektiv
  - mehr Patienten mit potentiellen RF in ATV/r-Gruppe
  - NL nicht immer radiologisch/sonographisch bestätigt und keine Analyse der Steinzusammensetzung
  - Population mehrheitlich ostasiatisch → keine Verallgemeinerung

## Fazit:

- In der aktuellen Studie aus Japan findet sich bei HIV-Infizierten unter ATV/r im Vergleich zu anderen PIs eine hohe Rate an NL
- Trotz diverser Limitationen scheint ATV/r ein unabhängiger Risikofaktor für NL zu sein
- in der Praxis sollten deshalb whs. Patienten, die eine NL unter ATV/r entwickelten und in der Steinanalyse (Spektrometrie) relevante Mengen von ATV haben, auf einen anderen PI umgestellt werden