



HIVÇG

HIV'le İnfekte Hastada Tıbbi Nedenlerle ART Değiştirilmesi Gereken Olgu Örnekleri

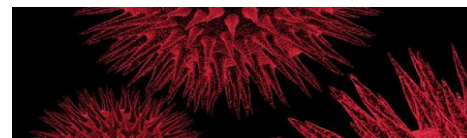
Nefrotoksisite Nedeniyle ART Değişimi

Uzm. Dr. Aysun Sarıbuğa

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

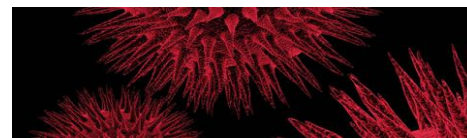
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

- N.M.
- 54 yaşında ♀
- Temmuz 2012'de polikliniğimize başvurdu
- İstanbul'da yaşıyor
- Eşi HIV-pozitif (yeni tanı)



HIVÇG

- Genel durumu iyi
- Bir yıldır halsizlik yakınması var
- Hipertansiyonu var, ilaç kullanıyor
- Fizik muayenesi normal
 - Kan basıncı: 130/85 mm Hg



- Başvuru sırasındaki tetkik sonuçları

Lökosit 5110/ μ l

Nötrofil 3330/ μ l

Lenfosit 1510/ μ l

Hemoglobin 11.3 gr/dl

Hematokrit %34.3

Trombosit 221 000/ μ l

AST 19 U/l

ALT 13 U/l

Bilirübinler normal

Kreatinin 1 mg/dl

GFR 73 ml/dakika

Sodyum 139 mmol/l

Potasyum 3.9 mmol/l

Klorür 100 mmol/l

Kalsiyum 9 mg/dl

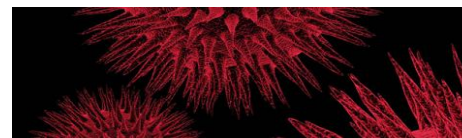
Fosfor 3.5 mg/dl

Albümin 4.2 g/dl

INR 1

Total kolesterol 180 mg/dl

Trigliserid 263 mg/dl



- Başvuru sırasındaki tetkik sonuçları

- Anti-HIV (+)

- HBsAg (-)

- Anti-HBs (-)

- Anti-HCV (-)

- Anti-HAV IgG (+)

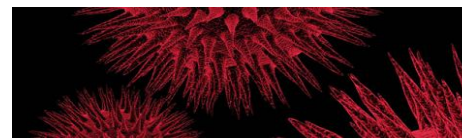
- VDRL (-)

- Anti-CMV IgG (+)

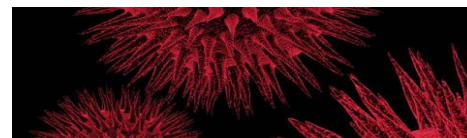
- Anti-Toxoplasma IgG (+)

- Anti-EBV IgG (+)

- PPD anerjik



- Doğrulama testi pozitif sonuçlandıktan sonra CD4, CD8, CD4/CD8, HIV RNA ve antiretroviral direnç testi istendi
 - CD4⁺ T lenfositleri 320/ μ l
 - CD8⁺ T lenfositleri 1213/ μ l
 - CD4/CD8 0.26
 - HIV RNA 157 000 kopya/ml



- Başvurduktan 3 hafta sonra:

Truvada® (tenofovir 245 mg + emtrisitabin 200 mg) 1 × 1

+ Kaletra® (lopinavir 200 mg + ritonavir 50 mg) 2 × 2 başlandı

– Denenen tüm antiretroviral ilaçlar duyarlıydı

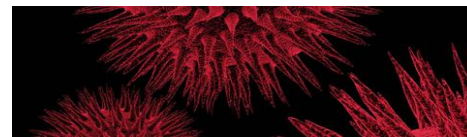
- Tedavinin 3. haftasında **bulantı ve kusma** şikayeti başladı

– BUN, kreatinin, AST, ALT normal

– PPI tedavisine karşın

- Yakınmaları ilaçlardan sonra çok şiddetlenmekte

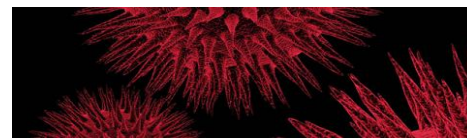
– Kilo kaybı yok



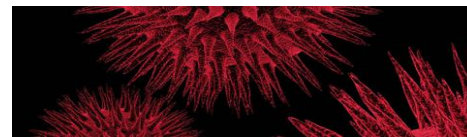
HIVÇG

- Yakınmaları bir haftada geçmeyince hastaya gastroskopi yapıldı
 - Gastroskopi: Fundus ve korpus mukozası normal, antrum mukozası eritemli ve ödemli, yer yer ülserler görüldü

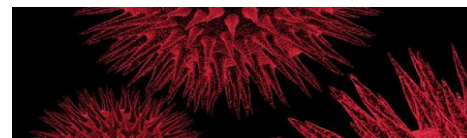
Antral gastrit ve antrumda ülserler
 - Histopatolojik inceleme: Hafif derecede aktif non-atrofik **kronik gastrit**



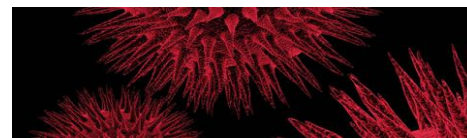
- Kronik gastrit tanısıyla PPI tedavisine devam edildi
- Bir hafta sonraki kontrolünde bulantı ve kusması hâlâ geçmeyen hasta ART kullanmak istemediğini söyledi
 - Hastanın ART'sine ara verildi (tedavinin 5. haftasında)
- Dışkıda *Helicobacter pylori* antijeni istendi ve kontrol gastroskopi planlandı



- Dışkıda *H.pylori* antijeni saptanmadı, gastroskopisi yapıldı
- Histopatolojik inceleme:
 - Hafif derecede aktif non-atrofik **kronik gastrit**
 - Giemsa boyaması: Morfolojisi *H. pylori* ile uyumlu **bakteriler** görüldü
- Helipak® (amoksisilin + klaritromisin + lansoprazol) başlandı

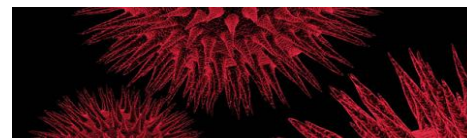


- Hastanın yakınmaları Helipak®'la tamamen geriledi
- Bu sırada ART kullanmadı
 - Yakınmaları ART'ye mi / *H.pylori*'ye mi bağlı?



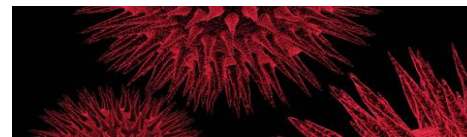
HIVÇG

- ART'ye ara verildikten 2 ay sonra yeniden başvuran hastanın kontrol tetkiklerinde
 - ☞ CD4⁺ T lenfosit sayısında düşme olduğu görüldü
 - CD4⁺ T lenfosit 299/ μ l
 - CD8⁺ T lenfosit 1028/ μ l
 - CD4/CD8 0.29
 - HIV RNA 93 000 kopya/ml
- Aynı ART rejimi başlandı (Truvada[®] + Kaletra[®])
 - ☞ Poliklinik kontrolünde ilaca toleransı daha iyiydi



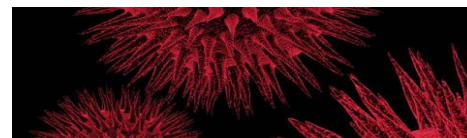
	ART Başlangıcı	3. Ay	6. Ay	12. Ay	18. Ay	24. Ay
CD4 ⁺ T lenfosit (hücre/μl)	320	299	208	219	336	393
CD8 ⁺ T lenfosit (hücre/μl)	1213	1028	466	449	478	636
HIV RNA (kopya/ml)	157 000	93 000	1970	<20	<20	<20
Lökosit (hücre/μl)	5110	4680	4360	4620	5900	7800
Lenfosit (hücre/μl)	1510	1350	895	983	900	1000
Hemoglobin (gr/dl)	11.3	11.7	11.2	12	10.2	9.2
Trombosit (hücre/μl)	221 000	240 000	265 000	265 000	241 000	335 000
AST (U/lt)	19	17	13	14	15	18
ALT (U/lt)	13	16	10	10	10	15
Kreatinin (mg/dl)	1	1	0.9	1.1	1	2
GFR (ml/dakika)	73	73	80	65	60	36
Total kolesterol (mg/dl)	180	-	198	-	226	-
Trigliserid (mg/dl)	263	-	259	-	257	-

ART'ye bağlı nefrotoksisite?



HIVÇG

- Tedavinin 2. yılında
kreatinin değerinde iki kat artış görölen
hastadan
 - tam idrar tahlili, biyokimyasal testler
 - böbrek ultrasonografisi (USG)istendi

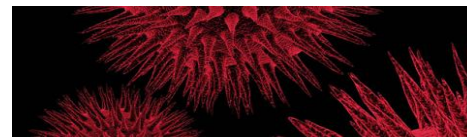


Tam İdrar Tahlili

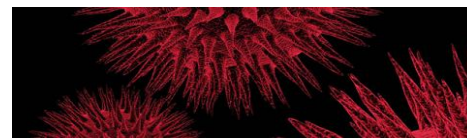
- Ürobilinojen: **Normal**
- Bilirübin: **Negatif**
- Keton: **Negatif**
- **Protein: ++**
- Nitrit: **+**
- Lökosit: **++**
- **Glukoz: ++**
- Eritrosit: **++**
- Dansite: **1020**
- pH: **6**

**Proksimal tübüler
disfonksiyon**

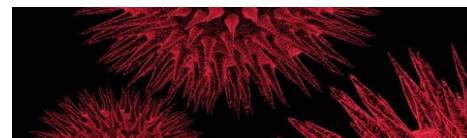
- Kan fosfor değeri: 1.8 mg/dl (normal : 2.7-4.5 mg/dl)
- Açlık kan glukozu: 86 mg/dl



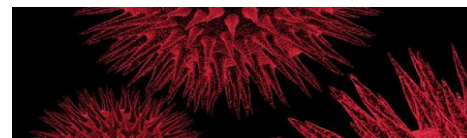
- Böbrek USG:
 - Böbreklerin konumu, konturu ve parankim kalınlığı bilateral olarak doğal
 - Pelvikalisiyel sisteme ait dilatasyon yok
 - Kalkül lehine sonografik bulgu yok



- Hastanın kreatinin artışının (GFR=36 ml/dakika) tenofovire bağlı olduğu düşünülerek;
 - Truvada[®] (tenofovir + emtrisitabin) tedavisinin  Isentress[®] 400 mg (raltegravir) 2 × 1'le değiştirilmesine;
 - Kaletra[®]'ya ise devam edilmesine karar verildi



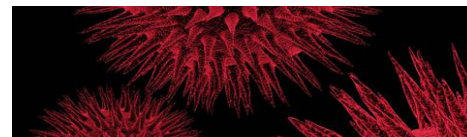
- Hasta tedavi değişikliği kararından bir ay sonra kontrole geldi
- **Kreatinin değeri 1.8 mg/dl, yüksek!**
 - GFR = 40 ml/dakika
- İlaçları yeniden sorgulandığında:
 - Yeni başlanan Isentress® ile birlikte Truvada®'yı da kesmeden kullanmaya devam ettiği;
 - Truvada® yerine Kaletra®'yı kestığı anlaşıldı !



HIVÇG

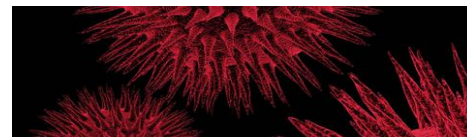
Servis İzlemi

- Hemogloblin değeri de 8.2 gr/dl'ye kadar düşmesi üzerine hastanın yatırılarak izlenmesine karar verildi
- 24 saatlik idrarda
 - Total protein: 405 mg (normali <150 mg)
 - Mikroalbümin: 80 mg (normali <30mg)
- Nefroloji birimine de danışılan hastada HIV'le ilişkili nefropati (HIVAN) düşünülmeydi
 - Böbrek biyopsisi önerilmedi
 - Böbrek USG ve renal arter renkli Doppler USG istendi



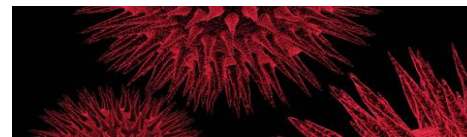
Servis İzlemi

- Böbrek USG ve renal arter renkli Doppler USG'de ek patoloji saptanmadı
- Isentress® + Kaletra® tedavisini kullanmaya başlayan hastanın servisteki izleminde kreatinin değeri gerilemeye başladı



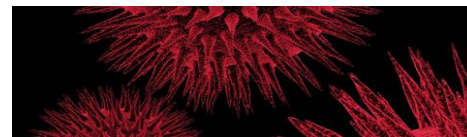
Servis İzlemi

- Anemi tetkiki için bakılan parametrelerden demir düzeyi düşük bulundu
- Periferik yaymasında hipokrom mikrositer eritrositler görüldü
 - Ferro-Sanol Duodenal® 1 × 1 başlandı
- Kolonoskopisi yapıldı
 - Anemiye açıklayacak ek bulgu saptanmadı
- Hasta poliklinik takibi önerilerek taburcu edildi



Son Viziti (Ocak 2017)

- Genel durumu iyi
- Isentress® + Kaletra®'yı düzenli kullanıyor
- CD4⁺ T lenfositleri : 360/ μ l
- HIV RNA < 20 kopya/ml
- Ocak 2017'ye kadar (5.5 yıldır) olan aralıklı takiplerinde kreatinin ve hemoglobin değeri normal sınırlarda kaldı



HİKAYE

**ALTTA YATAN
HASTALIKLAR**

ALİŞKANLIKLAR

**FİZİK
MUAYENE**

**AİLE
ÖYKÜSÜ**

İstenmeyen etki yönetimi

LABORATUVAR

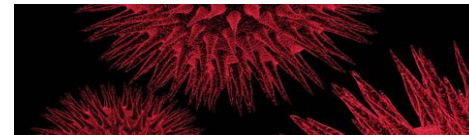
**DOĞRU
TEDAVİ**

**HASTANIN TEDAVİ
VE YAN ETKİLERLE
İLGİLİ
BİLGİLENDİRİLMESİ**

**EK
TEDAVİLER**

**ART İÇİN
DOĞRU ZAMAN**

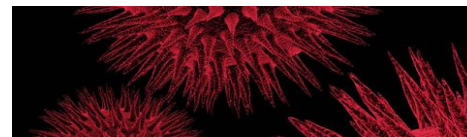
**İZLEMİN
PLANLANMASI**



HIVÇG

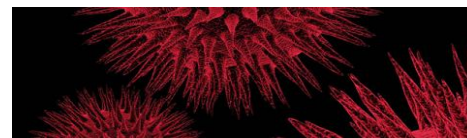
HIV-Pozitif Hastalarda Böbrek Hastalıkları

- Akut böbrek yetmezliği
- Kronik böbrek yetmezliği
- **İlaçlara bağlı nefrotoksisite**
- HIV'le ilişkili nefropati (HIVAN)
- İmmün komplekslere bağlı böbrek hastalığı
- Trombotik mikroanjiyopati zemininde böbrek hastalığı
- HBV ve HCV enfeksiyonu zemininde böbrek hastalığı
- Diyabet ve hipertansiyon zemininde böbrek hastalığı
(ilerleyen yaşla birlikte)



Nefrotoksisite Neden Önemli?

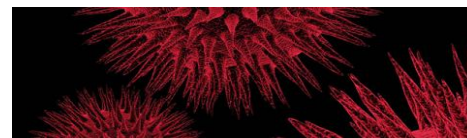
- GFR'nin < 60 ml/dakika olduğu durumlarda böbrek fonksiyonları bozulur (evre 3-5 KBY)
 - Erken kardiyovasküler ölüm
 - Son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyiş ve diyaliz gereksinimi
 - İlaç toksisite riski
 - İlaç dozlarını ayarlama gereksinimi ARTAR ↑



HIVÇG

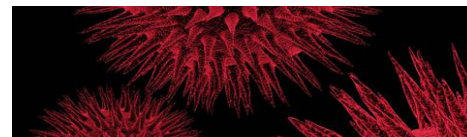
Tenofovir - TDF

- Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) tenofovir difosfatın ön ilacıdır
 - 2001 yılından beri HIV tedavisinde kullanılıyor
 - Günümüzde tek tablet rejimlerin büyük çoğunda var
 - * Temas öncesi profilakside de kullanılır
 - Emtrisitabinle birlikte HIV RNA'yı baskılamada genellikle diğer nükleozid kombinasyonlarından üstün
 - Böbrek yoluyla atılır
 - * Glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyonla
 - Başlıca istenmeyen etkiler:
 - ☞ **Böbrek hasarı ve kemik kaybıdır**



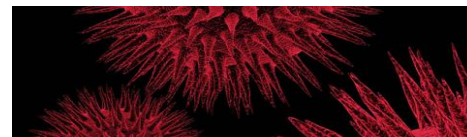
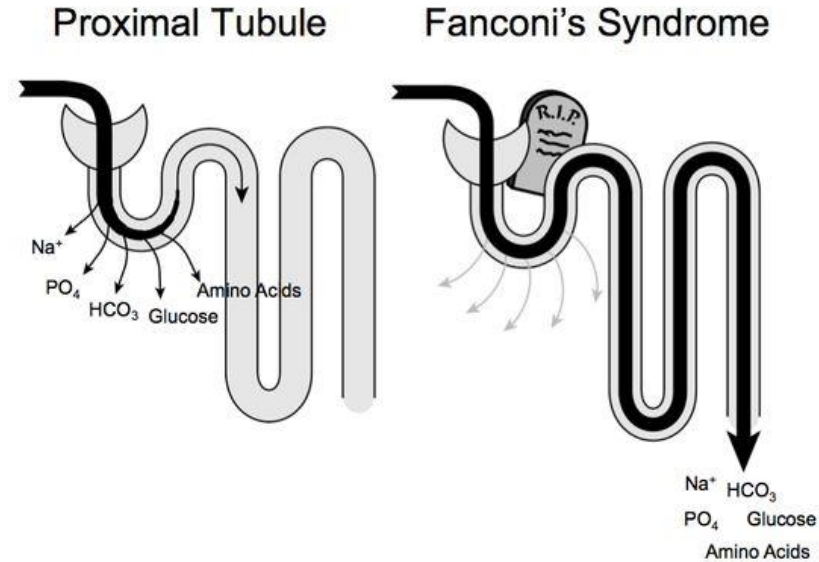
TDF Nefrotoksitesitesi

- İnsidansı % 0.1-10 arasında değişir
- Yol açtığı böbrek patolojileri
 - Proksimal tübüler disfonksiyon (Fanconi sendromu)
 - Akut böbrek yetmezliği
 - Kronik böbrek yetmezliği
 - Nefrojenik diabetes insipidus
- Yorgunluk
- Konsantrasyon bozukluğu
- İştahsızlık
- Kan basıncının yükselmesi
- Yeni gelişen ödem gibi spesifik olmayan bulgular görülebilir



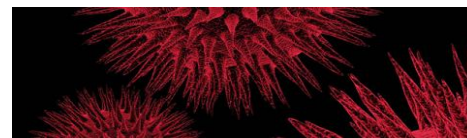
Fanconi Sendromu

- TDF alanlarda insidansı % 0.1-1
- **Hipofosfatemî, glukozüri** (normal kan glukozu), **proteinüri**
- Genelde tedavi başladıktan 7-10 ay sonrasında gelişir, tedavi sonlandırıldıktan 4-6 hafta sonra düzelir
- HIV-pozitif hastalarda glukozüri olmaksızın izole hipofosfatemi:
 - Malnütrisyon
 - D vitamini eksikliği
 - Diüretik kullanımı
 - Alkol kullanımı
 - TDF'nin kesilmesine gerek yoktur



TDF Nefrotoksitesitesi

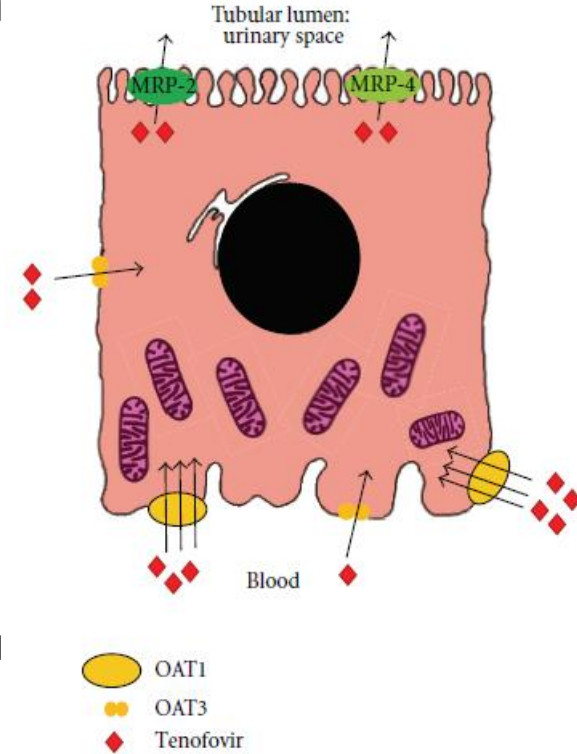
- Başlangıç GFR<70 ml/dakika olan hastalarda TDF içeren tek tablet rejimlerden kaçınılmalı ve böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir
 - DHHS, EACS rehberleri (2017 ve 2016)
- GFR<50 ml/dakika'nın altına indiğinde TDF doz ayarı gerekir
 - Tek tablet rejimlerde (örn. Stribild®) tedavi kesilmelidir



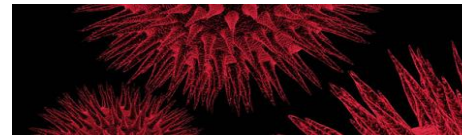
HIVÇG

TDF Nefrotoksitesitesi

- Tenofovir kullanımıyla böbrek hasarı riskini artıran durumlar:
 - Bazal serum kreatinin değerinin yüksek olması
 - İleri yaş
 - Metabolik ve vasküler hastalıklar
 - İlerlemiş HIV enfeksiyonu
 - Düşük vücut ağırlığı
 - HCV ile koinfeksiyon
 - Eşlik eden nefrotoksik ilaç kullanımı
 - Ritonavir ve kobisistat içeren rejimlerin kullanımı
 - ABCC2 gen polimorfizmi (tenofovirin tübüler lümene taşınmasını sağlayan MRP-2'yi kodlar)



Fernandez BF, AIDS Res Treat, 2011(12):354908.



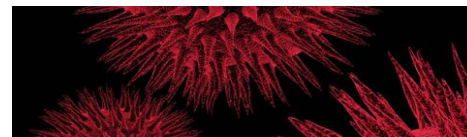
Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease in Patients Infected With HIV: 2014 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

Gregory M. Lucas,¹ Michael J. Ross,² Peter G. Stock,³ Michael G. Shlipak,⁴ Christina M. Wyatt,² Samir K. Gupta,⁵ Mohamed G. Atta,¹ Kara K. Wools-Kaloustian,⁵ Paul A. Pham,¹ Leslie A. Bruggeman,⁶ Jeffrey L. Lennox,⁷ Patricio E. Ray,⁸ and Robert C. Kalayjian⁶

¹Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland; ²Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York; ³University of California, San Francisco, and ⁴San Francisco Veteran Affairs Medical Center, California; ⁵Indiana University School of Medicine, Indianapolis; ⁶MetroHealth Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio; ⁷Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia; and ⁸Children's National Medical Center, Washington D.C.

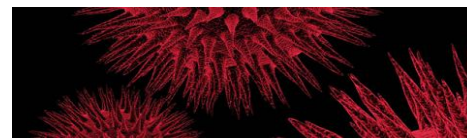
Tenofovir'in deđiřtirilmesinin gerektiđi durumlar:

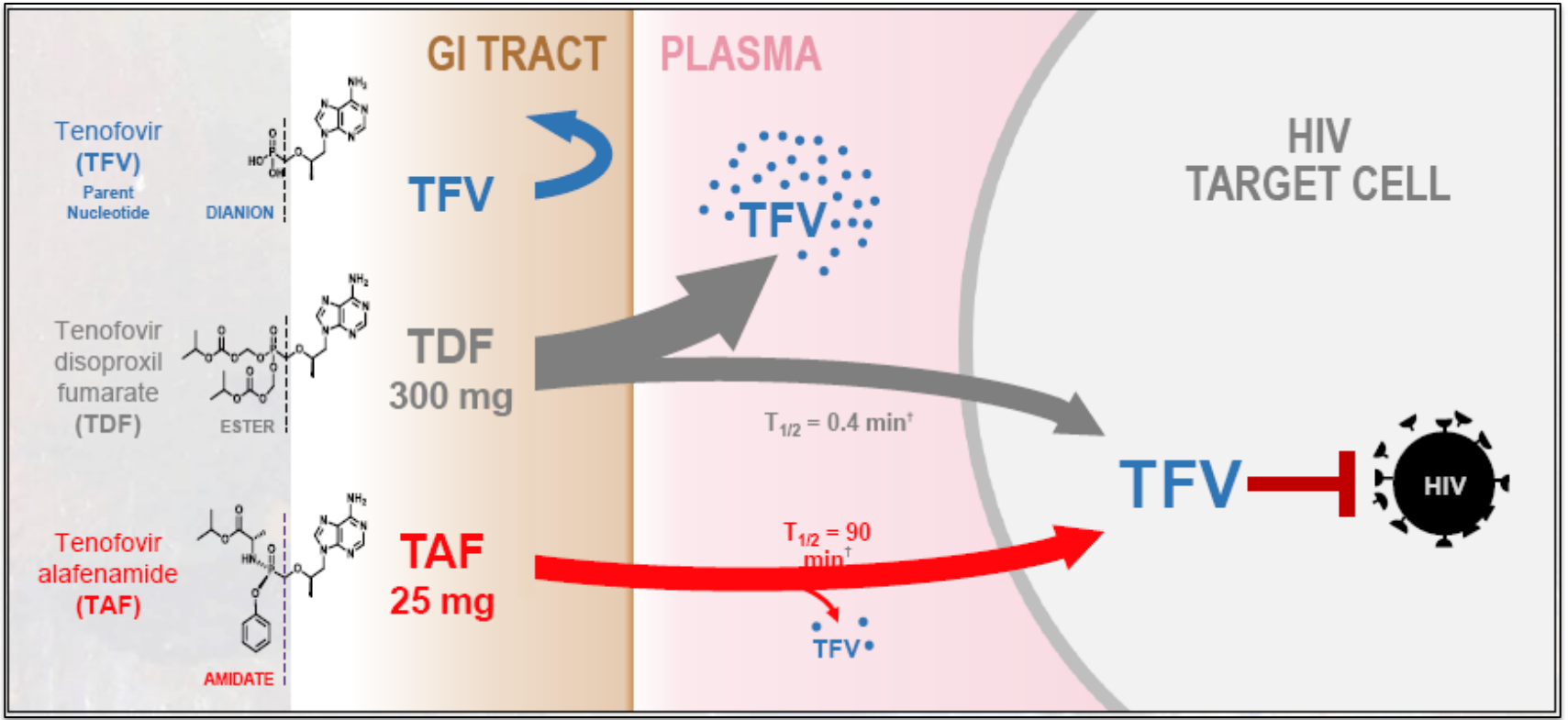
- * Bazal GFR d zeyine g re %25'ten fazla d ř ř
- * GFR'nin 60 ml/dakika'nın altına d şmesi
- * Proksimal t b ler disfonksiyon



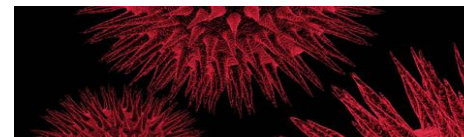
Tenofovir Alafenamid - TAF

- Tenofovir alafenamid → Tenofovir difosfatın ön ilacıdır
- 2015 yılında HIV tedavisinde kullanım onayı aldı
- $GFR \geq 30$ ml/dakika olan hastalarda kullanım indikasyonu vardır
- Ritonavir ve kobisistatla kullanımı TAF'ın biyoyararlanımını ve plazma konsantrasyonunu artırdığından Genvoya® gibi tek tablet rejimlerde 25 mg yerine 10 mg kullanılır





- Plazmadaki düşük tenofovir konsantrasyonu nedeniyle TAF, TDF'ye göre böbrek ve kemik metabolizmasıyla ilişkili toksisiteye daha az neden olur
- Periferik kan mononükleer hücrelerdeki konsantrasyonu daha yüksektir



TAF vs TDF



Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials

*Paul E Sax, David Wohl, Michael T Yin, Frank Post, Edwin DeJesus, Michael Saag, Anton Pozniak, Melanie Thompson, Daniel Podzamczar, Jean Michel Molina, Shinichi Oka, Ellen Koenig, Benoît Trottier, Jaime Andrade-Villanueva, Gordon Crofoot, Joseph M Custodio, Andrew Plummer, Lijie Zhong, Huyen Cao, Hal Martin, Christian Callebaut, Andrew K Cheng, Marshall W Fordyce, Scott McCallister, for the GS-US-292-0104/0111 Study Team**

Lancet 2015; 385: 2606–15

Published Online

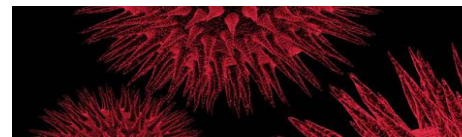
April 16, 2015

[http://dx.doi.org/10.1016/](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60616-X)

[S0140-6736\(15\)60616-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60616-X)

This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at thelancet.com on April 28, 2016

- * Randomize kontrollü çalışma
- * 1733 hasta
- * TDF ve TAF'ta >%90 virolojik yanıt
- * TAF alanlarda kreatinin artışı, proteinüri ve kemik toksisitesi daha az görülmüş ($p<0.0001$)

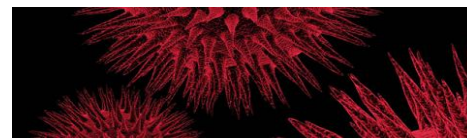


HIVÇG

TDF Nefrotoksitesinin Klinik Yansıması

- 517 hastalık bir meta-analiz
 - TDF kullanımıyla GFR’de 3.92 ml/dakika’lık bir azalma görülmüş
 - Böbrek yetmezliği riskinde %0.7 oranında bir artış olmuş
 - Proteinüri, hipofosfatemi ve kırık riski artmamış

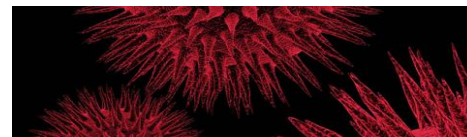
Cooper RD, Clin Infect Dis, 2010;51(5):496-505.



TDF Nefrotoksitesinin Klinik Yansıması

- Hindistan'da yapılan prospektif bir çalışmada 1271 hastanın %6.5'inde nefrotoksite görülmüş
 - Nefrotoksite TDF'yle birlikte PI kullananlarda NNRTI kullananlara göre daha fazla ($p=0.003$)
 - GFR ortalama 22.2 ml/dakika düşmüş
 - Nefrotoksite ortalama 154 günde görülmüş
 - TDF kesildikten sonra tüm hastalarda böbrek fonksiyonları düzelmiş

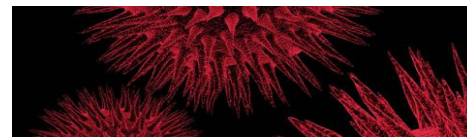
Patel KK, Indian J Sex Transm Dis, 2010;31(1):30-4.



TDF Kullanırken Yapılması Gerekenler

- Tedavi başlamadan kreatinin klirensi hesaplanmalı
- Böbrek fonksiyonu ilk yılda her dört haftada bir ve ardından her üç ayda bir izlenmeli (böbrek yetmezliği riski olanlarda daha sık izlenmeli)
 - Kreatinin, GFR
 - Serumda glukoz ve fosfor
 - İdrarda protein, glukoz
- Günlük dozlarda TDF alan, orta veya ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR<50 ml/dakika) toksisite riski nedeniyle doz ayarlaması yapılmalı

Rieke A, HIV 2015/2016, 2015;580-1.

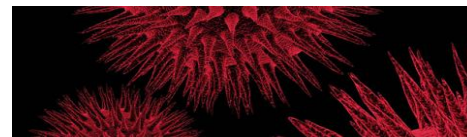


Aklımızda Kalsın !

TDF kullanırken nefrotoksisite açısından daha dikkatli olunması gereken durumlar:

Rieke A, HIV 2015/2016, 2015;581.

- Başlangıç GFR <80 ml/dakika
- >1 gr/gün proteinürisi olanlar
- Vücut-kitle indeksi <19 olanlar
- PI/r içeren kombine tedavi alanlar
 - Özellikle başlangıç böbrek fonksiyonları bozulmuş olanlarda
- Kötü regüle hipertansiyon ve diyabeti olanlar
- NSAİ ilaçlar gibi nefrotoksik ilaç kullananlar
- Kokain, eroin gibi İV ilaç kullanıcıları



- TEŞEKKÜR EDERİM...