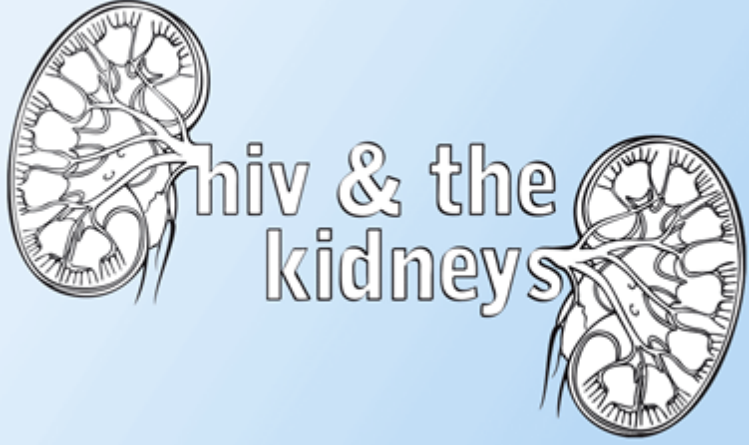




HIV ve Sık Görülen Renal Sorunlar

Dr. İzzet Hakkı Arıkan

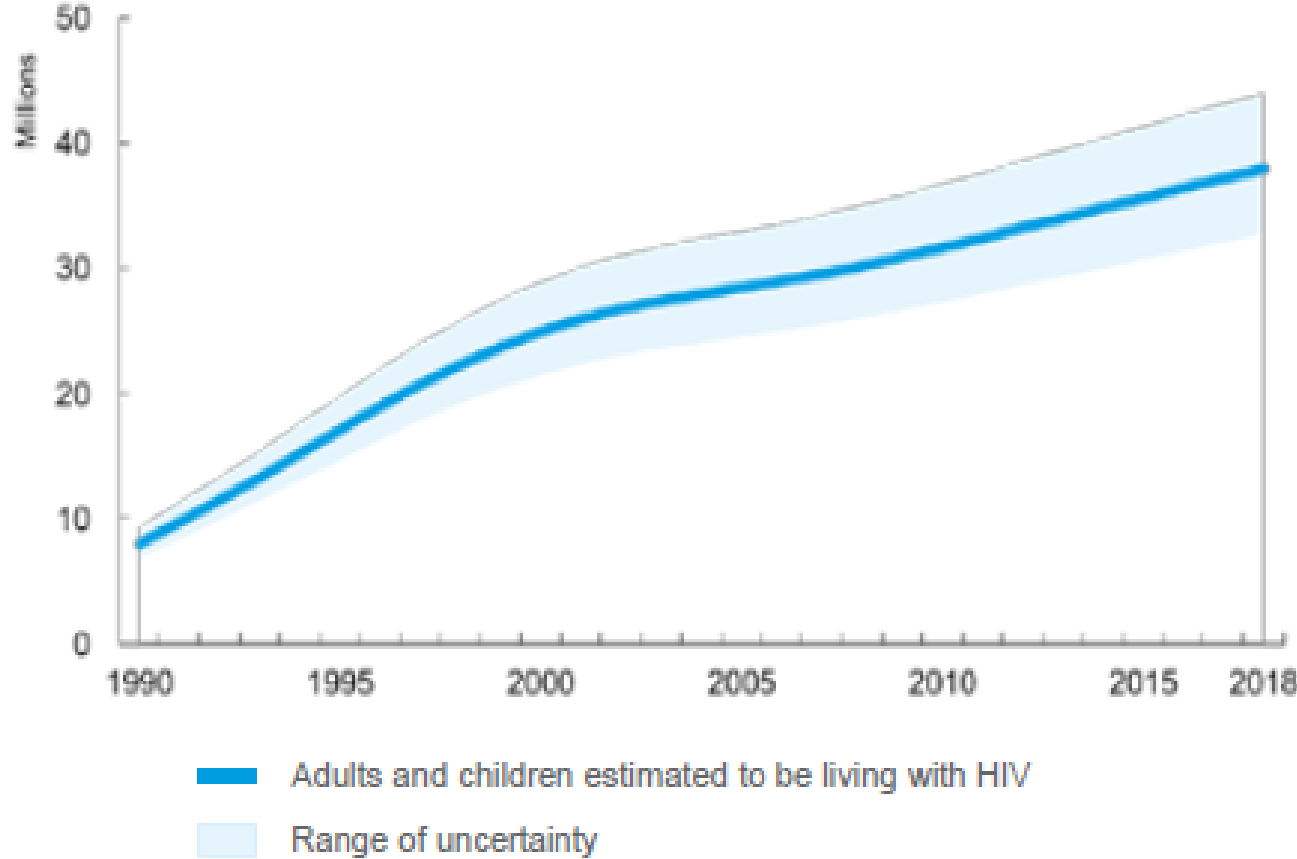
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nefroloji Bilim Dalı

HIV İLE İLİŞKİLİ
KOMORBİDİTELER
SİMPOZYUMU

HIV ile Yaşayan İnsanlar (Tüm Yaşlarda) (2018)

Adults and children estimated to be living with HIV | 1990–2018



UNAIDS
DATA
2019

37.9 milyon insanda HIV enfeksiyonu ve yeni tanı sıklığı **1.7 milyon/yıl**

Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference



OPEN

Charles R. Swanepoel¹, Mohamed G. Atta², Vivette D. D'Agati³, Michelle M. Estrella⁴, Agnes B. Fogo⁵, Saraladevi Naicker⁶, Frank A. Post⁷, Nicola Wearne¹, Cheryl A. Winkler⁸, Michael Cheung⁹, David C. Wheeler¹⁰, Wolfgang C. Winkelmayer¹¹ and Christina M. Wyatt¹²; for Conference Participants¹³

Kidney International (2018) **93**, 545–559;

HIV pozitif kişilerde akut ve kronik böbrek hastalığı riski artmıştır

Acute Kidney Injury

Acute tubular necrosis

- Granular or muddy brown casts
- Fractional excretion of sodium, >2%

Sepsis associated Medication nephrotoxicity Pigment nephropathy

Thrombotic microangiopathy

- Microangiopathic hemolytic anemia
- Thrombocytopenia
- Hematuria
- Proteinuria

Acute interstitial nephritis

- Active urine sediment
- Pyuria
- White-cell casts

Medications Infection related

HIV-associated immune-complex renal disease

- Active urine sediment
- Proteinuria
- Microscopic hematuria
- Red-cell casts
- Hypocomplementemia
- Screen for hepatitis and other coinfections

Prerenal

- Volume depletion
- Bland urine sediment
- Fractional excretion of sodium, <1%

Intrinsic Renal

Postrenal
Obstructive

Chronic Kidney Disease

HIV-associated nephropathy

- Nephrotic-range proteinuria
- High HIV viral load
- Low CD4 count

Combination antiretroviral therapy nephropathy

- Subnephrotic proteinuria
- Controlled viral load and CD4 count

Interstitial nephritis Crystalluria • Mitochondrial toxicity
• Fanconi's syndrome

Other kidney syndromes

- Diabetic kidney diseases
- Hypertensive kidney diseases
- Focal segmental glomerulosclerosis

HIV İlişkili Böbrek Hastalıklarının Patolojik Sınıflandırması

Renal Patoloji Spekturumu Çok Geniş

- İntrarenal HIV gen sunumu (direkt etki)
- Komorbiditeler ile ilişkili
- İlaç etkileri
- İmmün regülasyon bozukluğu
- Diğer infeksiyonlar

Glomerüler (baskın)

Podositopatiler (hepsi yaygın podosit ayaksı çıkıntılarında yaygın yapışıklık ile karakterize)

- Klasik HIVAN
- FSGS (NOS)- HIV varlığında
- Minimal değişiklik hastalığı- HIV varlığında
- Diffüz mezangiyal hipersellülarite- HIV varlığında
- Diğer podositopatiler-HIV varlığında

İmmün kompleks aracılıklı glomerüler hastalık

- IgA nefropati-HIV varlığında
- Lupus-benzeri glomerülo nefrit- HIV varlığında
- Lupus nefriti- HIV varlığında
- Membranöz nefropati- HIV varlığında
- Membranoproliferatif patern glomerülo nefritler- HIV varlığında
- Endokapiller proliferatif and eksüdatif glomerülo nefritler- HIV varlığında
- Post-streptokokal, staphylokokal-ilişkili, diğer
- Fibriller veya immunotactoid glomerülo nefrit-HIV varlığında
- Diğer immün kompleks hastalıklar- HIV varlığında

Tübülointerstisyel (baskın)

a. Tübülointerstisyel hasar- klasik HIVAN varlığında

- i. Hiyalen “droplet” (damlacık) tübülopati
- ii. Tübüler mikrokistler
- iii. Tübülointerstisyel inflamasyon

b. Akut tübüler hasar/ akut tübüler nekroz

- i. İskemik
- ii. Toksik (ART veya diğer nedenlerle ilişkili)

c. İlaç ilişkili tübülointerstisyel nefrit (ART dışı)

- i. Antibiyotikler
- ii. Proton pompa inhibitörleri
- iii. NSAİ ilaçları
- iv. Diğer

d. Patojenlerin direct renal parenkimal infeksiyonu

(bakteriyal, viral, fungal gibi)

e. İmmünolojik fonksiyon bozukluğu-ilişkili tübülointerstisyel inflamasyon

- i. Diffüz infiltratif lenfositoz sendromu (DILS)
- ii. “Immune restoration inflammatory syndrome” (IRIS)

f. Diğer tübülointerstisyel inflamasyon- HIV varlığında

Vasküler Baskın	Diğer- HIV varlığında
• Trombotik mikroanjioyopati- HIV varlığında • Arteriosklerosis	• Diyabetik nefropati • Yaş ilişkili nefroskleroz

Klasik HIVAN vs İmmün Kompleks Aracılıklı Glomerüler Hastalık

- **Klasik HIVAN**

Kollapsing FSGS

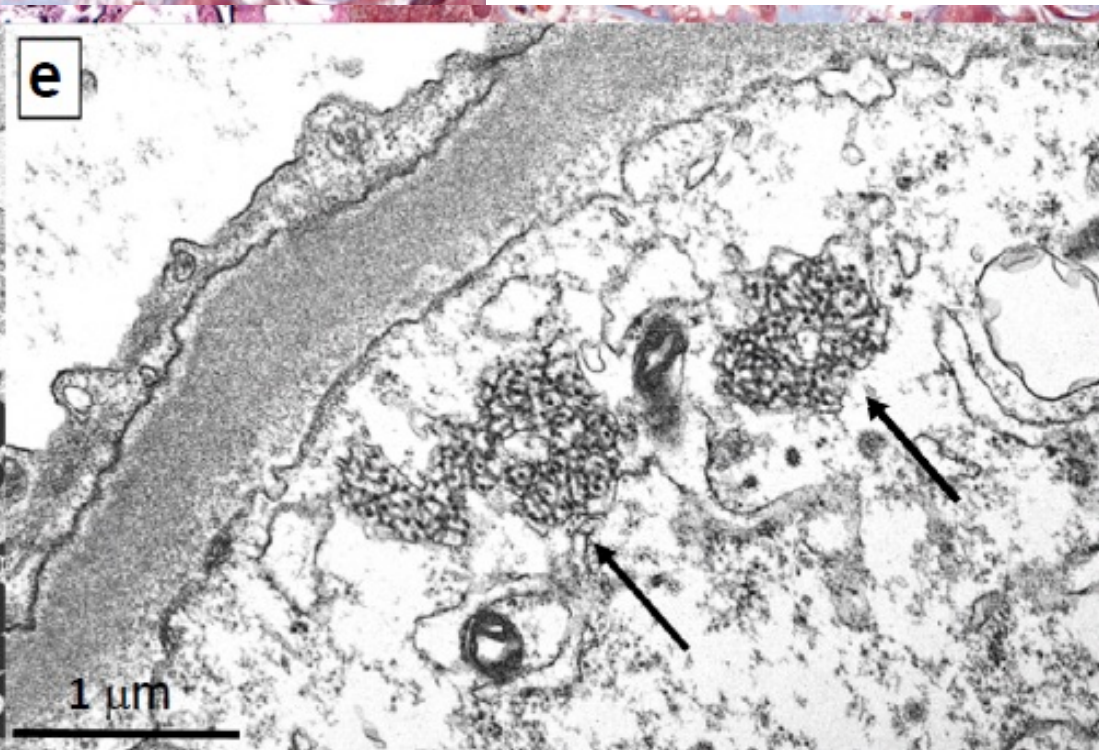
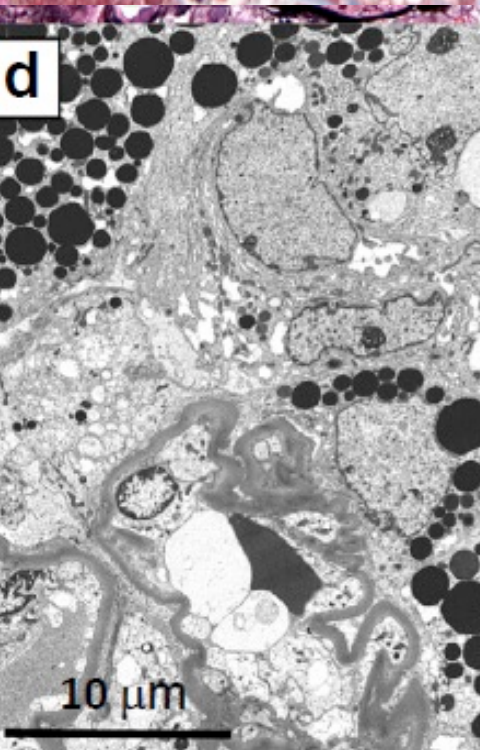
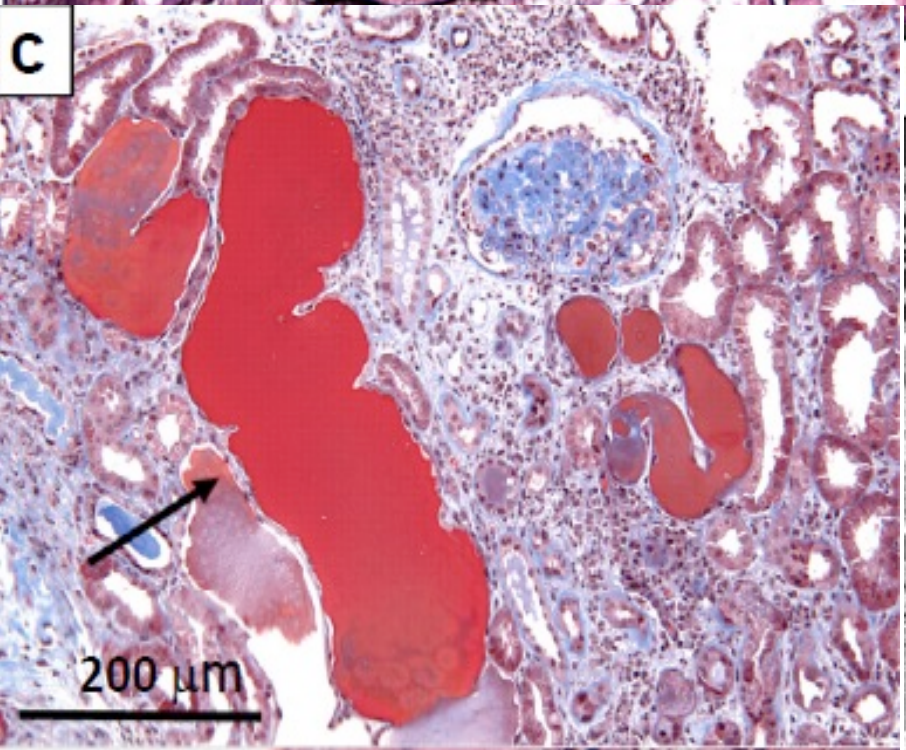
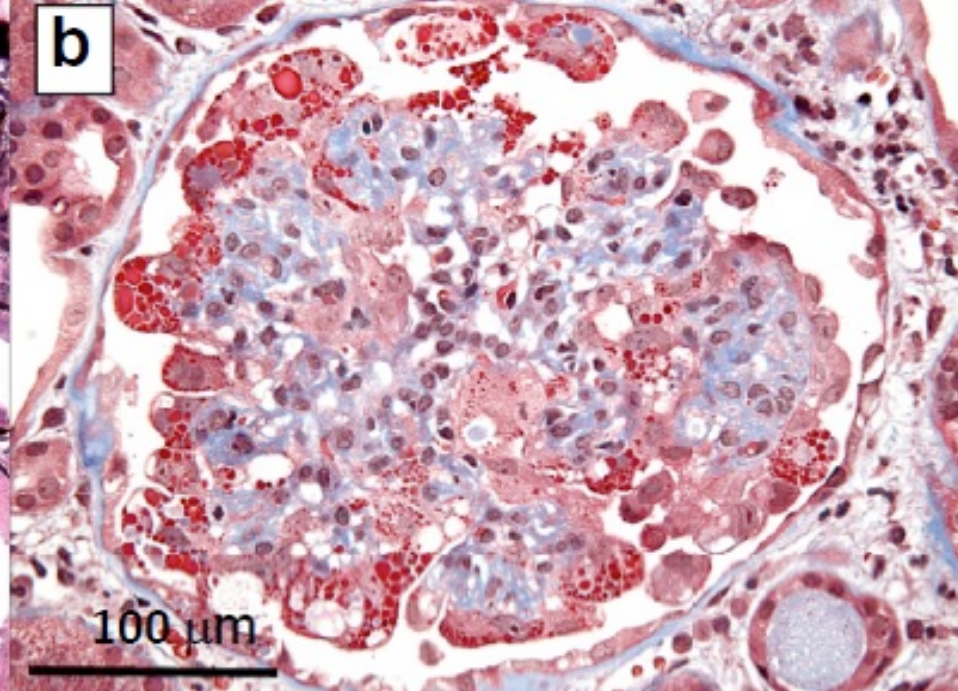
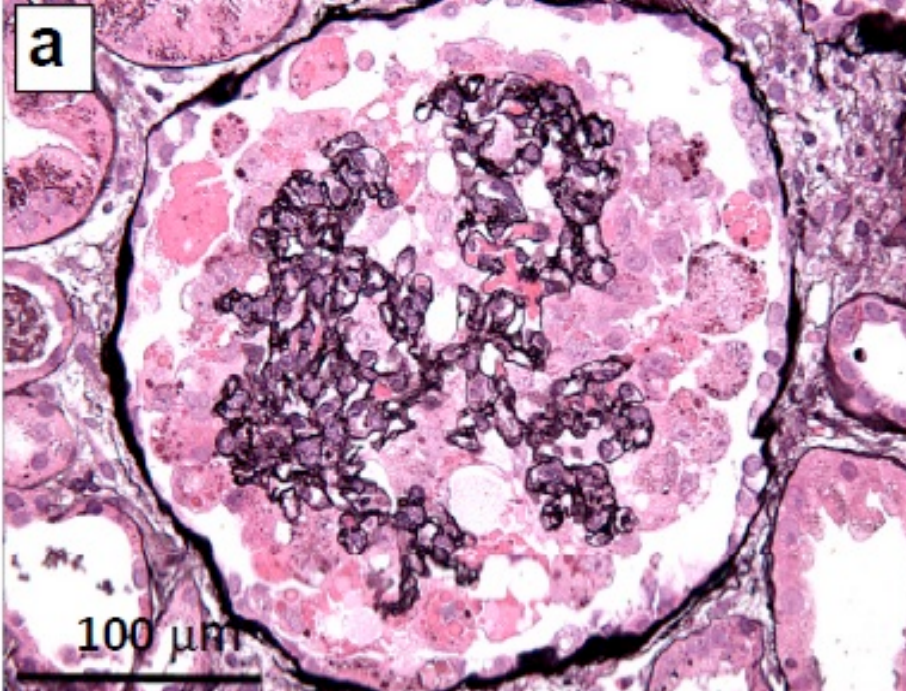
Ciddi proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma

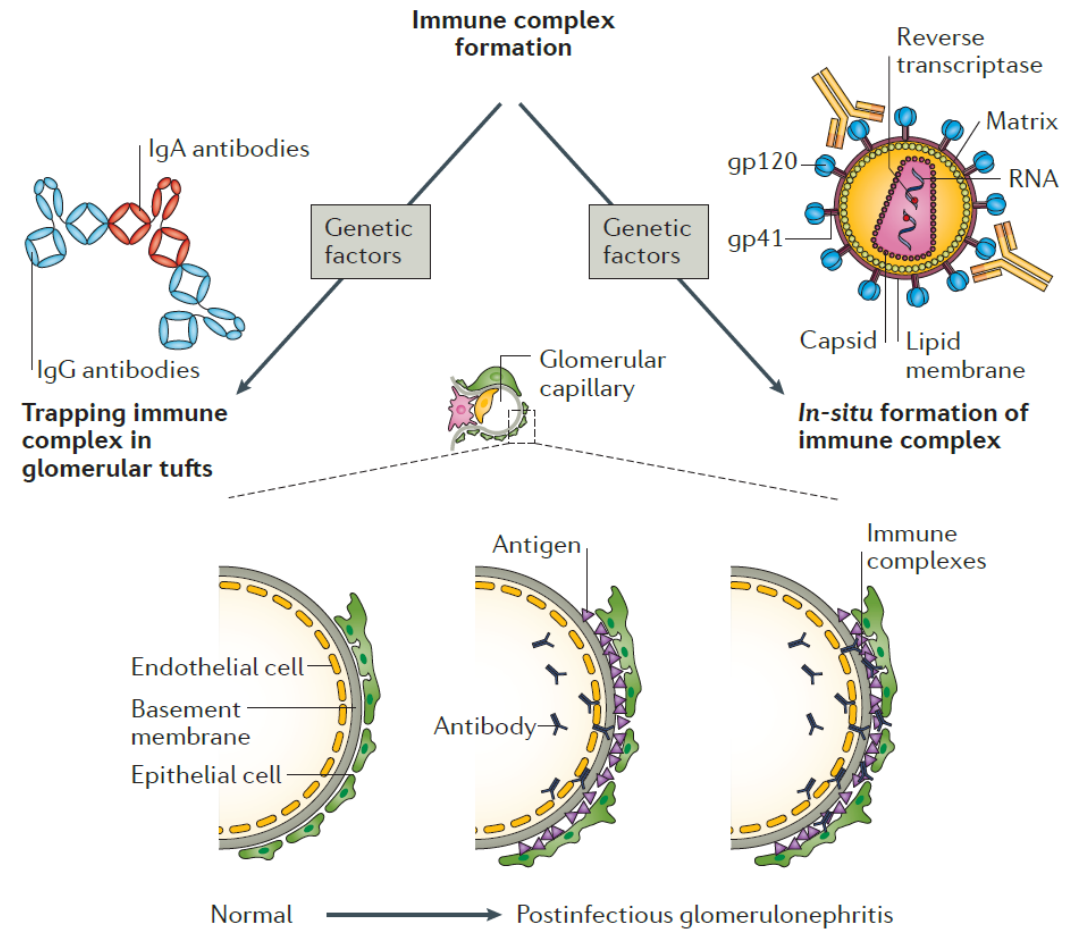
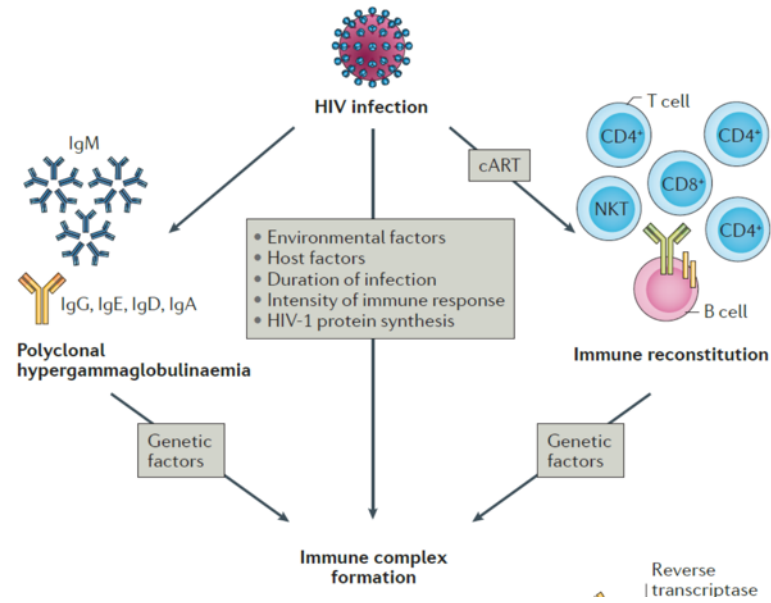
Böbrek boyutları artmış

Viral yük yok ve CD4 normal ise beklenmez

- **İmmün Kompleks Aracılıklı Glomerüler Hastalık**

ART tedavisi ile düzelme ?





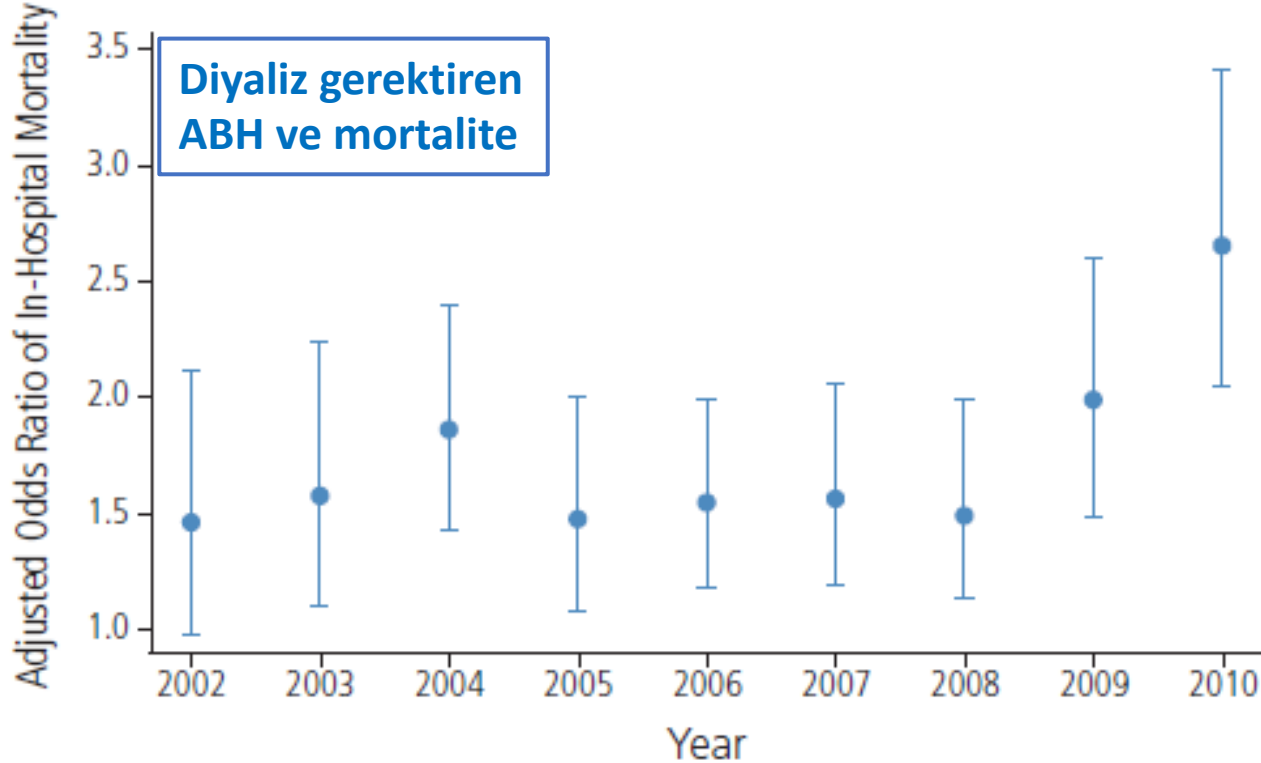
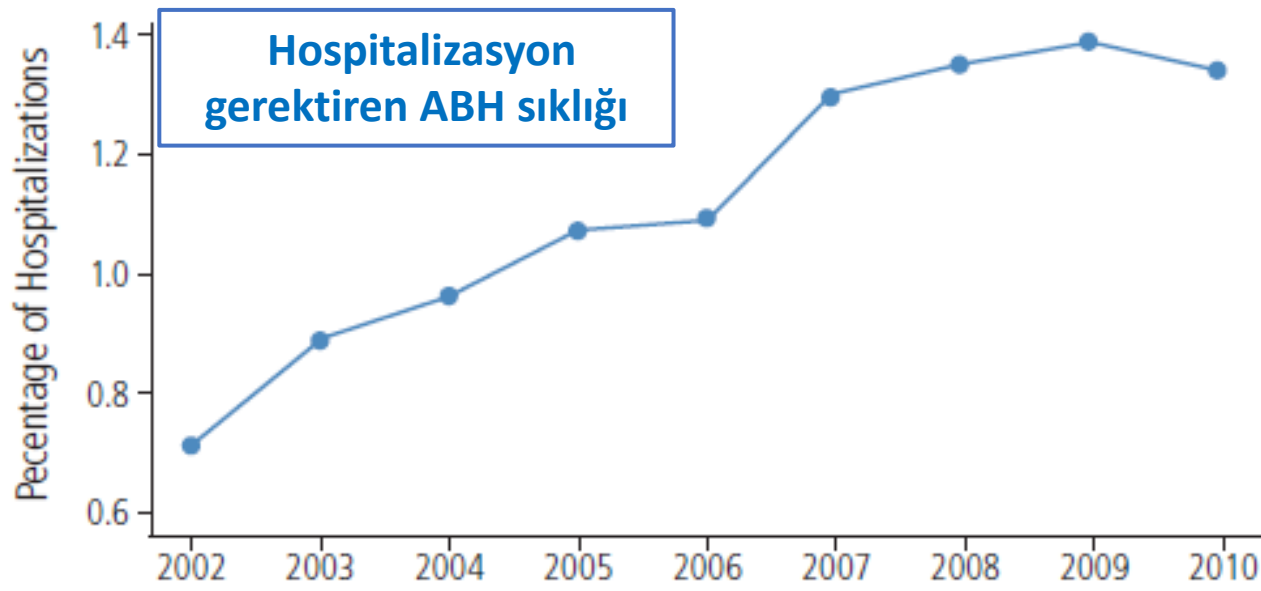
REVIEWS

HIV-associated immune complex kidney disease

Ehsan Nobakht¹, Scott D. Cohen¹, Avi Z. Rosenberg² and Paul L. Kimmel¹

HIV-associated immune complex kidney disease

- Inflammation
- Sclerosis and fibrosis



- HIV (+) hastalarda ART ile akut böbrek hastalığı (ABH) gelişme sıklığında azalma
- Ciddi ABH sıklığında artma (hastaneye yatma ve diyaliz ihtiyacı)
- ABH sıklığı 2.7-6.9 (100 hasta yılında)
- Artmış mortalite ve morbidite
- İlk 3 ayda 10 kat fazla- fırsatçı enfeksiyonlar

Akut Böbrek Hasarı ve HIV

- **Prerenal faktörler**

- sepsis

- hipovolemi

- KC yetersizliği

- **Nefrotoksisite- ABH (%30)** (aminoglikozidler, pentamidin, asiklovir, TMP/Sülfometoksazol...)

- **cART- geç dönem ABH (%14)**

- **Risk faktörleri**

- İleri yaş

- KBH

- Diyabet

- HCV ko-infeksiyonu

HIV ve KBH

Geleneksel Risk Faktörleri

- Yaş
- Diyabet
- Hipertansiyon
- KV hastalık
- Geçirilmiş ABH

Sıklığı %4.7- 7.9 (eGFR < 60 ml/dk)- Kuzey Amerika ve Avrupa
-Düşük GFR veya proteinüri (%33)

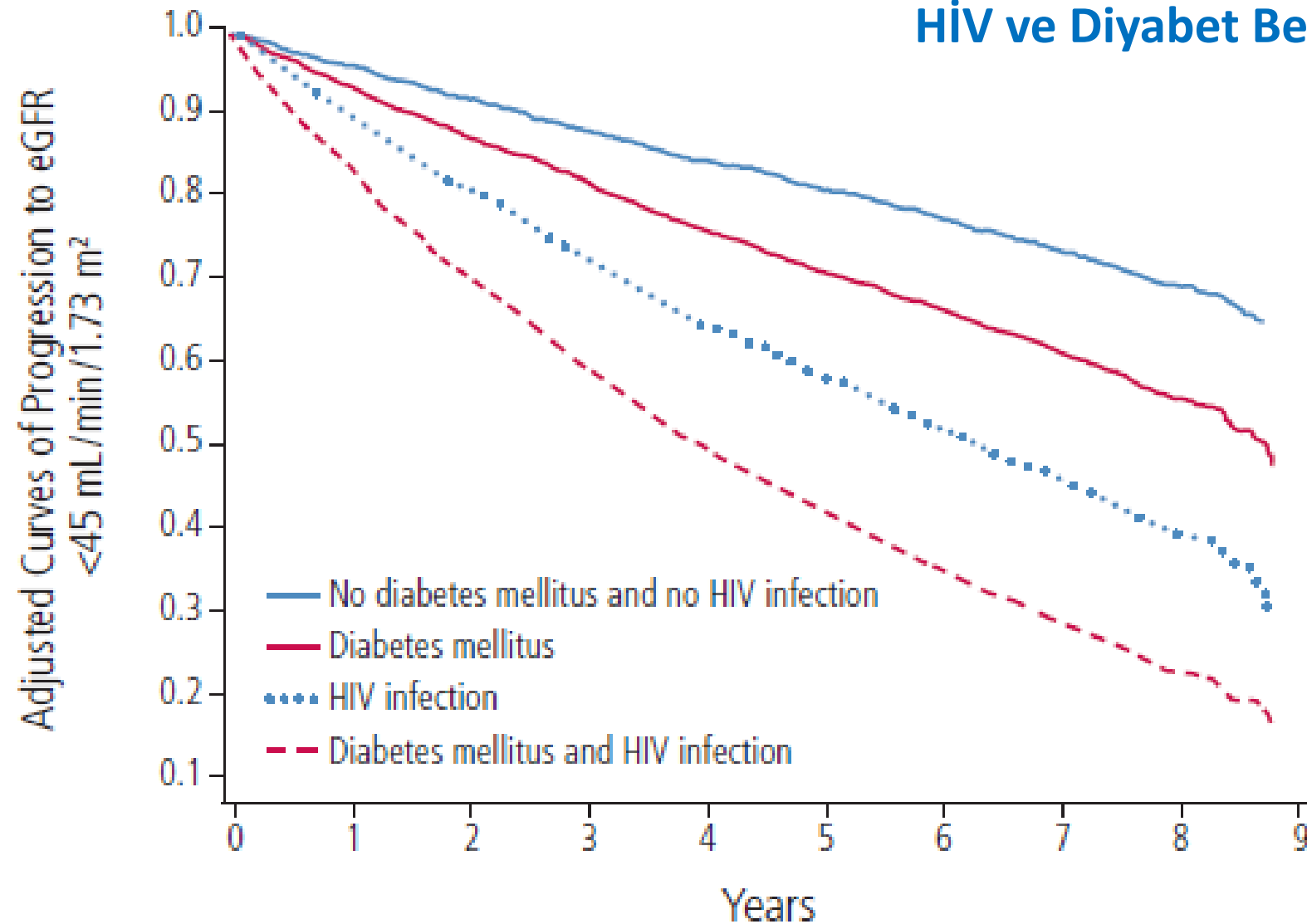
HIV ile ilişkili Risk Faktörleri

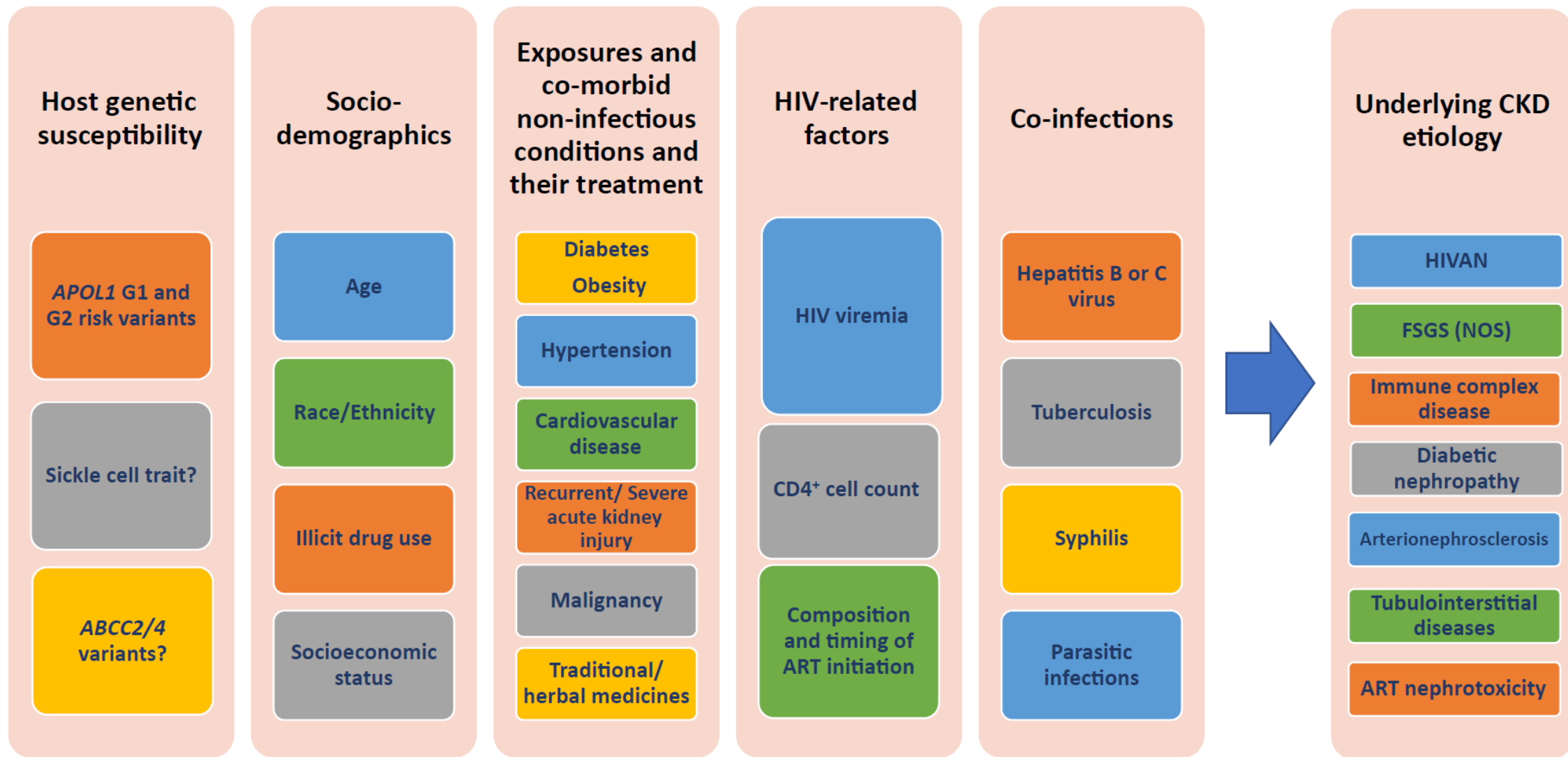
- Düşük CD4 sayısı
- Yüksek viral yük
- IV ilaç kullanımı
- *HCV ko-infeksiyonu*
- cART
 - Tenofovir
 - İndanavir
 - Lopinavir/ritonavir
 - Atazanavir/ritonavir
 - Abacavir

HIV ve KBH

- İmmüno kompleks ilişkili GN (%26.1)
- Hipertansif nefropati (%20.3)
- Diyabetik nefropati (%20.3)
- Yaş
 - Kronik HIV enfeksiyonu ile yaşlanmada hızlanma
 - Daha ileri yaşta HIV ile yaşayanlar (ABD'de >%50 hasta 50 yaş üstü)

HIV ve Diyabet Beraberliğinin Renal Etkileri





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,⁶ Paul A. Pham,⁷ Leslie A. Bruggeman,⁸ Jeffrey L. Lennox,⁷ Patricia E. Ray,⁹
and Robert C. Kalishjian⁸

Albuminuria categories
(expressed as mg albumin per g creatinine in urine)

	A1 (<30 mg/g) Normal to mildly increased	A2 (30 – 300 mg/g) Moderately increased	A3 (>300 mg/g) Severely increased
G1 (≥90) Normal or high			
G2 (60–89) Mildly decreased			
G3a (45–59) Mildly to moderately decreased			
G3b (30–44) Moderately to severely decreased			
G4 (15–29) Severely decreased			
G5 (<15) Kidney failure			

RESEARCH ARTICLE

Development and Validation of a Risk Score for Chronic Kidney Disease in HIV Infection Using Prospective Cohort Data from the D:A:D Study

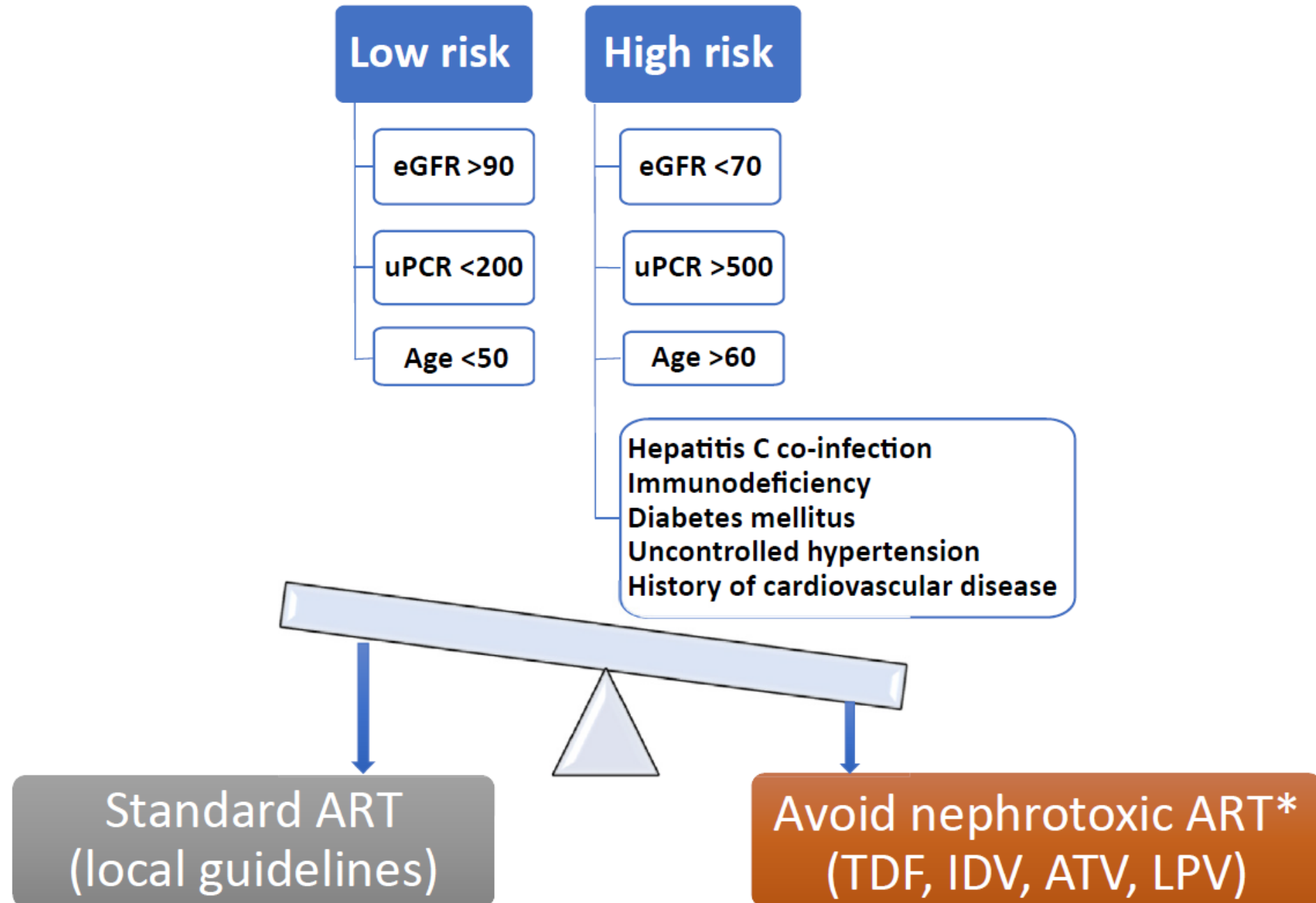
Amanda Mocroft^{1*}, Jens D. Lundgren², Michael Ross³, Matthew Law⁴, Peter Reiss⁵, Ole Kirk², Colette Smith¹, Deborah Wentworth⁶, Jacqueline Neuhaus⁶, Christoph A. Fux⁷, Olivier Moranne⁸, Phillipe Morlat⁹, Margaret A. Johnson¹⁰, Lene Ryom², D:A:D study group, the Royal Free Hospital Clinic Cohort, and the INSIGHT, SMART, and ESPRIT study groups[†]



- Skrolama sistemi eksternal validasyon
- Hiçbir skrolama proksimal tübülopatiyi (TDF) veya nefrolithiasisi (atazanavir) ön
göremiyor.

HIV hastalarında KBH gelişme riski skorları				
	D:A:D ¹²		Veterans Administration	
HIV maruziyeti	IVDU	2	N/A	
Hepatit C	Pozitif	1	N/A	
Yaş (yıl)	<35	0	<40	0
	35-50	4	40-50	2
	50-60	7	50-60	4
	>60	10	>60	6
eGFR (ml/dk/1.73 m ²)	60-70	6	N/A	
	70-90	0	N/A	
	>90	-6	N/A	
Cinsiyet	Kadın	1	N/A	
CD4 ⁺ hücre sayımı (/mm ³)	Nadir > 200	-1	Şimdiki < 200	1
Hipertansiyon	Evet	1	Evet	2
Sistolik kan basıncı	N/A		>140 mmHg	1
Kardiyovasküler hastalık	Evet	1	N/A	
Diyabet	Evet	2	N/A	
Plazma glukoz	N/A		>140 mg/dl (7.8 mmol/l)	2
Plazma trigliserid	N/A		> 200 mg/dl (2.26 mmol/l)	1
Proteinuri	N/A		> 30 mg/dl (300 mg/l)	2
KBH gelişim riski (eGFR < 60 ml/dk/1.73 m ² > 3 ay)				
Düşük	<0		En düşük	0
Orta	0-4			
Yüksek	≥5		Yüksek	≥9

Perform CKD risk stratification



Antiretroviral group	Kidney damage mechanism	Kidney manifestations
NRTI		
Abacavir	Inhibition of mitochondrial DNA polymerase; oxidative phosphorylation and endogenous nucleotide kinases	AKI, AIN (case report)
Didanosine		Fanconi or Fanconi-like syndrome
Lamivudine		Type B lactic acidosis
Stavudine		Nephrogenic diabetes insipidus (case reports)
Zidovudine		
NtRTI		
Tenofovir	Direct proximal tubular epithelial cells toxicity Intracellular accumulation Mitochondrial depletion	Fanconi syndrome Nephrogenic diabetes insipidus AKI Osteomalacia
NNRTI		
Efavirenz	Unknown	Minimal change disease (case report)
Nevirapine	Hypersensitivity	Urolithiasis (case report) AKI (case reports)
Protease inhibitors		
Indinavir	Intratubular drug precipitation due to poor solubility (mainly for indinavir, atazanavir)	AKI and CKD
Atazanavir		Acute and chronic interstitial nephritis
Nelfinavir		Nephrolithiasis, asymptomatic crystalluria, crystal nephropathy
Amprenavir		Papillary necrosis
Saquinavir		
Lopinavir		
Ritonavir		
Integrase inhibitors		
Raltegravir	Skeletal muscle toxicity	Rhabdomyolysis and AKI (case reports)

Tenovofir Disoproxil Fumarata (TDF) Nefrotoksisitesi

- Çift kör ve plasebo kontrollü çalışmalarda
 - TDF ve plasebo kollarında böbrek komplikasyonları arasında farklılık yok
- TDF içeren ilaç kombinasyonlarında TDF ilişkili nefrotoksik yan etki bildirilmemiş

AMA

TDF Nefrotoksitesi

- Akut Böbrek Hasarı
- Kronik Böbrek Hastalığı
- Proksimal tübüler hasar
 - Fanconi sendromu
 - İzole hipofosfatemi
 - Kemik mineral dansitesinde azalma

«Post-marketing surveillance»

- «Post-marketing» güvenlik verisi: 455,392 kişi/yıl TDF maruziyeti
 - Ciddi renal yan etkiler: 0.5%
 - Serum kreatininde yükselme 2.2%

Nelson et al. AIDS 2007

TDF Nefrotoksitesi

- **Scherzer et al. AIDS 2012**

- VA programında olan 10.841 hastanın 4303'ü TDF tedavisi altında (1997-2007)
- Proteinüri riskinde %34 artma (ort 3.9 yıl)
- Böbrek fonksiyonunda hızlı azalma riskinde %11 artma
- KBH riskinde %33 artma

- **Brennan et al. AIDS, 2011**

- TDF kullanan 890 hasta (2004-2009)
- Nefrotoksisite (%2.4)
- Nefrotoksisite risk artışı: Yaş (>40 yaş), anemi, düşük CD4 sayısı, viral yük

TDF Nefrotoksitesi

- **Subklinik renal tübüler toksisite**

- Ciddi TDF ilişkili tübüler toksisite nadir

- Fanconi sendromu (<0.1%)

- TDF altında ve normal eGFR'si olan hastaların %22'sinde anormal PT fonksiyonu

- Glukozüri

- Fosfatüri

- Aminoasidüri

Tenovofir Disoproxil Fumarata (TDF) Nefrotoksitesi

- Önemli kümülatif nefrotoksite potansiyeli
- Subklinik proksimal tübüler fonksiyon bozukluğu

Düşük derecede proteinüri ve ciddi fosfatüri sık

- Tübülopati için risk faktörleri

Yaş, immün yetersizlik, diyabet, uzun süreli kullanım, didanosine veya ritonavir «boosted protease» inhibitörleri ile beraber kullanımı

- Ciddi tübülopati eGFR'de azalma, osteomalazi ve kemik kırıklarına yol açabilir
- eGFR'de azalma ve proteinüri (hızlı da olabilir)

Basolateral

Luminal

BLOOD

PROXIMAL TUBULE CELL

TUBULAR FLUID

Tenofovir disoproxil fumarate

Accumulation of tenofovir disoproxil fumarate

Human organic anion transporter 1

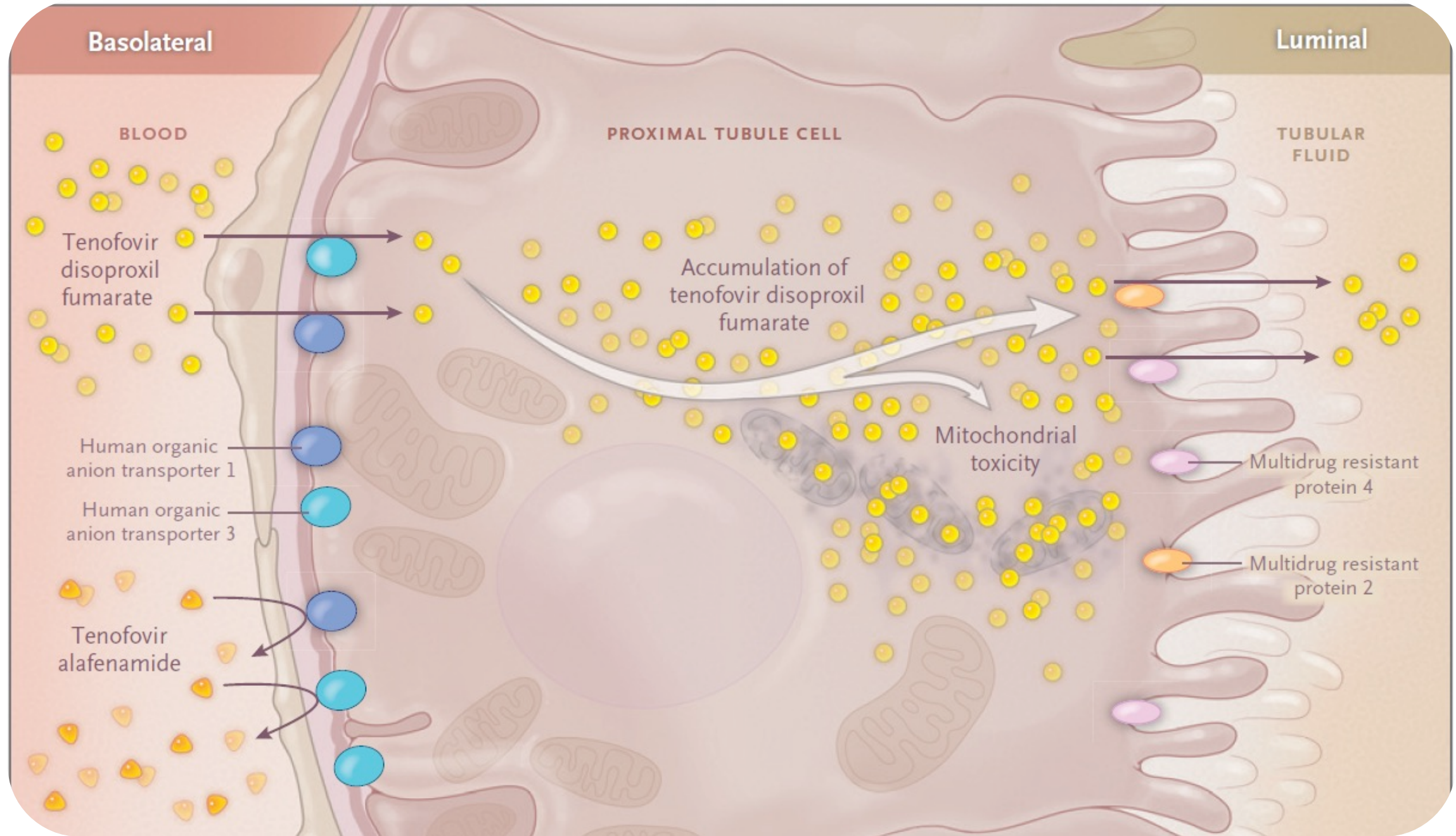
Human organic anion transporter 3

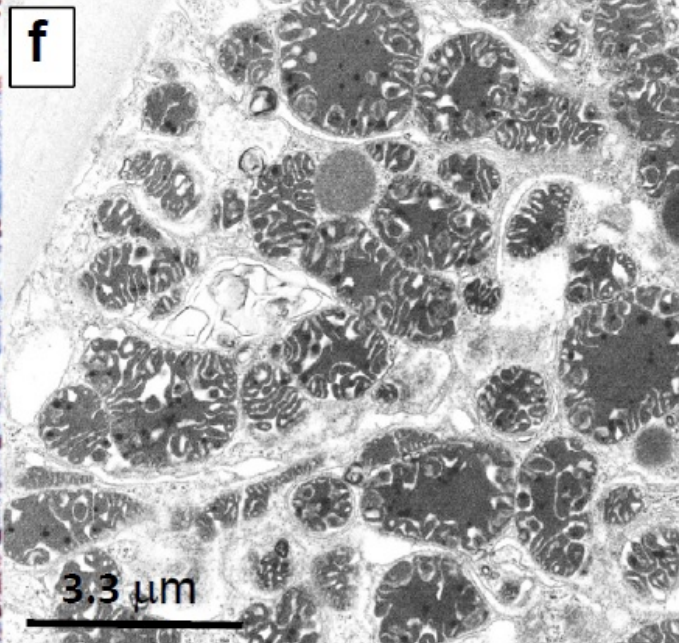
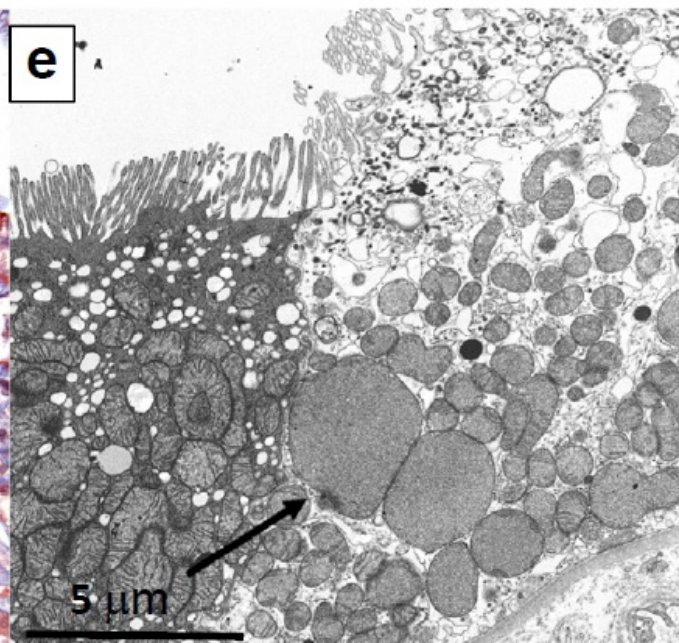
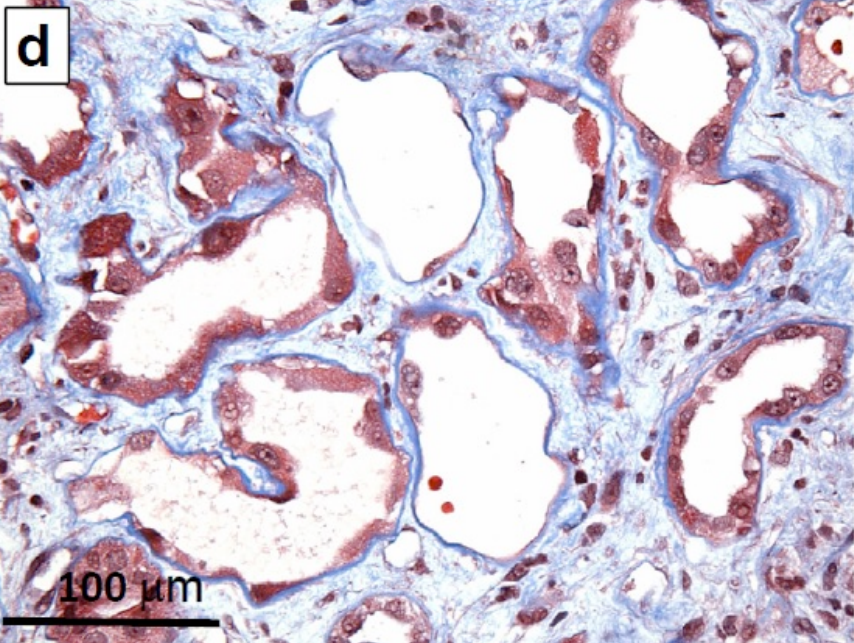
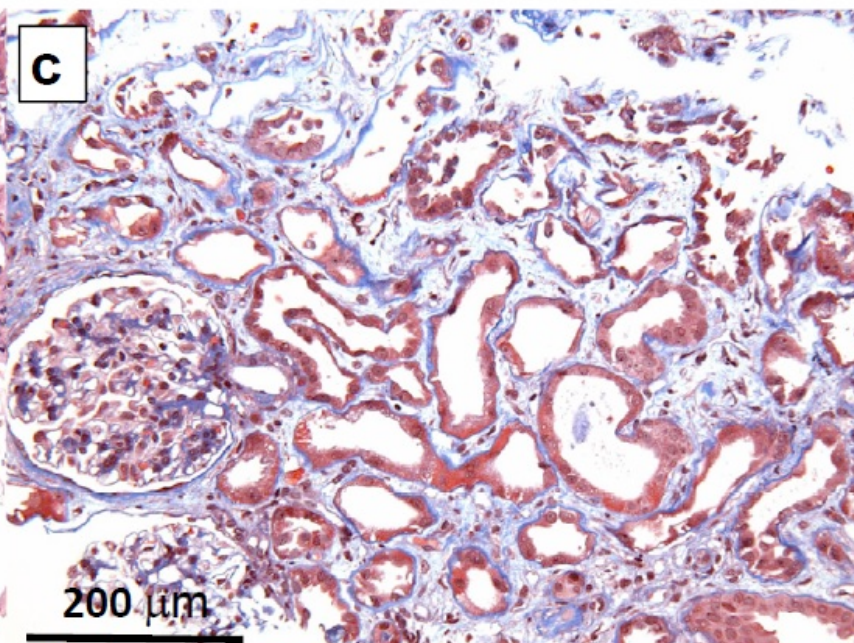
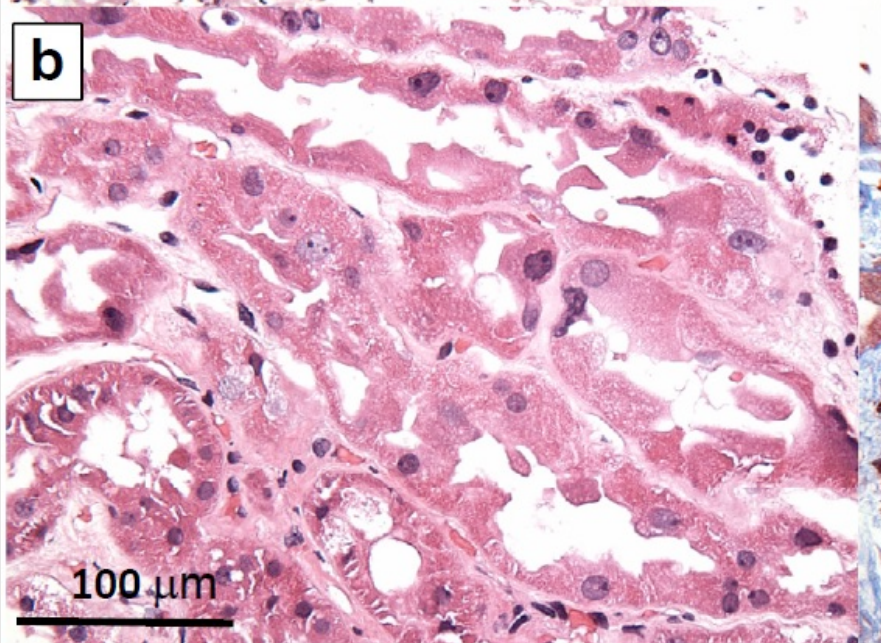
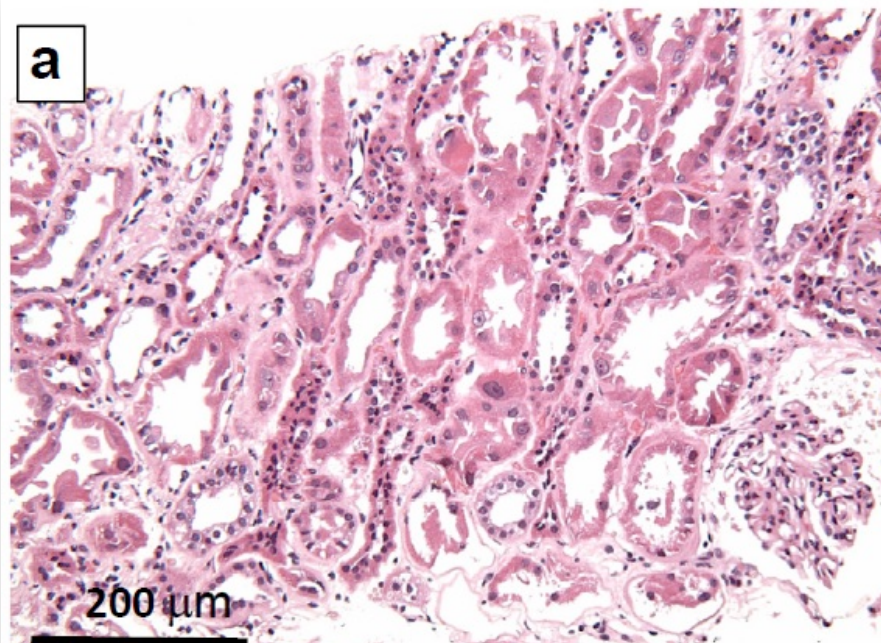
Tenofovir alafenamide

Mitochondrial toxicity

Multidrug resistant protein 4

Multidrug resistant protein 2





ART ve Nefrotoksisite

- **TAF, abacavir ve darunavir elimizde varsa**

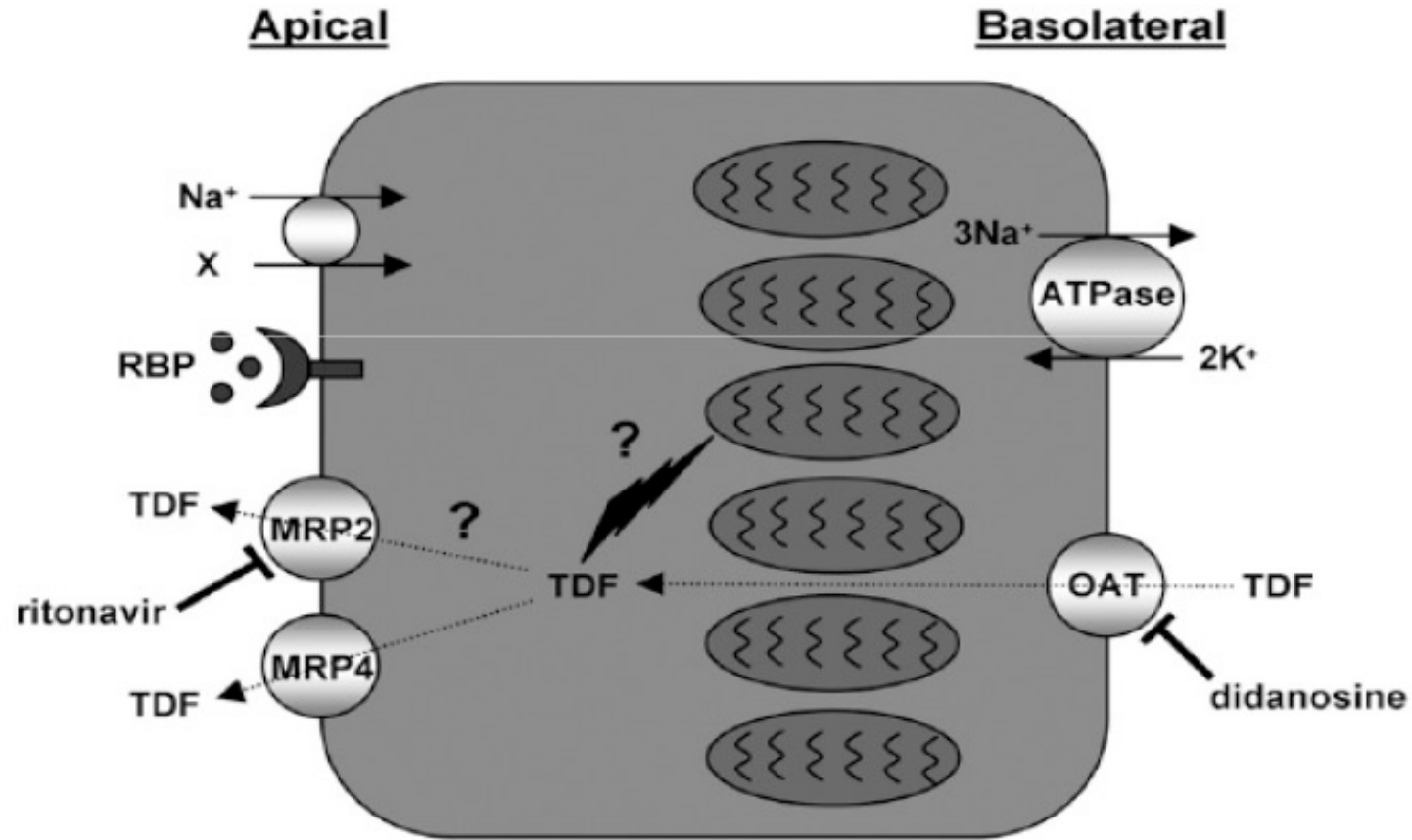
- KBH veya hızlı eGFR azalmasında ($>3-5$ ml/dk/1.73 m² her yıl)

veya

- KBH için yüksek riskli olanlarda

TDF, atazanavir ve lopinavir/ritonavir kullanılmaması

Proksimal Tübül Hücresinde TDF Transportu



Farmakolojik Özellikler

- ART de kullanılan bir çok ilaç için renal doz ayarlanmasına gereksinim var
- eGFR < 60 ml/dk/1.73 m² (veya <70 ml/dk ve eGFR'de hızlı azalma)
olduğunda TDF kullanılması gerekiyorsa doz ayarlanması yapılmalı
- İlaç etkileşimleri kontrol edilmeli
 - absorpsiyon (p-glikoprotein)
 - hepatik metabolizma (sitokrom p450 sistem veya glukoronidasyon)
 - tübüler sekresyon (organik anyon ve katyon transporter, çoklu ilaç dirençli veya toksin «extrusion» proteinler)

Tenovofir Disoproxil Fumarata (TDF) Nefrotoksitesitesi

Renal fonksiyonlarda iyileşme:

- TDF kesilmesi veya
- TDF'nin tenofovir alafenamide (TAF)'e değiştirilmesi
 - TAF'ın uzun dönme güvenilirliği bilinmiyor

Kronik Böbrek Hastalığı Taraması

- **HIV tanısı anında**
- **ART başlangıcında ve modifikasyonunda**

HIV Hastalarında Renal Değerlendirme

- Serum kreatinin temelli ölçümler ve hesaplamalar
 - 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi (ölçüm)
 - eGFR (yaş, cinsiyet, ırk, serum kreatinin)
 - MDRD
 - CKD-EPI (önerilen)
 - Cockcroft and Gault formula (+ağırlık; - ırk)
- (malnutrisyonda)

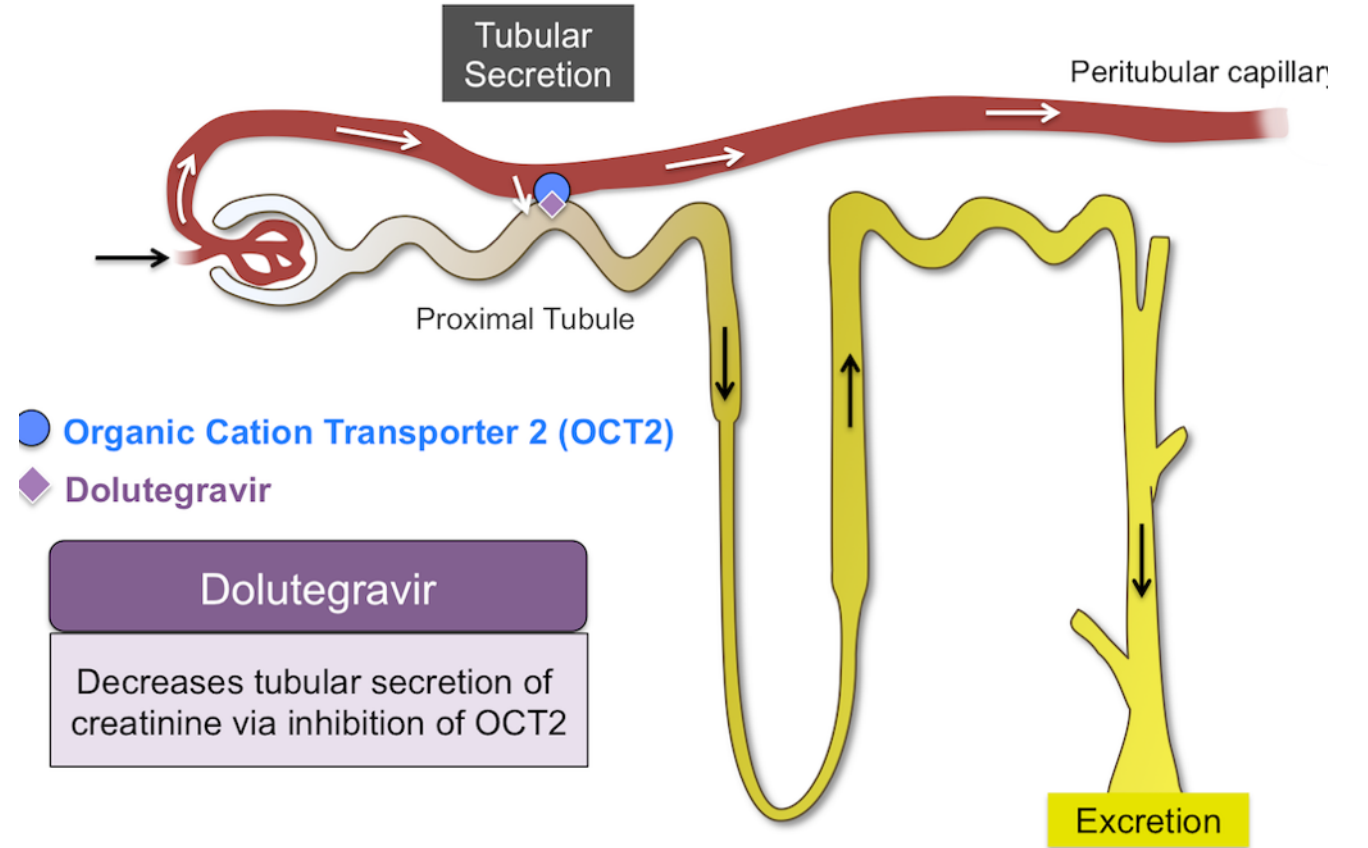
HIV Hastalarında Renal Değerlendirme

- Serum sistatin C
 - yaş ve kas kitlesinden etkilenmez
 - tiroid fonksiyonları, steroid kullanımı, inflamasyon sonuçları etkiyebilir
 - HIV RNA düzeyleri ve Hepatit C ko-infeksiyonu ile ilişkili
- CKD-EPI (serum kreatinin ve sistatin C ile) en iyi sonuçlar

Name	Equation	Comments
Cockcroft–Gault [383]	$\text{CrCl} = \frac{[140 - \text{age}] \times \text{weight (kg)}}{72 \times S_{\text{cr}}} \times 0.85 \text{ (if female)}$	- Least accurate or precise of available equations [205, 384] - May be useful for older, cachectic patients - FDA has traditionally required this equation be used for recommended drug dose modifications in kidney disease
MDRD, 4-variable, using standardized ^a serum creatinine concentration [205]	$\text{GFR} = 175 \times S_{\text{cr}}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 1.212 \text{ (if black)} \times 0.742 \text{ (if female)}$	- Widely used by clinical laboratories to estimate GFR - Accurate GFR estimates at GFR <60 mL/min/1.73 m² - Underestimates GFR in patients with GFR >60 mL/min/1.73 m² [385]
CKD-EPI creatinine equation, using standardized ^a serum creatinine concentration [15, 30]	Female, $S_{\text{cr}} \leq 0.7$: $\text{GFR} = 144 \times \left(\frac{S_{\text{cr}}}{0.7}\right)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{age}} \times 1.159 \text{ (if black)}$ Female, $S_{\text{cr}} > 0.7$: $\text{GFR} = 144 \times \left(\frac{S_{\text{cr}}}{0.7}\right)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{age}} \times 1.159 \text{ (if black)}$ Male, $S_{\text{cr}} \leq 0.9$: $\text{GFR} = 141 \times \left(\frac{S_{\text{cr}}}{0.9}\right)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{age}} \times 1.159 \text{ (if black)}$ Male, $S_{\text{cr}} > 0.9$: $\text{GFR} = 141 \times \left(\frac{S_{\text{cr}}}{0.9}\right)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{age}} \times 1.159 \text{ (if black)}$	More accurate than MDRD equation, particularly at GFR >60 mL/min/1.73 m² [30, 386]
CKD-EPI cystatin C equation, using standardized ^a serum cystatin C concentration [15]	$S_{\text{cys}} \leq 0.8$: $\text{GFR} = 133 \times \left(\frac{S_{\text{cys}}}{0.8}\right)^{-0.499} \times 0.996^{\text{age}} \times 0.932 \text{ (if female)}$ $S_{\text{cys}} > 0.8$: $\text{GFR} = 133 \times \left(\frac{S_{\text{cys}}}{0.8}\right)^{-1.328} \times 0.996^{\text{age}} \times 0.932 \text{ (if female)}$	- Race not required for estimate - Similar accuracy and precision to CKD-EPI creatinine equation [15]
CKD-EPI creatinine-cystatin C equation, using standardized ^a serum creatinine and cystatin C concentrations [15]	Female, $S_{\text{cr}} \leq 0.7, S_{\text{cys}} \leq 0.8$: $\text{GFR} = 130 \times \left(\frac{S_{\text{cr}}}{0.7}\right)^{-0.248} \times \left(\frac{S_{\text{cys}}}{0.8}\right)^{-0.375} \times (0.995)^{\text{age}} \times 1.08 \text{ (if black)}$ Female, $S_{\text{cr}} \leq 0.7, S_{\text{cys}} > 0.8$: $\text{GFR} = 130 \times \left(\frac{S_{\text{cr}}}{0.7}\right)^{-0.248} \times \left(\frac{S_{\text{cys}}}{0.8}\right)^{-0.711} \times (0.995)^{\text{age}} \times 1.08 \text{ (if black)}$ Female, $S_{\text{cr}} > 0.7, S_{\text{cys}} \leq 0.8$: $\text{GFR} = 130 \times \left(\frac{S_{\text{cr}}}{0.7}\right)^{-0.601} \times \left(\frac{S_{\text{cys}}}{0.8}\right)^{-0.375} \times (0.995)^{\text{age}} \times 1.08 \text{ (if black)}$ Female, $S_{\text{cr}} > 0.7, S_{\text{cys}} > 0.8$: $\text{GFR} = 130 \times \left(\frac{S_{\text{cr}}}{0.7}\right)^{-0.601} \times \left(\frac{S_{\text{cys}}}{0.8}\right)^{-0.711} \times (0.995)^{\text{age}} \times 1.08 \text{ (if black)}$ Male, $S_{\text{cr}} \leq 0.9, S_{\text{cys}} \leq 0.8$: $\text{GFR} = 135 \times \left(\frac{S_{\text{cr}}}{0.9}\right)^{-0.207} \times \left(\frac{S_{\text{cys}}}{0.8}\right)^{-0.375} \times (0.995)^{\text{age}} \times 1.08 \text{ (if black)}$ Male, $S_{\text{cr}} \leq 0.9, S_{\text{cys}} > 0.8$: $\text{GFR} = 135 \times \left(\frac{S_{\text{cr}}}{0.9}\right)^{-0.207} \times \left(\frac{S_{\text{cys}}}{0.8}\right)^{-0.711} \times (0.995)^{\text{age}} \times 1.08 \text{ (if black)}$ Male, $S_{\text{cr}} > 0.9, S_{\text{cys}} \leq 0.8$: $\text{GFR} = 135 \times \left(\frac{S_{\text{cr}}}{0.9}\right)^{-0.601} \times \left(\frac{S_{\text{cys}}}{0.8}\right)^{-0.375} \times (0.995)^{\text{age}} \times 1.08 \text{ (if black)}$ Male, $S_{\text{cr}} > 0.9, S_{\text{cys}} > 0.8$: $\text{GFR} = 135 \times \left(\frac{S_{\text{cr}}}{0.9}\right)^{-0.601} \times \left(\frac{S_{\text{cys}}}{0.8}\right)^{-0.711} \times (0.995)^{\text{age}} \times 1.08 \text{ (if black)}$	- Currently the most accurate method to estimate GFR - Requires measurement of both serum creatinine and cystatin C

Ölçülen Kreatinin Klirensini Etkileyen ARV İlaçlar

- Hesaplanan GFR'de
%5-20 ml/dk azalma
 - Dolutegravir veya rilpivirine
 - Ritonavir veya cobicistat



HIV

Hastalarında

İdrar Analizi

- Tüm hastalara
 - Proteinüri ve/veya hematüri
 - Kantitatif proteinüri (idrar albümin/kreatinin veya protein/kreatinin oranı)
 - TDF alanlarda idrar glukoz ve serum fosfor

Measurement	Normal to Mildly Increased (A1)	Moderately Increased (A2)	Severely Increased (A3)
AER, mg/24 h	<30	30–300	>300
PER, mg/24 h	<150	150–500	>500
ACR			
mg/mmol	<3	3–30	>30
mg/g	<30	30–300	>300
PCR			
mg/mmol	<15	15–50	>50
mg/g	<150	150–500	>500
Protein reagent strip	Negative or trace	Trace to 1+	1+ or greater

Adapted from the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Guidelines for Chronic Kidney Disease, 2013 [1].

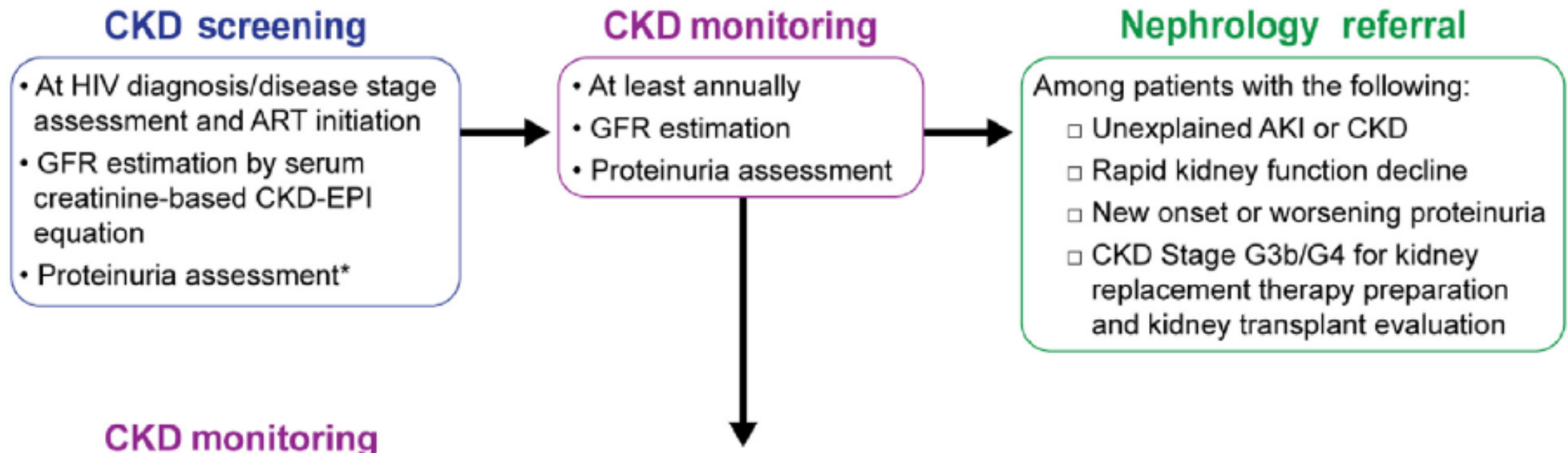
Abbreviations: ACR, albumin-to-creatinine ratio; AER, albumin excretion rate; PCR, protein-to-creatinine ratio; PER, protein excretion rate.

HIV + KBH

saptanan

hastalar

- ilaç toksisitesi
- Hipertansiyon ve diyabet taraması
- Ko-infeksiyonlar
- Geleneksel tedaviler (herbal ilaçlar...)





CKD monitoring

Low CKD risk

- Yearly during follow-up (if clinically stable and virologically suppressed)**
- Before and 1 month after ART modification
- GFR estimation
- Proteinuria assessment

High CKD risk

- Twice yearly during follow-up (if clinically stable and virologically suppressed)**
- Before and 1 month after ART modification
- GFR estimation
- Proteinuria assessment

On TDF plus ritonavir or cobicistat

- Twice yearly during follow-up (if clinically stable; more frequently if eGFR decline or marked hypophosphatemia is present)
- GFR estimation
- Proteinuria assessment
- Serum phosphorus
- Urinalysis
- Fractional excretion of phosphate and urinary low-molecular weight protein in those suspected to have developed proximal tubulopathy

Established CKD

- Follow KDIGO guidelines for monitoring

Tarama	Anormallik	Stabil Hastalarda Yılda 2 kez
İdrar albümin/protein oranı	>0.4 <0.4	Glomerüler hastalık araştır Tübülopati düşün
Glikozüri	varsa	D.Mellitus veya cART toksisitesi
FePi	>%10	cART toksisitesi araştır
FeÜrik asit	>%20	cART toksisitesi araştır

Risk factor	Recommendations
Hypertension	
Nonproteinuric	• Target systolic blood pressure ≤ 140 mm Hg ¹¹⁶
Proteinuric	• Target systolic blood pressure ≤ 130 mm Hg ¹¹⁶ • Preferred antihypertensive: ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers ¹¹⁶
Diabetes mellitus	• Target hemoglobin A1c $\sim 7\%$ ^{*103}
Hepatitis B virus	• Treat per existing guidelines ^{118,121}
co-infection	• TAF may be used in patients with eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m^2 . ¹⁵⁴ • Where TAF is unavailable or in patients with eGFR < 30 ml/min per 1.73 m^2 , dose-adjusted TDF or entecavir may be considered.
Hepatitis C virus	• Treatment per existing guidelines ^{120,155}
co-infection	• In patients with HCV genotypes 1 and 4 and CKD G4-5, ribavirin-free grazoprevir/elbasvir ^{156–158} or glecaprevir/pibrentasvir regimens may be effective ^{164,165} • In patients with genotypes 2, 3, 5, and 6 and CKD G4-5, the pan-genotypic glecaprevir/pibrentasvir regimen can be used ^{164,165} ; sofosbuvir-based regimens can be used in patients with any genotype, but should be avoided or dose adjusted in patients with eGFR < 30 ml/min per 1.73 m^2 . ^{159–161} In addition, the combination of ledipasvir and sofosbuvir with TDF should be avoided.

Kidney Disease: Definition, Diagnosis and Management

Diagnosis of kidney disease

		eGFR ⁽ⁱ⁾			
		> 60 mL/min	> 60 mL/min, but accelerated decline of eGFR*	> 30 - ≤ 60 mL/min	≤ 30 mL/min
Proteinuria ⁽ⁱ⁾	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ < 50	Regular follow-up	• Check risk factors for CKD^(iv) and nephrotoxic medicines including ART^(iv, x) • Discontinue or adjust drug dosages where appropriate^(iv) • Perform renal ultrasound • If haematuria present with any level of proteinuria refer to nephrologist • Refer to nephrologist if new CKD or progressive decline in eGFR • Check risk factors for CKD and nephrotoxic medicines including ART^(iv) • Discontinue or adjust drug dosages where appropriate^(iv) • Perform renal ultrasound • Urgent referral to nephrologist		
	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 50-100				
	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ > 100				

^{*} Defined as decrease in eGFR of 5 mL/min per year for ≥3 consecutive years or confirmed 25% eGFR decline from baseline

1. ART

- **HIVAN veya HIV immün kompleks hastalığında ART başla**
- İmmünkompleks hastalıklarda immünsüpresif tedavinin rolü
- Renal biyopsi
- **TDF yerine non-tenofovir ilaç veya TAF**
 - UP/C 20-50 mg/mmol
 - eGFR >60 ml/dk, ama hızlı progresyon
 - Yüksek risk ek hastalıklar (diyabet ve hipertansiyon gibi)
 - Ağırlık < 60 kg
 - Üçüncü ajan olarak PI/r kullan
- **TDF yerine non-tenofovir ilaç veya TAF**
 - eGFR ≤ 60 ml/dk
 - UP/C > 50 mg/mmol
 - Nefrotoksik ilaç kullanımı
 - Önceki TDF toksisitesi (proksimal renal tübülopati)
- eGFR < 30 ml/dk olanlarda TAF kullanımına ait sınırlı veri ve uzun dönem sonuçları ?

İlerleyici Böbrek Hastalığının Önlenmesi	Yorum
2. ACE inh. veya ARB başla a. Hipertansiyon ve/veya b. Proteinüri	Başlandığında veya doz artırıldığında eGFR ve potasyum düzeyinin yakın takibi a. Hedef kan basıncı < 130/80 mmHg
3. Genel Önlemler a. Nefrotoksik ilaçlardan kaçın (sigara, kilo, diyet) b. Yaşam tarzı değişiklikleri c. Dislipidemi ve diyabet tedavisi d. İlaç dozlarının ayarlanması	KBH ve proteinüri KVH için bağımsız faktörleri

ARV İlişkili Nefrotoksisite

Renal Anormallik	ARV	Tedavi
Proksimal tübülopati ve 1. Proteinüri: dipstik ≥ 1, veya UP/C'de artış > 30 mg/mmol 2. eGFR de ilerleyici azalma ve eGFR ≤ 90 ml/dk 3. Fosfatüri: Hipofosfatemi 4. Diyabetik olmayanlarda glukozüri	TDF	Değerlendirme: • Proksimal renal tübülopati/renal Fanconi sendromu testleri • Renal kemik hastalığı (hipofosfatemi renal kaynaklı ise): 25(OH) vitamin D, PTH, DXA ölçümü TDF'yi non-tenofovir ilaçla veya TAF ile değiştir • Tübüler proteinüri ve/veya glukozüri • Başka neden yokken eGFR'de ilerleyici azalma • Başka neden yokken böbrek kaynaklı hipofosfatemi • Osteopeni/osteoporoz ve idrarla artmış fosfat kaybı
Nefrolithiasis: 1. Kristalüri 2. Hematüri 3. Lökositüri 4. Lomber ağrı 5. Akut böbrek yetersizliği	IDV ATV(DRV)	Değerlendirme: • Kristalüri/taş hastalığı için idrar analizi • Nefrolithiasisin diğer nedenlerini ekarte et • İdrar yolları görüntülemesi (CT dahil) IDV/ATV'nin kesilmesi • Böbrek taşı • Tekrarlayan lomber ağrı +/- hematüri

Renal Anormallik	ARV	Tedavi
İnterstisyel Nefrit: 1. eGFR’de ilerleyici azalma 2. Tübüler proteinüri/hematüri 3. Eozinofilüri (akut durumda) 4. Lökosit silendrleri	IDV ATV	Değerlendirme • Renal USG • Nefroloji konsültasyonu IDV/ATV’in kesilmesi • Başka neden yokken eGFR’de ilerleyici azalma
eGFR’de ilerleyici azalma (yukarıdakiler olmadan)	TDF PI/r	Tam değerlendirme • KBH için risk faktörleri • PRT, UA/C, UP/C • Üriner USG Potansiyel nefrotoksisitesi olan ARV’lerin kesilmesi • Başka neden yokken eGFR’de ilerleyici azalma

Proksimal tübülöpato test endikasyonları	Proksimal renal tübülöpato testler	TDF'yi non-tenofovir ilaçla veya TAF ile değiştir
- eGFR'de ilerleyici azalma ve $eGFR \leq 90$ ml/dk (diğer nedenler olmadan) - Hipofosfatemide ve/veya UP/C'de artış - Renal yetersizlik ($eGFR \leq 60$ ml/dk) stabil olsa bile - Tübüler proteinüri	- Kan ve idrar fosfat ölçümü - Kan glukozu ve glukozüri - Serum bikarbonat ve idrar pH - Kan ve idrar ürik asit ölçümü - Serum ve idrar potasyum ölçümü	Başka neden olmadan proksimal renal tübülöpato

- Fraksiyonel fosfat atılımı: idrar $PO_4 \times$ serum kreatinin / serum $PO_4 \times$ idrar kreatinin (anormal > 0.2 veya serum $PO_4 < 0.8$ mmol/L ise anormal > 0.1)
- S-bikarbonat < 21 mmol/L ve idrar pH > 5.5 = renal tübüler asidoz ?
- Fraksiyonel ürik asit atılımı: idrar ürik asit $\times$ serum kreatinin / serum ürik asit $\times$ idrar kreatinin (anormal > 0.1)

Renal Replasman

Tedavisi

(HD vs PD)

- Sağkalım HIV (-) olan hastalarla benzer
- Sağkalım: Hemodiyaliz = Periton diyalizi
- Hemodiyaliz
 - İlk seçenek damar giriş yolu A-V fistül
 - Graft ve katetere bağlı infeksiyon ve tromboz riski
 - HD makinası ayırmaya gerek yok (???)
- HBV (+) olanlar dışında
- Periton diyalizi
 - İnfeksiyon sıklığında artma
 - PD sıvı ve ekipmanlarının doğru atılması

Renal Transplantasyon

- En iyi sağkalım
- Kimlere?
 - ☐ HIV için iyi kontrol altında olan hastalara: Nakilden ≥ 6 ay iyi HIV süpresyonu
 - Plazma HIV1 RNA < 50 kopi/ml
 - CD4 (+) hücre sayısı > 200 hücre/mm³
 - ☐ Aktif fırsatçı infeksiyon yok
 - ☐ Hikayeleri olmayacak
 - Progressif multifokal ensefelopati, Primer SSS lenfoması, pulmoner aspergillus, Visseral Kaposi sarkomu, Coccidiomycosis, kronik intestinal cryptosporidiosis
 - ☐ Hepatiti B veya C olanlarda hepatoloji değerlendirmesi

HIV-pozitif Böbrek Nakli Alıcılarında Yapılan Çalışmaların Özetleri

Study	Study Population	Length of Follow-up, yr	Antiretroviral Regimen	Immunosuppressive Regimen	Survival	Reported Major Complications
Stock <i>et al.</i> ¹²⁰	150 HIV+ recipients of allografts from HIV– deceased (68%) or living (32%) donors in the United States	Median: 1.7 (IQR, 7–3)	99% on cART 3% on NRTI, 63% on PI, 59% on NNRTI, 15% on PI + NNRTI, 4% on II	Induction: basiliximab/ daclizumab or thymoglobulin Maintenance: CNI + MMF/ rapamycin + steroids	1- and 3-yr graft: 90.4% and 73.7%, respectively 1- and 3-yr patient: 94.6% and 88.2%, respectively	Delayed graft function: 46% of recipients with deceased donors; 15% of recipients with living donors Acute rejection: 31% at 1 yr and 41% at 3 yr Opportunistic condition: 3.3% Malignancy: 6% Hospitalization due to infectious complication: 38% Delayed graft function: 52%
Mazuecos <i>et al.</i> ¹¹⁶	36 HIV+ recipients of allografts from HIV– deceased (94%) or living (6%) donors in Spain	Median: 2.8 (IQR, 1.1–4.9)	Paper did not provide details on cART use	Induction: anti-IL-2R or thymoglobulin Maintenance: CNI + MMF + steroids	1- and 3-yr graft: 91.6% and 86.2%, respectively 3-yr patient: 91.6% acute rejection	Acute rejection: 33.9% at 3 yr post-transplant Opportunistic condition: 45% Malignancy: 11% Acute rejection: 61.5%
Bossini <i>et al.</i> ¹¹⁷	13 HIV+ recipients of allografts from HIV– deceased donors in the United States	Mean: 4.2±1.8	92% on cART 92% on NRTI, 77% on PI, 15% on NNRTI, 7% on II	Induction: basiliximab + methylprednisolone Maintenance: CNI + MMF	4-yr graft: 88.9% 4-yr patient: 100%	54% Resumed steroid therapy Malignancy: 8% Hospitalization due to infectious complication: 47% Delayed graft function: 15%
Gathogo <i>et al.</i> ¹¹⁸	35 HIV+ recipients of allografts from HIV– deceased donors in the United Kingdom	Median: 1.8 (IQR, 1.2–4.1)	100% on cART 6% on NRTI, 34% on PI, 51% on NNRTI, 9% on PI + NNRTI	Induction: basiliximab/ daclizumab + methylprednisolone or methylprednisolone only Maintenance: CNI + MMF/ azathioprine + steroids	1- and 3-yr graft: 91.3% and 84.7%, respectively 1- and 3-yr patient: 91.3% and 91.3%, respectively	Acute rejection: 44% Opportunistic condition: 6% Hospitalization due to infectious complication: 54% Delayed graft function: 7.4%
Muller <i>et al.</i> ¹¹⁹	27 HIV+ recipients of allografts from HIV+ deceased donors in South Africa	Median: 2.4	100% on cART 41% on PI, 59% on NNRTI	Induction: thymoglobulin Maintenance: CNI + MMF + steroids	1-, 3-, and 5-yr graft: 93%, 84%, and 84%, respectively 1-, 3-, and 5-yr patient: 84%, 84%, and 74%, respectively	Acute rejection: 8% at 1 yr and 22% at 3 yr Hospitalizations due to infectious complication: 26%

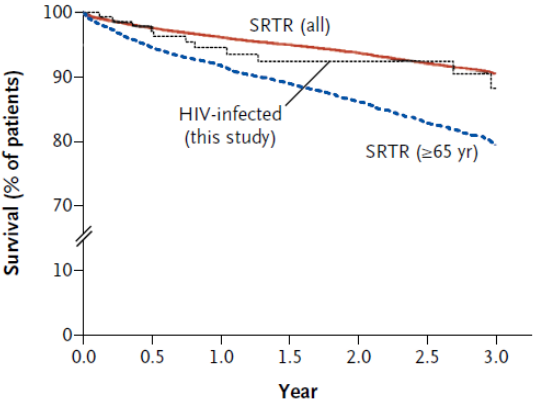
IQR, interquartile range; cART, combination antiretroviral therapy; NRTI, nucleoside reverse transcription inhibitor; PI, protease inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcription inhibitor; II, integrase inhibitor; CNI, calcineurin inhibitor; MMF, mycophenolic acid.

ORIGINAL ARTICLE

Outcomes of Kidney Transplantation
in HIV-Infected Recipients

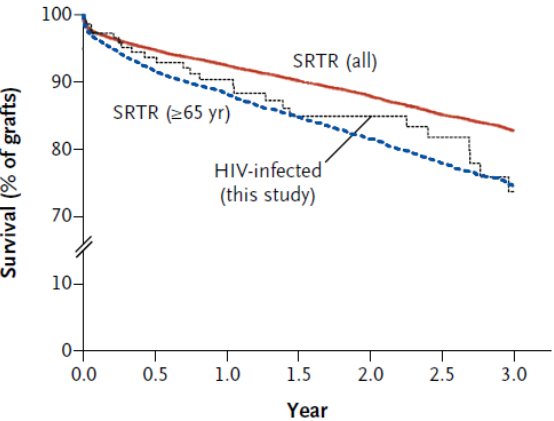
Peter G. Stock, M.D., Ph.D., Burc Barin, M.S., Barbara Murphy, M.D., Douglas Hanto, M.D., Ph.D., Jorge M. Diego, M.D., Jimmy Light, M.D., Charles Davis, M.D., Emily Blumberg, M.D., David Simon, M.D., Ph.D., Aruna Subramanian, M.D., J. Michael Millis, M.D., G. Marshall Lyon, M.D., Kenneth Brayman, M.D., Doug Slakey, M.D., Ron Shapiro, M.D., Joseph Melancon, M.D., Jeffrey M. Jacobson, M.D., Valentina Stosor, M.D., Jean L. Olson, M.D., Donald M. Stablein, Ph.D., and Michelle E. Roland, M.D. for the HIV-TR Investigators

A Patient Survival



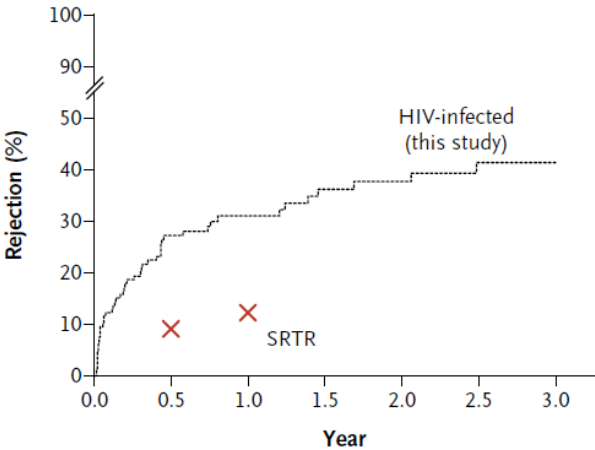
No. at Risk			
SRTR (all)	29,928	16,792	6508
HIV-infected (this study)	96	68	36
SRTR (≥65 yr)	4,226	2,215	836

B Graft Survival



No. at Risk			
SRTR (all)	29,064	16,114	6215
HIV-infected (this study)	93	64	31
SRTR (≥65 yr)	4,103	2,133	807

C Time to First Acute Allograft Rejection



No. at Risk			
HIV-infected (this study)	63	41	19

HIV(+) Hastalarda Böbrek Nakli

- 1 ve 3 yıllık hasta sağkalımı %95 ve %88
- 1 ve 3 yıllık allograft sağkalımı %90 ve %74
- Hepatit C varsa
 - Mortalite riskinde %57 artış
 - Allograft kaybı riskinde %38 artış
- US HIV Organ Policy Equity (HOPE) tarafından 2013 yılında HIV pozitif kişilerden de organ alınmasının onaylanması
 - Süperinfeksiyon?

HIV(+) Hastalarda Böbrek Nakli

- Bilinmeyenler
 - Optimal immünsupresyon
 - Optimal ART
 - Viral hepatit tedavisi
- İlaç etkileşimleri
 - Integrase inhibitörleri ve nükleozid «reverse transcription» inhibitörleri tercihi
 - Proteaz inhibitörleri ve nükleozid olmayan «reverse transcription» inhibitörleri ile kalsinörin ve MTOR inhibitörleri arasında (sitokrom p-450 ve p-glikoprotein sistemleri)
 - Ritonovir veya cobicistat ile kalsinörin inh. düzeylerinde yükselme

- Nakil öncesi 3-4 ay CD4 sayısı ve viral yük kontrol altında olmalı
- Rejeksiyon oranları daha yüksek
 - İL-2 antagonistleri yerine ATG ile indüksiyon
 - ATG ile CD4 sayısında düşme ve normale gelmesi 1 yılı bulabiliyor
- - Kalsinörin inhibitörü, steroid ve MMF ile idame immünsupresyon
- Proflaksi
 - Pneumocystis jirovici (hayat boyu)
 - CMV, Fungal
 - CD4 sayısı çok düşük ise Mycobacterium avium

Kidney Transplantation in a HIV-Positive Recipient

Deirdre Sawinski¹ and Jayme E. Locke²

Clin J Am Soc Nephrol 14: ●●●-●●●, 2019. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.14051118>

□ ART

- - Tercihan bir integrase inhibitör temelli tedavi
- PI temelli tedavide kalsinörin düzeylerinde artma
- nNRTI ile kalsinörin düzeylerinde azalma
- - TDF yerine TAF (?)

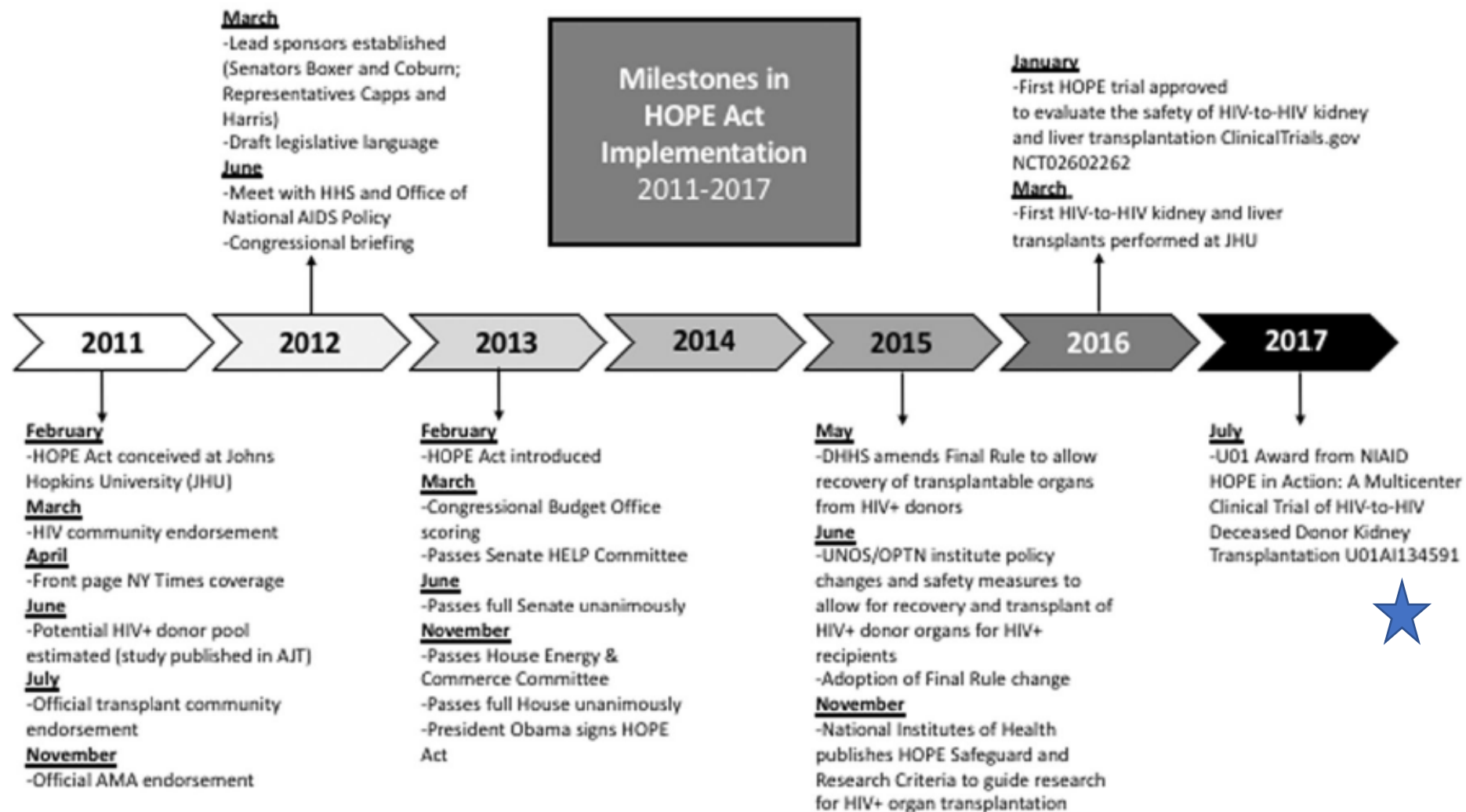


Figure 1.
Milestones in HOPE Act implementation 2013–2017. HOPE, HIV Organ Policy Equity; OPTN, Organ Procurement and Transplantation Network

Nation's First HIV-To-HIV Kidney Transplant With Living Donor Succeeds

Science News

Date:

March 28, 2019

Source:

Johns Hopkins Medicine

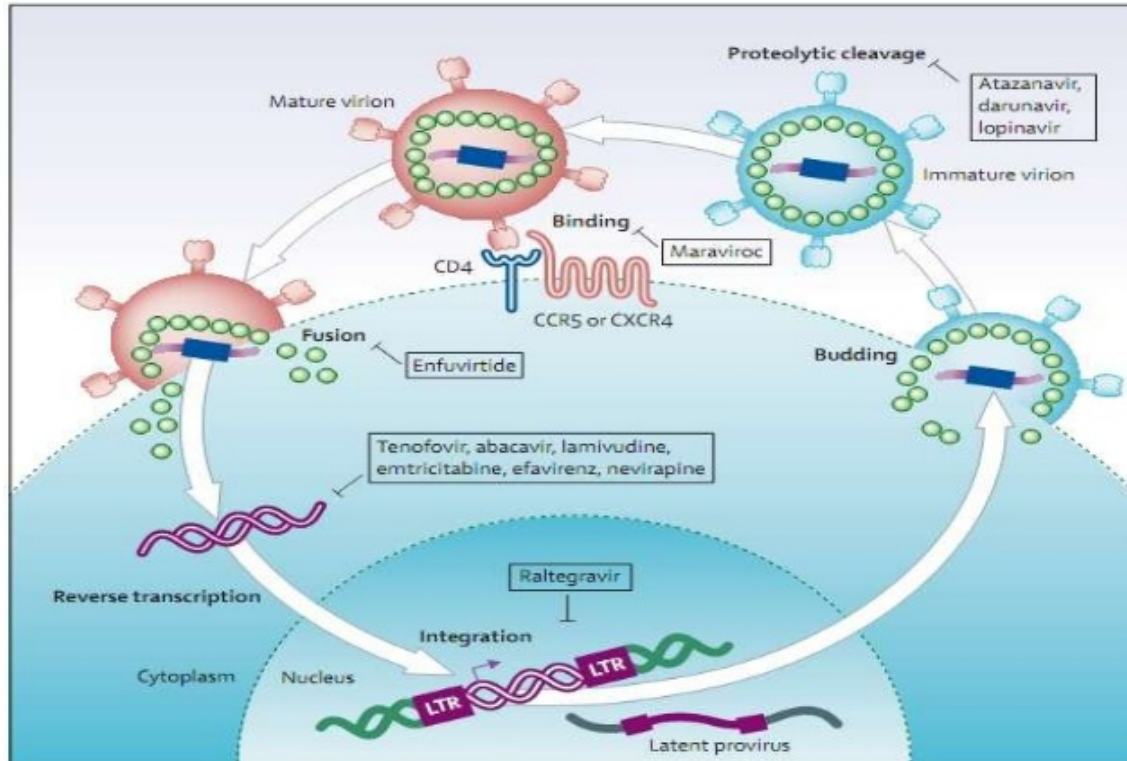
Summary:

For the first time, a person living with HIV has donated a kidney to a transplant recipient also living with HIV. A multidisciplinary team completed the living donor HIV-to-HIV kidney transplant on March 25, 2019. The doctors say both the donor and the recipient are doing well.

TEŞEKKÜR
EDERİM



HIV life cycle and antiretroviral drug targets



NRTIs

- Abacavir (ABC)
- Didanosine (ddI)
- Emtricitabine (FTC)
- Lamivudine (3TC)
- Stavudine (d4T)
- Tenofovir (TDF)
- Zidovudine (AZT, ZDV)

NNRTIs

- Delavirdine (DLV)
- Efavirenz (EFV)
- Etravirine (ETR)
- Nevirapine (NVP)
- Rilpivirine (RPV)

Protease inhibitors (PIs)

- Atazanavir (ATV)
- Darunavir (DRV)
- Fosamprenavir (FPV)
- Indinavir (IDV)
- Lopinavir (LPV)
- Nelfinavir (NFV)
- Ritonavir (RTV)
- Saquinavir (SQV)
- Tipranavir (TPV)

Integrase Inhibitors

- Raltegravir (RAL)
- Elvitegravir (EVG)
- Dolutegravir (DTG)

Fusion Inhibitor

- Enfuvirtide (ENF, T-20)

CCR5 Inhibitor

- Maraviroc (MVC)

PK Enhancer

- Cobicistat (COBI)