

HIV Enfeksiyonu ve Böbrek

Dr. Serap Gençer

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniđi, İstanbul

23 Eylül 2017, EKMUD İstanbul Günleri

HIV ve b6brek tutulumu

Risk fakt6rleri

ART ve nefrotoksisite

Değerlendirme

Tedavi ve y6netim



Yaşam süresi
Komorbiditeler



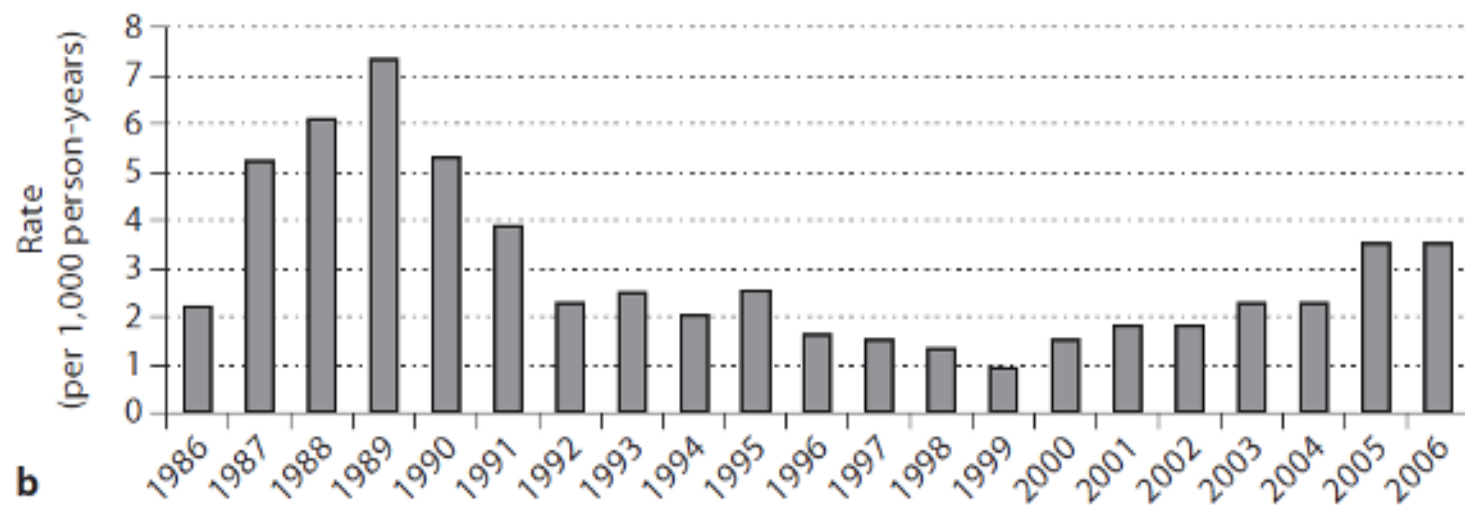
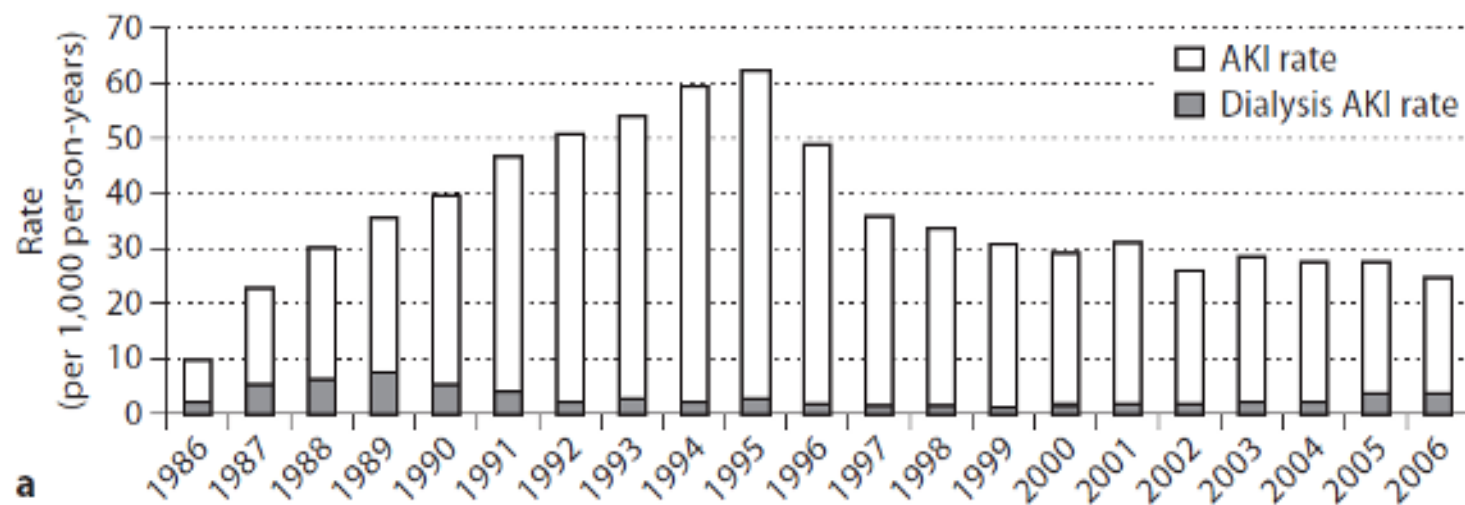
Tanı yaşı

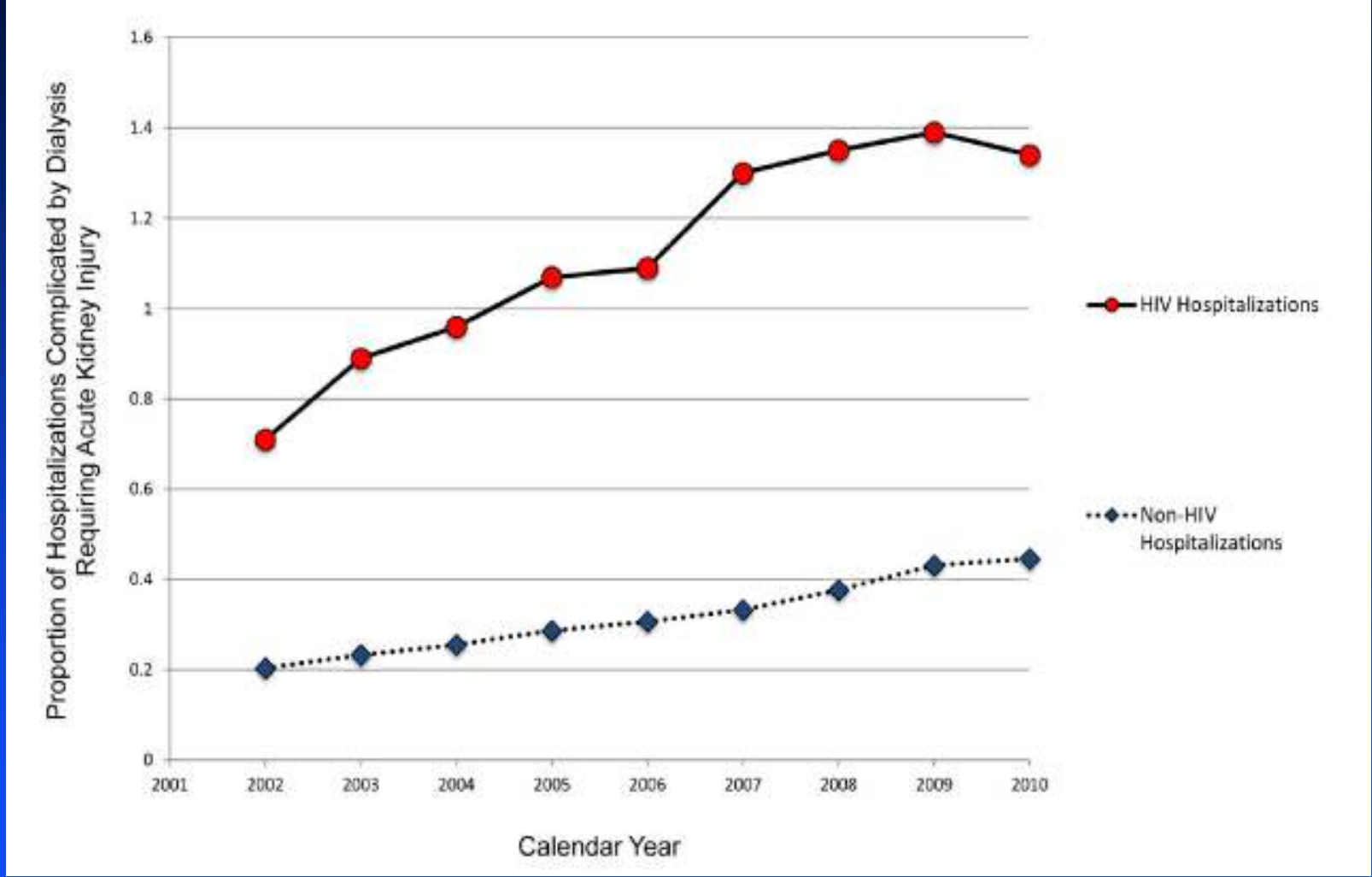


- Kronik HIV enfeksiyonu viral supresyona rağmen hızlanmış yaşlanma ile ilişkili ve bu yüzden komorbid hastalıklar, KBH dahil, daha erken ortaya çıkıyor.
- Son 35 yıl içerisinde böbrek hastalığının etyolojisi değişti: glomerular hastalıkta azalma, nefrotoksisite, DM ve nefroanjioskleroz da artma
- Hastalar halen yüksek mortaliteden sorumlu ABH ve KBH açısından yüksek riskliler

ABH insidansı

- Pozitif olmayanlara göre insidans 2-3 kat yüksek
 - %3-18
- İlk 3 ayda 10 kat daha fazla
- ART döneminde sıklığı azalırken ciddiyeti ve dializ gerektirirliği artmakta





ABH risk faktörleri

- Altta yatan KBH
- Akut ve kronik KC hast.
- İleri yaş
- DM
- AIDS
- yüksek viral yük, düşük CD4
- HCV koenf.

ABH tanımı

- Serum kreatininde artma
 - ≥ 0.3 mg/dl (48 saatte)
 - \geq Bazal değerin 50% (1.5 kat) (7 günde)
- Diürezde azalma
 - < 0.5 ml/kg/h (6 saatte)

ABH nedenleri

- HIV'e özgü olmayan nedenler
 - Fırsatçı enfeksiyonlar
 - Hipoperfüzyon ve iskemi
 - Akut interstisyel nefrit
 - Rabdomiyoliz
 - Üriner obstrüksiyon (kan pıhtısı, fungus topu, kristalüri,..)
- HIV'e özgü glomerulopati
- İlaçlar*

KBH Sıklığı

- 2-5 kat yüksek
- %4.7 - %9.7
 - Proteinüri varlığı da kriter alındığında %33
 - Kendi serimizde %4.5 (9/200) (40 yaş üzerinde %7.3 – 6/82)
- Son çalışmalarda naif hastalarda %6.2

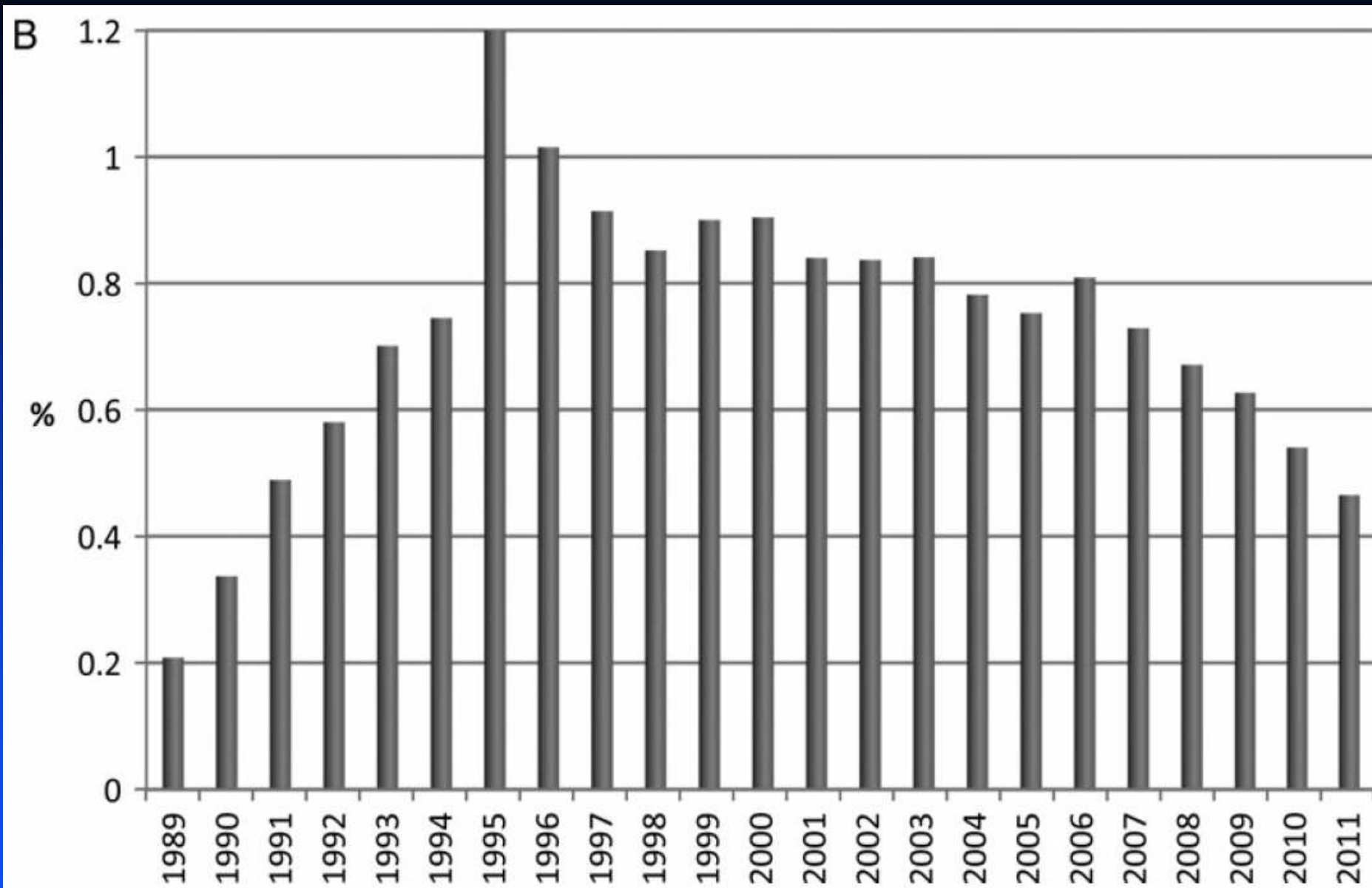


FIGURE 1: Trends in the incidence of end-stage renal disease from HIV-associated nephropathy (

KBH risk faktörleri

- Klasik faktörler: HT, DM, KVH, öncesinde ABH, siyah ırk, ileri yaş
- HIV-ilişkili faktörler: AIDS, düşük CD4 (<200 cells/mm³), yüksek RNA seviyeleri, HCV koenfeksiyonu, iv ilaç bağımlılığı, belirli AR ilaçlar (tenofovir, indinavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, abacavir)
- Bayan cinsiyet
- Sigara
- ART süresi
- Nefrotoksik ilaçlar
- KBH olanlarda progresyon için risk faktörleri: HIVAN, Afrika kökenli, aile öyküsü, proteinurinin ciddiyeti, ileri immunosupresyon

KBH nedenleri

HIV'e özgü glomerulopatiler

- HIVAN
- HIV immune complex kidney disease (HIVICK)
 - Immune complex-mediated glomerulonephritis
 - Post-infectious glomerulonephritis
 - Immunoglobulin A nephritis
 - Mixed sclerotic/inflammatory disease
 - Membranous glomerulopathy
 - Lupus-like disease
- Thrombotic microangiopathy

HIV'e özgü olmayan glomerulopatiler

- HCV-ilişkili MPGN/cryoglobulinemia
- Amiloidoz
- Klasik FSGS
- Diyabetik nefropati
- Nefroanjioskleroz

İlaçlar*

HIV-ilişkili BH

- HIVAN

- Tedavi edilmeyen ileri immünsupresyonda hastalarda en sık
- Klinik olarak hematürisiz ciddi proteinüri, GFR'de hızlı azalma, renal ultrasonda ekojenik böbrek ve normal KB ile karakterize
- ***ART alan, CD4 sayısı normal ve belirlenemez viral yükü olan hastada görülmez.

- HIV immün kompleks BH

- Biyopsi olgularının %30-40'unda
- ART alan, viral yükü düşük, CD4 sayısı ve eGFR daha yüksek hastalar
- Daha az olasılıkla ESRD'na ilerler
- Viral proteinlere ve diğer enfeksiyon ilişkili antijenlere immün cevaplar ve viral replikasyon katkı sağlar

- Son yıllarda hipertansif ve diabetik nefropati, BH nedenlerinin %50'sinden fazlasından sorumlu

Nefrotoksisite

- ART ilişkili ABH tedavinin ilk yılında, özellikle ilk 3 ayda daha sık (10 kat)
- İleri evre ve ciddi KBH nadir
 - Tedavi alan hastalar yakından takip ediliyor ve erken müdahale ediliyor
- Sıklıkla KBH ile ilişkili olanlar; indinavir, atazanavir, tenofovir disoproksil fumarate (TDF), lopinavir/ritonavir

Antiretroviral nefrotoksisite

- ABH: indinavir, atazanavir, didanosine, ritonavir, saquinavir, tenofovir, abacavir
- KBH: abacavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, tenofovir
- Akut interstisyel nefrit: abacavir, atazanavir, indinavir
- Fanconi send.: tenofovir, didanosine, abacavir
- Renal tübüler asidoz: lamivudine, stavudine,
- Kristalüri, nefrolitiazis: indinavir, atazanavir and (rare): nelfinavir, amprenavir
- Nefrojenik DI: didanosine, tenofovir
- ART dışı diğerleri (tmp/snz, pentamidin, asiklovir, foscarnet, cidofovir)

ART ve Renal Toksisite

- TDF

- Prox. tübuler hasar, ABH, KBH, nefrojenik DI
 - Prox.tübüler hasar nadiren Fanconi sendromuna (metabolik asidoz ve kemik bozuklukları) ilerler

- ATV

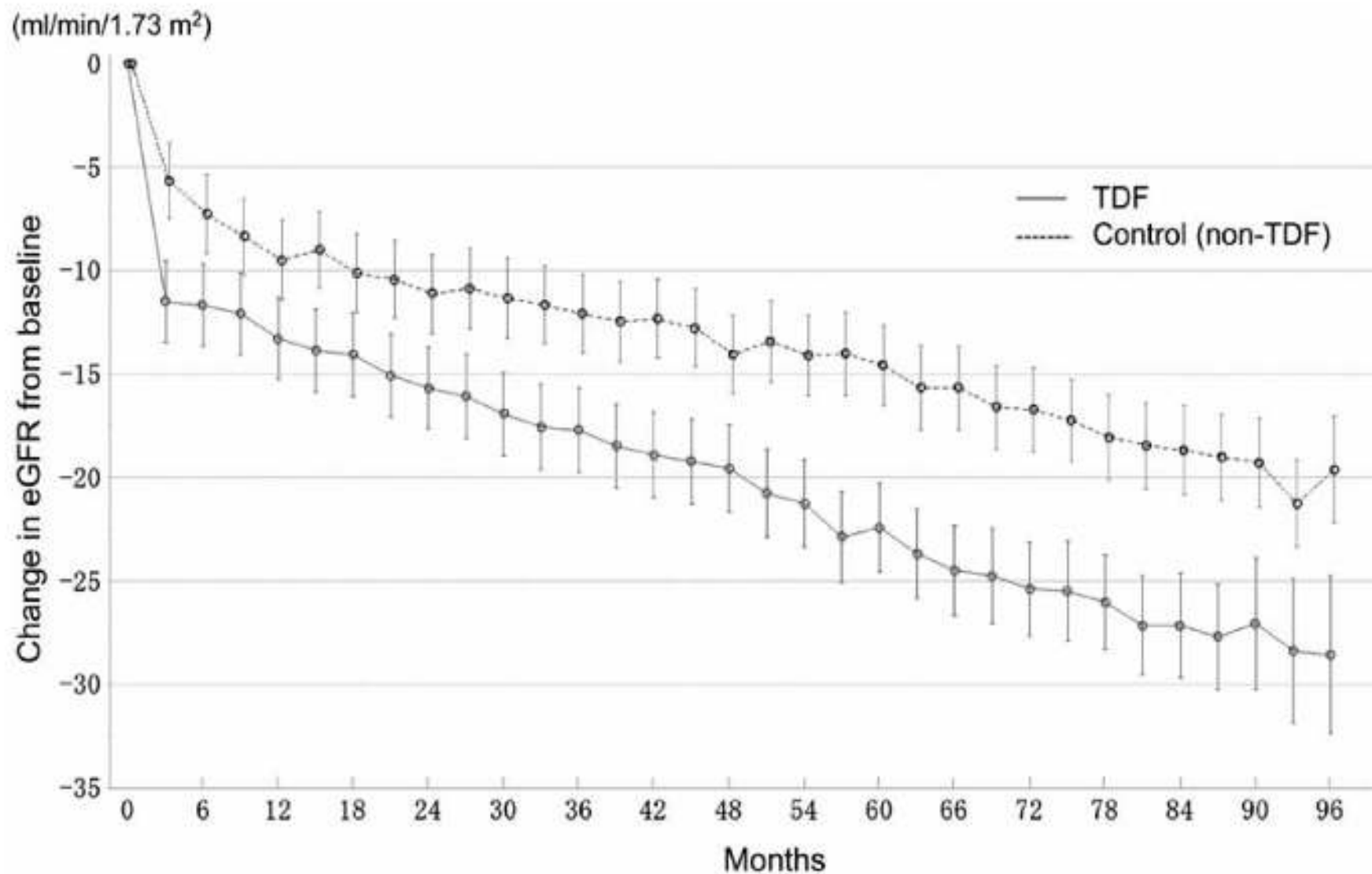
- GFR'de azalma, nefrolitiazis, prox.tub.hasar, interstisyel nefrit ve ABH
- RTV ile kombine edildiğinde daha fazla GFR'yi azaltır
- KBH ilişkisi ???

- **Kobistat**
 - Güçlü bir cytochrome P450 3A (CYP3A) inhibitörü
 - Glomeruler filtrasyondan ziyade tübüler sekresyonu azaltarak kreatinini arttırır
 - İrreversible
- **ELV/c/TDF/FTC**
 - Hesaplanmış CrCl <70 mL/dk ise önerilmez
 - CrCl <50 mL/dk ise kesilmelidir
- **Rilpivirine ve DTG başlandıktan sonra 2-4 hafta içinde kreatininde hafif yükselme**

- ***TDF ve ledipasvir (+sofosbuvir in Harvoni) kombinasyonu TDF plazma konsantrasyonunu ve nefrotoksisite riskini arttırmakta

TDF ilişkili nefrotoksisite

- ABH %0.7–10
- Subklinik prox.tub.dysfxn. %22–81
- Fanconi syndrome
 - Artmış tübüler protein atılımı, hiperfosfatemi/hipofosfatemi, glikozüri, metabolik asidoz, hipokalemi
- Kronik tubulointerstisyel nefrit, irreversible olabilir
- KBH insidansı 1.76/1000 hasta yılı
- atazanavir/ritonavir ve lopinavir/ritonavir ile birlikte kümülatif risk artıyor
- DM, metabolik sendrom, HT ve ateroskleroz böbrek fxn kaybını arttırır



Böbrek hasarı göstergeleri

- Albuminuri veya proteinuri
- Tübüler hastalığa bağlı elektrolit ve diğer anormallikler
- Histolojik olarak belirlenmiş anormallikler
- Görüntüleme ile belirlenmiş yapısal anormallikler
- Böbrek transplantasyon öyküsü

KBH Tanımı

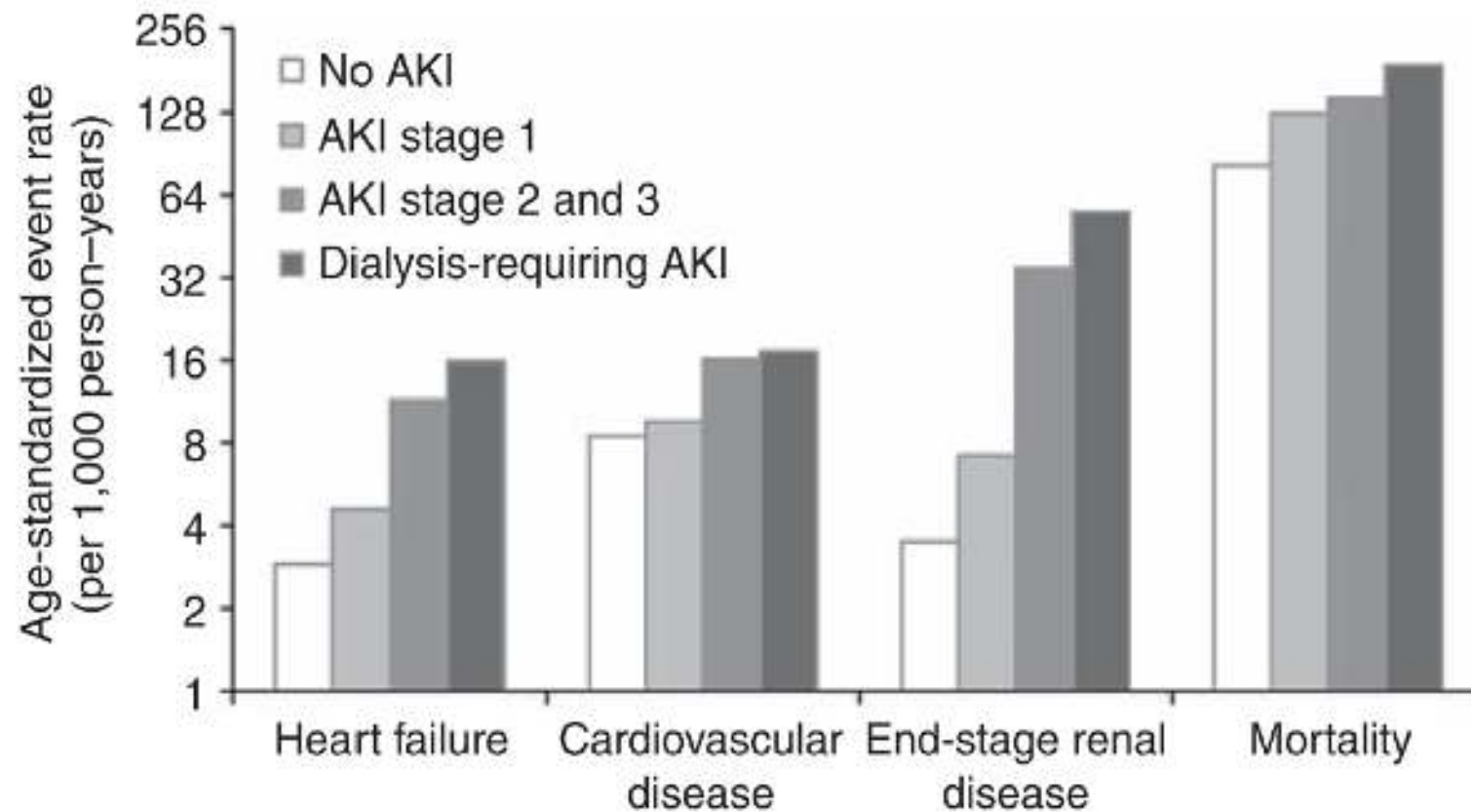
Böbrek hasar göstergeleri olmasa bile,
3 aydan uzun süre $GFR < 60$ mL/dk/1.73 m²

BH neden önemli?

- Mortalite yüksek
 - Azalmış GFR ve albuminuri mortalite ile ilişkili
 - ABH 5 kat (%27)
 - Dializ gerektiren ABH'de 3 kat
- Diğer olumsuz sonuçlar yüksek
 - KVH riski 6 kat yüksek

Choi AI, et al. *Circulation* 2010; 121:651–8.

Wyatt CM, et al. *Immune Defic Syndr* 2010; 55:73–7.



KBH Prognoz Sınıflaması

(KDIGO-Kidney Disease Improving Global Outcomes)

Tüm sebeplere bağlı mortalite, KVH mortalitesi, son dönem renal yetmezlik, akut renal yetmezlik riski

	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	Green	Yellow	Orange
G2 (60–89) Mildly decreased	Green	Yellow	Orange
G3a (45–59) Mildly to moderately decreased	Yellow	Orange	Red
G3b (30–44) Moderately to severely decreased	Orange	Red	Red
G4 (15–29) Severely decreased	Red	Red	Red
G5 (<15) Kidney failure	Red	Red	Red

İlk değerlendirme

Amaç:

- Risk faktörlerini tanımlamak
- Gizli KBH varsa tanımlamak
 - Etyolojisini aydınlatmak
 - Progresyonunu önlemek
- Değiştirilebilir faktörlerin üzerine gitmek

Demographic factors

- Advanced age
- Black race
- Low body weight

Factors associated with VIH infection

- Viral replication
- CD4+ lymphocyte nadir <200 cells/ μ l
- Previous diagnosis of AIDS due to category C clinical events

Concomitant diseases

- High blood pressure
- Diabetes mellitus
- Chronic hepatitis due to HCV or HBV

Use of potentially nephrotoxic drugs

- Antiretroviral drugs: tenofovir, indinavir
- Others: non-steroidal anti-inflammatory drugs, aminoglycosides, amphotericin B, cidofovir, co-trimoxazole sulfadiazine, acyclovir, foscarnet

Comorbidities that may favour CKD progression:

- Smoking habit
- Obesity
- High blood pressure
- Low blood pressure (systolic BP <100mmHg)
- Episodes of volume depletion (vomiting-diarrhoea, diuretics),
- Heart failure – low output
- Infections (sepsis)
- Urinary tract obstruction
- Acute pyelonephritis
- Atherosclerosis (ischemic nephropathy)
- Chronic Hepatitis C

- Anamnezde mevcut hastalıklar, aile öyküsü, ilaçlar
- FM'de KB ve vücut ağırlığı
- Temel lab testleri:
 - Serumda kreatinin, fosfat
 - eGFR (CKD-EPI veya MDRD)
 - Proteinüri, idrarda protein/kreatinin oranı (UP/C)
 - DM ve HT olgularında idrarda albümin/kreatinin oranı (UA/C)
 - Glukosüri (strip)
 - İdrar sedimenti

GFR formülleri

- CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülü
 - Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülünden daha doğru
 - Hem kreatinin hem de cystatin C'ye göre hesaplanan formül daha doğru sonuç
- Cockcroft–Gault
 - Daha az doğru
 - fakat daha pratik ve doz ayarlaması için önerilir

24 saatlik idrarda CrCl??

- eGFR'ye üstünlüğü yok
- Ancak, belirli durumlarda yapılabilir
 - Uç kilolar (VKİ <19 kg/m² veya >35kg/m²)
 - Ciddi kas anormallikleri
 - Ciddi KC hastalığı

Yalancı GFR

- GFR ↑
 - Ciddi kas kitlesinde azalma, ciddi malnütrisyon, HCV veya HBV enf.na sekonder ciddi KC hastalığı
- GFR ↓
 - Belirli ilaçlar (Tnp, cimetidine, RPV, DTG, COBI)
 - Başlangıç kreatinin konsantrasyonunda artış <30%, sıklıkla birkaç gün sonra
 - En fazla 4 hafta içinde tekrarlanmalıdır
 - İlaç kesildikten sonra bazal seviyeye iner
 - Serum üre konsantrasyonunu stabil kalır
 - Proteinüri, normoglisemik glukozüri veya anormal idrar sedimenti bulguları yoktur
 - Eğer bunlar potansiyel nefrotoksik ilaçlarla (ör.TDF) kullanılırsa, daha kompleks renal fonksiyon markerleri (serum cystatin C gibi) kullanılabilir.

Albuminuri veya proteinuri

- Böbrek hasarını en iyi gösteren parametreler
- KBH tanı ve sınıflamasında en sık kullanılan kriterler
- İdrarda protein konsantrasyonunda küçük artışlar sıklıkla serum kreatininde artış veya GFR azalmasından önce gelir.
- Son evre böbrek hastalığına progresyon için GFR'ye kıyasla daha iyi bir gösterge
- Proteinuri hem albumin hem de düşük-molekül-ağırlıklı proteinleri (β -2 microglobulin, immunoglobulin light chains, retinol binding protein) kapsar
 - İdrarda düşük-molekül-ağırlıklı proteinlerin artışı
 - proximal tubular hasarı
 - Albuminuri
 - glomeruler hastalığı gösterir

- İdrar test stripi
 - Semikantitatif
 - Esas olarak albuminüriyi belirler (düşük-molekül-ağırlıklı proteinleri belirlemez)
 - Üriner enfeksiyonu belirlemede (esteraz ve nitrit), tübüler anormallikler (non-hiperglisemik glukozüri) veya üriner sediment anormallikleri (hematüri) için yararlı olabilir
- Albümin veya protein konsantrasyonlarının (mg) kreatinin konsantrasyonuna (g) oranı (uACR, uPCR) (klinik olarak en yararlı ölçüm)
 - Random idrar örneği (tercihen sabah ilk idrar örneği) 24 saatliğe yakın sonuç verir.
 - Nefrotik sınırdaki proteinüri (>3g/gün) varsa 24 saatlik idrar örneği önerilir.

Renal Disease	Risk assessment ^(vi)	+	+	Annual	More frequent monitoring if eGFR < 90mL/min, CKD risk factors present ^(vi) and/or prior to starting and on treatment with nephrotoxic drugs ^(ix)
	eGFR (CKD-EPI) ^(vii)	+	+	3-12 months	
	Urine dipstick analysis ^(viii)	+	+	Annual	Every 6 months if eGFR < 60 mL/min, if proteinuria ≥ 1+ and/or eGFR < 60 mL/min perform UP/C or UA/C ^(viii)

- İdrar dipstick testi ile hematüri ve proteinüri taraması
- $\geq 1+$ protein varsa spot idrarda UP/C
 - 2-3 hf ara ile ≥ 2 kez proteinüri varsa persistan
- DM ve HT hastasında UA/C bakılmalı
- UP/C > UA/C ise tübüler proteinüri.

Yalancı proteinüri

- Albuminüri ↑
 - Yoğun fiziksel egzersiz, aktif enfeksiyon, ateş, hiperglisemik dekompanzasyon, kalp yetmezliği
- uACR veya uPCR ↑
 - Azalmış kas kitlesi
- uACR veya uPCR ↓
 - Çok kaslı kişiler ve Afrika kökenliler
- Bu durumda 24 saatlik idrarda proteinüri, albuminüri belirlenebilir.

Albuminüri ve Proteinüri Sınıflaması

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

- eGFR ↓
- UP/C ↑
- Hipofosfatemi
- Normoglisemik glukozüri

Tübüler hasar şüphesi

Proksimal Tübüler Disfonksiyon Göstergeleri

- Hipokalemi
- Hipofosfatemi
- Glikozüri
- Serum bikorbonat seviyesinde azalma
- **Fraksiyonel fosfat atılımı $> \%20$ ($n < \%10$)**
- **Fraksiyonel ürik asit atılımı $> \%20$ ($n < \%15$)**
- İdrar albümin/protein oranı < 0.4 (> 0.4 ise glomerular hastalığı gösterir)

- Normal fosfat ve ürik asit atılımı (<20%) tübülün hasarlı olmadığını gösterir
- Yüksek FEP (>20%) çok spesifik değildir, primer veya sekonder hiperparatiroidizmden ve 25(OH) vit.D seviyelerinden etkilenebilir.

- İdrarda Albumin/Protein oranı (UA/P)
 - >0.4 ise glomerüler proteinüri (GN, HT, DM)
 - <0.4 ise tübüler proteinüri
 - tübüler reabsorpsiyon bozukluğuna bağlı düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin artışı ($\beta 2$ mikroglobulin dahil)
 - Ürik asit ve fosfor atılım fraksiyonlarının artmasıyla veya $\beta 2$ mikroglobulin/kreatinin oranı ile doğrulanır
 - Sensitivite 88%, spesifisite 99%.

İlave renal testler

- İmmune kompleks glomeruler hastalık şüphesinde
 - Kriyoglobulinemi, komplementler, ANA
 - Protein elektroforezi ve immunglobulinler
 - Anti-HCV, HBsAg

İzlem

- Genelde renal fonksiyonlar yavaşça azalır, klinik olarak belirsizdir.
- Kristalüri varlığı potansiyel nefrotoksisiteye işaret eder.

Renal fxn boz.na tanısal yaklaşım

- Prerenal, parenkimal veya obstrüktif olup olmadığı değerlendirilmeli
 - Anamnez, FM, UP/C, idrar sedimenti (hematüri, lökositüri, silendüri) ve renal USG
- Akut mu? kronik mi? ayrımı, önceki sonuçlardaki değişikliklerin gözlenmesi
- Progresyon kriterleri:
 - Bazale göre eGFR'de $> \%25$ azalma ve daha ciddi KBH evresine değişim
 - GFR'de devam eden azalma $> 5\text{ml/min/1.73m}^2/\text{year}$.

Nefrolojiste danış!!!

- GFR'de ciddi ($>25\%$) azalma ve GFR <60 mL/dk (nefrotoksik ilacın uzaklaştırılmasına rağmen)
- Albuminüri/proteinüri veya yüksek KB ile beraber hematüri
- Albuminüri >300 mg/gün
- İleri KBH (GFR <30 mL/dk)



Tedavi

- Nefrotoksik ajan ortadan kaldırılmalı
- KB ve DM kontrol altında olmalı
- KVH risk faktörleri ve dislipidemi kontrolü
- Proteinuri ciddiye, ACE inh. veya ARBs

Management of HIV-associated kidney disease^(vi)

Prevention of progressive renal disease	Comment
1. ART	Start ART immediately where HIV-associated nephropathy (HIVAN) ^(vii) or HIV immune complex disease strongly suspected. Immunosuppressive therapy may have a role in immune complex diseases. Renal biopsy to confirm histological diagnosis recommended
2. Start ACE inhibitors or angiotensin-II receptor antagonists if: a. Hypertension and/or b. Proteinuria	Monitor eGFR and K⁺ level closely on starting treatment or increasing dose a. Blood pressure target: < 130/80 mmHg
3. General measures: a. Avoid nephrotoxic drugs b. Lifestyle measures (smoking, weight, diet) c. Treat dyslipidaemia ^(viii) and diabetes ^(ix) d. Adjust drug dosages where necessary ^(v)	CKD and proteinuria are independent risk factors for CVD

KBH – Diğer tedaviler

- ACE inhibitörleri veya angiotensin II receptor blokerleri (ARB),
 - doğrulanmış veya klinik şüpheli HIVAN
 - Klinik olarak ciddi albuminüri (diyabetik hastada >30 mg/gün; nondiyabetik hastalarda >300 mg/gün)
- Statinler
 - KVH'ı önlemek için
 - KVH riski en yüksek olan hastalarda (>7.5% 10-year risk of cardiovascular disease) uygun görüldüğü gibi
- Aspirin (75–100 mg/day) KVH'ı önlemek için düşünülebilir
- Kortikosteroidler ART, ACE inh veya ARBs'lerine yardımcı olarak biyopsi ile doğrulanmış HIVAN için düşünülebilir

KBH – Kan basıncı hedefi

- Normal veya hafif artmış albuminuri varsa (<30 mg/gün) <140/90 mmHg
- Orta veya ciddi artmış albuminuri varsa (>30–300 mg/gün) <130/80 mmHg

Table 11. Interactions and precautions in the use of the main antihypertensive drugs in HIV-infected patients

Drug group	Interactions	Observations
ACE inhibitors ARBs	No significant interactions No significant interactions	Drugs of choice. Do not combine both drugs
Diuretics - Thiazide - Thiazide-like - Loop - Distal	No significant interactions	The effect of eplerenone is boosted by ritonavir or nelfinavir
Calcium channel blockers	<ul style="list-style-type: none">- Interaction with PIs: → ↑ hypotensive effect and its side effects- Interaction with NNRTIs (efavirenz or nevirapine): → ↓ hypotensive response (especially diltiazem)	
Betablockers	No significant interactions, except that on occasions and with some PIs there is a boosting effect of the betablocker (only with metoprolol and propranolol)	85%-100% of atenolol is eliminated via the kidneys. Adjust if there is CKD. The rest do not require a dose adjustment
Alphablockers Alpha-adrenergic agonists (methyldopa, clonidine or moxonidine) or direct vasodilators (hydralazine)	No significant interactions have been detected, but the experience with these drug groups is low in HIV-infected patients	

KBH – ART Yönetimi

- NRTIs
 - Doz ayarlaması (ABC hariç)
 - Birleşik ilaç kombinasyonlarından kaçınılmalı
 - TDF ve diğer nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalı
 - TDF alan hastada GFR azalması $>25\%$ ve <60 mL/dk ise (öz.prox.tub.dysfxn. kanıtı varsa) alternatif ART
- NNRTIs, PIs, INSTIs – doz ayarlaması gerekli değil.

Orta veya ciddi azalmış böbrek fonksiyonlarında (eGFR 30-59 mL/dk/1.73 m²) ART Seçimi

- Tenofovir alafanamid/emtrisitabin/elvitegravir/kobistat
- Abacavir-lamivudin-dolutegravir (HLA B*5701-negatif olanlarda)
 - eGFR<50 ise lamivudin doz ayarı gerekli

Ciddi azalmış böbrek fonksiyonlarında (eGFR <30 mL/dk/1.73 m²) ART Seçimi

- En iyi rejim ??? Tenofovir (TAF ve TDF) kullanılamaz !!!
- Abacavir+lamivudin+dolutegravir
 - HLA B*5701, kronik HBV enf, KVH dikkate alınmalı (ABC kullanılamaz)
 - lamivudin doz ayarı gerekli
- Alternatif rejimler
 - rPIs+INSTIs veya rPIs+lamivudin
 - Bazıları (r/darunavir+raltegravir) yüksek viral yük ve düşük CD4'lü hastalarda daha az etkili
 - PIs – ciddi ilaç etkileşimleri ve istenmeyen lipid profiline dikkat edilmeli !!!
- Zidovudin-lamivudin içeren rejimler
 - Diğer nükleozid kombinasyonlarından daha az etkili, istenmeyen yan etkiler, INSTIs ile kombinasyon deneyimi az !!!
 - Doz ayarı gerekiyor

	GFR 69-50	GFR 49-30	GFR 29-10	GFR<10
TDF/FTC/EVG/c	X	X	X	X
ABC/3TC/DTG		X	X	X
TAF/FTC/EVG/c			X	X
TDF/FTC		DA	X	X
TDF		DA	X/DA	X/DA
FTC		DA	DA	DA
3TC		DA	DA	DA
ZDV				DA
ABC				
EFV				
DTG				
RAL				

Dializ ve ART

- NRTIs dializ sonrası verilmeli
- NNRTIs doz ayarlaması gerektirmez fakat NVP dializ sonrası ilave doz gerektirir
- ATV RTV ile birlikte verilir.
- İdeal ART rejimi (naif hastada) ABC veya TDF içeren kombinasyonlar (EFV, r/Pis, RAL, DTG)
- Transplantasyon için bekleyen hastada tercih ABC+3TC ve RAL veya DTG veya EFV kombinasyonu

Olgu-1

- İ.A., 67 y, E., Emekli Baş.tar: 10.2.2014
- Trombositopeni nedeniyle Hematoloji plk. tarafından araştırılırken Anti-HIV (+) tespit edilmiş.
- Özgeçmiş: HT (?)
- Soygeçmiş: **Erkek kardeş-CHD**
- Kullandığı ilaç: Amlodipin (bırakmış??)
- FM: Ağ: 74 kg, Boy: 167 cm., KB: 130/80 mmHg, BMI: **27** kg/m²

LAB:	10.2.2014
HIV-RNA	71.900
CD4	255 (%21)
CD8	548 (%45)
WBC	5470
Hb	15.7
PLT	258.000

PPD: **20** mm

TDF/FTC (Truvada) + LPV/r
(Kaletra) ve INH 300
mg/gün başlandı
(4.4.2014)

LAB:	10.2.2014	2.5.2014	21.10.2014	14.4.2015	28.7.2015
ART ayı		1.Ay	6.Ay	12.Ay	15.Ay
HIV-RNA	71.900	4.540	70	60	147
CD4	255 (%21)	313 (%23)	284 (%19)	706 (%27)	494 (%27)
Cr	1.1	1.51	1.03	1.31	1.49
eGFR	68	50	72	56	49
UP/C (mg/g)					194
Tot.Kol.	146	115	143	164	153
HDL	27	23	27	30	30
LDL	97	59	72	71	55
TG	111	166	221	315	342



?

Kidney Disease: Definition, Diagnosis and Management

Diagnosis of kidney disease

		eGFR ⁽ⁱ⁾		
		≥ 60 mL/min	30-59 mL/min	< 30 mL/min
Proteinuria ⁽ⁱⁱ⁾	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ < 50	Regular follow-up		
	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 50-100	<ul style="list-style-type: none"> • Check risk factors for CKD^(x) and nephrotoxic medicines including ART^(iv, x) • Discontinue or adjust drug dosages where appropriate^(v) • 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 		<ul style="list-style-type: none"> • Check risk factors for CKD and nephrotoxic medicines including ART^(iv) • Discontinue or adjust drug dosages where appropriate^(v) • Perform renal ultrasound • Urgent referral to nephrologist
	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ > 100			

Dose Adjustment of ARVs for Impaired Renal Function

		eGFR ⁽ⁱ⁾ (mL/min)				Haemodialysis
		≥ 50	30-49	10-29	< 10	
NRTIs						
ABC		300 mg q12h	No dose adjustment required			
ddl⁽ⁱⁱ⁾	≥ 60 kg	400 mg q24h	200 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h	100 mg q24h ^(iv)
	< 60 kg	250 mg q24h	125 mg q24h	100 mg q24h	75 mg q24h	75 mg q24h ^(iv)
d4T	≥ 60 kg	40 mg q12h	20 mg q12h	20 mg q24h	20 mg q24h	20 mg q24h ^(iv)
	< 60 kg	30 mg q12h	15 mg q12h	15 mg q24h	15 mg q24h	15 mg q24h ^(iv)
FTC		200 mg q24h	200 mg q48h	200 mg q72h	200 mg q96h	200 mg q96h ^(iv)
3TC		300 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h ⁽ⁱⁱⁱ⁾	50-25 mg q24h ⁽ⁱⁱⁱ⁾	50-25 mg q24h ^{(iii), (iv)}
TAF/FTC		25 ^(ix) /200 mg q24h	25 ^(ix) /200 mg q24h	Not recommended		
TDF^(v)		300 ^(viii) mg q24h	300 ^(viii) mg q48h	Not recommended	Not recommended	300 ^(viii) mg q7d ^(iv)
				(300 ^(viii) mg q72-96h, if no alternative)	(300 ^(viii) mg q7d, if no alternative)	
ZDV		300 mg q12h	No dose adjustment required		100 mg q8h	100 mg q8h ^(iv)
ABC/3TC		600/300 mg q24h	Use individual drugs			
ZDV/3TC		300/150 mg q12h				
ABC/3TC/ZDV		300/150/300 mg q12h				
TDF/FTC		300 ^(viii) /200 mg q24h	300 ^(viii) /200 mg q48h	Use individual drugs		

LAB:	10.2.2014	2.5.2014	21.10.2014	14.4.2015	28.7.2015
ART ayı		1.Ay	6.Ay	12.Ay	15.Ay
HIV-RNA	71.900	4.540	70	60	147
CD4	255 (%21)	313 (%23)	284 (%19)	706 (%27)	494 (%27)
Cr	1.1	1.51	1.03	1.31	1.49
eGFR	68	50	72	56	49
UP/C (mg/g)					194
Tot.Kol.	146	115	143	164	153
HDL	27	23	27	30	30
LDL	97	59	72	71	55
TG	111	166	221	315	342



Renal USG N

UP/C: 194 mg/g

Truvada gün aşırı

LAB:	10.2.2014	2.5.2014	21.10.2014	14.4.2015	28.7.2015	5.1.2016
ART ayı		1.Ay	6.Ay	12.Ay	15.Ay	21.Ay
HIV-RNA	71.900	4.540	70	60	147	<20
CD4	255 (%21)	313 (%23)	284 (%19)	706 (%27)	494 (%27)	551 (%24)
Cr	1.1	1.51	1.03	1.31	1.49	1.49
eGFR	68	50	72	56	49	51
UP/C (mg/g)					194	
Tot.Kol.	146	115	143	164	153	161
HDL	27	23	27	30	30	27
LDL	97	59	72	71	55	.
TG	111	166	221	315	342	497

- Renal USG: sağ ve sol böbrekte multiple anekoik kistik lezyonlar, hepatomegali (170 mm), grade 1 hepatosteatoz.
- 24.11.2016: KB: 200/100 mmHg
- 29.12.2016: Antihipertansif (Delix plus-Ramipril/hidroklortiazid) bařlanmıř.
- 11.3.2017: KB kontrol altında olmadığı için tedavi değiştirilmiş (Valcodin-amlodipin/valsartan).
 - r/LPV ile serum konsantrasyonu artıyor



Tedavi deęiřtirelim mi?

- Tedavi değişikliği düşünöldü.
- HLAB*5701 istendi → negatif
- 11.4.2017: Tedavi değiştirildi. Abakavir (2 x 300 mg) + Lamivudin (1 x 150 mg) + DTG (1 x 50 mg) başlandı.

Olgu-2

- H.C., 57 y, E., Emekli Baş.tar: 31.12.12
- Bypass operasyonu öncesi Anti-HIV (+) tespit edilmiş.
- Özgeçmiş: **MI, Stent op.**
- Soygeçmiş: **Baba-MI'dan ex (76 y)**
- Kullandığı ilaçlar: Flomax (Tansulosin), Crestor (Rosuvastatin), Plavix (Klopidogrel), Monoket retard (isosorbid), saneloc (metoprolol)

LAB:	2.4.13
HIV-RNA	100.000
CD4	516 (%30)
CD8	504 (%30)

TDF/FTC (Truvada) +
Efavirenz (Stocrin)
başlandı (18.4.2013)

LAB:	29.1.2014	7.5.2015	10.8.16
ART ayı	9.Ay	24.Ay	27.Ay
HIV-RNA		<20	<20
CD4		701 (%34)	726 (%32)
Cr	1.93	1.17	1.21
eGFR	48	80	76
UP/C (mg/g)			
Tot.Kol.	198	164	
HDL	48	58	
LDL	101	80	
TG	245	128	346

**Depresyon
nedeniyle
TDF/FTC/c/EVG'e
geçildi**

LAB:	29.1.2014	7.5.2015	10.8.16	4.10.16
ART ayı	9.Ay	24.Ay	27.Ay	29.Ay
HIV-RNA		<20	<20	<20
CD4		701 (%34)	726 (%32)	798 (%40)
Cr	1.93	1.17	1.21	1.75
eGFR	48	80	76	52
UP/C (mg/g)				
Tot.Kol.	198	164		
HDL	48	58		
LDL	101	80		
TG	245	128	346	214



?



TDF/FTC/c/EVG

LAB:	29.1.2014	7.5.2015	10.8.16	4.10.16
ART ayı	9.Ay	24.Ay	27.Ay	29.Ay
HIV-RNA		<20	<20	<20
CD4		701 (%34)	726 (%32)	798 (%40)
Cr	1.93	1.17	1.21	1.75
eGFR	48	80	76	52
UP/C (mg/g)				
Tot.Kol.	198	164		
HDL	48	58		
LDL	101	80		
TG	245	128	346	214



**Tedavi deęiřtirildi:
TDF/FTC+DTG**



TDF/FTC/c/EVG

LAB:	29.1.2014	7.5.2015	10.8.16	4.10.16	9.12.16	9.5.17
ART ayı	9.Ay	24.Ay	27.Ay	29.Ay	31.Ay	36.Ay
HIV-RNA		<20	<20	<20	<20	<20
CD4		701 (%34)	726 (%32)	798 (%40)	659 (%36)	625 (%33)
Cr	1.93	1.17	1.21	1.75	1.59	1.67
eGFR	48	80	76	52	57	54
UP/C (mg/g)						
Tot.Kol.	198	164			121	126
HDL	48	58			41	39
LDL	101	80			51	50
TG	245	128	346	214	146	185

Renal USG: sağ ve sol böbrekte kistler, KC'de grade 1 hepatosteatoz.

**TDF/FTC/
c/EVG**

**TDF/FTC+
DTG**

Son söz...



*Teşekkür
Ederiz..*

A silver fountain pen nib is positioned at the end of the cursive text, appearing to have just finished writing the word "Ederiz..".