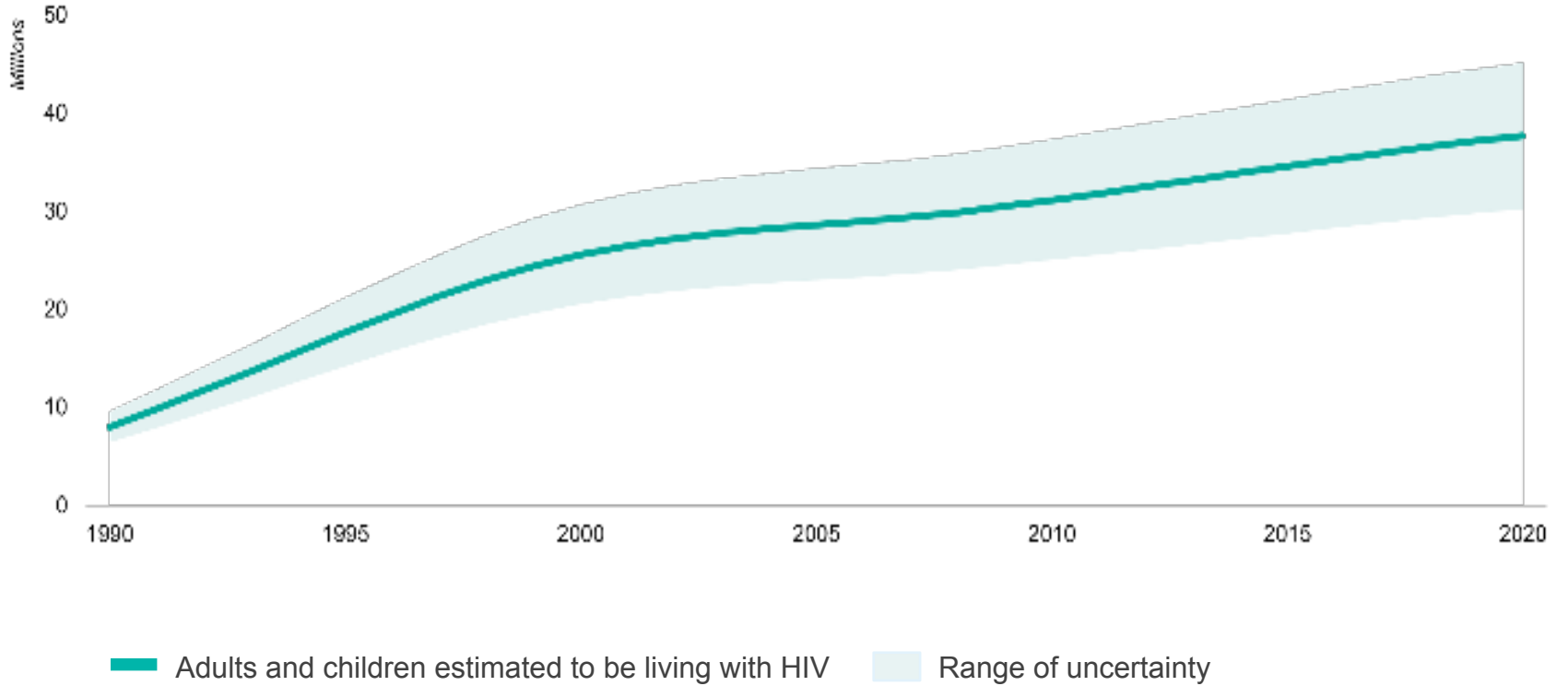


HIV ve Nefroloji

Dr. Seniha ŐENBAYRAK

Saęlık Bilimleri Üniversitesi
HaydarpaŐa Numune Eęitim ve AraŐtırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Klinięi

Tüm dünyada HIV ile yaşayan 37,9 milyon insan



2020'de yeni HIV tanısı almış 1,7 milyon insan

HIV ile yaşayan insanlarda;

- Böbrek hasarı ciddi morbitide ve mortaliteye neden olmaktadır
- Böbrek hastalığı prevelansı %2,4- 17 oranındadır
- Genel popülasyona göre 2-5 kat yüksektir
- Sağkalım uzadıkça bu oran daha da artmaktadır

Alfano G et al. J. Clin. Med. 2019; 8, 1254

Cohen SD et al. N Engl J Med 2017;377:2363-74

Gamerio J et al. HIV Medicine 2019; 20, 77—87

Hou J et al. Curr Opin Nephrol Hypertens 2018;27:000—000

- İspanya'da 10597 HIV + birey
- Renal hasar %5.9 ★
- ≥ 65 yaş ★

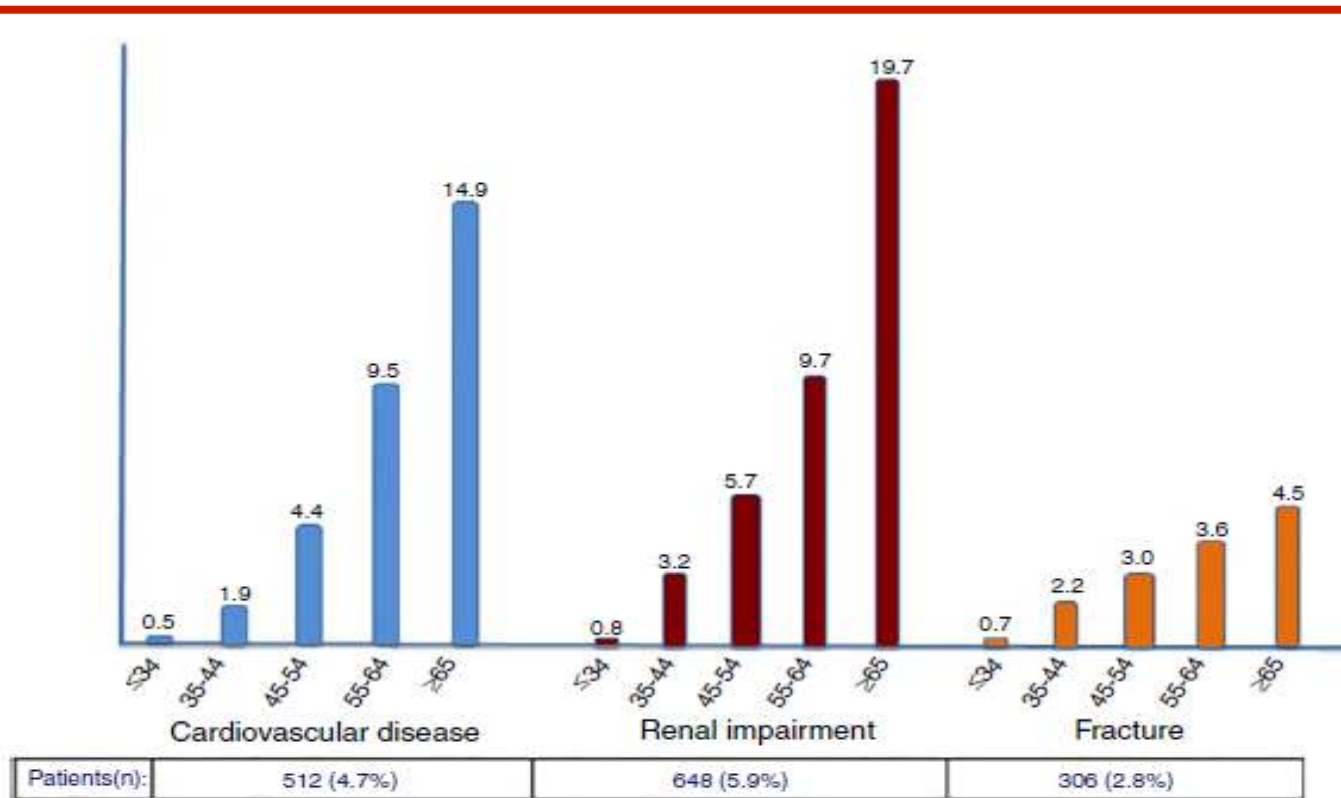
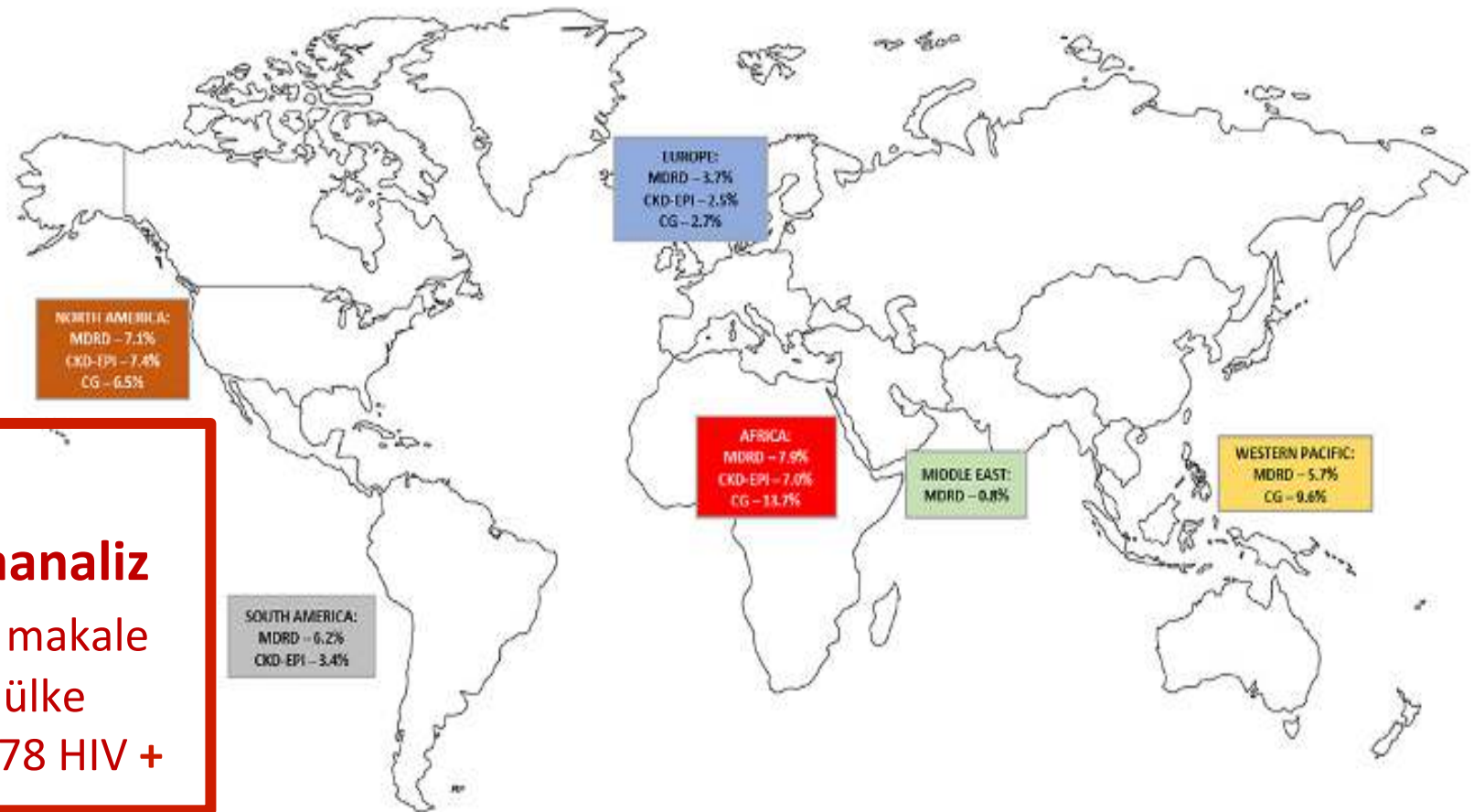


Figure 2. Major co-morbidities in the study population. Effect of age.



Metaanaliz

61 makale

60 ülke

209078 HIV +

Fig 4. Summary of pooled prevalence of CKD in HIV populations across WHO regions.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195443.g004>

Kidney Diseases in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection

Acute kidney injury

Prerenal azotemia

Acute tubular necrosis

Rhabdomyolysis

Antiretroviral therapy–associated acute kidney injury

Tubulointerstitial nephritis

 Immune reconstitution syndrome

HIV-associated nephropathy

HIV immune-complex kidney disease

 IgA nephropathy

 Postinfectious glomerulonephritis

 Mesangial proliferative glomerulonephritis

 Lupus-like glomerulonephritis

 Membranoproliferative glomerulonephritis

 Cryoglobulinemic glomerulonephritis

 Other glomerulonephritides

Thrombotic microangiopathies

Urinary tract obstruction

 Bladder outlet obstruction

 Ureteral obstruction

 Intrinsic: fungus balls, blood clots

 Extrinsic: retroperitoneal fibrosis, lymphadenopathy

Kidney Diseases in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection

Chronic kidney disease

HIV-associated nephropathy

HIV immune-complex kidney disease

Antiretroviral therapy–associated chronic kidney disease

 Tubulointerstitial nephritis

 Crystal nephropathy

 Tenofovir disoproxil fumarate–induced nephrotoxicity

Tubulointerstitial renal disease

 Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome

Opportunistic infections of the kidney parenchyma

 Viral infections

 Cytomegalovirus

 Parvovirus

 Herpes simplex

 Other infections

Fungal infections

Mycobacterial infections, typical and atypical

Mycoplasma

Microsporidia

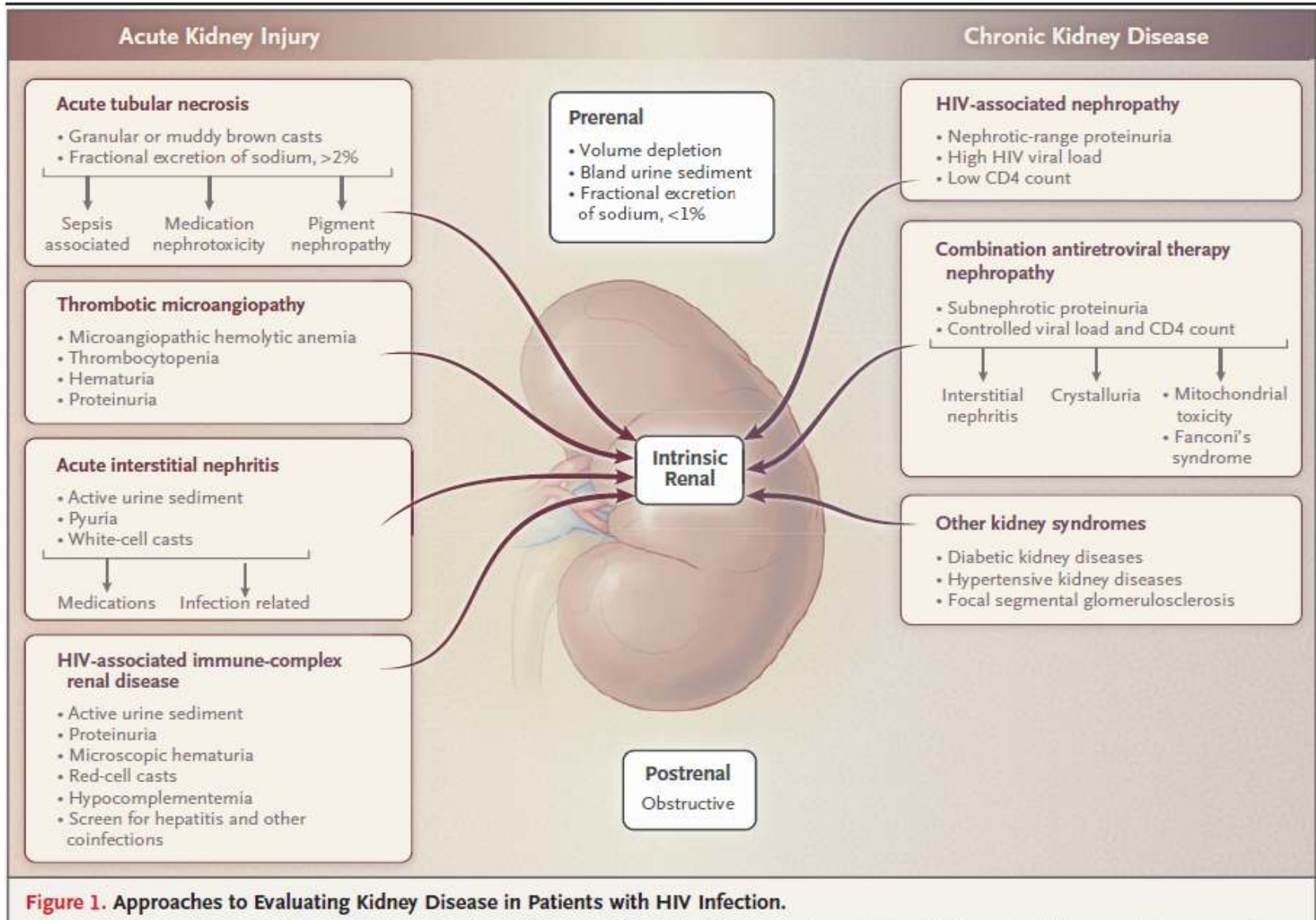
Bacterial pyelonephritis

Infiltrative lesions of the kidney

Lymphoma

Kaposi's sarcoma

HIV ve Böbrek Hasarı



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



Charles R. Swanepoel¹, Mohamed G. Atta², Vivette D. D'Agati³, Michelle M. Estrella⁴, Agnes B. Fogo⁵, Saraladevi Naicker⁶, Frank A. Port⁷, Nicola Wearne¹, Cheryl A. Winkler⁸, Michael Cheung⁹, David C. Wheeler¹⁰, Wolfoang C. Winkelmayr¹¹ and Christina M. Wvatt^{1,2}; for Conference Participants^{1,3}

HIV ile enfekte bireylerde;

- ✓ HIV ilişkili nefropati (HIVAN),
- ✓ Nonkollapsing fokal segmental glomerülosklerozis (NFSG)
- ✓ HIV ilişkili İmmune-kompleks böbrek hastalığı (HIVICK)

- ART nefrotoksisitesi,
- Komorbidite tedavi (DM,HT) ilişkili böbrek hastalıkları,
- Koenfeksiyonlar (Hepatit B/C)

Akut ve kronik böbrek hastalığı riski artmıştır!

- ART'nin yaygın kullanımı ile, HIV ile ilişkili nefropati (HIVAN) prevalansı azalmıştır
- Ancak; diğer böbrek hastalıklarının prevalansında eşzamanlı bir artış olmuştur
- ART kullanımı ile sağkalımda uzama, nefrotoksisite ve komorbiditelerin prevalansında artış sebebiyle böbrek hastalıkları spektrumu değişmiştir

2010-2018 yılları arası 437 HIV(+) bireyin böbrek biyopsileri;

- %66'sı erkek
- Ortalama yaş: 53 yıl
- %58 siyahi; %25 beyaz;
%17 ispanyol ve <%1 Asyalı
- %80 ART alıyor
- Komorbitideler
 - %57 hipertansiyon
 - %31 DM
 - %27 Hepatit C koenfeksiyonu

HIVAN'nın ortadan kalkmadığı görülmektedir

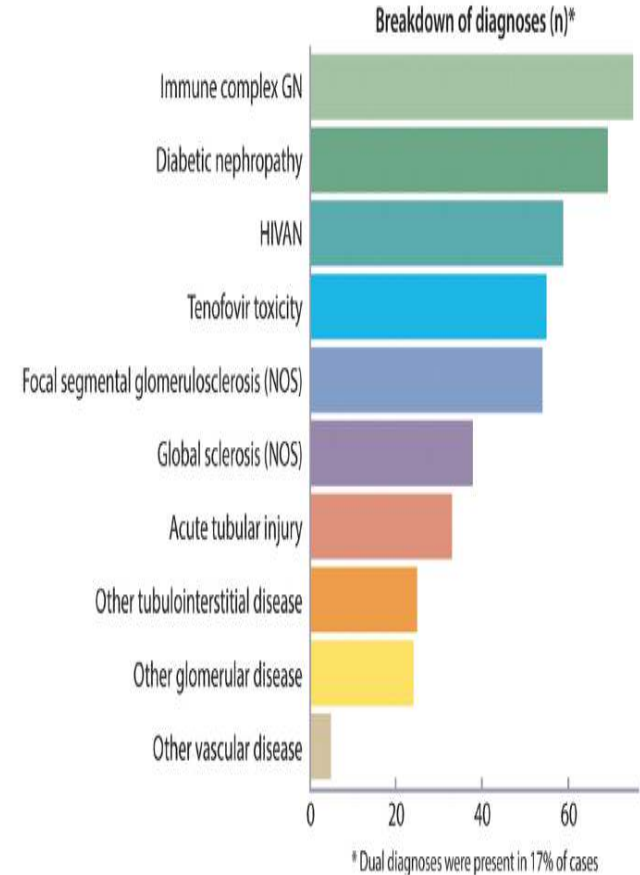


Figure 17 | The spectrum of kidney biopsy findings in patients with HIV in the modern era. Reproduced from *Kidney International*, volume 97, issue 5, Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, et al. The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era, pages 1006–1016, Copyright © 2020, with permission from the International Society of Nephrol

Akut Böbrek Hasarı

ABH tanımlaması; Aşağıdakilerden birinin varlığı

- Serum kreatininde 48 saat içinde ≥ 0.3 mg/dL artışın olması
- Serum kreatininde 7 gün içinde bazala göre ≥ 1.5 kat artması
- Son 6 saatte idrar volümü < 0.5 mL/kg/s olması

KDIGO: The Kidney Disease Improving Global Outcomes

ABH insidansı

- Ayaktan hastalarda % 5.7- 9.4 hasta/yıl
- Gelişmekte olan ülkelerdeki hastalarda %35 hasta/yıl
- Yatan kritik hastalarda %66 hasta/yıl

- ART ile akut böbrek hasarı gelişme sıklığı azalmasına rağmen;
- Diyaliz gerektiren akut böbrek hasarı 3 kat artmıştır

Acute kidney injury in HIV-infected patients: a critical review

J Gameiro , J Agapito Fonseca, S Jorge and JA Lopes

Table 3 Risk factors for acute kidney injury (AKI) in HIV-infected patients

HIV-dependent factors	HIV-independent factors	Nephrotoxic drugs
CD4 < 200 cells/ μ L Viraemia > 10 000 copies/mL History of ART exposure AIDS-defining illness	Advanced age Male gender Black race Diabetes CKD Hypertension HCV coinfection Liver disease Low serum albumin Low body mass index Hypomagnesaemia SAPS II APACHE II	<i>HIV-related</i> Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (abacavir, tenofovir) Protease inhibitors (indinavir, ritonavir, atazanavir) Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (nevirapine) <i>Non-HIV-related</i> Antibiotics (aminoglycosides, cotrimoxazol, rifampicine, pentamidine) Antivirals (foscarnet, acyclovir, cidofovir) Antifungals (amphotericine B) NSAIDs Contrast

ART, antiretroviral therapy; CKD, chronic kidney disease; HCV, hepatitis C virus; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

HIV ile enfekte bireylerde ABH nedenleri

- cART kullanımından önce
Prerenal nedenler
 - cART kullanımı ile;
İlaca bağlı nefrotoksisite
- ✓ Prerenal durumlar ve Akut tubüler nekroz ABH'nın önemli nedeni olmaya devam etmektedir

HIV and renal disease: a contemporary review

International Journal of STD & AIDS
2018, Vol. 29(7) 714–719
© The Author(s) 2018
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0956462417750710
journals.sagepub.com/home/std



Joana Gameiro, Sofia Jorge and José A Lopes

Table 1. Causes of acute kidney injury in the HIV-infected patient.

Disease	Causes
Pre-renal	Diarrhoea, vomiting, chronic hepatic disease, sepsis
Vascular	Thrombotic microangiopathy
Glomerular	Immune complex-mediated glomerulonephritis (secondary to hepatitis C, post-infectious), HIVAN
Acute tubular necrosis	Sepsis, nephrotoxins (aminoglycosides, amphotericin B, acyclovir, cidofovir, tenofovir, pentamidine), rhabdomyolysis
Acute interstitial nephritis	Drugs (cotrimoxazole, rifampicin, foscarnet, nevirapine), cytomegalovirus infection
Intra-tubular obstruction	Sulfadiazine, indinavir, foscarnet, acyclovir
Post-renal	Lithiasis, tuberculosis, fungal infection, neoplasm
Intravenous drug abuse related	Sepsis, endocarditis, rhabdomyolysis

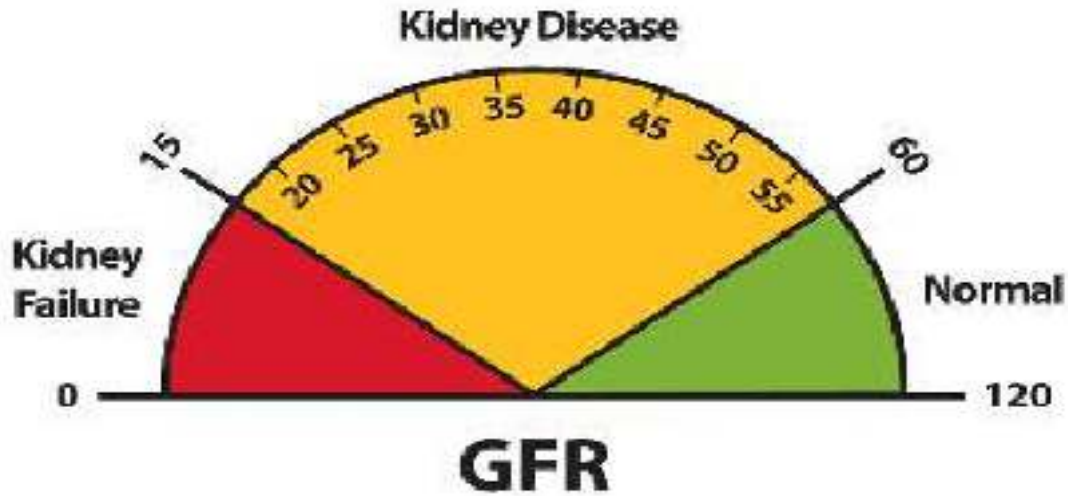
HIV: human immunodeficiency virus; HIVAN: HIV-associated nephropathy.

En sık Nedenler

- ✓ Sepsis
- ✓ Nefrotoksik ilaç kullanımı
- ✓ Hipovolemi
- ✓ Kontrast madde kullanımı

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI (KBH)

- Böbrek hasar göstergeleri olmasa bile,
- 3 aydan uzun süre $GFR < 60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$



KBH Prevalansı

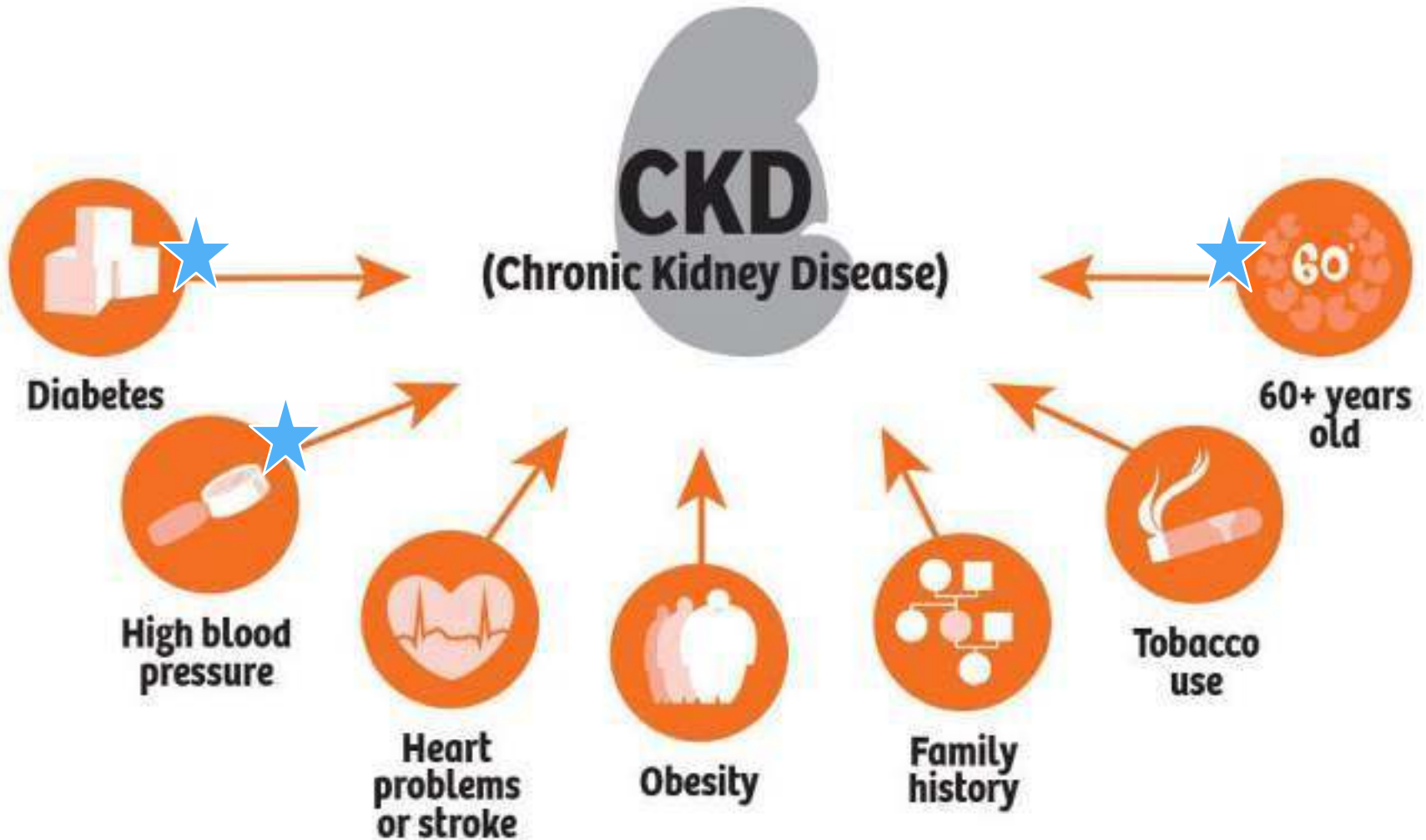
- Avrupa'da %2.5, Kuzey Amerika'da %7.4
- Afrika'da kronik böbrek hastalığı (KBH) prevalansı %5,5 - %48,5 ve dünyanın geri kalanında %3,5 – 27
- Enfekte olmayan bireylerle karşılaştırıldığında;
 - 2-5 kat yüksek
 - SDBH gelişme sıklığı 2-20 kat yüksek
- Proteinüri varlığı da kriter alındığında %33
- cART'nin daha erken uygulanmasıyla HIV'e bağlı son evre böbrek hastalığının prevalansı ve insidansı azalmıştır

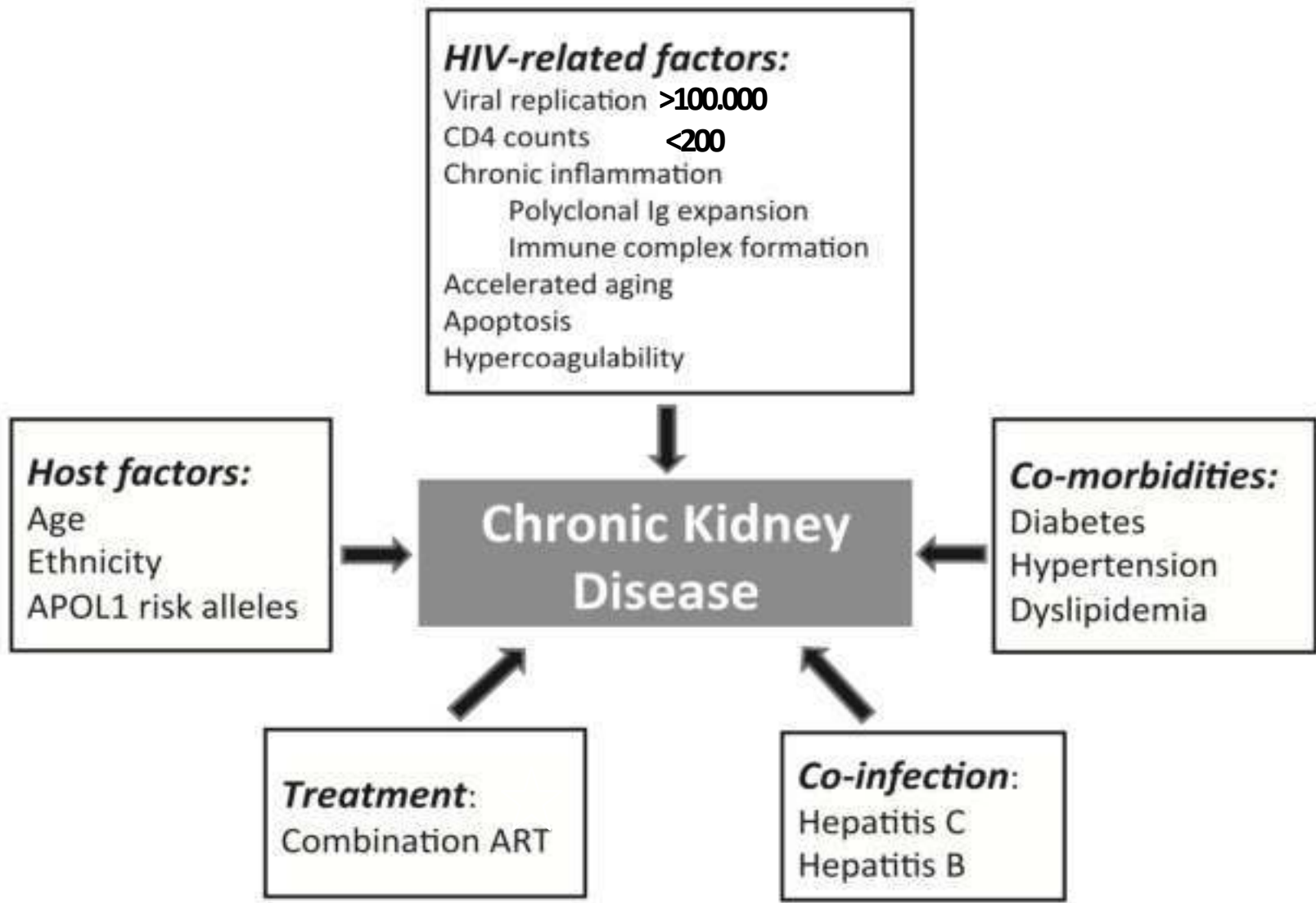
Alfano G et al. J. Clin. Med. 2019, 8, 1254

Gamerio j et al. International Journal of STD & AIDS 29(7)

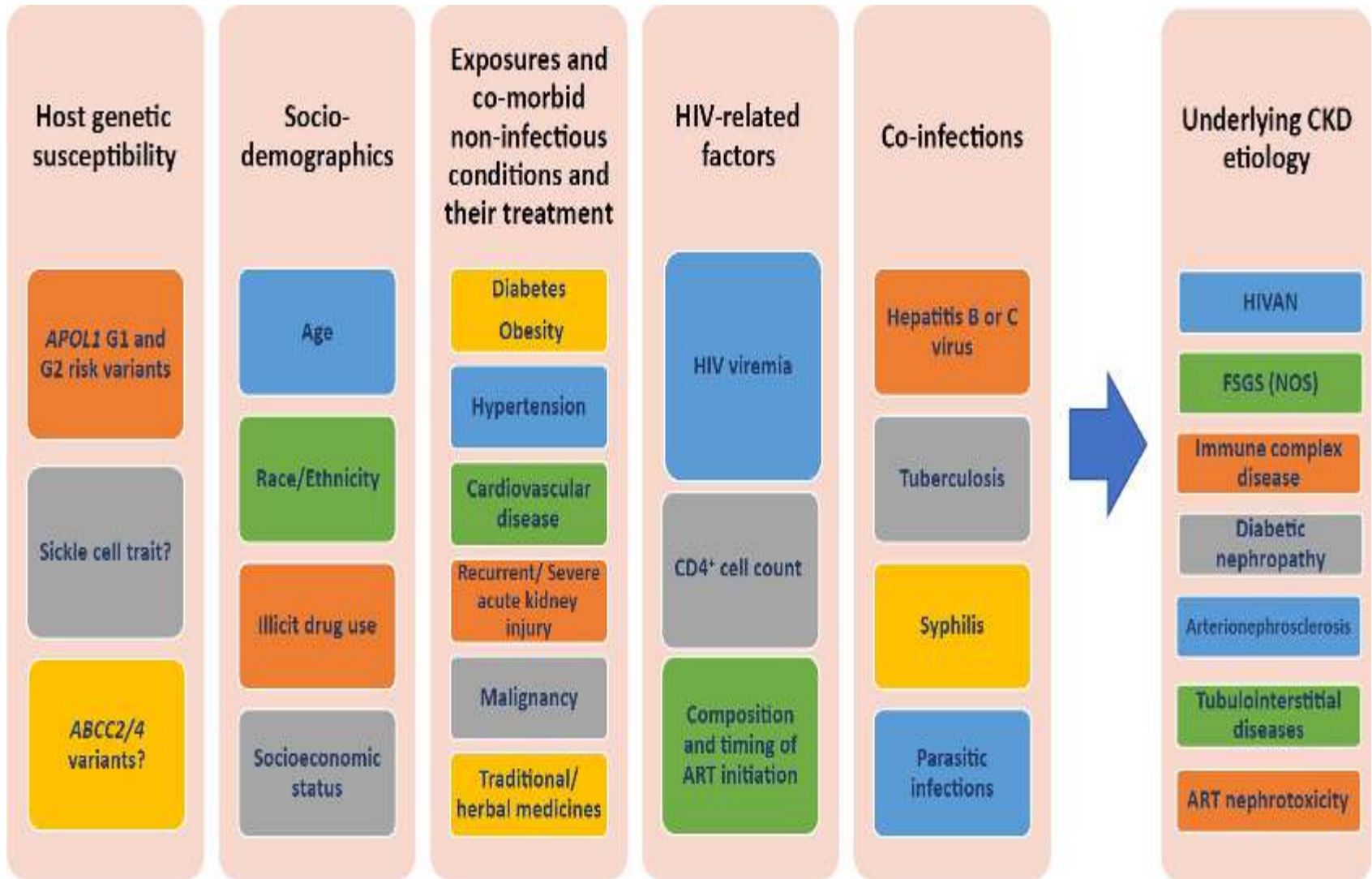
Naicker S. Clinical Nephrology, Vol. 93 – Suppl. 1/2020 (S87-S93)

Geleneksel Risk Faktörleri



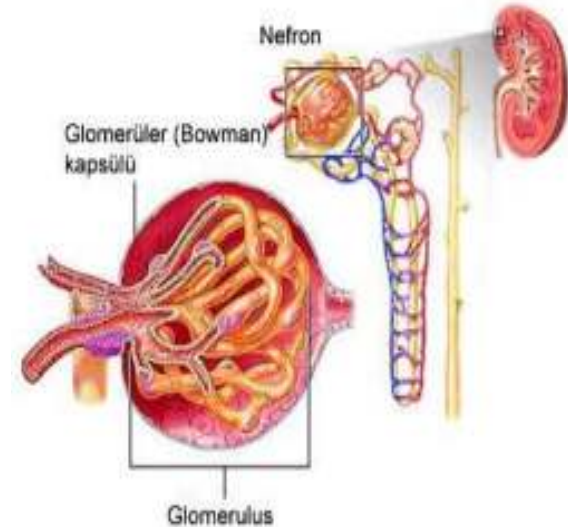


HIV ilişkili KBH



HIV nasıl böbrek hasarı yapar?

- Bir nefronun tüm yapısını etkileyebilir
- Direkt etki;
 - Renal parankimal hücreler üzerine sitopatik etki
- İndirekt etki;
 - HIV antijenlerine hiperimmün reaksiyon
 - İmmün komplekslerin depolanması
 - Nefrotoksik ilaçlar
 - Diğer koenfeksiyonlar



HIV and renal disease: a contemporary review

Joana Gameiro, Sofia Jorge and José A Lopes

International Journal of STD & AIDS
2018, Vol. 29(7) 714–719
© The Author(s) 2018
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0956462417750710
journals.sagepub.com/home/std



Table 2. Causes of chronic kidney disease in HIV-infected patients.

Causes	Disease
HIV-related	HIV-associated nephropathy (HIVAN) HIV immune complex disease of the kidney (HIVICK)
Not HIV-related	Thrombotic microangiopathy
	Diabetic nephropathy
	Hypertensive nephrosclerosis
Drugs	HCV-related glomerulonephritis, amyloidosis, focal segmental glomerulosclerosis, minimal change disease
Intravenous drug abuse-related	Abacavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, tenofovir Heroin nephropathy

HCV: hepatitis C virus; HIV: human immunodeficiency virus.


Table 1. Spectrum of Renal lesions in HIV infection.

Kidney disorder	Associations/subtypes
Tubulointerstitial disease	
Acute kidney injury	Sepsis, toxins, drugs
Proximal tubular injury	Tenofovir, adefovir, cidofovir, didanosine
Chronic tubular injury	amphotericin, tenofovir, adefovir, cidofovir
Crystal nephropathy	Indinavir, atazanavir, sulphadiazine, ciprofloxacin, acyclovir (IV)
Interstitial nephritis	Infections (including HIV, BK virus), following ART, drugs
Glomerular lesion	
HIV-FSGS or "Classic" HIVAN (FSGS with collapsing glomerulopathy, microcystic tubular dilatation, interstitial inflammation)	<i>APOL1</i> risk variants
HIV-ICD (this group may have co-infection with hepatitis B or C)	Mesangial proliferative Membranoproliferative (types I and III) Lupus-like Exudative-Proliferative Crescentic IgA Membranous
Various glomerulonephropathies (this is a heterogeneous group with different etiologies)	Minimal change disease Membranous nephropathy Immunotactoid nephropathy Amyloidosis
HIV-TTP/HUS	TTP; HUS

FSGS = focal segmental glomerulosclerosis; HIVAN = HIV-associated nephropathy; ICD = immune complex disease; TTP/HUS = thrombotic thrombocytopenic purpura / hemolytic uremic syndrome. Reproduced from [28].

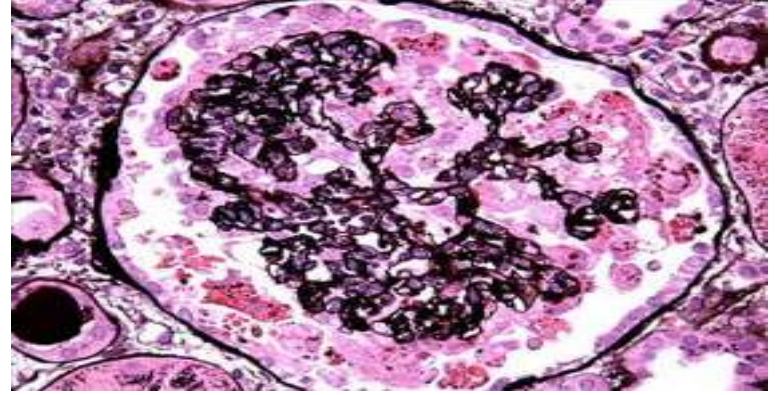
Son yıllarda kronik böbrek hastalığının etyolojilerinin sıklık sıralamasında değişim izlenmekte

Nefrotoksisite, DM, nefrosklerozda 

Glomerüler hastalıkta 

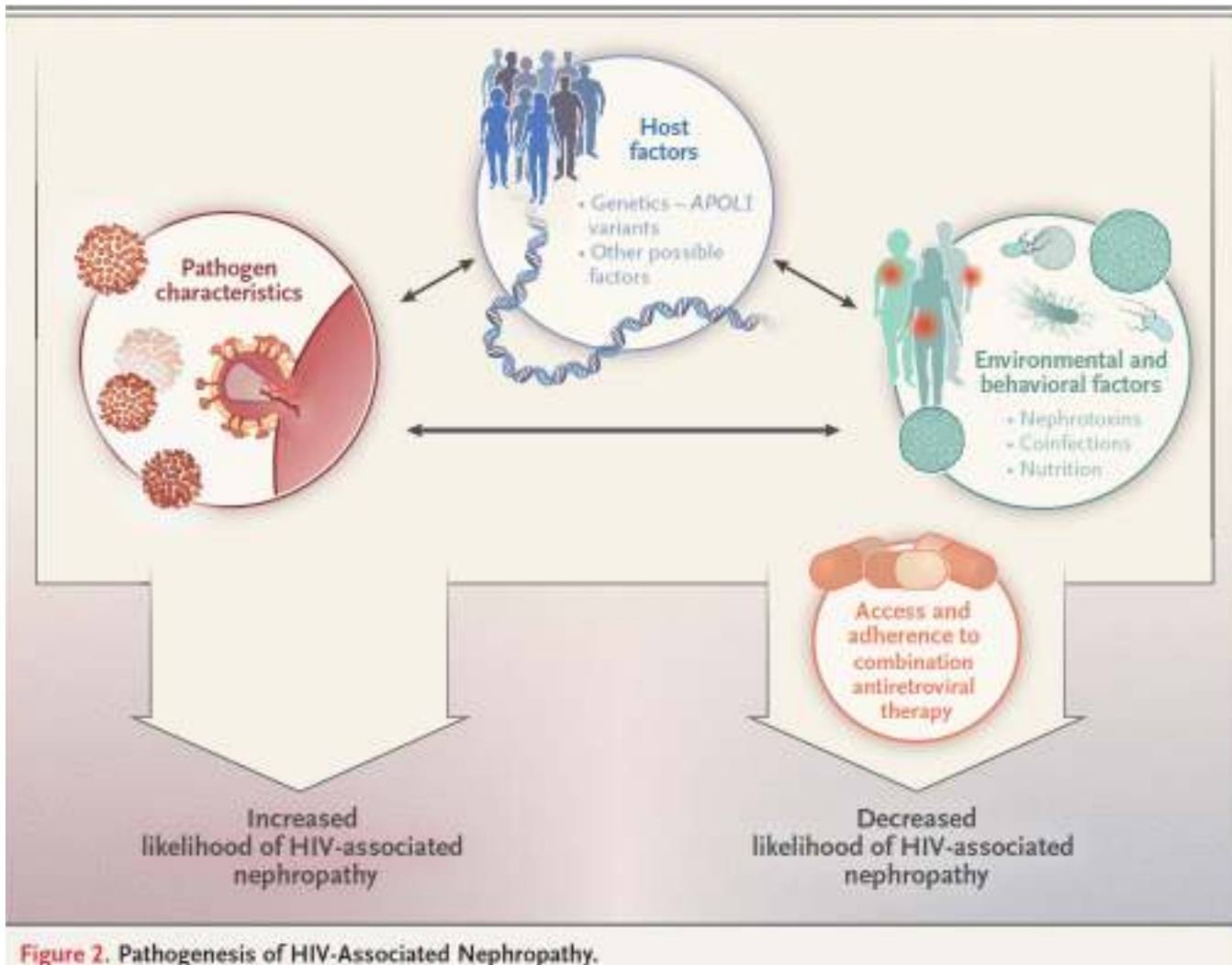
Hipertansiyon ve DM'ye bağlı nefropati %50'sinden sorumlu

HIV İlişkili Nefropati (HIVAN)



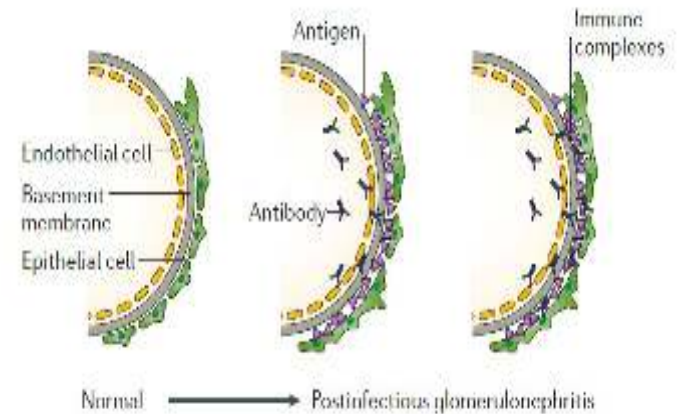
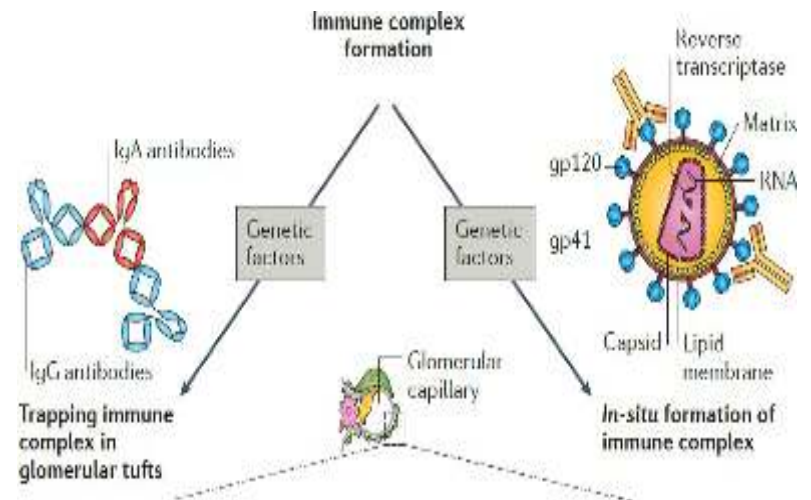
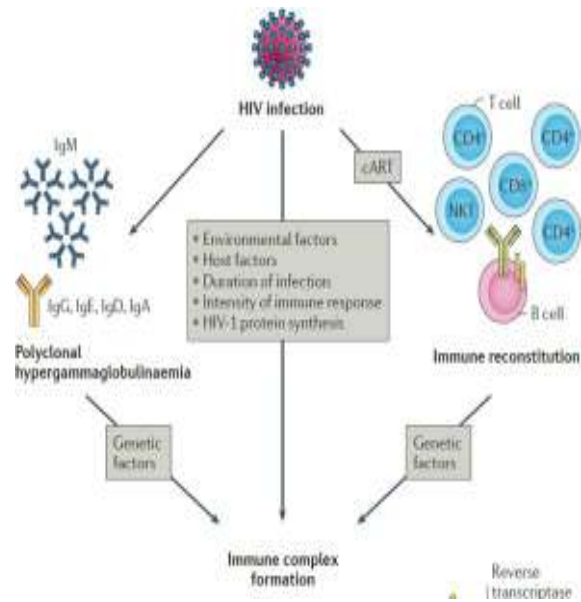
- İlk 1984 yılında tanımlanmış
- Siyahi ırkta daha sık
- APOL1 geni olanlarda daha sık
- Glomerülopati ve Podositopati
- Ciddi proteinüri ve böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma
- FSGS (Fokal segmental glomeruloskleroz)'nin kollaps formu ile tanı konulur
- İnsidansı antiretroviral tedavisi sonrası giderek azalmıştır

HIVAN Patogenezi



İmmun Kompleks Böbrek Hastalığı (HIVICK)

- Beyaz&siyah ırk
- İleri evre HIV enfeksiyonu ve yüksek viremi ile ilişkili
- İmmun kompleksler; HIV antijeni ve antikor (gp 120 HIV'e karşı) içerir
- Mezengiyal, subendotelyal, intra ve epimembranöz immün kompleks depolanmaları vardır
- HIVAN'a göre daha fazla B hücreleri
- Böbrek yetersizliği, mikroskopik hematüri, hipertansiyon ve nefrotik sendrom
- SDBY insidansı HIVAN'ı olan hastalarda gözlenenden daha düşük
- Tanı biyopsi



HIV-associated immune complex kidney disease

- Inflammation
- Sclerosis and fibrosis

REVIEWS

HIV-associated immune complex kidney disease

Ehsan Nabakht¹, Scott D. Cohen¹, Avi Z. Rosenberg¹ and Paul L. Kimmel¹

İmmün Kompleks Aracılı Glomerüler Hastalık

- IgA nefropati-HIV varlığında
- Lupus-benzeri glomerülonefrit- HIV varlığında
- Lupus nefriti- HIV varlığında
- Membranöz nefropati- HIV varlığında
- Membranoproliferatif patern glomerülonefritler- HIV varlığında
- Endokapiller proliferatif and eksüdatif glomerülonefritler- HIV varlığında
- Post-streptococcal, staphylococcal-ilişkili, diğer
- Fibriller veya immunotactoid glomerülonefrit-HIV varlığında
- Diğer immün kompleks hastalıklar- HIV varlığında

ART tedavisi ile düzelme ?

İlaç Nefrotoksitesitesi

- HIV ile enfekte bireyler tedavilerinde kullanılan ilaçlar açısından da risk altındadır
 - Antiretroviral tedavi
 - Fırsatçı enfeksiyon tedavisi (Asiklovir, TMP-SMX, Aminoglikozidler, Amfoterisin)
 - Koenfeksiyon tedavisi
 - Komorbidite tedavisi
- İlaç nefrotoksitesitesi akut veya kronik böbrek hasarı ya da asit-baz, elektrolit bozuklukları ile ortaya çıkabilir



ART Nefrotoksitesisi

Direkt;

- Tübüler disfonksiyon
- Akut intertisiyel nefrit
- Renal kalkül

İndirekt;

- Hatalı ilaç dozu
- İlaç-ilaç etkileşimi
- Rabdomyoliz
- Laktik asidoz
- Metabolik komplikasyonlar

-ART ilişkili ABH tedavinin ilk yılında, özellikle ilk 3 ayında daha sık (10 kat)

-İleri evre veya ciddi KBH nadir

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		
Saquinavir		Papillary necrosis
Lopinavir		
Ritonavir		
Integrase inhibitors		
Raltegravir	Skeletal muscle toxicity	Rhabdomyolysis and AKI (case reports)

TDF Nefrotoksitesi

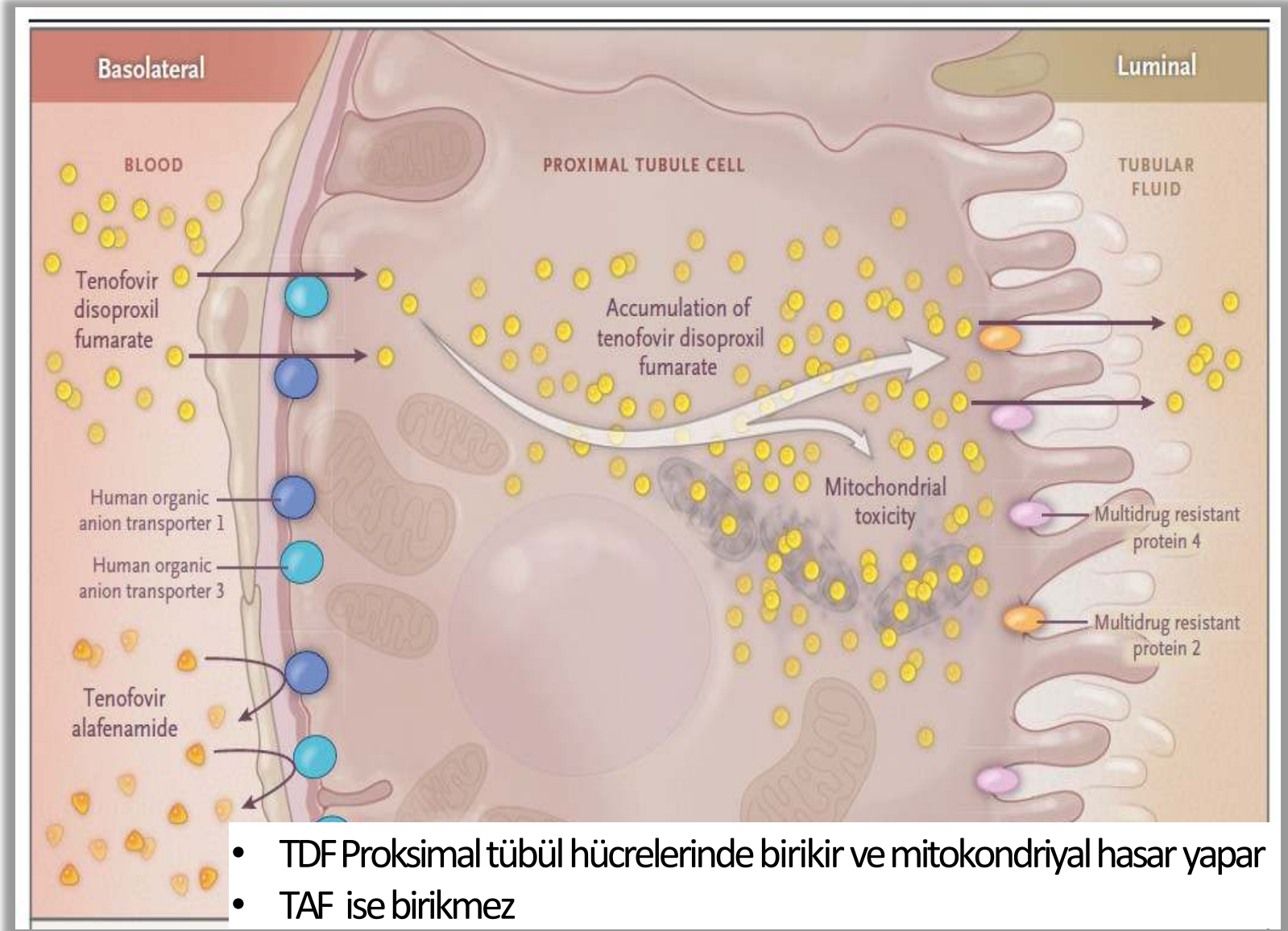
- Akut Böbrek Hasarı
- Kronik Böbrek Hastalığı
- Proksimal tübüler hasar
 - Fanconi sendromu
 - İzole hipofosfatemi
 - Kemik mineral dansitesinde azalma

TDF Nefrotoksitesisi

- Proksimal tubullerde dilatasyon ve inklüzyon cisimcikleri ile hasara neden olur
- Önemli kümülatif nefrotoksite potansiyeli
- Düşük derecede proteinüri ve ciddi fosfatüri sık
- Ciddi tübüler toksisite nadir;
- Fanconi sendromu (<0.1%)
- eGFR'de azalma, osteomalazi ve kemik kırıklarına yol açabilir

Cohen et al. N Engl J Med 2017;377:2363-74
Alfano G et al. J. Clin. Med.2019,8,1254
Kidney International (2018) 93, 545–559

TDF: Proksimal tübüler hasar mekanizması



TDF Nefrotoksitesitesi

TDF alan hastalar tubuler disfonksiyon açısından yakın takip edilmelidir

- ✓ Serum kreatinin düzeyleri
- ✓ Hipofosfatemi
- ✓ Ürik asit
- ✓ Glikozüri
- ✓ Proteinüri

TDF'nin

- Kesilmesi veya
- Non-Tenofovir ilaç veya TAF'a değiştirilmesi ile

→ Renal fonksiyonlarda iyileşme meydana gelir

GFR'yi Etkileyen Antiretroviraller

- Hesaplanan GFR'de %5-20 ml/dk azalma

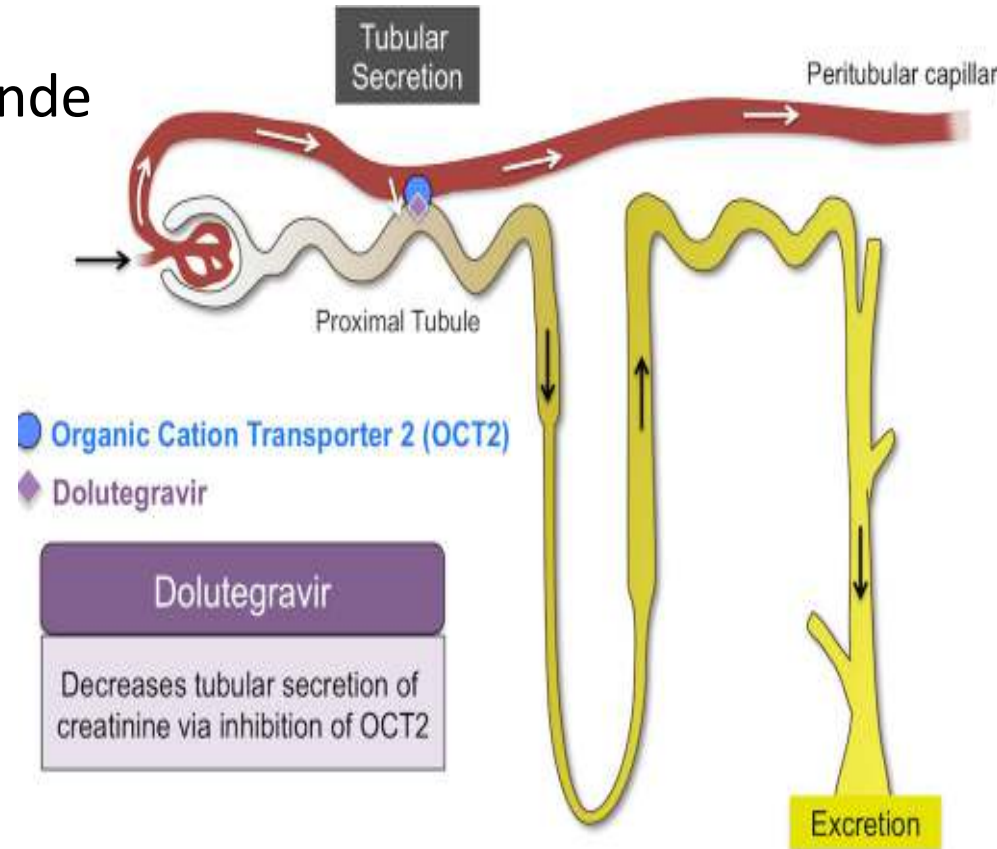
(Renal fonksiyonda düşüş olmaksızın kreatinin seviyesinde artış)

-Dolutegravir

-Rilpivirin

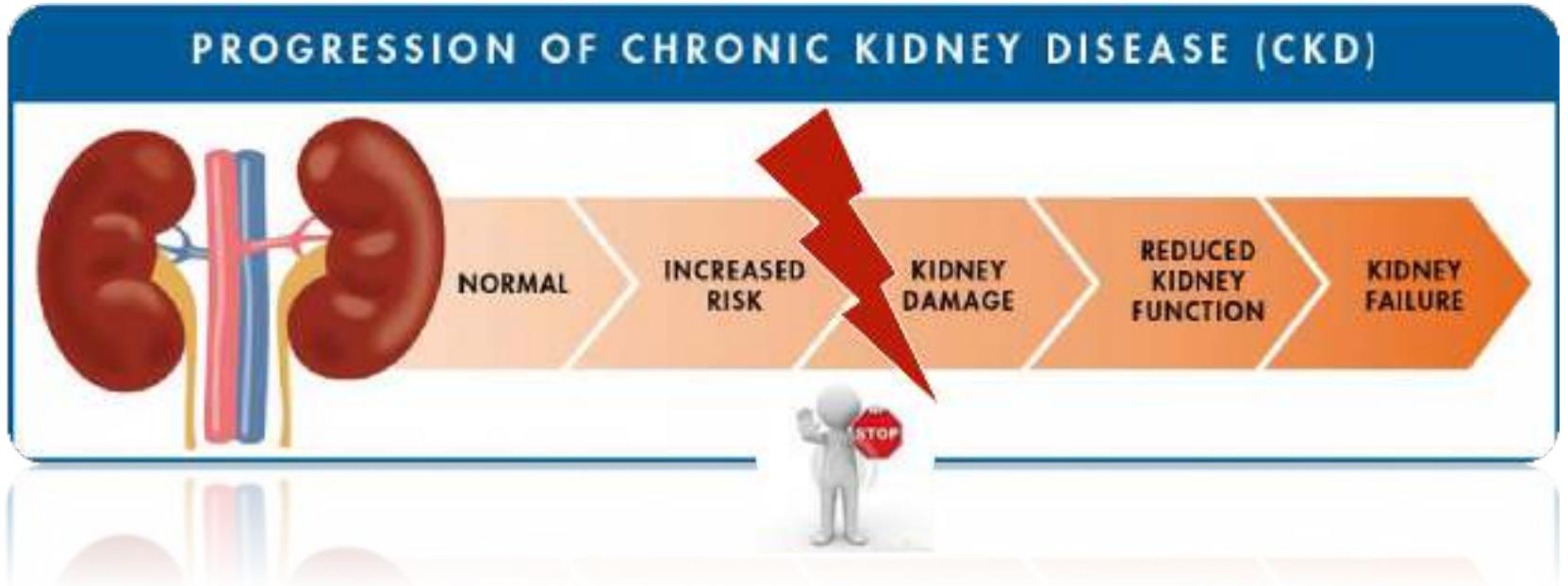
-Ritonavir

-Cobicistat



Böbrek Hasarında Risk Yönetimi

- Erken ART ile immuno-virolojik kontrolü sağlamak
- Renal disfonksiyonu erken tanımak ve önlem almak



HIV Hastalarında Renal Değerlendirme

- HIV tanısı konduğunda
- ART başlangıcında ve modifikasyonunda

HIV Hastalarında Renal Değerlendirme

- Risk faktörlerini saptamak
- Değiştirilebilir risk faktörlerini düzeltmek
- Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek
- Altta yatan böbrek hasarı varlığında etyolojisini aydınlatmak

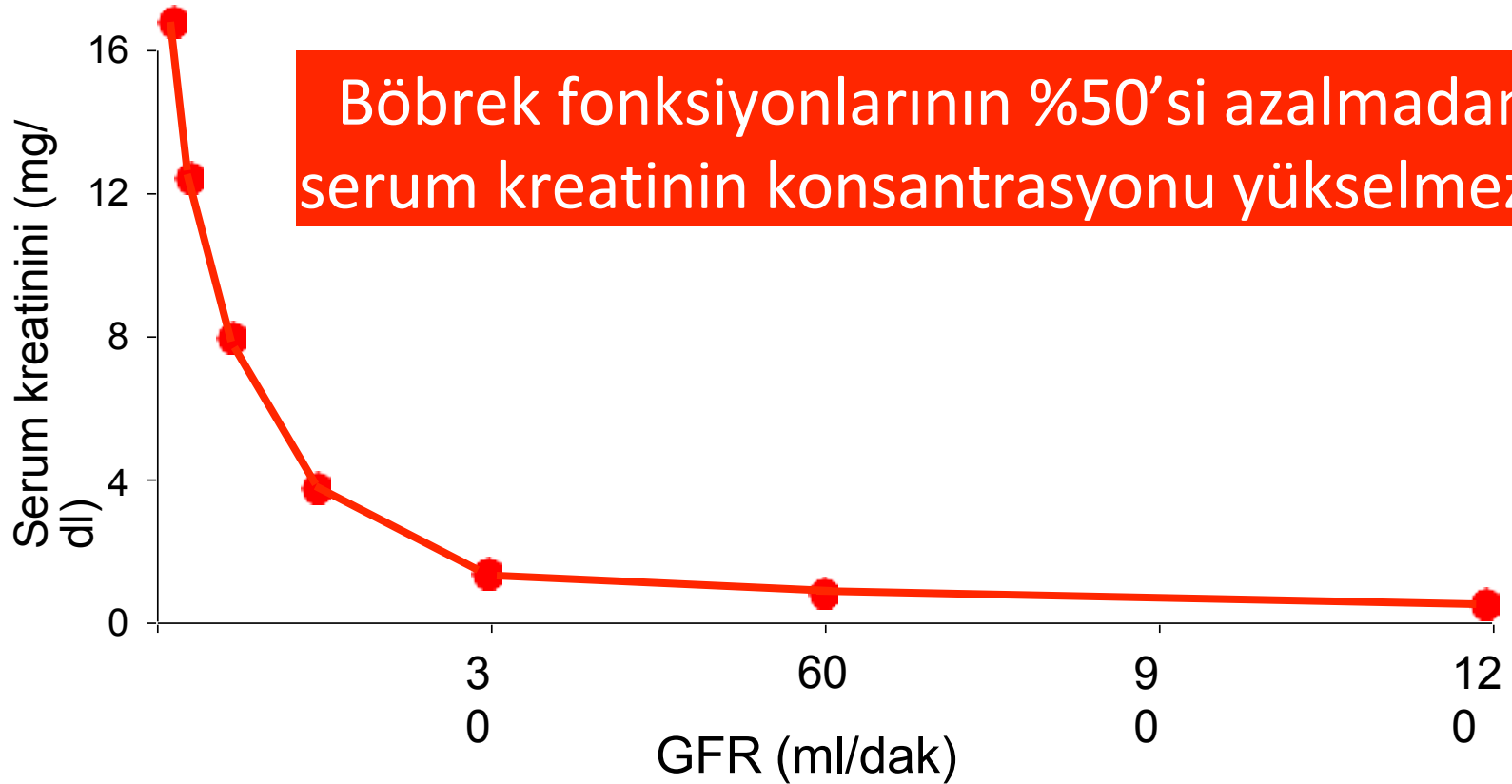
Böbrek hasarı göstergeleri

- Albuminüri veya proteinüri
- Kreatinin klirensi
- Tübüler hastalığa bağlı elektrolit ve diğer anormallikler
- Histolojik olarak belirlenmiş anormallikler
- Görüntüleme ile belirlenmiş yapısal anormallikler

HIV Hastalarında Renal Değerlendirme

- Anamnezde mevcut hastalıklar, aile öyküsü, ilaçlar
- FM'de TA ve VKİ
- Serumda;
 - kreatinin
 - fosfat
 - eGFR (CKD-EPI)

Serum Kreatinini – GFR İlişkisi



Kreatinin klirensi hesaplanmalı

Renal Değerlendirme

- eGFR hesaplanması (yaş, cinsiyet, ırk, serum kreatinin)
 - MDRD
 - **CKD-EPI : esas, önerilen (kreatinin ya da sistatin C ile ölçülebilir)**
 - Cockcroft and Gault (+ağırlık; - ırk) : ilaç dozu ayarı
- Serum sistatin C;
 - Kreatinine göre daha doğru sonuç verir
 - Tübüler reabsorbsiyon ve sekresyona uğramaz
 - Yaş ve kas kitlesinden etkilenmez.
 - Tiroid fonksiyonları, steroid kullanımı, inflamasyon sonuçları etkileyebilir
- **CKD-EPI-2021 (serum kreatinin ve sistatin C birlikte kullanımı)**
- **En doğru eGFR sonucu**

24 saatlik idrarda CrCl

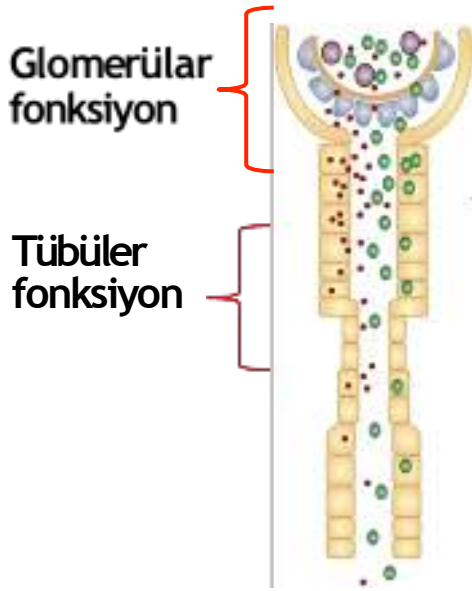
Altın standart yöntem

- VKİ <19 kg/m² veya >35kg/m²
- Ciddi kas anormallikleri
- Ciddi KC hastalığı

Kreatinin klirensi hatalı sonuç verebilir

İdrar analizi

- Proteinüri veya albuminüri
 - İdrar sedimenti
 - TDF alanlarda idrar glukozu
- *İdrar test stripi, esas olarak albuminüriyi belirler (düşük-molekül-
ağırlıklı proteinleri belirlemez)



SPOT İDRARDA;
protein/kreatinin oranı (UP/C) ve
albümin/ kreatinin oranı (UA/C)

- **UA/C** → glomeruler hasar
- **UP/C** → glomeruler + tubuler hasar

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 Kirk⁷, Colette Smith¹, Deborah Wentworth⁶, Jacqueline Neuhaus⁶, Christoph A. Fux⁷, Olivier Moranne⁶, Philippe Morlat⁶, Margaret A. Johnson^{8,9}, Lene Ryom², D:A:D study group, the Royal Free Hospital Clinic Cohort, and the INSIGHT, SMART, and ESPRIT study groups¹



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

HIV hastalarında KBH gelişme riski skorları

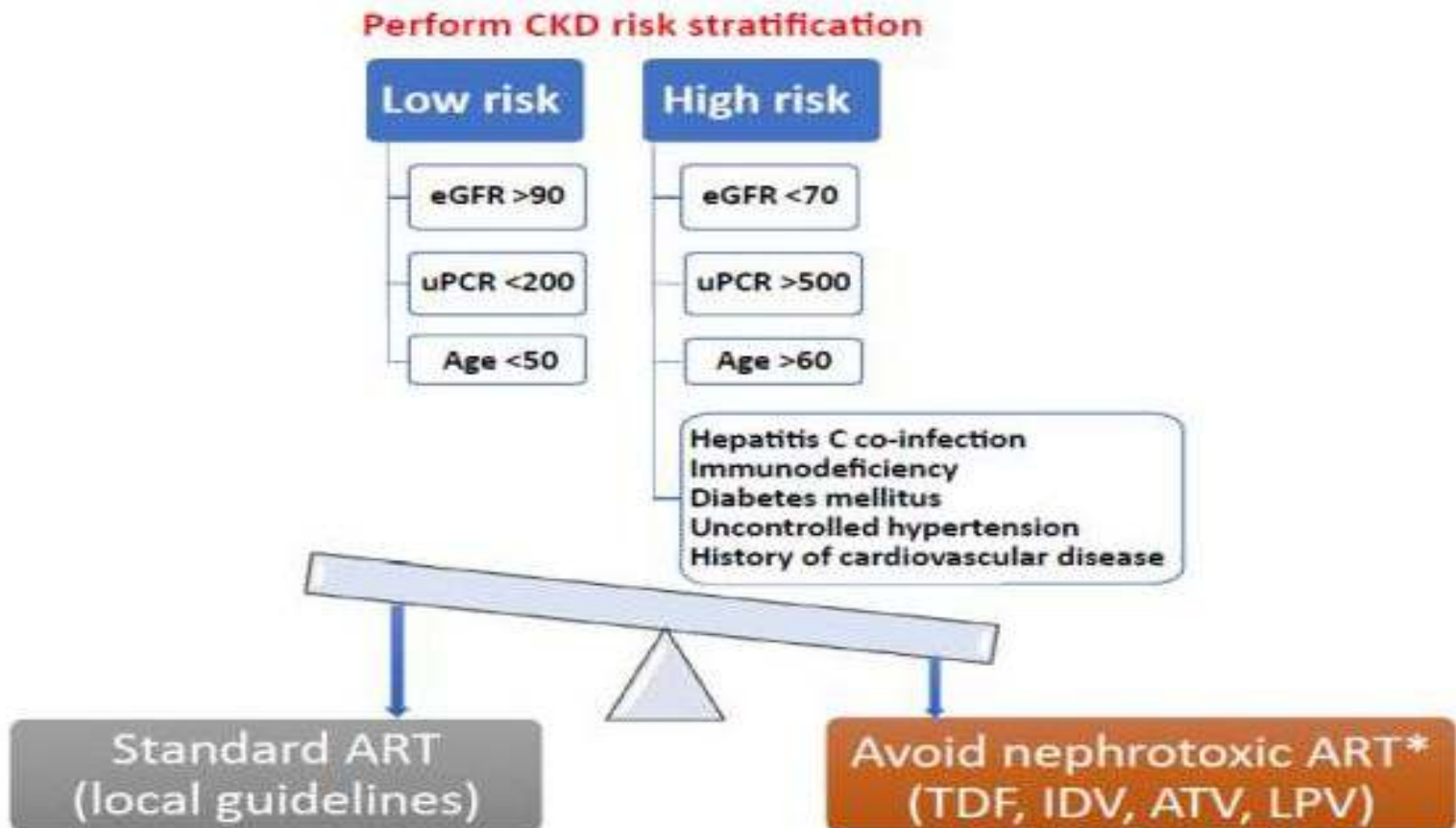
	D:A:D		Veterans Administration	
HIV maruziyeti	IVDU	2	N/A	
Hepatit C	Pozitif	1	N/A	
Yaş (yıl)	< 35	0	< 40	0
	35-70	4	40-50	2
	50-60	7	50-60	4
	> 60	10	> 60	6
eGFR (ml/dk/1.73 m ²)	60-70	6	N/A	
	70-90	0	N/A	
	> 90	-6	N/A	
Cinsiyet	Kadın	1	N/A	
CD4+ hücre sayımı (/mm ³)	Nadir > 200	-1	Şimdiki < 200	1
Hipertansiyon	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
Proteinüri	N/A		> 30 mg/dl/ (300 mg/l)	2
KBH gelişim riski (eGFR < 60 ml/dk/1,73 m² > 3ay)				
Düşük	< 0		En düşük	0
Orta	0-4			
Yüksek	≥5		Yüksek	≥9

KBH PROGNOZ SINIFLAMASI

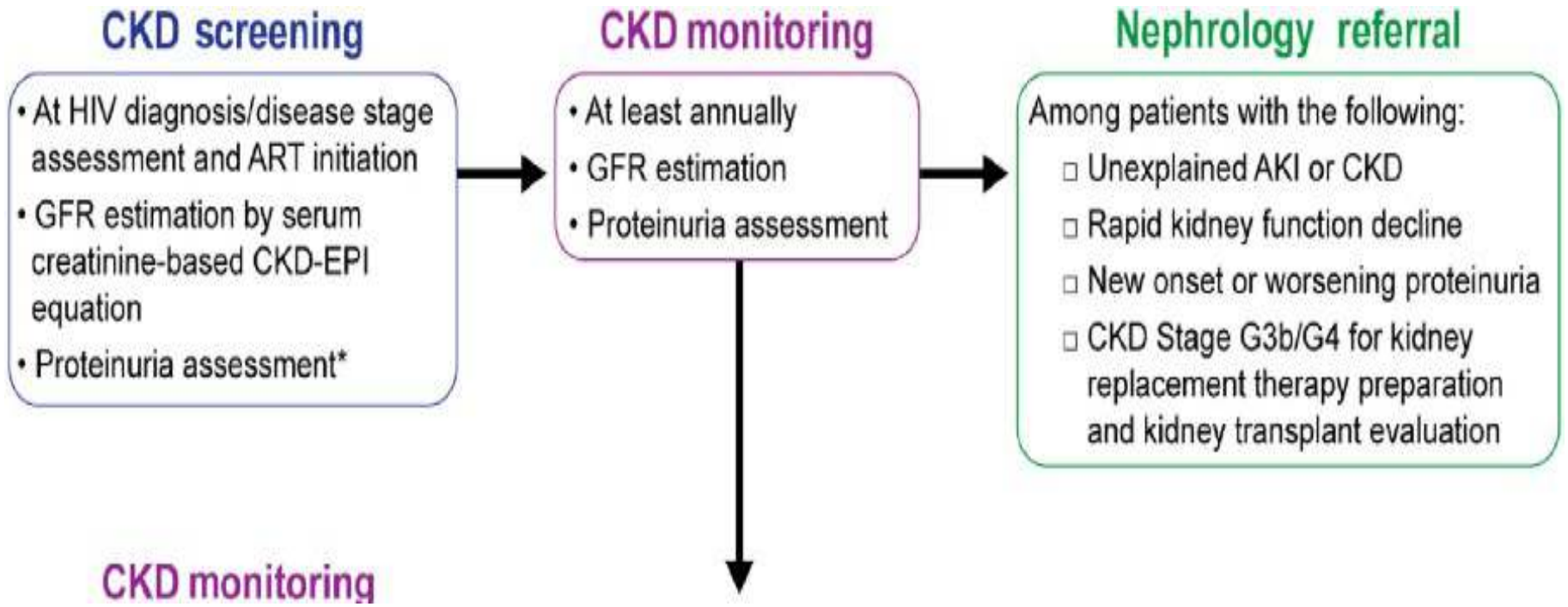
Albuminuria categories
(expressed as mg albumin per g creatinine in urine)

	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

HIV Pozitif Bireylerde KBH Tanı ve Yönetimi



TDF: Tenofovir Disproksil Fumarat; IDV: Indinavir
ATV: Atazanavir; LPV: Lopinavir



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

Kidney Disease: Definition, Diagnosis and Management

Diagnosis of kidney disease

		eGFR ⁽¹⁾			
		> 60 mL/min	> 60 mL/min, but accelerated decline of eGFR*	> 30 - ≤ 60 mL/min	≤ 30 mL/min
Proteinuria (mg/mmol) ⁽²⁾	UA/C ⁽³⁾ < 3	Regular follow-up			<ul style="list-style-type: none"> • Check risk factors for CKD and nephrotoxic medicines including ART⁽⁴⁾ • Discontinue or adjust drug dosages where appropriate⁽⁴⁾ • Perform renal ultrasound • Urgent referral to nephrologist • In PLWH with ESRD consider transplantation evaluation, see page 113
	UA/C ⁽³⁾ 3-30	<ul style="list-style-type: none"> • Check risk factors for CKD, use of nephrotoxic medicines including ART and potential artificial decline in eGFR^(5, 6) • Discontinue or adjust drug dosages where appropriate⁽⁴⁾ • 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 			
	UA/C ⁽³⁾ > 30				

* 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 başlanmasını değerlendir**
 - UP/C 15-50 mg/mmol
 - eGFR >60 ml/dk, fakat takip eden 3 yıl boyunca eGFR'de 5mL/dk düşüş veya bazal eGFR'den %25 düşüş
 - Yüksek risk ek hastalıklar (diyabet ve hipertansiyon gibi)
 - Ağırlık < 60 kg
 - Üçüncü ajan olarak PI/r kullanılması
- **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 ↓ özellikle ≤ 10 ml/dk olanlarda TAF kullanımına ait veriler sınırlı



İlerleyici Böbrek Hastalığının Önlenmesi

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 biri varsa <ol style="list-style-type: none">1. Proteinüri: dipstik ≥ 1, veya UP/C'de artış > 15 mg/mmol2. eGFR de ilerleyici azalma ve eGFR ≤ 90 ml/dk3. Fosfatüri: Hipofosfatemi4. Diyabetik olmayanlarda glukozüri	TDF	Değerlendirme: <ul style="list-style-type: none">• 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 <ul style="list-style-type: none">• 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: <ol style="list-style-type: none">1. Kristalüri2. Hematüri3. Lökositüri4. Lomber ağrı5. Akut böbrek yetersizliği	IDV ATV(DRV)	Değerlendirme: <ul style="list-style-type: none">• Kristalüri/taş hastalığı için idrar analizi• Nefrolithiasisin diğer nedenlerini ekarte et• İdrar yolları görüntülemesi (CT dahil) IDV/ATV'nin kesilmesi <ul style="list-style-type: none">• Böbrek taşı varsa• Tekrarlayan lomber ağrı +/- hematüri
İnterstisyel Nefrit: <ol style="list-style-type: none">1. eGFR'de ilerleyici azalma2. Tübüler proteinüri/hematüri3. Eozinofilüri (akut durumda)4. Lökosit silendirleri	IDV ATV	Değerlendirme <ul style="list-style-type: none">• Renal USG• Nefroloji konsültasyonu IDV/ATV'nin kesilmesi <ul style="list-style-type: none">• eGFR'de progresif düşüş ve başka bir neden yoksa
eGFR'de ilerleyici azalma (yukarıdakiler olmadan)	TDF PI/r	Tam değerlendirme <ul style="list-style-type: none">• KBH için risk faktörleri• PRT, UA/C, UP/C• Üriner USG Potansiyel nefrotoksitesi olan ARV'lerin kesilmesi <ul style="list-style-type: none">• Başka neden yokken eGFR'de ilerleyici azalma

BÖBREK FONKSİYON BOZUKLUĞUNA GÖRE ARV'LERİN DOZ AYARI

		eGFR ⁽¹⁾ (mL/min)				Haemodialysis ⁽¹⁾
		≥ 50	30-49	10-29	< 10	
NRTIs						
Individual agents						
ABC ⁽¹¹⁾		300 mg q12h or 600 mg q24h	No dose adjustment required			
FTC ^(v)		200 mg q24h		200 mg q72h	200 mg q96h	200 mg q24h ^(vi)
3TC ^(v)		300 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h ^(vi)	50-25 mg q24h ^(vi)	50-25 mg q24h ^(vi, vi)
TDF ^(vi)		300 ^(vi) mg q24h	300 ^(vi) mg q48h	Not recommended (300 ^(vi) mg q72-96h, if no alternative)	Not recommended (300 ^(vi) mg q7d, if no alternative)	300 ^(vi) mg q7d ^(vi)
TAF ^(ix, x)				25 ^(x) mg q24h		
ZDV		300 mg q12h	No dose adjustment required		100 mg q8h	100 mg q8h ^(xi)
Combinations						
ABC ⁽¹¹⁾ /3TC ^(v)		600/300 mg q24h	Use individual drugs			
ZDV/3TC		300/150 mg q12h				
ABC/3TC/ZDV		300/150/300 mg q12h				
TAF ^(ix) /FTC ^(v)		25 ^(xi) /200 mg q24h		Use individual drugs ^(vii)		25/200 mg q24 ^(xi)
TDF ^(vi) /FTC ^(v)		300 ^(vi) /200 mg q24h	300 ^(vi) /200 mg q48h	Use individual drugs		
NNRTIs						
EFV		600 mg q24h	No dose adjustment required			
ETV		200 mg q12h	No dose adjustment required			
NVP		200 mg q12h	No dose adjustment required			Additional 200 mg ^(vii)
RPV		25 mg q24h	No dose adjustment required			
TAF ^(ix) /FTC ^(v) /RPV		25 ^(xi) /200/25 mg q24h		Use individual drugs ^(vii)		25/200/25 mg q24h ^(xi)
TDF ^(vi) /FTC ^(v) /RPV		300 ^(vi) /200/25 mg q24h	Use individual drugs			
DOR		100 mg q24h	No dose adjustment required; < 10: no PK data			
TDF ^(vi) /3TC ^(v) /DOR		300 ^(vi) /300/100 mg q24h	Use individual drugs			

BÖBREK FONKSİYON BOZUKLUĞUNA GÖRE ARV'LERİN DOZ AYARI

PIs ^(xii)				
ATV/c	300/150 mg q24h Do not initiate if eGFR < 70 mL/min if used with TDF [*]	No dose adjustment required ^(xiii)		Not recommended
ATV/r	300/100 mg q24h	No dose adjustment required ^(xiii)		Not recommended
DRV/r	800/100 mg q24h 800/100 mg q12h	No dose adjustment required ^(xiii)		
DRV/c	800/150 mg q24h Do not initiate if eGFR < 70 mL/min if used with TDF [*]	No dose adjustment required ^(xiii)		Not evaluated
TAF ⁽ⁱⁱⁱ⁾ /FTC ^(vi) /DRV/c	10/200/800/150 mg q24h	Use individual drugs		
LPV/r	400/100 mg q12h	No dose adjustment required ^(xiii)		
Other ART				
RAL	1 x 400 mg tablet q12h or 2 x 800 mg tablets q24h	No dose adjustment required ^(xiii)		
DTG	50 mg q24h	No dose adjustment required ^(xiii)		
3TC ^(iv) /DTG	300/50 mg q24h	Use individual drugs		
ABC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ /3TC ^(vi) /DTG	600/300/50 mg q24h	Use individual drugs ^(vii)		
RPV/DTG	25/50 mg q24h	No dose adjustment required ^(xiii)		
TAF ⁽ⁱⁱⁱ⁾ /FTC ^(vi) /BIC	25/200/50 mg q24h	No dose adjustment required ^(xvii)	Not recommended if eGFR > 15 - < 30 mL/min or if eGFR < 15 mL/min without chronic HD as safety not established ^(viii)	No adjustment if on HD, however, use should generally be avoided and only used if potential benefits outweigh potential risks ^(viii)
TAF ⁽ⁱⁱⁱ⁾ /FTC ^(vi) /EVG/c	10/200/150/150 mg q24h	Not recommended ^(ix)		10/200/150/150 mg q24h ^(ix)
TDF ^(xvi) /FTC ^(vi) /EVG/c	300 ^(xvi) /200/150/150 mg q24h Do not initiate if eGFR < 70 mL/min	Not recommended		

Nefroloji konsültasyonu

- 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 <30mL/dk)

Nephrology referral

Among patients with the following:

- Unexplained AKI or CKD
- Rapid kidney function decline
- New onset or worsening proteinuria
- CKD Stage G3b/G4 for kidney replacement therapy preparation and kidney transplant evaluation

Renal Replasman Tedavisi (HD - PD)

- Sađkalım HIV (-) olan hastalarla benzerdir
- Hemodiyaliz ve periton diyalizinde sađkalım deđiřmemekte
- HD cihazını ayırmak gerekli değil
- Eřlik eden HBV koenfeksiyonuna dikkat edilmeli!
(O zaman HD cihazı ayrılmalı)

HIV (+) BÖBREK NAKİL ALICILARINDA SEÇİM KRİTERLERİ

- Böbrek nakli için standart kriterleri karşılması ve;
 - Nakil öncesi en az 6 ay boyunca etkin HIV baskılanmasının sağlanması
 - HIV-1 RNA saptanamayacak düzeyde
 - CD4+ hücre sayısı >200 hücre/mm³
 - Aktif fırsatçı enfeksiyon olmaması
 - Hikayesinde;
 - Progressif multifokal ensefelopati
 - Primer SSS lenfoması
 - Pulmoner aspergillus
 - Visseral Kaposi sarkomu
 - Coccidiomycosis
 - Kronik intestinal cryptosporidiosis
- olmaması
- Hepatit B ve/veya Hepatit C koenfeksiyonu olanlarda hepatolojik değerlendirme

SONUÇ OLARAK;

- HIV tanısı konan her hastada risk analizi yapılmalı
- Tedavide kullanılan ilaçların olası nefrotoksik etkileri göz önünde bulundurulmalı
- Böbrek hasarı oluşmadan doğru zamanda ilaç doz ayarı ve ilaç değişimi yapılmalı



- **Teşekkürler...**