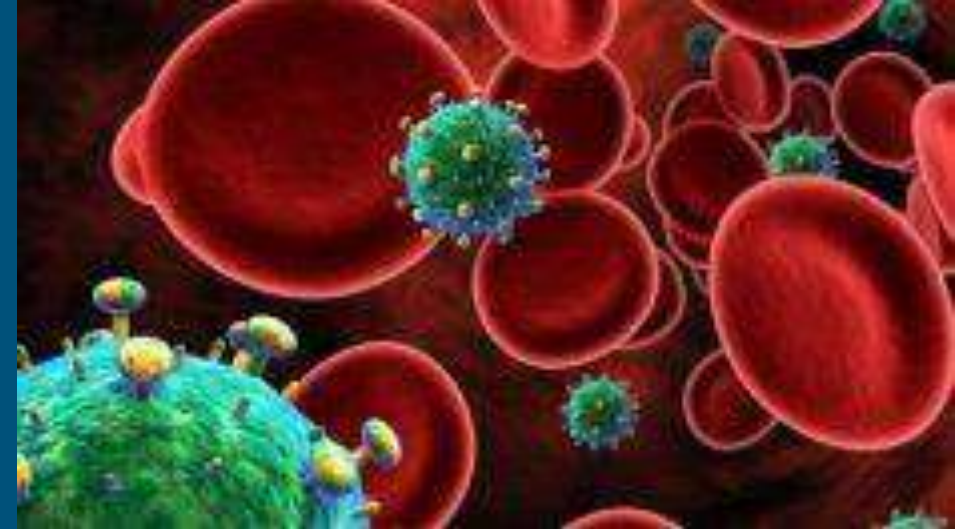
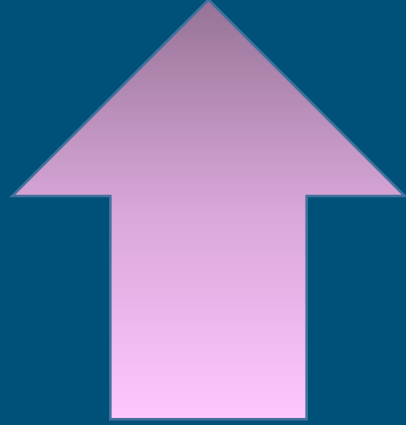


# Olgu Sunumu

Dr.Nazan Tuna  
Sakarya Üniversitesi  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi





YAŞLANMA

YAŞAM SÜRESİ

KOMORBİTELER

ERKEN TANI



Multidispliner takip

## Böbrek hastalığı HIV

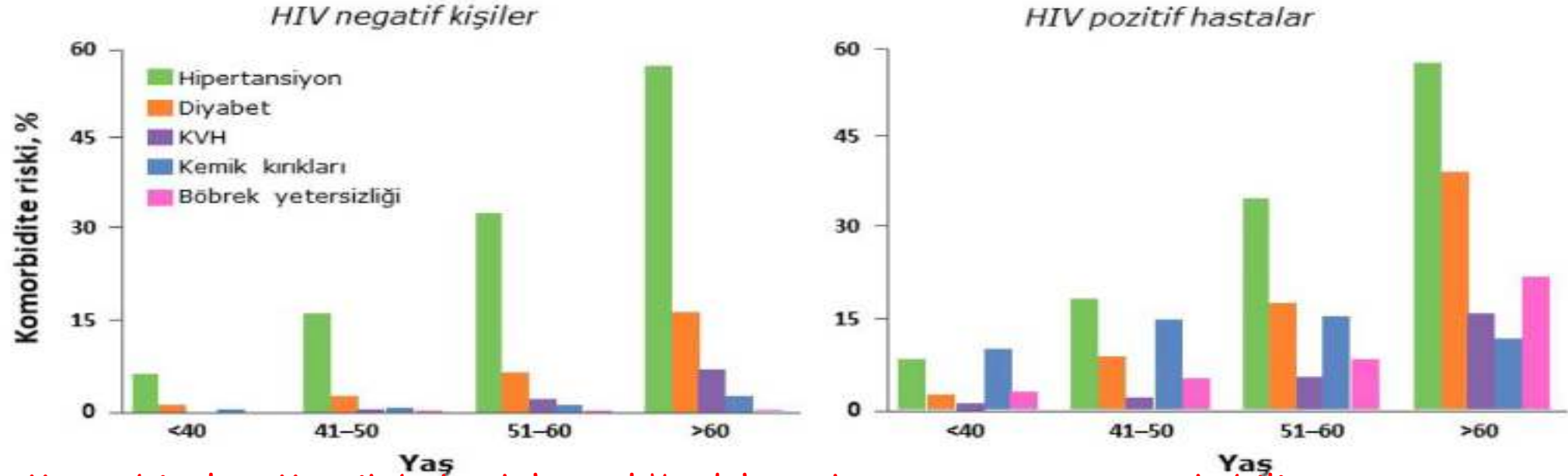
Kronik HIV enfeksiyonu viral supresyona rağmen hızlanmış yaşlanma ile ilişkili



- Yaşlılığa bağlı ileri yaşlarda görülen
- **komorbid hastalıklar daha erken ortaya çıkıyor.**
- Yaşlılığa bağlı glomeruler ve vasküler değişiklikler hızla gelişiyor.

## HIV pozitif hastalarda komorbiditeler, HIV negatif kişilere göre daha erken bir yaşta gelişebilir

2.854 kişilik HIV pozitif hasta ve 8.562 HIV negatif kişinin olduğu bir kohortta, HIV serolojisi ve yaşa göre bulaşıcı olmayan komorbiditelerin prevalansı, 2009<sup>1</sup>



Komorbiditeler Kronik böbrek hastalığı daha erken yaşta ortaya çıkabiliyor.

- HIV pozitif hastalar, HIV negatif kişilere kıyasla kardiyovasküler hastalık (KVH), kemik kırıkları ve böbrek yetmezliği gelişimine daha duyarlıdır<sup>2</sup>
- Bu komorbiditeler HIV pozitif hastalarda sıklıkla daha erken gelişirler<sup>2</sup>

## Böbrek hastalığı HIV

HIV enfekte hastalar  
Akut böbrek hastalığı  
Kronik böbrek hastalığı ile gelebilir.

# Akut böbrek hastalığı

HIV pozitif olmayanlara göre insidans 2-3 kat yüksek

- %3-18

ART döneminde geçmiş yıllara göre ABH sıklığı azalırken ciddiyeti ve diyaliz gerekliliği artmakta.

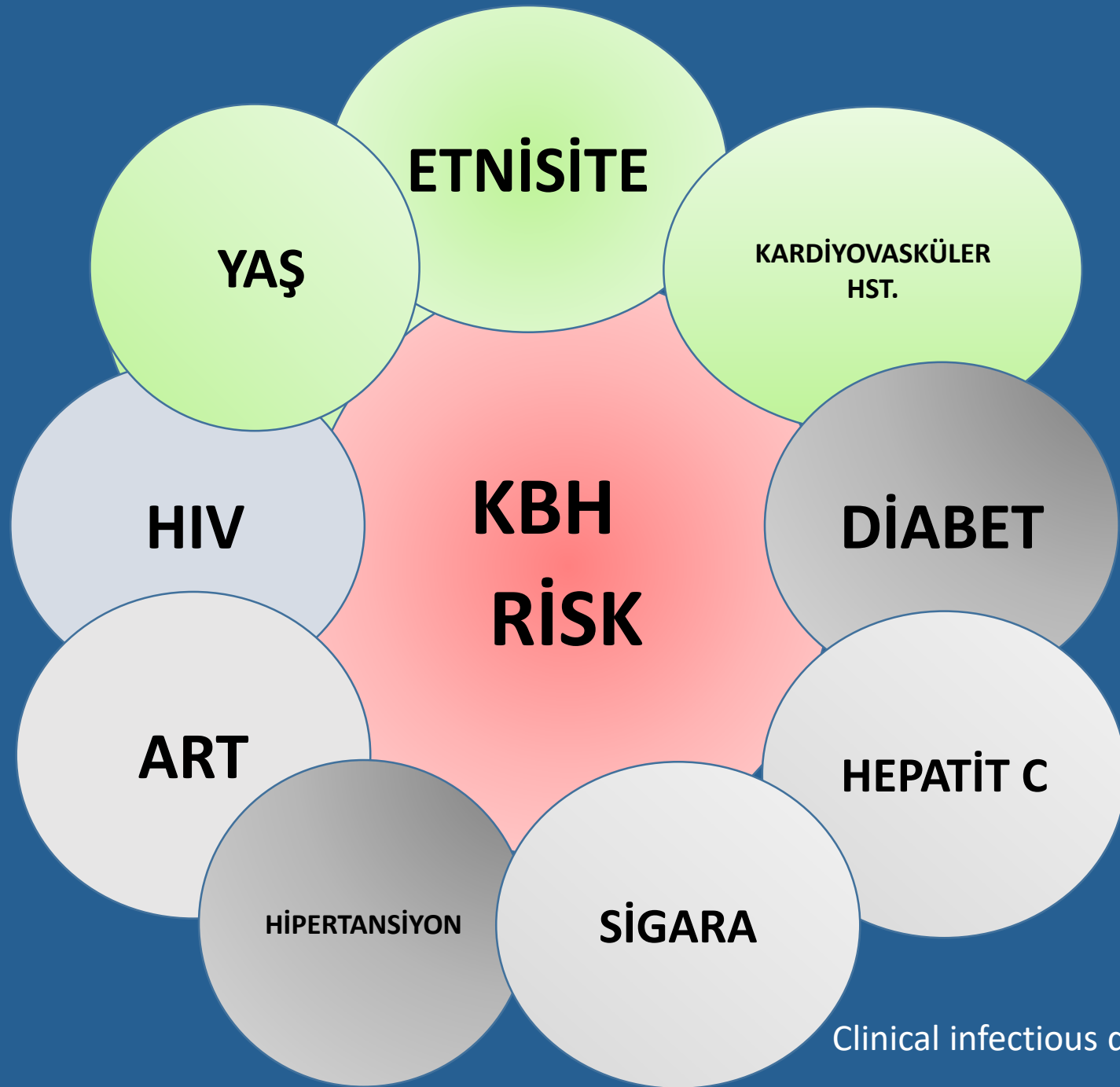
## Kronik böbrek hastalığı HIV

- HIV' li hastalarda KBH 2-5 kat yüksek
- Naif hastada %6
- %4.7 - %9.7
- Proteinüri varlığı da kriter alındığında %33

# HIV+Böbrek hastalığı kimlerde daha sıktır?

- ✓ Düşük CD4, yüksek viral yük
- ✓ İleri yaş
- ✓ IV ilaç bağımlılığı
- ✓ Altta yatan Kronik böbrek Hastalığı
- ✓ Kadın cinsiyet
- ✓ İlerlemiş HIV hastalığı





# Neden HIV' li hastalarda böbrek hastalığı fazla?

## Doğrudan HIV bağlı böbrek hasarı

HIVAN (Ciddi proteinüri, GFR'de hızlı azalma)

ART almayan

Yüksek viral yük

CD4 sayısı düşük

Afrikalı siyah ırkta

Immün kompleks hastalıkları

Trombotik mikroanjiopati

## İlaçlara bağlı böbrek hastalıkları

ART(Uzun ART süresi)

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar

Antimikrobiyal ilaçlar

# Neden HIV' li hastalarda böbrek hastalığı fazla?

## HIV'den bağımsız

Fırsatçı enfeksiyonlar

Sepsis

Prerenal azotemi

Amiloidoz

Rhabdomyoliz

Hepatit C ve B koenfeksiyonu (MPGN)

Diyabetik nefropati

Hipertansif nefropati

## Böbrek hastalığı HIV

- HIV pozitif hastalarda son yıllarda
- Hipertansif diabetik nefropati
- Ve nefrotoksisite  
böbrek hastalığı nedenlerinin
- %50'sinden fazlasından sorumlu
  
- HIVAN şüpheli vakaların %50 sinin renal biyopsi ile HIVAN olmadığı gösterilmiş.

# OLGU

8.2013

M,Ç

68 yaşında

Erkek, şöför

AntiHIV pozitif

Diabetes Mellitus (Oral antidiabetik kullanıyor)

40 yıldır sigara içiyor 1 paket /günde

AntiHCV negatif, HBsAg negatif

Damariçi ilaç kullanımı yok.

**FM:Normal**  
**TA:120/80mmHg**

**Renal USG**  
**Normal**  
**Dipstick İdrar**  
**Hematüri**  
**Proteinüri**  
**Glikozüri yok**

| <b>LAB:</b>                      | <b>8.2013</b> |
|----------------------------------|---------------|
| HIV-RNA<br>Kopya/mL              | 75000         |
| CD4                              | 350           |
| WBC                              | 9800          |
| Hb                               | 13.9          |
| Plt                              | 221.00        |
| KŞ<br>mg/dl                      | 125           |
| T.Kolesterol                     | 236           |
| Bazal Trigliserit                | 213           |
| Bazal Kreatinin                  | 1.0           |
| eGFR<br>ml/dk/1.73m <sup>2</sup> | 77            |

- Tenofovir/Emtricitabine(Truvada) 1x1 /gün +
- Efavirenz 600mg 1x1/gün (Stocrin) tedavisi (8.2013).



Framingham skoru %22.2

KVH yüksek riskli olan hastaya

2015 yılında

Rosuvastatin (Crestor) 10mg/gün başlanmıştı.



|   | 10.2013 | 6.2014    | 3.2015  | 1.2016  | 8.2016  | 05.2017 | 06.2017 |
|---|---------|-----------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <b>CD4</b>                              | 350     | 778       | 890     | 702     | 447     | 590     | 610     |
| <b>HIVRNA<br/>Kopya/MmL</b>             | 75000   | <40 kopya | Negatif | Negatif | Negatif | Negatif | Negatif |
| <b>Kreatinin<br/>mg/dl</b>              | 1.0     | 1.1       | 1.2     | 1.1     | 1.06    | 1.34    | 1.6     |
| <b>eGFR<br/>ml/dk/1.73m<sup>2</sup></b> | 77      | 68.6      |         | 68.6    | 71.8    | 54      | 43.6    |
| <b>uP/C<br/>mg/g</b>                    |         |           |         |         |         |         | 338     |
| <b>Tot.Kolesterol</b>                   | 236     | 211       | 226     | 229     |         | 201     | 158     |
| <b>LDL</b>                              | 186     | 129       | 135     |         |         | 144     | 124     |
| <b>HDL</b>                              | 37      | 35        | 32      | 39      |         | 44      |         |
| <b>Trigliserit</b>                      | 213     | 225       | 219     | 152     |         | 106     | 100     |

# Bu durumda ne yaparsınız?

1. Tedavi deęişiklięi yapmadan takip ederim
2. T/E için doz ayarlaması yaparım
3. ART değişikliği yaparım
4. Nefroloji konsültasyonu isterim



Hastanın kullandığı ART rejiminde nefrotoksik ilaç var mı?

İlaçlarda doz ayarı ve ilaç kesilmesi gerekiyormu?

Renal hastalık risk faktörleri var mı?

Akut veya kronik böbrek hastalığı ? HIV ilişkili nefropati?

Tanı için hangi testleri yapmalıyız?

# Biz ne yaptık

NRTI doz ayarlaması yapıldı  
Tenofovir/Emtricitabine dozu azaltıldı  
48 saatte bir verildi.

# KBH - ART Yönetimi

- eGFR azalma varsa
- NRTI
- Doz ayarlaması (ABC hariç)  
TDF ve diğer nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalı
- NNRTIs
- PIs,
- INSTIs - doz ayarlaması gerekli değil.

# Dose Adjustment of ARVs for Impaired Function

|                          |         | eGFR <sup>(b)</sup> (mL/min)             |                                    |   |   | Haemodialysis                                |
|--------------------------|---------|--|------------------------------------|---|---|--|
|                          |         | ≥ 50                                     | 30-49                              | 10-29   | < 10  |  |
| <b>NRTIs</b>             |         |  |                                    |   |   |  |
| <b>ABC</b>               |         | 300 mg q12h                              | No dose adjustment required        |   |   |  |
| <b>ddl<sup>(d)</sup></b> | ≥ 60 kg | 400 mg q24h                              | 200 mg q24h                        | 150 mg q24h   | 100 mg q24h   | 100 mg q24h <sup>(iv)</sup>                  |
|                          | < 60 kg | 250 mg q24h                              | 125 mg q24h                        | 100 mg q24h   | 75 mg q24h  | 75 mg q24h <sup>(iv)</sup>                   |
| <b>d4T</b>               | ≥ 60 kg | 40 mg q12h                               | 20 mg q12h                         | 20 mg q24h  | 20 mg q24h  | 20 mg q24h <sup>(iv)</sup>                   |
|                          | < 60 kg | 30 mg q12h                               | 15 mg q12h                         | 15 mg q24h  | 15 mg q24h  | 15 mg q24h <sup>(iv)</sup>                   |
| <b>FTC</b>               |         | 200 mg q24h                              | 200 mg q48h                        | 200 mg q72h   | 200 mg q96h   | 200 mg q96h <sup>(iv)</sup>                  |
| <b>3TC</b>               |         | 300 mg q24h                              | 150 mg q24h                        | 100 mg q24h <sup>(iii)</sup>  | 50-25 mg q24h <sup>(iii)</sup>  | 50-25 mg q24h <sup>(iii), (iv)</sup>         |
| <b>TAF/FTC</b>           |         | 25 <sup>(ix)</sup> /200 mg q24h          |                                    | Not recommended   |   |  |
| <b>TDF<sup>(v)</sup></b> |         | 300 <sup>(viii)</sup> mg q24h            | 300 <sup>(viii)</sup> mg q48h      | Not recommended<br>(300 <sup>(viii)</sup> mg q72-96h,<br>if no alternative) | Not recommended<br>(300 <sup>(viii)</sup> mg q7d, if<br>no alternative) | 300 <sup>(viii)</sup> mg q7d <sup>(iv)</sup> |
|                          |         |  | No dose adjustment<br>required     |   |   |  |
| <b>ZDV</b>               |         | 300 mg q12h                              | No dose adjustment<br>required     |   | 100 mg q8h  | 100 mg q8h <sup>(iv)</sup>                   |
| <b>ABC/3TC</b>           |         | 600/300 mg q24h                          | Use individual drugs               |   |   |  |
| <b>ZDV/3TC</b>           |         | 300/150 mg q12h                          |                                    |   |   |  |
| <b>ABC/3TC/ZDV</b>       |         | 300/150/300 mg<br>q12h                   |                                    |   |   |  |
| <b>TDF/FTC</b>           |         | 300 <sup>(viii)</sup> /200 mg q24h       | 300 <sup>(viii)</sup> /200 mg q48h | Use individual drugs  |   |  |
| <b>NNRTIs</b>            |         |  |                                    |   |   |  |
| <b>EFV</b>               |         | 600 mg q24h                              | No dose adjustment required        |   |   |  |
| <b>ETV</b>               |         | 200 mg q12h                              | No dose adjustment required        |   |   |  |
| <b>NVP</b>               |         | 200 mg q12h                              | No dose adjustment required        |   |   |  |
| <b>TDF/FTC/EVG/c</b>     |         | Do not initiate if<br>eGFR < 70 mL/min   | Do not use                         |   |   |  |
| <b>TAF/FTC/EVG/c</b>     |         | 10/200/150/150 mg q24h                   |                                    | Not recommended   |   |  |
| <b>TAF/FTC/RPV</b>       |         | 25/200/25 mg q24h                        |                                    | Not recommended   |   |  |
| <b>TDF/FTC/RPV</b>       |         | 300 <sup>(viii)</sup> /200/25 mg<br>q24h | Do not use                         |   |   |  |



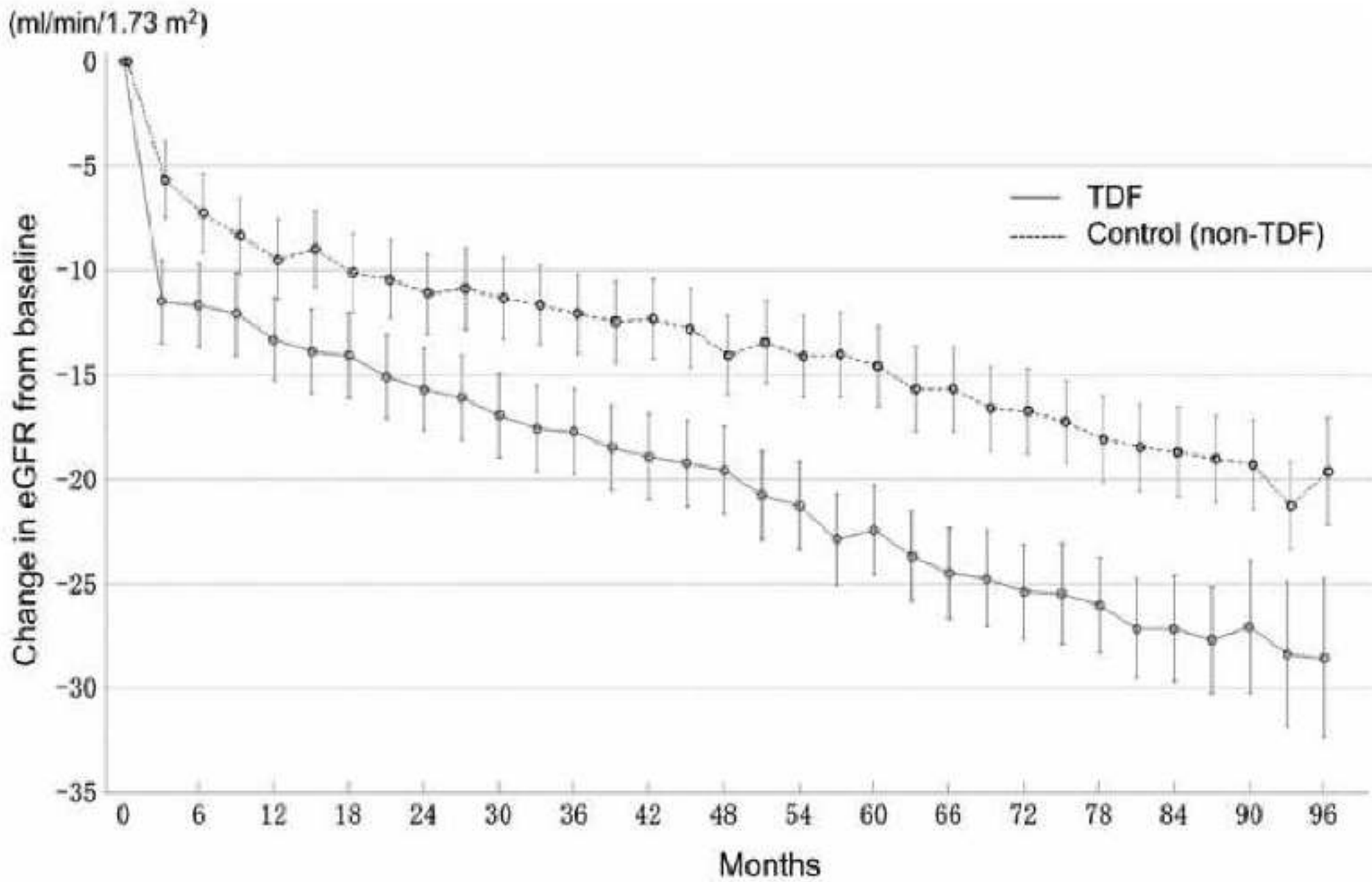
|   |   | eGFR <sup>(vi)</sup> (mL/min)               |       |       |      | Haemodialysis                            |
|---|---|---|-------|-------|------|--|
|   |   | ≥ 50  | 30-49 | 10-29 | < 10 |  |
| <b>PIs<sup>(vi)</sup></b>                                       |   |   |       |       |      |  |
| ATV/r   | 300/100 mg q24h   | No dose adjustment required <sup>(vi)</sup> |       |       |      |  |
| DRV/r   | 800/100 mg q24h<br>600/100 mg q12h  | No dose adjustment required <sup>(vi)</sup> |       |       |      |  |
| DRV/c   | 800/150 mg q24h   | No dose adjustment required <sup>(vi)</sup> |       |       |      |  |
| FPV/r   | 700/100 mg q12h   | No dose adjustment required <sup>(vi)</sup> |       |       |      |  |
| LPV/r   | 400/100 mg q12h   | No dose adjustment required <sup>(vi)</sup> |       |       |      |  |
| SQV/r   | 1000/100 mg q12h  | No dose adjustment required <sup>(vi)</sup> |       |       |      |  |
| TPV/r   | 500/200 mg q12h   | No dose adjustment required <sup>(vi)</sup> |       |       |      |  |
| <b>Other ART</b>  |   |   |       |       |      |  |
| RAL   | 400 mg q12h   | No dose adjustment required <sup>(vi)</sup> |       |       |      |  |
| DTG   | 50 mg q24h  | No dose adjustment required <sup>(vi)</sup> |       |       |      | No clinical data; PK data suggest safety |
| ABC/3TC/DTG   | 600/300/50 mg q24h  | Use individual drugs                        |       |       |      |  |
| MVC: co-administered without CYP3A4 inhibitors <sup>(vii)</sup> | 300 mg q12h   | No dose adjustment required <sup>(vi)</sup> |       |       |      |  |
| MVC: co-administered with CYP3A4 inhibitors <sup>(vii)</sup>    | If eGFR < 80 mL/min 150 mg q24h <sup>(vii)</sup> <b>except:</b> 150 mg q12h if co-administered with FPV/r |   |       |       |      |  |

## Nefrotoksite Antiretroviral İlaçlar

ART ilişkili Akut Böbrek Hastalığı tedavinin ilk yılında,

- özellikle ilk 3 ayda daha sık (10 kat)
- İleri evre ve ciddi KBH nadir.
- ART ile Kronik böbrek hastalığı yavaş progresyon gösterir.





## Sıklıkla Kronik Böbrek Hastalığı ile ilişkili olan ilaçlar;

- İndinavir
- Atazanavir
- Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)
- Lopinavir/ritonavir

# Tenofovir(TDF)

- ✓ Proksimal tübuler hasar (%22-81)
- ✓ Akut böbrek hasarı (%0.7-10)  
Kronik tübulointerstisyel nefrit
- ✓ Kronik böbrek hastalığı(Kümülatif etki özellikle PI leri ile birlikte kullanıldığında)

# Tenofovir(TDF)

- Tenofovir aktif olarak tübüler sekresyonla atılır.
- Efflux transporterların disfonksiyonu sonucu proksimal tübüler hücrelerde ilaç birikimi sonucu mitokondrial hasar gelişir.
  - Nefrojenik Diabetes insipidus
  - Fankoni sendromuna
  - Akut tubuler nekroz

# Tenofovir(TDF)

Tübuler proteinüri

- Hiperfosfatüri, hipofosfatemi
- Normoglisemik glikozüri

Hipokalemi

- Metabolik asidoz

## Tenofovir(TDF) toxisite risk faktörleri

İleri yaş

Obesite

Düşük CD4 sayısı

Birlikte kullanılan diğer ilaçlar(örn;PI )

Kronik böbrek hastalığı

Diabetes mellitus

## Antiretroviral Tedavi Nefrotoksite Risk Faktörleri

Yüksek viral yük

CD4<200 hücre/mm<sup>3</sup>

Varolan böbrek hastalığı

KontROLSÜZ HIV enfeksiyonu

İleri yaş

Kadın cinsiyet

ART tedavi süresi

Nefrotoksik diğer ilaçların birlikte kullanılıyor olması

Afrika kökeni APOL1 varyantlar

Hepatit C koenfeksiyonu

## Nefrotoksite Antiretroviral İlaçlar

Proteaz inhibitörü **indinavir ve atazanavir**

Alkali idrarda çözünmez ve kristalüriyi indükler ve **kristal nefropatisine neden olabilir.**

- Kristal nefropatisi renal biyopsi ile doğrulanmalıdır.
- ART değiştirilmelidir.



## Nefrotoksite Antiretroviral İlaçlar

Atazanavir(ATV)

GFR'de azalma

Nefrolitiazis

Proximal tübuler hasar

İnterstisyel nefrit

ABH

Raltegravir ile kombine edildiğinde daha fazla GFR'yi azaltır.

## Nefrotoksite Antiretroviral İlaçlar

### Kobistat

- Güçlü bir cytochrome P450 3A (CYP3A) inhibitörü
- Glomeruler filtrasyondan ziyade kreatinin tübüler sekresyonu azaltarak kreatinini arttırır.
- •ELV/c/TDF/FTC
- Hesaplanmış CrCl <70 mL/dk ise önerilmez
- CrCl <50 mL/dk ise kesilmelidir

## Nefrotoksite Antiretroviral İlaçlar

### Rilpivirine

başlandıktan sonra 2-4 hafta içinde kreatininde hafif yükselme

Giriş inhibitörleri, **Maraviroc** renal yan etki rapor edilmemiş.

**İlaç etkileşimlerine de dikkat!!!**

## Nefrotoksite Antiretroviral İlaçlar






- İntegröz inhibitörleri
- Kreatinin proksimal tübüler sekresyonunu inhibe eder.
- Serum kreatinin düzeyini yükseltirler.
- Ancak bu ilaçlara bağı kreatinin düzeyindeki artış %15-30' dan daha yüksek değildir.

# Yeni ARV ilaçları & Böbrek

| ARV drug                       | Renal effect  |
|--------------------------------|---|
| Raltegravir                    | Inhibition of tubular secretion of serum creatinine by organic cation transporters<br>Rhabdomyolysis<br>Possible reduction in true GFR  |
| Elvitegravir                   | None reported   |
| Dolutegravir                   | Inhibition of tubular secretion of serum creatinine by organic cation transporters  |
| Cobicistat                     | Inhibition of tubular secretion of serum creatinine by MATE 1<br>Increase in serum concentration of TDF with potential risk for enhancement of TDF tubular toxicity if co-administered (not proven) |
| Tenofovir alafenamide fumarate | No renal toxicity reported  |
| Atazanavir                     | Renal stones<br>Acute tubular injury (interstitial nephritis)   |

# Antiretroviral nefrotoksisite

- **ABH:** indinavir, atazanavir, didanosine, ritonavir, saquinavir, tenofovir, abacavir
- **KBH:** abacavir, atazanavir, lopinavir, tenofovir
- **Akut interstisyel nefrit:** Abacavir, atazanavir, indinavir
- **Fanconi send.:** Tenofovir, didanosine, abacavir
- **Renal tübüler asidoz:** Lamivudine, stavudine
- **ART dışı diğerleri** (Trimetoprim/SMX, pentamidin, asiklovir, foscarnet, cidofovir)

|                 | 10.2013 | 6.2014  | 3.2015  | 1.2016    | 8.2016 | 5.2017  | 6.2017   | 9.2017   |
|-----------------|---------|---------|---------|-----------|--------|---------|--|--|
| CD4             | 350     | 778     | 890     | 702       | 781    | 700     | 447  | 500  |
| HIVRNA kopya    | 75000   | Negatif | Negatif | <40 kopya |        | Negatif | Negatif  | Negatif  |
| Kreatinin mg/dl | 1.0     | 1.1     | 1.4     | 1.0       | 1.06   | 1.34    | 1.6  | 1.87  |
| eGFR            | 77      | 68.6    | 51.3    | 77        | 71.8   | 54      | 43.6  | 37.8  |
| uP/C mg/g       |         |         |         |           |        |         | 338   | 519   |
| Tot.Kolesterol  | 236     | 211     | 226     | 229       | 200    |         | 158  | 201  |
| LDL             | 186     | 129     | 135     |           | 130    |         | 124  | 144  |
| HDL             | 37      | 35      | 32      | 39        | 35     |         |  | 44   |
| Trigliserit     | 213     | 225     | 219     | 152       | 167    |         | 100  | 106  |

09.2017

eGFR:37.8 ↓

Serum bikarbonat : 16 mmol/L ↓

İdrar Albümin/Protein < 0.4

Spot idrarda protein:369 mg/g ↑

İdrar protein/Kreatinin: 519 ↑

Dipstick idrarda

Protein :Eser

Glikozüri+++ (Kan glikozu:130 mg/dl )



# Bu durumda ART deęişiklięi önerirmisiniz?

1. Hayır önermem takip ederim
2. Nefroloji konsültasyonu isterim
3. ART değişikliği yaparım
4. ART nefrotoksik ilaç doz ayarlaması yaparım



# Biz ne yaptık

ART değişimi yaptık.

# KBH - ART Yönetimi

TDF alan hastada GFR azalması  $>25\%$  ve  $<60$  mL/dk  
(özellikle proximal tübül disfonksiyonu kanıtı varsa)

## Alternatif ART

Diğer nefrotoksik ilaçlardan (örn: nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar) kaçınılmalıdır.

## Nefrotoksite Antiretroviral İlaçlar

ART Tenofovir(TDF) ve ritonavir bazlı proteaz inhibitörleri içeriyor olması hastalığın KRH progresyonu ile ilişkilidir.

# Tedavi

- Nefrotoksik ajan ortadan kaldırılmalı
- TA ve DM kontrol altında olmalı
- KVH risk faktörleri ve dislipidemi kontrolü

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

# The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) model

AIDS hastalarında Böbrek Hastalıkları riskini araştıran skorlama

- Yaş
- Cinsiyet
- Köken
- HIV/HCV koenfeksiyonu
- eGFR
- CD4 düzeyi
- IV ilaç yoluyla HIV bulaşı

## Anti-HIV İlaçların Risklerine İlişkin (D:A:D) Skoru

chip  
Health Information for Professionals

Home - Search - Publications & Presentations - Teaching and Courses - WHO - Tools & Standards - WHO - Collaborators - PCKMEE

Home - Search - Publications & Presentations - Teaching and Courses - WHO - Tools & Standards - WHO - Collaborators - PCKMEE

### Risk Assessment Tool System (RATS)

Welcome to the Risk Assessment Tool System (RATS). Please select the adverse events from the list below.

| General   | Cardiovascular  | Kidney  |
|---|---|---|
| <input type="radio"/> Fosfatazemia/Small risk score             | <input type="radio"/> DAD (E) CD 5 year risk score              | <input type="radio"/> Estimated glomerular filtration rate        |
| <input type="radio"/> DAD (F) CD 5 year risk score              | <input type="radio"/> DAD (F) CD 5 year risk score              | <input type="radio"/> DAD Short chronic kidney disease risk score |
| <input type="radio"/> Fosfatazemia DAD 5 and 10 year risk score | <input type="radio"/> Fosfatazemia DAD 5 and 10 year risk score | <input type="radio"/> DAD Full chronic kidney disease risk score  |
| <input type="radio"/> DAD M number added to list                | <input type="radio"/> DAD M number added to list                | <input type="radio"/> DAD M number added to list                  |

<http://hivpv.org/>

<http://www.chip.dk/Tools>

# D:A:D Skoru

## D:A:D Short chronic kidney disease risk score

Short chronic kidney disease result: 7.82%

If the individual is started on any of the following ARVs it will affect the risk as indicated.

- Tenofovir disoproxil fumarate
- Atazanavir with ritonavir
- Atazanavir without ritonavir
- Lopinavir with ritonavir
- Any other ritonavir boosted protease inhibitor

The short chronic kidney disease algorithm calculates the possibility of an individual developing CKD within the next five years. The short version of this algorithm disregards smoking status, hypertension, diabetes, and prior CVD. Required information: Age, gender, GFR, IDU as HIV-risk group, HCV, & nadir CD4.

If this is selected in combination with the estimated glomerular filtration rate algorithm, it will be used to calculate the GFR needed by this algorithm.

2015 Mar - Mocroft A et al.

**Abstract**



# Hangi durumda Nefroloğa Danışılmalı?

- Nefrotoksik ilacın uzaklaştırılmasına rağmen
- 
- GFR'de ciddi (>%25) azalma ve GFR <60 mL/dk
- Albuminüri >300 mg/gün
- İleri Kronik böbrek hastalığı yönetimi (GFR <30mL/dk)
- Albuminüri, proteinüri veya yüksek kan basıncı ile beraber hematüri

# Hangi ART rejimini önerirsiniz?

1. Abakavir+Lamivudine+Dolutegravir

2. Darunavir + Raltegravir

3. Lopinavir/Ritonavir + Efavirenz

4. TAF(Tenofovir adefenamid)+ Elvitegravir/Cobistat



# Biz ne yaptık

Darunavir(Prezista) 600mg 2x1 +  
Raltegravir(Isentress) 400mg 2x1 başladık(3.08.2017)

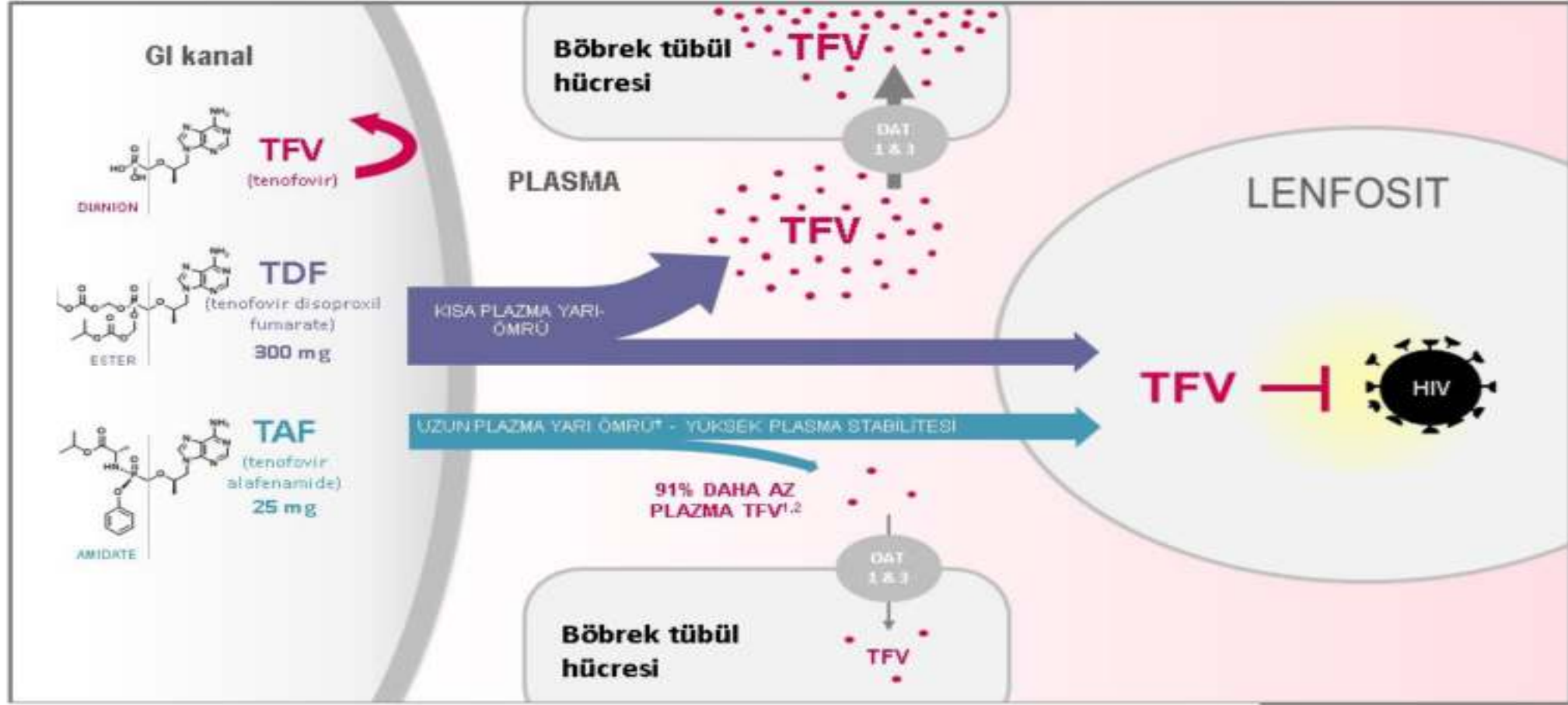


Orta veya ciddi azalmış böbrek fonksiyonlarında  
(eGFR 30-59 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) ART Seçimi

\*Tenofovir alafenamid/emtrisitabin/elvitegravir/kobistat

## TAF – Tenofovir'in yeni ön-ilacı

Neden TAF'lı rejim öneriliyor?



OAT, organic anion transporter; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; TFV, tenofovir.

1. Sax P, et al. JAIDS 2014; 67:52-58
2. Sax P, et al. Lancet 2015; 383:2606-15

Tenofovir(TDF) emilince plazmada kısa süreli yüksek konsantrasyondadır.

- Organik anyon transport molekülleri ile böbrek tübul hücreleri içine girer ve birikir.

## TAF(Tenofovir adefenamid)

Plazmada TDF'ye göre %90 daha az konsantrasyondadır.

Fakat plazma yarı ömrü daha uzun

10 misli az dozda hedef hücrede etkinlik aynı  
TDF e göre daha yüksek oranda hedef hücre içinde  
birikir.

## TAF(Tenofovir adefenamid)

TAF daha az nefrotoksik etkisi vardır

TDF gibi proksimal tubul hücrelerinde akümüle olmaz.

TAF organik anyon transporter 1 ve 3'ün substratı değildir birikmez.

Ciddi azalmış böbrek fonksiyonlarında  
(eGFR <30 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) ART Seçimi

En iyi rejim ???

GFR<30ml/dk

Tenofovir adefenamid (TAF ve TDF)  
kullanılamaz !!!



## Ciddi azalmış böbrek fonksiyonlarında (eGFR <30 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) ART Seçimi

Abacavir+lamivudin+dolutegravir

- HLA B\*5701,  
KVH dikkate alınmalı (ABC kullanılamaz)
- <GFR 50 lamivudin doz ayarı gerekli

## Ciddi azalmış böbrek fonksiyonlarında (eGFR <30 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) ART Seçimi

### Alternatif rejimler

rPIs + INSTIs veya

rPIs + lamivudin

(r/darunavir+raltegravir)

yüksek viral yük ve düşük CD4'lü hastalarda daha az etkili

(PIs - ciddi ilaç etkileşimleri ve istenmeyen lipid profiline dikkat edilmeli !!!)

- Tanı
- Akut mu ? Kronik mi?
- Prerenal , parankimal , obstrüktif ?  
HIV ilişkili nefropati mi ?
- Hangi testleri isteyelim

# Renal fonksiyon bozukluklarına tanısal yaklaşım

- **Anamnezde** mevcut hastalıklar,
- Aile öyküsü
- ART harici ilaçlar
  
- FM'de
- **TA mutlaka ölçün**
- BMI Obesite var mı?

# Tanıda hangi testleri isteyelim

➤ eGFR (Bazal ve yılda en az iki kez)

Proteinüri, Albüminüri



➤ İdrarda protein/kreatinin oranı (UP/C)

➤ İdrar sedimenti (hematüri, lökositüri, silendüri)

➤ Renal USG

# Kronik böbrek hastalığı Tanım

- >3 aydan daha uzun süre ile böbrekte varolan
- fonksiyonel ve /veya yapısal bozukluklardır ve bunların sağlık üzerine etkileridir.
- Böbrek hasar göstergeleri olmasa bile,
- 3 aydan uzun süre  $GFR < 60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$
- Daha önce KBH bilinmiyorsa test 2 hafta sonra tekrarlanmalıdır.

## Akut böbrek hastalığı Tanım

Kreatinin düzeyinde daha büyük artışlar varsa hastalar ABY açısından değerlendirilmelidir.

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

# eGFR'yi nasıl hesaplayalım?

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



eGFR düzeyini hangi formülle hesaplayalım

## CKD-EPI Equations for Glomerular Filtration Rate (GFR) ☆

Estimates GFR based on serum creatinine, serum cystatin C, or both.

|                  |  |  |  |
|------------------|--|--|--|
| Equation         | <input type="radio"/> CKD-EPI Creatinine       | <input type="radio"/> CKD-EPI Cystatin C | <input checked="" type="radio"/> CKD-EPI Creatinine-Cystatin C |
| Gender           | <input type="radio"/> Female                   | <input type="radio"/> Male               |  |
| Age              | <input type="text"/>                           | years                                    |  |
| Race             | <input type="radio"/> Black                    | <input type="radio"/> Non-black          |  |
| Serum creatinine | <input type="text" value="Norm: 0,7 - 1,3"/>   | mg/dL ↔                                  |  |
| Serum cystatin C | <input type="text" value="Norm: 0,51 - 0,98"/> | mg/L                                     |  |

**Result:**

Please fill out required fields.

YAŞ

CİNSİYET

IRK

SERUM  
KREATİNİN

SERUM  
CYSTATİN C

Rehberlerin önerisi

Cystatin C seviye baz alınarak hesaplanan eGFR düzeyi

- kas kaybına bağlı GFR yükselişini kreatinin bazlı GFR tahmininden daha doğru yansıtır.

Cystatin C seviyeleri inflamasyonda da yükseleceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

- 24 saatlik idrarda CrCl?? eGFR'ye üstünlüğü yok
- Ancak, belirli durumlarda yapılabilir (Uç kilolar, ciddi kas anormallikleri)

# Proteinüri, Albüminüri

- Böbrek hasarını en iyi gösteren parametreler

\*\*\*İdrarda protein konsantrasyonundaki küçük artışlar sıklıkla

serum kreatininindeki artıştan ve GFR azalmasından öncedir.

- Son evre böbrek hastalığına progresyonda
- GFR'ye kıyasla daha iyi bir gösterge

# Proteinüri Albüminüri

## Proteinüri

Hem albümin hem de düşük molekül ağırlıklı proteinleri kapsar.

## İdrarda düşük molekül ağırlıklı proteinlerin artışı

$\beta$ -2 mikroglobulin  
Retinol bağlayıcı protein  
Immunoglobülin light chains



Proksimal tübuler hasarı

Albuminüri



Glomeruler hasarı gösterir.

Klinik olarak en yararlı ölçüm



Albümin veya protein konsantrasyonlarının (mg)  
kreatinin konsantrasyonuna (g) oranı  
(uACR, uPCR)

$UP/C > UA/C$  ise tübüler proteinüri.

DM ve HT hastasında ve  
HIV ilişkili renal hastalıkların taramasında  
UA/C oranı kullanılır  
Glomeruler hastalığı gösterir

İlaçların indüklediği tübüler nefrotoksiteyi takipte  
UP/C oranı  
Tübüler hastalık tanısı için önerilmektedir.

**Table 3. Classification of Albuminuria and Proteinuria**

| 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.

# İdrarda Albumin/Protein oranı (UA/P)

>0.4 ise glomerüler proteinüri (GN, HT, DM)

• < 0.4 ise tübüler proteinüri

tübüler reabsorbsiyon 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%.



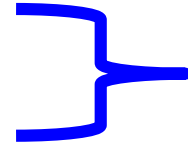
# Proksimal Tübüler Disfonksiyon Göstergeleri

eGFR ↓  
UP /C ↑  
Hipofosfatemî  
Normoglisemik glukozüri

Tübüler hasar  
şüphelenmeli

# Proksimal Tübüler Disfonksiyon Göstergeleri

Normal fosfat ve ürik asit atılımı (<20%)



Tübülün hasarlı olmadığını gösterir

Yüksek FEP (>20%) çok spesifik değildir, primer veya sekonder hiperparatiroidizmden etkilenir.

# Proksimal Tübüler Disfonksiyon Göstergeleri

- GFR de progressif azalma
- Yüksek UP/C
- Tübüler proteinüri
- Retinol bağlayan protein
- Alfa1 ve B2 mikroglobulinüri
- İdrar cystatin C
- Aminoasidüri
- Hipokalemi
- Renal tübüler asidoz
- Hipofosfatemi  
hipoürikasidemi

Normal kan şekeri ile birlikte glikozüri

Serum bikorbonat seviyesinde azalma  $< 21$  mmol/L

Fraksiyonel fosfat atılımı  $> \%20$   
( $n < \%10$ )

Fraksiyonel ürik asit atılımı  
 $> \%20$  ( $n < \%15$ )

İdrar albümin /protein oranı  $< 0.4$

# Proksimal Tübüler Disfonksiyon Göstergeleri

> 0.2 Fraksiyonel fosfat ekskresyonu:

Spot idrarda idrar fosfat/serum fosfat/idrar kreatinini/Serum kreatinini

> 0.1 Fraksiyonel ürik asit ekskresyonu(FEUAricAcid):

Spot idrarda İdrar ürikasit/serum ürik asit/İdrar kreatinini/serum kreatini

# Hangi idrar testi ile proteinüri araştırırsınız?

- 1.idrar strip testi ile proteinüri
- 2. 24saatlik idrarda proteinüri
- 3.Spot idrarda proteinüri



Random idrar örneđi (tercihen sabah ilk idrar örneđi)  
24 saatliđe yakın sonuç verir.

Nefrotik sınırdaki proteinüri (>3g/gün) varsa 24 saatlik idrar örneği önerilir.

# İdrar test stripi

Semikantitatif

Esas olarak albuminüriyi belirler

(düşük-molekül-ağırlıklı proteinleri belirlemez)!!!

- HIV enfekte hastalarda renal hastalığın tanısında dipstik idrar testlerinin duyarlılığı kantitatif idrar protein ölçümüne göre düşüktür.

Scott D. Cohen, M.D., M.P.H., Jeffrey B. Kopp, M.D., and Paul L. Kimmel, M.D. Kidney Diseases Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* 377:24 nejm.org December 14, 2017

# SONUÇ

- HIV pozitiflerde ABH, KBH insidansı 2-3 kat yüksek
- ART alan HIV hastalarında özellikle ABH ilk 3 ayda 10 kat daha fazla önemli mortalite nedeni
- Sıklıkla KBH ile ilişkili olan ilaçlar İndinavir, Atazanavir,
- Tenofovir disoproksil fumarate (TDF), Lopinavir/ritonavir
- eGFR<30ml/dk Tenofovir adefenamid (TAF ve TDF) kullanılamaz.



## SONUÇ

İlaçların indüklediği tübüler nefrotoksiteyi takipte U/C oranı tübüler hastalık tanısı için önerilmektedir.

İdrarda Albumin/Protein oranı glomerüler proteinüriden tübüler proteinüriyi ayırmada önemli

# TEŞEKKÜRLER







अनन्य सेवा निधि  
Ganga Seva Nid

www.hotelgrapevine.in