

Richtlijn voor onderzoek en behandeling van patiënten met HIV en nierziekten

2016

INITIATIEF

Richtlijncommissie van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor HIV Behandelaren, Mw dr. E.H. Gisolf, internist-infectioloog
Hiv Vereniging Nederland, hr. P. Smit

De richtlijn is becommentarieerd door de Nierpatiënten Vereniging Nederland (NVN),
de NVN heeft ingestemd met de inhoud

FINANCIERING

Nederlandse Federatie voor Nefrologie

Namens de Richtlijncommissie verantwoordelijk voor de richtlijn:

drs. Y. Verhoeven, y.verhoeven-3@umcutrecht.nl

dr. B.C. van Jaarsveld, b.jaarsveld@vumc.nl

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk toepasbaar is. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, van een richtlijn moet worden afgeweken.

Samenvatting voor de praktijk

Aanbeveling 1:

Elke pre-dialysepatiënt dient tenminste éénmaal gescreend te worden op de aanwezigheid van HIV-antistoffen (Niveau 4).

Aanbeveling 2:

Geadviseerd wordt om elke chronische hemodialyse- en peritoneale-dialysepatiënt jaarlijks te screenen op HIV-antistoffen, of als behandelend arts per individu te besluiten of een HIV-test jaarlijks geïndiceerd is (Niveau 4).

Aanbeveling 3:

Indien er bij een patiënt met een nierfunctiestoornis aanleiding is om een nierbiopt te verrichten (bv. acute nierinsufficiëntie met actief sediment, chronische nierinsufficiëntie met hematurie en/of proteïnurie) dient men laagdrempelig te screenen op HIV-antistoffen (Niveau 4).

Aanbeveling 4:

Bij een patiënt met HIV-antistoffen dient een nierbiopt sterk te worden overwogen bij de volgende problemen:

- (onverklaarde, bv. niet aan HIV-medicatie toe te schrijven) acute verslechtering van nierfunctie;
- chronische nierinsufficiëntie en/of proteïnurie (albumine/creatinine ratio >70 mg/mmol of eiwit/creatinine ratio >100 mg/mmol of eiwitexcretie >1 gram /24 uur);
- onbegrepen chronische nierinsufficiëntie en/of hematurie (Niveau 3).

Aanbeveling 5:

Behandeling met cART wordt sterk aanbevolen bij elke patiënt met HIV en voorgeschreven door de internist-infectioloog, ongeacht het aantal CD4-cellen (1) (Niveau 2).

Aanbeveling 6:

Behandeling met cART wordt dus ook sterk aanbevolen bij patiënten met ESRD en HIV, zeker indien zij geschikte kandidaten zijn voor een niertransplantatie, ongeacht het aantal CD4-cellen (Niveau 3).

Aanbeveling 7:

Aangeraden wordt om bij patiënten met HIV en CNS stadia G3-G5 geen nefrotoxische antiretrovirale medicatie te gebruiken (Niveau 3).

Aanbeveling 8:

Aangeraden wordt om bij patiënten met HIV en verminderde nierfunctie de dosis van cART aan te passen aan de mate van nierfunctie-verslechtering en rekening te houden met een mogelijke over- of onderschatting van de nierfunctie indien men een formule gebruikt die op creatinine gebaseerd is (Niveau 3).

Aanbeveling 9:

Aangeraden wordt om bij patiënten met HIV die behandeld worden met tenofovir ten minste twee keer per jaar onderzoek te doen naar proximale tubulaire disfunctie. Bij behandeling met proteaseremmers, zoals indinavir en atazanavir, dient men bedacht te zijn op niersteenvorming en interstitiële nefritis (Niveau 4).

Aanbeveling 10:

De dosering cART dient aangepast te worden bij patiënten die behandeld worden met hemodialyse of peritoneale dialyse. Hierbij kiest men de dosering die geadviseerd wordt bij eGFR < 10 ml/min/1,73 m², en dienen indien mogelijk bloedspiegels gemeten te worden om adequate behandeling te waarborgen (Niveau 3).

Aanbeveling 11:

Een dialysemachine waarmee een patiënt met HIV is behandeld en die technisch onderhoud moet ondergaan, moet zowel voor als na het onderhoud in- en uitwendig worden gedesinfecteerd d.m.v. hitte, citroenzuur of waterstofperazijnzuur (Niveau 4).

Aanbeveling 12:

HIV-positieve patiënten kunnen hemodialyse ondergaan op de dialyzezaal, waarbij een afzonderlijke dialysemachine niet noodzakelijk is (Niveau 4).

Aanbeveling 13:

De uitloopvloeistof bij peritoneale dialyse dient als besmet materiaal beschouwd te worden. De uitloopvloeistof dient dus via het toilet afgevoerd te worden (Niveau 4).

Aanbeveling 14:

Bij elke HIV-positieve patiënt met eindstadium nierfalen, die zonder HIV in aanmerking zou komen voor een niertransplantatie, met een gemiddelde levensverwachting van > 5 jaar, moet een niertransplantatie worden overwogen (Niveau 3).

Aanbeveling 15:

Een patiënt met HIV die een niertransplantatie ondergaat, dient vooraf gevaccineerd te worden tegen diverse bacteriële en virale micro-organismen op dezelfde wijze als geldt voor andere niertransplantatie-patiënten (hepatitis B) (Niveau 4).

Aanbeveling 16:

Bij een patiënt met HIV die een niertransplantatie ondergaat, dient rekening gehouden te worden met belangrijke geneesmiddelinteractie tussen de cART en de immunosuppressiva. Spiegelcontrole van ten minste de immunosuppressiva vooraf aan de niertransplantatie wordt aangeraden. Men dient met de HIV behandelaar te overleggen of het nodig en mogelijk is de cART aan te passen naar een combinatie die geen interactie aangaat met de gebruikelijke immunosuppressiva (m.n. calcineurineremmers en mTOR-remmers) (Niveau 3).

Inhoudsopgave

	pag.
Hoofdstuk 1. Inleiding	5
Hoofdstuk 2. Bij welke patiënten is onderzoek op HIV nodig en in welke frequentie?	9
Hoofdstuk 3. Wanneer is bij iemand met HIV-antistoffen een nierbiopt geïndiceerd?	11
Hoofdstuk 4. Wat is het klinisch beeld, de pathogenese en het histopathologisch beeld van de verschillende nierziekten die met HIV geassocieerd zijn?	12
Hoofdstuk 5. Wat is de prognose van nierziekten die met HIV geassocieerd zijn na behandeling met cART?	13
Hoofdstuk 6. Wanneer moet cART worden gestart bij patiënten met CNS en hoe moet cART worden gedoseerd bij verschillende stadia van nierinsufficiëntie?	14
Hoofdstuk 7. Welke nefrotoxische effecten zijn bekend van cART en welke middelen moeten vermeden worden?	16
Hoofdstuk 8. Hoe moet cART gedoseerd worden bij hemodialyse en peritoneale dialyse?	18
Hoofdstuk 9. Hoe moet infectie van anderen worden voorkomen bij een hemodialysepatiënt met een HIV-infectie?	19
Hoofdstuk 10. Hoe moet infectie van anderen worden voorkomen bij een peritoneale dialysepatiënt met een HIV-infectie?	20
Hoofdstuk 11. Op welke voorwaarden kan een patiënt met een HIV-infectie een niertransplantatie ondergaan?	21
Hoofdstuk 12. Welke aspecten van de perioperatieve begeleiding rondom niertransplantatie en poliklinische follow-up zijn anders bij een patiënt met een HIV-infectie vergeleken met een patiënt zonder HIV-infectie?	22
Referenties	24

Hoofdstuk 1. Inleiding

1.1 Aanleiding

Deze richtlijn is een herziening van de Richtlijn Human Immunodeficiency Virus (HIV) bij dialysepatiënten, die in 2008 geschreven is door leden van de richtlijncommissie van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NfN) in samenwerking met Prof. Dr. K. Brinkman, internist-infectioloog in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam en hoogleraar Inwendige Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam. Vanwege het verschijnen van nieuwe onderzoeks- en behandelmethoden moest deze richtlijn herschreven worden. Door de betere behandelmethoden van HIV neemt de populatie van met HIV-geïnfecteerde patiënten toe, mede daardoor bestond de behoefte deze richtlijn uit te breiden naar diagnostiek bij patiënten met HIV en nierfunctiestoornissen, en om doseringsadviezen te geven voor antiretrovirale behandeling bij verminderde nierfunctie. De werkgroep realiseert zich dat veel van de hier genoemde adviezen berusten op 'Mening van deskundigen' (zie ook hieronder). Omdat de problematiek echter ingewikkeld kan zijn, en het voor individuele klinici veel tijd kan kosten om alle details bij elkaar te zoeken, heeft de werkgroep toch besloten de beschikbare gegevens in deze richtlijn te bundelen.

1.2 Definitie en doelstelling

Deze richtlijn behandelt de aanpak van patiënten die seropositief zijn voor het Human Immunodeficiency Virus (HIV) type 1 of 2, en die ook enige mate van nierfunctieverlies dan wel proteïnurie hebben. De volgende definitie van nierschade wordt hierbij gehanteerd:

Stadiering van CNS obv GFR en Albuminurie versus prognose				Albuminurie categorieën		
				Beschrijving en range		
De KDIGO classificatie				A1	A2	A3
				Normaal	Matig verhoogd	Ernstig verhoogd
GFR categorieën Beschrijving en range (mL/min/1.73m ²)				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	>300 mg/g ≥30 mg/mmol
				G1	Normaal of hoog	>90
G2	Mild afgenomen	60-89				
G3a	Mild tot matig afgenomen	45-59				
G3b	Matig tot ernstig afgenomen	30-44				
G4	Ernstig afgenomen	15-29				
G5	Nierfalen	<15				

	Geen CNS (88%)		Matig verhoogd risico (2,0%)
	Mild verhoogd risico (9,2%)		Sterk verhoogd risico (<1%)

1.3 Afbakening en uitgangsvragen

De huidige richtlijn is opgebouwd aan de hand van uitgangsvragen.

Bij de beoordeling van de literatuur is uitgegaan van de indeling van kwaliteit van de geraadpleegde studies die in Tabel 1 wordt getoond. Door het kleine aantal patiënten dat

nierinsufficiëntie heeft in combinatie met HIV-infectie, zijn er geen systematische reviews, gerandomiseerde onderzoeken of andere vergelijkende onderzoeken beschikbaar. Om die reden is de literatuur niet systematisch beoordeeld op het niveau van bewijs, en zijn de meeste aanbevelingen gekenmerkt als 'Niveau 4' (Mening van deskundigen).

Tabel 1 Beoordeling literatuur

Bewijs niveau	Interventie onderzoek	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review / meta-analyse van tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek t.o.v. een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek t.o.v. een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

Niveau's van bewijs van de literatuur

Niveau	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2 (Het is aangetoond dat...)
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B (Het is aannemelijk dat...)
3	1 onderzoek van niveau B of C (Er zijn aanwijzingen dat...)
4	Mening van deskundigen (De werkgroep is van mening dat...)

1.4 Richtlijngebruikers

De richtlijn is geschreven voor (kinderarts-)nefrologen, (kinderarts-)nefrologen-in-opleiding, voor internisten en kinderartsen met nefrologische interesse en voor artsen die patiënten met HIV behandelen.

1.5 Totstandkoming werkgroep

De conceptrichtlijn is geschreven door een lid van de richtlijncommissie van de NfN, in samenwerking met een nefroloog-in-opleiding met speciale interesse voor HIV en nierziekten. De richtlijncommissie heeft het concept beoordeeld en in plenaire vergadering besproken. De conceptrichtlijn is voorgelegd aan de Nederlandse Vereniging voor HIV Behandelaren (NVHB). Namens de NVHB heeft Mw dr EH Gisolf, internist-infectioloog Rijnstate ziekenhuis Arnhem, meegewerkt aan de voltooiing van het definitieve concept. Dr. M. van Luin, apotheker Rijnstate Ziekenhuis Arnhem, heeft de werkgroep naar aanleiding van enkele vragen advies gegeven.

1.6 Verantwoording en werkwijze werkgroep

Op het gebied van HIV en nierziekten zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken beschikbaar over bv. in welk stadium een nierbiopt dient te geschieden, of op welke wijze antiretrovirale medicatie aangepast dient te worden bij verminderde nierfunctie. Er is in deze richtlijn dan ook gebruik gemaakt van beschikbare literatuur in goed aangeschreven tijdschriften. Ook zijn de onderdelen over nierschade uit internationale HIV richtlijnen beoordeeld. Alle aanbevelingen hebben het nivo van Expert Opinion; het patiënten aantal met deze aandoening zal waarschijnlijk ook in de toekomst te laag blijven om werkelijk "evidence-based" beleid te voeren. Toch heeft de Richtlijn Commissie besloten tot het herschrijven van deze richtlijn, omdat het klinisch probleem regelmatig voorkomt, en de beschikbare aanbevelingen te verspreid staan.

Patiëntenparticipatie

Het concept van deze richtlijn is voorgelegd aan de HIV patiëntenvereniging en de Nierpatiënten Vereniging Nederland. Hun commentaar op deze richtlijn is beoordeeld en verwerkt in de definitieve versie.

Procedure voor commentaar en autorisatie

Alle richtlijnen van de NfN worden in conceptversie op de website van de NfN geplaatst, en op dat moment wordt een bulkmail verstuurd naar alle klinische leden met het verzoek om commentaar. Richtlijnen die van toepassing zijn op kinderen worden toegezonden aan de sectie Kindernefrologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde met het verzoek om commentaar. Dit commentaar wordt verwerkt in de definitieve versie van de richtlijn. In het geval dat er veel discussie ontstaat over de richtlijn, zal deze bediscussieerd worden tijdens de Klinische Vergadering van de NfN. In deze vergadering wordt de richtlijn definitief geaccordeerd.

Deze standaard procedure is gevolgd.

1.7 Implementatie en indicatorontwikkeling

Vanaf definitief worden van deze richtlijn, wordt deze geplaatst op het openbare gedeelte van de website van de NfN. Op de website van Nefrovisie zal met een link naar deze richtlijn verwezen worden. Het is de verantwoordelijkheid van de individuele behandelaar de inhoud van deze richtlijn te implementeren in de dagelijkse klinische praktijk.

Na beoordeling door de Nederlandse Vereniging voor HIV Behandelaren op de website van deze vereniging de onderhavige richtlijn via een link naar de NfN-website beschikbaar zijn.

Op verzoek van het Zorg Instituut Nederland zou bij elke richtlijn minstens één indicator geformuleerd dienen te worden. In theorie zou het aantal HIV-patiënten dat getransplanteerd wordt ten opzichte van het totaal aantal (pre)dialysepatiënten met HIV een indicator kunnen zijn, waarmee aangetoond wordt dat HIV-patiënten evenveel kans maken op transplantatie als andere patiënten. De commissie acht het bij de onderhavige richtlijn echter niet mogelijk deze indicator toe te passen, omdat het aantal patiënten met HIV zeer gering is, niet alle behandelcentra HIV-patiënten in zorg hebben en bovendien de niveaus van bewijsvoering laag zijn.

1.8 Juridische betekenis

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk toepasbaar is. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, van een richtlijn moet worden afgeweken.

1.9 Procedure herziening

De richtlijn zal worden herzien op het moment dat er belangrijke nieuwe gegevens beschikbaar komen die herziening noodzakelijk maken. In elk geval zal de richtlijn vijf jaar na verschijnen herzien worden.

1.10 Literatuurlijst

Voor deze richtlijn is, naast literatuur uit nefrologische tijdschriften, gebruik gemaakt van diverse (inter)nationale richtlijnen, zoals:

- British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy, 2012 (1);
 - European AIDS Clinical Society Guideline, November 2014, hoofdstukken “Kidney Disease: Diagnosis and Management” en “ARV-associated Nephrotoxicity” (2);
 - KDIGO guideline Glomerulonephritis, hoofdstuk “HIV Infection” (3)
 - RIVM rapport “Sexually transmitted infections, including HIV, in the Netherlands in 2012”, 2013 (4);
 - Nederlandse Vereniging van HIV behandelaren: “Richtlijn HIV”; 2015 (5).
 - Centers for Disease Control and Prevention: “Revised recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings, 2006 (6).
- Een lijst met referenties wordt aan het einde van de richtlijn weergegeven.

Hoofdstuk 2. Bij welke patiënten is onderzoek op HIV nodig en in welke frequentie?

Aanbeveling 1:

Elke pre-dialyse patiënt dient tenminste éénmaal gescreend te worden op de aanwezigheid van HIV-antistoffen (Niveau 4).

Aanbeveling 2:

Geadviseerd wordt om elke chronische hemodialyse- en peritoneale dialyse-patiënt jaarlijks te screenen op HIV-antistoffen, of als behandelend arts per individu te besluiten of een HIV-test jaarlijks geïndiceerd is (Niveau 4).

Verantwoording:

Voor HIV infectie gelden alle algemeen geaccepteerde criteria om screening te rechtvaardigen:

1. HIV is een ernstige aandoening die kan worden gediagnosticeerd voordat symptomen zich ontwikkelen.
2. HIV kan betrouwbaar en met niet-invasieve goedkope testen worden aangetoond: in Nederland kost een HIV-test in een klinische setting ongeveer € 2.50.
3. Geïnfecteerde patiënten hebben een langere levensverwachting indien behandeling wordt begonnen voordat zich symptomen voordoen.
4. De kosten van screening zijn redelijk in verhouding tot de verwachte voordelen.

Er zijn geen evidence-based richtlijnen over screening op HIV. Sinds het uitkomen van de laatste NfN-richtlijn richtlijn in 2008 zijn er geen nieuwe standpunten gepubliceerd die gebaseerd zijn op wetenschappelijk onderzoek. De Centers for Disease Control and Prevention (CDC) van de Verenigde Staten (Revised recommendations 2006) hebben een praktische richtlijn over HIV screening in het algemeen gepubliceerd, niet specifiek voor risicogroepen. Hierin worden de volgende aanbevelingen geformuleerd:

- HIV-screening wordt geadviseerd voor patiënten in alle gezondheidszorginstellingen nadat de patiënt is geïnformeerd dat een HIV test zal worden gedaan, tenzij de patiënt deze test weigert;

- personen met een hoog risico op HIV infectie moeten tenminste ieder jaar op HIV worden gescreend; personen met een hoog risico worden omschreven als

- * i.v. drugsgebruikers en hun seksuele partners;
- * sekswerkers, of personen die betaalde seksuele handelingen verrichten;
- * seksuele partners van HIV-geïnfecteerden;
- * mannen die seks hebben met mannen;
- * personen die wisselende seksuele contacten hebben;
- * personen met herkomst uit hiv-endemische gebieden en hun partners.

- een afzonderlijke getekende toestemming om op HIV te testen is niet noodzakelijk. Wel moet men de patiënt mondeling informeren dat een HIV test verricht wordt, zodat deze de gelegenheid heeft deze test te weigeren (opt-out screening); men kan dit expliciet bij elke test bespreken of incorporeren in patiënt's toestemming tot algemene zorg.

De CDC richtlijn pleit voor het routinematig vrijwillig screenen op HIV als onderdeel van routine medische zorg net zoals bij andere te behandelen aandoeningen. Door screening is het mogelijk nog niet opgemerkte ziekte te herkennen en te behandelen voordat er symptomen optreden. Dit voorkomt ook verdere transmissie van de ziekte.

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) beschrijft in de NHG standaard te testen op HIV bij: 1. een SOA-testverzoek of SOA-klachten; 2. patiënten uit risicogroepen (zie hierboven); en 3. klachten die passen bij een acute HIV-infectie of een opportunistische infectie.

https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/standaard/download/201309_03_hiv-verdieping_naast_denhg-standaard_het_soa-consult_def.pdf)

De EBPB Haemodialysis guideline uit 2002 spreekt zich ook uit over HIV screening: "Screening for HIV infection should be done in all patients starting HD or transferring from another unit after getting informed consent. Once on routine, screening is not recommended" (7).

Ook de UK Renal Association doet een aanbeveling in zijn laatste richtlijn uit 2009 (1): "We recommend that antibody surveillance testing for HIV is not necessary for patients on regular hospital haemodialysis unless the patient is at high risk".

Naar het oordeel van de Richtlijncommissie komt daar voor de dialysepopulatie het argument bij dat het, in geval van een prikaccident, belangrijk is op de hoogte te zijn van de HIV-status van de patiënt, om degene die het prikaccident overkomt een adequate behandeling te kunnen bieden. Vanwege dit argument is het standpunt te verdedigen dat het nut van jaarlijkse screening groter is dan mogelijke nadelen, mits de patiënt hiertegen geen bezwaar heeft. Anderzijds kan het centrum ook zelf de afweging maken of het zinvol is iedereen routinematig te screenen, afhankelijk van de regio-prevalentie en het risico van de individuele patiënt. Indien men besluit niet routinematig te screenen, dient er per patiënt nagegaan te worden of deze een hoogrisico-patiënt is. Iedere dialyse-afdeling die patiënten screent op HIV moet nadenken over een procedure hoe een HIV-positieve uitslag mede te delen, en door wie dit geschiedt. Het is belangrijk dat die zorgmedewerkers hierin getraind zijn. Het testen op HIV is van oudsher omgeven met een aantal belangrijke waarborgen, vanwege de al dan niet terecht gepercipieerde ernst en zwaarte van de diagnose.

Verder spreekt het voor zich dat voorlichting over preventie van HIV-overdracht in het algemeen gegeven moet worden bij patiënten die risicofactoren hebben voor het krijgen van een HIV-infectie en ook behandeld worden met een vorm van dialyse.

Van de totale populatie met HIV die nu in Nederland onder behandeling is, heeft 1% van de patiënten de HIV-infectie opgelopen door infectie met bloed of bloedproducten (8). Het aantal nieuwe patiënten met HIV is de laatste jaren ongeveer stabiel, maar het CD4-getal bij diagnose is tussen 1996 en 2013 gestegen van 250 naar 416 cellen/mm³.

Transmissie als gevolg van toediening van ongecontroleerde bloedproducten komt vanaf 1985 in Nederland in principe niet meer voor door de selectie van donoren en de systematische controle van het bloed op HIV door de bloedbanken in Nederland. In 2012 was de kans op een infectie door het toedienen van bloedproducten 0.2% (2 van 843 nieuwe gevallen) (4).

Een prikaccident met een holle naald zoals gebruikt wordt bij hemodialyse, is een hoogrisico-accident. Bij prikaccidenten met bewezen HIV-besmet materiaal wordt de kans op overdracht geschat op 0.1% (1 op 843 nieuwe gevallen in Nederland in 2012)(4). In de praktijk zal echter de dialysepatiënt zelden of nooit het slachtoffer zijn van de HIV-infectie, maar eerder de bron.

Aanbeveling 3:

Indien er bij een patiënt met een nierfunctiestoornis aanleiding is om een nierbiopt te verrichten (acute nierinsufficiëntie met actief sediment, chronische nierinsufficiëntie met hematurie en/of proteïnurie) dient men laagdrempelig te screenen op HIV-antistoffen (Niveau 4).

Verantwoording:

Nierziekten bij HIV kennen een variabel verloop, en kunnen leiden tot ernstige nierinsufficiëntie. Daarom dient een HIV-infectie als mogelijke oorzaak van acute of chronische nierinsufficiëntie overwogen te worden indien het klinisch beeld hierbij past. Met name klinische symptomen passend bij FSGS of andere immuuncomplex-gemedieerde glomerulaire aandoeningen worden hiermee bedoeld. Het ligt voor de hand de mogelijkheid van HIV vòòr het nierbiopt uit te sluiten, omdat een eventuele HIV-infectie de verdere diagnostiek en behandeling belangrijk beïnvloedt.

Hoofdstuk 3. Wanneer is bij iemand met HIV-antistoffen een nierbiopt geïndiceerd?

Aanbeveling 4:

Bij een patiënt met HIV-antistoffen dient een nierbiopt sterk te worden overwogen bij de volgende problemen:

- (onverklaarde, bv. niet aan HIV medicatie toe te schrijven) acute verslechtering van nierfunctie;
- chronische nierinsufficiëntie en/of proteïnurie (albumine/creatinine ratio >70 mg/mmol of eiwit/creatinine ratio >100 mg/mmol of eiwitexcretie >1 gram /24 uur);
- onbegrepen chronische nierinsufficiëntie en/of hematurie (Niveau 3).

Verantwoording

Er zijn geen systematische studies beschikbaar die klinische criteria hanteren om een nierbiopt te verrichten bij HIV-geïnfecteerde personen. Doordat echter diverse diagnoses mogelijk zijn bij pathologisch-anatomisch onderzoek, dient men op tijd een nierbiopt als diagnostische procedure te overwegen(9). Zelfs indien patiënten zich presenteren met het klassieke beeld van “HIV-associated nephropathy” (HIVAN), zoals hieronder beschreven, blijkt deze diagnose slechts bij 50-60% van de patiënten de juiste te zijn (10) (11) en komen ook andere nierziekten regelmatig voor bij HIV-geïnfecteerde patiënten.

De prevalentie van nierinsufficiëntie bij HIV-geïnfecteerde patiënten varieert tussen 3.5 tot 24% (11-13). Belangrijk is om onderscheid te maken tussen HIV-specifieke en niet-HIV-specifieke aandoeningen (12;14). Nierziekten direct gerelateerd aan HIV zijn dus “HIV-associated nephropathy” (HIVAN), en verder “HIV immune complex kidney disease” (HIVICK) en trombotische micro-angiopathie (TMA). Met nierziekten die niet HIV-specifiek zijn worden aandoeningen bedoeld die het gevolg zijn van co-infecties met bv. hepatitis B of C, nierfunctiestoornissen veroorzaakt door gecombineerde antiretrovirale therapie (cART), zoals interstitiële nefritis en nierstenen, maar ook bijkomende aandoeningen zoals hypertensie, diabetes mellitus en infecties bij intraveneus drugsgebruik. Juist vanwege het voorkomen van diverse HIV-specifieke en niet-specifieke aandoeningen, heeft het therapeutische consequenties om de exacte diagnose te stellen (zie H. 6 over behandeling).

Hoofdstuk 4. Wat is het klinisch beeld, de pathogenese en het histopathologisch beeld van de verschillende nierziekten die met HIV geassocieerd zijn?

HIVAN

HIVAN is de meest voorkomende nierziekte bij HIV-geïnficeerde patiënten. Het komt typisch voor bij jong volwassenen met een Afrikaans-Amerikaanse achtergrond met gevorderde HIV, zeker indien deze niet behandeld is (14). HIVAN wordt klinisch gekenmerkt door snel progressieve nierinsufficiëntie, vaak met massale proteïnurie. Hierbij wordt een opvallende hypoalbuminemie gezien zonder oedeem (10). Bij de pathogenese van HIVAN speelt virale replicatie in het glomerulaire en tubulusepitheel een rol. Epitheliale cellen brengen echter geen klassieke HIV receptoren tot expressie. Het is tot op heden onduidelijk hoe het HIV virus binnendringt in de epitheelcellen van de nier. Wel is bekend dat bepaalde polymorfismen van het ApoL1-gen leiden tot extra glomerulaire schade door een nog niet opgehelderd mechanisme (15). Naast HIV-geïnduceerde podocyten-disregulatie zijn er ook aanwijzingen dat o.a. het renine-angiotensine systeem glomerulaire schade bevordert en hiermee progressie van nierziekte. Indien angiotensine-receptor-blokkers aan muizen werden gegeven met podocyten-expressie van 'viraal proteïne r' werd afname gezien van proteïnurie, glomerulaire sclerose en podocytschade. Blokkade van het renine-angiotensine systeem beschermt op deze wijze wellicht de nier tegen schade door HIV (15).

Het nierbiopt laat een beeld zien van een "collapsing" variant van focale segmentale glomerulosclerose (FSGS). Vaak is er aangrenzende tubulo-interstitiële schade met tubulaire microcyste formatie en fibrose (9). Bij gebruik van cART zijn de afwijkingen in het biopt vaak subtieler.

Sinds de introductie van cART in 1996 is er een afname van mortaliteit en morbiditeit door HIVAN, en neemt ook de incidentie van HIVAN af. Mede daarom is, bij het verrichten van een nierbiopt, de kans op een alternatieve diagnose in het huidige cART tijdperk aanzienlijk (16). HIVAN keert niet terug na niertransplantatie, omdat in het algemeen de virusreplicatie onderdrukt wordt door de immuunsuppressiva die na niertransplantatie gegeven worden (17;18).

HIVICK

HIVICK is feitelijk een verzamelnaam voor een aantal immuuncomplex-gemedieerde aandoeningen. In het nierbiopt zijn dan ook verschillende histologische presentaties mogelijk zoals: post-infectieuze glomerulonefritis, "lupus-like" glomerulonefritis, IgA nefropathie, membranoproliferatieve glomerulonefritis, membraneuze nefropathie en immuuncomplex-glomerulonefritis 'niet nader omschreven' (19). In tegenstelling tot HIVAN zijn patiënten met HIVICK vaker van Kaukasische afkomst (16). Ook hebben zij vaker drugsgebruik in de voorgeschiedenis en een hepatitis-C co-infectie (19).

De kans op progressie naar stadium G5 CNS lijkt wat kleiner dan bij HIVAN, en ook lijkt de expositie aan cART frequenter bij HIVICK dan bij HIVAN. Terugkeer van "lupus-like" HIVICK is wel eens beschreven in een niertransplantaat (13).

Trombotische microangiopathie (TMA)

HIV-geassocieerde TMA, met als typische kenmerken trombopenie en hemolyse, treedt meestal op in het beloop van een HIV-infectie. HIV-TMA werd dan ook voornamelijk gezien bij gevorderde HIV en een laag aantal CD-4 cellen (< 100 cellen/ μ L) (20). De incidentie is sterk verminderd sinds de introductie van cART (15). Waarschijnlijk ontstaat TMA bij HIV-infectie door endotheelbeschadiging door circulerende virale eiwitten en/of pro-inflammatoire moleculen. HIV-patiënten die tevens een sterk verlaagde ADAMTS-13 activiteit hebben, lijken minder vergevorderde HIV-infectie te hebben en een betere prognose dan patiënten met normale of licht verlaagde ADAMTS-13 activiteit (21). Behandeling van de onderliggende HIV met cART is de hoeksteen van de behandeling van HIV-TMA, zeker bij normale ADAMTS-13 activiteit.

Hoofdstuk 5. Wat is de prognose van nierziekten die met HIV geassocieerd zijn na behandeling met cART?

HIVAN

Verschillende studies hebben laten zien dat een laag aantal CD4-cellen, onvolledige virale onderdrukking en co-infectie met hepatitis C geassocieerd zijn met slechte renale uitkomsten en de ontwikkeling van nierfalen. Indien er alleen sprake is van proteïnurie zonder nierinsufficiëntie kan complete of partiële remissie optreden van de proteïnurie na start van cART (22). Indien er echter al sprake is van nierinsufficiëntie bij het stellen van de diagnose, is de prognose slechter. Bij retrospectieve analyse van 57 Franse patiënten met HIVAN na 2000, ontwikkelde zich bij 59% van de patiënten eindstadium nierfalen (ESRD) met een mediane nieroverleving van 40 maanden (23). Dergelijke bevindingen werden in andere studies bevestigd: patiënten die binnen 3 maanden nadat de diagnose HIVAN gesteld werd, ESRD ontwikkelden, hadden bij aanvang ernstiger proteïnurie (mediaan 8.2 g/24 uur) en een slechtere nierfunctie (eGFR 5 ml/min) dan patiënten die geen ESRD ontwikkelden. Gemiddeld duurde het 3.5 jaar voordat men dialyse-afhankelijk werd (24). De eGFR bij diagnose is de belangrijkste voorspeller voor achteruitgang van nierfunctie (25).

Na de start van cART kan een significante stijging van de eGFR optreden met snelle regressie van proteïnurie (22). In het Franse cohort was er een associatie tussen het gebruik van renine-angiotensine-blokkers en een betere renale overleving (23).

HIVICK en TMA

Over de prognose van deze aandoeningen tijdens behandeling met cART is slechts beperkt bewijs voorhanden. In het algemeen wordt aangenomen dat HIV-replicatie, immunactivatie en inflammatie een rol kunnen spelen bij de progressie van nierziekte bij sommige patiënten (1). Vanwege de variëteit aan aandoeningen is hier geen verdere informatie over beschikbaar.

Hoofdstuk 6. Wanneer moet cART worden gestart bij patiënten met CNS en hoe moet cART worden gedoseerd bij verschillende stadia van nierinsufficiëntie?

Voor algemene adviezen wanneer met cART moet worden gestart, verwijzen wij naar de Nederlandse Richtlijn van HIV behandelaren (http://www.nvhb.nl/richtlijnhiv/index.php/Richtlijn_HIV).

Bij patiënten met nierziekten in combinatie met HIV-infectie worden de volgende adviezen gegeven:

Aanbeveling 5:

Behandeling met cART wordt sterk aanbevolen bij elke patiënt met HIV, en voorgeschreven door de internist-infectioloog, ongeacht het aantal CD4-cellen (1) (Niveau 2).

Aanbeveling 6:

Behandeling met cART wordt dus ook sterk aanbevolen bij alle patiënten met ESRD en HIV, zeker indien zij geschikte kandidaten zijn voor een niertransplantatie, ongeacht het aantal CD4-cellen (1) (Niveau 3).

Verantwoording:

Recent is bekend geworden dat mensen met een HIV-infectie die direct nadat de diagnose is gesteld beginnen met cART, ook al is hun aantal CD4+-T-cellen nog hoog, een significant lager risico op ziekte en overlijden hebben dan mensen die wachten met behandeling totdat hun afweer verminderd is (26-28, <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/0>).

Behandeling wordt ingesteld en gewijzigd door een arts met specifieke kennis van HIV, meestal een internist-infectioloog.

Het gebruik van cART is geassocieerd met een daling van de incidentie van HIVAN, met verbetering van HIVAN in case reports en met vertraagde progressie naar ESRD in case series. Bij CNS door HIVICK en TMA zijn er, zoals boven beschreven, weinig bewijzen voor het nuttig effect van vroeg starten met cART. Echter, HIV-replicatie, immunosuppressie en inflammatie spelen een rol bij de pathogenese van nierziekte. Daarom is het zeer aannemelijk dat het onderbreken van het inflammatoire proces nuttig zal zijn.

Niertransplantatie is de behandeling van eerste keuze bij patiënten met ESRD en HIV. Voorwaarde voor een niertransplantatie bij HIV is een niet-aantoonbaar HIV-RNA en een CD4-celaantal > 200/ml (zie H. 11). Daarom moet bij deze patiënten zo snel mogelijk gestart worden met cART.

Aanbeveling 7:

Aangeraden wordt om bij patiënten met HIV en CNS stadia G3-G5 geen nefrotoxische antiretrovirale medicatie te gebruiken (1) (Niveau 3).

Aanbeveling 8:

Aangeraden wordt om bij patiënten met HIV en verminderde nierfunctie de dosis van cART aan te passen aan de mate van nierfunctie-verslechtering en rekening te houden met een mogelijke over- of onderschatting van de nierfunctie indien men een formule gebruikt die op creatinine gebaseerd is (1)(Niveau 3).

Schatting van de nierfunctie bij HIV patiënten

Het is belangrijk zich te realiseren dat bij het bepalen van de nierfunctie op basis van formules waarbij het creatinine gebruikt wordt, de nierfunctie belangrijk overschat kan worden (19). Gedacht wordt dat dit het gevolg is van een afgenomen spiermassa (sarcopenie) bij patiënten met HIV. Ook kan de creatinine-generatie verlaagd worden door

gebruik van cART, in het bijzonder azidothymidine. Verder zou coïncidentie van leverziekten, waardoor de leversynthese van creatinine afneemt, hierbij een rol kunnen spelen. Bij gebruik van de MDRD-formule voor de nierfunctie kan de prevalentie van nierschade dus belangrijk onderschat worden (19). In een Amerikaans cohort van 250 HIV-geïnfekteerde patiënten was de incidentie van stadium G3-G5 CNS bij berekening van de eGFR op basis van de MDRD-formule 2.4% en op basis van een cystatine C-geschatte GFR 15.2% (21). Of de CKD-EPI formule accurater is dan de MDRD-formule en bepaling van eGFR met cystatine C moet verder worden uitgezocht. Anderzijds geldt vanzelfsprekend dat bij gespierde mensen een formule op basis van creatinine de nierfunctie ook kan onderschatten.

Wij adviseren de dosis van antiretrovirale behandeling bij verminderde nierfunctie in samenspraak met de HIV behandelaar aan te passen. We verwijzen hierbij naar de website van de Nederlandse Vereniging voor HIV Behandelaren (www.nvhb.nl). Deze Vereniging heeft haar beleid bewust niet gebaseerd op het consensusrapport van de Europese HIV behandelaren, maar volgt de Amerikaanse richtlijn, met enkele aanpassingen aan de Nederlandse situatie. Hieronder vindt u een link naar de doseringsadviezen bij gestoorde nierfunctie.

http://www.nvhb.nl/richtlijn/hiv/index.php/9.6. Doseringen_bij_gestoorde_lever-en_nierfunctie

Hoofdstuk 7. Welke nefrotoxische effecten zijn bekend van cART en welke middelen moeten vermeden worden?

Aanbeveling 9:

Aangeraden wordt om bij patiënten met HIV die behandeld worden met tenofovir ten minste twee keer per jaar onderzoek te doen naar proximale tubulaire disfunctie. Bij behandeling met proteaseremmers, zoals indinavir en atazanavir, dient men bedacht te zijn op niersteenvorming en interstitiële nefritis (Niveau 4).

Verantwoording:

Nucleos(t)ide reverse transcriptaseremmers (NRTI)

Deze categorie van medicamenten bevat nucleoside en nucleotide analogen, en remt de omgekeerde transcriptie van viraal RNA naar DNA doordat het medicament wordt ingebouwd in het virale DNA. Hierdoor wordt de verlenging van de DNA keten door reverse transcriptase beëindigd. De nucleoside RTI's geven zelden nefrotoxische effecten. Wel is lactatacidose beschreven, vooral door stavudine en didanosine maar deze middelen worden in Nederland niet meer gebruikt (15).

Om hun effect te kunnen uitoefenen dienen alle NRTI's intracellulair te worden getrifosforyleerd. Nucleotide RTI's verschillen van de nucleoside RTI's doordat ze al 1 fosfaatgroep bezitten. Hierdoor hoeft één van de drie fosforyleringsreacties om de actieve metaboliet te vormen, niet plaats te vinden. Van de nucleotide RTI's is alleen tenofovir in Nederland geregistreerd voor behandeling bij HIV, en dit middel kan acute nierinsufficiëntie (bij 1-10%) en tubulopathie (bij 20-80%) veroorzaken (15;29;30). Wat betreft de tubulopathie zijn diverse klinische presentaties mogelijk, van partiële proximale tubulaire disfunctie waarbij niet alle proximale tubulaire functies zijn uitgeschakeld, tot aan volledige tubulaire uitval (Fanconi-syndroom). Bij laboratoriumonderzoek kunnen een verlaagd serum fosfaat, bicarbonaat, kalium en urinezuur worden gezien. Daarnaast kan glucosurie voorkomen zonder verhoogd serum glucose en een verhoogde uitscheiding van fosfaat in de 24-uurs urine. In het nierbiopt worden bij electronenmicroscopie regelmatig gezwollen mitochondriën gezien in de proximale tubuluscellen, dit suggereert een primaire rol voor mitochondriële schade in de pathogenese van tenofovir-nefrotoxiciteit. Aanhoudende tubulaire disfunctie kan botproblemen veroorzaken, zoals botpijn, osteomalacie en fracturen.

Tijdens gebruik van tenofovir wordt geadviseerd ten minste tweemaal per jaar de tubulusfunctie te controleren door glucose, fosfaat, bicarbonaat en creatinine te bepalen, alsmede een urineportie op eiwit en glucose (29;31). De fabrikant adviseert ook controle van de nierfunctie voorafgaand aan de behandeling, na 4 weken en na 3 maanden behandeling. Meestal is de tubulaire disfunctie reversibel na staken van tenofovir, maar voortgeschreden nierinsufficiëntie zal vermoedelijk niet volledig herstellen. Over het nut van dosisreductie van tenofovir, in plaats van volledig staken van dit middel, zijn geen gegevens bekend, noch over de nierfunctie, noch over de virusonderdrukking (32;33).

Non-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI)

De NNRTI worden niet ingebouwd in viraal DNA, maar binden direct aan reverse transcriptase en remmen zo de transcriptie van HIV. Van deze middelen zijn geen nefrotoxische effecten bekend.

Proteaseremmers

Proteaseremmers remmen het vermogen van het virale protease om virale polypeptiden te splitsen. De splitsing van deze eiwitten is nodig om essentiële eiwitten voor de viruskern te maken. Doordat de proteaseremmers interfereren met de vorming van deze essentiële eiwitten en enzymen, blokkeren ze de rijping van het HIV, waardoor niet-functionele, onrijpe, niet-infectieuze virussen worden gevormd. Proteaseremmers worden via

de lever geklaard, aanpassing aan nierfunctie is dan ook niet nodig. Wel kunnen deze middelen het ontstaan van kristallen bevorderen doordat ze slecht in water oplosbaar zijn, en zo nefrolithiasis veroorzaken (15).

Van de proteaseremmers zijn indinavir en atazanavir het meest frequent geassocieerd met renale bijwerkingen, zoals crystallurie, nephrolithiasis, interstitiële nefritis, papilnecrose en acute nierinsufficiëntie. Atazanavir wordt vaak gecombineerd met ritonavir en bij deze combinatie is de frequentie van steenlijden 7-23 gevallen per 1000 patiëntjaren. Risicofactoren zijn pre-existente nier- of leverinsufficiëntie, urolithiasis in de voorgeschiedenis, een verhoogd bilirubine; langzaam metabolisme van atazanavir, alkalische urine en chronisch actieve hepatitis C. Verder is interstitiële nefritis met granuloomvorming beschreven. Als behandeling wordt geadviseerd de vochtinname te verhogen tot de diurese > 2L/24 uur bedraagt, zoals in het algemeen voor alle patiënten met nierstenen geldt. Bij patiënten die urolithiasis hebben doorgemaakt, en zeker bij nierinsufficiëntie (GFR < 50 ml/min) wordt geadviseerd atazanavir te staken (30;34).

Table 1. Antiretroviral drug-induced renal abnormalities.

Drug	Renal abnormalities	References
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors		
Abacavir	Acute renal failure (acute interstitial nephritis) in hypersensitivity reaction	[53]
Didanosine	Fanconi's syndrome, acute renal failure, lactic acidosis, nephrogenic diabetes insipidus	[54,55]
Lamivudine	Renal tubular acidosis and hypophosphataemia	[56]
Stavudine	Renal tubular acidosis and hypophosphataemia	[57]
Zalcitabine	Not reported	
Zidovudine	Not reported	
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors		
Nevirapine	Not reported	
Delavirdine	Not reported	
Efavirenz	Not reported	
Nucleotide reverse transcriptase inhibitors		
Tenofovir	Proximal tubulopathy, nephrogenic diabetes insipidus, acute renal failure	[57–62]
Protease inhibitors		
Amprenavir	Not reported	
Atazanavir	Acute renal failure (interstitial nephritis)	[63]
Indinavir	Intratubular precipitation, urinary lithiasis, renal colic, acute and chronic renal failure (interstitial nephritis), papillary necrosis, hypertension, renal atrophy	[64–72]
Lopinavir	Not reported	
Nelfinavir	Urinary lithiasis, renal colic	[73]
Ritonavir	Acute renal failure, pancreatorenal syndrome	[74–76]
Saquinavir	Acute renal failure (in association with ritonavir)	[74]
Fusion inhibitor		
Enfuvirtide	Membranoproliferative glomerulonephritis in a diabetic patient	[77]

Bron: (10).

Integraseremmers

Een nieuwe categorie middelen zijn de integraseremmers, die de ombouw van HIV-RNA naar DNA remmen (bv. raltegravir, elvitegravir). Deze middelen worden vaak in combinatiepreparaten gebruikt met cobicistat, dat farmacokinetische effecten van verschillende middelen versterkt. Cobicistat remt echter de tubulaire secretie van creatinine. De integraseremmers en cobicistat zijn gecontra-indiceerd bij een creatinineklaring < 70 ml/min/1,73 m².

Hoofdstuk 8. Hoe moet cART gedoseerd worden bij hemodialyse en peritoneale dialyse?

Aanbeveling 10:

De dosering cART dient aangepast te worden bij patiënten die behandeld worden met hemodialyse en peritoneale dialyse. Hierbij kiest men de dosering die geadviseerd wordt bij eGFR < 10 ml/min/1,73 m², en dienen indien mogelijk bloedspiegels gemeten te worden om adequate behandeling te waarborgen (Niveau 3).

Verantwoording:

Voor aanpassing van de dosis van cART wordt verwezen naar de website van de Nederlandse Vereniging voor HIV Behandelaren (www.nvhb.nl), zie de link hieronder. De richtlijn van de European AIDS Clinical Society geeft overigens expliciete adviezen voor de dosis bij hemodialyse, die overeenkomen met de dosis geadviseerd bij een GFR < 10 ml/min/1,73 m². Voor de behandeling van PD-patiënten met cART hebben wij geen literatuurgegevens kunnen vinden. Wij adviseren dan ook de adviezen uit onderstaande tabel te volgen, die steeds actueel gehouden wordt.

http://www.nvhb.nl/richtlijnhiv/index.php/9.6. Doseringen_bij_gestoorte_lever_en_nierfunctie

Hoofdstuk 9. Hoe moet infectie van anderen worden voorkomen bij een hemodialysepatiënt met een HIV-infectie?

Aanbeveling 11:

Een dialysemachine waarmee een patiënt met HIV is behandeld en die technisch onderhoud moet ondergaan, moet zowel voor als na het onderhoud in- en uitwendig worden gedesinfecteerd d.m.v. hitte, citroenzuur of waterstofperazijnzuur (Niveau 4).

Verantwoording:

Desinfectie vooraf is nodig ter bescherming van de technici die het onderhoud moeten uitvoeren. Desinfectie na het onderhoud is vanzelfsprekend nodig omdat de machine tijdens het onderhoud kan zijn besmet met micro-organismen, maar dit geldt voor alle monitoren.

Aanbeveling 12:

HIV-positieve patiënten kunnen hemodialyse ondergaan op de dialysezaal, waarbij een afzonderlijke dialysemachine niet noodzakelijk is (Niveau 4).

Verantwoording:

Zoals boven beschreven, is de overdrachtskans bij een transcutaan prikaccident bij HIV slechts 0,1% (4). De overdrachtskans is hiermee kleiner dan bij contaminatie met hepatitis B. De overdrachtskans door contaminatie van monitoren onderling lijkt nihil. Dialyse in een aparte ruimte wordt dan ook niet nodig geacht. Vanzelfsprekend gelden ook bij deze patiënten de algemene voorzorgsmaatregelen, zoals door de Werkgroep Infectiepreventie beschreven in de richtlijnen Persoonlijke hygiëne medewerkers, Infecties medewerkers, Handhygiëne, Persoonlijke beschermingsmiddelen en Accidenteel bloedcontact (35).

In geval van een prikaccident kan men de adviezen volgen die beschreven staan in de Landelijke Richtlijn Prikaccidenten van het RIVM (36).

Hoofdstuk 10. Hoe moet infectie van anderen worden voorkomen bij een peritoneale dialyse-patiënt met een HIV-infectie?

Aanbeveling 13:

De uitloopvloeistof bij peritoneale dialyse dient als besmet materiaal beschouwd te worden. De uitloopvloeistof dient dus via het toilet afgevoerd te worden (Niveau 4).

Verantwoording:

Er is geen recente literatuur over dit onderwerp, maar in de jaren '90 zijn er diverse studies verricht: HIV kan in de uitloopvloeistof van geïnficeerde peritoneale dialysepatiënten worden aangetoond (37). HIV kan bij kamertemperatuur 7 dagen overleven in PD vloeistof en 48 uur op lijnensets (38). Ook kan het virus gekweekt worden uit PD-vloeistof (39). Een HIV-infectie bij PD-patiënten vereist dan ook een zorgvuldige behandeling van uitloopvloeistof en materialen die gebruikt worden bij de wisselingen. Geadviseerd wordt dialysaat via het toilet te verwijderen, en lege zakken en lijnen in plastic verpakt aan de afvalverwerking aan te bieden. Ook familieleden van een PD-patiënt met HIV dienen hieromtrent voorgelicht te worden.

Hoofdstuk 11. Op welke voorwaarden kan een patiënt met een HIV-infectie een niertransplantatie ondergaan?

Aanbeveling 14:

Bij elke HIV-positieve patiënt met eindstadium nierfalen, die zonder HIV in aanmerking zou komen voor een niertransplantatie, met een gemiddelde levensverwachting van > 5 jaar, moet een niertransplantatie worden overwogen (1) (Niveau 3).

Verantwoording:

Patiënten met HIV werden in het verleden uitgesloten van niertransplantatie vanwege bezorgdheid omtrent mogelijke ongunstige effecten van de immuunsuppressie op de HIV-infectie. De bezorgdheid omtrent exacerbatie van de HIV-infectie lijkt ongegrond, omdat veel van de gebruikelijke immunosuppressiva een antiretrovirale werking hebben. Zo onderdrukt ciclosporine de HIV-replicatie geassocieerd met remming van IL-2-afhankelijke T-cel proliferatie. Mycophenolaat mofetil vermindert de voorraad intracellulaire nucleotiden en werkt synergistisch met sommige nucleoside-analogen. Sirolimus vermindert het aantal T-cel receptoren voor het HIV-virion (17).

In een Amerikaanse studie bij 150 HIV-geïnfecteerde patiënten die een niertransplantatie ondergingen, was de gemiddelde graft survival 90% na 1 jaar en 74% na 3 jaar. De gemiddelde patiëntoverleving was 94% na 1 jaar en 88% na 3 jaar (18). Het risico op transplantaatfalen was verhoogd bij patiënten met rejecties, maar ook bij patiënten die antithymocyten-globuline ontvingen; het was verlaagd bij patiënten met een levende donor-niertransplantatie. De resultaten zijn vergelijkbaar ten opzichte van het gemiddelde van niertransplantaties bij patiënten > 65 jaar. In een recentere kleine studie bij 35 HIV-patiënten waren de resultaten vergelijkbaar: de gemiddelde patiëntoverleving was 91% zowel na 1 als na 3 jaar, de graft survival was na 91% na 1 jaar en 85% na 3 jaar (40). Er zijn zelfs goede resultaten beschreven van postmortale niertransplantatie waarbij gebruikt gemaakt werd van HIV-positieve donoren (n=27, patiëntoverleving na 1 en 3 jaar 84% en 84%, graft survival na 1 en 3 jaar 93 en 84%) (41;42).

De belangrijkste criteria om HIV-patiënten te accepteren voor de transplantatie-wachtlIJst zijn (1;18):

- aantal CD4-cellen > 200/ml gedurende een half jaar;
- ondetecteerbaar HIV-RNA (< 50 kopieën/ml) gedurende een jaar;
- stabiele HIV-medicatie en therapietrouw.

Hoofdstuk 12. Welke aspecten van de perioperatieve begeleiding rondom niertransplantatie en poliklinische follow-up zijn anders bij een patiënt met een HIV-infectie vergeleken met een patiënt zonder HIV-infectie?

Aanbeveling 15:

Bij een patiënt met HIV die een niertransplantatie ondergaat, dient vooraf gevaccineerd te worden tegen diverse bacteriële en virale micro-organismen op dezelfde wijze als geldt voor andere niertransplantatie-patiënten (hepatitis B)(Niveau 4).

Verantwoording:

De Britse HIV associatie en KDIGO benoemen dat voorafgaand aan transplantatie een uitgebreidere vaccinatie plaats moet vinden. In Nederland is dit echter niet gebruikelijk. Er is ook geen bewijs vanuit de literatuur dat dit standpunt ondersteunt. Voor vaccinaties na niertransplantatie geldt in het algemeen dat vaccinaties met levend verzwakt virus (BCG, BMR, gele koorts, rotavirus, VZV) worden afgeraden. Ook dit is niet anders bij patiënten met HIV.

Aanbeveling 16:

Bij een patiënt met HIV die een niertransplantatie ondergaat, dient rekening gehouden te worden met belangrijke geneesmiddelinteractie tussen de cART en de immunosuppressiva. Spiegelcontrole van ten minste de immunosuppressiva vooraf aan de niertransplantatie wordt aangeraden. Men dient met de HIV behandelaar te overleggen of het nodig en mogelijk is de cART aan te passen naar een combinatie die geen interactie aangaat met de gebruikelijke immunosuppressiva (m.n. calcineurineremmers en mTOR-remmers) (Niveau 3).

Verantwoording:

Er zijn belangrijke geneesmiddelinteracties tussen de antiretrovirale middelen enerzijds en calcineurineremmers en mTOR-remmers anderzijds bekend (43). Proteaseremmers hebben een sterk remmende werking op het CYP3A4-enzymstelsel. De plasmaconcentraties van geneesmiddelen die metabolisering ondergaan door dit enzymstelsel kunnen bij gelijktijdig gebruik dan ook enorm zijn verhoogd. De Britse HIV associatie adviseert om voor transplantatie gedurende 4 weken op proef immunosuppressiva te geven (CNI en MMF) om de juiste dosering van de middelen van te voren uit te zoeken (1;44-46). In Nederland is echter ervaring met het inschatten van de juiste dosering immunosuppressiva, en wordt via algoritmes een inschatting gemaakt van de benodigde dosering (47). Zo kan men ook, alvorens een patiënt op de transplantatielijst te plaatsen, bij stabiele cART een proefdosis geven van de beoogde immuunsuppressie, om m.b.v. een 'area-under-the-curve'-meting (AUC) te kunnen inschatten welke dosis immuunsuppressie na de transplantatie gegeven moet worden. Ook kan men hierbij een AUC-meting van sommige HIV remmers (met name proteaseremmers en NNRTIs) verrichten, aangezien remming van cytochroom P450 (vooral CYP3A) de geneesmiddelconcentraties van deze middelen sterk verhoogt. Ten slotte kan overwogen worden vòòr de niertransplantatie de combinatie van ART te wijzigen i.v.m. belangrijke en complicerende interacties (48). Direct na de transplantatie dienen na de eerste gift van calcineurineremmer piek- en dalconcentraties gemeten te worden (49). In dit kader wordt geadviseerd de transplantatiezorg te laten uitvoeren door een multidisciplinair team, waarin tenminste een ervaren klinisch apotheker is opgenomen. Dit team dient frequent en goed onderling te overleggen om adequaat te kunnen reageren op eventuele symptomen en laboratoriumwaarden.

Het immuunsuppressieve regime dient de lokale richtlijnen te volgen, met dien verstande dat een HIV patiënt beschouwd moet worden als een hoog-risico-ontvanger,

waarbij immuunsuppressie kan bestaan uit basiliximab, een CNI, MMF en glucocorticoïd afbouwschema (45).

In de postoperatieve periode komen vaker acute rejections voor, tot wel dubbel zo vaak als bij een gemiddelde niertransplantatie. In de studie van Stock *et al* uit 2010 was dit gemiddeld bij 31% in het eerste jaar en 41% na 3 jaar. In de studie van Cathoga uit 2014 kwam er bij 44 % acute resectie voor in de eerste 3 maanden (18;40).

Referenties

- (1) Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, Cairns G, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012 (Updated November 2013. All changed text is cast in yellow highlight.). *HIV Med* 2014 Jan;15 Suppl 1:1-85.
- (2) European AIDS Clinical Society. Guidelines European AIDS Clinical Society, Version 7.1, November 2014; <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. 2014.
- (3) KDIGO Working Group on Glomerulonephritis. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, chapter HIV Infection. *Kidney Int Suppl* (2011) 2012 Jun;2(2):142.
- (4) Sexually transmitted infections including HIV in The Netherlands, in 2013; http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:254015&type=org&disposition=inline&ns_nc=1. 2013.
- (5) Richtlijn Nederlandse Vereniging van HIV behandelaren, H 12: Comorbiditeit en bijwerkingen; H 16: Transmissie management; http://www.nvhb.nl/richtlijn/hiv/index.php/Richtlijn_HIV. 2015.
- (6) Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings; <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5514.pdf>. 2006.
- (7) European Best Practice Guidelines expert group on hemodialysis, European Renal Association. EBPG Haemodialysis guideline: Section VI. Haemodialysis-associated infection. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 7:72-87.
- (8) Stichting HIV Monitoring. Stichting HIV Monitoring rapport 2014; www.hiv-monitoring.nl. 2015.
- (9) Berliner AR, Fine DM, Lucas GM, Rahman MH, Racusen LC, Scheel PJ, et al. Observations on a cohort of HIV-infected patients undergoing native renal biopsy. *Am J Nephrol* 2008;28(3):478-86.
- (10) Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiretroviral drugs and the kidney: dosage adjustment and renal tolerance. *Curr Pharm Des* 2004;10(32):4071-9.
- (11) Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA, Weissman S. Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population. *Am J Med Sci* 2008 Feb;335(2):89-94.
- (12) Ando M, Yanagisawa N. Epidemiology, clinical characteristics, and management of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *World J Nephrol* 2015 Jul 6;4(3):388-95.
- (13) Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, Kopp JB. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2015 Mar;11(3):150-60.
- (14) Mallipattu SK, Salem F, Wyatt CM. The changing epidemiology of HIV-related chronic kidney disease in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int* 2014 Aug;86(2):259-65.
- (15) Ross MJ. Advances in the pathogenesis of HIV-associated kidney diseases. *Kidney Int* 2014 Aug;86(2):266-74.
- (16) Lescure FX, Flateau C, Pacanowski J, Brocheriou I, Rondeau E, Girard PM, et al. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Jun;27(6):2349-55.

- (17) Stock PG, Barin B, Hatano H, Rogers RL, Roland ME, Lee TH, et al. Reduction of HIV persistence following transplantation in HIV-infected kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2014 May;14(5):1136-41.
- (18) Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med* 2010 Nov 18;363(21):2004-14.
- (19) Foy MC, Estrella MM, Lucas GM, Tahir F, Fine DM, Moore RD, et al. Comparison of risk factors and outcomes in HIV immune complex kidney disease and HIV-associated nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 Sep;8(9):1524-32.
- (20) Brecher ME, Hay SN, Park YA. Is it HIV TTP or HIV-associated thrombotic microangiopathy? *J Clin Apher* 2008;23(6):186-90.
- (21) Jones CY, Jones CA, Wilson IB, Knox TA, Levey AS, Spiegelman D, et al. Cystatin C and creatinine in an HIV cohort: the nutrition for healthy living study. *Am J Kidney Dis* 2008 Jun;51(6):914-24.
- (22) Fabian J, Naicker S, Goetsch S, Venter WD. The clinical and histological response of HIV-associated kidney disease to antiretroviral therapy in South Africans. *Nephrol Dial Transplant* 2013 Jun;28(6):1543-54.
- (23) Bige N, Lanternier F, Viard JP, Kamgang P, Daugas E, Elie C, et al. Presentation of HIV-associated nephropathy and outcome in HAART-treated patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Mar;27(3):1114-21.
- (24) Post FA, Campbell LJ, Hamzah L, Collins L, Jones R, Siwani R, et al. Predictors of renal outcome in HIV-associated nephropathy. *Clin Infect Dis* 2008 Apr 15;46(8):1282-9.
- (25) Ibrahim F, Hamzah L, Jones R, Nitsch D, Sabin C, Post FA. Baseline kidney function as predictor of mortality and kidney disease progression in HIV-positive patients. *Am J Kidney Dis* 2012 Oct;60(4):539-47.
- (26) Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015 Aug 27;373(9):795-807.
- (27) Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le CJ, Ouassa T, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 2015 Aug 27;373(9):808-22.
- (28) van Bergen JE. [Earlier case finding and immediate treatment of HIV: Time2Act]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015;159(0):A9487.
- (29) Kuijper A, Rookmaker MB, Mudrikova T. [Renal adverse reactions of antiretroviral medication: proximal tubular dysfunction associated with tenofovir]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A2249.
- (30) Zaidan M, Lescure FX, Brocheriou I, Dettwiler S, Guiard-Schmid JB, Pacanowski J, et al. Tubulointerstitial nephropathies in HIV-infected patients over the past 15 years: a clinicopathological study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 Jun;8(6):930-8.
- (31) Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, et al. 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. *Clin Infect Dis* 2014 Nov 1;59(9):e96-138.
- (32) Wikman P, Safont P, Del PM, Moreno A, Moreno S, Casado JL. The significance of antiretroviral-associated acute kidney injury in a cohort of ambulatory human immunodeficiency virus-infected patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013 Aug;28(8):2073-81.

- (33) Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir effect on the kidneys of HIV-infected patients: a double-edged sword? *J Am Soc Nephrol* 2013 Oct;24(10):1519-27.
- (34) Hara M, Suganuma A, Yanagisawa N, Imamura A, Hishima T, Ando M. Atazanavir nephrotoxicity. *Clin Kidney J* 2015 Apr;8(2):137-42.
- (35) Werkgroep Infectie Preventie. Veilig werken bij hemodialyse; http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:260533&type=org&disposition=inline&ns_nc=1. 2013.
- (36) RIVM. Samenvatting Landelijke Richtlijn Prikaccidenten, 2008; http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:7434&type=org&disposition=inline&ns_nc=1. 2014.
- (37) Murthy BV, Pereira BJ. A 1990s perspective of hepatitis C, human immunodeficiency virus, and tuberculosis infections in dialysis patients. *Semin Nephrol* 1997 Jul;17(4):346-63.
- (38) Farzadegan H, Ford D, Malan M, Masters B, Scheel PJ, Jr. HIV-1 survival kinetics in peritoneal dialysis effluent. *Kidney Int* 1996 Nov;50(5):1659-62.
- (39) Scheel PJ, Jr., Farzadegan H, Ford D, Malan M, Watson A. Recovery of human immunodeficiency virus from peritoneal dialysis effluent. *J Am Soc Nephrol* 1995 May;5(11):1926-9.
- (40) Gathogo EN, Hamzah L, Hilton R, Marshall N, Ashley C, Harber M, et al. Kidney transplantation in HIV-positive adults: the UK experience. *Int J STD AIDS* 2014 Jan;25(1):57-66.
- (41) Muller E, Barday Z, Mendelson M, Kahn D. HIV-positive-to-HIV-positive kidney transplantation--results at 3 to 5 years. *N Engl J Med* 2015 Feb 12;372(7):613-20.
- (42) Ingelfinger JR, Rubin EJ. The HIV-positive transplant donor--change born of necessity. *N Engl J Med* 2015 Feb 12;372(7):663-5.
- (43) Frassetto LA, Browne M, Cheng A, Wolfe AR, Roland ME, Stock PG, et al. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007 Dec;7(12):2816-20.
- (44) Drug interactions; www.hiv-druginteractions.org. 2015.
- (45) Bhagani S, Sweny P, Brook G. Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. *HIV Med* 2006 Apr;7(3):133-9.
- (46) Pulzer A, Seybold U, Schonermarck U, Stangl M, Habicht A, Bogner JR, et al. Calcineurin inhibitor dose-finding before kidney transplantation in HIV patients. *Transpl Int* 2013 Mar;26(3):254-8.
- (47) van Maarseveen EM, Crommelin HA, Mudrikova T, van den Broek MP, van Zuilen AD. Pretransplantation pharmacokinetic curves of tacrolimus in HIV-infected patients on ritonavir-containing cART: a pilot study. *Transplantation* 2013 Jan 27;95(2):397-402.
- (48) van Maarseveen EM, Rogers CC, Trofe-Clark J, van Zuilen AD, Mudrikova T. Drug-drug interactions between antiretroviral and immunosuppressive agents in HIV-infected patients after solid organ transplantation: a review. *AIDS Patient Care STDS* 2012 Oct;26(10):568-81.
- (49) van ME, van Zuilen AD. Pretransplantation pharmacokinetic assessments to predict posttransplantation dosing requirements in renal transplant recipients: what is known? *Clin Pharmacol Ther* 2013 Apr;93(4):306-7.