Różnorodne czynniki ryzyka przewlekłej choroby nerek u pacjentów zakażonych HIV

Zofia Marchewka^{1*}, Justyna Domagała¹, Brygida Knysz², Agnieszka Piwowar¹

¹ Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

² Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Adres do korespondencji: Zofia Marchewka, Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław, e-mail: zofia.marchewka@umed.wroc.pl

Wstęp

Przewlekła choroba nerek (PCHN) jest coraz częściej obserwowana u pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności HIV, a także stała się jedną z przyczyn wzrastającej liczby zgonów u tych pacjentów [1]. Obecnie, pomimo upływu wielu lat od wprowadzenia cART (*combined antiretroviral therapy*), choroby nerek nadal należą do wiodących chorób współistniejących z infekcją HIV. Odnosi się to zarówno do PCHN, jak również do schyłkowej niewydolności nerek (*end-stage renal disease*, ESRD), której wystąpienie, pomimo zmniejszenia częstości zapadania, nadal jest bardziej prawdopodobne u pacjentów zakażonych niż seronegatywnych [2].

Jako przyczyny PCHN u osób zakażonych HIV podaje się bezpośrednie działanie wirusa na organizm, nefrotoksyczność niektórych leków stosowanych w terapii antyretrowirusowej, zakażenia oportunistyczne, a także choroby współistniejące. Dodatkowym nowym czynnikiem ryzyka rozwoju PCHN mogą być substancje stosowane podczas chemseksu oraz środki zwiększające biodostępność nowych leków. Również istniejąca już pierwotna nefropatia niezwiązana z zakażeniem HIV, przy współzakażeniu tym wirusem staje się większym zagrożeniem [3].

Nefropatie związane z HIV

Wśród chorób wywoływanych bezpośrednio przez HIV można wyróżnić: HIVAN (*HIV-associated nephropathy*), mikroangiopatię zakrzepową,

Different risk factors for chronic kidney disease in HIV-infected patients

Better life expectancy due to successful antiretroviral therapy led to higher frequency of chronic kidney disease (CKD) in HIV positive patients. Pathogenicity of CKD in HIV infection is complex. In this paper factors influencing development of CKD in HIV positive patients receiving antiretroviral therapy were analysed. Based on the literature review direct effect of HIV on the development of HIVAN, thrombotic microangiopathy or HIV immune complex disease of the kidney (HIVICK) were discussed. Mechanisms of nephrotoxicity of the most often used antiretroviral drugs of combined antiretroviral therapy (cART) regimens, especially of a new prodrug containing tenofovir as well as compounds increasing drug's bioavailability were presented. Also new nephrotoxic substances used during chemsex and co-morbidities influencing nephropathy in HIV positive individuals were analysed. Viral pathogens associated with kidney diseases such as CMV, EBV, VZV, adenoviruses and HBV or HCV were presented. Multiplicity and diversity of presented factors indicate how important is the problem of CKD in HIV positive patients. Awareness and analysis of these factors, systematic monitoring of the kidney function allows to adapt and modify therapy carried by clinicians.

Keywords: HIV, chronic kidney disease, antiretroviral drugs, co-infection, chemsex.

© Farm Pol, 2018, 74(3): 137–145

a także choroby nerek związane z kompleksami immunologicznymi HIVICK (*HIV immune complex kidney disease*) [4].

HIVAN jest najczęstszym schorzeniem nerek dotykającym seropozytywnych pacjentów. Choroba ta dotyczy przede wszystkim osób między 21 a 64 r.ż., pochodzenia afroamerykańskiego, co sugeruje

predyspozycje genetyczne wraz z patologicznym działaniem HIV. Wykazano także wpływ aktywacji układu RAA (Renina-Angiotensyna-Aldosteron), będącego specyficznym czynnikiem gospodarza, w pojawianiu się HIVAN [5]. Jako podłoże HIVAN podaje się niewłaściwą odpowiedź podocytów na HIV-1. Podocyty należą do komórek nieproliferujących, zróżnicowanych, jednakże w wyniku zakażenia wirusem HIV tracą one swoiste markery zróżnicowania [CD10-(*common acute lymphoblastic leukemia* antigen, CALLA), receptor C3b, GLEPP-1, podokaliksyna, synaptopodyna, WT-1], co skutkuje ich namnażaniem [6]. HIV może zakażać komórki nabłonkowe kanalików i kłębuszków nerkowych niezależnie od receptorów CD4, w większości przypadków dzieje się to na drodze endocytozy. Została udowodniona obecność wirusowego RNA w podocytach w wyniku hybrydyzacji *in situ* oraz reakcji łańcuchowej polimerazy [5, 6].

Obraz histologiczny HIVAN ma postać ogniskowego, segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych wraz z rozrostem macierzy pozakomórkowej mezangium i śródmiaższu otaczającego kanalik nerkowe. Klinicznie HIVAN przejawia się jako zapalenie kłębuszków nerkowych z towarzyszącym zespołem nerczycowym, a ponadto pojawiają się proteinuria, hipalbuminemia i hiperlipidemia. W obrazie USG obserwuje się powiększenie nerek. Przy braku swoistej terapii HIVAN rozwija się w ESRD w ciągu kilku miesięcy. Do stwierdzenia tej patologii niezbędne jest wykonanie inwazyjnego badania, jakim jest biopsja nerek. HIVAN jest zwykle rozpoznawana w późnym etapie zakażenia HIV. Wykazano także, iż liczba limfocytów T CD4⁺ <200 komórek/ μ L zwiększa ryzyko wystąpienia tej nefropatii [1, 3].

Brak jest standardowej terapii dla HIVAN, jednakże w leczeniu tego schorzenia wykorzystuje się cART. Pomimo braku randomizowanych badań potwierdzających rolę tych leków w HIVAN, analizy retrospektywne wskazują, iż zastosowanie cART istotnie ogranicza postęp choroby [4]. W terapii wykorzystuje się ponadto inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), a także kortykosteroidy [7].

Mikroangiopatia zakrzepowa związana z HIV (HIV-TMA)

Mikroangiopatia zakrzepowa (*thrombotic microangiopathy*, TMA) to zespół kliniczny, który może objawiać się jako zakrzepowa plamica małopłytkowa TTP (*thrombotic thrombocytopenic purpura*) lub zespół hemolityczno-mocznicowy HUS (*haemolytic-uraemic syndrome*) [8]. Czynnikaми ryzyka TMA u pacjentów z HIV jest niższa liczba limfocytów T CD4⁺ (<100 / μ L), wyższe stężenie RNA HIV-1 oraz zakażenia oportunistyczne (wirus

cytomegalii (CMV) lub HHV-8 (*Human Herpesvirus*). Ponadto stosowane leki antyretrowirusowe oraz zespół rekonstrukcji immunologicznej, który może rozwinąć się w trakcie cART, przyczyniają się do rozwoju tej nefropatii.

Pierwszy przypadek TMA związanego z HIV został opisany w 1984 r. [8]. W patogenezie mikroangiopatii zakrzepowej związanej z HIV przypuszcza się, że kluczową rolę odgrywa uszkodzenie śródbłonna. Przyczyną może być inwazja wirusowa, o czym świadczy ekspresja na komórkach śródbłonna receptora anty-P24/CXCR4 HIV-1. Inny mechanizm zakłada pośrednie działanie cytokin lub białek wirusowych, takich jak at i gp 120. Niekorzystne jest również działanie prozapalne cytokin, prowadzące do trombocytopenii. Klinicznie schorzenie to może przebiegać od bezobjawowej małopłytkowości z łagodną niewydolnością nerek, aż do ciężkiej choroby z deficytem neurologicznym i niewydolnością nerek wymagającą dializy [6]. Zarówno w TMA, jak i HUS badanie histopatologiczne ujawnia zatory we włosniczkach naczyń kłębuszków nerkowych i tętniczkach nerkowych. Ponadto pojawiają się zmiany w rodzaju „skórka cebuli”, a także obrzęk śródbłonna tętniczek i ich martwica [9, 10].

Nefropatia kompleksów immunologicznych związana z HIV (HIVICK)

HIVICK obejmuje różne choroby związane z pojawianiem się kompleksów immunologicznych u pacjentów HIV-pozytywnych. Nefropatia cechuje się pobudzeniem limfocytów B, zwiększoną produkcją immunoglobulin, a także obecnością kompleksów immunologicznych. Dotyczą one przede wszystkim przeciwciał IgA oraz IgG skierowanych przeciwko antygenom gp41 (otoczka) wirusa, a także IgM w powiązaniu z p24 (kapsyd) [6, 9]. Kompleksy mogą powstawać w układzie obwodowym, a następnie gromadzić się w kłębuszkach bądź tworzyć się bezpośrednio w nich. Obraz kliniczny obejmuje hematurię, proteinurię, a także gammapatię poliklonalną. Podobnie jak w przypadku HIVAN, aby jednoznacznie zdiagnozować ten zespół, konieczna jest biopsja nerki [11].

Nefrotoksyczność wybranych leków stosowanych w terapii antyretrowirusowej

Stosowanie przewlekłej, złożonej terapii antyretrowirusowej skierowanej na różne etapy replikacji HIV w komórce gospodarza prowadzi do znacznego hamowania namnażania wirusa i ograniczenia progresji zakażenia związanego z upośledzeniem odpowiedzi immunologicznej [12]. Pierwszym,

zatwierdzonym w 1987 r., lekiem antyretrowirusowym była zydowudyna. Pomimo iż monoterapia tym lekiem opóźniła postęp choroby i przedłużyła okres przeżycia, jednak stosowanie pojedynczego leku nie zapewniło długotrwałej supresji replikacji wirusa. W połowie lat 90. XX w. wprowadzono do leczenia inhibitory proteazy (PI), co radykalnie zmieniło przebieg epidemii HIV. Zastosowanie terapii skojarzonej z PI i dwóch nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) przyniosło wiele korzyści oraz znacznie zmniejszyło zachorowalność i śmiertelność z powodu AIDS. Od tego czasu podstawą leczenia jest cART, polegająca na kojarzeniu trzech leków antyretrowirusowych.

Pomimo korzyści wynikających z cART, stosowanie tych leków wiąże się z wieloma niekorzystnymi działaniami, które obejmują toksyczność mitochondrialną, zespół lipodystrofii, dyslipidemie, insulinooporność, choroby sercowo-naczyniowe, osteopenię i toksyczność nerkową. Zalecane jest wczesne rozpoczęcie terapii cART, a leki te są przyjmowane przez całe życie. Monitorowanie toksycznego wpływu tych leków na organizm, a zwłaszcza nerki, jest bardzo ważne, ponieważ nerki są narządem szczególnie podatnym na toksyczne działanie leków, gdyż otrzymują aż 25% objętości wyrzutowej serca, pełnią funkcję filtracyjną – szereg leków ulega koncentracji w moczu kanalikowym i może dopiero wtedy ujawnić swoje działanie nefrotoksyczne [2].

Analogi nukleotydowe (NtRTI)

Jednym z leków wykazujących działanie nefrotoksyczne jest fumaran dizoproksylu tenofoviru (TDF), należący do nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NtRTI). TDF jest prolekiem, który ulega reakcji hydrolizy do tenofowiru (TFV). Następnie TFV w wyniku fosforylacji przekształca się do czynnego difosforanu, który jest inhibitorem odwrotnej transkryptazy. W listopadzie 2015 r. w Europie zarejestrowano nowy lek, który w swoim składzie zawiera nowy prolek tenofowiru – fumaran alafenamidu tenofowiru (TAF) [6, 13].

TDF oraz TAF stanowią podstawę schematów terapeutycznych. Są preparatami rekomendowanymi do stosowania w pierwszej kolejności u osób zakażonych HIV [6]. Leki te kompetycyjnie hamują aktywność odwrotnej transkryptazy HIV. TDF w skojarzeniu z emtrycyabiną (NRTI) został dopuszczony do stosowania w profilaktyce przedekspozycyjnej u osób obciążonych wysokim ryzykiem zakażenia wirusem HIV. Ponadto tenofowir znalazł również zastosowanie w leczeniu chorych zakażonych HBV, ponieważ posiada on zdolność hamowania

polimerazy DNA wirusa zapalenia wątroby typu B. Mimo iż TDF jest uważany za lek bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów, jego przyjmowanie obciążone jest ryzykiem nefrotoksyczności oraz osteopenii i osteoporozy. Może powodować uszkodzenia proksymalnych cewek nerkowych, prowadzących w cięższych przypadkach do rozwoju zespołu Fanconiego [12–14].

Liczne badania dokumentują wystąpienie ostrej niewydolności nerek, moczówki prostej, kamicy nerkowej oraz osteomalacji jako skutek przyjmowania tenofowiru. Mechanizm nefrotoksycznego działania tenofowiru polega na jego kumulacji w komórkach cewek nerkowych, powodując apoptozę poprzez ich bezpośrednie uszkodzenie lub poprzez hamowanie replikacji mitochondrialnego DNA [1, 7]. Lek ten jest eliminowany z organizmu głównie z moczem poprzez przesączanie kłębuszkowe i wydzielanie kanalikowe. Wnikanie tenofowiru do komórek nabłonkowych kanalików proksymalnych jest możliwe dzięki transporterom anionów organicznych (hOAT) na błonie podstawnej – głównie hOAT1 i w mniejszym stopniu hOAT3. W dalszym etapie następuje jego wydzielanie do światła kanalików poprzez związanie z białkiem oporności wielolekowej (*multidrug resistance protein*, MRP) [7]. W przypadku dysfunkcji tych przenośników lek gromadzi się we wnętrzu komórki, co przyczynia się do nasilenia efektu nefrotoksycznego [1].

Stwierdzono, że podawanie inhibitorów proteaz (rytonawiru lub lopinawiru) skutkuje zwiększeniem stężeń tenofowiru w surowicy o ponad 30%. Rytonawir jest silnym inhibitorem transportu z udziałem MRP2 transportującego związki anionowe, m.in. tenofowir. Efektem jest gromadzenie się TDF we wnętrzu komórki, co przyczynia się do nasilenia efektu nefrotoksycznego i rozwoju zespołu Fanconiego [15]. Na **rycynie 1** przedstawiono możliwe mechanizmy toksycznego działania tenofowiru na nerki.

Wykazano, że podawanie w terapii tenofowiru łącznie z innym lekiem antyretrowirusowym z grupy NRTI – dydanozyną, powodowało znaczny wzrost stężenia dydanozyny w surowicy, zwiększając ryzyko uszkodzenia mitochondriów i nefropatii. Eliminacja dydanozyny odbywa się na zasadzie filtracji kłębuszkowej oraz aktywnego wydzielania kanalikowego. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek obserwowany jest znaczny wzrost okresu półtrwania i zmniejszenie całkowitego klirensu leku. Opisano przypadek zespołu Fanconiego i moczówki prostej nerkowej wywołanego dydanozyną [7]. Zespół Fanconiego klinicznie charakteryzuje się dysfunkcją kanalików proksymalnych, objawiającą się białkomoczem, utratą glukozy, aminokwasów, fosforanów i wapnia z moczem, a także zmniejszeniem stężenia fosforanów w osoczu. Taka

Rycina 1. Możliwe mechanizmy nefrotoksyczności tenofowiru. Opracowanie własne na podstawie [1, 7]

utrata elektrolitów może skutkować kwasicą i chorobami kości [1, 7]. Aktualnie dydanozyna nie jest zalecana do stosowania w Polsce u pacjentów zakażonych HIV [6]. Innymi czynnikami wpływającymi na transport w nerkach i mogącymi prowadzić do kumulacji tenofowiru są: niska liczba limfocytów T CD4+, niska masa ciała, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, koinfekcja HCV i/lub HBV, *Treponema pallidum* [1].

Nowy preparat – alafenamid tenofowiru (TAF) jest również nukleotydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NtRTI). TAF wykazuje większą skuteczność w gromadzeniu tenofowiru w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej, w tym w limfocytach i innych komórkach HIV oraz makrofagach, z uwagi na zwiększoną trwałość w osoczu oraz wewnątrzkomórkową aktywację [16]. Wykazano większą stabilność TAF w surowicy ludzkiej, podczas gdy TDF w tych warunkach ulega szybkiemu przekształceniu do tenofowiru. Wynika to z odrębności metabolizmu do tenofowiru tych dwóch prolektów. TDF jest głównie metabolizowany do TFV przez esterazy osocza przed wniknięciem do komórek docelowych, natomiast TAF ulega przekształceniu do tenofowiru wewnątrzkomórkowo po zadziałaniu katepsyny [17]. A. Podany i wsp. dowodzą, iż pacjenci przyjmujący TAF mieli o 90% niższą ekspozycję na tenofowir w osoczu niż pacjenci leczenia TDF [18]. Wewnątrz komórek stężenie aktywnego metabolitu – difosforanu tenofowiru osiągnęło około cztery razy większy poziom przy stosowaniu TAF.

Alafenamid tenofowiru wykazuje mniejszą nefrotoksyczność niż jego poprzednik – TDF. W badaniach farmakokinetycznych wykazano, że po podaniu TAF w osoczu uzyskiwane jest znacznie mniejsze stężenie jego metabolitu tenofowiru, w porównaniu z TDF. W związku z tym niższe stężenia docierają

do kanalików nerkowych, minimalizując przez to jego wewnątrzkomórkową akumulację i działanie nefrotoksyczne [19]. Ponadto TAF w przeciwieństwie do TDF nie oddziałuje z transporterami organicznymi anionów, zatem nie występuje kumulacja zależna od OAT, co powoduje większe bezpieczeństwo nerkowe.

Stosowanie preparatów złożonych zawierających w swoim składzie TAF pozwoliło na uzyskanie znacznie mniejszych stężeń kreatyniny w surowicy, obniżenie białkomoczu, a także poprawę gęstości mineralnej kości, w porównaniu z preparatami zawierającym TDF [20].

Wyniki najnowszej metaanalizy, badające skuteczność i bezpieczeństwo TAF w porównaniu do TDF, wykazują, iż TAF w znacznie mniejszym stopniu przyczynia się do obniżenia szybkości filtracji kłębuszkowej, nie wykazuje tak istotnych zmian markerów dysfunkcji nerek w surowicy i moczu oraz redukcji gęstości mineralnej kręgosłupa i kości biodrowej. Ponadto zauważono poprawę funkcji nerek u pacjentów seropozytywnych wykazujących cechy zaburzenia czynności nerek, u których TDF został zastąpiony TAF [21].

Analogi nukleozydowe (NRTI)

Leki z grupy nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI), takie jak: zydowudyna, lamiwudyna, abakawir, emtrycytabina wydalane są głównie z moczem w formie niezmienionej (wyjątek stanowi abakawir, który ulega metabolizmowi wątrobowemu), dlatego konieczna jest zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek. Opisany został przypadek ostrego uszkodzenia nerek spowodowany rabdomiolizą po ekspozycji na abakawir [3, 7]. Inne NRTI, jak stawudyna czy

dydanozyna, również są wydalane z moczem. Aktualnie leki te nie są stosowane ze względu na ich toksyczność. Jednak istnieje grupa pacjentów, która wcześniej otrzymywała w terapii stawudynę i dydanozynę jako leki z wyboru [6].

Inhibitory proteazy (PI)

Inhibitory proteazy, głównie indynawir, powodują nefrotoksyczność związaną z tworzeniem kryształów szczawianowych i rozwojem kamicy nerkowej. Kamienie mogą powstawać w dowolnej strukturze nerek i dróg moczowych, a czynnikami ryzyka są: niska beztłuszczowa masa ciała, pH moczu >6, wysoka temperatura otoczenia, jednocześnie leczenie kotrimoksazolem oraz współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C [4, 22]. Przeprowadzono badanie wśród 240 pacjentów leczonych indynawirem. U 20% wykryto krystalurię, 8% wykazywało objawy urologiczne (bolesne oddawanie moczu, ból w plecach), a 3% miało kamice nerkową. Obecnie indynawir praktycznie nie jest stosowany [6, 7].

Atazanawir jest wymieniany jako bezpieczniejszy odpowiednik indynawiru, jednak również odnotowywano przypadki tworzenia się kamieni nerkowych, a także błoniasto-rozplemowego kłębuszkowego zapalenia nerek [1]. Pojawiają się także doniesienia, iż poza kamicią nerkową może przyczynić się także do utraty funkcji nerek. Badanie Mocroft A. i wsp. wskazuje na większe o 21% ryzyko wystąpienia przewlekłej choroby nerek w grupie chorych leczonych atazanawirem w porównaniu do grupy nie przyjmującej tego leku [23]. Istnieją czynniki sprzyjające nefrotoksyczności indukowanej atazanawirem: wysokie stężenie bilirubiny w surowicy świadczące o wolniejszym metabolizmie leku, alkaliczny odczyn moczu, długa ekspozycja na atazanawir oraz występująca w przeszłości kamica. Ponadto zakażenie HCV może upośledzać klirens wątrobowy atazanawiru i w konsekwencji zwiększać jego wydalanie nerkowe [24].

Lopinawir wydaje się nie być związany z powstawaniem kamieni nerkowych w związku z niewielkim wydalaniem z moczem, co jest istotnym czynnikiem prowadzącym do krystalizacji moczu. Jednakże w badaniach wieloośrodkowych EuroSIDA wykazano, iż lopinawir, podobnie jak tenofovir i atazanawir, może być niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju PChN [23, 24].

Inhibitory integrazy (INSTI)

Podczas leczenia inhibitorami integrazy – raltegravirem, a ostatnio także dolutegrawirem, obserwowano wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, a także niewielkie obniżenie eGFR (*estimated*

glomerular filtration rate). Odchylenia te były nieprogresywne, stąd leki te wydają się być bezpieczne dla nerek [2].

Środki zwiększające biodostępność leków w terapii antyretrowirusowej

Wiele leków przeciwretrowirusowych odznacza się małą biodostępnością po podaniu doustnym, ze względu na szybki metabolizm przy udziale izoform cytochromu P-450-3A oraz jelitowy transport z wykorzystaniem P-glikoproteiny, dlatego trudne może być osiągnięcie klinicznie skutecznych stężeń ogólnoustrojowych tych leków przy zastosowaniu tolerowanych dawek doustnych. Z tego powodu ważne jest zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej tych preparatów przez jednoczesne zastosowanie inhibitora metabolicznego [25]. Pierwszym stosowanym do tego celu środkiem był rytonawir. Początkowo został wprowadzony do praktyki klinicznej jako inhibitor proteazy stosowany przeciwwirusowo. Lek był źle tolerowany, wykazywał znaczną hepatotoksyczność w dawkach terapeutycznych. Dlatego obecnie, przy pojawieniu się wielu korzystniejszych opcji terapeutycznych, stosowany jest wyłącznie jako wzmacniacz farmakokinetyki innych leków. Rytonawir znacząco hamuje aktywność izoform CYP3A, które są zaangażowane w metabolizm większości leków przeciwretrowirusowych. Ponadto związek ten hamuje również jelitowy transport przy udziale P-glikoproteiny. Stosunkowo małe dawki tego leku mogą znacząco zwiększać stężenie innych leków antyretrowirusowych, przedłużając ich biologiczny okres półtrwania i w konsekwencji wzmacniając ich skuteczność. Jednak rytonawir nie jest selektywny i może w mniejszym stopniu hamować także inne izoformy CYP, takie jak CYP2D6 [25].

W 2012 r. FDA wprowadziło nowy wzmacniacz – kobicystat. Związek ten charakteryzuje się większą selektywnością w stosunku do izoformy CYP3A, w porównaniu z rytonawirem, a także sam nie wykazuje działania antyretrowirusowego [25, 26]. Kobicystat jest substratem i silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A oraz odpowiedzialnej za transport jelitowy P-glikoproteiny. Odnacza się dużą selektywnością w hamowaniu różnych izoenzymów cytochromu, a sam nie wykazuje działania antyretrowirusowego. Kobicystat zwiększa parametry farmakokinetyczne TDF (AUC o 23%, a C_{max} o 55%) oszacowane przez zwiększanie obszaru pola pod krzywą zależności stężenia TDF w osoczu od czasu. Jednak nie jest zalecane zmniejszanie dawki TDF po połączeniu z kobicystatem. Natomiast zastosowanie kobicystatu w połączeniu z TAF wymaga zmniejszenia jego dawkowania z 25 mg do 10 mg [21]. Prawdopodobny mechanizm zwiększania stężenia

kreatyniny w osoczu przez kobicystat przedstawiono na **rysunku 2**. Aktywne wydzielanie kreatyniny jest możliwe dzięki wychwytowi przez organiczne transportery anionów OAT2 i OAT3 i transportery kationów organicznych OCT2 i OCT3, a następnie wydzielaniu do moczu przez transportery wielolekowe MEAT1 i MEAT2. Kobicystat wchłonięty do komórek kanalików proksymalnych za pośrednictwem OCT2, hamuje składnik MATE1, a przez to wydzielanie kreatyniny [27]. Powoduje to wzrost stężenia kreatyniny we krwi i związany z tym spadek eGFR wyliczonego na podstawie osoczowego stężenia kreatyniny.

Chemseks jako potencjalne zagrożenie dla nerek

Chemseks to termin przypisany celowemu użyciu leków psychoaktywnych w celu ułatwienia i/lub wzmocnienia stosunków seksualnych, głównie w relacjach między mężczyznami (*men sex men*, MSM), zwykle z wieloma partnerami. Dożylna droga podania tych substancji określana jest jako słamsseks. Substancjami najczęściej stosowanymi są mefedron, metamfetamina, γ -hydroksymaślan (GHB), gamma-butyrolakton (GBL), alkilowe azotyny oraz 1,4-butanodiol [29].

Mefedron (4-metylometkatynon, 4-MMC) jest syntetycznym katynonem strukturalnie podobnym do naturalnie występującego związku w *Catha edulis* (Czuwaliczka jadalna). Mefedron coraz częściej znajduje zastosowanie jako lek rekreacyjny o mało poznanych działaniach niepożądanych, szczególnie uszkodzeń nerek. W piśmiennictwie niewiele jest wzmianek o patofizjologii uszkodzeń tego narządu, a także rokowaniu w zakresie powrotu do prawidłowego funkcjonowania nerki. Związek ten często

przyjmowany jest w połączeniu z innymi środkami, co może nasilać jego szkodliwe działanie [30]. Adebamiro i wsp. sugerują, iż syntetyczne katynony powodują skurcz tętnicy nerkowej, prowadząc do niedokrwienia nerek i ostrej martwicy cewkowej (*acute tubular necrosis*, ATN) [31]. Mechanizm ten został zaproponowany z uwagi na podobieństwo strukturalne i farmakologiczne pomiędzy mefedronem a innymi substancjami, takimi jak ecstazy i amfetamina. 4-MMC może działać również bezpośrednio nefrotoksycznie, czego konsekwencją jest ATN. Wszystkie zgłoszone przypadki negatywnego oddziaływania mefedronu na nerki prowadziły do łagodnej niewydolności nerek, z poprawą ich funkcji po zastosowaniu dializy. Według Regunath i wsp. mała masa cząsteczkowa mefedronu jest czynnikiem decydującym o jego usunięciu podczas dializy [32].

Metamfetamina (MA) uszkadza nerwy dopaminergiczne i serotonergiczne w ośrodkowym układzie nerwowym. Poza tym może prowadzić do hiponatremii, rozsianej koagulopatii wewnątrznaczyniowej, rhabdmiolizy, niewydolności wątroby, krwawień z przewodu pokarmowego czy niewydolności nerek. Uszkodzenie nerek może być spowodowane urazową rhabdmiolizą, martwiczym zapaleniem naczyń, niedrożnością dróg moczowych oraz zaburzeniami kanalików proksymalnych [33].

Gurel A. wykazał pojawienie się u pacjenta po zażyciu MA ostrego uszkodzenia nerek, których stan uległ poprawie po odstawieniu związku [33].

Istnieją również pojedyncze doniesienia o ostrej niewydolności nerek wymagającej dializy u pacjenta po przyjęciu gamma-butyrolaktonu (GBL) [34].

Różnorodność substancji chemicznych stosowanych jako chemseks, a także nie w pełni poznany mechanizm ich działania sprawiają, że są one nowym zagrożeniem dla organizmu, szczególnie

Rycina 2. Prawdopodobny mechanizm zwiększania stężenia kreatyniny w osoczu przez kobicystat. Opracowanie własne na podstawie [27, 28]

nerek. Dlatego istotna jest znajomość substancji stosowanych w chemseksie oraz ich mechanizmów działania na nerki, aby możliwe było wprowadzenie szybkiego i skutecznego leczenia.

Wpływ na funkcję nerek chorób współistniejących u pacjentów zakażonych wirusem HIV

Skojarzona terapia antyretrowirusowa zmieniła jakość życia osób zakażonych wirusem HIV. W ciągu ostatnich lat w krajach rozwiniętych długość życia pacjentów HIV-pozytywnych osiągnęła poziom zbliżony do wskaźnika populacji niezakażonej [22]. Wydłużenie, a także poprawa jakości życia przyczyniają się do wzrostu częstości występowania takich chorób jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy zaburzenia gospodarki lipidowej [35]. Schorzenia te dotyczą wprawdzie całej populacji, wykazują jednak pewne odrębności w grupie osób zakażonych HIV i nie są obojętne dla funkcji nerek.

Brown i wsp. wykazali wzrost częstości występowania cukrzycy u pacjentów HIV-pozytywnych stosujących cART (11,5%), w porównaniu do pacjentów seronegatywnych (6,5%). Cukrzyca jest najczęstszą przyczyną przewlekłej choroby nerek [36, 37]. Za wystąpienie cukrzycy u pacjentów seropozytywnych odpowiadają typowe dla tego schorzenia czynniki – nadwaga i otyłość, czynniki rasowe oraz wiek. Również cART, przede wszystkim inhibitory proteazy, oraz leki starszej generacji powodują wśród tych pacjentów zaburzenia metaboliczne (dyslipidemia, insulinooporność) oraz somatyczne (lipodystrofia), których skutkiem są choroby sercowo-naczyniowe i wzrost liczby zgonów z powodu zawałów, udarów itp. [37, 38]. Butt i wsp. zaobserwowali, że stosowanie cART wiązało się ze znacznie większym ryzykiem rozwoju cukrzycy u tych chorych [35]. Jednak trudno określić rolę każdej grupy lub pojedynczych leków w tym zaburzeniu. Wynika to z faktu, że poszczególne związki chemiczne stosowane są w połączeniach, jak również terapia u pacjentów często podlega zmianom.

Dane epidemiologiczne wskazują na wzrastającą liczbę pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą przewlekłą chorobą nerek. Nadciśnienie jest drugim, po nefropatii cukrzycowej, czynnikiem prowadzącym do rozwoju ESRD. Związek między infekcją HIV, terapią antyretrowirusową a pojawieniem się nadciśnienia bądź dyslipidemii przedstawiono we wcześniejszej publikacji [37].

Wpływ zakażeń oportunistycznych na funkcję nerek

Współistniejące z wirusem ludzkiego niedoboru odporności zakażenia bakteryjne i wirusowe mogą

przyczynić się do rozwoju pierwotnej niewydolności nerek bądź zaostrzyć ostre kłębuszkowe zapalenie nerek. Patogenami powiązanymi ze schorzeniami nerek najczęściej są: CMV (wirus cytomegalii), EBV (wirus Epsteina-Barr), VZV (*Varicella zoster virus*), adenowirusy i parwowirus B19. Także przewlekłe współzakażenie HBV lub HCV oraz choroby nowotworowe mogą przyczynić się do rozwoju bloniastego zapalenia kłębuszków nerkowych [3].

Wirusy zapalenia wątroby typu B i C (HBV, HCV) są ważnymi czynnikami wpływającymi na śmiertelność wśród HIV pozytywnych pacjentów. Osoby zakażone HIV mają większe ryzyko rozwoju zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub C w związku z tą samą drogą transmisji patogenów. Szacuje się, że ok. 10% populacji zakażonej HIV jest jednocześnie zakażona HBV, a jedna trzecia HCV. Metaanaliza wykazała także częstszą koinfekcję tymi wirusami u mężczyzn uprawiających seks z mężczyznami (MSM), a także u osób stosujących leki iniekcyjne. Współwystępowanie tych zakażeń zwiększa ryzyko choroby nerek związanej z HIV. Oba wirusy (HBV i HCV) są zaangażowane w patogenezę chorób kłębuszkowych, a także związane są z dysregulacją immunologiczną i cukrzycą, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia współobecnego schorzenia nerek. Dodatkowym czynnikiem obciążającym ten narząd są złożone schematy terapii przeciwwirusowej w obydwóch jednostkach chorobowych, które często obejmują także leki o potencjale nefrotoksycznym [39, 40].

Zakażenia oportunistyczne, w tym pneumocystozowe zapalenie płuc, toksoplazmoza i zakażenia CMV, EBV, VZV mogą być problemem dla stosowania i dawkowania wielu leków wykazujących działanie nefrotoksyczne. Istotne jest wówczas postępowanie niestandardowe, polegające na stałym kontrolowaniu korzyści i negatywnych skutków terapii, a także częste badanie czynności nerek. W niektórych przypadkach konieczne jest wprowadzenie leczenia nerkozastępczego chociaż na krótki czas. Dużą ostrożnością należy wykazać się podczas stosowania leków przeciw zakażeniom *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii* oraz przeciwwirusowych. Dotyczy to szczególnie dużych dawek kotrymoksazolu i pentamidyny, gdyż dane odnośnie do farmakokinetyki tych leków u chorych z niewydolnością nerek są znikome. Wiadomo, iż dawka kotrymoksazolu wraz ze spadkiem GFR musi ulec redukcji, a podczas stosowania hemodializy powinna być zmniejszona o połowę [3].

Wyatt i wsp. wykazali istnienie zwiększonego ryzyka rozwoju choroby nerek przy współzakażeniu HIV-HCV niż monozakażeniu wirusem ludzkiego upośledzenia odporności [41]. Pacjenci seropozytywni, u których zdiagnozowano także zakażenie HCV wykazywali większe ryzyko rozwoju zarówno

przewlekłej, jak i ostrej niewydolności nerek, białkomoczu, a także nefrotoksyczności związanej ze stosowaniem indynawiru.

Podobnie Rossi i wsp. donoszą o szybszym wystąpieniu przewlekłej niewydolności nerek u pacjentów z koinfekcją HIV-HCV [42]. Czynn timer przewyższał inne, takie jak cukrzyca, nadciśnienie czy stosowanie leków charakteryzujących się nefrotoksycznością. Znanych jest kilka możliwych mechanizmów zwiększania ryzyka CKD u pacjentów HIV-dodatnich przez wirus zapalenia wątroby. HCV przyczynia się do rozwoju kłębuszkowego zapalenia nerek w wyniku odkładania kompleksów immunologicznych w tym narządzie. Także większa częstość pojawiania się tradycyjnych czynników upośledzających czynność nerek jest konsekwencją współzakażenia HCV. Badania wskazują na zwiększenie insulinooporności, grubości blaszki miażdżycowej, jak również wzrost stężenia wczesnych markerów cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych. Dysfunkcja śródbłonna, jaką obserwuje się w przebiegu niewydolności nerek, może być efektem powstałego stanu zapalnego i aktywacji immunologicznej w związku z replikacją HCV [42]. Mocrof i wsp. wykazali, iż u pacjentów seropozytywnych obecne współzakażenie HBV lub HCV było związane z postępującą przewlekłą chorobą nerek [43]. Aktywna replikacja HCV była niezależnym czynn timer postępującej PChN. W przypadku HBV zależność ta nie jest tak oczywista i konieczne są dalsze badania, aby udowodnić ten związek. Patogeneza nefrotoksyczności związanej z HBV prawdopodobnie dotyczy odkładania się HBeAg w kapilarach kłębuszków nerkowych. Przypuszcza się, iż to działanie może być wzmocnione u pacjentów ze współzakażeniem HIV, u których eliminacja antygenów HBV jest słabsza.

Podsumowanie

Przegląd aktualnego piśmiennictwa pozwolił przedstawić mnogość i różnorodność czynników mających niebagatelny wpływ na indukowanie zaburzeń funkcji nerek, prowadząc do PChN u pacjentów zakażonych HIV. Nie należy jednak sądzić, że u każdej osoby mającej kontakt z jednym z wyżej przedstawionych potencjalnych czynników nefrotoksycznych rozwinie się pełnoobjawowa choroba nerek. Należy zawsze uwzględniać indywidualną wrażliwość każdego organizmu, stan zdrowia, czas przyjmowania leku oraz zdolności detoksykacyjne organizmu. Przedstawione opracowanie zwraca uwagę na możliwość wzajemnego oddziaływania wielu czynników w indukowaniu zaburzeń funkcji nerek.

Otrzymano: 2018.02.23 · Zaakceptowano: 2018.03.20

Piśmiennictwo

1. Marchewka Z., Szymańska B., Płonka J.: Potencjalne działanie nefrotoksyczne leków antyretrowirusowych; *Postępy Hig. Med. Dosw.* (online) 2012, 66: 603–608.
2. Bertoldi A., De Crignis E., Miserocchi A., Bon I., Musumeci G., Longo S., D'Urbano V., La Manna G., Calza L., Re M.C.: HIV and kidney: a dangerous liaison. *New Microbiol.* 2017, 40: 1–10.
3. Gładysz A., Knysz B.: Diagnostyka, profilaktyka, klinika i terapia zakażeń HIV/AIDS – współczesne możliwości i problemy. Wrocław, Continuo, 2009: 157–165.
4. Röling J., Schmid H., Fischereder M., Draenert R., Goebel F.D.: HIV-Associated Renal Diseases and Highly Active Antiretroviral Therapy-Induced Nephropathy. *Clin. Infect. Dis.* 2006, 42: 1488–1495.
5. Mikulak J., Singhal P.C.: HIV-1 and Kidney Cells: Better Understanding of Viral Interaction. *Nephron. Exp. Nephrol.* 2010, 115: e15–e21.
6. Horban A., Podlasiński R., Cholewińska G., Wiercińska-Drapała A., Knysz B., Ingłot M., Szymczak A., Bociąga-Jasik M., Jabłonowska E.: Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS. Warszawa-Wrocław, PTN AIDS, 2016: 376–384.
7. Alsaukas Z.C., Medapalli R.K., Ross M.J.: Expert opinion on pharmacotherapy of kidney disease in HIV-infected patients. *Expert Opin. Pharmacother.* 2011, 12: 691–704.
8. Jin A., Boroujerdi-Rad L., Shah G., Chen J.L.T.: Thrombotic microangiopathy and human immunodeficiency virus in the era of eculizumab. *Clin. Kidney J.* 2016, 9: 576–579.
9. Ross M.J.: Advances in the pathogenesis of HIV-associated kidney diseases. *Kidney Int.* 2014, 86: 266–274.
10. Dineshkumar T., Dhanapriya J., Jaganathan P., Sakthirajan R., Gopalakrishnan N., Balasubramanian T.: Thrombotic microangiopathy as an initial manifestation in HIV patients. *Indian J. Crit. Care Med.* 2016, 20: 374–376.
11. Booth J.W., Hamzah L., Jose S., Horsfield C., O'Donnell P., McAdoo S., Kumar E.A., Turner-Stokes T., Khatib N., Das P., Naftalin C., Mackie N., Kingdon E., Williams D., Hendry B.M., Sabin C., Jones R., Levy J., Hilton R., Connolly J., Frank A.: Clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016, 31: 2099–2107.
12. Pau A.K., George J.M.: Antiretroviral Therapy: Current Drugs. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2014, 28: 371–402.
13. Lee J.E., Lee S., Song S.H., Kwak I.S., Lee S.H.: Incidence and risk factors for tenofovir-associated nephrotoxicity among human immunodeficiency virus-infected patients in Korea. *Korean J. Intern. Med.* 2017, doi: 10.3904/kjim.2016.418.
14. Chana L., Asriela B., Eaton E.F., Wyatt C.M.: Potential kidney toxicity from the antiviral drug tenofovir: new indications, new formulations, and a new prodrug. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2018, 27: 102–112.
15. Zimmermann A.E., Pizzoferrato T., Bedford J., Morris A., Hoffman R., Braden G.: Tenofovir-Associated Acute and Chronic Kidney Disease: A Case of Multiple Drug Interactions. *Clin. Infect. Dis.* 2006, 42: 283–290.
16. Wang H., Lu X., Yang X., Xu N.: The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis. *Medicine.* 2016, 95: e5146.
17. Margot N.A., Liu Y., Miller M.D., Callebaut C.: High resistance barrier to tenofovir alafenamide is driven by higher loading of tenofovir diphosphate into target cells compared to tenofovir disoproxil fumarate. *Antiviral Res.* 2016, 132: 50–58.
18. Podany A.T., Bares S.H., Havens J., Shetty R.D., O'Neill J., Lee S., Fletcher C.V., Swindells S., Scarsi K.K.: Plasma and Intracellular Pharmacokinetics of Tenofovir in Patients Switched from Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide. *AIDS.* 2018, doi: 10.1097/QAD.0000000000001744.
19. Novick T.K., Choi M.J., Rosenberg A.Z., McMahon B.A., Fine D., Atta M.G.: Tenofovir alafenamide nephrotoxicity in an HIV-positive patient: A case report. *Medicine.* 2017, 96: e8046.
20. Bam R.A., Yant S.R., Cihlar T.: Tenofovir alafenamide is not a substrate for renal organic anion transporters (OATs) and does not exhibit OAT-dependent cytotoxicity. *Antivir. Ther.* 2014, 19: 687–692.
21. Cattaneo D., Minisci D., Baldelli S., Mazzali C., Giacomelli A., Milazzo L., Meraviglia P., Resnati C., Rizzardini G., Clementi E., Galli M., Gervasoni C.: Effect of Bicicistat on Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF): What Is True for TAF May Also Be True for TDF. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2018, 77: 86–92.
22. Campos P., Ortiz A., Soto K.: HIV and kidney diseases: 35 years of history and consequences. *Clin. Kidney J.* 2016, 9: 772–781.
23. Mocroft A., Kirk O., Reiss P., De Wit S., Sedlacek D., Beniowski M., Gatell J., Phillips A.N., Ledergerber B., Lundgren J.D.: Estimated

- glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*. 2010, 24: 1667–1678.
24. de Lastours V., Ferrari Rafael De Silva E., Daudon M., Porcher R., Loze B., Sauvageon H., Molina J.M.: High levels of atazanavir and darunavir in urine and crystalluria in asymptomatic patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013, 68: 1850–1856.
25. Hossain M.A., Tran T., Chen T., Mikus G., Greenblatt D.J.: Inhibition of human cytochromes P450 in vitro by ritonavir and cobicistat. *J. Pharm. Pharmacol.* 2017, 69: 1786–1793.
26. Algeelani S., Alam N., Hossain M.A., Mikus G., Greenblatt D.J.: In vitro inhibition of human UGT isoforms by ritonavir and cobicistat. *Xenobiotica*. 2017, 1–6.
27. Lepist E.I., Zhang X., Hao J., Huang J., Kosaka A., Birkus G., Murray B.P., Bannister R., Cihlar T., Huang Y., Ray A.S.: Contribution of the organic anion transporter OAT2 to the renal active tubular secretion of creatinine and mechanism for serum creatinine elevations caused by cobicistat. *Kidney Int.* 2014, 86: 350–357.
28. German P., Liu H.C., Szwarberg J., Hepner M., Andrews J., Kearney B.P., Mathias A.: Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *Clinical Science*. 2012, 61: 32–40.
29. Dolengevich-Segal H., Rodríguez-Salgado B., Ballesteros-López J., Molina-Prado R.: Chemsex. An emergent phenomenon. *Adicciones*. 2017, 29: 207–209.
30. Rhidian R., Babu A.: Acute kidney injury requiring haemodialysis following ingestion of mephedrone; *BMJ Case Rep.* 2013, bcr2012007974.
31. Adebamiro A., Perazella M.A.: Recurrent acute kidney injury following bath salts intoxication. *Am. J. Kidney Dis.* 2012, 59: 273–275.
32. Regunath H., Ariyamauthu V.K., Dalal P., Misra M.: Bath salt intoxication causing acute kidney injury requiring haemodialysis. *Hemodial. Int.* 2012, 16: S47–49.
33. Gurel A.: Multisystem toxicity after methamphetamine use. *Clin. Case Rep.* 2016, 4: 226–227.
34. Bhattacharya I.S., Watson F., Bruce M.: A case of γ -butyrolactone associated with severe withdrawal delirium and acute renal failure. *Eur. Addict. Res.* 2011, 17: 169–171.
35. Butt A.A., McGinnis K., Rodriguez-Barradas M.C., Crystal S., Simberkoff M., Goetz M.B., Leaf D., Justice A.C.: HIV Infection and the Risk of Diabetes Mellitus. *AIDS*. 2009, 23: 1227–1234.
36. Brown T.T., Li X., Cole S.R., Kingsley L.A., Palella F.J., Riddler S.A., Chmiel J.S., Visscher B.R., Margolick J.B., Dobs A.S.: Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*. 2005, 19: 1375–1383.
37. Marchewka Z., Szymczak A., Knysz B.: Choroby współistniejące jako czynniki ryzyka przewlekłej choroby nerek u osób zakażonych HIV. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2015, 69: 1364–1370.
38. Shankalala P., Jacobs C., Bosomprah S., Vinikoor M., Katayamoyo P., Michelo C.: Risk factors for impaired fasting glucose or diabetes among HIV infected patients on ART in the Copperbelt Province of Zambia. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2017, 16: 29.
39. Qadir M.I.: Hepatitis in AIDS patients. *Rev. Med. Virol.* 2018, 28.
40. Sikavi C., Chen P.H., Lee A.D., Saab E.G., Choi G., Saab S.: Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus Co-Infection in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents: No Longer A Difficult to Treat Population. *Hepatology*. 2017, doi: 10.1002/hep.29642.
41. Wyatt C.M., Malvestutto C., Coca S.G., Klotman P.E., Parikh C.R.: The Impact of Hepatitis C Virus Co-infection on HIV-Related Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *AIDS*. 2008, 22: 1799–1807.
42. Rossi C., Raboud J., Walmsley S., Cooper C., Antoniou T., Burchell A.N., Hull M., Jason Chia J., Hogg R.S., Moodie E.E.M., Klein M.B.: Hepatitis C co-infection is associated with an increased risk of incident chronic kidney disease in HIV-infected patients initiating combination antiretroviral therapy. *BMC Infect. Dis.* 2017, 17: 246.
43. Mocroft A., Neuhaus J., Peters L., Ryom L., Bickel M., Grnt D., Koirala J., Szymczak A., Lundgren J., Ross M.J., Wyatt C.M.: Hepatitis B and C Co-Infection Are Independent Predictors of Progressive Kidney Disease in HIV-Positive, Antiretroviral-Treated Adults. *PLoS One*. 2012, 7: e40245.