



Antiretroviral Tedavide Yan Etki Yönetimi

Dr. Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu
S.B.Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği



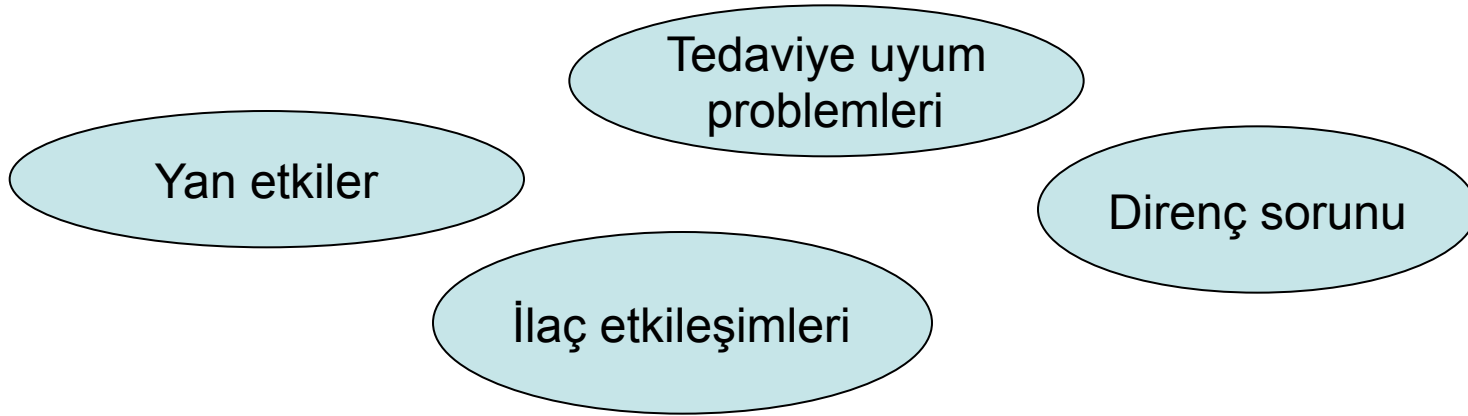
Sunum Planı

- ART ve yan etkilere genel bakış
- GIS yan etkiler
- Hepatotoksisite
- Renal yan etkiler
- Nörolojik yan etkiler
- Allerjik reaksiyonlar
- Laktik Asidoz
- Hematolojik Yan etkiler
- Avasküler Nekroz
- Metabolik bozukluklar



Antiretroviral tedavinin kullanıma girmesi ile;

- HIV/AIDS'e bağlı ölümler azalmış, hastaların yaşam kaliteleri artmıştır.
- Buna karşın;



oldukça karmaşıktır.

Antiretroviral Tedavi
6 ilaç grubu
28 antiretroviral ajan
Piyasada 38 adet jenerik bulunuyor





1987: İlk onay

1987: Zidovudin

1991: Didanozin

1992: Zalcitabin

1994: Stavudin

1995: 1. Pİ

1995: Lamivudin, Sakinavir

1996: 1. NNRTİ

1996: Nevirapin, Ritonavir, Indinavir

1997: Delavirdin, Nelfinavir

1998: Abakavir, Efavirenz

1999: Amprenavir

2000: Lopinavir/ritonavir

2001: Tenofovir

2003: 1. Füzyon

2003: T-20, Atazanavir, Emtrisitabin, Fosamprenavir

inhibitörü

2005: Tipranavir

2006: Darunavir

2007: 1. İntegraz

2007: Raltegravir, Maravirok

inhibitörü

2008: Etravirin

2011: Rilpivirin

2012: Elvitegravir/kobistat

2013: Dolutegravir



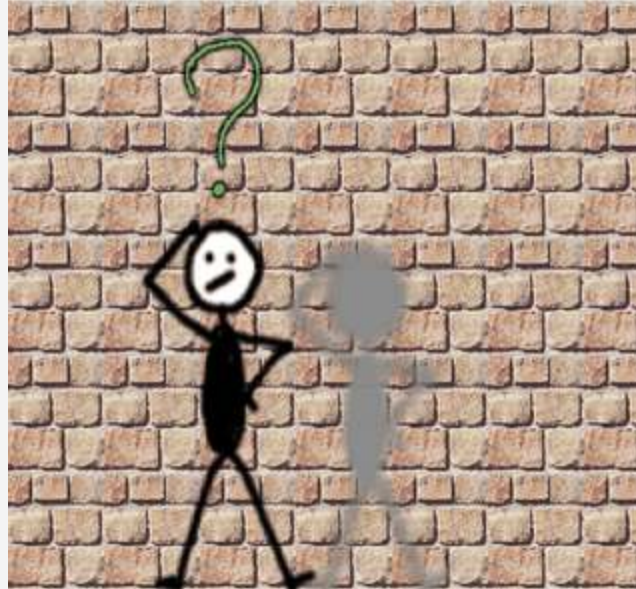
HIV
enfeksiyonu

Fırsatçı
enfeksiyonlar

ART dışı
tedaviler

Altta
yatan
hastalıklar

Psikolojik
nedenler



ART'ye
bağlı yan
etkiler



- Yan etkiler \Rightarrow tedavi uyumsuzluğu \Rightarrow ARV direnç
- ART'ye bağlı gelişen yan etkiler nedeniyle hastaların %20-25'i tedaviyi sonlandırmaktadır.
- Son yıllarda yeni ajanların kullanıma girmesiyle bu oran azalmıştır (<%10)

Yan etki oluşumunda predispozan faktörler;

- Kadın cinsiyet
- Eş zamanlı kullanılan ART dışı tedaviler
- Alkolizm
- Hepatit koenfeksiyonları
- Genetik faktörler



hikaye

Fizik
muayene

Altta yatan
hastalıklar

Aile öyküsü

Alışkanlıklar

Yan etki yönetimi tedavi öncesi başlar

Ek tedaviler

Laboratuar

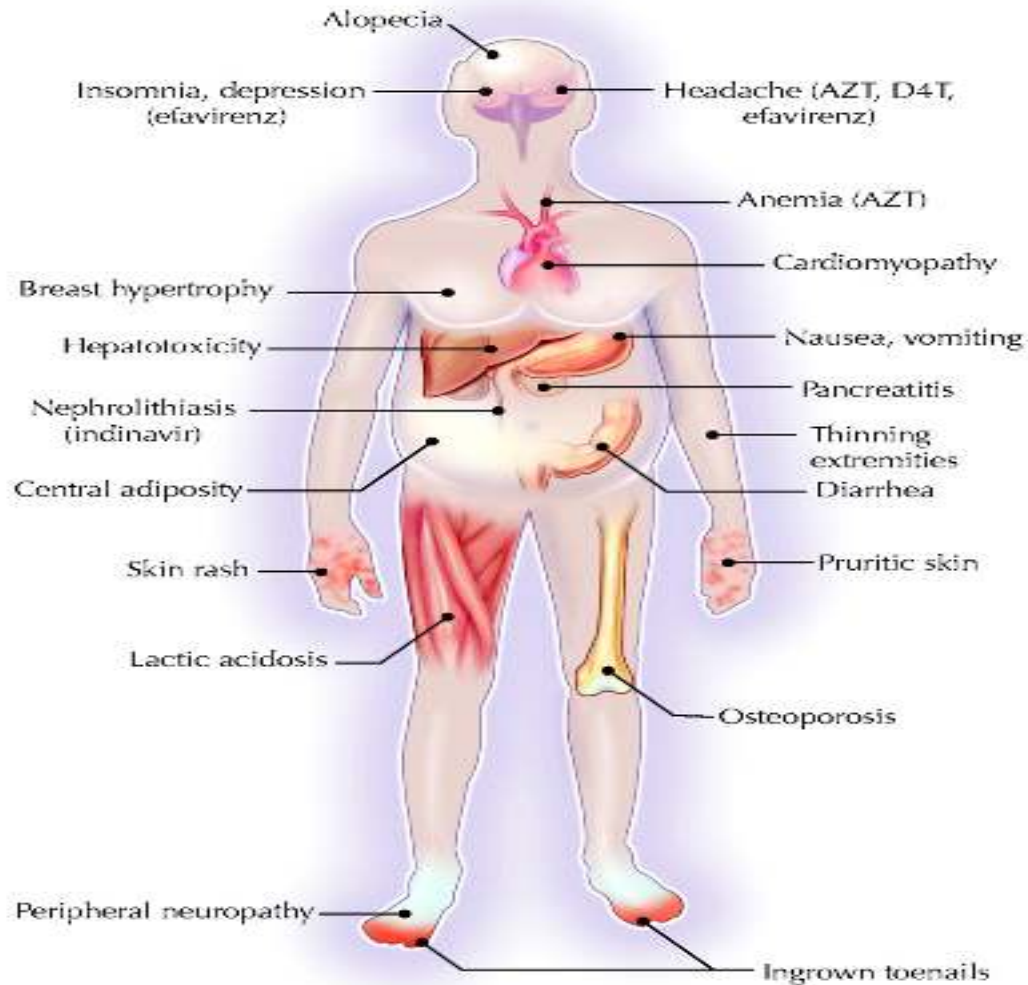
ART için
doğru zaman

Hastanın tedavi ve yan
etkilerle ilgili
bilgilendirilmesi

Doğru
tedavi

İzlemin planlanması

Antiretroviral tedavide yan etkiler





Gastrointestinal yan etkiler

- Bulantı, kusma, diyare
- En sık yan etkiler
- En sık tedaviyi sonlandırma nedeni
- Diğer nedenler öncelikle ekarte edilmeli



- Genellikle tedavinin ilk günlerinde oluşur ve 4-6 haftada geriler
- En sık neden ritonavir başta olmak üzere PI'ler
- NRTI'ler 2. sıklıkta (özellikle zidovudin)
- GIS yan etkilerin değerlendirildiği 53 klinik çalışma mevcut

GIS yan etkilerin grade skalası (National Institute of Allergy and Infectious Diseases)



| Parametre | Grade 1 (hafif) | Grade 2 (orta) | Grade 3 (ağır) | Grade 4 (yaşamı tehdit eden) |
|-----------|---|---|---|---|
| Diyare | Geçici şekilsiz dışkılama veya dışkılama sayısında artış (günde <3 kez dışkılama) | Persistan şekilsiz veya sulu dışkılama veya dışkılama sayısında artış (günde 4-6 kez) | Kanlı diyare veya dışkılama sayısında artış (günde >7 kez) veya IV sıvı tedavisi endike | Hayatı tehdit edici olaylar, hipotansif çok |
| Bulantı | Geçici (<24 sa) veya intermitan oral alımı bozmayan | Persistan ve oral alımı 24-48 sa azaltan | Persistan ve oral alımı >48 sa azaltan veya rehidratasyon endike | Hayatı tehdit edici olaylar, hipotansif çok |
| Kusma | Geçici (<24 sa) veya intermitan oral alımı bozmayan | Sık epizodlar ve hafif dehidratasyon | Persistan ve ortostatik hipotansiyon veya rehidratasyon endike | Hayatı tehdit edici olaylar, hipotansif çok |
| | | | | |



2NRTI ve 1PI kullanan naive HIV/AIDS hastalarında 48 haftada gelişen GIS yan etkileri (grade 2-4) karşılaştıran klinik çalışmalar

| Çalışma | Tedavi kolu | n | Diyare (%) | Bulantı (%) | Kusma (%) |
|------------|----------------|-----|------------|-------------|-----------|
| ARTEMIS | TDF/FTC+DRV/r | 343 | 4 | 2 | na |
| ARTEMIS | TDF/FTC+LPV/r | 346 | 10 | 3 | Na |
| CASTLE | TDF/FTC+ATV/r | 441 | 2 | 4 | Na |
| CASTLE | TDF/FTC+LPV/r | 437 | 11 | 8 | Na |
| HEAT | TDF/FTC+LPV/r | 343 | 19 | 6 | 3 |
| HEAT | ABC/3TC+LPV/r | 345 | 18 | 7 | 3 |
| ABBOTT 730 | TDF/FTC+LPV/r | 331 | 15 | 5 | 4 |
| ABBOTT 730 | TDF/FTC+LPV/r* | 333 | 17 | 7 | 3 |
| ABBOTT 418 | TDF/FTC+LPV/r | 75 | 5 | 8 | 3 |
| ABBOTT 418 | TDF/FTC+LPV/r | 115 | 16 | 9 | 3 |
| ABBOTT 863 | D4T/3TC+LPV/r | 326 | 16 | 7 | 5 |
| KLEAN | ABC/3TC+fAPV/r | 436 | 13 | 6 | 6 |
| KLEAN | ABC/3TC+LPV/r | 443 | 11 | 5 | 2 |
| REDUCE | ABC/3TC+fAPV/r | 58 | 14 | 3 | Na |
| REDUCE | ABC/3TC+fAPV/r | 57 | 18 | 5 | Na |
| SOLO | ABC/3TC+fAPV/r | 322 | 9 | 7 | 2 |
| *tek doz | | | | | |



- NNRTI'ler nadiren GIS yan etkilere neden olurlar.
- Maraviroc ve Raltegravir GIS yan etkileri gözlenmemiştir*
- EVG/c/TDF/FTC ile kusma ve ishal gelişebilir

*Cooper D, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV infection. N Engl J Med. 2008;359:355-65.

*Saag M, et al. Week 48 results of the MERIT Study. 4th IAS Conference on HIV



Bulantı, kusma için öneriler;

- İlaçlar yemeklerle birlikte alınmalı
- Alkol, sigara, kahveden uzak durmaları önerilmeli
- Metoklopramit, dimenhidrinat, simetidin, ranitidin (yemeklerden 30-45 dak önce)
- Yanıt alınamazsa tedavi değişikliğini düşün



Diyare için öneriler

- Diğer nedenler ekarte edilmeli!
- Yağlı yiyeceklerden kaçınılmalı.
- Potasyumdan zengin yiyeceklerle (muz, kayısı, patates, soya sütü gibi), beraber bol sıvı alınmalıdır
- Diyet suda çözünür az posalı yiyeceklerden oluşmalı
- Sıvı elektrolit kaybı yerine konulmalı
- Tedavide; **Loperamid**** (2-4mg/gün)
Kalsiyum karbonat (PI ilişkilide)
Psilyum,yulaf kepeği tabletleri ve glutamin

Hepatotoksisite



- ART sırasında transaminaz yüksekliği sıktır ve ciddi hepatotoksisite %10'lara ulaşabilmektedir
- Karaciğ er yetmezliği nadirdir
- Hepatotoksisite tüm ARV ajanlar ile oluşabilmektedir.
- Ciddi ve bazen fatal olabilen hepatotoksisite sıklıkla nevirapin, ritonavir ve tipranavir ile ilişkilidir

Wit FW, et al. J Infect Dis 2002;186:23-31

Sulkowski MS, et al. Hepatology 2002;35:182-9



HAART-ilişkili toksisite tanımları:

The AIDS Clinical Trials Group grade skalası:

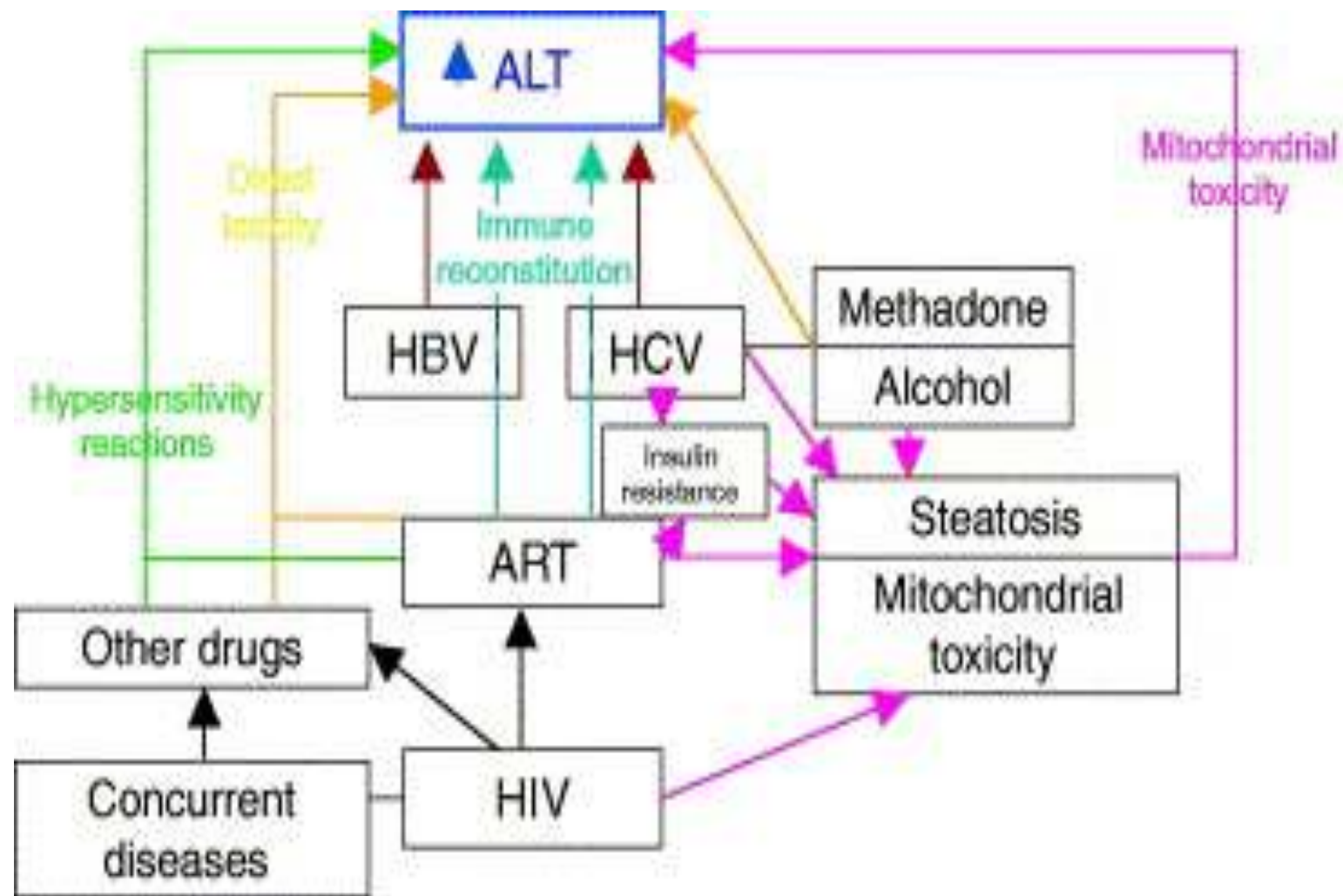
- Grade 0 hepatotoksisite <1.25 kat ULN (üst limit)
- Grade 1 hepatotoksisite 1.25 to 2.5 kat ULN
- Grade 2 hepatotoksisite 2.5 to 5 kat ULN
- Grade 3 hepatotoksisite 5.1 to 10 kat ULN
- Grade 4 hepatotoksisite >10 kat ULN



Table 2
Incidence of severe hepatic damage during antiretroviral treatment in studies with more than 50 patients enrolled*

| Clinical study | Number of patients | Type of study | Drug regimen (%) | Relative frequency of severe hepatotoxicity (ALT/AST elevation of grade 3–4) (%) | Statistically significant predictors for hepatotoxicity |
|--|--------------------|---------------|---|--|--|
| <i>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i> | | | | | |
| Sulkowski et al. [51] | 87 | Prospective | 2 NRTI ^a | 5.7 | Chronic viral hepatitis |
| Savès et al. [25] | 1249 | Retrospective | AZT and DDC (43) AZT and 3TC (38) | 5.7 | Degree of CD4 + recovery Chronic viral hepatitis History of prior hepatic cytolysis |
| <i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i> | | | | | |
| Sanne [41] | 385 | Prospective | NVP with 2 NRTIs | 9.4 | Not specified |
| | 83 | | EFV with 2 NRTIs | 0 | |
| Martinez et al. [40] | 610 | Prospective | NVP and 2 NRTIs ^a | 12.5 ^c | Chronic hepatitis C Time of drug exposure Prior hepatic cytolysis Not specified |
| Cahn et al. [42] | 2249 | Prospective | NVP and 2 NRTIs ^b | 8.2 | Chronic hepatitis C AZT co-mediation |
| Puoti et al. [49] | 427 | Retrospective | NVP with 2 NRTIs EFV with 2 NRTIs | 4 person/year 6 person/year | |
| <i>Protease inhibitors</i> | | | | | |
| Sulkowski et al. [51] | 211 | Prospective | RTV (10.4) SQV (28) NFV (55.4) | 27.3 5.9 6.8 | Chronic viral hepatitis Administration of RTV Degree of CD4 + recovery |
| Savès et al. [25] | 748 | Retrospective | IDV (24.1) RTV (13) SQV (34) NFV (1) IDV (51) | 5.9 8.5 | |
| den Brinker et al. [52] | 394 | Retrospective | 2 NRTI, 1–2 PI ^a | 18 | Chronic viral hepatitis Chronic hepatitis C Age Alcohol consumption Degree of CD4 + recovery |
| Nunez et al. [80] | 96 | Retrospective | 2 NRTI, 1–2 PI ^a | 10 | |
| Puoti et al. [80] | 716 | Prospective | 2 NRTI, 1–2 PI ^a | 3.4 ^d | |

* ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; AZT, zidovudine; DDC, zalcitabine; 3TC, lamivudine; NVP, nevirapine; RTV, ritonavir; SQV, saquinavir; NFV, nelfinavir; IDV, indinavir; EFV, efavirenz.
^a Individual choice of drugs not specified.
^b Three-fold increase of ALT/AST.
^c Three-fold increase of ALT/AST.
^d Ten-fold increase of ALT/AST.



NNRTI



Direk ilaç toksisitesi
Birkaç ay içinde

Hipersensitivite reaksiyonu
4-12 haftada

- En sık Nevirapin
- Asemptomatik ten ileri karaciğer yetmezliğine kadar farklı klinik tablolar
- Dozdan bağımsız gelişir
- Naiv kadın hastalarda CD4 hücre sayısı $>250/mm^3$ (erkeklerde $>400/mm^3$) olması hepatotoksisite için risk oluşturduğu göstermiştir.
Tedavi deneyimli viral yükü saptanamayan hastalar için ise yüksek CD4 hücre sayısı risk oluşturmamaktadır*.

*Kesselring AM, et al. AIDS 2009; 23:1689-1699

NRTI



Mitokondriyal toksisite
6 ay sonra

- Hepatosteatoz gelişmesi sonucu geç dönemde
- Daha nadir
- Tenofovir ve lamivudin ile nadir
- Stavudin ve didanozin ile ciddi hepatotoksisite

Proteaz İnhibitörleri



IRIS
Herhangibir zamanda
Hepatit koenfeksiyonu varlığında

- Ritonavir ile sık (risk faktörlerinden bağımsız)
- TPV/r: KC yetersizliği olanlarda kontriendike
- İndinavir ve ATV karaciğerde UDP glukuronil transferaz enzim inhibisyonu ile % 50'ye varan oranda hastada reversibl asemptomatik indirekt hiperbilirubinemiye neden olabilir*

*Torti C, et al. Infection 2009; 37:244-9.

Öneriler



- Eğer transaminazlar üst limitin 3.5 kat üzerine çıkarsa tedavi kesilmelidir.
- Herhangi bir klinik bulgu ve semptom yok ise transaminazlar normal seviyeye geldiğinde tekrar aynı ajan başlanabilir.
- Ancak sık monitarizasyon önerilir ve tekrar ederse tedavi sonlandırılır.
- Eğer klinik hepatit gelişmişse tedavi sonlandırılmalı ve tekrar aynı tedavi kesinlikle başlanmamalıdır.
- Eğer orta derecede hiperbilirubinemi (3-5 kat) ve normal transaminazlar var ise tedaviye devam edilir.

Renal Yan Etkiler (1)



- **İndinavir;** %20 indinavir kristalleri, %10 nefrolitiazis
- Nefrolitiazis yüksek indinavir düzeyleri ile ilişkili
- Renal yetmezlik nadir
- Proflaksi; günde en az 3 litre sıvı alımı
3-6 ara ile tam idrar tetkiki ve kreatinin
- Tekrarlayan koliklerde tedavi sonlandırılmalı

Renal Yan Etkiler (2)

- **ATV ve LPV/r:**

Kronik renal hastalık için artmış risk

- **COBI (in EVG/c/TDF/FTC) ve DTG:**

Glomerüler fonksiyonu azaltmaksızın kreatinin sekresyonunun inhibisyonu



Tenofovir

Atılım

- Böbreklerden glomerüler filtrasyon ve tubuler sekresyon yoluyla atılır
- Sitokrom P450 izoenzimleriyle etkileşimi yok
- $Cl_{Cr} < 50$ ml/min doz ayarı

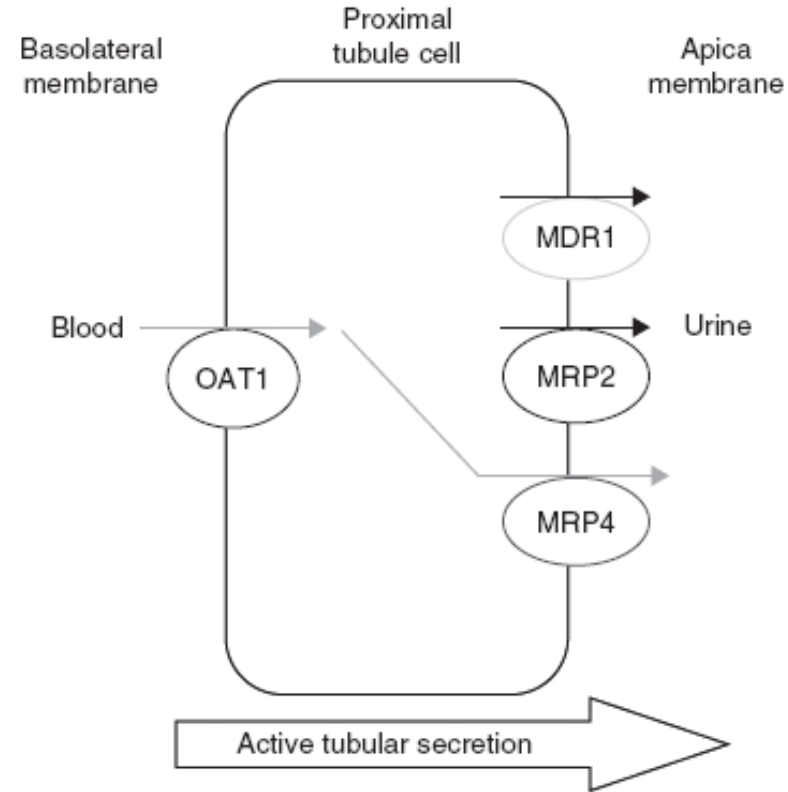


Figure 3. Model for renal tubular secretion of tenofovir.

Reproduced from [22] with permission of Gilead Sciences.

MDR1: Multi-drug resistance gene 1; MRP2: Multi-drug resistance protein 2; MRP4: Multi-drug resistance protein 4; OAT1: Human organic anion transporter 1.



- Tenofovir ile nefrotoksisite sık değil.
- Seyrek: kreatinin artışı
- Nadir: Böbrek yetmezliği (akut ve kronik), akut tübüler nekroz, proksimal tübülopati, Fanconi Sendromu



Risk Faktörleri;

- Daha önceden var olan renal bozukluklar,
- Düşük vücut ağırlığı
- Düşük CD4 hücre sayısı
- Diğer nefrotoksik ajanların kullanımı
- DM, HT

Tenofovir ilişkili Proksimal Tubulopati

1. Proteinüri: idrar tetkikinde >1 veya UP/C artışı
2. GFR'de progresif azalma
3. Fosfatüri-hipofosfatemi



Fanconi sendromu için testler*

DEXA



Tenofovir tedavisini sonlandır

Fanconi sendromu

- Fosfatüri → Hipofosfatemi (<2.5 mg/dl) → Osteomalazi
- Glikozüri
- Aminoasidüri
- Tip 2 (proksimal) RTA

Anyon açığsız metabolik asidoz ($\text{HCO}_3^- \downarrow$, pH \downarrow)

İdrar pH >7.5

Tenofovir tedavisi sonlandırılır

Indications and Tests for Proximal Renal Tubulopathy (PRT)

| Indications for proximal renal tubulopathy tests | Proximal renal tubulopathy tests ^(iv) , including | Consider stopping TDF if |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Progressive decline in eGFR⁽ⁱ⁾ & eGFR < 90 mL/min & no other cause and/or • Confirmed hypophosphataemia⁽ⁱⁱ⁾ and/or • Confirmed increase in UP/C⁽ⁱⁱⁱ⁾ • Renal insufficiency even if stable (eGFR < 60 mL/min) • Tubular proteinuria^(v) | <ul style="list-style-type: none"> • Blood phosphate and urinary phosphate excretion^(vi) • Blood glucose and glucosuria • Serum bicarbonate and urinary pH^(vii) • Blood uric acid level and urinary uric acid excretion^(viii) • Serum potassium and urinary potassium excretion | <ul style="list-style-type: none"> • Confirmed proximal renal tubulopathy with no other cause |

- i eGFR according to the abbreviated MDRD formula (Modification of Diet in Renal Disease). The Cockcroft-Gault (CG) equation may be used as an alternative.
- ii Serum phosphate < 0.8 mmol/L or according to local thresholds; consider renal bone disease, particularly if alkaline phosphatase increased from baseline: measure 25(OH) vitamin D, PTH
- iii UP/C in spot urine, detects total urinary protein, including protein of glomerular or tubular origin. The urine dipstick analysis primarily detects albuminuria as a marker of glomerular disease and is inadequate to detect tubular disease
- iv It is uncertain which tests discriminate best for TDF renal toxicity. Proximal tubulopathy is characterised by: proteinuria, hypophosphataemia, hypokalaemia, hypouricaemia, renal acidosis, glucosuria with normal blood glucose level. Renal insufficiency and polyuria may be associated. Most often, only some of these abnormalities are observed
- v Tests for tubular proteinuria include retinol binding protein, α 1- or β 2-microglobulinuria, cystatin C, aminoaciduria

Tenofovir nefrotoksisite ile ilgili çalışmalar



Table 1. Tenofovir disoproxil fumarate renal safety: summary of representative case reports, clinical trials and cohort studies.

| Ref. (study name) | Exposed to TDF (n) | Renal parameters measured | Outcomes/comments |
|--|--------------------|------------------------------|---|
| Case reports | | | |
| Peysère [19] | 7 | GFR (CG) | In five patients, the signs resolved with discontinuation of TDF. Renal biopsy performed in one patient consistent with tubulointerstitial injury |
| bazelina [25] | 19 | > 25% increase Cr | Tubular dysfunction occurred at a mean of 6.89 months after starting TDF and normalized at a mean of 4.7 weeks after stopping |
| Clinical trials | | | |
| Gallant [14] (study 903); Casetti [15] (study 903E; prospective studies) | 299 | Graded Cr, GFR (MDRD and CG) | At 144 weeks, no significant difference in incidence of renal events in patients receiving TDF + 3TC + EFV (n = 299) compared with those treated with d4T + 3TC + EFV (n = 301). No patient discontinued TDF for renal events and no cases of Fanconi's syndrome or proximal tubular dysfunction identified through 144 weeks or in 48-week open-label TDF extension |
| Amibas [16] (study 934; prospective study) | 255 | Graded Cr, GFR (CG) | TDF + 3TC + EFV (n = 255) versus fixed dose ZDV/3TC + EFV in antiretroviral-naïve patients. Same rates of grade 1 – 2 proteinuria in both groups; no grade 3 – 4 in either. At 144 weeks, no significant difference in median GFR by CG. MDRD showed significant decrease from baseline (-12 versus +1 in TDF versus ZDV-containing arms, respectively). No discontinuations for renal events in either group |
| Squires [17] (study 907; prospective study) | 368 | GFR (CG) | In treatment-experienced patients, incidence of elevated Cr (> 2.0 mg/dl) and hypophosphatemia (phosphorus < 1.5 mg/dl) similar in TDF and placebo groups through 24 weeks and no change through 48 weeks (0 and < 1%, respectively) |
| Parish [26] (prospective study) | 211 | Cr, GFR (CG) | Significant decrease of GFR in all patients (-15.2 ml/min) without difference between TDF versus other NRTI-containing regimens. Associated baseline risk factors for decreased GFR: high viral load (p = 0.03), low CD4 count at inclusion (p = 0.03), diabetes (p = 0.04) and hypertension (p = 0.009) |
| Gallant [27] (study 903/934; pooled analysis) | 554 | GFR (CG; MDRD) | Comparison of renal events in TDF-based versus thymidine-based regimens. No increase in incidence of renal dysfunction in TDF group. No relevant renal dysfunction in subgroups of black patients, patients with mild baseline renal dysfunction or patients taking anti-hypertensive or diabetic treatments |



Observational cohort and other comparative studies

| | | | |
|---|--------|--|--|
| Fux [18] (prospective study) | 2783 | GFR (CG) | Swiss Cohort Study. Compared combination cART-naïve or interrupted cART for ≤ 12 months starting either TDF-based (n = 213) or a TDF-sparing (n = 494) cART. TDF-sparing cART had 21% risk of sustained 10 ml/min reduction in GFR during 2-year follow up versus 52% risk in TDF-based cART; 55 (2%) patients in TDF group discontinued for nephrotoxicity; 96% of toxicity included increased Cr |
| Jones [28] (prospective study) | 1058 | Cr > 120 µmol/l (1.4 mg/dl) | Patients exposed to TDF had lower probability of developing Cr > 120 µmol/l. No significant difference between antiretrovirals corrected for duration of exposure; 84 patients (8%) developed Cr > 120 µmol/l subsequent to TDF exposure; 75 had other causes of renal impairment (nephrotoxic drug exposure, serous intercurrent illness or both) |
| Gallant [29] (prospective study) | 344 | Absolute Cr, and absolute and percent change in GFR (CG) | Johns Hopkins cohort. TDF use associated with statistically significant percentage and absolute change in GFR. Although statistically significant, 9% greater decline in GFR in TDF group versus use of other NRTIs deemed not clinically significant. No difference in discontinuation for renal events |
| Nelson [30] (Gilead Expanded Access Program) | 10,343 | Graded Cr | SAEs of any kind in 631 (6%) patients. Renal SAE in 0.5% and graded Cr elevations in 2.2% of patients. Baseline risk factors for increased Cr: concomitant nephrotoxic medications, low body weight, advanced age, lower CD4 count |

3TC: Lamivudine; cART: Combination antiretroviral therapy; CG: Cockcroft-Gault; Cr: Serum creatinine; d4T: Stavudine; EFV: Efavirenz; GFR: Glomerular filtration rate; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease equation; NRTI: Nucleoside reverse transcriptase inhibitor class of antiretrovirals; SAE: Serious adverse events; TDF: Tenofovir disoproxil fumarate; ZDV: Zidovudine.

Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected, antiretroviral-naive patients.

Horberg M, et al. [Show all](#)

J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 Jan;53(1):62-9.

HIV Initiative, Kaiser Permanente, 2000 Broadway
Oakland, CA 94612, USA. michael.horberg@kp.org

Abstract

OBJECTIVE: To better characterize the long-term effects of tenofovir on renal function in a large managed care organization.

METHODS: We performed a retrospective cohort analysis in Kaiser Permanente for years 2002 to 2005 comparing renal function among antiretroviral naïve patients initiating a tenofovir-containing regimen (964 patients) or tenofovir-sparing regimens (683 patients). We evaluated glomerular filtration rate (GFR, [Modification of

RESULTS: Overall, tenofovir-exposed patients had a larger relative decline in GFR through 104 weeks (-7.6 mL/min/1.73 m²) relative to tenofovir-sparing, $P < 0.001$); the degree of the difference varied by baseline GFR, with the greatest effect seen in those patients with GFR greater than 80 mL/min/1.73 m². Tenofovir-exposed patients had greater development of proximal tubular dysfunction over time (at 52 wk: HR(adjusted) = 1.95 [$P = 0.01$] and at 104 wk: HR(adjusted) = 5.23 [$P = 0.0004$]) and had greater risk of medication discontinuation (HR(adjusted) = 1.21, $P = 0.02$), especially as renal function worsened. Viral control and CD4 count changes were similar between the two groups.

CONCLUSIONS: Tenofovir is associated with greater effect on decline in renal function and a higher risk of proximal tubular dysfunction in antiretroviral naïve patients initiating antiretroviral therapy.



Systematic Review and Meta-analysis: Renal Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-Infected Patients

Ryan D. Cooper,¹ Natasha Wiebe,¹ Nathaniel Smith,¹ Philip Keiser,⁵ Saraladevi Naicker,⁶ and Marcello Tonelli^{1,2,3}

Departments of ¹Medicine and ²Public Health Sciences and ³Division of Critical Care Medicine, University of Alberta, Edmonton, Canada; ⁴Center for Public Health Practice, Arkansas Department of Health, Little Rock, Arkansas; ⁵University of Texas, Medical Branch, Galveston, Texas; and ⁶Department of Internal Medicine, University of Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

Background. The efficacy of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) as part of combination antiretroviral treatment (ART) has been demonstrated in several randomized, controlled trials. However, an increasing number of case reports suggest that TDF use may be associated with significant nephrotoxicity. Our objective was to determine the renal safety of TDF-containing ART regimens for HIV-infected individuals.

Methods. MEDLINE, EMBASE, Global Health, Scopus, Biosis Previews, Cochrane Library, Web of Science, and existing systematic reviews were searched. Prospective studies comparing TDF-containing with non-TDF containing ART regimens were selected for inclusion. We extracted data on study characteristics, participant characteristics, therapeutic interventions, renal function, bone density, and fracture rates.

Results. A total of 17 studies (including 9 randomized, controlled trials) met the selection criteria. Median sample size was 517 participants. Constituent ART regimens were diverse. There was a significantly greater loss of kidney function among the TDF recipients, compared with control subjects (mean difference in calculated creatinine clearance, 3.92 mL/min; 95% confidence interval [CI], 2.13–5.70 mL/min), as well as a greater risk of acute renal failure (risk difference, 0.7%; 95% CI, 0.2–1.2). There was no evidence that TDF use led to increased risk of severe proteinuria, hypophosphatemia, or fractures.

Conclusions. Although TDF use was associated with a statistically significant loss of renal function, the clinical magnitude of this effect was modest. Our findings do not support the need to restrict TDF use in jurisdictions where regular monitoring of renal function and serum phosphate levels is impractical.

When used as part of combination antiretroviral treatment (ART), tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is widely recommended as a first-line treatment of HIV

nephrotoxicity significant enough to limit its use or to necessitate close clinical monitoring [4–6].

Concerns regarding nephrotoxicity were initially

Renal bozukluklar takip EACS 2014 önerileri



- Risk değerlendirmesi ;tanıda, tedavi öncesi ve yılda 1 kez (HT, DM, KVH, aile öyküsü, nefrotoksik ajanlar);
- eGFR (aMDRD); tanıda, tedavi öncesi, 3-12 ay ara ile (risk var ise daha sık)
- İdrar tetkiki; tanıda, tedavi öncesi ve yılda 1 kez (GFR <60 mL/min 6 ayda 1 kez)

*aMDRD) based on serum creatinine, gender, age and ethnicity (see: www.cphiv.dk/tools.aspx).

Öneriler



- Kilosu düşük ve renal disfonksiyonu olan kişilerde tenofovirden kaçınılmalıdır.
- Kreatinin klerensi 30-49 ml/dak arası olanlarda tedavi 48 saat arayla olmalı, <30 ml/dak ise tenofovir kesilmelidir.
- Elvitegravir/c/Tenofovir/Emtrisitabin;
- GFR <70 ml/dak ise başlanılmamalı, tedavi sırasında 50 ml/dak altına düşerse sonlandırılmalıdır.

Nörolojik Yan Etkiler



Periferik Nöropati (PNP) (1)

NRTI'ler (didanozin, stavudin, zidovudin) ile*

Risk faktörleri;

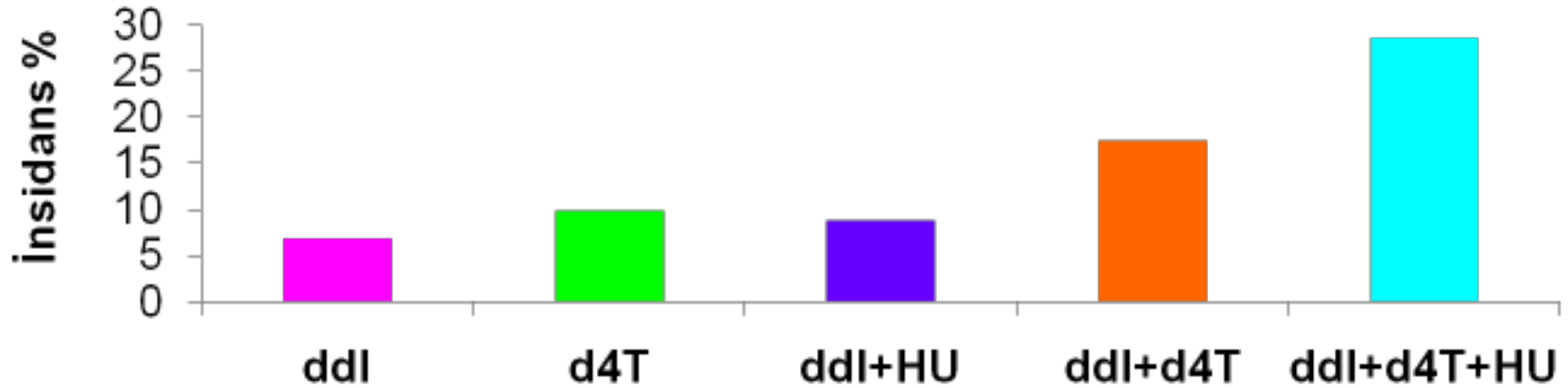
- B12 vitamin eksikliği,
- alkol bağımlılığı,
- Diabetes mellitus (DM),
- izoniyazit benzeri nörotoksik ilaç kullanımı,
- kadın cinsiyet
- düşük CD4 hücre sayısı



NRTI ilişkili PNP özellikleri

| Özellik | NRTI-spesifik PNP |
|-------------------------|--|
| Ajanlar kombine | Zalsitabin, didanozin, stavudin, tek veya |
| İnsidans göre | %15-40, risk faktörleri ve CD4 hücre sayısına göre |
| Ortalama gelişme süresi | 16-23 hafta |
| Nöropati tipi | Distal, duyuşal simetrik, özellikle bacaklarda |

ART ile Periferik Nöropati



| Rejim | HR | 95% CI | P |
|------------|------|-----------|--------|
| d4T | 1.39 | 0.84–2.32 | 0.20 |
| ddl+HU | 2.35 | 0.69–8.07 | 0.18 |
| ddl+d4T | 3.50 | 1.81–6.77 | 0.001 |
| ddl+d4T+HU | 7.80 | 3.92–15.5 | 0.0001 |

HR = hazard ratio; HU = hydroxyurea.

Moore RD, et al. AIDS 2000;14:273-8.



Pinprick

- Normal
- Diminished
- Lost

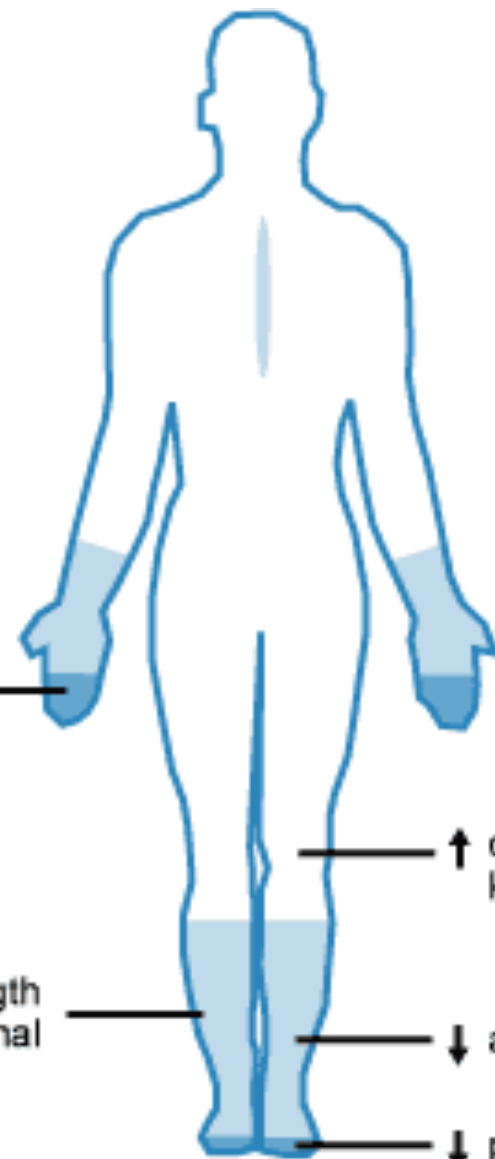
Hyperesthesia
contact
sensitivity

Strength
normal

↑ or normal
knee reflexes

↓ ankle reflexes

↓ pin, temperature,
vibration



PNP'ye yaklaşıım (1)



- Tanıda gecikmemeli
- Tedavi hemen sonlandırılmalı
- Genellikle 2 ay içinde spontan geriler
- Her zaman reverzibl olmayabilir
- Semptomatik tedavi

PNP'ye yaklaşım (2)



Semptomatik tedavide;

- parasetamol,
- karbamezapin,
- gabapentin,
- pregabalin
- akupunktur veya transkütanöz sinir stimülasyonu
- B vitamini de iyileşmenin hızlanmasına katkıda bulunabilir*

* Schieferstein C. Management of side effects. HIV Medicine 2003; 247-80.

SSS Yan Etkileri



- Efavirenz ~%50 SSS yan etkilere neden olmaktadır
- Uykusuzluk, baş dönmesi, anksiyete, kabus görme, kişilik değişiklikleri, hallüsinasyon, depresyon, suisid girişim...
- Tedavinin ilk 1-4 haftasında olur ve genellikle kendiliğinden geriler.
- Yaklaşık %7'sinde tedavinin sonlandırılması gerekmektedir.
- İlaç plazma düzeyi ile ilişkili bulunmuş*

Sustiva [package insert]. Bristol-Myers Squibb Company; April 2005.

Fumaz CR, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29:244-253.

SSS Yan Etkileri (2)

- Tüm integraz inhibitörleri ile uykusuzluk
- Raltegravir ile çok nadir depresyon ve suisidal girişim

SSS Yan Etkileri (3)



Yaklaşım nasıl olmalı?

- Tedavi öncesi altta yatan psikiyatrik hastalıklar sorgulanmalı
- Tedavi öncesi yan etkilerle ilgili ayrıntılı bilgilendirme
- 4 haftadan uzun sürerse tedavi dozu ikiye bölünebilir (sabah 400mg, akşam 200 mg)
- Lorezepam SSS y.e'leri azaltabilir.
- Haloperidol panik ataklar için verilebilir.

HIV/AIDS Hastalarında Efavirenz Kullanımına Bağlı Gelişen Nöropsikiyatrik Yan Etkiler

Neuropsychiatric Side Effects Associated with Efavirenz Therapy in HIV/AIDS Patients

Hayat KUMBASAR KARAOSMANOĞLU¹, Özlem ALTUNTAŞ AYDIN¹, Esin ÇEVİK¹, Özcan NAZLİCAN¹

¹ SSK Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Infeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Çizgi: Efavirenz, birinci basamak antiretroviral tedavide tercih edilen, potent, güvenli, kullanımı kolay bir nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörüdür. Hastaların yarısından fazlasında gözlenen nöropsikiyatrik semptomlar, efavirenzin en sık görülen yan etkisidir.

Hastalar ve Metod: Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2006-Mart 2009 tarihleri arasında hastanemiz infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji polikliniğinde izlenen yeni 89 HIV/AIDS olgusu alındı. Hastalara alt yaş, cinsiyet, CD4 hücre sayıları, antiretroviral tedaviler ve yan etkileri retrospektif olarak takip dosyalarından elde edildi.

Bulgular: Seksen dokuz naïf HIV/AIDS hastası değerlendirildi. CD4 lenfosit sayıları $350/\text{mm}^3$ 'ün altında olan 67 (%75) hasta HAART (highly active antiretroviral therapy) almamakta idi. Efavirenz tedavisi alan 35 (%39) hastanın 28 (%80)'i erkek, yaş ortalaması 37 (22-68) idi. Efavirenz tedavisi alan 14 (%40) hastada nöropsikiyatrik yan etkiler gözlemlendi. Semptomlar tedavinin ilk dört haftasında geriledi ve hiçbir hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi sonlandırmadı.

Sonuç: Efavirenz tedavisi başlanacak olan tüm hastalar, yan etkilere bağlı tedavinin kesilmesini önlemek ve tedavi uyumunu artırmak amacıyla efavirenz kullanımına bağlı gelişebilecek yan etkilerle ilgili uyarılmalıdır.

Anahat Kelimeler: HIV, Akkız immünyetmezlik sendromu, Efavirenz, Yan etkiler

SUMMARY

Neuropsychiatric Side Effects Associated with Efavirenz Therapy in HIV/AIDS Patients

Hayat KUMBASAR KARAOSMANOĞLU¹, Özlem ALTUNTAŞ AYDIN¹, Esin ÇEVİK¹, Özcan NAZLİCAN¹

¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Haseki Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Introduction: Efavirenz is a potent, safe and tolerable non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor recommended as one component of the initial combination therapy in HIV/AIDS patients. The most frequent adverse effects with efavirenz are neuropsychiatric symptoms, which affect more than 50% of patients.

Patients and Methods: We conducted a retrospective study on 89 naïve HIV/AIDS patients followed by the infectious disease and clinical microbiology outpatient clinic between January 2006 and March 2009. Age, gender, CD4 cell counts, antiretroviral therapies and side effects were collected by retrospective analysis of follow-up records.

Allerjik Reaksiyonlar



- En sık NNRTI
(Nevirapin*, efavirenz, etravirin)
- NRTI
(özellikle abakavir)
- PI
(fosamprenavir, tipranavir, atazanavir and darunavir)
- INSTIs
(RAL > EVG/c/TDF/FTC)



- Nevirapin ile döküntü %15-30 ve tedaviyi sonlandırma %5
- Efavirenz ve etravirin ile döküntü ve tedaviyi sonlandırma oranı daha az
- Steven-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve anikterik hepatit nadirdir.
- Kadınlarda daha sıktır ve daha ağır seyreder

Carr A, et al. Lancet 2001; 356:1423-30.

Manosuthi W, et al. HIV Med 2006;7:378-82

NNRTI allerjik reksiyonlarında Klinik



- Kollar ve gövdede kaşıntılı, makülopapüler döküntüler ile karakterize sistemik bir reaksiyon
- Bazen tabloya ateş de eşlik eder.
- Miyalji, yorgunluk ve mukozal ülserasyonlar da daha nadir olarak vardır.
- Genellikle tedavivin 2. veya 3. haftasında başlar.



Öneriler



- NNRTI allerjilerinin %50'si kendiliğinden geriler.
- Muköz membranlar tutulmuşsa, hepatik disfonksiyon (transaminazlar>5 kat) varsa veya ateş>39' C ise tedavi sonlandırılmalıdır.
- Antihistaminikler yararlı olabilir.
- Ciddi allerjik reaksiyonlarda kesilen tedavi tekrar başlanmamalıdır.

Abakavir Hipersensitivitesi

- Hayatı tehdit eden ciddi bir hipersensitivite reaksiyonu (HSR)
- Beyaz ırkta yaklaşık %4-8 oranında gelişebilmektedir
- Akut HIV enfeksiyonunda, nevirapin allerjisi olan ve ART naiv hastalarda günde tek doz rejimlerde daha yüksek orandadır.
- Abakavire bağılı oluşan HSR beyaz ırkta %6 , siyah ırkta ise çok düşük oranda olan HLA-B*5701 varlığı ile ilişkili bulunmuştur*

*Orkin C, Wang J, Bergin C, et al. Pharmacogenet Genomics 2010; 20:307-14.

ORIGINAL ARTICLE

HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir

Simon Mallal, M.B., B.S., Elizabeth Phillips, M.D., Giampiero Carosi, ..

for the PREDICT-1 Study Team

February 7, 2008

N Engl J Med 2008; 358:568-579

Table 4. Performance Characteristics of HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity Reaction to Abacavir in the Control Group.*

| Subgroup | Positive for HLA-B*5701 | Negative for HLA-B*5701 | Total | Performance Characteristic for Hypersensitivity Reaction percent (95% CI) |
|--|-------------------------|-------------------------|-------|---|
| | number of patients | | | |
| Clinically diagnosed hypersensitivity reaction | | | | |
| Total population that could be evaluated | | | | |
| Hypersensitivity reaction | 30 | 35 | 66 | Sensitivity: 45.3 (33.1–58.2) |
| No hypersensitivity reaction | 19 | 762 | 781 | Specificity: 97.6 (96.2–98.5) PPV: 61.2 (46.2–74.8) NPV: 95.5 (93.8–96.8) |
| White subgroup | | | | |
| Hypersensitivity reaction | 29 | 32 | 61 | Sensitivity: 47.5 (34.6–60.7) |
| No hypersensitivity reaction | 19 | 638 | 657 | Specificity: 97.1 (95.5–98.3) PPV: 60.4 (45.3–74.2) NPV: 95.2 (93.3–96.7) |
| Immunologically confirmed hypersensitivity reaction | | | | |
| Total population that could be evaluated | | | | |
| Hypersensitivity reaction | 23 | 0 | 23 | Sensitivity: 100 (85.2–100) |
| No hypersensitivity reaction | 25 | 794 | 819 | Specificity: 96.9 (95.5–98.0) PPV: 47.9 (33.3–62.8) NPV: 100 (99.5–100) |
| White subgroup | | | | |
| Hypersensitivity reaction | 22 | 0 | 22 | Sensitivity: 100 (84.8–100) |
| No hypersensitivity reaction | 25 | 666 | 691 | Specificity: 96.4 (94.7–97.6) PPV: 46.8 (32.1–61.9) NPV: 100 (99.4–100) |

*The white subgroup included the two and three patients reporting both categories of white ancestry in the prospective-screening group and the control group, respectively. NPV denotes negative predictive value, and PPV positive predictive value.

predictive value of 100% and a positive predictive value of 47.9%. Hypersensitivity reaction was clinically diagnosed in 93 patients, with a significantly lower incidence in the prospective-screening group (3.4%) than in the control group (7.8%) ($P < 0.001$).

CONCLUSIONS

HLA-B*5701 screening reduced the risk of hypersensitivity reaction to abacavir. In predominantly white populations, similar to the one in this study, 94% of patients do not carry the HLA-B*5701 allele and are at low risk for hypersensitivity reaction to abacavir. Our results show that a pharmacogenetic test can be used to prevent a specific toxic effect of a drug. (ClinicalTrials.gov number, NCT00340080.)

Abakavir Hipersensitivitesi (6)

- **Klinik;**

- Ortalama 8 günde olmak üzere ilk 6 hafta içinde oluşmaktadır
- Yüksek ateş (%80),
- Makülopapüler yada ürtiker şeklinde olan yaygın deri döküntüsü (%70),
- Halsizlik, bulantı, kusma, baş ağrısı, üşüme titreme, ishal, karın ağrısı, artralji, farenjit, dispne, takipne

- **Laboratuvar;**

- Tranaminazlar, ALP, kreatinin ve LDH yükselebilir.
- Eozinofili genellikle yoktur.

Abakavir hipersensitivite (7) Yaklaşım

- Tanı konulamazsa ölümcül olabilir.
- Destekleyici tedavi uygulanır
(Intravenöz hidrasyon ve streoid)
- Tedavi zamanında kesilebilirse tablo birkaç günde düzelir.

Laktik Asidoz

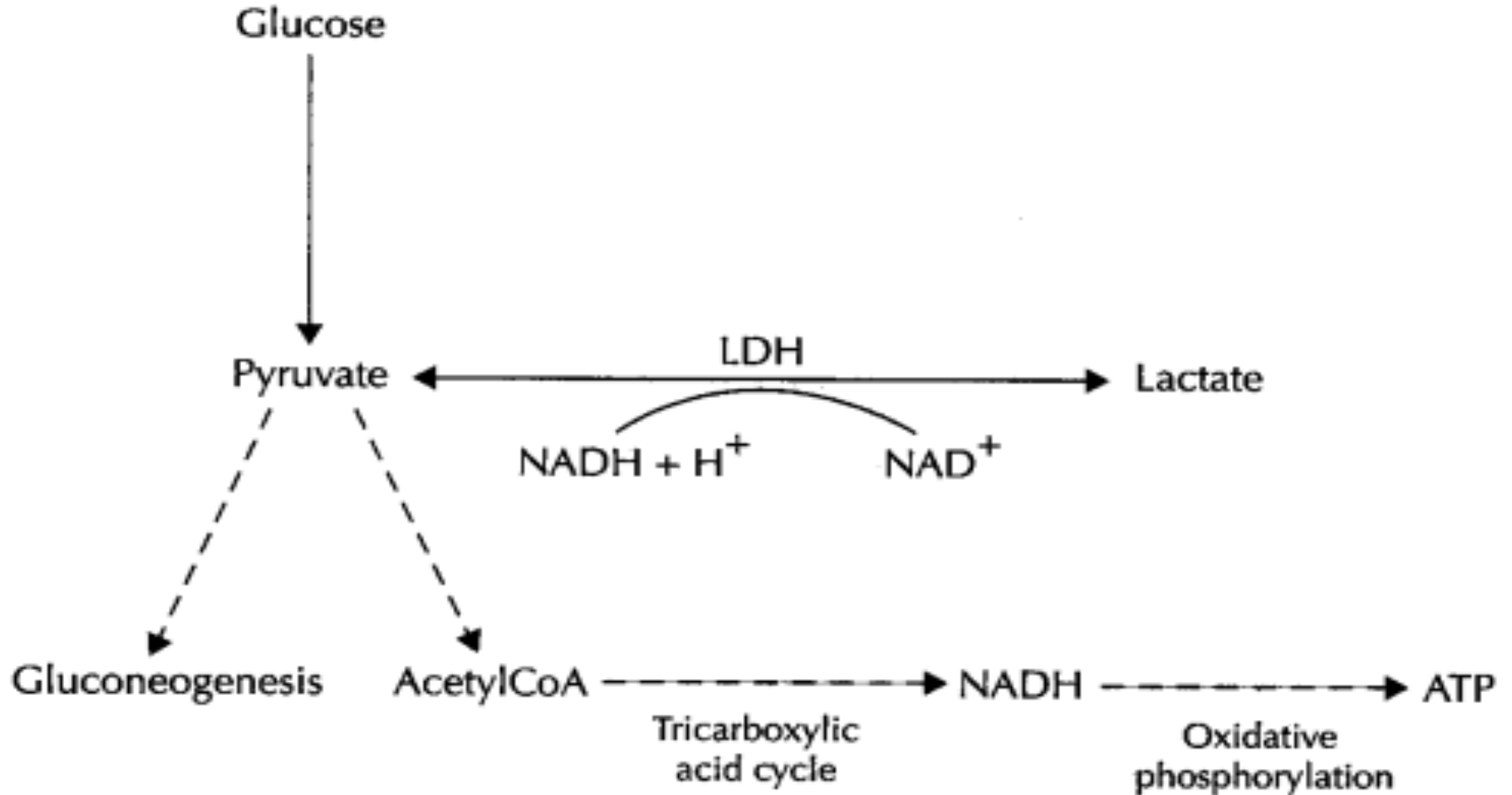


- NRTI'lerin mitokondriyel DNA polimeraz gamma üzerine inhibitör etkisi ve DNA replikasyonun inhibisyonu ile mitokondriyel disfonksiyon sonucu laktik asidoz/karaciğer yağlanması ortaya çıkmaktadır.
- Nadir fakat hayatı tehdit eden bir komplikasyondur
- *En sık; Didanozin, stavudin, zidovudin, lamivudin, tenofovir*

Garrabou G, et al. Genetic and functional mitochondrial assessment of HIV-infected patients developing HAART-related hyperlactatemia. *JAIDS* 2009, 52:443-451.

White AJ. Mitochondrial toxicity and HIV therapy. *Sex Transm Infect* 2001; 77: 158-73.

ART'ye bağlı laktik asidoz oluşum mekanizması



Laktik asidoz için risk faktörleri



- Obezite
- kadın cinsiyet
- gebelik
- ribavirin veya hidroksiüre tedavisi,
- CrCl azalması
- düşük CD4 hücre sayısı

Falco V, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 13 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 838-46.

Laktik asidoz klinik bulgular



Akut, subakut başlangıçlı olup tedavinin ortalama 4. ayında ortaya çıkar.

Başlangıçta;

- ✓ Nonspesifik belirtiler (Yorgunluk, bitkinlik, güçsüzlük, miyalji)
- ✓ GİS semptomları (bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı, ani açıklanamayan kilo kaybı),
- ✓ Solunum sistemi semptomları (taşipne, dispne)
- ✓ Nörolojik semptomlar (motor güçsüzlük, assendan nöromuskuler güçsüzlük)

- Falco V, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 838-46

Laktik asidoz klinik bulgular (2)



- ✓ hepatomegali, asit, sarılık, ensefalopati, karaciğer enzimlerinde orta derecede yükselme,
- ✓ renal yetmezlik,
- ✓ pıhtılaşma bozukluğu,
- ✓ konvülzyon,
- ✓ kardiyak aritmi,
- ✓ akut pankreatit
- ✓ solunum yetmezliği

Laktik asidoz laboratuvar



- hiperlaktatemi,
- bikarbonat, klorür, albumin düzeylerinde azalma,
- artmış anyon açığı, sistemik asidoz,
- ALT, AST, bilirubin, CPK, LDH, lipaz, amilaz düzeylerinde artış,
- protrombin zamanında uzama

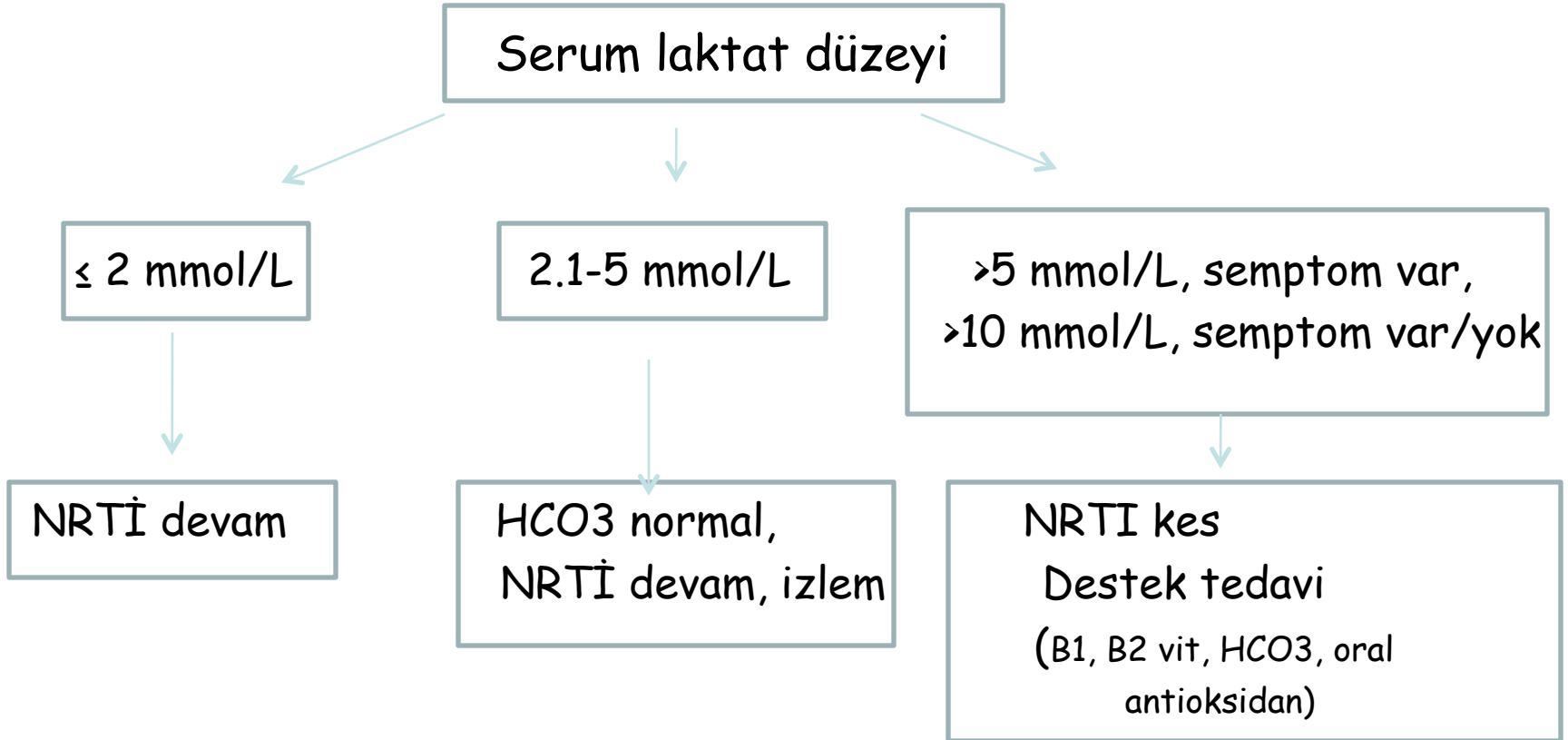
Laktik asidoz takip



- Laktat seviyelerinin rutin olarak ölçülmesi önerilmemektedir
- Asemptomatik hiperlaktatemilerde tedavinin kesilmesi gerekmemektedir
- NRTI alan gebelerde, daha önce laktik asidoz gelişenlerde ve semptomatik olanlarda laktat seviyeleri ölçülmelidir*.

*Carr A. Lactic acidemia in infection with HIV. Clin Infect Dis 2003; 36:96-100.

Laktik asidozun değerlendirilmesi ve tedavisi





Laktik asidozlu hastalarda;

- ART'nin kesilmesini takiben laktik asit düzeyleri ~3 ay sonra normal değerlere döner.
- Tablo düzeldikten sonra ART'ye yeniden başlanabilir.
- Öncelikle NRTİ içermeyen rejimler önerilir.

Hematolojik Yan Etkiler



Anemi;

- En sık zidovudin* (kemik iliği supresyonu ile)
- Lamivudin, stavudin, abakavir daha az oranda
- Zidovudine bağı anemi gelişme oranı %5-10
- Genellikle ilk 3 ay içinde nadiren yıllar sonra
- Ağır vakalarda ($Hb < 7g/dL$) zidovudin tedavisi mutlaka değiştirilmeli
- Kan transfüzyonu gerekebilir
- Eritropoetin kullanımı bir seçenek

Hematolojik Yan Etkiler (2)



Nötropeni;

Zidovudine bağlı %2-8' inde görülürken, IDV, TDF ve ABC' ye bağlı daha nadir olarak ortaya çıkar

(Nötrofil sayısı $< 250/mm^3$ ise granülosit koloni stimulan faktör (GCSF) uygulanabilir

Schieferstein C. HIV Medicine 2003, Paris: Flying Publisher, 2003: 247-80.

Trombositopeni;

HIV enfeksiyonuna bağlı çok sık iken ART'ye bağlı çok nadir (%2) görülmektedir.

Najeen Y, et al. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 41

Artmış Kanama Epizodları



- Hemofili A veya B hastalığı olanlarda **PI** tedavisi ile yumuşak doku ve eklem içi spontan kanamalarda artış görülebilmektedir.
- Nadiren intrakraniyal ve GIS kanama
- Kanamalar genellikle tedavinin 1. yılından sonra olmaktadır
- Etyolojisi net değildir

Wilde JT. Protease inhibitor therapy and bleeding. Haemophilia 2000; 6:487-90.

Atrmif kanama epizodları (2) Risk faktörleri



- SSS lezyonları,
- kafa travması,
- geçirilmiş operasyon,
- HT,
- antikoagölan kullanımı
- alkol kullanımı



Artmış kanama epizodları (3)

- **Tipranavirin** platelet agregasyonunda invitro olarak inhibe ettiği gösterilmiştir*
- Koagülasyon parametrelerinin rutin ölçümü önerilmemektedir
- Hastalar risklerle ilgili bilgilendirilmeli ve risk faktörü olan kişilerde tipranavir tedavisinden kaçınılmalıdır.

*Graff J, et al. J Antimicrob Chemother 2008; 61:394-9.

Avasküler nekroz (Osteonekroz)



HIV enfekte hastalarda normal populasyon oranla sık olup, yaklaşık %4.4'dür¹

Risk faktörleri;

- HAART (özellikle PI*)
- alkolizm,
- hiperlipidemi,
- steroid tedavisi,
- hiperkoagülopati,
- travma,
- sigara kullanımı
- kronik pankreatit

Miller KD, et al. Ann Intern Med 2002;137:17-25.

Fessel WJ, et al. AIDS.. 2011 Sep 24;25(15):1877-80.

The Incidence and Natural History of Osteonecrosis in HIV-Infected Adults

Caryn G. Morse,² JoAnn M. Mican,¹ Elizabeth C. Jones,³ Galen D. Joe,⁴ Margaret E. Rick,⁵ Elizabeth Formentini,² and Joseph A. Kovacs²

¹Office of Clinical Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health (NIH), and ²Critical Care Medicine Department and Departments of ³Radiology, ⁴Rehabilitation Medicine, and ⁵Laboratory Medicine, NIH Clinical Center, Bethesda, Maryland

Background. Osteonecrosis is increasingly recognized as a debilitating complication of human immunodeficiency virus (HIV) infection, but the natural history has not been well described. We previously documented a high prevalence (4.4%) of magnetic resonance imaging (MRI)-documented osteonecrosis of the hip in a cohort of 339 asymptomatic HIV-infected patients. The present study was designed to determine the incidence of newly diagnosed osteonecrosis in this cohort and to describe the natural history of osteonecrosis in HIV-infected patients.

Methods. Asymptomatic HIV-infected patients with a previous hip MRI negative for osteonecrosis underwent follow-up MRI. Patients with asymptomatic or symptomatic osteonecrosis were enrolled in a natural history study, which included serial MRIs and a physiotherapy follow-up.

Results. Two hundred thirty-nine patients underwent a second MRI a median of 23 months after the initial MRI. Osteonecrosis of the femoral head was diagnosed in 3 patients (incidence, 0.65 cases per 100 person-years). During the period of January 1999 through April 2006, symptomatic hip osteonecrosis developed in 13 clinic patients (incidence, 0.26 cases per 100 person-years). Among 22 patients enrolled with symptomatic hip osteonecrosis, 18 had bilateral involvement of the femoral heads, and 7 had osteonecrosis involving other bones. Two (11%) of 18 asymptomatic patients and 13 (59%) of 22 symptomatic patients underwent total hip replacement. The percentage of involvement of the weight-bearing surface of the femoral head and the rate of progression to total hip replacement was significantly greater ($P < .001$) in symptomatic patients than in asymptomatic patients.

Conclusions. HIV-infected patients are at ~100-fold greater risk of developing osteonecrosis than the general population. Disease progression is slower in asymptomatic patients than in symptomatic patients. Given the high frequency of total hip replacement in symptomatic patients, studies to assess preventive and treatment strategies are essential.

Since 1996, the broad availability of HAART in the United States has led to a dramatic decrease in the incidence of opportunistic infections and malignancies and prolonged survival for HIV-infected patients [1]. During this period, previously unrecognized complications of long-standing HIV infection and treatment have had an increasing impact on the quality of life for these patients. Osteonecrosis of the hip and of other

bones is one such debilitating complication. First described in HIV-infected patients in 1990, numerous case reports and retrospective case studies have subsequently appeared in the medical literature [2]. An increased incidence of previously recognized risk factors for osteonecrosis, such as corticosteroid use, hypercoagulable state, alcohol abuse, and tobacco use, has been associated with osteonecrosis in these patients [3–13]. Additional reported risk factors include the use of anti-retroviral drugs (especially protease inhibitors), the presence of lipodystrophy syndrome, and use of megestrol acetate or testosterone [10, 12, 14, 15].

The annual incidence of symptomatic osteonecrosis in the general population has been estimated to be approximately 0.003–0.006 cases per 100 person-years [16, 17]. Recent retrospective case studies of HIV-infected patients have reported incidences ranging from 0.03 to 0.37 cases per 100 person-years [7, 8, 12, 18–

Received 16 August 2005; accepted 13 November 2005; electronically published 23 January 2007.

Presented in part: 7th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, Dublin, Ireland, 13–17 November 2005 (abstract 88).

Reprints or correspondence: Dr. Caryn G. Morse, National Institutes of Health, 5000 Rockville Pike, Bldg. 10, Rm. 2C1-95, MSC 1662, Bethesda, MD 20892-1662 (cmorse@mail.nih.gov).

Clinical Infectious Diseases 2007;44:739–48

This article is in the public domain, and no copyright is claimed.

1098-4826/2007/4405-0020

DOI: 10.1093/cid/cil583

Klinik



- Sıklıkla **femur başı**, daha az sıklıkta humerus başı tutulmaktadır.
- İlk evrelerde genellikle asemptomatik olup daha sonra ağrı ve eklemdede hareket kısıtlılığı gelişebilir.
- Erken tanıda **MR** en duyarlı tanı yöntemidir.
- Tanı doğrulandıığında en kısa sürede ortopedik cerrahi için değerlendirilmelidir.

Tedavi



- Nonsteroidal anti-inflamatuar ajanlar
 - Fizyoterapi
 - Risk faktörlerinin azaltılması
 - PI'lerinin değiştirilmesi de başarılı olmaktadır*
 - Ortopedik cerrahi (Total kalçe protezi)
-
- Mondy K, Tebas P. Emerging bone problems in patients infected with HIV. Clin Infect Dis 2003; 36:S101-5



Avasküler Nekroz ve HIV/AIDS: Bir Olgu Sunumu

HIV/AIDS
dergisi
2007, 1(1)

Dr. Hayal Kumbasar Karasmanoğlu
Dr. Özlem Altıntaş Aydın
Dr. Özcan Nazlıcan

S.B. İncekçi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve İleri Mikrobiyoloji Kliniği

Özet

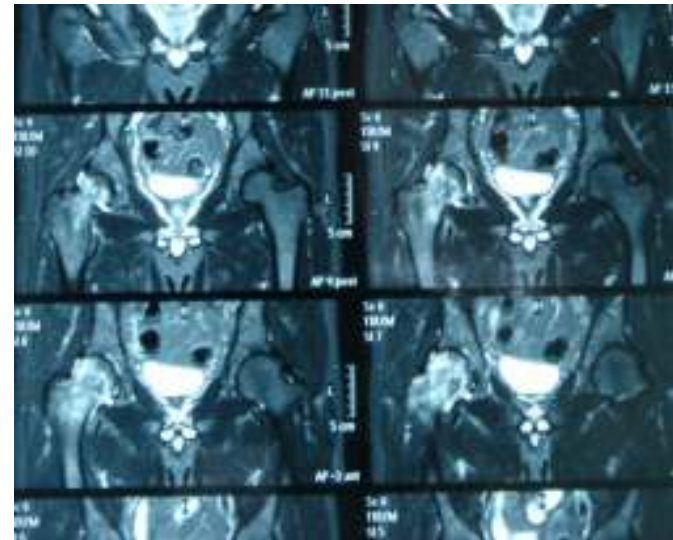
Avasküler nekroz (AVN), osteonekroz. HIV enfeksiyonlarında komplikasyon olarak sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Bu hastalıda çok sayıda predispozisyon faktörü AVN ile ilişki olabilmektedir. Bu çalışmada yabek hastası (antiretroviral tedavisi (ART) başlamadan önce) AVN gelişen ve hastalığın ilacın bir HIV/AIDS olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Avasküler nekroz, HIV/AIDS, HAART, hipoparatiyem.

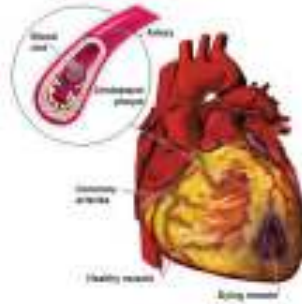
Summary

Avascular Necrosis and HIV/AIDS: A Case Report
Avascular necrosis (AVN), osteonecrosis is an emerging complication in HIV infected patients. Many predisposing factors has been associated with AVN in these patients. In this report: A HIV/AIDS case with hypoparathyemia who developed AVN of the femoral head in the first year of HAART is presented.

Keywords: Avascular necrosis, HIV/AIDS/HAART, hypoparathyemia.



METABOLİK BOZUKLUKLAR

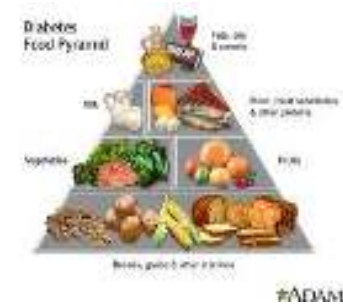


✓ Lipodistrofi

✓ Hiperlipidemi

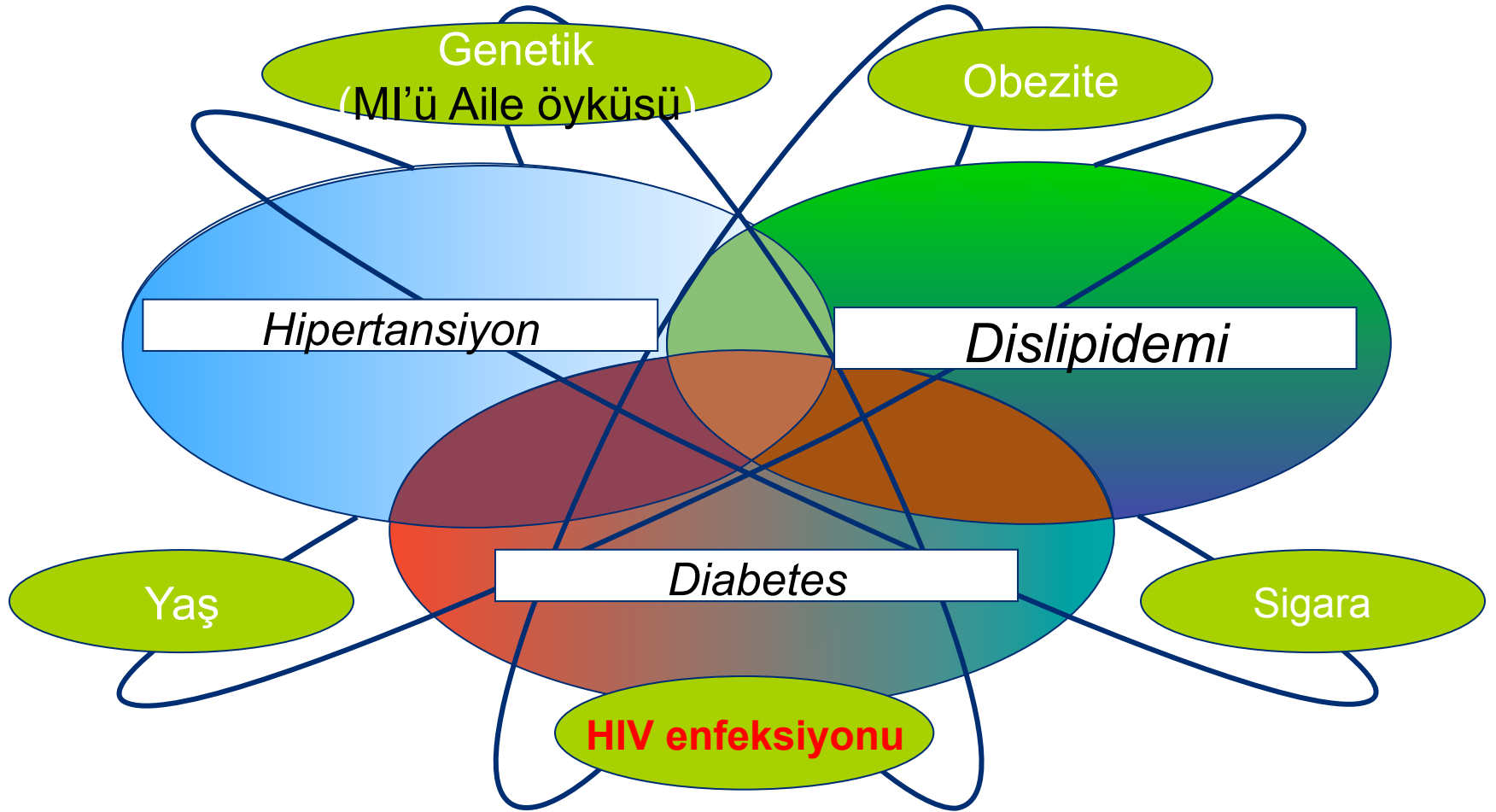
✓ Bozulmuş glukoz toleransı-
DM

✓ Osteopeni-osteoporoz





Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri



- MI riski HIV-enfekte bireylerde ~1.5 kat yüksek
- HIV-enfekte bireylerin %69'u sigara kullanıyor

Triant VA, et al. J Clin Endocrinol Metab.2007;92:2507-12

HIV-enfekte kişilerde KVH riski 3 nedenle artar;

1. HIV-enfekte kişilerde geleneksel risk faktörlerine daha sık rastlanmaktadır.
2. HIV ve ART geleneksel risk faktörlerinin artışına sebep olabilirler.
3. HIV ve ART KVH gelişim patogenezinde rol oynayabilirler

Metabolic impact of individual antiretroviral drugs & drugs classes¹



| | | Metabolic impact of drugs → | | |
|-----------------------------|------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| | | Less | | More |
| Metabolic impact of drugs ↓ | Less | NNRTI | NRTI | PI |
| | | NVP | 3TC / FTC ABC TDF | fAPV |
| | | EFV | ZDV | ATV/r SQV/r |
| | | | ddl | LPV/r fAPV/r DRV/r |
| | More | | d4T | IDV/r TPV/r RTV (full dose) |

Metabolik yan etkileri → PI > NRTI > NNRTI

¹ Limited data from use of fusion inhibitors (enfuvirtide), integrase inhibitors (raltegravir), and CCR5 inhibitors (maraviroc) suggest these drugs to have little metabolic impact, but length of experience for some of these is limited.

Metabolik değişiklikler için EACS 2014 önerileri



- **KVH risk değerlendirmesi** (Framingham skorlaması ile) ,tanıda, tedavi başlangıcında ve yılda 1 kez yapılmalıdır.
(Özellikle >40 y erkek ve >50 y kadın)
- **EKG**, tanıda, PI tedavisi öncesi ve yılda 1 kez
- **Kan lipidleri** tanıda, tedavi öncesi ve yılda 1 kez
(tedavi gereğinde daha sık)
- **VKİ**, tanıda, tedavi öncesi ve yılda 1 kez
- **Glukoz**, tanıda, tedavi öncesi ve 6-12 ayda
(eğer 100-125mg/ ise OGTT ve HbA1c)

10 Yıllık KAH için Framingham Risk Skorlaması (5)



| YAŞ | Risk puanı | | HDL | Risk puanı | | | |
|-------|------------|----------|--|------------|----------|---|---|
| | Erkekler | Kadınlar | | Erkekler | Kadınlar | | |
| 20-34 | -9 | -7 | HDL (mg/dl) | -1 | -1 | | |
| 35-39 | -4 | -3 | | ≥60 | 0 | 0 | |
| 40-44 | 0 | 0 | | 50-59 | 1 | 1 | |
| 45-49 | 3 | 3 | | 40-49 | 2 | 2 | |
| 50-54 | 6 | 6 | | <40 | | | |
| 55-59 | 8 | 8 | SİSTOLİK HİPERTANSİYON Risk puanı | | | | |
| 60-64 | 10 | 10 | Sistolik Hipertansiyon (mmHg) | | | | |
| 65-69 | 11 | 12 | Tedavi görüyor | | | | |
| 70-74 | 12 | 14 | E K E K | | | | |
| 75-79 | 13 | 16 | Tedavi görmüyor | | | | |
| | | | E K E K | | | | |
| | | | <120 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 120-129 | 1 | 3 | 0 | 1 |
| | | | 130-139 | 2 | 4 | 1 | 2 |
| | | | 140-159 | 2 | 5 | 1 | 3 |
| | | | ≥160 | 3 | 6 | 2 | 4 |

| TOTAL KOLESTEROL | Risk puanı | | | | | | | | | |
|------------------|--------------------------|-----------|---|-----------|---|-----------|---|-----------|---|-----------|
| | Total Kolesterol (mg/dl) | 20-39 yaş | | 40-49 yaş | | 50-59 yaş | | 60-69 yaş | | 70-79 yaş |
| | E | K | E | K | E | K | E | K | E | K |
| <160 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 160-199 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 200-239 | 7 | 8 | 5 | 6 | 3 | 4 | 1 | 2 | 0 | 1 |
| 240-279 | 9 | 11 | 6 | 8 | 4 | 5 | 2 | 3 | 1 | 2 |
| ≥280 | 11 | 13 | 8 | 10 | 5 | 7 | 3 | 4 | 1 | 2 |

| SİGARA | Risk puanı | | | | | | | | | | |
|----------------|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Sigara | E | K | E | K | E | K | E | K | E | K |
| Sigara içmeyen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Sigara içen | 8 | 9 | 5 | 7 | 3 | 4 | 1 | 2 | 1 | 1 | |

Total puan

10 yıl ölüm riski %



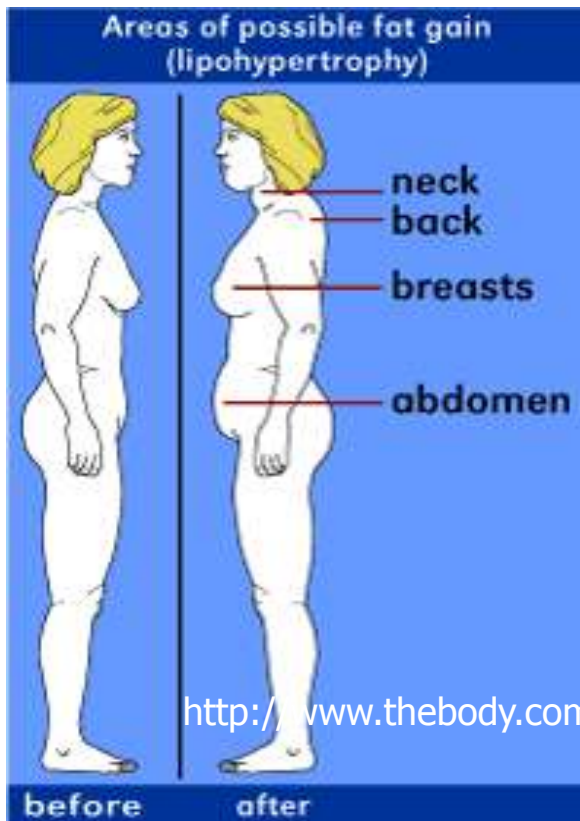
| | | |
|-----|-------|----|
| 1-4 | | 1 |
| 5-6 | | 2 |
| 7 | | 3 |
| 8 | | 4 |
| 9 | | 5 |
| 10 | | 6 |
| 11 | | 8 |
| 12 | | 10 |
| 13 | | 12 |
| 14 | | 16 |
| 15 | | 20 |
| 16 | | 25 |
| 17 | | 30 |

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001;285:2486-2497.

Lipodistrofi

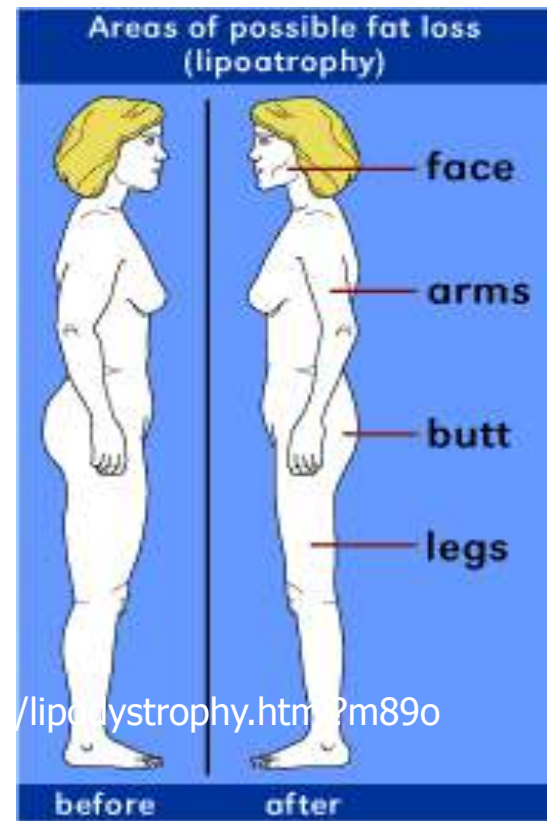


Lipohipertrofi



En sık PI'lar

Lipoatrofi



En sık NRTI'lar

HIV-ilişkili lipodistrofi sendromu¹ (HIVLD)



Lipodistrofi
Dislipidemi
İnsülin rezistansı

- HIV-infekte kişilerin %4.4'ünde HIVLD²

1.Carr A, et al. AIDS 1998; 12: F51-8.

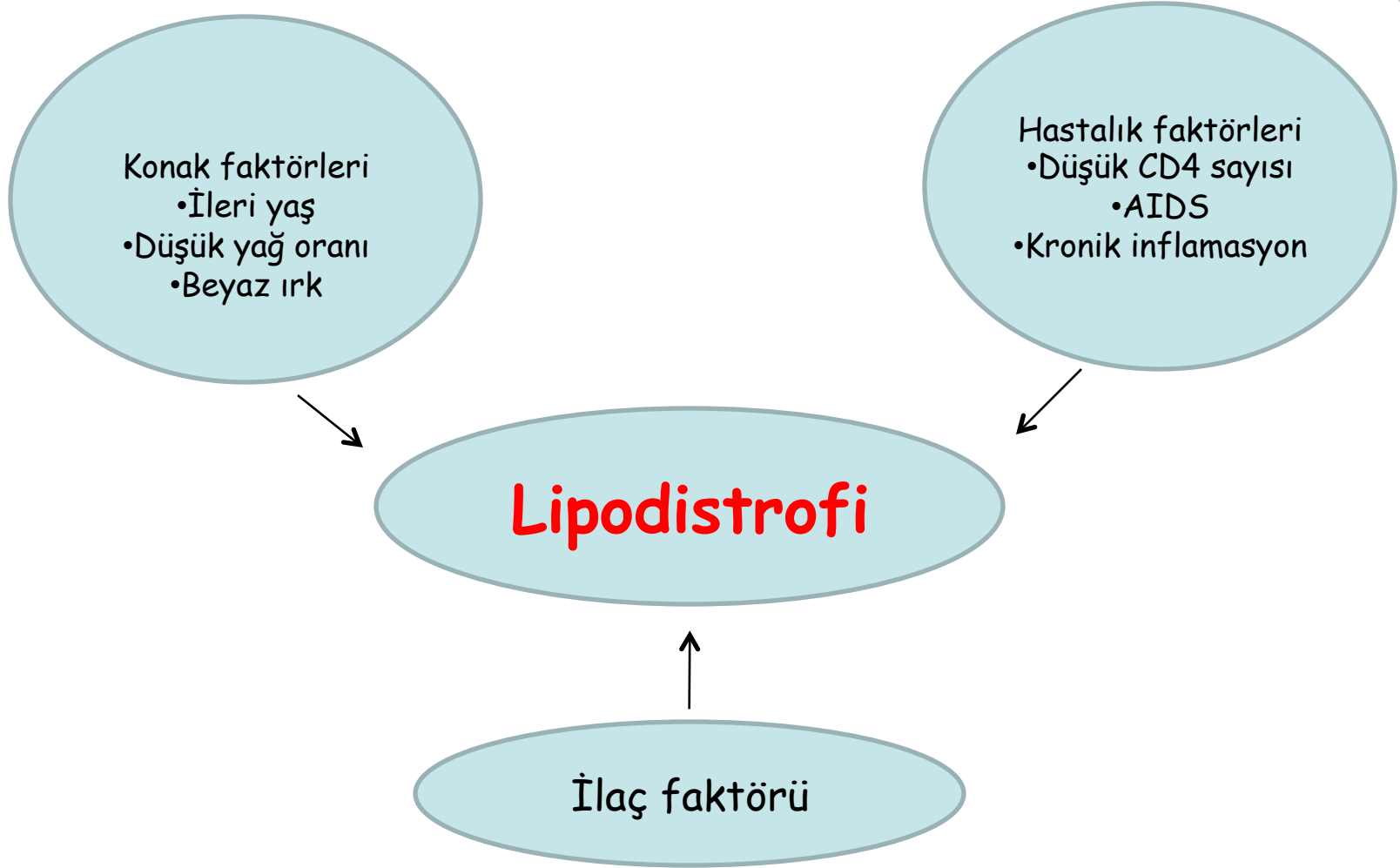
2.Worm SW, et al.Diabetes Care 2009; 32: 474-80.

Lipodistrofi oluşum mekanizması



- Net değil
- Mitokondriyal toksisite? NRTI
- Preadipzitlerin adipozitelere farklılaşmasının etkilenmesi? PI
- İmmün rekonstitasyon?

Lipodistrofi İlişkili faktörler^{1,2}



1. Fat Redistribution and Metabolic Change. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;40:121–131.

2. Fat Redistribution and Metabolic Change. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;42:562–571.



Lipodistrofi Korunma ve Öneriler

Lipoatrofi

Korunma

- Stavudin ve zidovudinden kaçın
- CCR5 ve integras inhibitörleri lipoatrofiyle ilişkili bulunmamıştır.

Öneriler

- ART'yi modifiye et
 - Stavudin, zidovudin---abakavir veya tenofovire
 - NRTI içermeyen bir rejime geç
- Cerrahi girişimler
(yalnızca yüz için önerilmekte)

Lipohipertrofi

Korunma

- Bir strateji yok
- İnhal flutikazon ile PI'dan kaçın

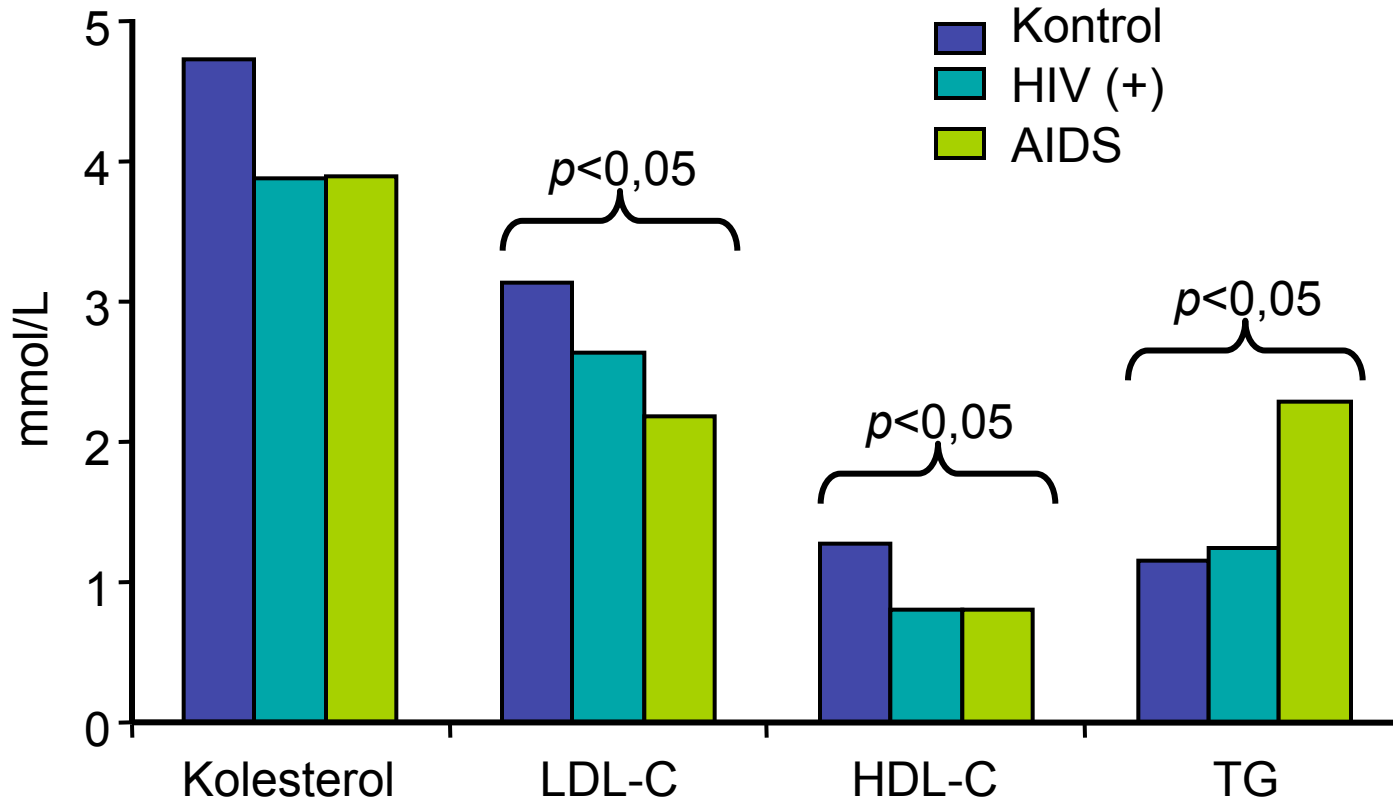
Öneriler

- Diyet ve egzersiz
- İlaç tedavisi
 - GH
 - Tesamorelin
 - Metformin
- Cerrahi girişim
(lipom ve buffalo hump için)



DISLİPİDEMİ

- HIV enfeksiyonunun kendisi dislipidemi yapar



| | Skin | Digestive | Liver | CV | Musculo-skeletal | Genitourinary | Nervous | Body fat | Metabolic | Other | |
|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------|---------------------|-------------------------|---|--------------------------|------------------------------------|---|--|
| NRTI | | | | | | | | | | | |
| ZDV | Nail pigmentation | Nausea | Steatosis | | Myopathy | | | Lipoatrophy | Dyslipidaemia, Hyperlactataemia | Anemia | |
| d4T | | Pancreatitis | Steatosis | | | | Peripheral neuropathy | Lipoatrophy | Dyslipidaemia Hyperlactataemia | | |
| ddI | | Pancreatitis | Steatosis, Liver fibrosis | IHD | | | Peripheral neuropathy | | Hyperlactataemia | | |
| 3TC | | | | | | | | | | | |
| FTC | | | | | | | | | | | |
| ABC | Rash* | | | IHD | | | | | | *: Systemic Hypersensitivity (HLA B*5701 dependent) | |
| TDF | | | | | ↓ BMD, Osteomalacia | ↓ GFR, Fanconi syndrome | | | | | |
| NNRTI | | | | | | | | | | | |
| EFV | Rash | | Hepatitis | | | | Depression, Suicidal ideation, Dizziness, Sleep disturbances | | Dyslipidaemia Gynaecomastia | Teratogenesis | |
| NVP | Rash | | Hepatitis | | | | | | | Systemic Hypersensitivity (CD4- and gender-dependent) | |
| ETV | Rash | | | | | | | | | | |
| PI | | | | | | | | | | | |
| IDV | Dry skin Nail dystrophy | Nausea and diarrhoea [†] | Jaundice | IHD | | Nephrolithiasis | | ↑ abdominal fat | Dyslipidaemia Diabetes mellitus | | |
| SQV | | | | | | | | | Dyslipidaemia | | |
| LPV | | | | | IHD | | | | Dyslipidaemia | | |
| FPV | Rash | | | | IHD | | | | Dyslipidaemia | | |
| ATV | | | | Jaundice | | | Nephrolithiasis | | | Dyslipidaemia | |
| DRV | | | | | | | | | | Dyslipidaemia | |
| TPV | | | | Hepatitis | | | | Intracranial haemorrhage | | Dyslipidaemia | |
| Fusion inhibitors | | | | | | | | | | | |
| ENF | Injection site reactions | | | | | | | | | Hypersensitivity, ↑ risk for pneumonia | |
| Integrase inhibitors | | | | | | | | | | | |
| RAL | | Nausea | | | Myopathy | | Headache | | | | |
| CCR5 inhibitors | | | | | | | | | | | |
| MVC | | | Hepatitis | IHD | | | | | | ↑ risk for infections | |



ART ile lipid değişiklikleri

| ARV | Total kolesterol | LDL-C | HDL-C | TG |
|------------------------|------------------|-------|-------|-----|
| PI | | | | |
| Lopinavir | ↑↑ | ↑↑ | ↓ | ↑↑↑ |
| Atazanavir | ↑ | ↔/↑ | | ↔ |
| Fosempranavir | ↑ | ↑ | | ↑↑ |
| Sakinavir | ↑↑ | ↑↑ | | ↑ |
| Darunavir | ↑ | ↑ | | ↑↑ |
| Tipranavir | ↑↑ | ↑↑ | | ↑↑↑ |
| NNRTI | | | | |
| Efavirenz | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Nevirapin | ↑ | ↑ | ↑↑ | ↔/↑ |
| NRTI | | | | |
| Tenofovir | ↔/↑ | ↑ | ↔/↑ | ↔/↑ |
| Abakavir | ↔/↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Lamivudin | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Zidovudin | ↑ | ↑ | ↑ | ↑↑ |
| Stavudin | ↑↑ | ↑↑ | ↑ | ↑↑ |
| CCR5 İnhibitörleri | | | | |
| Maraviroc | ↔ | ↔ | ↑ | ↔ |
| İntegraz İnhibitörleri | | | | |
| Raltegravir | ↔/↑ | ↑ | ↔/↑ | ↔ |

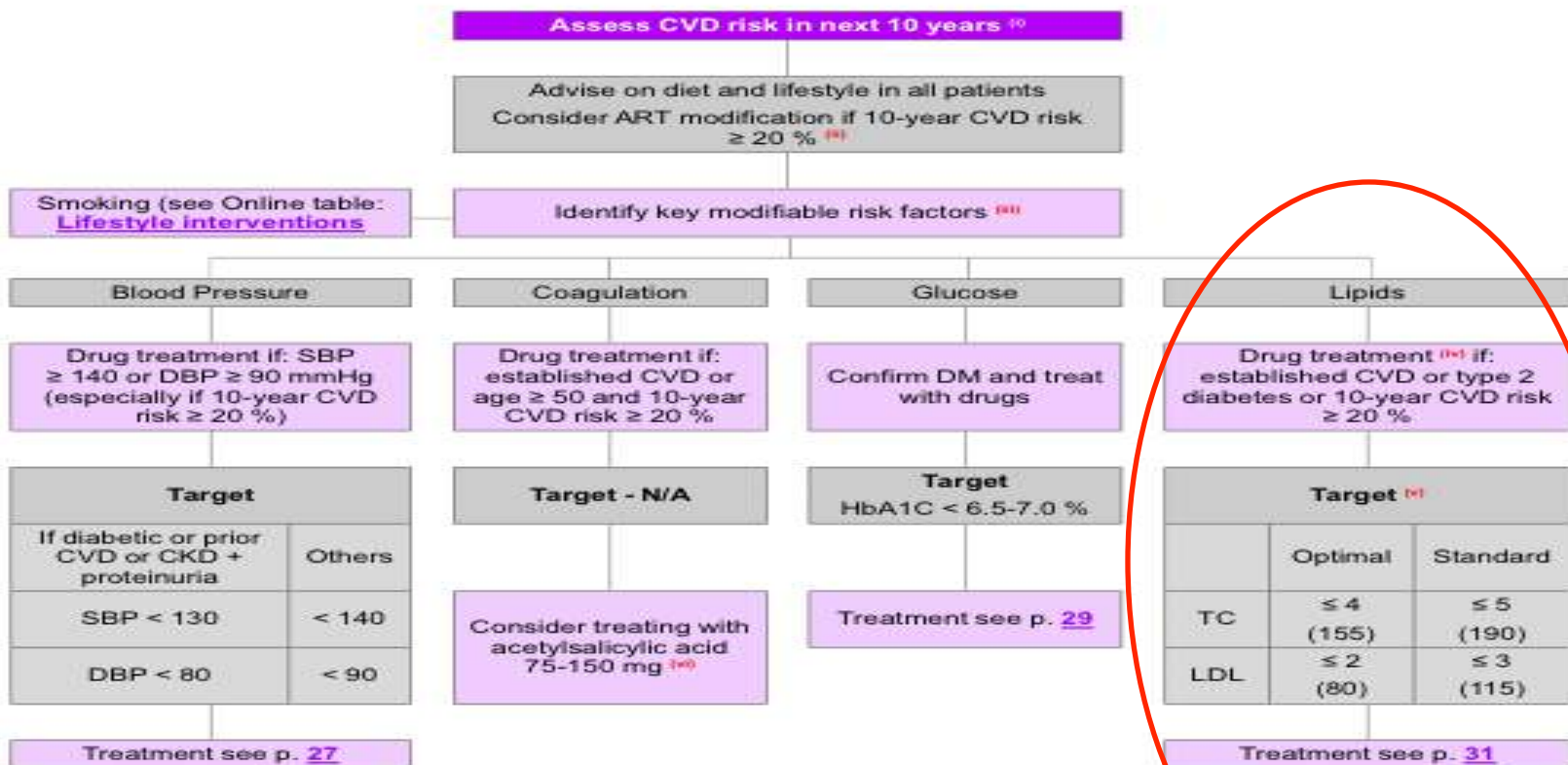


ART'nin lipidler üzerine etkileri

- En sık **PI'ler**: LDL-C, TG↑ HDL↓
En çok ritonavir, en az atazanavir
- NNRTI: HDL↑
Efavirenz LDL-C, TG↑
- NRTI: Stavudin ve didanozin etkili
- Yeni ARV'ler: dislipidemi gözlenmemiş



Principles: The intensity of efforts to prevent CVD depends on the underlying risk of CVD, which can be estimated ⁽ⁱ⁾. The preventive efforts are diverse in nature and require involvement of a relevant specialist, in particular if the risk of CVD is high and always in patients with a history of CVD.



i Use the Framingham equation; a risk equation developed from HIV populations has been developed (see www.cphiv.dk/tools.aspx). This assessment and the associated considerations outlined in this figure should be repeated annually in all patients under care (see p. 6) to ensure that the various interventions are initiated in a timely way.

ii Options for ART modification include: (1) replace PI/r with NNRTI, RAL or by another PI/r known to cause less metabolic disturbances (see p. 20); (2) consider replacing d4T, ZDV or ABC with TDF or use a NRTI sparing regimen.

iii Of the modifiable risk factors outlined, drug treatment is reserved for certain subgroups where benefits are considered to outweigh potential harm. Of note, there is a combined benefit of various interventions in target groups identified. Per 10 mmHg reduction in systolic blood pressure, per 1 mmol/L (39 mg/dL) reduction in TC and with use of acetylsalicylic acid, each reduces risk of IHD by 20-25 %; the effect is additive. Observational studies suggest that smoking cessation results in greatest reductions in risk of IHD-50 % – and this is additive to other interventions.

iv See discussion on drug treatment of patients with lower CVD risk at www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm.

v Target levels are to be used as guidance and are not definitive – expressed as mmol/L with mg/dL in parentheses. In case LDL cannot be calculated because of high triglyceride levels, the non-HDL-c (TC minus HDL-c) target should be used which is 0.8 mmol/L (30 mg/dL) higher than the corresponding LDL-c target. Target levels for TG are not listed because an independent contribution from TG to CVD risk is uncertain and hence whether this condition should be treated (see p. 31).

vi Evidence for benefit when used in persons without a history of CVD (including diabetics) is less compelling.



KAH Riskin azaltılmasına yaşam biçimi değişikliği ve farmakoterapinin katkıları

| Yaşam biçimi değişikliği | Risk azalması (KAH) |
|--------------------------|---------------------|
| Fiziksel aktivite | % 25 |
| Sigaranın bırakılması | % 35 |
| Beslenme değişiklikleri | % 45 |

| Farmakoterapi | Risk azalması (KAH) |
|---------------|---------------------|
| Aspirin | ~% 20 (1-30) |
| Statinler | ~% 20 (14-28) |
| ACEİ | ~% 20 (16-35) |
| Beta bloker | ~% 20 (15-31) |



LDL-C tedavi önerileri

| <u>Rehberler</u> | <u>KVH risk <%10</u> | <u>KVH risk %10-20</u> | <u>KVH risk >%20</u> veya <u>Önceden varolan</u> <u>KVH</u> veya <u>DM</u> |
|------------------|-------------------------|------------------------|--|
| EACS | 190 mg/dL | 155 mg/dL | 115 mg/dL |
| IDSA/ACTG | 160 mg/dL | 130 mg/dL | 100 mg/dL |

Principles:

Higher LDL-c levels increase risk of CVD and reduction thereof reduces this risk (see table below for drugs used on this indication); the reverse is true for HDL-c. The CVD risk implications from higher than normal TG levels are less clear, as TG independently does not predict well the risk of CVD and since the clinical benefit of treating moderate hypertriglyceridaemia is uncertain; very high TG (> 10 mmol/L

or > 900 mg/dL) may increase risk of pancreatitis although direct evidence is lacking. Diet (more fish), exercise, maintaining normal body weight, reducing alcohol intake and stopping smoking tends to improve dyslipidaemia; if not effective, consider change of ART and then consider lipid-lowering medication in high-risk patients (see p. 26).

Drugs used to lower LDL-c

| DRUG CLASS | DRUG | DOSE | SIDE EFFECTS | ADVISE ON USE OF STATIN TOGETHER WITH ART | |
|---|----------------------------|-------------|--|--|------------------------------------|
| | | | | use with PI/r | use with NNRTI |
| Statin ^{vi} | Atorvastatin ^{vi} | 10-80 mg qd | Gastrointestinal symptoms, headache, insomnia, rhabdomyolysis (rare) and toxic hepatitis | Start with low dose ^{iv} (max: 40 mg) | Consider higher dose ^{iv} |
| | Fluvastatin ^{vi} | 20-80 mg qd | | Consider higher dose ^{iv} | Consider higher dose ^{iv} |
| | Pravastatin ^{vi} | 20-80 mg qd | | Consider higher dose ^{iv,vi} | Consider higher dose ^{iv} |
| | Rosuvastatin ^{vi} | 5-40 mg qd | | Start with low dose ^{iv} (max: 20 mg) | Start with low dose ^{vi} |
| | Simvastatin ^{vi} | 10-40 mg qd | | Contraindicated | Consider higher dose ^{iv} |
| Cholesterol uptake _↓ ^{vi} | Ezetimibe ^{vi} | 10 mg qd | Gastrointestinal symptoms | No known drug-drug interactions with ART | |

i A statin is preferred first-line therapy; different statins have variable intrinsic LDL-c lowering ability **ii**, **iii**, **iv**. Target levels for LDL-c: see p. 26. In persons where LDL-c targets are difficult to achieve, consult/refer to specialist

ii, iii, iv Expected range of reductions of LDL-c: **ii** 1.5-2.5 mmol/L (60-100 mg/dL), **iii** 0.8-1.5 mmol/L (35-60 mg/dL), **iv** 0.2-0.5 mmol/L (10-20 mg/dL)

v, vi The ART drug may **v** inhibit (statin toxicity, _↓ dose) or **vi** induce (=less effect of statin, _↑ dose gradually to achieve expected benefit **ii**, **iii**) the excretion of the statin

vii **Exception:** If used with **DRVr**, start with lower dose of pravastatin



Hipertrigliseridemi tedavi endikasyonu önerileri

| Rehberler | İzole hipertrigliseridemi | Kombine Hipertrigliseridemi (LDL-C+TG yüksekliği) |
|-----------|---------------------------|---|
| EACS | > 10 mmol/L (900 mg/dL) | 2.3-10 mmol/L |
| IDSA | > 5.6 mmol/L(500 mg/dL) | 2.2-5.6 mmol/L |

Fibrat→ Fenofibrat 100-300 mg/gün
(Lipanthyl 200 ve 267 mg kap)

Gemfibrozil

Balık yağı
Niasin- yan etkiler çok

İnsülin Rezistansı ve DM



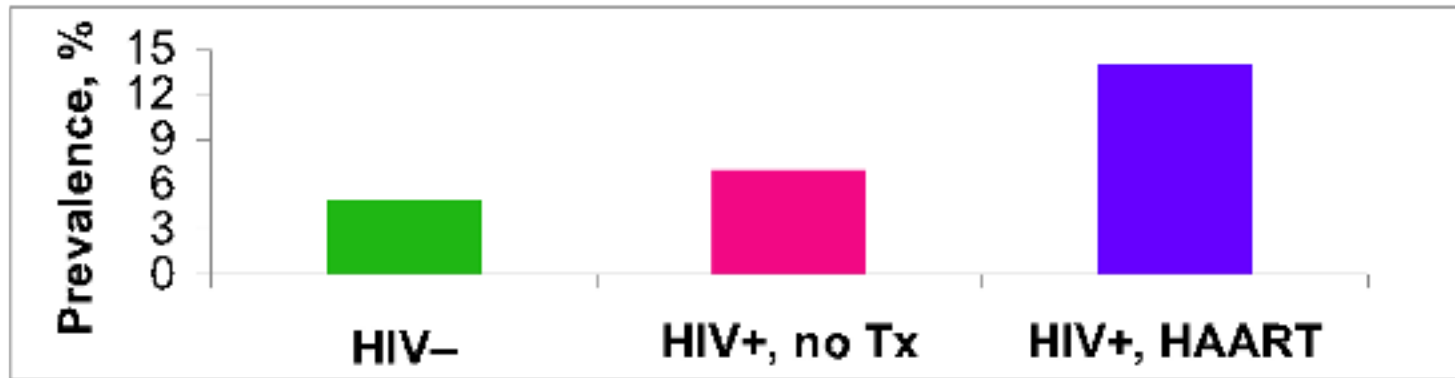
Risk faktörleri

- ART*
- İleri yaş
- Aile hikayesi
- lipodistrofi
- HCV koenfeksiyonu

*PI en sık neden

NRTI- mitokondriyal toksisite

Diyabet ve HIV



| Group | Prevalence * | Incidence † | Adjusted RR |
|-------------|------------------|---------------|------------------|
| HIV- | 1 | 1.4 (0.8–2.6) | 1 |
| HIV+, no Tx | 2.21 (1.12–4.38) | 1.7 (0.6–4.5) | NA |
| HIV+, HAART | 4.64 (3.03–7.10) | 4.7 (3.2–7.1) | 4.11 (1.85–9.16) |

NA = not applicable; RR = rate ratio adjusted for age and body mass index.

* Prevalence based on 1278 men; adjusted for age and body mass index.

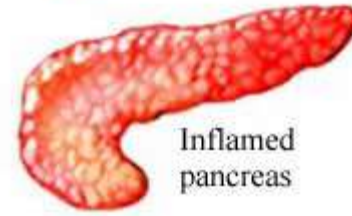
† Incidence per 100 person-years, based on 680 men.

Brown TT, et al. Arch Intern Med 2005;165:1179-84.

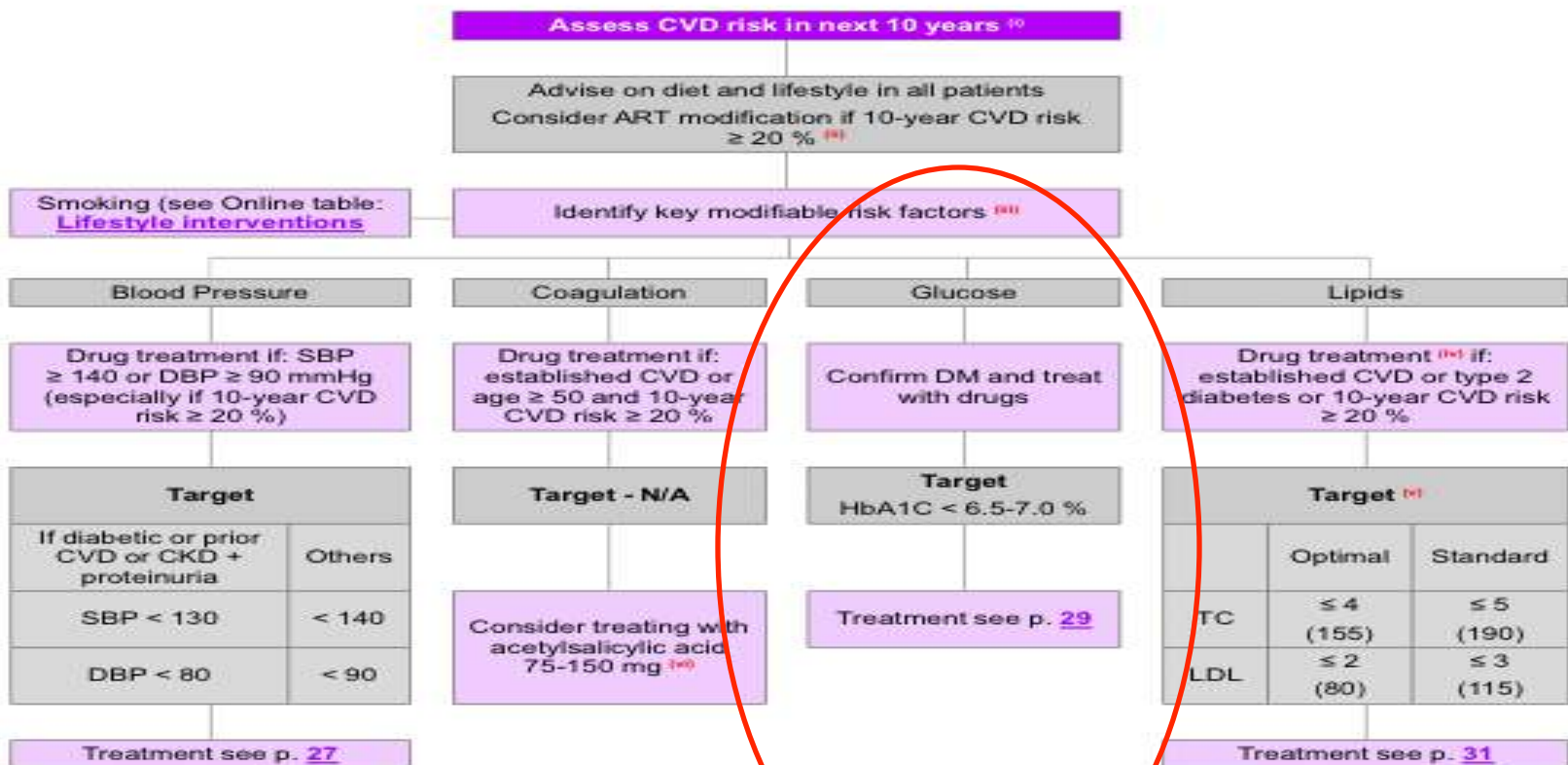
PI ve DM



- GLUT-4 inhibisyonu ile glukozun hücre içine girişini azaltır
 - PIs insülin üreten hücrelerin apoptozisi
ve
 - PIs hücrelerde insülin rezistansı
 - Pankreatit
- (PI ilişkili hipertrigliseridemi)



Principles: The intensity of efforts to prevent CVD depends on the underlying risk of CVD, which can be estimated ⁽ⁱ⁾. The preventive efforts are diverse in nature and require involvement of a relevant specialist, in particular if the risk of CVD is high and always in patients with a history of CVD.



i Use the Framingham equation; a risk equation developed from HIV populations has been developed (see www.cphiv.dk/tools.aspx). This assessment and the associated considerations outlined in this figure should be repeated annually in all patients under care (see p. 6) to ensure that the various interventions are initiated in a timely way.

ii Options for ART modification include: (1) replace PI/r with NNRTI, RAL or by another PI/r known to cause less metabolic disturbances (see p. 20); (2) consider replacing d4T, ZDV or ABC with TDF or use a NRTI sparing regimen.

iii Of the modifiable risk factors outlined, drug treatment is reserved for certain subgroups where benefits are considered to outweigh potential harm. Of note, there is a combined benefit of various interventions in target groups identified. Per 10 mmHg reduction in systolic blood pressure, per 1 mmol/L (39 mg/dL) reduction in TC and with use of acetylsalicylic acid, each reduces risk of IHD by 20-25 %; the effect is additive. Observational studies suggest that smoking cessation results in greatest reductions in risk of IHD-50 % – and this is additive to other interventions.

iv See discussion on drug treatment of patients with lower CVD risk at www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm.

v Target levels are to be used as guidance and are not definitive – expressed as mmol/L with mg/dL in parenthesis. In case LDL cannot be calculated because of high triglyceride levels, the non-HDL-c (TC minus HDL-c) target should be used which is 0.8 mmol/L (30 mg/dL) higher than the corresponding LDL-c target. Target levels for TG are not listed because an independent contribution from TG to CVD risk is uncertain and hence whether this condition should be treated (see p. 31).

vi Evidence for benefit when used in persons without a history of CVD (including diabetics) is less compelling.

DM tanı kriterleri



| | Plazma glukozu (mg/dL) | OGTT (mg/dL) | HbA1c |
|---------------------------|---------------------------|-----------------|------------|
| DM | ≥ 126 veya | 200 | % 6.5 |
| Bozulmuş glukoz toleransı | < 126 ve | 140-199 | Prediyabet |
| Bozulmuş açlık glukozu | 100-126 | < 140 | % 5.7-6.4 |

Hiperглиsemi



Yaşam biçimi değişikliği öner eğer yetersiz kalırsa

Metformin

500-750 mg qd ile başlat
4-6 haftada max doz 2(-3) g/d

Sülfanilüre

HIV+'lerde data yok

HbA1c >% 6.5-7

2 oral antidiyabetik ajanın kombinasyonu

HbA1c >% 7

Endokrinolog konsültasyonu
İnsülin tedavisi

HIV enfekte hastalarda DM yönetimi



Tedavide hedef;

Glukoz kontrolü (plazma glukozu 73-110 mg/dL ve HbA1c <6-5-7 mmol/L)

- ✓ Normal kan lipidleri, TA <130-80 mmHg
- ✓ KVH riski olanlarda Asetil salisilik asit
- ✓ PNP, nefropati ve retinopati taraması
- ✓ Endokrin konsültasyonu



HIV ilişkili osteoporoz: Risk faktörleri

Geleneksel risk faktörleri

Geriatric yaş (>65 Y)
Kadın
Düşük VKI (≤ 19 kg/m²)
Sigara
Hareketsizlik
Steroid kullanımı (> 5mg /gün >3 ay)
Menapoz dönemi
Hipogonadizm
Alkolizm
D vit eksikliği
Ailede kalça kırığı öyküsü
Spontak kalça kırığı öyküsü

HIV' in Eklediği Risk Faktörleri

HIV ilişkili kilo kaybı
Malnütrisyon
Malabsorpsiyon (D vit eksikliği)
Hipogonadizm
HIV enfeksiyonu*
ART

Genetik ve çevre faktörleri

Osteoporoz

Osteopeni-osteoporoz



- En sık Tenofovir;
Proksimal tubulopati-Hiposofatemi- kemik metabolizmasına etki
- PI ve NNRTI-
D vitamin azalması ile etkili



Osteopeni-osteoporoz

Hastalık

Osteopeni

- Postmenapozal kadın
≥ 50 yaş erkek
T-skor -1 to ≥ -2.5

Osteporoz

- Postmenapozal kadın
≥ 50 yaş erkek
T-skor < -2.5
- Premenapozal kadın ve
< 50 yaş erkek
Z-skor ≤ -2
ve kırılma riski

Özellikler

- Azalmış kemik kitlesi
- Artmış kırıklar
- Asemptomatik
- **HIV enfeksiyonunda sıklık**
% 60'a varan osteopeni prevalansı
% 10-15'e varan osteoporoz prevalansı
- Etyoloji multifaktöryal
- ART ile Kemik dansite kaybı

Osteopeni-Osteoporoz



EACS kemik hastalıkları takip önerileri

- **Kemik profili:** Ca, PO4, ALP tanıda, tedavi öncesi ve 6-12 ay ara ile
- **Risk hesaplaması** (FRAX® > 40 yaş kişilerde), tanıda, tedavi öncesi ve 2 yıl ara ile
- Riskli hasta ise **DEXA** iste

*Fracture Risk Assesment Tool (www.shef.ac.uk/FRAX)

Osteopeni risk faktörleri

1- Postmenapozal kadın

2- Erkek ≥ 50 yaş

3- yüksek kırık riski

Falls Risk Assessment Tool (FRAT)

4- Klinik hipogonadizm

5- Oral kortikosteroid kullanımı



Risk ≥ 1



DEXA iste



Tedavi

- Risk faktörlerini ortadan kaldırmak önemli!
- Günlük D vitamini (800-1000 IU) ve kalsiyum (1000-1500 mg) *
- **Bifosfonatlar;**
Oral; haftalık (alendronate) veya aylık (risedronate and ibandronate).
Tolere edemiyorsa;
IV; 3 ayda bir (ibandronate) veya yılda bir (zoledronic acid)

Bilezikian JP. Am J Med. 2009;122(2 Suppl):S14-S21.

Grace A, et al. Clin Infect Dis. 2010;51:937-46



Sonuç olarak;



- Antiretroviral tedavide çok sayıda yan etki gelişebilmektedir
- Yan etkiler tedavi uyumunu bozabilmekte bu da tedavi başarısızlığı ve ilaç direncini beraberinde getirmektedir
- Yan etkileri diğer nedenlerden ayırt etmek çoğu zaman güçtür
- Yan etkilerin yönetiminde birinci basamak tedavi öncesi ayrıntılı değerlendirmedir
- Her vizitte dosya tekrar gözden geçirilmeli ve gerekli incelemeler yapılmalıdır
- Ayrıca yan etki yönetiminde multidisipliner yaklaşım çok önemlidir.

