

HIV –Metabolik kemik hastalıkları

Prof. Dr. Volkan Korten

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hast. ve Klin. Mikrobiyoloji AD

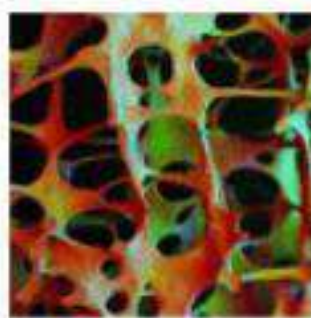
HIV Associated Non AIDS (HANA) Conditions



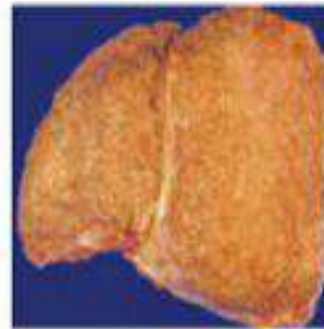
Cardiovascular



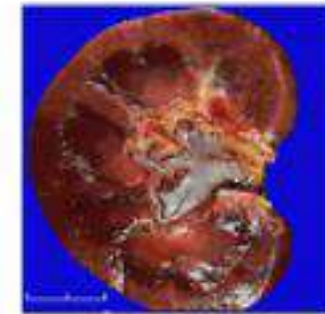
Infectious and
Non infectious Cancers



Osteopenia
Osteoporosis



Liver diseases



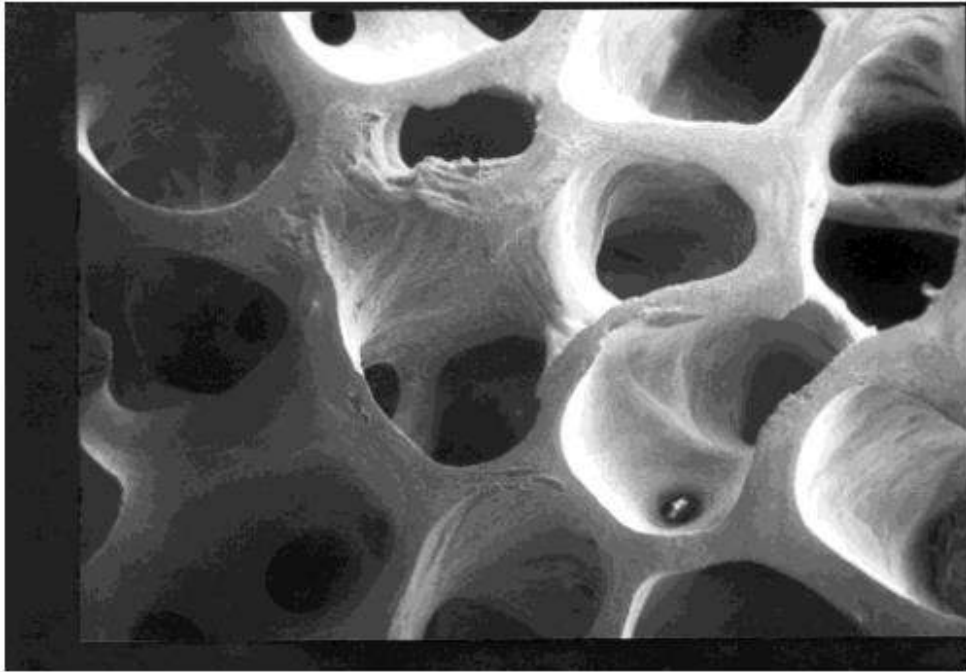
Renal Diseases



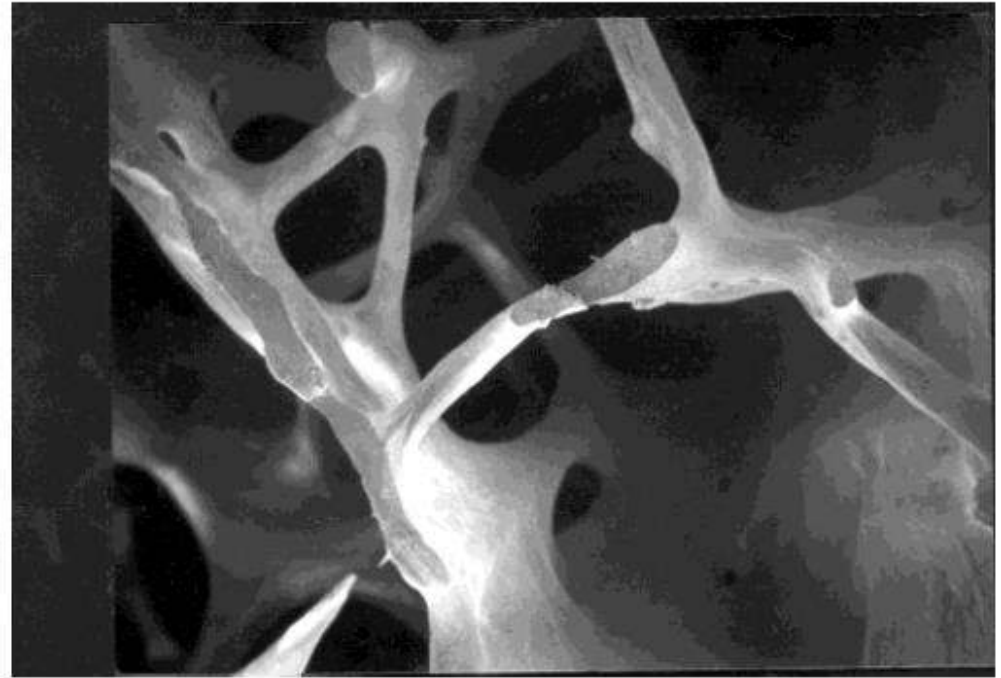
Neurocognitive
decline

Metabolik kemik hastalığı

- Kemik mineral dansitesi azalması – HIV ile yaşayan bireylerde en sık görülen metabolik sorunlardan biri olup, > % 60'a kadar bireyi etkiler
- Osteoporoz: Düşük kemik kitlesi ve kemik dokusu mimarisinin bozulması sonucu kemik kırılabilirliği ve fraktür riskinin artması (HIV'de % 10-15'e dek)
- HIVTR pilot komorbidite çalışması (36/182: %19.8)
 - 40-49 y 325 hastada 46 DEXA, 12 osteoporoz: %26
 - \geq 50 y ve post menapoz 337 hastada 136 DEXA (%40)
24 osteoporoz : %17.6



Normal bone

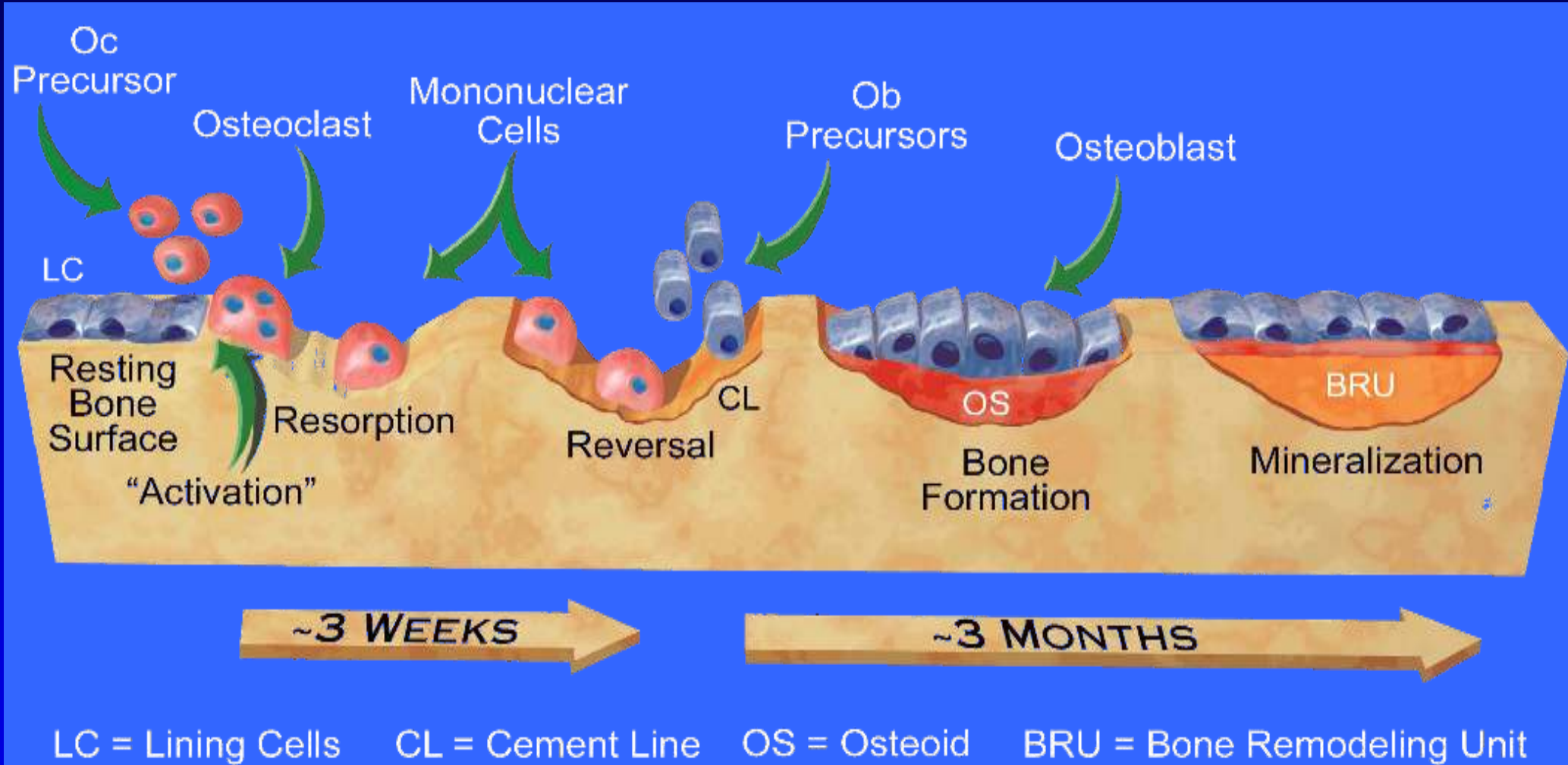


Osteoporotic bone

HIV ve osteoporoz tanı ve yönetimi

- Kim taranmalı ?
- Kim tedavi edilmeli ?
- Tedavi başlamadan önce başka neler yapılmalı ?
- Neyle tedavi edilmeli ?
- Tedavinin potansiyel problemleri neler olabilir ?
- ART değiştirilmeli mi ?

Sağlıklı bireylerde kemik şekillenmesi



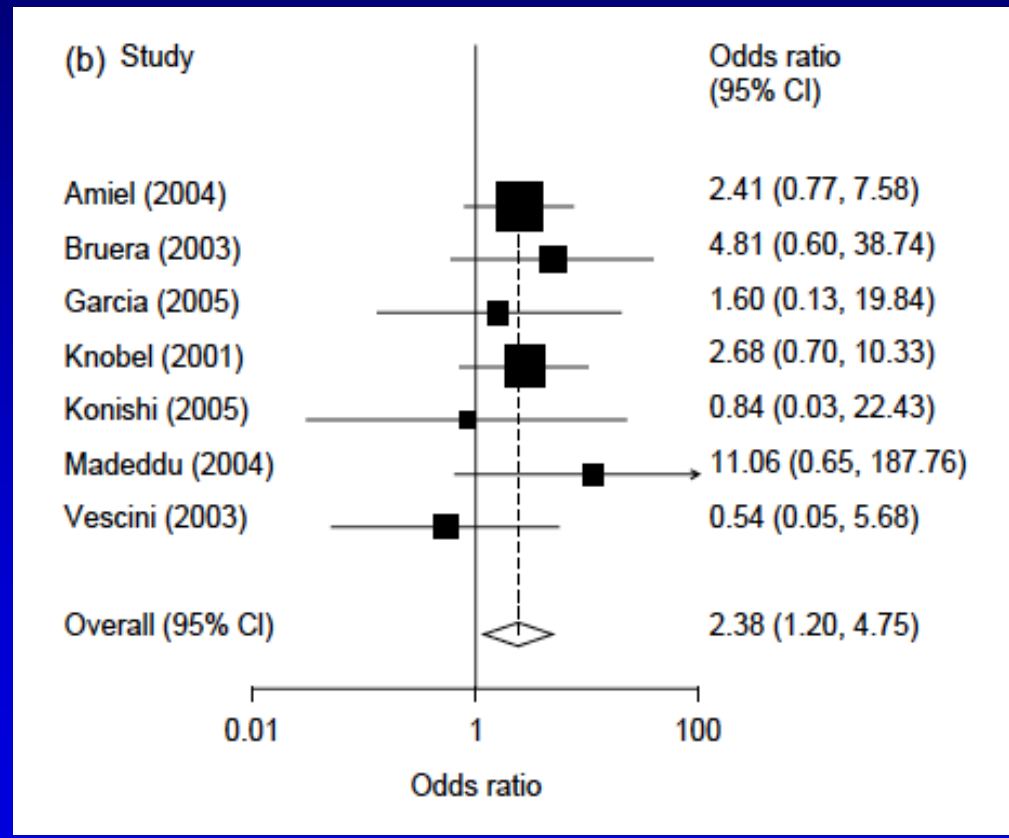
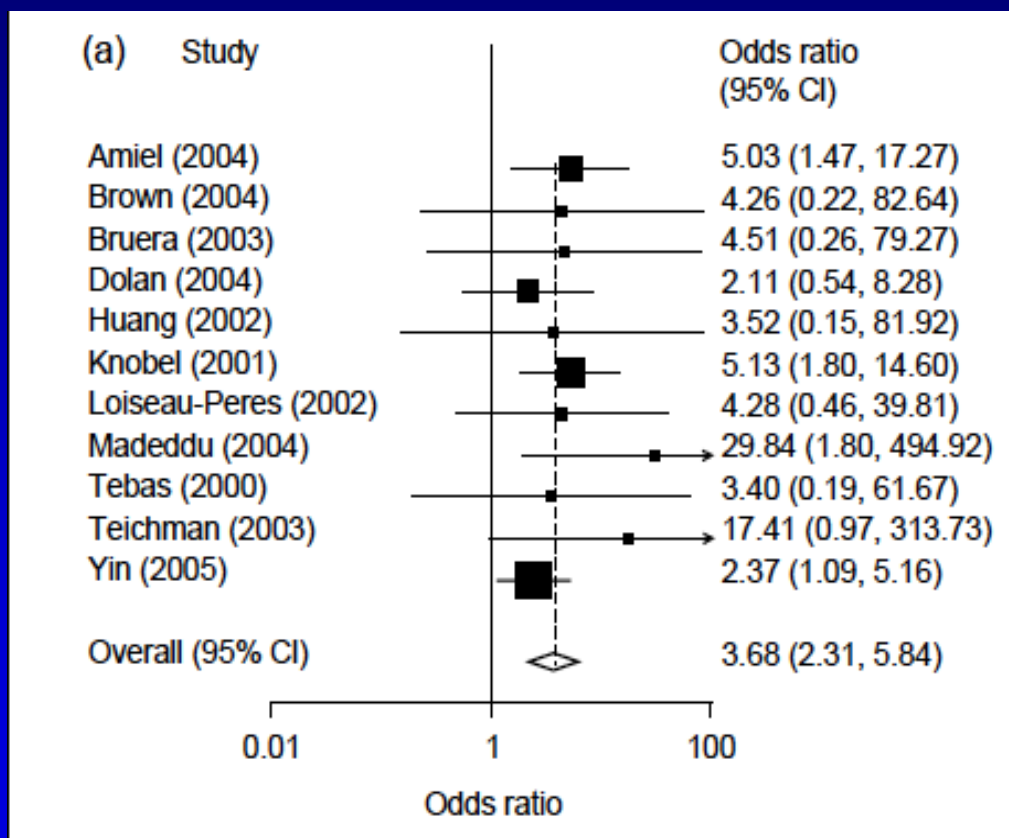
Osteoporoz riski ($T \leq -2.5$)

HIV (-)

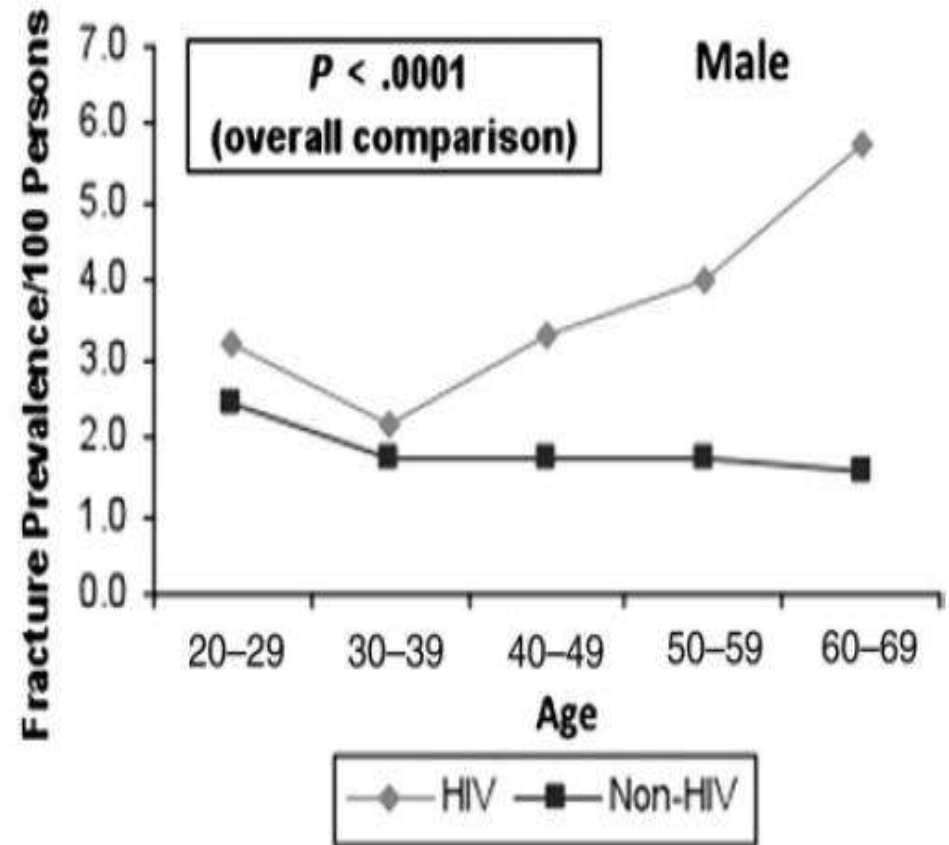
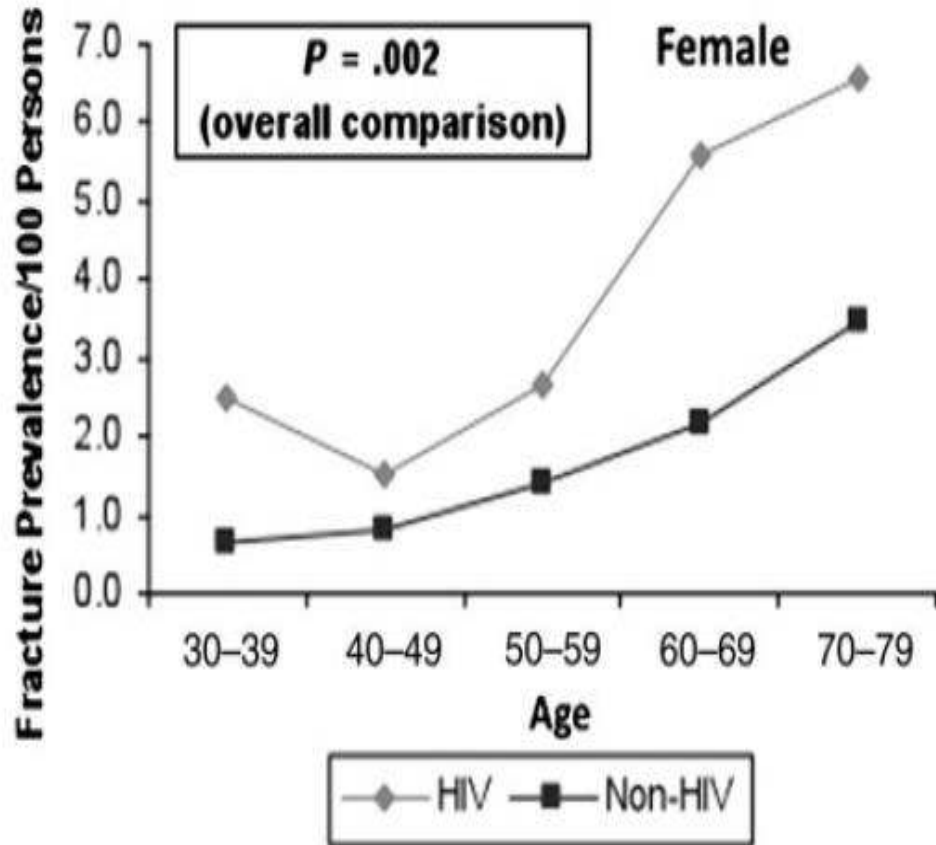
HIV (+)

ART yok

ART alan



HIV (+) bireylerde fraktür prevalansı



HIV'de kemik kaybı ve fraktür Virus ? Tedavi ?

Weight loss

Hypogonadism

Decreased activity

Smoking/alcohol

Glucocorticoids

HCV infection

Lipodystrophy

CKD

Vitamin D deficiency

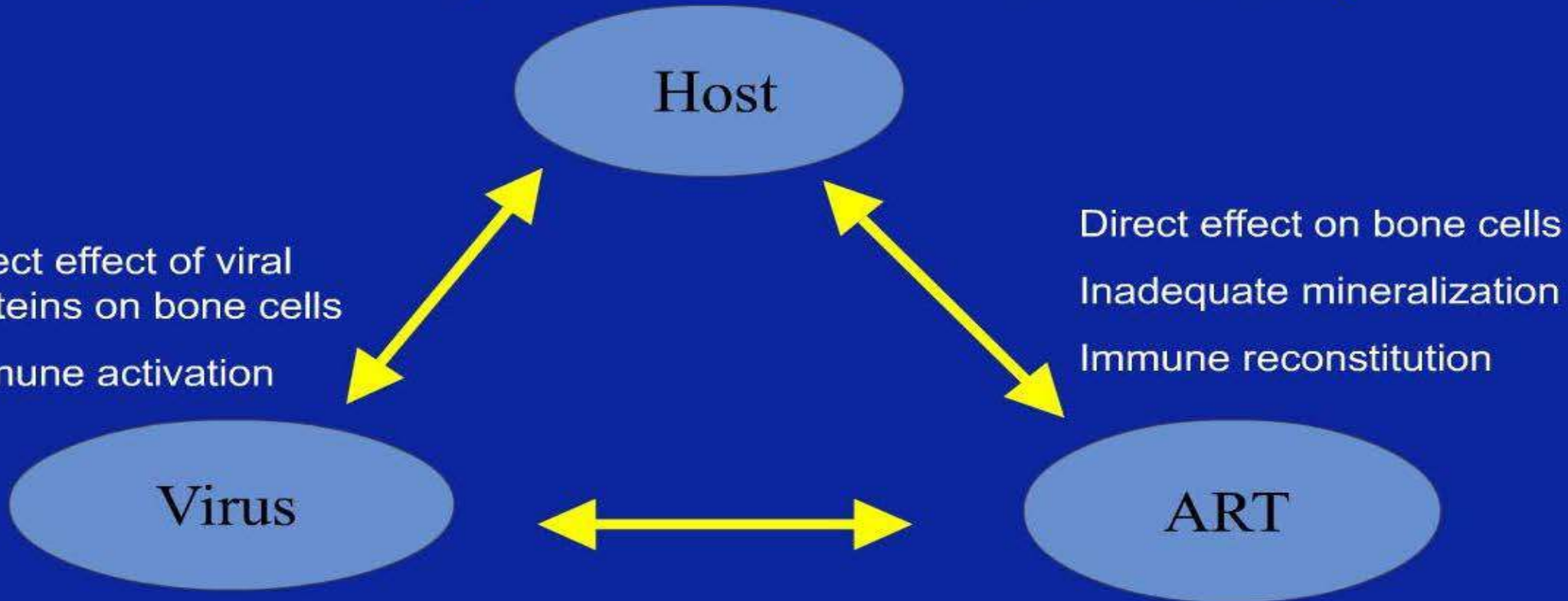
Host

Direct effect of viral
proteins on bone cells
Immune activation

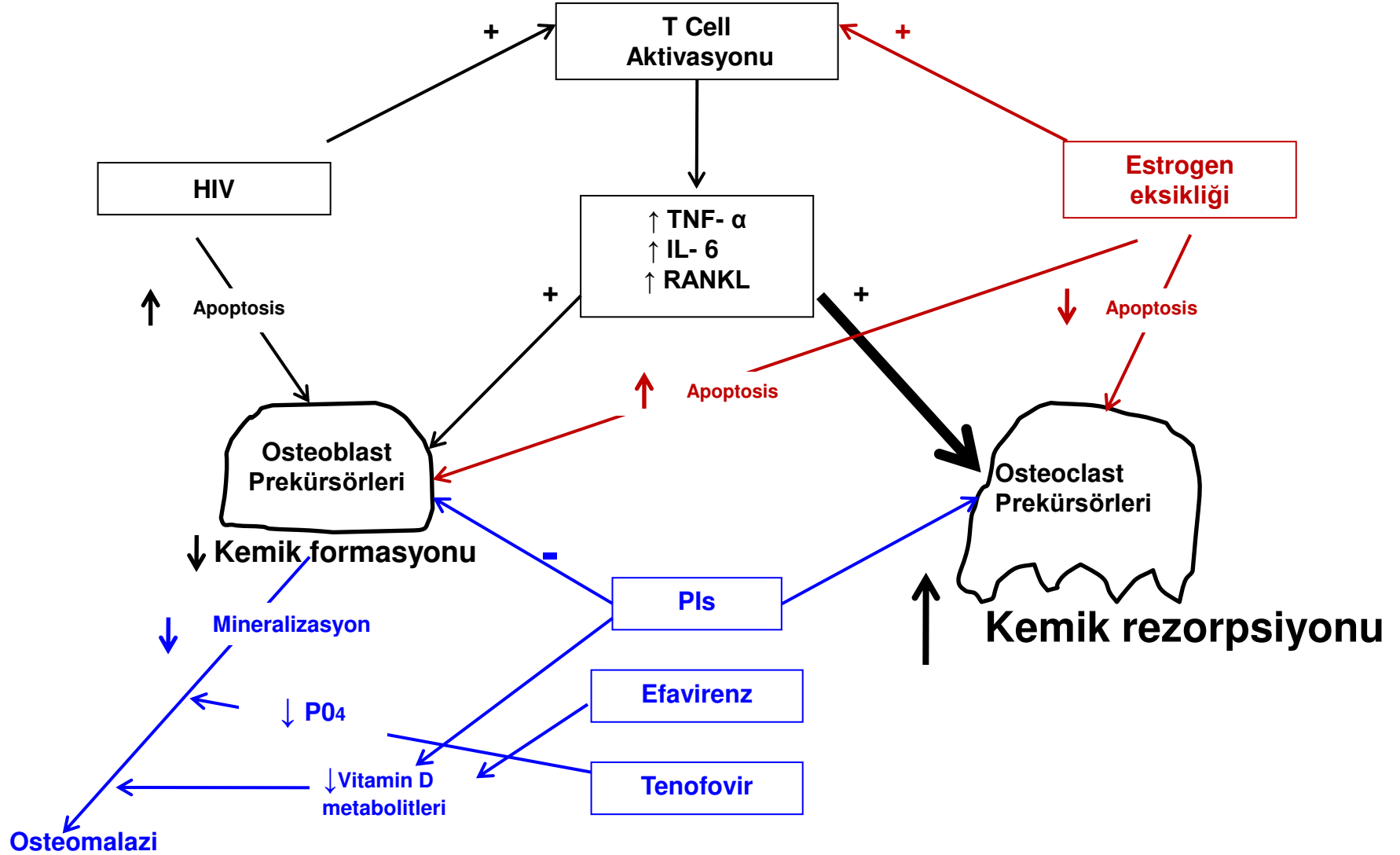
Virus

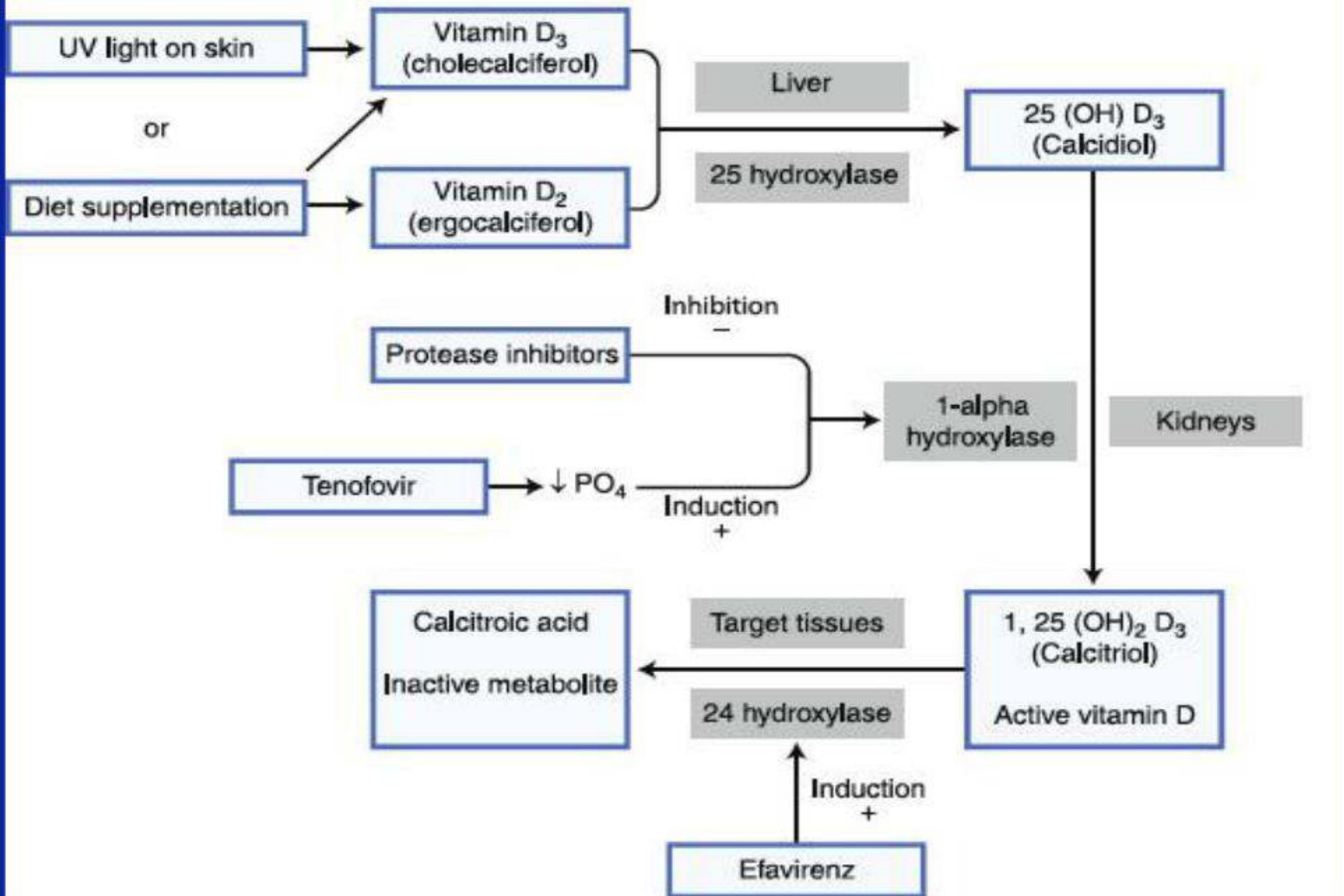
Direct effect on bone cells
Inadequate mineralization
Immune reconstitution

ART

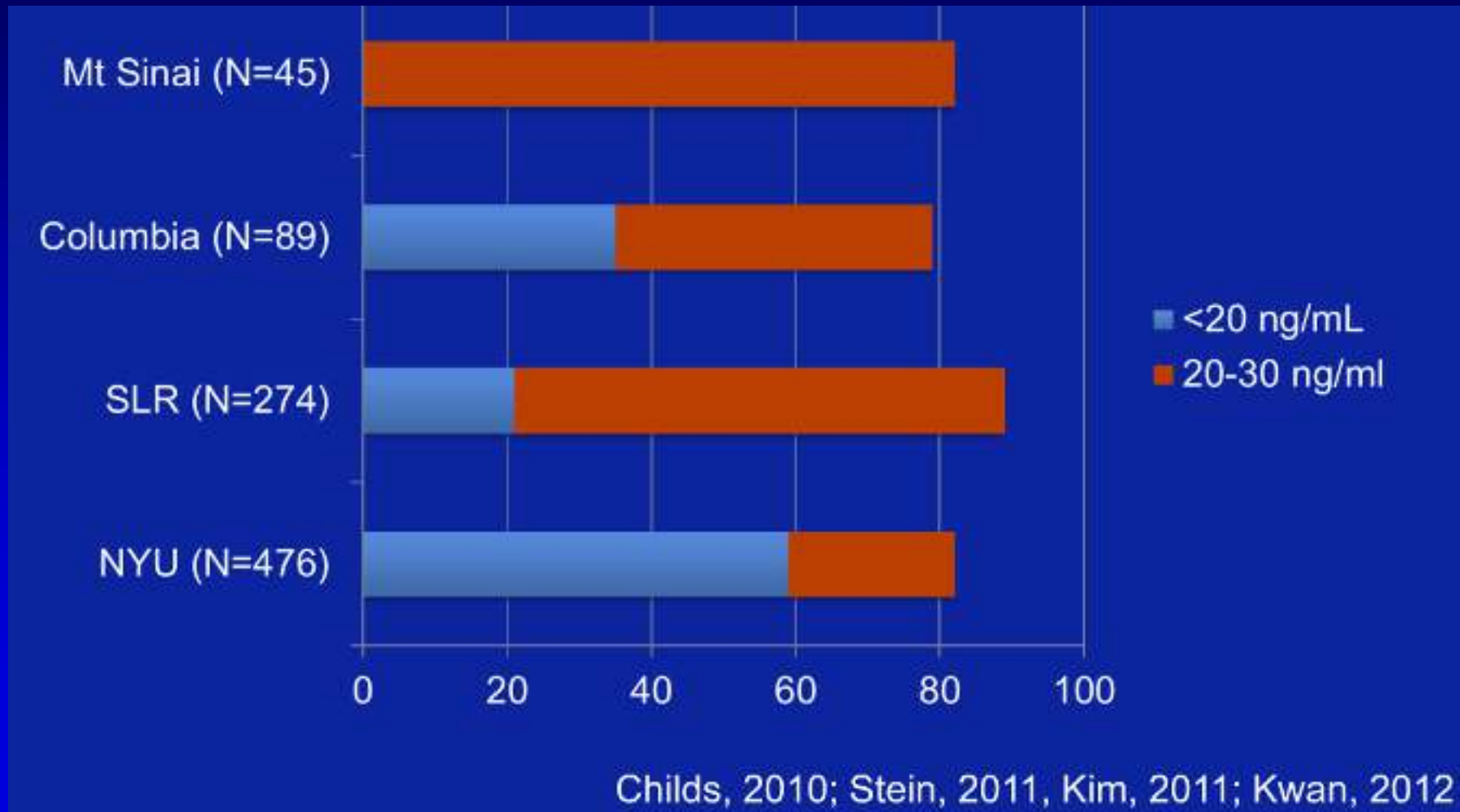


Patogenez

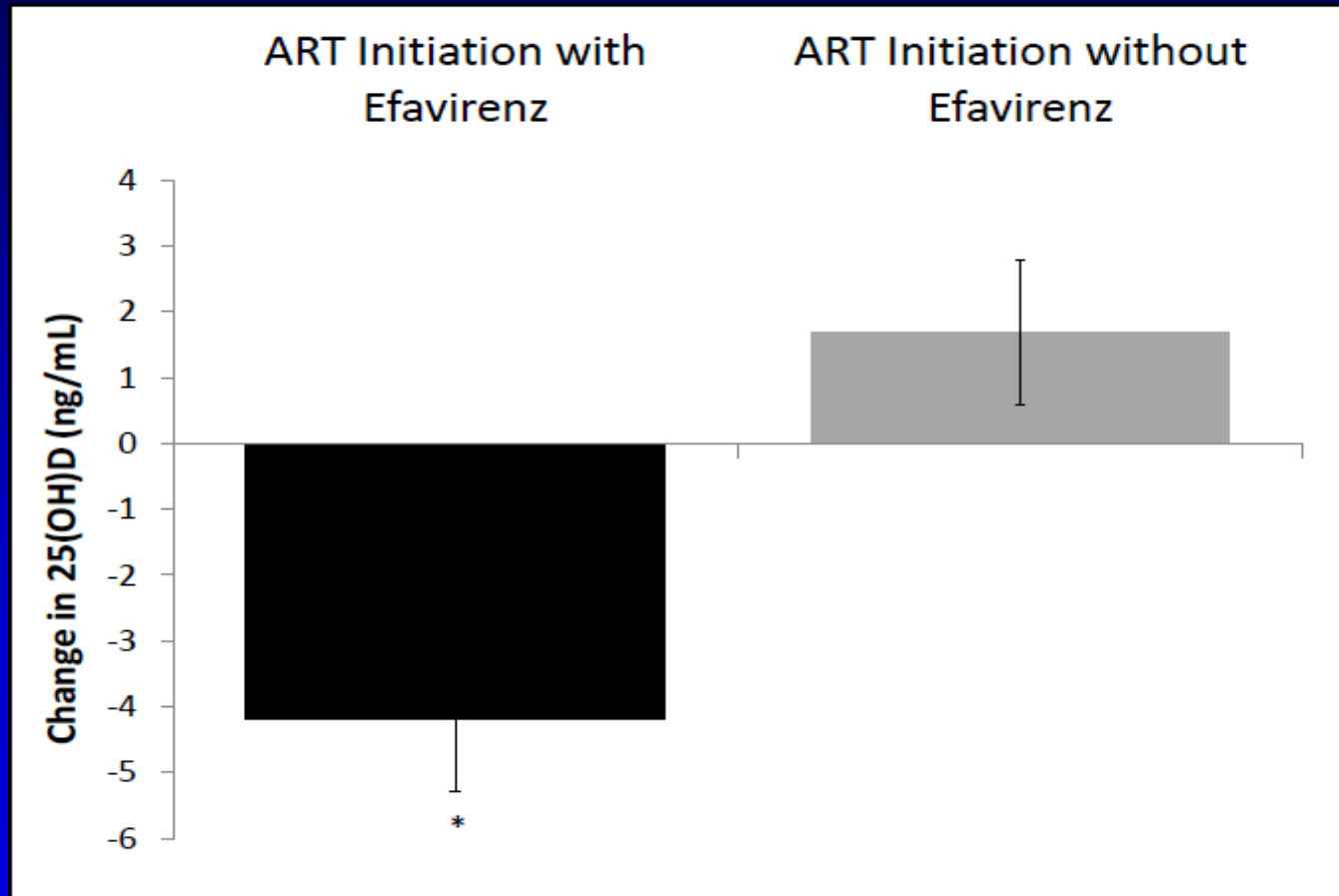




New York'da HIV (+) hastalarda Vit D eksikliği



EFV ile 25-OH vit D'de azalma



Tanımlar - DSÖ

Kemik mineral dansitesi (KMD) / Dual Enerji X-ray Absorbsiometri (DEXA)

- T skoru (genç erişkine göre SD): post menapozal kadın ve ≥ 50 y erkekte

$$\text{Normal} = T \geq -1$$

$$\text{Osteopeni} = T: -1 \text{ ile } -2.5 \text{ arası}$$

$$\text{Osteoporoz} = T \leq -2.5$$

- Z skoru (yaş, cins ve etnisite eşleştirilmiş bireyler esas alınır): 50 yaş altı bireylerde (ve premenopozal kadınlarda) kullanılır. *Z skor* : ≤ -2 Anormal (tek başına tanı koydurmaz)
- Her 1 SD azalmada - kırık riski 1.5-3 X artıyor
- KMD kırık riskinin yalnızca % 50'sini açıklıyor

Osteomalazi

- Düşük KMD için en önemli ayırıcı tanı
- Osteoid dokunun yetersiz mineralizasyonundan gelişir
 - Uzamış – ciddi vit D eksikliği
 - Çok düşük kalsiyum alımı
 - Hipofosfatemi
- Kemik ve kas ağrısı ile seyreder, spontan fraktürlerle sonuçlanabilir (güçsüzlük, iştahsızlık, kilo kaybı)
- Bifosfonat kullanılmaz (Vit-D, Ca, \pm PO4)

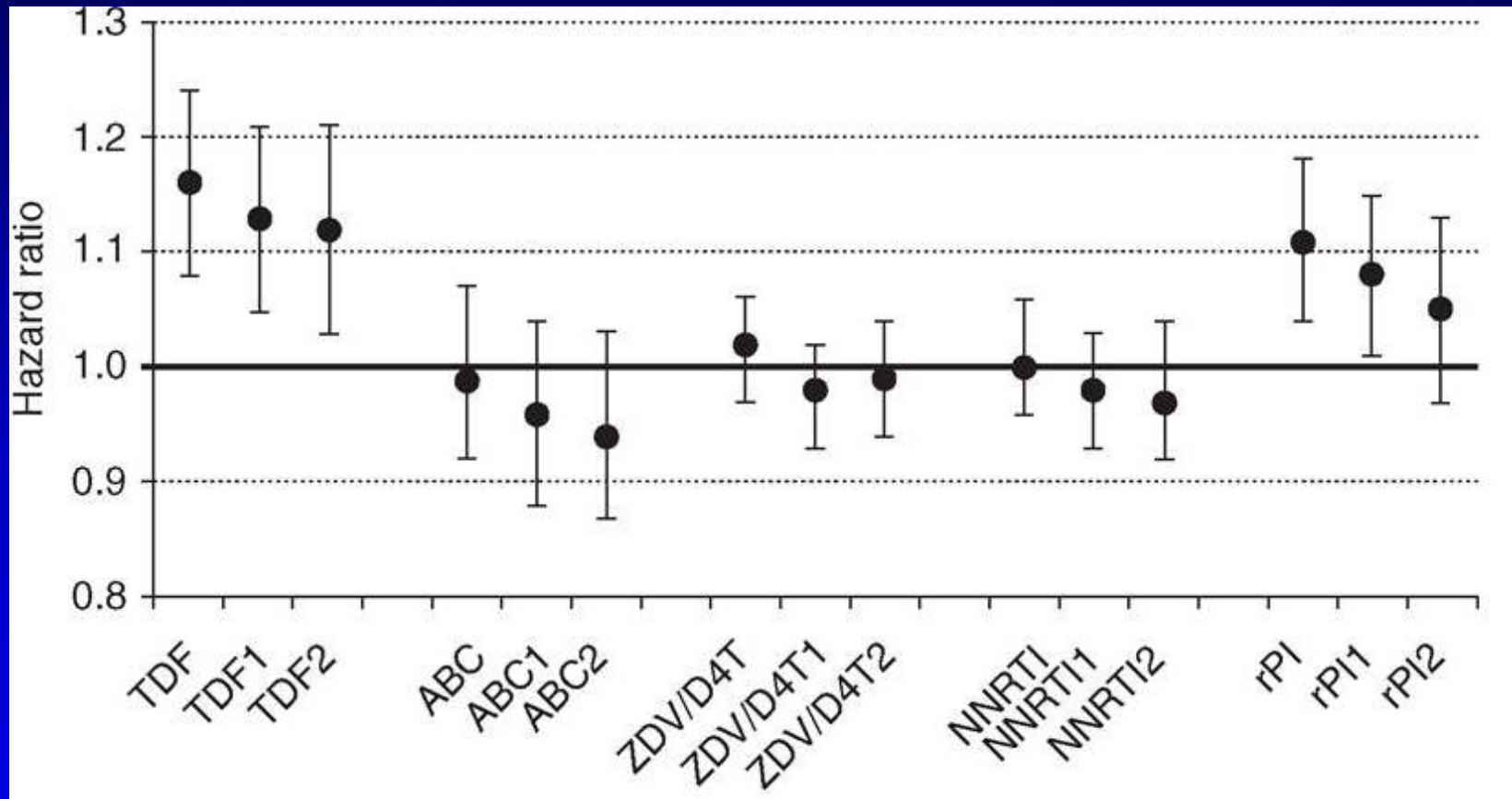
HIV - KMD

- Hem HIV, hem de tedavisi KMD'yi azaltır
- Herhangi bir tedavi başlanması ile ilk 2 yıl içinde KMD % 2-6 arasında düşer – bu post menopozal kayba benzer bir orandır

Brown TT, JAIDS 2009; 51:554–61.

- Bazı ilaçlar daha fazla kemik kaybına yol açarlar (TDF, PI/r)

ART ve osteoporotik fraktür riski



LPV/r ↑

CU, DT:1961, E

- 46 y, heteroseksüel rehber
- Şubat 2007'de HIV tanısı
- 2006'da evlilik öncesi test (-), Aralık 2006 olası primer enf., HIV RNA 285.550, CD4: 1208
- İlaçsız izleniyor. 9 ay INH profilaksisi, aşılar
- Temmuz 2008 CD4: 846
- Kasım 2008 Fram CVD %20, erken aile öyk, 60 paket-yıl sigara: statin ve asp başlanıyor

- Şubat 2009 CD4: 410, Mayıs 2009: 208
- TDF/ETC – Efavirenz (6/2009), fish oil 1 g ve multivitamin
- Hızla suprese oluyor. CD4 > 500
- 2010: Vit-D 47 ng/mL, TSH: 1.8 N

48 y, E

Kemik metabolizmasını nasıl değerlendirelim ?

- KMD ölçümü (Dexa) yapalım
- FRAX skoru (kırık riski değerlendirme) hesaplayalım
- Hem FRAX – hem Dexa yapalım
- Her hastaya tanı sonrası Dexa yapalım

2013 ABD Ulusal Osteoporoz Kuruluşu (NOF) kılavuzu – DEXA taraması Genel populasyon

- Frajilite fraktürü (hafif travma ile kırık) öyküsü
- Kadın ≥ 65 yaş, Erkek ≥ 70 y
- Postmenopozal kadınlar ve 50-70 y arası erkeklerde, risk faktörü hesaplamasına göre bir endişe varsa

Kime KMD ölçümü (EACS 2016)

(Tercihan ART öncesi)

Yüksek frajilite kırık riski (yaşa bağlı olmaksızın)

- Hafif travma ile fraktür öyküsü
- Düşme riski yüksek olan (FRAT ile ölç)
- Oral steroid kullanımı (min. 5 mg pred. > 3 ay)
- (Klinik hipogonadizm)*

Yaşa bağlı değerlendirme

- Postmenopozal kadınlar
- Erkek ≥ 50 y

*Bazı uzman panelleri hipogonadal erkeklerde önermiyor

Brown TT, CID 2015;60:1242-51

KMD ölçümü - Uzman görüşü

- 40-49 y E FRAX: orta veya
 ≥ 40 y premenapozal K yüksek risk \rightarrow DEXA
- Postmenopozal kadınlar, Erkek ≥ 50 y,
 Yüksek frajilite kırık riski
- T: -2,00 ile – 2,49 arası 1-2 yılda
 -1,01 ile -1,99 arası 5 yılda tekrar

FRAX® skoru

(www.shef.ac.uk/FRAX)

- > 40 yaş üzerinde kullan
- HIV'i sekonder osteoporoz nedeni olarak kabul et (DEXA'sız hesaplamada)
- HIV'de daha düşük kestirebilir
- **Yüksek risk:** 10 yıllık kalça kırığı riski \geq % 3 veya 10 yıllık genel osteoporozla ilişkili kırık riski (omurga, ön kol, prox. humerus, kalça) \geq %20 olanlar
- **Orta risk:** 10 yıllık genel osteoporozla ilişkili kırık riski $>$ %10 olanlar

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: **Turkey**

Name/ID:

[About the risk factors](#)

Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth

Age:
Date of Birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture No Yes

6. Parent Fractured Hip No Yes

7. Current Smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units/day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)

- Select BMD
- GE-Lunar
- Hologic
- Norland
- T-Score
- DMS/Medilink
- Mindways QCT

ear

KMY olmadan



Weight Conversion

Pounds kg

Height Conversion

Inches cm

00202399

Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: **Turkey**

Name/ID:

[About the risk factors](#)

Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth

Age:

Date of Birth:

Y:

M:

D:

2. Sex

Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture

No Yes

6. Parent Fractured Hip

No Yes

7. Current Smoking

No Yes

8. Glucocorticoids

No Yes

9. Rheumatoid arthritis

No Yes

10. Secondary osteoporosis

No Yes

11. Alcohol 3 or more units/day

No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)

Select BMD

Clear

Calculate

BMI: 25.8

The ten year probability of fracture (%)



without BMD

Major osteoporotic

4.3

Hip Fracture

0.5

FALLS RISK
ASSESSMENT TOOL
(FRAT)

UR NUMBER

SURNAME

GIVEN NAMES.....

DATE OF BIRTH

Please fill in if no patient/resident label available

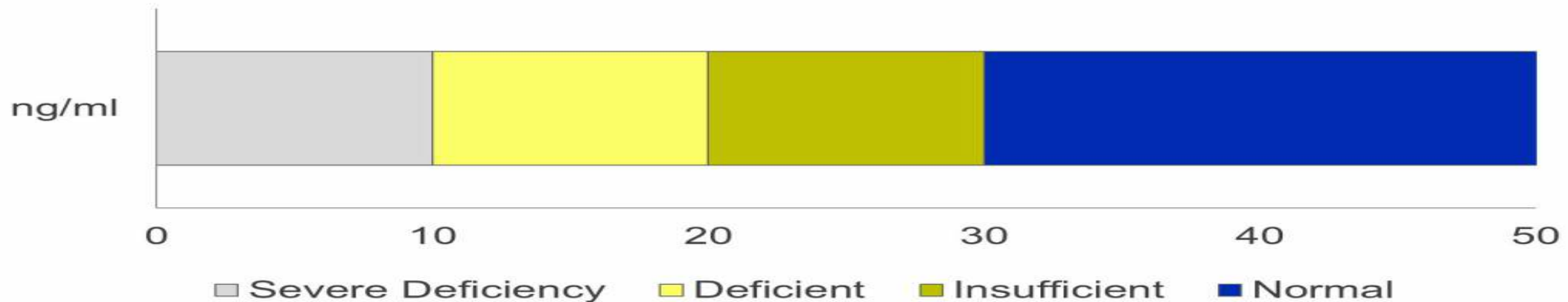
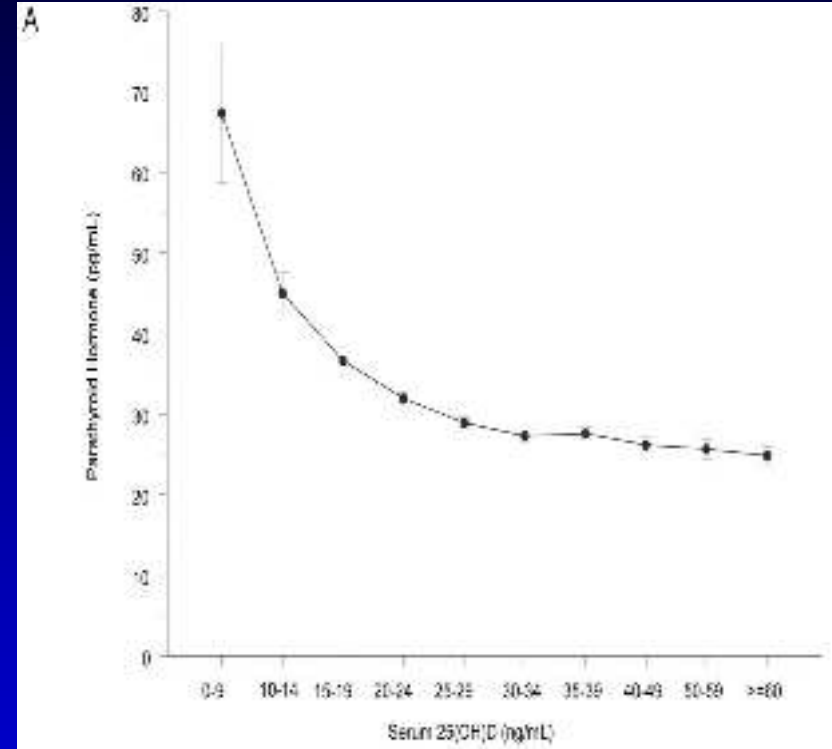
(see instructions for completion of FRAT in the FRAT PACK-Falls Resource Manual)

PART 1: FALL RISK STATUS

| RISK FACTOR | LEVEL | RISK SCORE |
|--|--|-------------------|
| RECENT FALLS <i>(To score this, complete history of falls, overleaf)</i> | none in last 12 months..... | 2 |
| | one or more between 3 and 12 months ago..... | 4 |
| | one or more in last 3 months..... | 6 |
| | one or more in last 3 months whilst inpatient / resident.... | 8 |
| MEDICATIONS <i>(Sedatives, Anti-Depressants Anti-Parkinson's, Diuretics Anti-hypertensives, hypnotics)</i> | not taking any of these..... | 1 |
| | taking one | 2 |
| | taking two | 3 |
| | taking more than two..... | 4 |
| PSYCHOLOGICAL <i>(Anxiety, Depression ↓Cooperation, ↓Insight or ↓Judgement esp. re mobility)</i> | does not appear to have any of these..... | 1 |
| | appears mildly affected by one or more..... | 2 |
| | appears moderately affected by one or more..... | 3 |
| | appears severely affected by one or more..... | 4 |
| COGNITIVE STATUS <i>(AMTS: Hodkinson Abbreviated Mental Test Score)</i> | AMTS 9 or 10 / 10 OR intact..... | 1 |
| | AMTS 7-8 mildly impaired..... | 2 |
| | AMTS 5-6 mod impaired..... | 3 |
| | AMTS 4 or less severely impaired | 4 |
| (Low Risk: 5-11 Medium: Risk: 12-15 High Risk: 16-20) | | RISK SCORE |
| | | /20 |

HIV – osteopeni/osteoporoz

- Sekonder osteopeni/osteoporoz nedenleri siktir
- Düşük vitamin D düzeyleri çok sık
 - Eksiklik < 20 ng/ml
 - Yetersizlik 20-30 ng/ml
 - Normal > 30 ng/ml



Sekonder osteoporoz nedenleri

Endokrin bozukluklar

- Hipogonadizm*
 - Erken menopoz, düşük testesteron, premenopozal oligomenore
- Vit D eksikliği*
- Subklinik hipertiroidi*
- Hiperparatiroidi*
- Cushing sendromu

Renal bozukluklar

- Fosfat kaybı*
- İdiopatik hiperkalsiüri*

Gastrointestinal hastalıklar

- Celiac sprue

Hematolojik hastalıklar

- Multiple myeloma
- Mastocytosis

* Kırık öyküsü, osteoporoz ve Frax'da yüksek riskli (> %20) ise mutlaka ilk etapta araştırılmalı

HIV (+) hastada sekonder osteoporoz tanısı için testler

Mutlaka yapılması gerekenler

- 25-OH vitamin D (Vit D eks.)
- PTH, Ca, P, Cr, Alb (Hiper PT)
- TSH, FT4 (Subklinik hipertiroidi)
- Erkeklerde: sabah serbest testesteron, Kadınlarda – Mens. öyküsü, estradiol, FSH, prolactin (hipogonadizm)
- Fraksiyone fosfat ekskresyonu (Fosfat kaybı – TDF alanlarda)
- 24 saatlik idrarda Ca (idiopatik hiperkalsiüri)

Duruma göre

- Doku transglutaminaz IgA (Celiac sprue)
- Serum protein elektroforezi (MM)
- Serum triptaz (Mastositozis)
- 1 mg Dexamethasone sup.testi (Cushing)

Brown TT, CID 2015;60:1242-51

HIV hastasında Vit D'yi düzeltmenin potansiyel faydaları

- Doğal bağışıklıkta iyileşme (innate imm. – cathelicidin gen ekspresyonunu arttırır)
- HCV – Tbc gibi ko-enfeksiyonlara olumlu etki
- İmmun cevabı düzenleme (IRIS)
- Kronik inflamatuvar cevabı etkileme ve AIDS dışı olayları azaltma
 - Osteoporoz, fraktür, düşme, kırılgenlık
 - CVS, DM, malignansi

Vit D tedavisi

- EACS - tanı anında ve takiben 2 yılda bir tarama öneriyor.
- Vit D > 30 ng/ml: 800-1000 iu/gün destek
 - 20-30 : 1000-2000 (EFV) iu/g
 - < 20 : yükleme 50.000 iu hf'da bir –
8 hf, takiben 2000 iu/g
3 ay sonra 30'un üzerine çıktığını test et

Devit3 damla şişede: 50.000 iu / 10 damla=1000 iu

2013 ABD Ulusal Osteoporoz Kuruluşu (NOF) kılavuzu – Kim tedavi edilmeli ? (*Postmenopozal kadınlar ve ≥ 50 y erkekler için*)

- Kalça veya vertebra fraktürü olanlar
- Femoral boyun, total kalça veya vertebral KMD T skoru ≤ -2.5 olanlar
- T skoru -1 ile -2.5 arası olan ve FRAX'da 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq \% 3$ veya 10 yıllık genel osteoporozla ilişkili kırık riski $\geq \%20$ olanlar

SUT 4.2.17.A

- Patolojik kalça kırığı, ≥ 75 y, KMD siz
- Patolojik kalça kırığı + $T \leq -1$
- Kırık yoksa: > 65 y ve $T \leq -2.5$
- **Kırık yoksa ve < 65 y ise $T \leq -3$**
- Sekonder osteoporoz nedenleri (RA, Celiac, İBH, hipogonadizm, hipertiroidi, steroid vs) ve $T \leq -1$ (Ancak HIV bunlar arasında değil)

Kasım 2012, vit D: 29 2000 u gün aşırı başlandı.
Takipte düzey 50 Hf'da 1 5000u

•2/2014 (53y) DEXA: F: - 2.5, L1-4: -1.0
FRAX: kalça 0.7, major 4.3

Nihayet sigarayı bıraktı. Yürüyüş yapıyor

BPH sorunları: Hytrin, göz yanında bazal hücreli Ca

•11/2015 DEXA: F: -2.9 L1-4: -1.8
FRAX: kalça 0.6, major 4.4

•18/1/2016 İlaç basitleştirme: Stribild

- 1/2017 DEXA: F boyun: -3.1 L1-4: -2.0
- Endokrin konsult.
- Vit D: 33, PTH: 28, Testosteron 2.86, Ca 9.8, P:3,7
- Vertebra'da asemptomatik linear kırık
- 13 Mart 2017: zoledronic acid ilk doz
- İlacı bitince TAF'a değişim

Tedavi

Varsa sekonder nedenler tedavi edildikten sonra

- Ca – günlük ihtiyaç: E 50-70 y 1000mg
E > 71 y ve K > 51 y 1200 mg
Diyet + gerekirse destek

Vit D desteęi

- Sigara bırakma, alkol azaltma
- Graviteye karşı eksersizler / Denge arttırıcı eksersizler
- Düşme riskinin değerlendirilmesi (FTR) (Düşeceğim diye endişeleniyormusunuz ?)
- Bifosfonatlar (alendronate, zoledronic acid) - varsa öncesinde mutlaka vit-D eksikliği düzeltilmeli
- Diğer deneysel tedaviler (Teriparatide (PTH analogu), denosumab)

Bifosfonat tedavisi

- 3-5 yıl sonra gözden geçirilmeli
 - Uzun süre kemik döngüsünün baskılanması ile ilgili olumsuz sonuçlar = örn. çenede osteonekroz, atipik femoral kırıklar
- Başarı: kesin kırık veya kırık düşündüren belirti-bulgu olmaması, boy kısalması olmaması, KMD de düşme olmaması veya aynı kalması
- Başarısızlık durumunda – ikinci aşama tedaviler

Tenofovir ve metabolik kemik hast.

- Hiperfosfatüri varsa (Fraksiyone P ekskresyonu $>$ % 20): TDF'siz ART düşünülmeli
- Kırık riski yüksek kişilerde
 - Yeni ART başlanacaksa TDF'den kaçın
 - TDF veya PI/r alıyorsa – abacavir, RAL veya TAF'a değiştir (diğer integras inh. ile ilgili bilgi az)

