KEMİK METABOLİZMA DEĞİŞİKLİKLERİ OLAN HASTA

As. Dr. Salih EMRE
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Okmeydanı E.A.H.

4 Kasım 2016

OLGU

- R.P. 44 Y, E
- HİKAYESİ:
- 2013 yılında 4 aydır devam eden öksürük, kilo kaybı, baş ağrısı
- HIV+ saptanmış. CD4: 23 /mm3 (EİYS)

- TRUVADA+KALETRA (Tenofovir/Emtrisitabin+ Lopinavir/Ritonavir)
- VDRL-RPR: 1/4 Pozitif, TPHA: 1/40 Pozitif
- Nörosifiliz ? LP: Mikroskopi (Çini mürekkebi)-> Maya hücreleri
- BOS Kültürü: *Cryptococcus neoformans*
- Ambisome başlanmış.
- Genel durum bozukluğu – YBÜ İhtiyacı
- Dış Merkeze Sevk

- Genel durumu düzelince tekrar servise kabul edilmiş.
- Ambisome 200 mg iv -31 gün verilmiş.
- Flukonazol 300 mg konsolidasyon tedavisi
- Hastanın bilinci tamamen açılmış, 52. günde taburcu edilmiş.

- Mart 2014: CD4: 234 /mm3
- Ağustos 2014: CD4: 362 /mm3 RNA: 28 k/ml
- Flukonazol 200 mg idame tedavisi (6 ay devam edilmesi planlanmış)
- Hasta daha sonra kontrollere gelmemiş.
- Yürüyememe, kol ve bacaklarda güçsüzlük, ağrı şikayetleri başlamış.

- Ağustos 2014 KMD:
- L1-L4 T-Skor: -3,2
- L2-L4 T-Skor: -3,2
- Femur Boyun T-Skor: -0,8
- Femur Toplam T-Skor: -0,7
- L1-L4 Z-Skor: -2,8
- L2-L4 Z-Skor: -2,8

  D-Vit: 23,1 ng/ml
- Niğde’de oral alendronat tedavisi başlanmış.
- Yan etkiler nedeniyle ilacı bırakmış.

- 13.06.16’da hasta tekrar başvurdu, interne edildi.
- Şikayeti: Yürüyememe, kol-bacak ağrısı, kilo kaybı
- Kullandığı İlaçlar: Truvada 1x1, Kaletra 2x2, Zolax 200 mg 1x1, Depakin 500 mg 2x1, Apranax fort

FİZİK MUAYENE

FM: GENEL DURUMU ORTA-İYİ. BİLİNÇ AÇIK, KOOPERE, ORYANTE. KAŞEKTİK GÖRÜNÜMDE

TA:140/90, NBZ:66/DK,DOLGUN. ATEŞ: 36,6C.

BAŞ-BOYUN MUAYENESİ DOĞAL, KONJONKTİVA DOĞAL, AĞIZ-BOĞAZ BAKISI: **ALT DUDAKTA MİLİMETRİK AFTÖZ** LEZYON,LENFADENOPATİ SAPTANMADI.

HER İKİ AKCİĞER SOLUNUMA EŞİT KATILIYOR, RAL-RONKÜS SAPTANMADI.

KARDİYAK MUAYENEDE S1-S2 RİTMİK., EKSES VE ÜFÜRÜME RASTLANMADI.TÜM PERİFERİK NABIZLAR SİMETRİK ALINIYOR, **ALT KOSTALARDA HASSASİYET MEVCUT**

BATIN MUAYENESİNDE HASSASİYET DEFANS REBOUND YOK. PALPASYONDA KARACİĞER-DALAK ELE GELMEDİ. TRAUBE AÇIK.

GENİTOÜRİNER SİSTEM MUAYENESİNDE PATOLOJİ GÖRÜLMEDİ, KVAH NEGATİF. LOKOMOTOR SİSTEM EKSTREMİTE **MUAYENESİ:KOL VE BACAK HAREKETLERİ AĞRILI, BACAKLARDA PROKSİMAL KAS GÜCÜ 4/5, DİĞER KASLARDA 5/5, AYAK PARMAK UÇLARINDA UYUŞMA ŞİKAYETİ VAR**, YÜZEYEL DUYU MUAYENESİ DOĞAL VE SİNİR SİSTEMİ MUAYENESİNDE PATOLOJİ SAPTANMADI.

LABORATUVAR

- Hb:16 Wbc:6230 Lym:2140
- Sedim:8 Crp:3
- Kre:1,14 eGfr:76 Alp:312
- CD4: 370/mm3 HIV-RNA: Saptanamadı
- D-Vit: 22,3 ng/ml

- 14.06.16 KMD:
- L1-L4 T-Skor: -4,2
- L2-L4 T-Skor: -4,2
- Femur Boyun T-Skor: -3,9
- Femur Toplam T-Skor: -5,1
- L1-L4 Z-Skor: -3,2
- L2-L4 Z-Skor: -3,2

2 YIL ARAYLA YAPILAN KMD ÖLÇÜMLERİ

- Ağustos 2014 KMD (YAŞ 45):
- L1-L4 T-Skor: -3,2
- L2-L4 T-Skor: -3,2
- Femur Boyun T-Skor: -0,8
- Femur Toplam T-Skor: -0,7
- L1-L4 Z-Skor: -2,8
- L2-L4 Z-Skor: -2,8

- 14.06.16 KMD (YAŞ 47):
- L1-L4 T-Skor: -4,2
- L2-L4 T-Skor: -4,2
- Femur Boyun T-Skor: -3,9
- Femur Toplam T-Skor: -5,1
- L1-L4 Z-Skor: -3,2
- L2-L4 Z-Skor: -3,2

FRAX SKORU (HASTANIN GÜNCEL DEĞERLERİ)

Hesaplama Aracı

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile on yıllık kırık olasılığını hesaplamak için, lütfen aşağıdaki soruları cevaplayınız.

ülke: Türkiye Adı / ID: Risk faktörleri hakkında

Anket:

1. Yaş (40 ve 90 yaş arası) veya Doğum Tarihi
   Yaş: 47 Doğum tarihi: Y: A: G:
2. Cinsiyet — Erkek / Kadın
3. Vücut ağırlığı (kg) — 55
4. Boy (cm) — 170
5. Geçirilmiş kırık — hayir / evet
6. Ebeveynde kalça kırığı — hayir / evet
7. Mevcut sigara kullanımı — hayir / evet
8. Glukokortikoidler — hayir / evet
9. Romatoid artrit — hayir / evet
10. Sekonder osteoporoz — hayir / evet
11. Alkol tüketimi; günde 3 birim ve üstü — hayir / evet
12. Femur boynu KMY (g/cm²)

T-Skoru | -3.9

Temizle | Hesapla

BMI: 19.0
The ten year probability of fracture (%)
with BMD

Major osteoporotic	26
Hip fracture	22

Eğer bir TBS değeri varsa, buraya tıklayınız: TBS ile ayarlayın

Konsultasyonlar

- NÖROLOJİ: Yürüme güçlüğü daha çok diz ve kalça ağrısına sekonder düşünüldü.
- FTR: Çekilen grafilerde her iki alt ekstremite femur ve tibia da heterojen görünüm. Alp yüksekliği mevcut. Paget? Fraktür? Tüm vücut kemik sintigrafisi, 25-oh d vit,kalsiyum, fosfor istenmesi 24 saatlik idrarda hidroksiprolin istenmesi endokrinoloji ve ortopedi konsültasyonu önerilir.

Konsultasyonlar

- Endokrinoloji: tiroid fonks testleri pth büyüme hormonu somatomedin testosteron dvit kortizol fsh-lh 24 saatlik idrarda kreatinin ve ca tayini prolaktin tayini ilaçların yan etkisine bakılması sintigrafi ve hormon sonuçları ile yeniden görülecek ağrılı kemiklere varsa direk grafi çekilmesi pajet öntanısı ile ve radyoloji yorumuyla uygundur

Kemik Sintigrafisi:

TORAKS LOKALİZE EDİLDİKTEN SONRA YAPILAN 3 FAZLI KEMİK SİNTİGRAFİSİNDE;

KANLANMA(1. FAZ) VE KAN HAVUZU(2.FAZ) FAZLARINDA PERFÜZYON DAĞILIMI NORMALDİR.

METABOLİK FAZDA(3. FAZ) **HER İKİ OMUZ,HER İKİ DİRSEK,HER İKİ KOKSOFEMORAL EKLEM,HER İKİ FEMUR PROKSİMALİNDE, HER İKİ**

DİZ,HER İKİ AYAK BİLEĞİNDE,HER İKİ HEMİTORAKS KOSTOKONDRAL BİLEŞKELERDE,ALT TORAKAL VERTEBRALARDA HETEROJEN

PATERNDE ARTMIŞ AKTİVİTE TUTULUMLARI İZLENMİŞTİR(METABOLİK KEMİK HASTALIĞI?). İSKELET SİSTEMİNİN DİĞER KISIMLARINDA PATOLOJİK AKTİVİTE TUTULUMU İZLENMEMİŞTİR.

Konsultasyonlar

- ENDOKRİNOLOJİ: Osteoporozu olan ve oral alendronatı tolere edemeyen hastanın ıv aclasta tedavisi planlanabileceğinden 1-alendronata alerjik miydi bunun sorgulanması 2-diş hekimliğinden ıv bisfofonat kullanabilirliği açısından olur alınması önerilir, ıv bisfosfonatlar çene kemiği nekrozu yapabilmektedir. Ayrıca haftada bir şişe devit-3 oral damla toplam iki şişe ekmeğe damlatarak yemesi önerilir, bir hafta ara ile devit damlayı kullanacaktır. Psa istenmesi, calcımet-d3 1x1 başlanması, litik lezyon açısından dahiliye konsultasyonu önerilir.

Konsultasyonlar

- DAHİLİYE: Hastada malignite düşünülmedi.
- ORTOPEDİ: Grafilerde kemiklerde fraktür görülmedi.

- Hasta diş hekimine gönderildi, toplam 6 dişi çekildi (Üst-3 Alt-3)
- 28.06.16’da Aclasta (Zoledronik Asit) 5mg IV verildi. Öncesinde avil-prednol ile premedikasyon yapıldı.
- 10 gün boyunca gün aşırı kalsiyum takibi yapıldı, hipokalsemi gelişmedi.

HASTADA ART DEĞİŞİMİ

- Tenofovir– Osteoporoz, renal yan etkiler
- Truvada-Kaletra kesildi.

- Abacavir hipersensitivitesi: Negatif

- Abacavir+Lamivudin+Dolutegravir
  - Ziagen tb (Abacavir 600 mg/gün)
  - Epivir tb (Lamivudin 300 mg/gün)
  - Tivicay tb (Dolutegravir 50 mg/gün)

- CD4 sayısı 2 yıldır >100 olan hastanın Flukonazol tedavisi kesildi.
- Şu an kullandığı ilaçlar:
- ZIAGEN TB 2X1 PO
- EPIVIR TB 2X1 PO
- TIVICAY TB 1X1 PO
- DEPAKIN 500 MG TB 2X1 PO
- CALCI-NET D3 2X1 PO

Osteoporoz

- Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılganlığının ve kırık olasılığının artması ile karakterize bir iskelet sistemi sorunudur.
- En yaygın metabolik kemik hastalığı
- Yaşla birlikte artar. Kırık riskini artırır.

Osteoporoz

Risk Faktörleri

- Yaş
- Cinsiyet (Kadın)
- Irk (Beyazlar, Asyalılar)
- Genetik yapı, aile öyküsü
- Sigara, alkol, kafein
- Bazı ilaçlar
- Kadınlarda erken menapoz
- Karaciğer, böbrek hastalıkları
- HIV ENFEKSİYONU

Osteoporoz

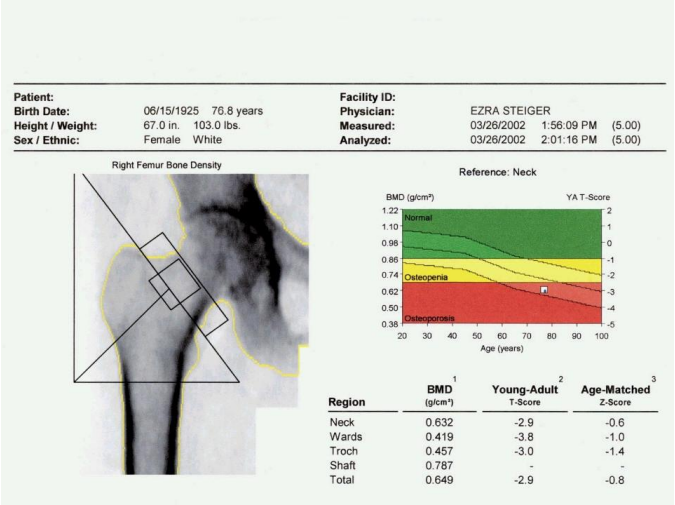
İlaçlar:

- Kortikosteroidler
- Aromataz inhibitörleri (Meme kanseri)
- GnRH agonistleri (Meme ve prostat kanseri)
- Tiroid hormon replasman tedavisi
- Depo MPA (Kontraseptif)
- Antiepileptikler (Fenitoin, karbamazepin)
- Proton Pompa İnhibitörleri
- Furosemid, SSRI, Heparin, Pioglitazon
- TENOFOVIR

Osteoporoz

TANI:

- Dual Enerji X Ray Absorbsiyometri (DEXA)



Osteoporoz

TANI:

- Dual Enerji X Ray Absorbsiyometri (DEXA)
- **NORMAL:** Genç erişkine göre kemik mineral yoğunluğunun veya kemik mineral içeriğinin 1 standart sapmanın altında olmasıdır (T skoru > ya da eşit -1).

  OSTEOPENİ (Düşük Kemik Kütlesi): Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkine göre -1 ile -2.5 standart sapma arasında olmasıdır (T skoru > -2.5 ve T skoru < -1).

  OSTEOPOROZ: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkine göre 2.5 standart sapma ya da daha düşük olmasıdır (T skoru -2.5 ya da daha düşük).

  YERLEŞMİŞ OSTEOPOROZ: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkine göre 2.5 standart sapma ya da daha altında olması ve ek olarak bir veya daha fazla frajilite kırığı saptanmasıdır.

Osteoporoz

- **Z Skor:** Hastanın KMD sonuçları ile aynı cinsiyet ve yaş grubundaki kontrollerin ortalama KMD farkını standart deviasyon olarak ifade eder.
- Premenopozal kadınlar, 50 yaş altı erkekler ve çocuklarda kullanılır.
- Z-skoru -2,0 ve altında ise “yaşa göre beklenen aralığın altında”, -2,0’ın üzerindeyse “yaşa göre beklenen aralıkta” olarak yorumlanır

KMY ölçümü genel endikasyonları-1

1. Postmenapozal kadın

- **65 yaş ve üzeri yaşta olmak**
- 1 major veya 2 minör risk faktörü bulunması (Tablo-1)
- KMY azalmasına neden olacak ilaç kullanımı veya hastalık bulunması (Tablo-2)

2. Premenopozal kadın

- Minimal travma fraktürü geçirmiş olmak
- KMY kaybına neden olacak ilaç kullanımı veya hastalık bulunması (Tablo-2)

3. Erkek

- **70 ve üzeri yaşta olmak**
- 50 ve üzeri yaşta, 1 major veya 2 minor risk faktörünün bulunması (Tablo-1)
- Minimal travma ile fraktür geçirmiş olmak
- KMY kaybına neden olacak ilaç kullanımı veya hastalığın bulunması (Tablo-2)

KMY ölçümü endikasyonları-2

EK 1. RİSK FAKTÖRLERİ
TABLO 1: Osteoporoz risk faktörleri.

Majör risk faktörleri

1.65 ve üzeri yaş
2.Vertebral kompresyon fraktürü
3.40 yaşından sonra minimal travma fraktürü*
4.Ailede osteoporotik fraktür hikayesi (özellikle maternal kalça fraktürü)
5.En az 3 ay süresince glukokortikoid tedavisi
6.Malabsorbsiyon nedenleri
7.Primer hiperparatiroidizm
8.Düşmeye eğilim
9.Radyografide osteopeni görünümü
10.Hipogonadizm
11.Erken menopoz (45 yaş altı)

Minör risk faktörleri

1.Romatoid artrit
2.Klinik hipertiroidizm hikayesi
3.Uzun dönem antikonvülsan kullanımı
4.25 yaşındaki ağırlığından %10 daha fazla kilo kaybı
5.57 kilodan az olmak
6. Sigara içmek
7.Aşırı alkol alımı
8.Düşük diyetsel kalsiyum alımı
9.Uzun dönem heparin kullanımı

*Minimal travma fraktürü, osteoporozun doğrudan bir göstergesi olarak kabul edilir.

TABLO 2: KMY kaybına sebep olan en sık sekonder nedenler.

1. Hipogonadizm
2. Primer hiperparatiroidizm
3. Tirotoksikoz
4. Hiperkortizolizm
5. Vitamin D eksikliği
6. Malignensi
7. Malabsorbsiyon
8. Renal hastalık
9. Karaciğer hastalığı
10. İlaçlar (glukokortikoid, uzun dönem antikonvülsan, kemoterapi)

KMY ölçümü diğer endikasyonları

4. Osteoporoz için farmakolojik tedavi başlanması düşünülen kişiler
5. Tedavi başlanmış kişilerde, tedavi etkinliğinin takibi
6. Kemik mineral kaybına sebep olacak farmakolojik tedavi uygulamalarından önce
7. Lokal ölçümler: kalça ve diz protezi operasyon öncesi ve sonrası, vertebral füzyon öncesi

Osteoporoz

Tedavi ve Korunma:

- Yeterli Kalsiyum Alımı(Yetişkinde 1000 mg, Menopoz sonrası kadınlarda 1500 mg)
- Yeterli D Vitamini
- Egzersiz
- Hormon Replasman Tedavisi
- Bifosfonatlar
- Selektif östrojen-reseptor modülatörleri (SERMs)
- Nazal kalsitonin
- PTH
- Stronsiyum
- İpsiflavonlar

HIV VE OSTEOPOROZ

- HIV^+ da kemik hastalıkları oranındaki artış birçok çalışmada gösterilmiştir. Meta analizler kemik dansitesinin kontrollere göre relatif azalmasının (osteopeninin) RR:6.4 kat, osteoporozis'in ise RR:3.4 kat olduğuna işaret etmektedir.
- Bu gözlemlere frajilite fraktürü oranlarındaki artış eşlik etmektedir.
- Yaş karşılığı kontrollere göre ART alsın veya almasın HIV^+ da kırık oranları yüksektir.

HIV^{+} da Ostepeni, osteoporoz, frajilite kırık, nedenleri çok bileşenlidir

I. **İmmun aktivasyon**

II. **ART** (TDF!)

   I. Cross sectional çalışmalarda ART alanlarda osteopeni (RR:2.8), osteoporoz (RR:2.6) riski artmış gibi..

   II. Longitudinal çalışmalarda bazı PI'lü rejimlerin olumsuz etkisi daha az..

III. Eşlik eden durumlar…

- Östrojen, testesteron eksikliği
- Adrenal eksiklik
- Hipertiroidizm
- Malabsorbsiyon
- Hemofili
- Orak hücreli anemi
- Amfizem
- Alkolizm
- Diyetle kalsiyum alım azlığı
- Vitamin D eksikliği
- Metadon
- Opiatlar
- Sedentar yaşam
- Sigara içimi
- Kronik metabolik asidoz
- Kronik infeksiyon
- Kronik renal hastalık
- Depresyon
- İlaçlar.., steroidler ve PPI'leri

Tenofovir

- Tenofovir, kemik mineral yoğunluk kaybıyla ilişkili bulunmuş.
- 3 potansiyel mekanizma
- 1-) Osteoklastlar tarafından öncelikli uptake edilmesi (Kemik rezorpsiyonunda artma)
- 2-)Osteoblastlar tarafından uptake edilmesi (Kemik yapımında azalma)
- 3-) Hem osteoblastlar, hem osteoklastlar tarafından uptake edilmesi (Kemik yapımı-yıkımı dengesinin bozulması)

Grigsby, Iwen F et al. “Tenofovir-Associated Bone Density Loss.” Therapeutics and Clinical Risk Management 6 (2010): 41–47.

Therapeutics and Clinical Risk Management

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

MINI – REVIEW

Tenofovir-associated bone density loss

This article was published in the following Dove Press journal:
Therapeutics and Clinical Risk Management
24 December 2009
Number of times this article has been viewed

Iwen F Grigsby[1,2,3,4,5]
Lan Pham[1,2,4]
Louis M Mansky[3,4,5]
Raj Gopalakrishnan[3,4]
Kim C Mansky[1,2,4]

[1]Division of Orthodontics, [2]Department of Developmental and Surgical Sciences, [3]Department of Diagnostic and Biological Sciences, [4]MinnCResT Program, School of Dentistry, and [5]Institute for Molecular Virology, Academic Health Center, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

Abstract: Clinical observations have revealed a strong correlation between loss of bone density in HIV-infected individuals, particularly in conjunction with the antiretroviral drug tenofovir, a nucleotide analog that inhibits HIV reverse transcriptase. The most compelling correlations have been observed in clinical studies involving young children and adolescents. These observations strongly suggest that bone density is being affected during active bone growth and development, implicating a role for tenofovir in bone loss. Here we discuss the literature and potential mechanisms for how tenofovir-associated bone loss may arise, which likely involves perturbation of cellular DNA synthesis and gene expression. Elucidation of the mechanism(s) involved in tenofovir-mediated bone loss will help in developing adjuvant therapies to reduce tenofovir-associated bone density loss.

Keywords: tenofovir, osteoblast, osteoclast, dysfunction, PMPA, renal

Introduction

Tenofovir

- ASSERT Çalışmasında Tenofovir-Emtrisitabin ile Abacavir-Lamivudin Tedavilerinin KMD'ye etkisi incelenmiş.
- Tenofovir-Emtrisitabin alanlarda KMD'de azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüş.

Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. Stellbrink HJ, Clin Infect Dis. 2010 Oct 15;51(8):963-72

Comparison of Changes in Bone Density and Turnover with Abacavir-Lamivudine versus Tenofovir-Emtricitabine in HIV-Infected Adults: 48-Week Results from the ASSERT Study

Hans-Jürgen Stellbrink,[1] Chloe Orkin,[2] Jose Ramon Arribas,[6] Juliet Compston,[5] Jan Gerstoft,[7] Eric Van Wijngaerden,[8] Adriano Lazzarin,[9] Giuliano Rizzardini,[10] Herman G. Sprenger,[11] John Lambert,[12] Gunta Sture,[13] David Leather,[3] Sara Hughes,[4] Patrizia Zucchi,[14] and Helen Pearce,[3] on behalf of the ASSERT Study Group

[1]Infektions Medizinisches Centrum Hamburg Study Center, Hamburg, Germany; [2]St Bartholomew's Hospital, [3]GlaxoSmithKline, and [4]ViV Healthcare, London, and [5]University of Cambridge School of Clinical Medicine, Cambridge, United Kingdom; [6]Instituto de Investigacion (IdiPAZ), Hospital La Paz, Madrid, Spain; [7]Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; [8]UZ Leuven, Leuven, Belgium; [9]Ospedale San Raffaele and [10]Ospedale Luigi Sacco, Milan, Italy; [11]University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands; [12]Mater Misericordiae University Hospital and University College Dublin, Dublin, Ireland; [13]Latvijas Infektologijas Centrs, Riga, Latvia; and [14]GlaxoSmithKline, Verona, Italy

(See the editorial commentary by Carr and Hoy, on pages 973–975.)

Background. Abacavir-lamivudine and tenofovir DF-emtricitabine fixed-dose combinations are commonly used as first-line antiretroviral therapies. However, few studies have comprehensively compared their relative safety profiles.

Methods. In this European, multicenter, open-label, 96-week study, antiretroviral-naive adult subjects with human immunodeficiency virus (HIV) infection were randomized to receive either abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine with efavirenz. Primary analyses were conducted after 48 weeks of treatment. Bone mineral density (BMD), a powered secondary end point, was assessed by dual energy x-ray absorptiometry. Bone turnover markers (osteocalcin, procollagen 1 N-terminal propeptide, bone specific alkaline phosphatase, and type 1 collagen cross-linked C telopeptide [CTx]) were assessed in an exploratory analysis.

Results. A total of 385 subjects were enrolled in the study. BMD loss was observed in both treatment groups, with a significant difference in the change from baseline in both total hip (abacavir-lamivudine group, −1.9%; tenofovir-emtricitabine group, −3.6%; $P < .001$) and lumbar spine (abacavir-lamivudine group, −1.6%; tenofovir-emtricitabine group, −2.4%; $P = .036$). BMD loss of ≥6% was more common in the tenofovir-emtricitabine group (13% of the tenofovir-emtricitabine group vs 3% of the abacavir-lamivudine group had a loss of ≥6% in the hip; 15% vs 5% had a loss of ≥6% in the spine). Bone turnover markers increased in both treatment groups over the first 24 weeks, stabilizing or decreasing thereafter. Increases in all markers were significantly greater in the tenofovir-emtricitabine treatment group than in the abacavir-lamivudine group at week 24. All but CTx remained significantly different at week 48 (eg, osteocalcin: abacavir-lamivudine group, +8.07 mg/L; tenofovir-emtricitabine group, +11.92 mg/L; $P < .001$).

Conclusions. This study demonstrated the impact of first-line treatment regimens on bone. Greater increases in bone turnover and decreases in BMD were observed in subjects treated with tenofovir-emtricitabine than were observed in subjects treated with abacavir-lamivudine.

Tenofovir

- Tenofovir altında osteoporoz gelişen hastalarda en uygun tedavi stratejisi net değil.
- OsteoTDF Çalışmasında Tenofovir tedavisinden Abacavir'e geçilen hastalarda KMD'de anlamlı olmayan bir düzelme görülmüş.

Improvement in bone mineral density after switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: two-centre randomized pilot study (OsteoTDF study) J. Antimicrob. Chemother. (2014) 69 (12): 3368-3371.

J Antimicrob Chemother 2014; **69**: 3368–3371
doi:10.1093/jac/dku300 Advance Access publication 13 August 2014

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Improvement in bone mineral density after switching from tenofovir to abacavir in HIV-1-infected patients with low bone mineral density: two-centre randomized pilot study (OsteoTDF study)

Eugènia Negredo[1,2], Pere Domingo[2,3], Núria Pérez-Álvarez[1,2,4], Mar Gutiérrez[2,3], Gracia Mateo[2,3], Jordi Puig[1,2], Roser Escrig[1,2], Patricia Echeverría[1,2], Anna Bonjoch[1,2]* and Bonaventura Clotet[1,2,5]

[1]Lluita contra la Sida Foundation, Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona, Spain; [2]Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; [3]Santa Creu i Sant Pau Hospital, Barcelona, Spain; [4]Statistics and Operations Research Department, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, Spain; [5]Irsicaixa Foundation, Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona, Spain

Tenofovir

- Tenofovir tedavisinden Raltegravir'e geçilen hastalarda KMD'de anlamlı bir düzelme görülmüş.

© 2014 British HIV Association

DOI: 10.1111/hiv.12123
HIV Medicine (2014), 15, 373–380

SHORT COMMUNICATION

Switch from tenofovir to raltegravir increases low bone mineral density and decreases markers of bone turnover over 48 weeks*

M Bloch,[1†] WWY Tong,[2†] J Hoy,[3] D Baker,[4] FJ Lee,[3] R Richardson[2] and A Carr[2] for the TROP (Switch from Tenofovir to Raltegravir for Low Bone Density) study team[4]
[1]*Holdsworth House Medical Practice, Sydney, NSW, Australia,* [2]*St Vincent's Hospital and University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia,* [3]*The Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, Vic., Australia and* [4]*East Sydney Doctors, Sydney, NSW, Australia*

Switch from tenofovir to raltegravir increases low bone mineral density and decreases markers of bone turnover over 48 weeks. Bloch M, HIV Med. 2014 Jul;15(6):373-80.

Sonuç

- HIV hastalarının osteoporoz riski açısından dikkatli değerlendirilmesi gerekiyor.
- Tenofovir, ART içinde osteoporozla en çok ilişkilendirilen ilaç
- Tenofovir kullanırken osteoporoz gelişen hastalarda en uygun tedavi şeması ?

HIV^{+} de kırık riskini azaltıcı yaklaşım??

- Düşme risklerini ele alarak bunu azaltmaya yardımcı olmak
- Diyetle yeterli klasiyum (1-1.2 g/gün) ve D (800-2,000 IU /gün) vitamini alınmasını sağlamak
- Gerekliyse osteoporoz taraması yapılır ve ulusal yerel klavuzlara göre tedaviye yönlendirilir
- Klavuz yoksa; tüm osteoporotik postmenapozal kadınlar ile >50 yaş osteoporotik erkekleri (KMY Tü-skoru ≤ -2.5) ve frajilite kırığı öyküsü olanları bifosfonatla (iv)tedavi düşünülür.. KMY yanında diğer kırık faktörlerini özellikle de yaşı göz önüne alınır.
- Bifosfonat kullanve yeterli kalsiyum ve D-vitamini alındığından emin olunmalı
- Bifosfonatlar ve antivirallerin etkileşimi yok
- ART almayan hastaysa KMY koruyucu bir ART seç(1)
- Osteoporoz tanısı konulmuş ART tedavi gerekiyorsa KMY nu koruyacak ve düzeltecek bir rejim seç (2)
- Komplike olgularda (genç erkek, premenopozal kadın, kemik koruyucu tedaviye karşın tekrarlayan kırık) osteoporoz uzmanına yönlendir.
- Bifosfonat tedavisi altında DXA 2 yıl sonra tekrarlanır ve 3-5 yıla uzatılma gereği değerlendirilir.

1. KMY azalması ART'nin ilk yılında belirgindir. TDF ve bazı PI'lerini içeren rejimlerde KMY kaybı daha fazladır. Yüksek kırık riski taşıyan hastada relatifrisk/yarar oranına göre bu ilaçlarla tedavi kararı verilir.
2. Hasta etkin ART almaktaysa TDF'yi değiştirmek ek KMY kaybına yol açabilir bu sırada vit D optimizasyonu sağlamak gerek

Bone Mineral Density (BMD) Reductions after Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Initiation Are Not Associated with Changes in Phosphaturia: A Secondary Analysis of ACTG A5224s

Samir K Gupta[1], Eunice Yeh[2], Douglas W Kitch[2], Todd T Brown[3], Charles S Venuto[4], Gene D Morse[5], Belinda Ha[6], Kathleen Melbourne[7], and Grace A McComsey[8]

[1]Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN; [2]Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA; [3]Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD; [4]University of Rochester, Rochester, NY; [5]University of Buffalo, Buffalo, NY; [6]GlaxoSmithKline/ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC; [7]Gilead Sciences, Foster City, CA; and [8]Case Western Reserve University, Cleveland, OH

INTRODUCTION

- ACTG A5224s compared TDF/FTC to ABC/3TC with either EFV or ATV/r.
- Initiation of TDF in ACTG 5224s was associated with greater declines in BMD when compared to ABC.
- It is not known if these declines were associated with worsening phosphaturia, higher circulating levels of tenofovir (TFV), or both.

METHODS

- A5224s was the metabolic substudy of A5202, a trial of HIV-infected, ART-naïve participants equally randomized to blinded ABC/3TC or TDF/FTC with open-label EFV or ATV/r.
- We correlated changes in BMD at the hip and spine with changes in phosphaturia from Entry through week 96 in A5224s.
  - Phosphaturia assessed by transtubular reabsorption of phosphorus (TRP) and tubular maximum phosphate reabsorption per glomerular filtration rate (TmP/GFR).
- We also correlated changes in BMD with plasma TFV exposure.
  - TFV exposure defined as area under the curve (AUC) for sparse PK between weeks 2 and 24.
- Interactions with the NNRTI/PI component and with changes in eGFR at week 96 on the changes in BMD and phosphaturia were also examined.

LIMITATIONS

- We cannot exclude the possibility of false-positive results due to multiple testing.
- We did not assess vitamin D or PTH levels in this analysis.
- TFV concentrations were not assessed beyond week 24.

DISCUSSION

- Initial reductions in hip BMD with TDF appears to be more related to circulating concentrations of tenofovir rather than to changes in urine phosphate wasting, although the strength of these relationships were weak.
- These results may partially explain the benefits of improved BMD with removal of TDF from treatment regimens or use of tenofovir alafenamide instead of TDF.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the participants of ACTG A5224s for their contributions to this study.
This research was supported by NIH grants U01AI068636, AI068634, AI38855, and by GlaxoSmithKline/ViiV Healthcare and Gilead Sciences.

IDWeek 2016, Ekim26-30

Risk Factors Associated With Osteonecrosis of the Hip in an HIV-Infected Population in the New Antiretroviral Therapy Era

Marcus Sandling, MD[1]; Nida Arif, MD[1]; Sara Taherkani, MD[2]; Ed Gracely[1]; Nader Toossi, MD[1]; Norman Johanson, MD[1]; Kimberly Dike, BS[1]; Zsofia Szep, MD[1]

[1]Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA USA; [2]Howard County General Hospital Infectious Disease Associates, Columbia, MD, USA

DISCUSSION

- We did not find an association between traditional AVN risk factors including steroid use or alcohol use.
- The use of current PIs or tenofovir were not associated with AVN, thus it is possible that the newer antiretroviral agents are not associated with AVN.
- It appears that HIV infection itself maybe the strongest risk factor for AVN in our study population

CONCLUSION

A detectable HIV viral load seems to be an independent risk factor for AVN. In contrast to prior case control studies our study did not find an association between protease inhibitor use and avascular necrosis. It is possible that newer protease inhibitors are not associated with avascular necrosis.

Veterans Aging Cohort Study Index as a Marker of Bone Disease in HIV-Infected Patients

Lokesh Shahani*, MD, MPH; Katharine Breaux, PA-C; Maria C. Rodriguez-Barradas, MD

Infectious Diseases Section, Michael E. DeBakey VA Medical Center and Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

*Current affiliation: McGovern Medical School, The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas

DISCUSSION

- The VACS Index creates a score by summing pre-assigned points for age, for indicators of HIV disease (CD4 count and HIV-1 RNA), and indicators of organ system injury (hemoglobin, platelets, AST and ALT, creatinine, and viral hepatitis C infection) [6].
- VACS Index score has been previously shown to be a marker of frailty and an important predictor of fragility fractures in HIV infected patients [7].
- Our study demonstrates VACS Index score to be significantly associated with risk of osteopenia.
- Hepatitis C coinfection, white race and low body weight can we used as markers to identify HIV infected patients at higher risk of developing osteopenia and guide clinicians to order DXA scans in resource limited setting.
- A comparison of the sensitivity of VACS Index and FRAX score to identify HIV infected patients at risk for osteopenia could not be performed for this study, due to retrospective nature of the study and high number of missing values.
- VACS Index can be used to develop a prediction score to estimate the risk of osteopenia and future risk of fracture, similar to FRAX score, however more sensitive for HIV infected patients

Renal and Bone Outcomes Among HIV-Infected Patients Exposed to EFV+TDF/FTC Compared to Other TDF-Containing Antiretroviral Regimens: Findings From the Veterans Health Administration

J LaFleur,[1,2] S Esker,[3] A Bress,[2,4] J Crook,[2,5] H Nyman,[1,2] R Badimo,[6,7] P Tebas,[8] L Rosenblatt[1]

[1]University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; [2]Salt Lake City VA Health Care System, Salt Lake City, UT, USA; [3]Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, USA; [4]Division of Population Health Sciences, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; [5]Division of Epidemiology, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; [6]Department of Pharmacotherapy, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; [7]Salt Lake City VA Health Care System, Salt Lake City, UT, USA; [8]University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA; [9]Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

Table 1. Unadjusted Baseline Characteristics of HIV-Infected Veterans Receiving TDF/FTC Backbone by Category of ART Base

Characteristic	EFV (n = 4178)	All Non-EFV Combined (n = 3058)	Non-EFV: EVG/c (n = 234)	Non-EFV: RPV (n = 173)	Non-EFV: Boosted PI* (n = 2651)
Age, years	50 ± 10.0	49 ± 9.8	49 ± 13.0	48 ± 13.0	50 ± 9.3
Male	4039 (97%)	2933 (96%)	224 (95%)	163 (94%)	2546 (96%)
Race					
White	1257 (30%)	927 (30%)	75 (32%)	48 (28%)	804 (30%)
African American	2514 (60%)	1777 (58%)	125 (53%)	106 (61%)	1546 (58%)
All others	318 (8%)	265 (9%)	26 (11%)	14 (8%)	225 (9%)
CD4, cells/mm³					

CONCLUSIONS

- EFV+TDF/FTC was associated with significantly lower risks for incident CKD and proteinuria compared to other TDF-containing regimens in the VHA
- EFV+TDF/FTC was associated with significantly lower risks for bone outcomes including osteoporosis, vertebral fracture, and wrist/forearm fracture compared to other TDF-containing regimens in the VHA
- The third agent in ART regimens can have a significant effect on the risk of renal and bone adverse events associated with TDF

- Teşekkürler…