

HIV VE OSTEOPOROZ

Dr. Cansu ÇİMEN

16.02.2017

Olgu

- 34 yaşında, erkek hasta
- 2 yıl önce polikliniğimize başvurdu.
- Bize başvurusundan 2 ay önce başka bir merkezde kolonoskopi öncesi tetkiklerinde HIV pozitif olduğu saptanmış.

Olgu

- Kolonoskopi → hemoroid, hipertrofik papilla
 - Genital sifiliz → penisilin alerjisi, doksisisiklin
 - Kranial BT → koroidal kist (takip)
- HBsAg (+), HBeAg (+), anti-Hbe (-)
HBV-DNA: 62 IU/ml
Karar → biyopsisiz takip

Olgu

- Dış merkezde direnç testi sonucu da gözönüne alınarak:
 - tenofovir/emtristabin + efavirenz

Olgu

HIV-RNA	Negatif (62,600 IU)
CD4 sayısı	264 (171)

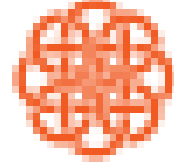
HBV-DNA	62 IU/ml
AST	22
ALT	12
trombosit	190.000
Batın USG	s.kesesinde polip

Olgu

- Dış merkezde 8 haftadır ART alan hastaya yapılmış DEXA sonucu:
- Sol proksimal femurda osteopeni
- Lomber vertebra T skoru:-2,2, Z skoru:-2,2
- Lomber OSTEOPENİ

???

- **T skoru** > -1 SD \rightarrow normal
-1- (-2,5) SD \rightarrow **osteopeni**
 $< -2,5$ SD \rightarrow **osteoporoz**
- **Z skoru** < -2 \rightarrow anormal



Kimlere DEXA yapalım?

- Postmenapozal kadın
- ≥ 50 Y erkek
- Frajil kırık öyküsü
- Yüksek düşme skoru (FRAT)
- Semptomatik hipogonadizm
- Oral glukokortikoid kullanımı

Olgu

- Sigara ve alkol kullanmıyor
- Egzersiz yapmıyor
- Glukokortikoid kullanma öyküsü yok
- Kırık öyküsü yok
- VKI: 21 kg/m²
- Anne ya da babada genç yaşta kırık öyküsü yok (annede postmenopozal dönemde osteopeni saptanmış)

Sekonder osteoporoz sebepleri

Hipogonadal Durumlar	Erken menopoz, düşük testosteron, premenopozal oligomenore
Diğer Endokrin Bozukluklar	Adrenal yetmezlik
Gastrointestinal Hastalıklar	Malabsorpsiyon
Hematolojik Hastalıklar	Hemofili, orak hücreli anemi
Pulmoner Hastalıklar	Amfizem
Alışkanlıklar	Alkol (>3 kadeh/gün), sigara, düşük kalsiyum içeren beslenme, metadon/opiyat kullanımı, fiziksel inaktivite
Diğer	Kronik metabolik asidoz, kronik infeksiyon, kronik böbrek hastalığı, depresyon, vitamin D eksikliği
İlaçlar	Antiretroviraller, glukokortikoidler, proton pompası inhibitörleri, glitazonlar, fazla tiroksin kullanımı

HIV İnfeksiyonu ve Antiretroviral Tedavinin Osteopeni Gelişimine Etkileri

Effects of HIV Infection and Antiretroviral Therapy on Development of Osteopenia

Hangi testleri isteyelim?

Hemogram

BUN, kreatinin, total kalsiyum, fosfat, albümin, alkalen fosfataz

25-hidroksi vitamin D

PTH, TSH

24 saatlik idrarda kalsiyum ve kreatinin

Total ve serbest testosteron (erkeklerde)

Östradiol, FSH, LH, prolaktin (amenoresi olan genç kadınlarda)

Spot idrarda fosfat ve kreatinin, eşzamanlı olarak kanda fosfat ve kreatinin (TDF alan hastalarda fraksiyonel fosfat atılımını hesaplamak için)

HIV İnfeksiyonu ve Antiretroviral Tedavinin Osteopeni Gelişimine Etkileri

Effects of HIV Infection and Antiretroviral Therapy on Development of Osteopenia

Olgu

- 25,0H vitamin D: 13,24 ng/ml
- PTH: 81,1 pg/mL
- Ca: 9,7 mg/dL
- ALP: 99 U/L
- TSH: 3,49 uIU/mL
- sT4: 0,89 ng/dL
- sT3: 3,58 ng/dL
- total testosterone: 425,33 ng/dL

Olgu

- Üre: 32 mg/dL
 - Kreatinin: 0,8 mg/dL
 - Fosfor: 2,28 mg/dL
 - İdrar fosfor: 4,3 mg/gr
 - İdrar fosfor/kreatinin: 100 mg/gr

 - Proximal tubul hasarı yok (8 haftadır TDF alıyor)
- ???

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 Gupta, MD, MS; Eunice Yeh, BSPH; Douglas Kitch, MS; Todd Brown, MD, PhD;
Charles Venuto, PhD; Gene Morse, PharmD; Belinda Ha, PhD;
Kathy Melbourne, PharmD, AAHIVP; Grace McComsey, MD, FIDSA

Open Forum Infect Dis (2016) 3 (suppl_1): 2188.

DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.1736>

Published: 25 October 2016

Olgu

- Tedavinin 8. haftasında bize başvuran ve D vitamini eksikliği + lomber osteopeni saptanan hasta Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine gönderildi.
- D vit ampül başlandı.
- 6. aydaki 25, OH vitamin D:17,76 ng/mL

Olgu

- Tedavinin ve vitamin D ampül desteğinin 1. yılı:
- 25, OH vitamin D: 21 ng/mL
- kontrol DEXA: lomber vertebra T skoru: -2,5
Z skoru: -2,5
- Lomber OSTEOPOROZ
???

Tedavi

- Genel öneriler
 - sigara, alkol ve uyuşturucuların kesilmesi
 - egzersiz, sağlıklı beslenme
 - günlük oral kalsiyum (750 mg)
 - vitamin D desteği

Tedavi

- Bifosfonatlar
- Hormon replasman tedavisi
- Selektif östrojen-reseptör modülatörleri
- Nazal kalsitonin
- Rekombinant insan PTH



Table 15. Antiretroviral Therapy-Associated Adverse Events That Can Be Managed with Substitution of Alternative Antiretroviral Agent (page 1 of 2)

Adverse Event	ARV Agent(s) or Drug Class		Comments
	Switch from	Switch to	
Bone Density Effects	TDF ^a	ABC ^b or TAF	Declines in BMD have been observed upon initiation of most ART regimens. Switching from TDF to alternative ARV agents has been shown to increase bone density, but the clinical significance of this increase remains uncertain. TAF is associated with smaller declines in BMD than TDF, and with improvement in BMD upon switching from TDF. The long-term impact of TAF on patients with osteopenia or osteoporosis is unknown; close clinical monitoring is recommended in this setting.
		NRTI-sparing regimens or regimens using only 3TC or FTC as NRTI may be considered if appropriate.	

Olgu

- FTR polikliniđi → Dvit 3 damla (2000 IU/gün) + calcimax-D3 efervesan tb
- tedavi değişikliğine karar veriliyor
- lamivudin-zidovudin + dolutegravir

- Tenofovir tedavisinden abacavir tedavisine geçişte KMD'de anlamlı bir farklılık saptanmamış.

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 Negro^{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}

Clin Infect Dis. 2010 Oct 15;51(8):963-72. doi: 10.1086/656417.

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 HJ¹, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, Lazzarin A, Rizzardini G, Sprenger HG, Lambert J, Sture G, Leather D, Hughes S, Zucchi P, Pearce H; ASSERT Study Group.

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.



Lippincott
Williams & Wilkins
Open Access

AIDS (LONDON, ENGLAND)

PubMed.gov

US National Library of Medicine
National Institutes of Health

Greater change in bone turnover markers for efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus dolutegravir + abacavir/lamivudine in antiretroviral therapy-naive adults over 144 weeks.

Tebas P¹, Kumar P, Hicks C, Granier C, Wynne B, Min S, Pappa K.

CONCLUSION: DTG + ABC/3TC in antiretroviral therapy-naive patients resulted in significantly lower increases in BTMs (CTX, osteocalcin, BSAP, P1NP) compared with EFV/FTC/TDF over 144 weeks. The observed changes are consistent with results from other smaller, randomized trials. These differences in BTMs likely correlate with changes in bone mineral density over time.

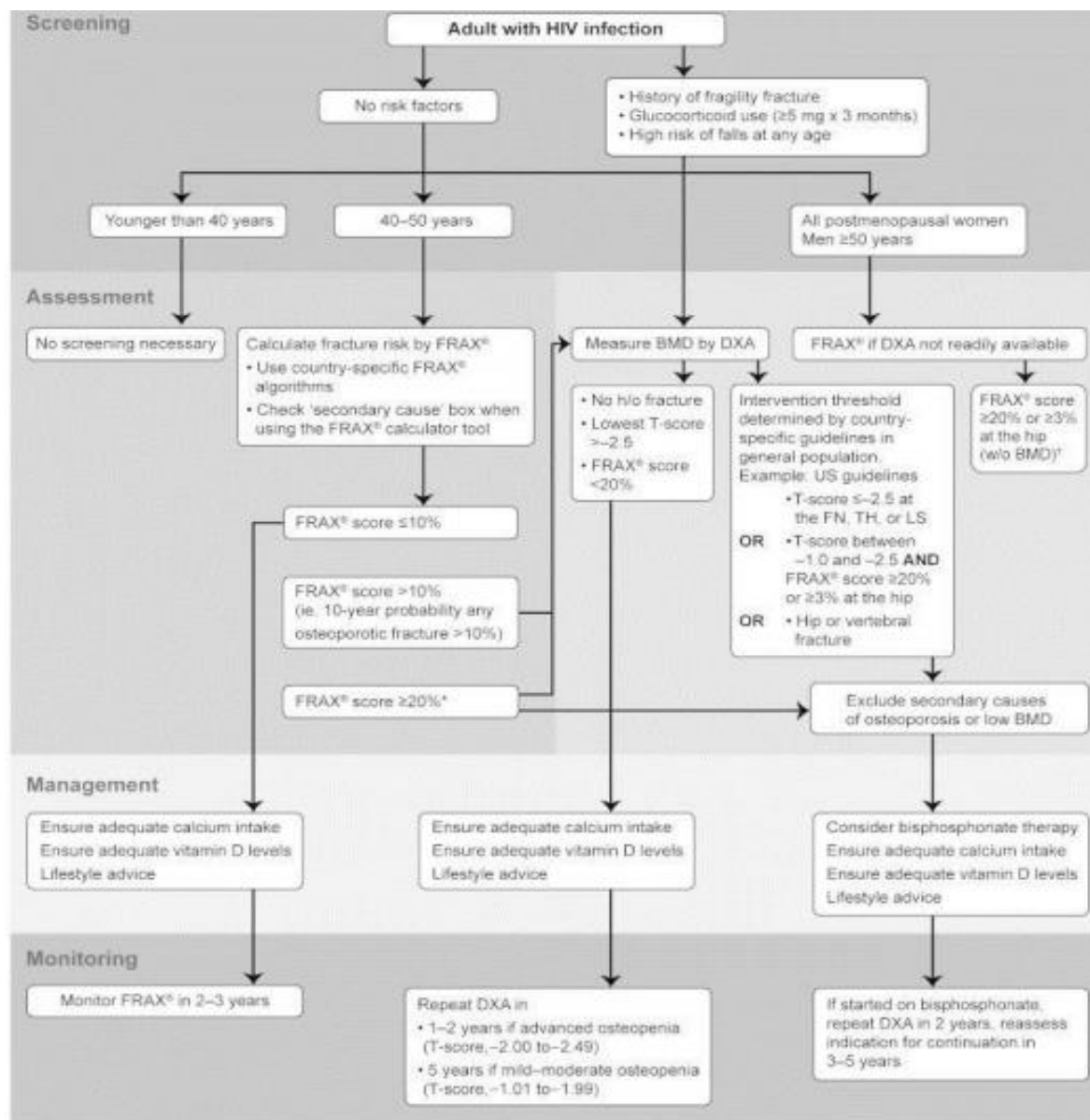
- Tenofovir tedavisinden raltegravir tedavisine geçilen hastalarda KMD'de anlamlı bir düzelme saptanmış.

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

Bloch M¹, Tong WW, Hoy J, Baker D, Lee FJ, Richardson R, Carr A; TROP (Switch from Tenofovir to Raltegravir for Low Bone Density) study team.

Olgu

- Yeni rejimin 3. ayında viral yük negatif
- 25-OH vitamin D: 28 ng/dL
- 1. yılda tekrar DEXA kontrolü yapılacak.



Osteoporoz

- Multifaktöriyel ve sebep tam aydınlatılamamış
- Virüsün kendisi, kullanılan ART, geleneksel risk faktörleri

CRISTINA-EMILIA CHIȚU-TIȘU^{1,2,4*}, ECATERINA-CONSTANȚA BARBU^{1,2,4}, MIHAI LAZĂR^{1,2}, RĂZVAN IONESCU^{1,3}, MIHAI BOJINCĂ^{1,4}, DANIELA ADRIANA ION¹, IOANA ANCA BĂDĂRĂU¹

¹Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest - ²National Institute for Infectious Diseases "Prof. Dr. Matei Balș", Bucharest - ³Colentina Clinical Hospital, Bucharest - ⁴"Dr I. Cantacuzino" Clinical Hospital, Bucharest, Romania

- 20 kesitsel çalışmayı içeren bir meta-analizde 884 HIV ile infekte hastada:
- Osteopeni → %67
- Osteoporoz → %15

UpToDate® Official reprint from UpToDate®
www.uptodate.com ©2016 UpToDate®

Bone and calcium disorders in HIV-infected patients

Authors
Melissa Weinberg, MD
Morris Schambelan, MD

Section Editor
John G Bartlett, MD

- Cinsiyete göre baktığımızda:
- Osteopeni → E/K: 3/1
- Osteoporoz → E/K: 11/1

Low bone mineral density and associated risk factors in HIV-infected patients

Cristina-Emilia Chițu-Tișu^{1}, Ecaterina-Constanța Barbu², Mihai Lazăr³, Daniela Adriana Ion⁴, Ioana Anca Bădărău⁵*

Osteoporoz

HIV-Pozitif Hastalara Özgü Risk Faktörleri

HIV infeksiyonunun süresi

En düşük CD4 sayısı

İleri yaş

Erkek cinsiyet



VKİ'nin düşük olması

PI, NRTI ve NNRTI kullanımı

Tütün kullanımı

Opiyat (metadon) kullanımı

Lipoatrofi

Hepatit viruslarıyla koinfeksiyon (kadınlarda)

HIV Enfeksiyonu ve Antiretroviral Tedavinin Osteopeni Gelişimine Etkileri

Effects of HIV Infection and Antiretroviral Therapy on Development of Osteopenia

Osteoporoz

Genel Popülasyondaki Ek Risk Faktörleri

Menopoz

Fiziksel inaktivite

Yoğun alkol kullanımı

Nütrisyonel eksiklik

Hipogonadizm

Kortikosteroidler

HIV Enfeksiyonu ve Antiretroviral Tedavinin Osteopeni Gelişimine Etkileri

Effects of HIV Infection and Antiretroviral Therapy on Development of Osteopenia

Faktör	Osteoblast	Osteoklast
HIV Viral Proteinleri	Osteoblast fonksiyonunu azaltır. Apoptozu artırır. Osteoblastlara hücrel farklılaşmayı azaltır.	Osteoklastik aktiviteyi artırır.
Proinflamatuar Yanıt ve İmmün Aktivasyon Durumu	TNF- α , osteoblast apoptozunu aktive edebilir.	RANKL, makrofaj koloni stimulan faktörü ve TNF- α , osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu artırabilir.

HIV İnfeksiyonu ve Antiretroviral Tedavinin Osteopeni Gelişimine Etkileri

Effects of HIV Infection and Antiretroviral Therapy on Development of Osteopenia

Antiretroviral	Osteoblast	Osteoklast	Vitamin D/PTH Metabolizması ve Fosfat Dengesi
PI	Osteoblastik aktiviteyi azaltır. (indinavir, ritonavir)	Osteoklastik aktiviteyi artırır. (sakinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir)	25-hidroksilaz ve 1 α -hidroksilaz inhibisyonu (ritonavir, indinavir, nelfinavir)
NRTI		Osteoklastik aktiviteyi artırır. (zidovudin, didanozin, lamivudin)	Renal fosfat kaybı, intestinal fosfat emiliminde azalma (tenofovir), PTH artışı (tenofovir). 1 α -hidroksilaz fonksiyonunda azalma (tenofovir)
NNRTI			24-hidroksilazda artış yoluyla 25-hidroksi vitamin D metabolizmasında artma

HIV İnfeksiyonu ve Antiretroviral Tedavinin Osteopeni Gelişimine Etkileri

Effects of HIV Infection and Antiretroviral Therapy on Development of Osteopenia

- Birçok çalışma ART başlangıcından 2 yıl sonra kemik mineral dansitesinde %2-6 oranında bir azalma olduğunu göstermekte.

Bone Disease in HIV Infection: A Practical Review
and Recommendations for HIV Care Providers

- KMD kaybının ART sonrası özellikle ilk 12 haftada maksimum olduğu, 24. haftaya kadar kemik rezorpsiyonunun yüksek düzeyde devam ettiği biliniyor.
- Kayıp 1-2 yıl sonra stabilize oluyor.

Low bone mineral density and associated risk factors in HIV-infected patients

Cristina-Emilia Chişu-Tişu^{1}, Ecaterina-Constanţa Barbu², Mihai Lazăr³, Daniela Adriana Ion⁴, Ioana Anca Bădărău⁵*

HIV



AIDS



TEŞEKKÜRLER