Klinik HIV/AIDS Sempozyumu 2010

Olgu Sunumu

Dr. Nail Özgüneş
S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

- Ö.Ç
- 30 yaşında, erkek
- Bekar
- Masör

İlk tespit;

- **24.06.2006** tarihinde akciğer enfeksiyonu sebebiyle yattığı hastanede yapılan tetkiklerinde **anti HIV pozitifliği** saptanmış

Bulaş yolu;

- Heteroseksüel ilişki (+)
- Dövme (+)

Ek hastalık;

- **Sol hemiparezi;** kendini asma girişimi sonrası beyin hipoksisine bağlı olarak gelişmiş,

- **Atipik duygu durum bozukluğu** ?,
- **Atipik psikoz** ?

TEDAVİ

İlk Tedavi; 2006

- **Lamivudin/zidovudin + indinavir**

Etki: HIV RNA **149 kopya/ml**' e kadar gerilemiş, CD4: Bilinmiyor.

Yan etki: ???? İlacı bırakmış.

İkinci Tedavi; 15.06.2007

- **Lamivudin/zidovudin + nevirapin**

Etki: HIV RNA: Bilinmiyor,

(Hasta baskılanmadığını ifade ediyor)

Yan etki: Bilinen bir yan etki yok

Düzensiz kullanım (kendi ifadesi)

Üçüncü Tedavi; 01.07.2008

- **Lamivudin/zidovudin + lopinavir/ritonavir**

Etki: Başlangıç HIV RNA: 88 870 kopya/ml

6. ayda HIV RNA: 57 474 kopya/ml

12. ayda HIV RNA: 65 290 kopya/ml

12. ayda CD4 sayısı: **450**/mm³

13. ayda HIV RNA: 91 938 kopya/ml

13. ayda CD4 sayısı: **480**/mm³

- 17.08.2009

direnç testi için örnek gönderildi

- 15.10.2009

HIV RNA: **173 115** ıu/ml

CD4 sayısı: **500**/mm^3

DİRENÇ TESTİ

Geliş tarihi: 17.08.2009
Rapor tarihi: 07.01.2010

Dirençli

- Lamivudin
- Emtrisitabin
- Zalsitabin (possible)
- Zidovudin
- Amprenavir
- fosAmprenavir
- İndinavir
- Sekunavir (possible)
- Lopinavir / ritonavir (possible)
- Ritonavir
- Nelfinavir
- Atazanavir (possible)
- Any PI / ritonavir (possible)

Hassas

- Didanozin
- Stavudin
- Abacavir
- Tenofovir
- Delavirdin
- Efavirenz
- Nevirapin
- Tipranavir

Dördüncü Tedavi; 14.01.2010

- **Tenofovir + efavirenz + stavudin**

Etki:

3. ayda HIV RNA: 7487 ıu/ml

3. ayda CD4 sayısı: 600/mm³

7. ayda HIV RNA: 253 269 ıu/ml

7. ayda CD4 sayısı: 588/mm³

- 27.10.2010

HIV RNA: **509 879** ıu/ml

CD4 sayısı: **273**/mm^3

Psikiyatrik bozuklukları olan bir hasta

Düzensiz ilaç kullanımı

Yüksek düzeyde direnç gelişimi

Yeni tedavi protokolü

Ülkemizdeki sınırlı ilaç seçeneği

Yeni protokol düzenli kullanılacak mı?

Tedaviye uyum nasıl takip edilecek?

TEŞEKKÜRLER

OLGU SUNUMU

Doç. Dr. Nail ÖZGÜNEŞ

- H.Y.
- 65 yaşında erkek hasta
- Şikayeti:

  Gözlerde sararma, nefes darlığı, hırıltılı solunum, idrar yaparken zorlanma

- Anamnezinden HIV (+) olduğu, 2 yıldır antiretroviral tedavi (lamivudin/zidovidin+indinavir) aldığı öğreniliyor
- 4 kez tüberküloz geçirme öyküsü mevcut

- Hastanın başvurudan 1 hafta kadar öncesinde genel durum bozukluğu, göğüs ağrısı şikayeti olmuş ve özel bir dış merkeze başvuruyor Göğüs ağrısı sebebiyle bir gece koroner YBÜ’nde yatarak takip ediliyor ama kardiyak bir patoloji saptanmıyor
- Takip eden günlerde nefes darlığı da olması üzerine Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H.’ne başvuran hastanın mevcut durumu primer hastalığına bağlanıyor

- Gözlerinde sararma şikayeti de eklenince acil servisimize başvuruyor

ilaç toksisitesi ön tanısı ile interne ediliyor

Yapılan tetkiklerinde

- WBC: 8400/mm3
- Hb: 11.7 mg/dL
- Htc: %36
- Plt: 193000/mm3

- PTZ: 15 sn
- P.Aktivite: % 60,4

- HBsAg: (-)
- Anti HCV: (-)
- Anti HAV: (-)

- Glukoz: 149 mg/dL
- **Üre: 73 mg/dL**
- **Kreatinin: 2,4 mg/dL**
- **ALT: 879 U/L**
- **AST 1106 U/L**
- Na: 136 mEq/L
- K: 4,4 mEq/L
- **T.bil: 9,66 mg/dL**
- **D.bil: 1,79 mg/dL**
- **i.bil: 7,9 mg/dL**

- Yaklaşık 2 yıldır lamuvidin/zidovudin +

indinavir tab

kullanan hastanın mevcut tablosu indinavir yan etkisi olarak değerlendirildi

- Nefes darlığı şikayeti ve geçirilmiş tbc öyküsü mevcut olduğu için toraks BT
- eski tomografileri ile karşılaştırıldığında aktif lezyon saptanmadı
- İdrar yaparken zorlanması olan hastaya yapılan renal USG’de özellik yok
- Tüm batın USG: “safra lümeninde 16 mm.lik bir alanda

  yoğun sludge materyali içerisinde dağınık milimetrik kalküller

  izlendi”

- Hastanın tüm ilaçları stoplanarak takibe alındı
- ALT: 1039’dan 102’ye
- AST:1106’dan 28’e
- T.bilirubin: 9,66’dan 0,6’ya kadar gerileyen, ikteri azalan, üre-kreatinin seviyeleri normale gelen hasta 10 gün daha ilaç kullanmaması, 10 gün sonra poliklinik kontrolüne gelmesi önerileri ile taburcu edildi

TARTIŞMA

Indinavir is commonly known by its trade name, Crixivan. Crixivan is a protease inhibitor. Protease inhibitors block the part of HIV called protease. When protease is blocked, or inhibited, HIV makes copies of itself that can't infect new cells. Protease inhibitors are almost always used in combination with at least two other anti-HIV drugs.

- Sıklıkla crixivan olarak bilinen indinavir, bir proteaz inhibitörüdür
- Böylelikle HIV'in yeni hücreleri enfekte etmesi engellenir
- Bu sebeple proteaz inhibitörleri hemen her zaman kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanılır

- *Merck Pharmaceuticals, the company that makes Crixivan, has a patient assistance program. Call (800) 850-3430 for more information.*

Side effects: The most common side **effect** of Crixivan is kidney stones. These stones are caused by the Crixivan forming a sludge in the kidneys. A warning sign is pain in your side and/or back. Tell your doctor if you have these symptoms. Left unchecked, kidney damage can lead to kidney failure. Recent reports show that kidney stones may happen more often in women than men. Sometimes Crixivan also causes an increase in the levels of bilirubin, a colored substance produced by the liver from broken down red blood cells. Bilirubin levels usually go back to normal on their own after a few months. Other reported side effects of Crixivan include hair loss, dry skin and ingrowing toenails.

- Crixivanın yan etkilerine baktığımızda; sıklıkla böbrek taşı karşımıza çıkmakta
- Bu taşlar, crixivanın böbrek içinde çamur etkisi oluşturması ile oluşur
- Yan ağrısı genellikle ilk semptom olarak karşımıza çıkabilir Asemptomatik vakalarda böbrek hasarı ile böbrek yetmezliği gelişebilmekte
- Son yayınlarda, böbrek taşının kadınlarda daha sık görüldüğü ortaya konmuştur
- Crixivan bazen de karaciğerde eritrosit yıkımına bağlı olarak bilirubin seviyelerini yükseltebilmekte
-
- Bilirubin seviyeleri genelikle birkaç ay içinde kendiliğinden düzelmekte
- Crixivanın diğer yan etkileri; saç kaybı, kuru cilt rapor edilmiştir
- *Merck Pharmaceuticals, the company that makes Crixivan, has a patient assistance program. Call (800) 850-3430 for more information.*

Indinavir is a viral protease inhibitor used for the treatment of HIV infection. Unconjugated hyperbilirubinemia develops in up to 25% of patients receiving indinavir, prompting drug discontinuation and further clinical evaluation in some instances. We postulated that this side-effect is due to indinavir-mediated impairment of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase (UGT) activity and would be most pronounced in individuals with reduced hepatic enzyme levels, as occurs in approximately 10% of the population manifesting Gilbert's syndrome. This hypothesis was tested in vitro, in the Gunn rat model of UGT deficiency, and in HIV-infected patients with and without the Gilbert's polymorphism. Indinavir was found to competitively inhibit UGT enzymatic activity (K(I) = 183 microM) while concomitantly inducing hepatic bilirubin UGT mRNA and protein expression. Although oral indinavir increased plasma bilirubin levels in wild-type and heterozygous Gunn rats, the mean rise was significantly greater in the latter group of animals. Similarly, serum bilirubin increased by a mean of 0.34 mg/dl in indinavir-treated HIV patients lacking the Gilbert's polymorphism versus 1.45 mg/dl in those who were either heterozygous or homozygous for the mutant allele. Whereas saquinavir also competitively inhibits UGT activity, this drug has not been associated with hyperbilirubinemia, most likely because of the higher K(I) (360 microM) and substantially lower therapeutic levels as compared with indinavir. Taken together, these findings indicate that elevations in serum-unconjugated bilirubin associated with indinavir treatment result from direct inhibition of bilirubin-conjugating activity.

- İndinavir kullanan hastaların %25'inde unkonjuge hiperbilirubinemi gelişmekte
- Bu yan etki, bilirubin UDP-glukronoziltransferaz aktivitesinin azalmasına bağlıdır ve bu sıklıkla hepatik enzim seviyesinin düşük olduğu kişilerde görülmekte

- Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Oct 23;98(22):12671-6. Epub 2001 Oct 16.
- **Mechanism of indinavir-induced hyperbilirubinemia.**
- Zucker SD, Qin X, Rouster SD, Yu F, Green RM, Keshavan P, Feinberg J, Sherman KE.

OBJECTIVE: To report a case of symptomatic hyperbilirubinemia resulting from the addition of ritonavir to an indinavir-containing antiretroviral regimen.
CASE SUMMARY: A 27-year-old white woman developed symptomatic hyperbilirubinemia and anemia while receiving an indinavir/ritonavir-containing antiretroviral (ARV) regimen that required disruption of therapy. Extensive laboratory examinations were performed including determination of indinavir and ritonavir concentrations. The findings were attributed to two independent processes, an unconjugated hyperbilirubinemia due to indinavir and anemia due to zidovudine.
DISCUSSION: Indinavir-induced hyperbilirubinemia is generally regarded as an adverse event with no clinical relevance that does not cause significant liver toxicity and does not necessitate discontinuing indinavir. It manifests primarily as an increase in unconjugated bilirubin and is reported to be dose related. We believe that the severe hyperbilirubinemia in this patient was a result of high indinavir concentrations that occurred due to metabolic inhibition caused by ritonavir. The anemia in this case was consistent with erythrocyte maturation arrest due to zidovudine rather than hemolysis.
CONCLUSIONS: Combination ARV therapy is the current standard of care for treating patients infected with HIV. It is important for providers to consider that, despite much improved pharmacokinetic profiles associated with pharmacokinetically enhanced protease inhibitor regimens, there may be undesirable [illegible] when drugs are used individually.

- **İndinavir'e bağlı hiperbilirubinemi, genellikle sınırlı seyreden bir yan etkidir ve karaciğer toksisitesi bulgularına ve indinavir tedavisinin kesilmesine sebep olacak bir klinik durum oluşturmaz**
- **Bu yan etki primer olarak unkonjuge bilirubin seviyelerinde artış olarak kendini gösterir ve doza bağımlıdır**

- Ann Pharmacother. 2001 Nov;35(11):1391-5.
- Symptomatic hyperbilirubinemia with indinavir/ritonavir-containing regimen.
- Rayner CR, Esch LD, Wynn HE, Eales R.
- Department of Pharmacy Practice, Monash University, Parkville, Victoria, Australia. craig.rayner@vcp.monash.edu.au

- Hastamız da iki yıldır indinavir kullanmakta iken, karaciğer enzim yüksekliği ve hiperbilirubinemi ile başvurmuştur

- Hastanın viral hepatit markerlarının negatif olması

, bu kliniğe sebep olacak başka bir patolojik durum tespit edilmemesi, mevcut tüm tedavilerinin kesilerek takip ile kendi kendini sınırlaması sebebiyle

hastada öncelikle ilaç toksisitesini,

- Literatür bilgilerinin ışığında bu klinik durumun indinavire bağlı olabileceğini düşündük

25.03.201

Sequence includes PR: codons: 1 - 99

Sequence includes RT: codons: 1 - 252

HIV-1
Subtip (similarity%)

PR: A (93.6%)
RT: CRF01_AE (93.8%)

HIV genotipleme /subtipleme analizi:
Kocaeli Üniv. Tıp Fak.
Merkez Lab. PCR Ünitesinde yapılmıştır.

NRTI Resistance Mutations:	**M184V**
NNRTI Resistance Mutations:	**K103N**
Other Mutations:	K11T, V35T, E36D, T39K, E40D, S68G, K122E, D123S, I135T, K173L, Q174K, I202V, Q207A, R211S, V245M, E248D

	Nucleoside RTI
lamivudine (3TC)	High-level resistance
abacavir (ABC)	Potential low-level resistance
zidovudine (AZT)	Susceptible
stavudine (D4T)	Susceptible
didanosine (DDI)	Susceptible
emtricitabine (FTC)	High-level resistance
tenofovir (TDF)	Susceptible

HIV -1 ilaç direnci analizi:
Kocaeli Üniv. Tıp Fak.
Merkez Lab. PCR Ünitesinde yapılmıştır.

PI Major Resistance Mutations:	None
PI Minor Resistance Mutations:	**L10V**
Other Mutations:	K14R, I15V, G16E, E35D, M36I, R41K, L63H, H69K, L89M, I93L

Protease Inhibitors	
atazanavir/r (ATV/r)	Susceptible
darunavir/r (DRV/r)	Susceptible
fosamprenavir/r (FPV/r)	Susceptible
indinavir/r (IDV/r)	Susceptible
lopinavir/r (LPV/r)	Susceptible
nelfinavir (NFV)	Susceptible
saquinavir/r (SQV/r)	Susceptible
tipranavir/r (TPV/r)	Susceptible