

Antiretroviral Tedavi ile İlişkili Yan Etkiler: 260 HIV/AIDS Olgusunun Değerlendirilmesi

Antiretroviral therapy related side effects: Evaluation of 260 HIV/AIDS cases

Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu*, Özlem Altuntaş Aydın*, Filiz Özyiğit**, E. Rahşan İnce*,
Ramazan Korkusuz*, Özcan Nazlıcan*

*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

**Dumlupınar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD, Kütahya

Özet

Amaç: Antiretroviral tedavinin (ART) kullanıma girmesiyle HIV'e bağlı ölümler azalmış, HIV/AIDS hastalarının yaşam kaliteleri artmıştır. Bununla beraber ART yan etkiler, tedaviye uyum problemleri, ilaç etkileşimleri ve direnç sorunu ile oldukça karmaşıktır. Bu çalışmada, polikliniğimizde takip edilen HIV/AIDS hastalarında ART'ye bağlı gelişen yan etki prevalansını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji HIV/AIDS Polikliniğinde Ocak 2006 - Aralık 2011 tarihleri arasında takip edilen 260 hasta çalışma kapsamına alındı. Tedavi alan hastalarda gelişen yan etkilerin sıklığı, nedenleri ve sonuçları takip dosyalarının retrospektif incelemesi ile elde edildi.

Bulgular: Polikliniğimizden takipli 260 HIV/AIDS hastasının 171'i (%65.7) ART kullanmakta idi. ART altındaki olguların 123'ünde (%72) tedaviye bağlı yan etkiler gözlemlendi. En sık görülen yan etkiler nöropsikiyatrik komplikasyonlar (%30.4), ishal (%9.3) ve hiperlipidemi (%16.9) idi. ART'ye bağlı yan etki gelişen tüm hastaların yalnızca 13 'ünün (%7.6) tedavisi değiştirildi.

Sonuç: ART ile ilişkili yan etki prevalansı yüksektir ve tedavi uyumunu bozabilmektedir. Bu nedenle ART altındaki HIV/AIDS hastalarında yan etkilerin yakın takibi son derece önemlidir.

Pam Tıp Derg 2013;6(3):118-121

Anahtar sözcükler: HIV/AIDS, antiretroviral tedavi, yan etkiler

Abstract

Purpose: Since introduction of antiretroviral therapy (ART), HIV-related mortality has decreased and quality of life in HIV/AIDS patients has improved. ART is quite complicated due to side effects, drug interactions, adherence and drug resistance problems. In this study, we aimed to determine the side effects related to ART among HIV/AIDS patients followed by our outpatient clinic.

Materials and methods: HIV/AIDS patients followed by the Infectious Diseases and Clinical Microbiology HIV/AIDS Outpatient Clinic between January 2006 and December 2011 were included in this study. Medical records were reviewed to determine the prevalence of side effects, causes and results in HIV/AIDS patients on ART.

Results: Of the 260 HIV/AIDS patients 171(65.7%) were under ART. Among these, the number of patients with ART related side effects was 123 (72.0%). The most frequent side effects were neuropsychiatric complications (30.4%), diarrhea (9.3%) and hyperlipidemia (16.9%). ART regimen was changed in 13 (7.6%) of the patients had ART related side effects.

Conclusion: The prevalence of ART related side effects are common and it may decrease drug adherence. Hence, close monitoring of ART toxicities in HIV/AIDS patients on ART assumes great importance.

Pam Med J 2013;6(3):118-121

Key words: HIV/AIDS, antiretroviral therapy, side effects

Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu

Yazışma Adresi: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Aksaray/Fatih İstanbul

e-mail: drhayat1@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 08.04.2013

Kabul tarihi: 02.07.2013

Giriş

Zidovudinin 1980'li yılların sonunda insan immün yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonunun tedavisinde kullanıma girmesinden günümüze kadar nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NRTI), non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI), proteaz inhibitörü (PI), füzyon inhibitörü, integraz inhibitörü ve reseptör antagonistleri gibi farklı gruplardan pek çok yeni antiretroviral ajan geliştirilmiştir. Antiretroviral tedavi (ART) ile HIV'e bağlı morbidite ve mortalite azalmış, HIV/AIDS hastalarının yaşam kaliteleri artmıştır [1-4]. Bununla beraber ART yan etki profili, tedaviye uyum problemleri, ilaç etkileşimleri ve direnç sorunu ile oldukça karmaşıktır. Tedaviye bağlı gelişen yan etkiler tedaviye uyumu bozmakta, bu da virolojik yanıtı ve direnç gelişimini beraberinde getirmektedir. ART'ye bağlı gelişen yan etkiler nedeniyle hastaların %20-25'i tedaviyi sonlandırmaktadır [5,6]. Son yıllarda yeni ajanların kullanıma girmesiyle bu oran azalmıştır [7].

Bu çalışmada, polikliniğimizde takip edilen tedavi altındaki HIV/AIDS hastalarında ART'ye bağlı gelişen yan etkiler, sıklığı, nedenleri ve sonuçlarını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2006 - Aralık 2011 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi HIV/AIDS Polikliniğine 260 yeni tanılı HIV/AIDS olgusu başvurmuştur. Bu retrospektif çalışmada antiretroviral tedavi almakta olan 171 olgu değerlendirilmiştir.

Olgulara uluslararası rehberler ışığında, ülke koşulları ve hastaya ait faktörler de göz önünde bulundurularak farklı antiretroviral tedavi rejimleri başlanmıştır. Olguların tamamında başlanılan ART, iki farklı nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) ile birlikte nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) veya proteaz inhibitörü (PI) içermektedir. Tedavide kullanılan NRTI ajanlar Tenofovir/Emtrisitabin (TDF/FTC) veya Zidovudin /Lamivudin (ZDV/3TC), NNRTI ajan Efavirenz ve PI ajan da Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV).

Tedavi alan olgular ilk olarak tedavinin birinci ayında daha sonra 3-6 ay aralıklarla yapılan poliklinik kontrollerinde yan etkiler yönünden sorgulanmış ve hastalardan gerekli tetkikler istenerek takip dosyalarına kaydedilmiştir.

ART altındaki olgularda gelişen yan etkilerin sıklığı, nedenleri ve sonuçları takip dosyalarının retrospektif incelemesi ile elde edilmiştir.

Bulgular

Polikliniğimizden takipli 260 HIV/AIDS hastasının 171'i (%65.7) ART kullanmakta idi. ART altındaki olguların 123'ünde (%72) tedaviye bağlı yan etkiler gözlemlendi. ART'ye bağlı gelişen yan etkiler ve sıklıkları tablo 1'de gösterilmiştir.

En sık görülen yan etkiler nöropsikiyatrik etkiler (%30.4), hiperlipidemi (%16.9) ve ishal (%9.3) idi. Olguların kullandığı ART rejimleri ve onlara bağlı gelişen yan etkilerin oranları tablo 2'de gösterilmiştir.

Efavirenz kullanan 113 hastanın 52'sinde (%46) nöropsikiyatrik yan etkiler gelişti. Ancak hastaların tamamında semptomlar 4 hafta içinde geriledi. Bu hastaların hiçbirinde tedavi uyumsuzluğu olmadı ve tedavi değişikliğine gerek duyulmadı.

TDF/FTC ve efavirenz tedavisi kullanan bir hastada avasküler nekroz gelişti. Bulgular semptomatik tedavi ile üç hafta içinde geriledi.

LPV/RTV alan 58 olgunun 16'sında (%27) tedavinin ilk haftasında başlayan ishal, 12'sinde (%75) birkaç hafta içinde azalarak kayboldu ve yalnızca 4 hasta tedavisini değiştirmek zorunda kaldı. LPV/RTV ile hastaların yarısında hiperlipidemi gelişti ve bunların 22'sinde (%80) hipertrigliseridemi mevcut idi. Hastaların tamamına yaşam biçimi değişikliği ve diyet önerildi. 5 hastada trigliserid seviyesi 500 mg/dl'nin üzerine yükseldiği için fibrat tedavisi başlandı. Diyet ve antihiperlipidemiklerle yanıt alınamayan 2 hastada tedavi efavirenz ile değiştirildi.

ART'ye bağlı yan etki gelişen tüm hastaların yalnızca 13 'ünün (%7.6) tedavisi değiştirildi. Gelişen yan etkilere bağlı tedavi değişikliklerinin oranı ve hastalara ait risk faktörleri de tablo 3'te gösterilmiştir.

Tartışma

Çalışmamızda antiretroviral tedavi alan olgularda yan etki prevalansı sık olup %65.7'dir. Bu oran daha önce yapılmış çalışmalarda %11-76 arasında saptanmıştır [8-11]. Hastaya ve bölgeye ait faktörler, değişik tedavi rejimleri ve her birine bağlı gelişebilecek farklı yan etkiler nedeniyle çalışmalarını birbiri ile karşılaştırmak güçtür.

Yapılan çalışmalar ART'ye bağlı en sık gelişen yan etkilerin gastrointestinal sistem (GIS) ilişkili yan etkiler olduğunu göstermektedir [12]. Çalışmamızda GIS ilişkili yan etkiler %16 olup 3. sıklıkta yer almaktadır. GIS ilişkili yan etkiler gelişen olguların tamamı LPV/RTV temelli bir tedavi rejimi kullanmakta idi. Literatürde LPV/RTV ile %15-25 [12,13] arasında GIS ilişkili yan etkiler bildirilmiş olup çalışmamızda bu oran %27 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışmada ART'ye bağlı gelişen en sık yan etki nöropsikiyatrik etkiler olup %30.4 oranındadır. Bu yüksek oran olguların yarısından fazlasının Efavirenz temelli bir tedavi rejimi kullanması ile ilişkilendirilebilir. Efavirenz tedavisi alan hastaların yarısına yakınında nöropsikiyatrik etkiler gözlenmektedir [14,15]. Çalışmamızda da bu oran %46 olup diğer çalışmalarıyla benzerdir.

Çalışmamızda ART'ye bağlı ikinci sıklıkta oluşan yan etki ilaca bağlı metabolik etkiler idi. Diğer proteaz inhibitörleri gibi LPV/RTV ile de yüksek oranda hiperlipidemi ve lipodistrofi gelişebilmektedir [13]. Hipertrigliseridemi (trigliserid>750 mg/dL) ve hiperkolesterolemi (total kolesterol >300 mg/dL) LPV/RTV kullananlarda en sık gelişen laboratuvar anormallikleri olup tedavinin sonlandırılması ile sonuçlanabilmektedir. Bongiovanni ve arkadaşlarının [16] çalışmasında LPV/RTV tedavisi alan hastaların %6.5'unda hiperlipidemi nedeniyle tedavi değiştirilmiştir. LPV/RTV tedavisi altındaki olgularımızın ise yarısında hiperlipidemi gelişmiş olup yalnızca %3.4'ünde tedavi değiştirilmiştir.

İlaca bağlı döküntü olgularımızın %5.2'sinde saptanmış olup sık değildir. Döküntü gelişen olguların %70'i efavirenz temelli rejim almakta idi. Efavirenz tedavisine bağlı deri döküntüsü sık olup tedavinin kesilmesine yol açabilecek kadar ciddi reaksiyonlara hastaların %2'sinde rastlanabilmektedir [17]. Deri döküntüsü gelişen olgularımızın hiçbirisinde bu nedenle tedavi sonlandırılmamıştır.

Tenofovir tedavisi ile renal fonksiyonda azalma ve proksimal tubul disfonksiyonu ilişkili bulunmuştur [18]. Akut böbrek yetmezliği, nefrojenik diyabetes insipidus, Fanconi sendromu ve nadiren hipofosfatemik osteomalazi gelişen vakalar bildirilmiştir [19,20]. Tenofovir temelli ART kullanan, ileri yaşta ve renal hastalık

öyküsü olan iki olguda nefrotoksisite gelişti ve tedavi değiştirildi.

Hepatotoksisite tüm ARV ajanlar ile oluşabilmektedir [21,22]. Efavirenz tedavisi ile hepatotoksisite gelişme oranı %1.1-8 arasında değişmektedir [23-25]. Konik hepatit varlığı, hepatotoksik ajanlar, ileri yaş, yüksek BMI, kadın cinsiyet, alkolizm, renal disfonksiyon ve PI tedavisi ciddi hepatotoksisite için risk faktörleridir [26]. Efavirenz temelli bir ART kullanan ve HBs Ag pozitifliği olan bir olgumuzda tedavinin birinci ayında akut hepatit gelişti. Efavirenz tedavisinin değiştirilmesi ile klinik ve laboratuvar bulguları hızla düzeldi.

Avasküler nekroz sıklıkla PI ile ilişkili olup, alkolizm, hiperlipidemi, steroid tedavisi, hiperkoagülopati, travma, sigara kullanımı ve kronik pankreatit risk faktörleridir [27]. Çalışmamızda bir olguda avasküler nekroz gelişti. Hasta proteaz inhibitörü içeren bir tedavi rejimi kullanmamakta olup hiperlipidemi ve sigara kullanımı gibi diğer risk faktörleri de mevcuttu. Risk faktörlerinin azaltılması ve semptomatik tedavi ile klinik geriledi ve tedavi değişikliğine gerek duyulmadı.

Sonuç olarak; ART'ye bağlı birçok yan etki gelişebilmekte bu da tedaviye uyumu bozarak tedavi başarısızlığı ve ilaç direnci gelişimini beraberinde getirebilmektedir. Bu nedenle yan etki yönetimi gerek tedavi öncesi risk faktörlerinin belirlenmesi ve hastanın gelişebilecek yan etkiler konusunda bilgilendirilmesi, gerekse tedavi sonrası yan etkilerin yakın takibi ve tedavisini kapsayacak şekilde olmalıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkilerinin olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

1. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med.* 1997;337:725-733
2. Montaner JS, DeMasi R, Hill AM. The effects of lamivudine treatment on HIV-1 disease progression are highly correlated with plasma HIV-1 RNA and CD4 cell count. *AIDS* 1998;12:23-28
3. Egger M, Hirschel B, Francioli P, et al Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. *BMJ* 1997;315:1194-1199

4. Shah RM, Bulgiba A, Lee CKC, Haniff J, Ali MM. Highly active antiretroviral therapy reduces mortality and morbidity in patients with AIDS in Sungai Buloh Hospital. *J Exp Clin Med* 2012;4:239-244
5. Carr A, Amin J. Efficacy and tolerability of initial antiretroviral therapy: a systematic review. *AIDS* 2009;23:343-353.
6. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med* 2010;11:104-113
7. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* 2008; 22:395-402.
8. Laurent, C, Kouanfack, C, Koulla-Shiro, S, et al. Effectiveness and safety of a generic fixed-dose combination of nevirapine, stavudine, and lamivudine in HIV-1-infected adults in Cameroon: open-label multicentre trial. *Lancet* 2004;364: 29-34.
9. Pádua CA, César CC, Bonolo P.F, Acúrcio FA, Guimarães M.D. High incidence of adverse reactions to initial antiretroviral therapy in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 495-505.
10. Wester CW, Kim S, Bussmann H., et al. Initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1C-infected adults in a public sector treatment program in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 336-343.
11. Forna F, Liechty CA, Solberg P, et al. Clinical toxicity of highly active antiretroviral therapy in a home-based AIDS care program in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;4:456-462.
12. Wegzyn CM, Fredrick LM, Stubbs RO, Woodward WC, Norton M. Diarrhea associated with Lopinavir/Ritonavir-based therapy: Results of a meta-analysis of 1469 HIV-1-infected participants. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2012;11:252-259.
13. Chandwani A, Shuter J. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4:1023-1033.
14. Hawkins T, Geist C, Young B, et al. Comparison of neuropsychiatric side effects in an observational cohort of efavirenz- and protease inhibitor-treated patients. *HIV Clin Trials* 2005;6:187-196.
15. Lochet P, Peyrière H, Lotthé A, Mauboussin JM, Delmas B, Reynes J. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med* 2003;4:62-66.
16. Bongiovanni M, Cicconi P, Landonio S, et al. Predictive factors of lopinavir/ritonavir discontinuation for drug-related toxicity: results from a cohort of 416 multi-experienced HIV infected individuals. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:396-406.
17. European Medicines Agency. EPARs for Authorised Medicinal Products for Human Use: Sustiva SmPC. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/sustiva/sustiva.htm>. (13 August 2009, date last accessed)
18. Horberg M, Tang B, Towner W, et al. Impact of tenofovir on renal function in HIV infected, antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:62-69.
19. Rachlis A, Clotet B, Baxter J, et al. Safety, tolerability and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced, hepatitis B od C co-infected patients in POWER1 and 3. *HIV Clin Trials* 2007;4:213-220.
20. Saumoy M, Vidal F, Peraire J, et al. Proximal tubular kidney damage and tenofovir: a role for mitochondrial toxicity? *AIDS* 2004;18:1741-1742.
21. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2001; 356:1423-1430.
22. Núñez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug Saf* 2005;28:53-66.
23. Pulido F, Torralba M. NNRTI hepatotoxicity: efavirenz versus nevirapine. *J HIV Ther* 2002;7:3-16.
24. Bruck S, Witte S, Brust J, et al. Hepatotoxicity in patients prescribed efavirenz or nevirapine. *Eur J Med Res* 2008;13:343-348.
25. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005;191:825-829.
26. O'Grady J, Dieterich D, Joshi D, et al. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet* 2011;377:1198-1209.
27. Mondy K, Tebas P. Emerging bone problems in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2003;36:101-105.