

# HIV, antiretroviraaliset lääkkeet ja luusto

Matti Ristola

HIV-koulutus, Biomedicum

4.2.2010

# HIV ja luusto

- Osteopenia ja osteoporoosi
- D-vitamiini
- Aseptinen luunekroosi

# Osteoporoosille altistavia tekijöitä

- Vähäinen liikunta, pitkittynyt immobilisaatio
- Runsas tupakointi
- Vähäinen kalsiumin saanti
- Postmenopausaalinen nainen
- Pitkittynyt amenorrea, varhainen menopaussi
- Laihuus (BMI <20)
- Osteoporoosia suvussa
- Primaarinen hyperparatyreoosi
- D-vitamiinin puutos
- Elinsiirtopotilaat
- Munuaisten krooninen vajaatoiminta
- Hypertyreoosi
- Cushingin oireyhtymä
- Krooninen maksasairaus
- Nivelreuma
- Lääkkeet: glukokortikoidit, fenytoiini, karbamatsepiini, suuriannoksinen tyroksiini, hepariini

Välimäki 2000

# Antiretroviral therapy and prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review

*Brown TT, Qaqish RB: AIDS 2006:2165-74*

- MEDLINE ja EMBASE marraskuu 2005 asti
- Hakusanat: “HIV”, “bone”, “osteoporosis” ja “bone density”
- Analysoitavien tutkimusten valinta:
  - Cross-sectional, kontrolliryhmä, aikuisia, julkaistu englanniksi
  - Luuntiheys tutkittu DEXA:lla
  - Käytetty WHO:n osteopenia- ja -poroosikriteereitä
    - Osteopenia (T-score -1 - -2,5), osteoporoosi (T-score  $\leq$  -2,5)
  - Tutkitut alueet: lanneranka, lantio, femurin kaula tai koko vartalo
  - Tarvittaessa tutkijoita pyydettiin ilmoittamaan osteopenian ja -poroosin esiintyvyys, jos vain luuntiheys oli raportoitu alkuperäisessä artikkelissa

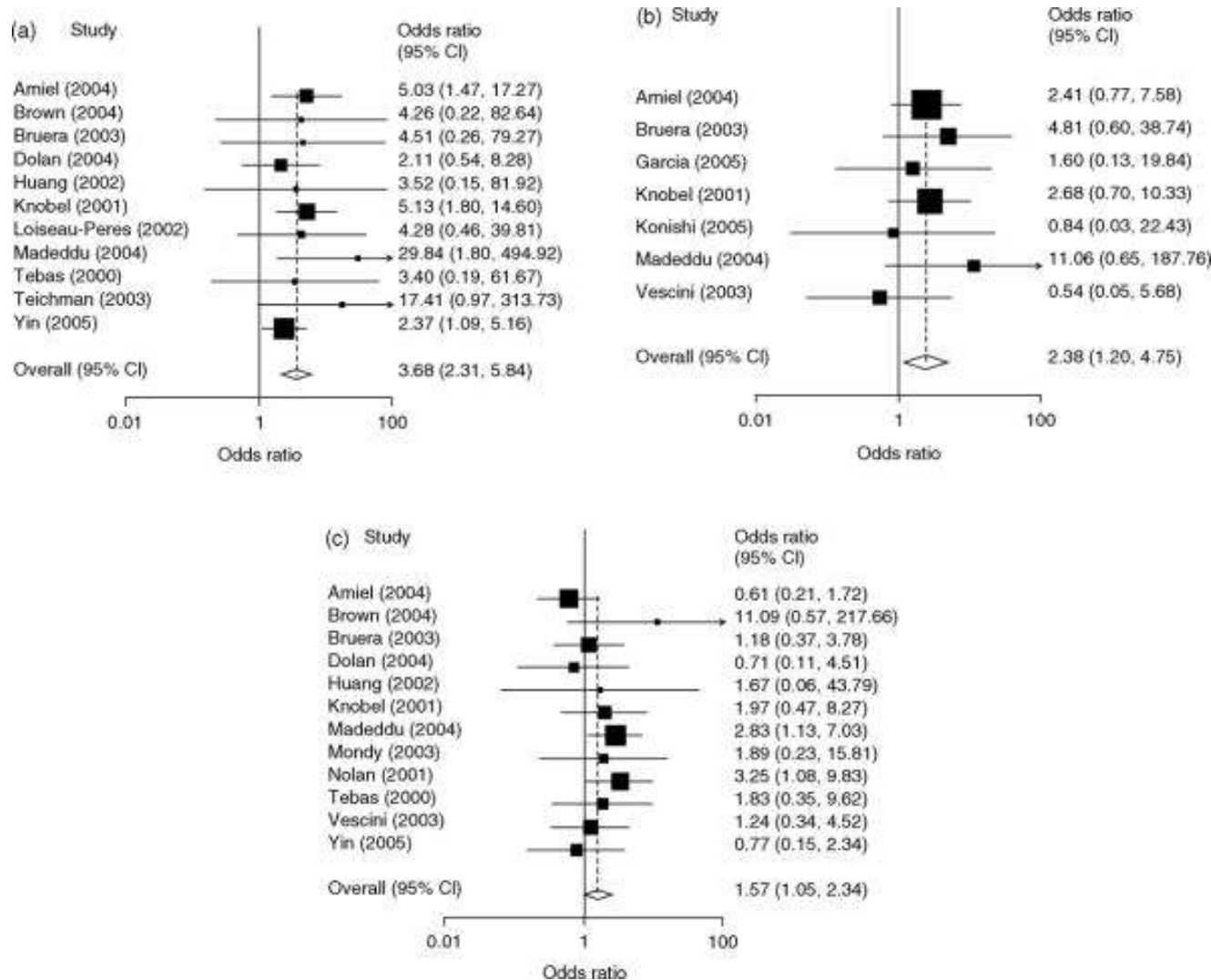
# Antiretroviral therapy and prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review

*Brown TT, Qaqish RB: AIDS 2006:2165-74*

- 340 hakulöydöstä
- 303 ei täyttänyt valintakriteereitä
- 37 artikkelia tarkempaan tarkasteluun
- 17 hylättiin
  - Viidestä puuttui vertailuryhmä
  - 11 artikkelia: tulosten raportointi ei ollut relevanttia
  - 1 kaksoisjulkaisu
- Analyysit:
  - ✓ HIV + vs. HIV –
  - ✓ HIV-lääkitys vs. ei HIV-lääkitystä
  - ✓ Lääkityksessä PI vs. ei PI:tä

# Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review.

Brown T; Qaqish, R. *AIDS*. 20:2165-2174, 2006



Odds of osteoporosis (T-score CI, Confidence interval).

# Jatkuvan vs. jaksottaisen HIV-lääkityksen vaikutus luuntiheyteen

*Grund B ym. AIDS 2009;23:1519-29*

- SMART-tutkimuksen lisätutkimus
- Randomisoitu, kontrolloitu
- 98 jatkuva lääkitys, 116 jaksottainen lääkitys
- Seuranta ad 4 vuotta
- Luuntiheyden määrittäminen DEXA:lla ja CT:lla

# Jatkuvan vs. jaksottaisen HIV-lääkityksen vaikutus luuntiheyteen

*Grund B ym. AIDS 2009;23:1519-29*

- Jatkuvaan HIV-lääkitykseen liittyi luuntiheyden lasku
- Luuntiheyden laskun ei voitu osoittaa liittyvään tiettyyn lääkkeeseen
- Päätutkimuksessa vakavia luunmurtumia oli enemmän jatkuvaa lääkitystä saaneilla (10/2753) kuin jaksottaista lääkitystä saaneilla (2/2720): HR 4.9, CI 1.1- 22.5, p=0.04



# HIV-lääkeyhdistelmien vaikutus luuntiheyteen

*Duvier C ym. AIDS 2009;23:817-24*

- ANRS 121 Hippocampe 2003 ->
- NRTI+PI vs. NRTI+NNRTI vs. NNRTI+PI 48 vkoa
- 19 NRTI (17 AZT+3TC) + PI (10 IDV/r, 9LPV/r)
- 16 NRTI (13 AZT+3TC) + NNRTI (10 EFV)
- 36 PI (27 LPV/r) + NNRTI (20 EFV)
- “Vakioitu” (=lanneranka+lonkka) luustontiheys DEXA:lla

# HIV-lääkeyhdistelmien vaikutus luuntiheyteen

*Duvier C ym. AIDS 2009;23:817-24*

## Luuntiheyden lasku

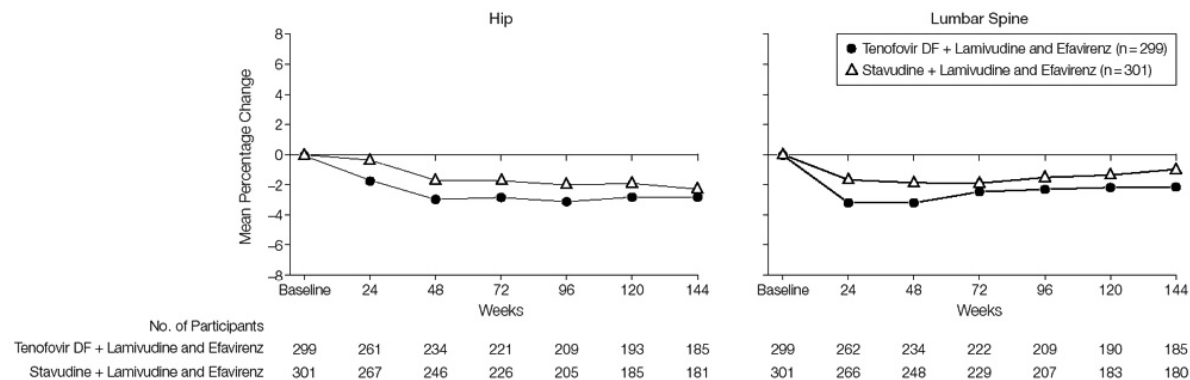
- PI+NRTI
  - Lanneranka -5,81%
  - Lonkka -3.68%
- NNRTI+NRTI
  - Lanneranka -1.48%
  - Lonkka -2.73%
- PI+NNRTI
  - Lanneranka -4.44%
  - Lonkka -2.35%

## Muita prospektiivisia tutkimuksia:

- Brown TT ym. JAIDS 2009
  - LPV/r +/- AZT+3TC:lla suurempi luuntiheyden lasku kuin EFV + AZT+3TC:lla
- van Vonderen M ym. AIDS 2009
  - LPV/r +/- AZT+3TC:lla suurempi luuntiheyden lasku kuin NVP + LPV/r:lla

# Nukleosidijohdosten vaikutus luuntiheyteen (randomoidut, kontrolloidut tutkimukset)

- 903-tutkimus: Tenofoviiri vs. stavudiini



*Gallant JE ym. JAMA 2004;292:191-201*

- MITOX-tutkimus (n=89): AZT/d4T jatkuu vs. vaihto abakaviiriin
  - 104 viikon seurannassa AZT/d4T –ryhmän luuntiheys laski -0.019 -> -0.003 (p=0.008), abakaviiri-ryhmässä ei merkittävää muutosta

# D-vitamiini ja HIV-infektio

- Useita tutkimuksia, joissa HIV+ -potilailla todettu matalia D-vitamiini-pitoisuuksi
- HIV-infektion vaikutus D-vitamiinin aktivoitumiseen?
- PTH?

# Cholecalciferol has dose-related effects in HIV infection

van den Bout-van den Beukel CJP ym. HIV Med  
2008; 9:771-9

- 20 HIV+ ja D-vitamiinipuutos
- Kolekalsiferolia 2000 ky 14 d, sitten 1000 ky/d
- 24 viikkoa: 25(OH)D3 ja 1,25(OH)2D3 nousivat
- 48 viikkoa: vain 25(OH)D3 –tasot koholla

# HIV-infektoituneiden murtumariski

- Triant VA ym. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3499-3504
- yhdysvaltalainen rekisteritutkimus
- Vähintään yksi terveydenhuollon kontakti 1996-2008
- 8525 HIV +, 2208792 HIV –
- Parametrit: HIV status, sukupuoli, ikä, rotu, murtuman sijainti

# HIV-infektoituneiden murtumariski

- Triant VA ym. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3499-3504
- Murtumariski HIV+ 2.87 % vs. HIV – 1.77 % seuranta-aikana (11,5 vuotta)  $p < 0.0001$
- HIV+ naisilla riski liittyi nikama- ja rannemurtumiin
- HIV+ miehillä lisääntynyt riski nikama-, lonkka- ja rannemurtumiin

# Avaskulaarinen luunekroosi

- Tavallisimmin Caput femori
  - Usein bilateraalinen
  - Voi esiintyä myös polvessa tai olkapäässä
- Altistavia tekijöitä (Yombi ym. 2009)
  - Traumat
  - Kortisonihoito
  - Alkoholi
  - Kollagenoosit
  - Sädehoito ja kemoterapia
  - Sukeltaminen



# Avaskulaarinen luunekroosi

- Tavallisimmin Caput femori
  - Usein bilateraalin
  - Voi esiintyä myös polvessa tai olkapäässä
- Altistavia tekijöitä (Yombi ym. 2009)
  - Traumat
  - Kortisonihoito
  - Alkoholi
  - Kollagenoosit
  - Sädehoito ja kemoterapia
  - Sukeltaminen

# HIV ja avaskulaarinen luunekroosi

- Esiintyvyys HIV-potilailla
  - 4,4 % USA (Miller KD ym. 2001)
  - 0,7 % Belgia (Yombi JC ym. 2009)
- Insidenssi HIV-potilailla
  - 0,6 / 1000 potilasvuotta (Swiss Cohort Study, 2004)
  - 0,45 / 1000 potilasvuotta (Ranska, 2006)
  - 0,40 / 1000 potilasvuotta (Espanja, 2006)

# HIV-potilaiden riskitekijät avaskulaariselle luunekroosille

	Sveitsi	Ranska*
Matala CD4 nadir	+	+
Korkea HI- viremia	(+)	?
Aikaisempi AIDS-dg	++	+
Pyrimetaanihoito	+	ND
Kortisonihoito	-	+
HAART	(-)	+
Alkoholi	ND	+
Tupakka	-	ND

Sveitsiläisessä tutkimuksessa riskiarvio perustui nested – tapausverrokki –analyysiin

\*Ranskalaisessa tutkimuksessa on raportoitu esiintyvyyttä ilman verrokkeja