

HIV ve Nörokognitif Bozukluklar

Dr Özlem Altuntaş Aydın
SBÜ Bakırköy Dr Sadi Konuk SUAM



Nörokognitif (nörobilişsel) bozukluk = zihnın davranışlarındaki bozukluk

Beyin yapısında veya fonksiyonlarında oluşan bozukluklar

Hafıza, problem çözme, algılama nörobilişsel kabiliyetlerdir

1980'lerin ortası
(AIDS Demans Kompleksi)

Ağır bilişsel bozukluk
Duygulanım
Hareket bozuklukları

= HIV'in beyine etkisi + Fırsatçı enfeksiyonlar

1991 – Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) ve
Amerikan Psikiyatri Birliđi
(HIV'e bağlı demans – HAD)

Davranışsal

(motivasyonda azalma, duygulanımda dalgalanma)

Motor bozukluklar

(hareketlerin yavaşlaması, yürüyüş anomalileri, koordinasyonda bozukluk, reflekslerde artış)

Karma

Şiddetine göre → hafif, orta, ağır

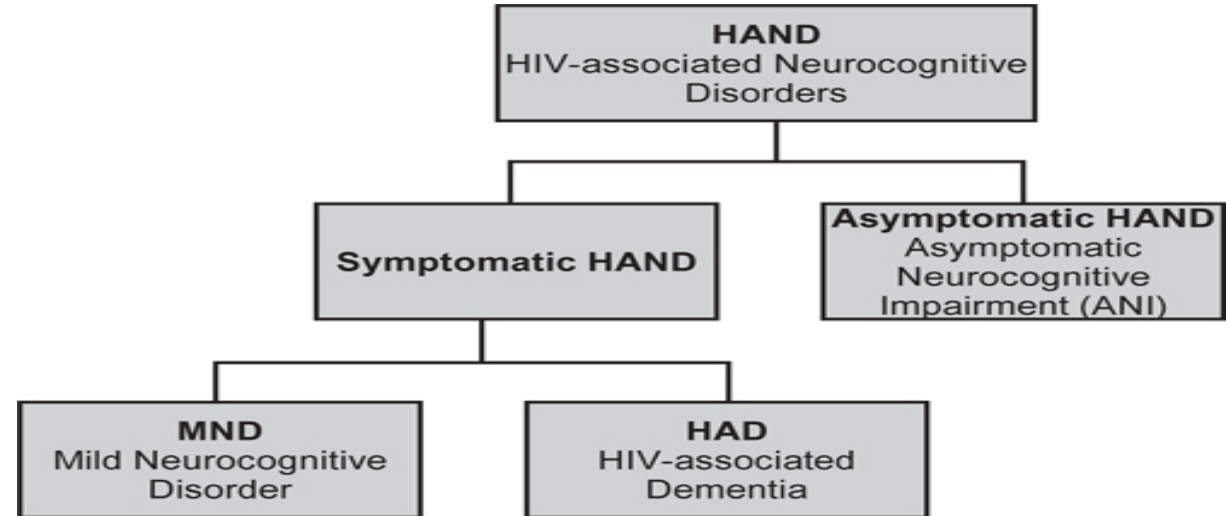
2007 US National Institutes of Health

Frascati kriterleri

HIV'e bağlı nörobilişsel bozukluklar (HAND)

Nörofizyolojik test performansındaki yetersizlik (bilişsel kayıp) ve günlük yaşam faaliyetlerinin etkilenme derecesine göre

- Asymptomatic Neurocognitive Impairment (ANI)
- Mild Neurocognitive Disorder (MND)
- HIV Associated Dementia (HAD)

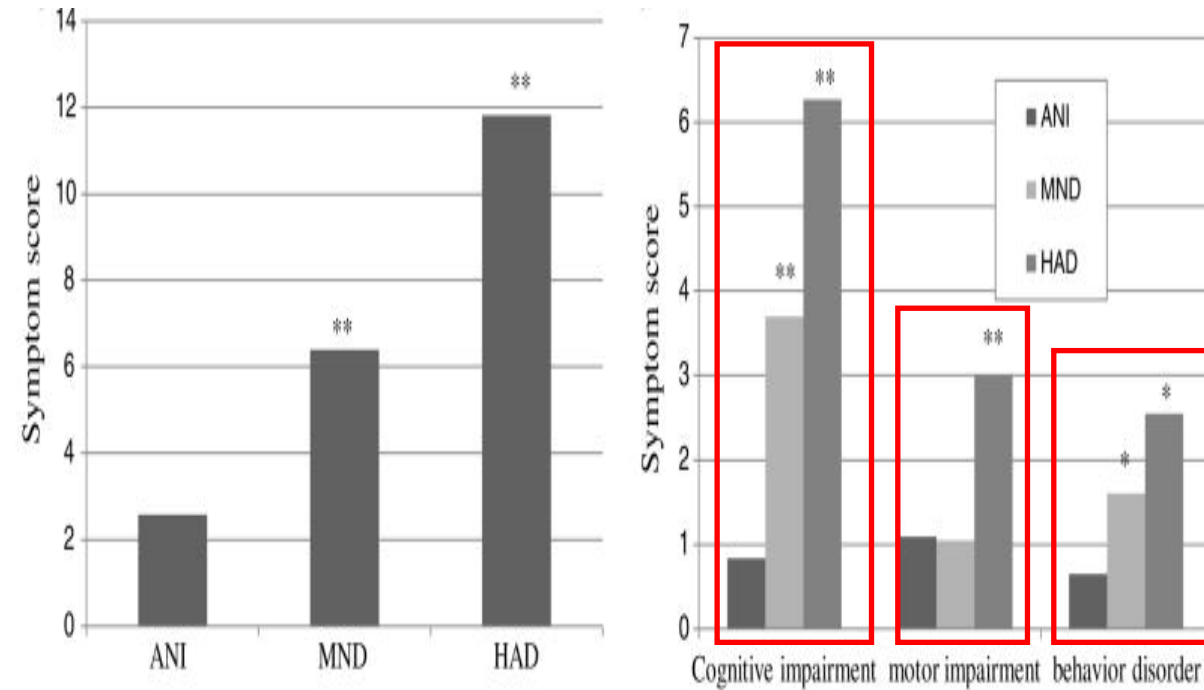


	≥2 kognitif alanla ilgili becerilerin bozulması	Günlük yaşam etkinliklerinde değişiklik	Önceden mevcut bir durum olmaması
Asymptomatic Neurocognitive Impairment (ANI)	≥1 SD*	yok	evet
Mild Neurocognitive Disorder (MND)	≥1 SD*	hafif	evet
HIV-Associated Dementia (HAD)	≥2 SD*	belirgin	evet

Farklı kültürlerde benzer şekilde tanı

- Dikkat/konsantrasyon
- Bilgi işleme hızı
- Konuşma/dil
- Soyutlama
- Bellek
- Karmaşık algısal motor beceriler
- Basit motor beceriler
- Duygusal algı becerileri

* Kişinin demografik özelliklerine göre belirlenmiş normal değerlerden düşük saptanan performansın SD'ı



The symptomatic feature of HIV-associated neurocognitive disorders in these patients. **a** The total symptom score of HAND group was higher than that of non- HAND group (6.04 vs. 2.52). **b** The symptom score of cognitive impairment was very higher in HAND group (3.19 vs. 0.65), followed by that of behavior disorder (1.60 vs. 0.39). But the symptom score of motor impairment was not different between two groups (1.50 vs. 1.06). **c** The total symptom scores were different among ANI and MND and HAD (2.58 vs. 6.40 vs. 11.82). **d** Cognitive impairment scores increased as the disease development (0.83 vs. 3.70 vs. 6.27). Similarly, behavior disorder scores also increased as the disease development (0.65 vs. 1.65 vs. 2.55). Although the symptom score of motor impairment was higher in HAD compared with that in ANI and MND (3.0 vs. 1.09 and 1.05), no difference of that was found between ANI and MND. *Statistically significant at $p < 0.05$; **statistically significant at $p < 0.01$

HAND'in sonuçları



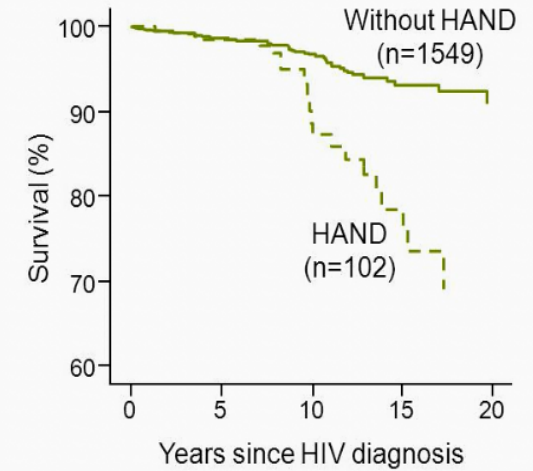
ANI'nin hayattaki önemi şüpheli

MND

- Günlük yaşamda güçlük (araba kullanma, para ve zaman kullanımı vb)
- İlaç uyumunda bozulma
- Dejeneratif gidişin hızlanması
- Nörokognitif hastalığın ilerlemesi ??

- Yaşam süresinde azalma
- Kendine bakım ve yaşam kalitesinde azalma
- İş performansında bozulma, yüksek işsizlik oranı
- İlaç uyumunda bozukluk
- Araba kullanmada bozukluk, artmış kaza riski
- Kişisel, ekonomik ve sosyal yaşama yük

HAND predicts an increased risk of death



Changes in the Incidence and Predictors of Human Immunodeficiency Virus–Associated Dementia in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy

Krishnan Bhaskaran, MSc,¹ Cristina Mussini, MD,² Andrea Antinori, MD,³ Ann Sarah Walker, PhD,¹

1997 öncesi 6.49/1000 person-yrs
2003-2006 0.66/1000 person-yrs

Objective: Though the incidence of HIV-associated dementia (HIV-D) has declined in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART), the impact of HAART on the incidence of HIV-D and factors associated with it remain unclear. We analyzed factors associated with the effect of duration of infection was analyzed. **Methods:** Using a population control cohort, we analyzed factors associated with the effect of duration of infection was analyzed. **Results:** 222 of 222 HIV-infected patients with a CD4 count ≥ 350 cells/mm³, compared with 39.03 (22.96–60.10) for the population control cohort. The risk of HIV-D was higher than that of the population control cohort (relative risk = 1.5, 95% CI = 1.1–2.1), independently of duration of infection since seroconversion. **Interpretation:** HIV-D remains a significant risk factor for HIV-D risk, even in the era of HAART, particularly in patients with intermediate (200–349 cells/mm³) CD4 counts, previous acquired immune deficiency syndrome diagnosis, longer HIV infection

ve variable penetration into the brain (HIV-D), and factors associated with it remain unclear. We analyzed factors associated with the effect of duration of infection was analyzed. **Methods:** Using a population control cohort, we analyzed factors associated with the effect of duration of infection was analyzed. **Results:** 222 of 222 HIV-infected patients with a CD4 count ≥ 350 cells/mm³, compared with 39.03 (22.96–60.10) for the population control cohort. The risk of HIV-D was higher than that of the population control cohort (relative risk = 1.5, 95% CI = 1.1–2.1), independently of duration of infection since seroconversion. **Interpretation:** HIV-D remains a significant risk factor for HIV-D risk, even in the era of HAART, particularly in patients with intermediate (200–349 cells/mm³) CD4 counts, previous acquired immune deficiency syndrome diagnosis, longer HIV infection

MAJOR ARTICLE (HIV/AIDS)

Incidence and Impact on Mortality of Severe Neurocognitive Disorders in Persons With and Without HIV Infection: A Danish Nationwide Cohort Study

François-Xavier Lescure,¹ Gilles Pialoux,⁴ Gitte Kron

¹Department of Infectious Diseases, Hvidovre Hospital, Copenhagen; ²Department of Infectious and Tropical Diseases, Hvidovre Hospital, Copenhagen; ³Department of Infectious and Tropical Diseases, Hvidovre Hospital, Copenhagen; ⁴Department of Infectious and Tropical Diseases, Hvidovre Hospital, Copenhagen; ⁵Réseau d'Epidémiologie Clinique

Objective. The risk of severe neurocognitive disorders (SNCDs) in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART) and its impact on mortality of background population.

Methods. The method used was a population control cohort. We calculated incidence rate (IR) and survival (S) of HIV-infected patients and survival matched by age and sex.

Results. We observed 120 cases of SNCDs among 62 328 population control subjects (1.0 case per 1000 person-years (PYR), compared with 0.35 cases/1000 PYR after 2004, corresponding to a low CD4 lymphocyte count and a high CD4 lymphocyte count). The risk of SNCD was higher than that of the population control cohort ($P = .02$).

Conclusion. HIV-infected patients become comparable to the background population in terms of incidence of SNCDs and impact on mortality of HIV-infected patients diagnosed

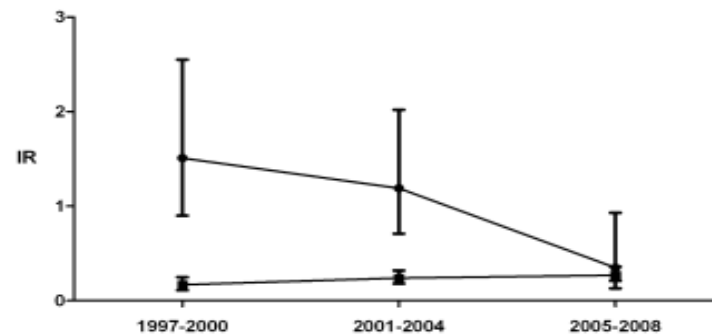


Figure 1. Incidence rates (IR) (per 1,000 PYR, 95% confidence intervals [CI]) for severe neurocognitive disorders in HIV-infected patients (filled circles) and population controls (squares), by period: 1997–2000, 2001–2004, and 2005–2008.

Jan Gerstoft,¹

¹Department of Infectious Diseases, Copenhagen University Hospital, Skejby, Denmark; ²Réseau d'Epidémiologie Clinique

(HIV)–infected patients in order to compare the incidence and impact on mortality of HIV-infected patients with that of the background population.

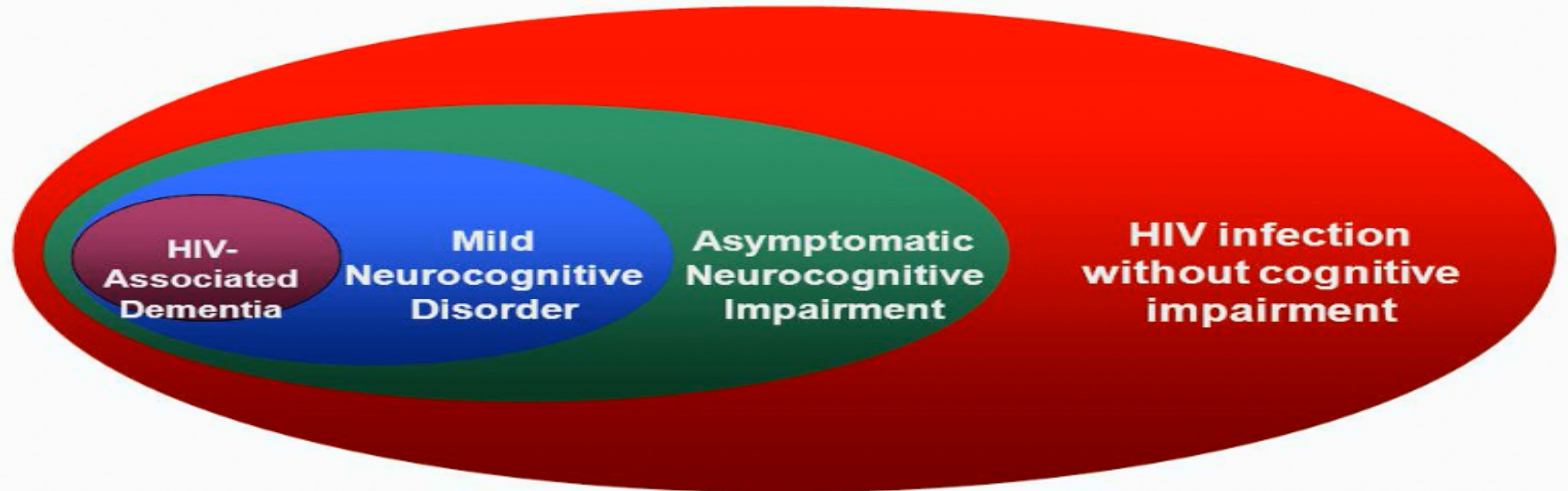
Methods. We used Danish registries. We used the population control cohort

to estimate the incidence of SNCDs among HIV-infected patients and compared it with that of the population control cohort. We observed 120 cases of SNCDs among 62 328 population control subjects but became 0.35 cases/1000 PYR after HAART. The absence of HAART was associated with a higher risk of SNCDs in HIV-infected patients with a low and has, in recent years, become comparable to the background population. The impact of HAART on the mortality of HIV-infected patients remains high among HIV-

low and has, in recent years, become comparable to the background population. The impact of HAART on the mortality of HIV-infected patients remains high among HIV-

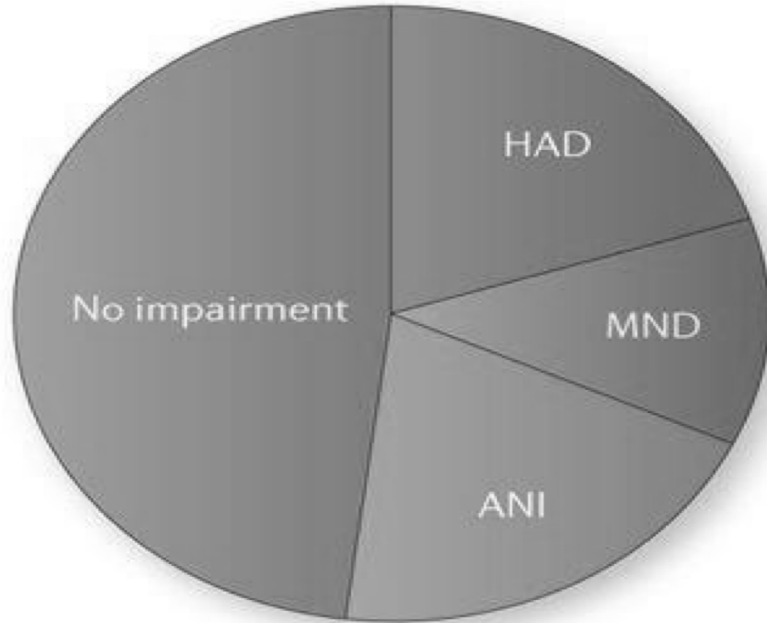
CNS HIV Antiretroviral Therapy Effects Research (CHARTER)

Neuropsychological impairment in the era of cART

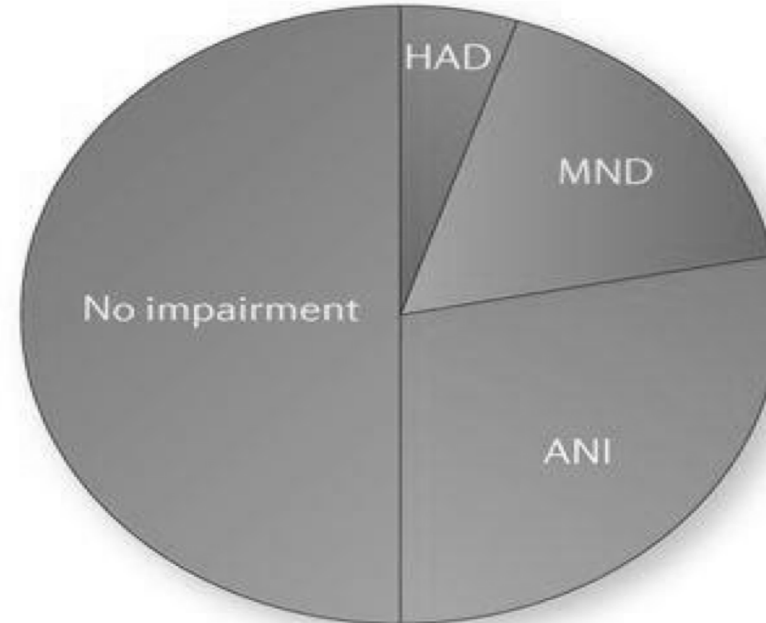


CHARTER Study (n=1,555 HIV-infected adults)
52% had NP impairment: HAD 2%, MND 12%, ANI 33%

Pre-CART era



CART era



Nature Reviews | Neurology

HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors

Robert K. Heaton · Donald R. Franklin ·
Ronald J. Ellis · J. Allen McCutchan ·
Scott L. Letendre · Shannon LeBlanc ·
Stephanie H. Corkran · Nichole A. Duarte ·
David B. Clifford · Steven P. Woods · Ann C. Collier ·
Christina M. Marra · Susan Morgello ·
Monica Rivera Mindt · Michael J. Taylor ·
Thomas D. Marcotte · J. Hampton Atkinson ·
Tanya Wolfson · Benjamin B. Gelman ·
Justin C. McArthur · David M. Simpson ·
Ian Abramson · Anthony Gamst ·
Christine Fennema-Notestine · Terry L. Jernigan ·
Joseph Wong · Igor Grant ·
for the CHARTER and HNRC Groups

Received: 23 August 2010 / Revised: 07 October 2010 / Accepted: 10 October 2010
© The Author(s) 2010. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract Combination antiretroviral therapy (cART) has greatly reduced medical morbidity and mortality associated with HIV infection, but high rates of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) continue to be reported. Because rates of HAND are similar in HIV-infected (HIV+) and uninfected (HIV-) groups have been studied with similar methods in the pre-CART and CART eras, it is unclear whether CART has changed the prevalence and clinical correlates of HAND. We used comparable

Fig. 1 Neurocognitive impairment in the pre-CART and CART eras by serostatus and CDC stage, *** $p=0.001$

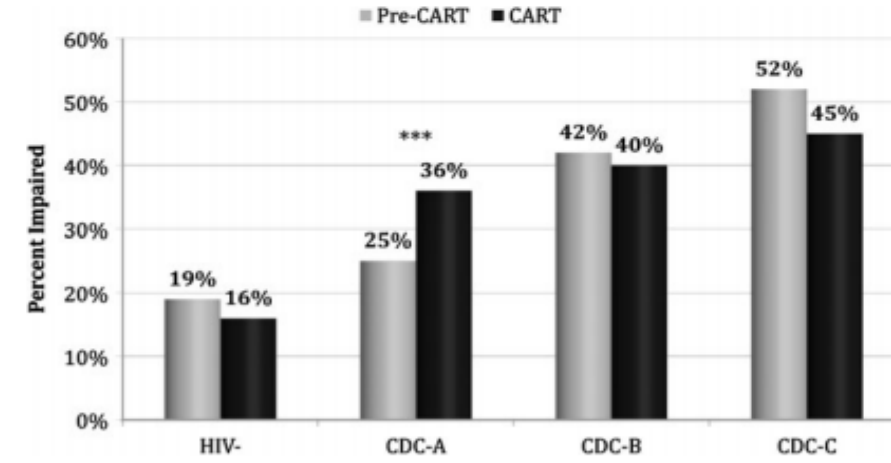
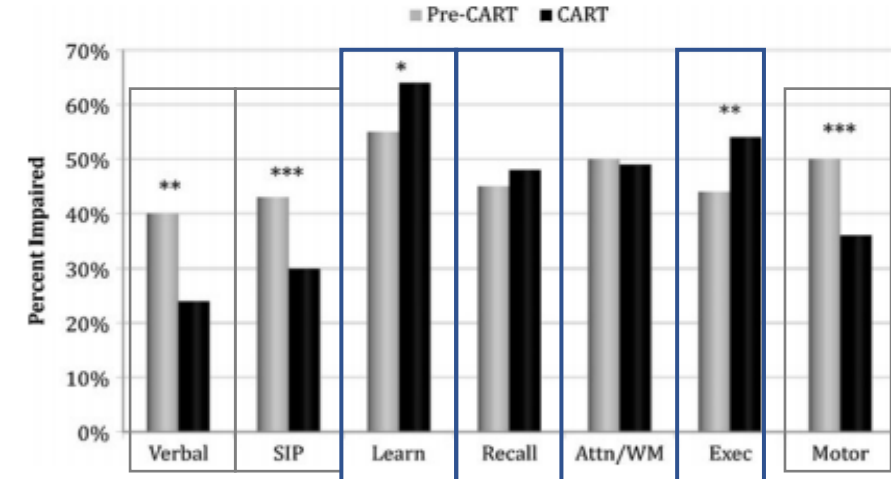


Fig. 2 NP Domain impairment in pre-CART and CART era HIV+ samples with NCI. SIP speed of information processing, Learn learning efficiency, Recall delayed recall, Attn/WM attention/working memory, Exec executive function; * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$



ART öncesi motor beceri, bilişsel hız, sözel akıcılık bozuk

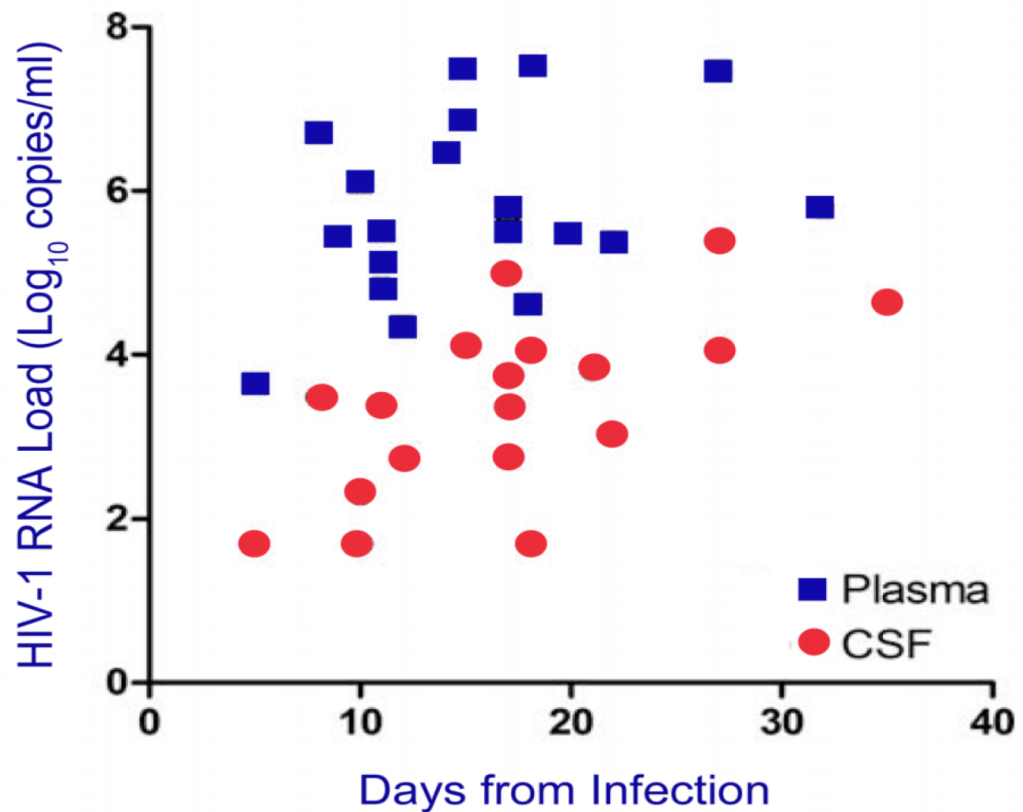
Yakın dönemde

- yürütücü işlevler
- bellek
- öğrenme sorunları ön planda

How nadir CD4 predicted NCI in both eras, the extent of current immunosuppression, estimated viral load, and viral suppression in CSF (on average, 1.5 copies/mL) were related to impairment only pre-CART. Pattern of impairment differed: pre-CART had more impairment in motor function, speed, and verbal fluency, whereas CART era had more impairment in memory (learning) and executive function. Although rates of mild NCI persist at all stages of disease, the consistent association of NCI with CD4 across eras suggests that earlier treatment to reduce immunosuppression may also help prevent HAND. Future clinical trials targeting HAND prevention should evaluate the timing of ART initiation.

Patogeneez

HIV Enters the Central Nervous System Early in Acute Infection

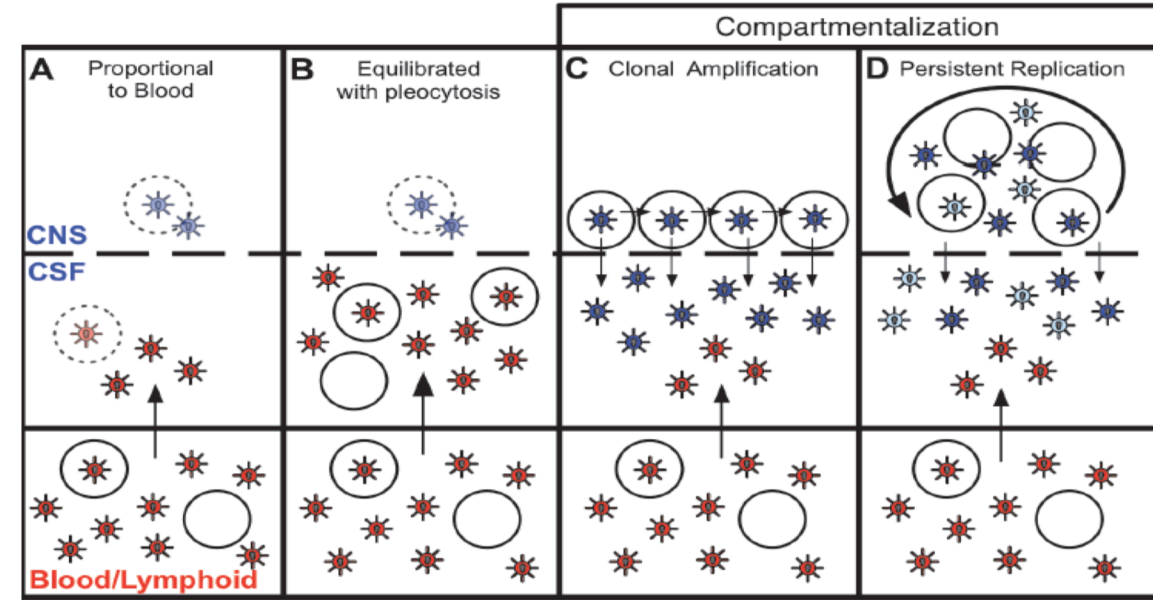


Patogenez

- Enflamasyon ve indirekt nörotoksisite

HIV'in nöronları ve oligodendrositleri enfekte ettiği ile ilgili bulgular yeterli değil

Burada olan hasar indirekt mekanizma ile



- HIV persistansında beyinin rezervuar görevi

HIV enf başlangıç döneminde BOS'daki virüsler kandaki virüslerle identiktir

Zamanla SSS'deki virus evrimleşir, farklılaşır ve ayrı bir kompartman oluşturur

Kanda T-lenfosit tropik virüsün aksine SSS'de makrofaj tropik (M-tropik) virus haline gelir

M-tropik virüslerin SSS'den mi köken aldığı yoksa enfekte monositlerle mi geldiği net değil

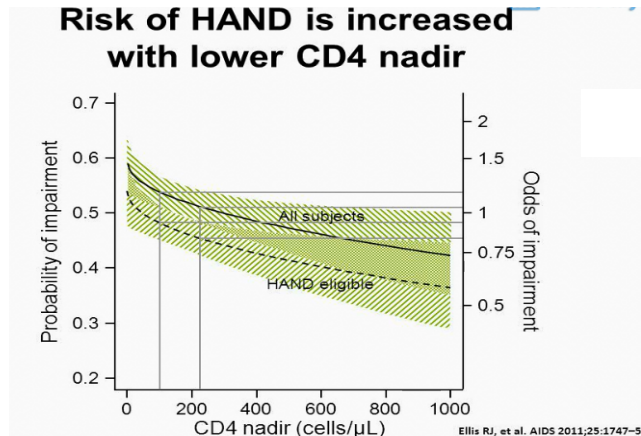
Perivasküler makrofajlar ve tüm bahsedilen hücreler beyin dokusunda kr enfeksiyon oluşturur ve salgılanan toksik sinyaller HIV ilişkili nörokognitif hastalıklara neden olur

- Etkin virolojik supresyona rağmen SSS'de persistan enflamatuvar yanıt

Risk faktörleri

HIV ilişkili durumlar

- Tanıdaki CD4<200/mm³
(CD4 restorasyonuna rağmen)
- HIV enfeksiyonunun süresi
- AIDS tanımlayıcı durum varlığı
- Kısa ART süresi



Komorbiditeler

- Tanı sırasında ileri yaş
- Yaşlanma (50 yaş üstü)
- Anemi
- Vasküler hastalık
- Metabolik anomaliler (insülin direnci vb)
- HCV koenfeksiyonu (nörotoksik etki)
makrofajlarla SSS'ne girer, mikroglia ve astrositleri enfekte eder
- Geçirilmiş toksoplazmoz

Konak genetik özellikleri

- Bazı genlerde polimorfizm (apolipoprotein E4, kemokin reseptör CCR2, monosit kemoatraktan protein-1'i kodlayanlarda)

Klinik

HAND kliniğini ART durumu etkilemektedir

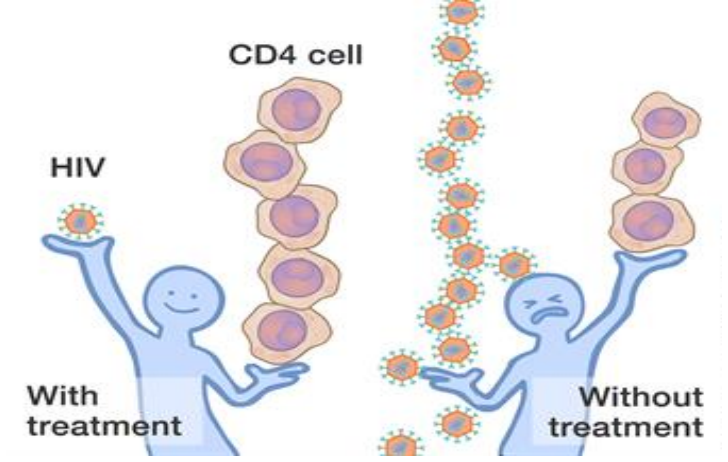
ART öncesi: Daha çok **subkortikal** fonksiyon bozukluğu

- Belirgin motor ve kognitif yavaşlama, sözel akıcılıkta azalma

ART sonrası: Daha çok **kortikal** fonksiyon bozukluğu

- Hafıza, öğrenme, yürütücü fonksiyonlarda bozulma





En ciddi form HAD

- İleri evre HIV ile enfekte, tedavisiz, $CD4 < 200/mm^3$ ve yüksek VL
- Subkortikal ve derin gri madde hasarı ile karakterize

Bozukluklar subakut başlar

Semptomlar inişli, çıkışlı (Alzheimer ve diğer progresif nörolojik hastalıkların aksine)

HAD



- **Kognitif:** Dikkat ve konsantrasyon eksikliği, mental yavaşlama, kelime bulmakta zorlanma, daha önce otomatik yapılan eylemlerin tamamlanması için yoğun çaba gerekir
Kısa dönem bellekte bozukluk, unutkanlık
(işe gitmeyi, yemek hazırlamayı, yürürken-araba kullanırken kaybolabilirler)
- **Davranışsal:** Apati, motivasyon yokluğu, kolay iritasyon, uykusuzluk, kilo kaybı, anksiyete, depresyon, yargılamada bozulma
(depresyonda olduğu gibi ağlama atakları ve üzüntülü olduğunu söyleme yoktur)
- **Motor:** Hareketlerde yavaşlama (testte el-parmak hareketleri), beceriksizlik, düzensiz göz hareketleri, ekstremitelerde düzensizlik, dengesizlik, hiperrefleksi

Hafif nörokognitif defisitler (MND ve ANI)

Dikkat, hatırlama, yürütücü fonksiyonlarda (kompleks problem çözme), bilgiyi işleme hızında azalma

Motor bulgular yaygın değildir

Erken dönemde

- Yürüyüşte bozulma, el koordinasyonunda yavaşlama
- Tremor veya el yazısında bozulma gibi ince el hareketleri sakarlaşma

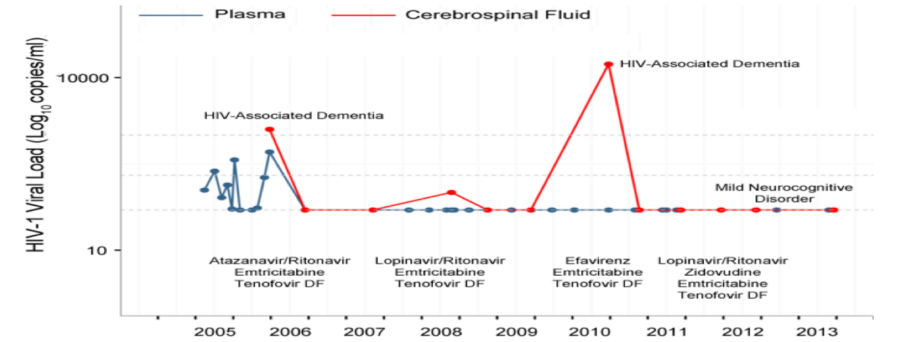


SSS viral kaçak sendromu

ART altındaki olgularda ciddi, yeni başlangıçlı nörolojik defisitlerle (HAD-like) olan tablo

- Plazmada VL negatif iken BOS'da <200 kp/ml
- BOS HIVRNA plazma HIVRNA'dan 1 log daha yüksek
- Çoğunlukla BOS'daki virusta ilaç direnci mevcut
- Klinik heterojen, asemptomatik durumlardan ayrılmalı !
- BOS pleositoz (CD8 pleositozu)
- Viral ensefaliti düşündüren MRI
- Diğer enfeksiyöz patojenler ekarte edilmiş (bakteriyel, fungal, viral)

Persistent CNS HIV on ARV with Plasma Viral Suppression: CSF 'Escape'



Mukerji, et al. Journal of acquired immune deficiency syndromes 75.2 (2017): 246

BOS HIVRNA ve nörokognitif fonksiyonlar arasında açık bir ilişki yok

Makrofaj aktivasyon belirteci olan neopterinde hafif artış ile ilişki mevcut

Tarama testleri

- Yanlış pozitifliklerin önüne geçmek için önerilmektedir
- Nörokognitif defisit belirtmeyen bireylerde tarama testleri ile hafif defisitler tanımlanabilir
- Sadece tanıda değil takipte de önemli

1. Bölüm Başlangıçta ve Sonraki Vizitlerde HIV ile Enfekte Hastaların Değerlendirilmesi

	Değerlendirme	HIV tanısı konduğunda	ART başlamadan önce	Takip sıklığı	Yorum
Nörobilişsel Bozukluk	Tarama anketi	+	+	Gerekli oldukça	Karışıklık yaratabilecek faktörleri bulunmayan bütün bireyler taranmalı. Bulgular anormal veya birey semptomatikse, daha detaylı değerlendirme için sayfa 74'deki algoritmaya bakın.

- Ruhsal durum değişikliğinde
- İşlev bozukluklarında

bilişsel belirtiler ön planda olmasa bile nöropsikolojik değerlendirme yapılması altta yatan bilişsel kötüleşmenin fark edilmesi için önerilmektedir

1. Sıklıkla **unutkanlık** yaşıyor musunuz? (özel günleri, hatta yakın zamandakileri, randevuları vb unutuyor musunuz?)
2. **Akıl yürütürken**, planlama yaparken veya problem çözerken yavaşladığınızı hissediyor musunuz?
3. **Dikkatinizi** toplamada güçlük yaşıyor musunuz? (sohbet esnasında, kitap okurken, film izlerken)

Bu soruların **bir veya daha fazlasına «evet»** cevabı verilmesi sadece HIV ile ilişkili olmasa da bilişsel bozuklukların varlığına işaret edebilir, daha ileri değerlendirme yapılmasını gerektirir

- Dil
- Bellek
- Dikkat
- Hesaplama
- Soyutlama
- Görsel-uzaysal yetiler
- Bilişsel hız
- Motor hız

HAND screening instruments

	Benefits	Limitations
MMSE	<ul style="list-style-type: none"> – Familiar to most clinicians – Quick to perform (10 minutes) 	<ul style="list-style-type: none"> – Not sensitive to HIV-related cognitive impairment
HDS	<ul style="list-style-type: none"> – Validated for HAND – Quick to perform (10 minutes) 	<ul style="list-style-type: none"> – Validated in Caucasian population – Needs training for testing anti-saccadic eye movements – Less sensitive for milder forms of HAND – Less sensitive for milder forms of HAND
IHDS	<ul style="list-style-type: none"> – Validated for HAND – Quick to perform (5 minutes) – Validated in different cultures – Requires less training 	
MoCA	<ul style="list-style-type: none"> – Quick to perform (10 minutes) – Translated into 35 languages – Freely available online 	<ul style="list-style-type: none"> – One recent study showed 63% sensitivity and 71% specificity for HAND
MOS-HIV	<ul style="list-style-type: none"> – Easy to perform, can be done by patients in waiting room – Translated into many languages – Evaluates functional status and quality of life 	<ul style="list-style-type: none"> – Only identifies symptomatic disease – Subjective reporting of symptoms



- Kısa zamanda yapılabilecek
- Kolay uyg.

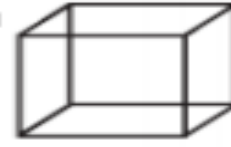
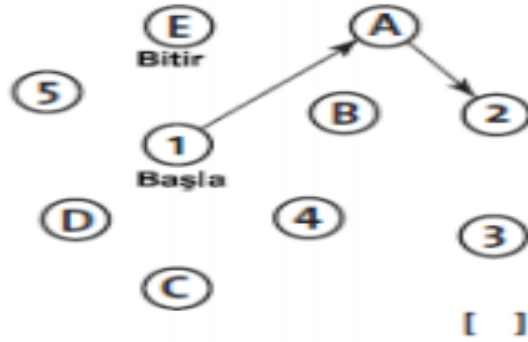
MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Montreal Cognitive Assessment (MOCA)

İsim:
Eğitim:
Cinsiyet:

Protokol:
Test Tarihi:
Doğum Tarihi:

GÖRSEL MEKANSAL / YÖNETİCİ İŞLEVLER



Küp Kopyalama

SAAT çizme (On biri on geçe)
(3 puan)

Çevresi [] Rakamlar [] Kollar []

PUAN

___/5

ADLANDIRMA



[]



[]



[]

___/3

BELLEK

Kelime listesini okuyun ve hastaya tekrar ettirin. İki deneme yapın. 5 dakika sonra tekrar sorun

	BURUN	KADİFE	CAMI	PAPATYA	MOR
1. deneme					
2. deneme					

Puan yok

DİKKAT

Sayı listesini okuyun (1 sayı / san.) Hasta sayıları baştan sonra doğru saymalı
Hasta sayıları sondan başa doğru saymalı

[] 2 1 8 5 4
[] 7 4 2

___/2

Harf listesini hastaya okuyun. Hastaya her A harfi okunduğunda masaya eli ile vurmasını söyleyin.
İki veya daha fazla hata var ise puan vermeyin.

[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB

___/1

100 den başlayarak yedişer çıkarma

[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65

4 veya 5 doğru çıkarma: 3 puan, 2 veya 3 doğru çıkarma: 2 puan, 1 doğru :1 puan, 0 doğru 0 puan.

___/3

LİSAN

Tekrar ettirin: Tak bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur.
Köpekler odadayken kedi hep kanapenin altında saklanırdı.

[]

___/2

Akıcılık / 1 dakikada K harfi ile başlayan maksimum sayıda kelime saydırın.

[] _____ N ≥ 11 kelime

___/1

SOYUT DÜŞÜNME

Benzerlik. Örn. muz-portakal = meyve. [] tren - bisiklet [] saat- cetvel

___/2

GEÇİKMELİ HATIRLAMA

Kelime(leri) İPUCU OLMADAN hatırlama	BURUN	KADİFE	CAMI	PAPATYA	MOR
SEÇMELİ	[]	[]	[]	[]	[]

Sadece İPUCUSUZ hatırlanan kelimeler için puan verin

___/5

YÖNELİM

[] Gün [] Ay [] Yıl [] Gün adı [] Yer [] Şehir

___/6

- Dikkat
- Yürütücü işlevler
- Bellek
- Lisan
- Görsel yapılandırma
- Soyut düşünce
- yönelim

21 puan ve üstü normal

- HAND risk faktörlerinin varlığına göre bu testlerin 6-24 ay aralıklarla yapılması önerilmektedir
- Alternatif olarak da hastaların her kontrole geldiğinde testleri bekleme odasında rutin olarak ekran üzerinde yapması önerilebilir



Tanı

HIV ile infekte kişinin

- Anamnez ve muayenesinde veya
- Nörofizyolojik testlerle tanımlanmış yeni başlayan veya progresif nörokognitif bozukluk olması
- Bu bozuklukları açıklayabilecek başka bir neden olmaması
(laboratuvar, BOS, MRI)





- HAND olan hastaların büyük çoğunluğunda semptom yok veya hafif. Tarama ile hafif HAND tanımlanabilir
- Hastalarda içgörü veya farkındalık olmayabilir
- HIV ile enfekte bireyleri takip eden hekimlerin HAND tanısı ve yönetimi konusunda eğitimi olmayabilir
- Yoğun iş yükü nedeniyle HAND rutin takibi pratik uygulamada zor

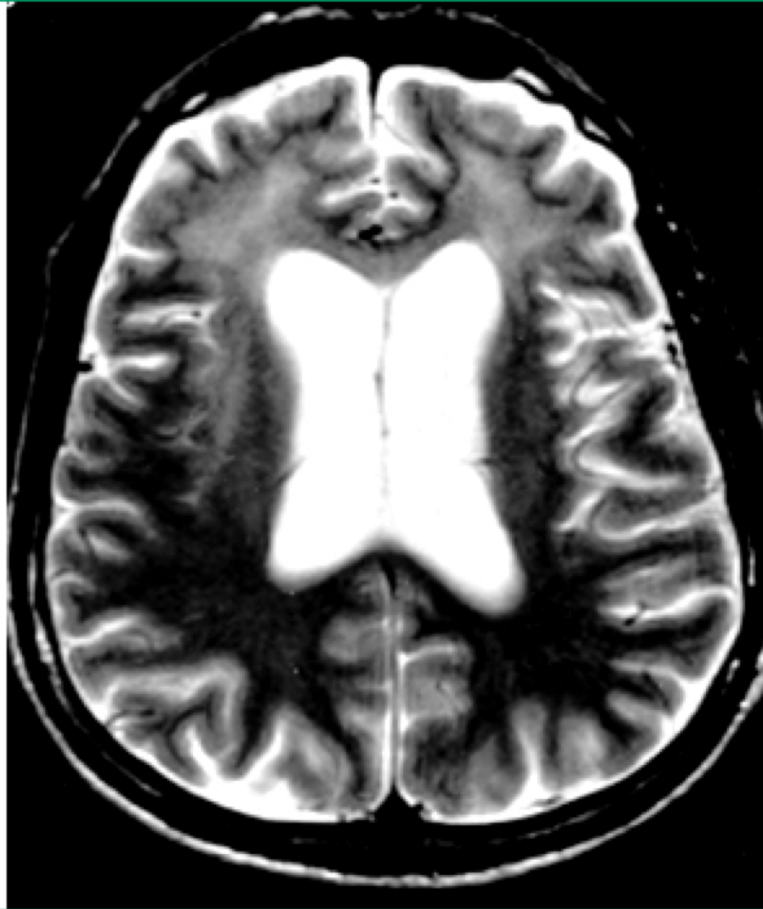
Nasıl deęerlendirelim?

- Anamnez (beyin travmaları, vasküler olaylar, SSS enf, majör depresyon, anksiyete, madde kullanımı)
- Fizik muayene (nörolojik muayene dahil - rijidite-tremor, inme, fokal beyin lezy-, tiroid ve kr karaciğer hast bulguları, psikomotor yavaşlama)
- Tercihen IHDS veya MoCA ile nörofizyolojik değerlendirme
- Laboratuvar (CD4, HIVRNA, metabolik, biyokimyasal, VDRL, TSH, B12, folat, HCV)
- Görüntüleme (ART almayan ciddi defisiti olanlarda ilk yapılacak)
- BOS incelemesi (BOS HIVRNA, fırsatçı enfeksiyonlar)

Görüntüleme

- Diğer patolojilerin ekartasyonu (enfeksiyon, neoplazm, enfakt, PMLE)
- HAD tipik bulgusu serebral atrofi
(Esas olarak bazal ganglialarda ve beyaz cevherde, bazen de kortikal bölgede)
- MRI'da difüz veya yamalı ak madde hiperintensitesi
(HIV'in beyinde yüksek düzeyde olduğu yerler ile korele)
- MR SPECT'de hareket bozukluklarına paralel yaygın perfüzyon azalması
- PET ile subkortikal lezyonlar (hafif olgularda bile)

MRI of the brain from a patient with HIV-associated dementia



Bilateral symmetrical high T2 signals without mass effect are present in the white matter of both frontal lobes, associated with subcortical atrophy.

MRI: Magnetic resonance imaging.

BOS bulguları

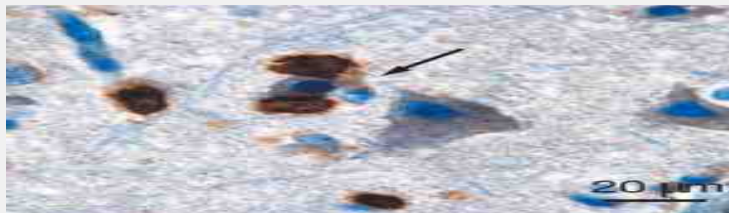
ART altında olmayanlarda

- Protein ve HIVRNA yüksek, lenfositik pleositoz (nonspesifik)
- Fırsatçı enf (HSV, kriptokok enf, vb)

ART altında olanlarda (başka açıklayıcı neden bulunamadığında)

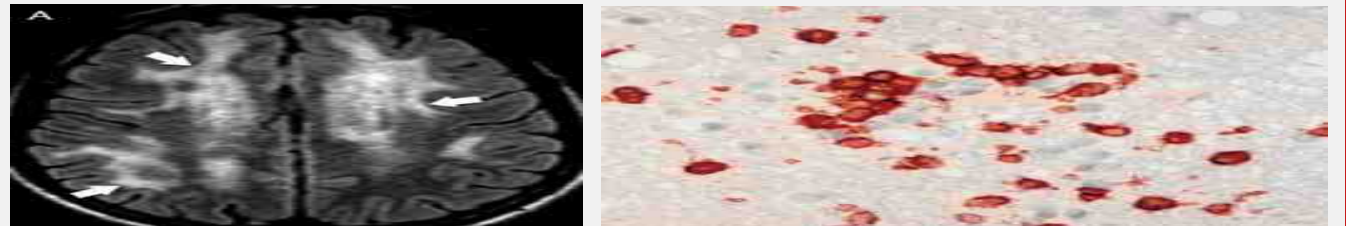
- SSS kaçak sendromu (Virolojik supresyon, BOS HIVRNA bulguları)
- IRIS – HIV'in neden olduğu SSS enf.na bağlı, ciddi CD8 ensefaliti (MRI ile ak ve gri maddede anomaliler ve CD8 pleositozu)

CNS IRIS



Riedel et al, Nat Clin Pract Neurol 2006,2:557-65

CD8+ T-Cell Encephalitis



Lescure et al, Clin Infect Dis 2013, 57(1):101–8

Ayırıcı tanıda dışlanması gereken durumlar

Enfeksiyöz

- Sifiliz, toksoplazmoz, PMLE, kriptokok enf, menenjitler, malarya (BOS RPR, CMV PCR, HIVRNA, EBV PCR, TB PCR, JC virus ...)

Metabolik

- B₁₂ vit eksikliği
- Tiroid disfonksiyonu, adrenal yetersizlikler
- Elektrolitler, glukoz, ALT, AST

Diğer

- Aile öyküsü, Alzheimer, vasküler demans, Parkinson, anksiyete boz, şizofreni vb
- Alkol, opiyatlar, toksikolojik inceleme
- Malignensiler (primer SSS lenfoma)
- İlaçlar (psikotropolar, ART yan etkileri)

Tedavi

Esas tedavi → ART

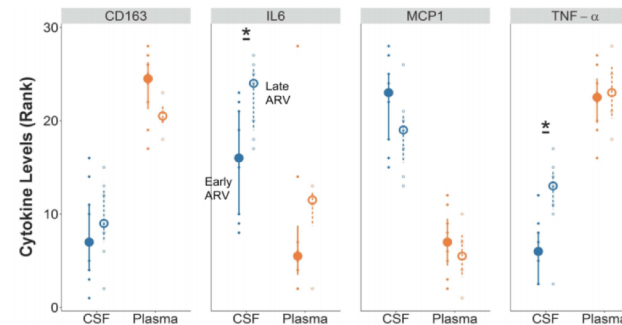
HAD

- ART'nin hem HAD tedavisinde hem de HAD'den korunmada belirgin etkisi mevcut
- ART çağında HAD insidansında azalma

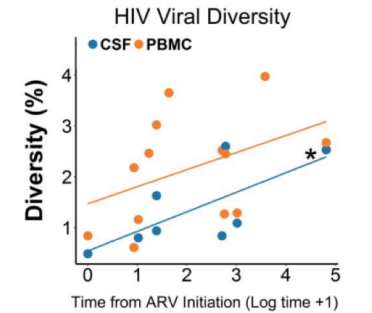
MND ve ANI

- ART'nin etkisi belirgin değil

Early ARV Treatment



CSF: Early ART resulted in lower IL-6 and TNF-α levels but did not differ for other soluble inflammatory markers (early ART [<4 mo EDI] vs late ARV [>14 mo EDI])



CSF: Predicted higher percentage of viral diversity with longer time to ARV in CSF but not PBMCs

Farmakokinetik özelliklerine göre SSS'e penetrasyonu

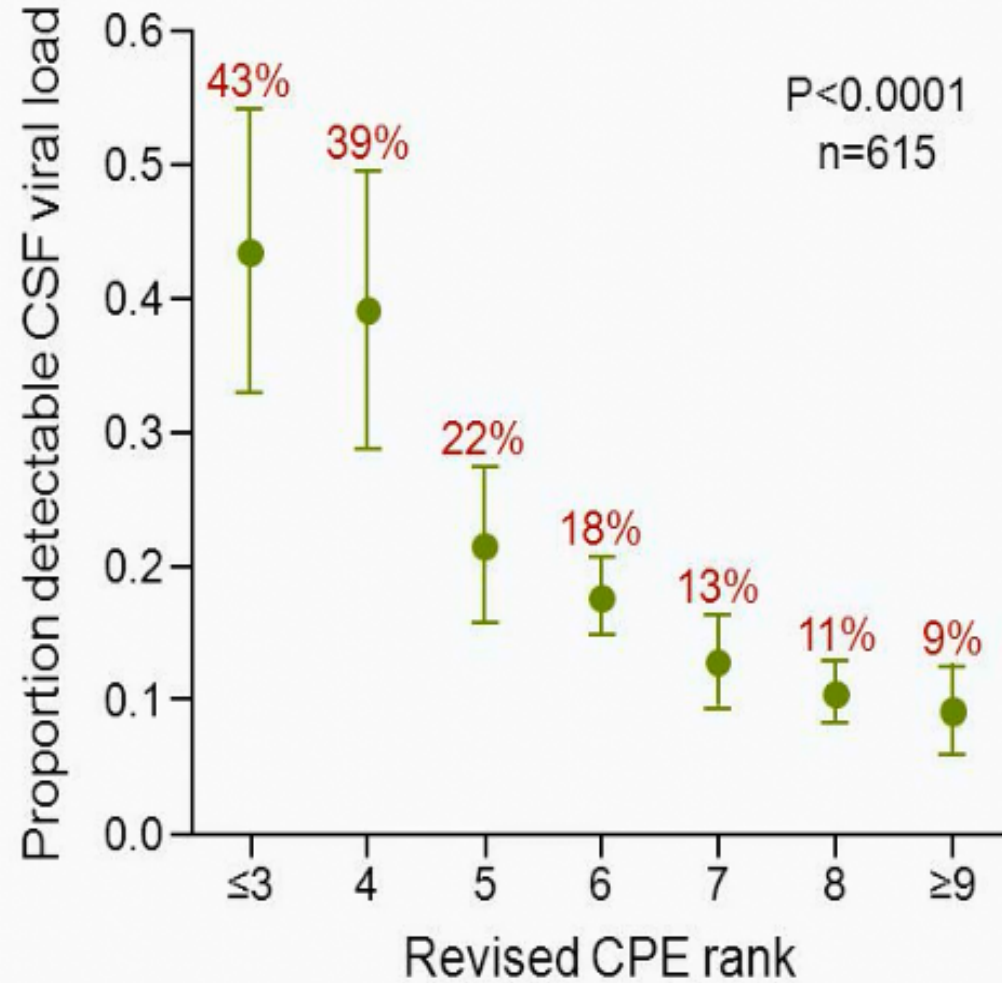
CNS penetration effectiveness (CPE)

ART'ler SSS'ne kan-beyin bariyerine penetrasyonlarına göre farklı (CPE rank)

CNS Penetration Effectiveness Score (CPE)

	4 (high)	3 (above average)	2 (average)	1 (below average)
NRTIs	Zidovudine	Abacavir	Didanosine	Tenofovir
		Emtricitabine	Lamivudine	Zalcitabine
NNRTIs	Nevirapine	Delavirdine	Stavudine	
		Efavirenz	Etravirine	
PIs	Indinavir-r	Darunavir-r	Atazanavir	Nelfinavir
		Fosamprenavir-r	Atazanavir-r	Ritonavir
		Indinavir	Fosamprenavir	Saquinavir
		Lopinavir-r		Saquinavir-r
				Tipranavir-r
Entry/Fusion Inhibitors		Maraviroc		Enfuvirtide
Integrase Inhibitors	<i>Dolutegravir*</i>	Raltegravir	<i>Elvitegravir</i>	

CPE score and CSF viral load control



Sadece penetrasyon yetmez
Etkinlik önemli !!

ART seçiminde

- Virolojik potens
- Sistemik farmakokinetik etki
- Sistemik toksisite
- Genetik bariyer

Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders.

Tozzi V¹, Balestra P, Salvatori MF, Vlassi C, Liuzzi G, Giancola ML, Giulianelli M, Narciso P, Antinori A.

Author information

¹ National Institute for Infectious Diseases Lazzaro Spallanzani, Rome, Italy. tozzi@inmi.it

Erratum in

J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Dec

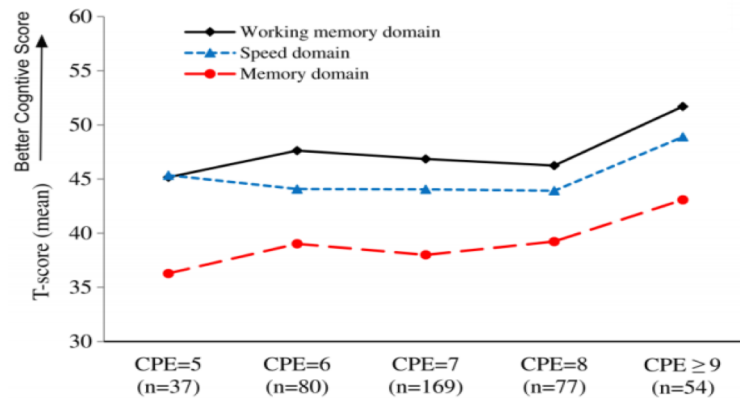
Abstract

OBJECTIVE: Although HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) is common, current regimens with good central nervous system penetration are used. We compared 2 ranking systems to measure HAART efficacy on HAND.

METHODS: Patients with (n = 93) HAND underwent cognitive batteries before HAART initiation and after 12 weeks of treatment. Two neuropenetration scores were calculated: the combination among zidovudine, abacavir, and didanosine (CPE) and the combination among zidovudine, abacavir, and didanosine (CPE). Penetration-effectiveness (CPE) scores were calculated: [corrected] stavudine, zidovudine, didanosine, abacavir, [corrected] and indinavir. Outcome measures were changes in cognitive scores.

RESULTS: At regression analyses, CPE score was significantly correlated with concentration and speed of mental processing (r = 0.30, p = 0.002), and with memory (r = 0.28, p = 0.004). CPE score was also correlated with cognitive scores stronger among NP-impaired patients. By contrast, higher estimates of CPE score were associated with lower estimates of cognitive scores. No association was seen between CD4 and plasma viral load.

CONCLUSIONS: The CPE score represents a step forward toward the ability to improve cognition.

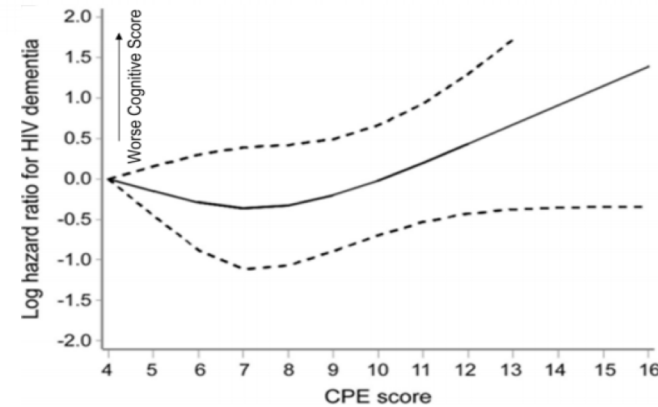


CPE skoru ile nörokognitif testlerin daha iyiye gittiği yönünde çalışmalar olduğu kadar tersi çalışmalar da mevcut

Abstract

OBJECTIVE: The link between CNS penetration of antiretrovirals and AIDS-defining neurologic disorders remains largely unknown.

METHODS: HIV-infected, antiretroviral therapy-naive individuals in the HIV-CAUSAL Collaboration who started an antiretroviral regimen



of AIDS-defining neurologic conditions.

hem A², Miro JM², Podzamczak D², Olson A², Arribas JR², Moreno S A², Lanoy E², Gasnault J², Costagliola D², Hernán MA²; HIV-

ard.edu.

en into low (<8), medium (8-9), or high seline regimens with high and medium adjust for potential bias due to infrequent

, 70) months. During follow-up, there gitis, and 141 cases of progressive ned antiretroviral therapy regimen with a sis, 1.13 (0.61, 2.11) for cryptococcal hazard ratios (95% confidence intervals) 1.08 (0.73, 1.58).

high CPE score increases the risk of

Neurocognitive Testing: Some studies have shown that individuals with high CPE scores (≥ 9) had better cognitive scores and decreased odds of impairment (left). In contrast, other studies have shown that higher CPE scores are associated with increased risk of HIV dementia (right)



Kaçınılması gereken antiretroviral – Efavirenz

- BOS penetrasyonu oldukça iyi
- Ciddi nöropsikiyatrik yan etkileri var – suisid girişim riski
- Nörokognitif değerlendirmede hataya neden olabilir
- Direnç bariyeri düşük (ilaç uyumu yetersiz kişilerde sorun)

ART kullanmayan kişilerde

HAD

Acilen ART başlanmalı

Sadece CPE'e göre değil, diğer özelliklere de dikkat ederek

- Direnç profili
- Toksikite
- Tablet sayısı
- İlaç-ilaç etkileşimi
- Komorbid durumlar
- Maliyet

BOS penetrasyonu ikincil önemde

MND ve ANI – BOS penetrasyonunu dikkate almaya gerek yok

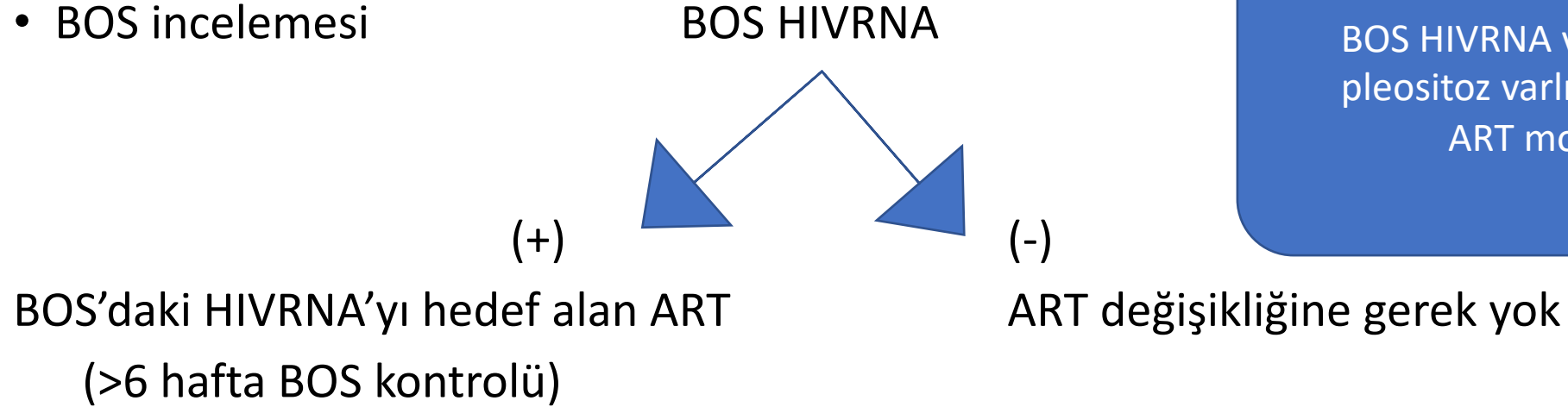
ART ile viral supresyon sağlanmış kişilerde

HAD

Nörokognitif bozukluğa neden olabilecek diğer durumlar değerlendirilmeli

HIV enfeksiyonu tek olası neden ise

- BOS incelemesi

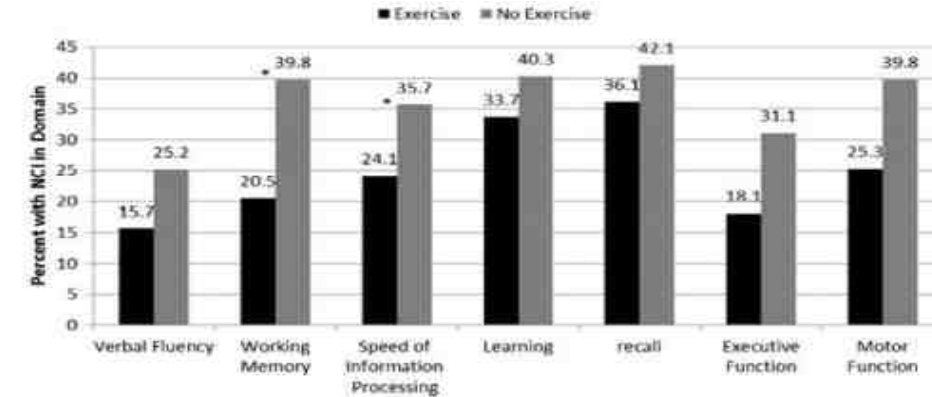


BOS HIVRNA ve R bakılmıyorsa
pleositoz varlığı - SSS kaçak send
ART modifiye edilir

MND ve ANI

aynı ART'ye devam

- ART toksisitesi değerlendirilmeli
- İlaç uyumu sağlanmalı
- Kognitif rehabilitasyon
- Günlük yaşam aktiviteleri, düzenli uyku, toksik madde kullanımı bırakılmalı
- Vasküler, metabolik riskler azaltılmalı
 - Sağlıklı diyet, düzenli egzersiz, sigara bırakılmalı
 - Dislipidemi, insülin direnci, DM tedavisi
- Koenfeksiyonların tedavisi (HCV, Sy, CMV)
- Polifarmasi sınırlandırılmalı, ilaç etkileşimlerine dikkat
- Diğer
 - Metilfenidat-apati yönetiminde
 - antiinflamatuvar, AChE inhibitörleri, probiyotikler



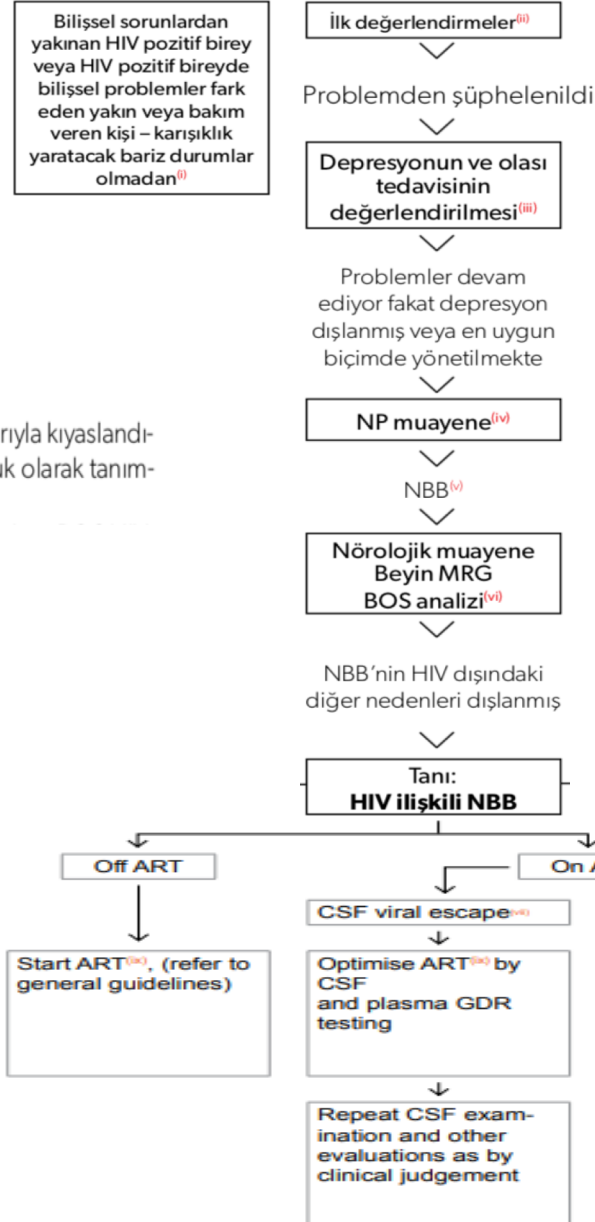
335 HIV(+) kişi
72 h içinde egzersiz yaptığını söyleyen

i Karşıklık yaratabilecek bariz koşullar:

- 1 Ağır psikiyatrik durumlar
- 2 Psikotrop ilaçların kötüye kullanımı
- 3 Alkol kötüye kullanımı
- 4 Önceden geçirilmiş MSS-fırsatçı enfeksiyonları veya diğer nörolojik hastalıklardan kalma sekeller
- 5 Mevcut MSS-fırsatçı enfeksiyonları veya diğer nörolojik hastalık

v NBB performansın yaş ve eğitime göre eşleştirilmiş uygun kontrol gruplarıyla kıyaslandığı yukarıdaki nöropsikolojik testlerle ölçülen bilişsel işlevlerdeki bozukluk olarak tanımlanır ve klinik olarak anlamlı kabul edilir.

BOS	beyin-omurilik sıvısı
GDR	genotipik ilaç direnç testi
HID	HIV ilişkili demans
HNB	hafif nörobilişsel bozukluk
MRG	beyin manyetik rezonans görüntüleme
NP	nöropsikolojik
FE	fırsatçı enfeksiyon



ii Aşağıdaki sorular hekimin değerlendirmesinde yardımcı olabilir

- 1 Sıklıkla unutkanlık yaşıyor musunuz (örn. özel günleri, hatta yakın zamandakileri, randevuları vb. unutuyor musunuz)?
- 2 Akıl yürütürken, planlama yaparken veya problem çözerken yavaşladığınızı hissediyor musunuz?
- 3 Dikkatinizi toplamada güçlük yaşıyor musunuz (örn. bir sohbet esnasında, kitap okurken veya film izlerken)?

Yukarıdaki soruların bir veya daha fazlasına "evet" cevabı verilmesi, sadece HIV ile ilişkili olmasa da bilişsel bozuklukların varlığına işaret edebilir.

iv NP muayene aşağıdaki bilişsel alanları inceleyen testleri kapsamalıdır: akıcılık, yürütücü işlevler, bilgi işleme hızı, dikkat/işleyen bellek, sözel ve görsel öğrenme, sözel ve görsel bellek, motor becerileri artı günlük işlevselliğin değerlendirilmesi.

vi Nörolojik muayene beyin MRG ve BOS analizi diğer patolojileri dışlamak ve BOS HIV-VY seviyesi, gerekli olduğunda eşleştirilmiş BOS ve plazma numunesinde GDT kanıtlarına ilişkin değerlendirmeleri yapmak suretiyle HIV ilişkili NBB'nin özelliklerini belirlemek için gereklidir.

vii BOS'a kaçışın tanımı:

ya BOS HIV-VY saptanabilir düzeyde ve plazma HIV-VY saptanamaz düzeyde veya hem BOS ve plazma HIV-VY saptanabilir düzeyde ve BOS HIV-VY değeri plazma HIV-VY değerinden daha yüksek.

İn CSF escape:

- Avoid dual ART therapies
- Avoid ATV (boosted or unboosted) due to association with CSF escape in retrospective cohorts
- Avoid RAL 1200 mg qd and COBI as boosting due to lack of evidence in CSF escape

viii BOS'a kaçışın tanımını karşılamayan bütün durumları kapsar but can benefit from ART optimisation

ix Avoid EFV because of its detrimental effects on cognitive function in a RCT and potentially confounding CNS effects due to neuropsychiatric effects



vii **CSF escape definition:**

Either CSF HIV-RNA above LOQ and plasma HIV-RNA below LOQ;
or HIV-RNA above LOQ in both CSF and plasma, with CSF HIV-RNA
greater than plasma HIV-RNA.

In CSF escape:

- *Avoid dual ART therapies*
- *Avoid ATV (boosted or unboosted) due to association with CSF escape in retrospective cohorts*
- *Avoid RAL 1200 mg qd and COBI as boosting due to lack of evidence in CSF escape*

International HIV Dementia Scale (IHDS)

Share

Here is a short summary about the tool explaining in brief its efficacy.

- This tool is not meant to be viewed by the patient during the test. The provider should use it as a guide and demonstrate all actions to the patient with their own hands.
- The timers will emit audio cues at the beginning and end of the time period.
- To perform this test follow the steps in order below:

Memory-Registration

dog

hat

bean

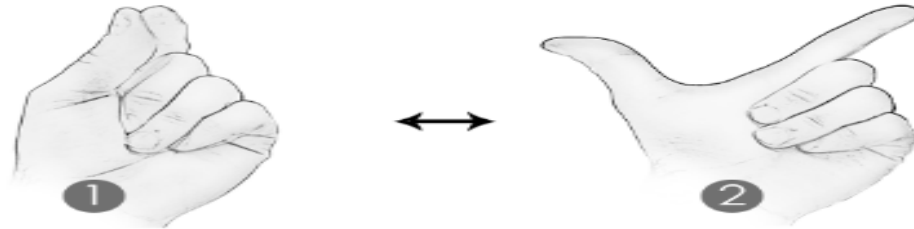
red

1. Give four words to recall (**dog, hat, bean, red**) – 1 second to say each.
2. Then ask the patient all four words after you have said them,
3. Repeat words if the patient does not recall them all immediately.
4. Tell the patient you will ask for recall of the words again a bit later.

1. Motor Speed

0-4 points

Have the patient tap the first two fingers of the non-dominant hand as widely and as quickly as possible.



Count the number of taps performed in 5 seconds:

5 seconds

Start Timer

Record Number of Taps:

0 or more

Scoring:

≥ 15 taps = 4 points
11-14 taps = 3 points
7-10 taps = 2 points
3-6 taps = 1 point
0-2 taps = 0 points

2. Psychomotor Speed

0-4 points

Have the patient perform the following sequence of movements with the non-dominant hand as quickly as possible:



1. Clench hand in fist on flat surface.



2. Put hand flat on surface with palm down.



3. Put hand perpendicular to flat surface on the side of the 5th digit.

Demonstrate and have patient perform twice for practice.

Count the number of sequences performed in 10 seconds:

10 seconds

⌂ Start Timer

Record Number of Sequences:

0 or more

Scoring:

≥ 4 sequences = **4 points**
3 sequences = **3 points**
2 sequences = **2 points**
1 sequence = **1 point**
unable to perform = **0 points**

3. Memory Recall

0-4 points

Ask the patient to recall the four words:

Select the words recalled below: (1 point each)

dog

hat

bean

red

For words not recalled, prompt with a semantic clue as follows:

Select the words recalled using clue. (0.5 points each)

animal?
dog

piece of clothing?
hat

vegetable?
bean

color?
red

Results and Interpretation

Final Score:

0 points

Interpretation:

- This is the sum of the scores on items 1-3. The maximum possible score is 12 points. A patient with a score of ≤10 should be evaluated further for possible dementia.

viii BOS'a kaçışın tanımını karşılamayan bütün durumları kapsar but can benefit from ART optimisation