

## Elvitegravir/Kobisistat/Emtrisitabin/Tenofovir Alafenamid Kullanımına Bağlı Optik Nörit: Olgu Sunumu

### Optic Neuritis due to Use of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Case Report

Türkan ACAR<sup>1</sup>, Halil Alper ERYILMAZ<sup>1</sup>, Bilgehan ATILGAN ACAR<sup>1</sup>, Ertuğrul GÜÇLÜ<sup>2</sup>, Oğuz KARABAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup>Sakarya Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Sakarya, Türkiye

#### ÖZ

Primer insan immün yetmezlik virusu (HIV) ile enfekte kişilerde enfeksiyonun kendisi, fırsatçı enfeksiyonlar, malignite ya da vasküler nedenli nörooftalmik tutulum olabilir. Ancak tüm incelemelere rağmen herhangi bir etyolojik nedenin saptanmadığı antiretroviral tedavi (ART) alan hastalarda tedaviye bağlı optik nöropati düşünülebilir. Bu sunuda 20 yaşında HIV enfeksiyonu nedeniyle 4 aydır elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir alafenamid kullanan bir hastada optik nörit

gelişmesi üzerine tedavi rejiminin tenofovir disoproksil + emtrisitabin ve lopinavir+ritonavir kombinasyonu ile değiştirilmesinden kısa süre vizyon kaybının tama yakın düzeldiği gözlemlendi. Bu hastalarda mevcut bulguların hızlıca tanınması ve gerekli değişikliğin uygulanması kalıcı hasarların önlenmesinde son derece önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** HIV, optik nörit, antiretroviral tedavi

#### ABSTRACT

Neuroophthalmic involvement may occur in people infected with primary human immunodeficiency virus (HIV) due to the infection itself, opportunistic infections, malignancy or due to vascular causes. However, treatment-related optic neuropathy may be considered in patients receiving Antiretroviral therapy (ART), without an identified etiological cause, despite all examinations. In this case report, a near-complete recovery was observed in vision loss of a patient, whose

4-month treatment regimen of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/FTC/TAF) was replaced with a combination of tenofovir disoproxil + emtricitabine and lopinavir+ritonavir due to the development of optic neuritis. Recognition of the present symptoms rapidly and the implementation of the necessary change is extremely important for preventing permanent damage in these patients.

**Keywords:** HIV, optic neuritis, antiretroviral therapy

**Cite this article as:** Acar T, Eryılmaz HA, Atılğan Acar B, Güçlü E, Karabay O. Elvitegravir/Kobisistat/Emtrisitabin/Tenofovir Alafenamid Kullanımına Bağlı Optik Nörit: Olgu Sunumu. Arch Neuropsychiatry 2022;59:80–82.

#### GİRİŞ

HIV, bulaştıktan kısa bir süre sonra merkezi sinir sistemine (MSS) girerek intratekal immün aktivasyonun yanı sıra beyin makrofajlarında ve mikroglia da kronik bir enfeksiyon başlatır. Bunun ardından nörolojik ve nörooftalmolojik tutulum gelişebilmektedir (1, 2). Fırsatçı enfeksiyonlar, vasküler anomaliler, maligniteler ve enfeksiyonun kendisi nöro-oftalmik tutulumu neden olabilir. Yakın zaman önce, terapötik ajanların ilaç toksisitesi nedeniyle optik yolu da etkilediği bildirilmiştir. Enfeksiyöz retinopatilere ek olarak, papila ödemi veya optik atrofi, pupiler anomaliler, kranial sinir felci, oküler motilite bozuklukları ve retina anomalileri de meydana gelebilmektedir (3). Ayrıca, progresif multifokal lökoensefalopati (PML), HIV enfeksiyonunda yaygın bir klinik tablodur. Bu progresif ölümcül demiyelinizan hastalıkta nistagmus, homonimus hemianopi, kranial sinir felci, diplopi ve kortikal körlük gibi oftalmik semptomlar görülebilir (4).

Nöronal hasarı önlemek için başlanan antiretroviral tedavi (ART), MSS HIV replikasyonunu inhibe edip, intratekal immün aktivasyonunu önemli ölçüde düşürerek tamamen olmasa da normal seviyelere yaklaştırır (5). Bu amaçla, nükleosid ters transkriptaz inhibitörlerinin (NRTI) bir

#### Öne Çıkan Noktalar

- HIV ile enfekte kişiler fırsatçı enfeksiyonlar ya da vasküler nedenli nörooftalmik tutulum yaşayabilirler. Ancak özellikle antiretroviral tedavi alan hastalarda da görme alanı kaybı ya da görme azlığı gelişebilir.
- Diğer nedenler ekarte edildikten sonra mevcut optik nörit kliniği, antiretroviral tedavi ile ilişkilendirilebilir. Özellikle Elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir alafenamid kombinasyonu kullanan hastalarda optik nörit gelişebileceği akıld tutulmalıdır.
- Tedavinin kesilmesi ile görsel semptomlar gerileyebilir.

kombinasyonu olan emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat (TDF) uzun yıllardır yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu ilaç, kanda tenofovir ve daha sonra hücre içindeki aktif form olan tenofovir difosfata (DP) dönüşen bir ön ilaçtır (6). Yine de, elvitegravir/kobisistat/emtrisitabin/tenofovir alafenamide (E/C/FTC/TAF) kombinasyonu ART olarak tek başına kullanılabilir. Her ne kadar bu ilacın bulantı, kusma, eklem ağrısı, ürtiker gibi yan etkileri olsa da, görme hasarına ilişkin bir ürün bilgisi bildirilmemiştir. İngilizce literatür taramamızda, E/C/FTC/TAF kombinasyonuna bağlı gelişen tek bir optik nörit vakasını tespit edebildik. Bu makalede de, E/C/FTC/TAF tedavisi sırasında gelişen bir optik nörit olgusu sunulmaktadır.

## OLGU

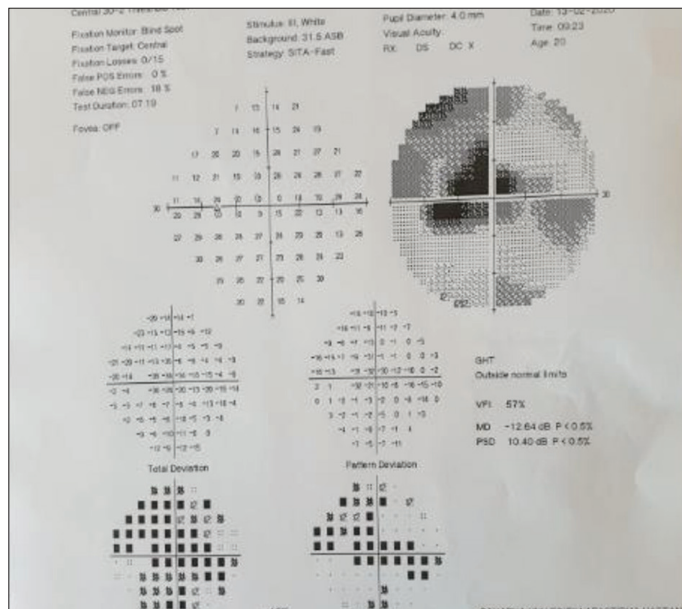
Yirmi yaşında erkek hasta sol gözünde görme kaybı şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Hasta öyküsünde, 3-4 gün önce başlayan baş ağrısını takiben sol gözde bulanık görme ve bazı noktaları görememe şikayetini belirtti. Önce oftalmik polikliniğe başvuran hasta fundus floresan anjiyografisi (FFA) normal çıktıktan sonra olası optik nevrit tanısı ile kliniğimize sevk edildi. Hastalık öyküsüne göre 1 yıl önce HIV teşhisi konmuş ve 4 ay boyunca E/C/FTC/TAF kullanmıştı. Hastanın CD4 seviyesi 450 hücre olup HIV RNA son 1 yıldır negatifti.

Nörolojik muayenesinde bilinçli, işbirlikçi, odaklı, genel durumu iyi ve boyun sertliği yoktu. Görme sağ gözde sağlıklıyken, sol gözde 0,05 idi. Pupilleri izokorik, ışık refleksi bilateral alınıyordu. Fundoskopik incelemede sağ optik sinir normalken, sol optik sinir sınırları hafifçe silikti.

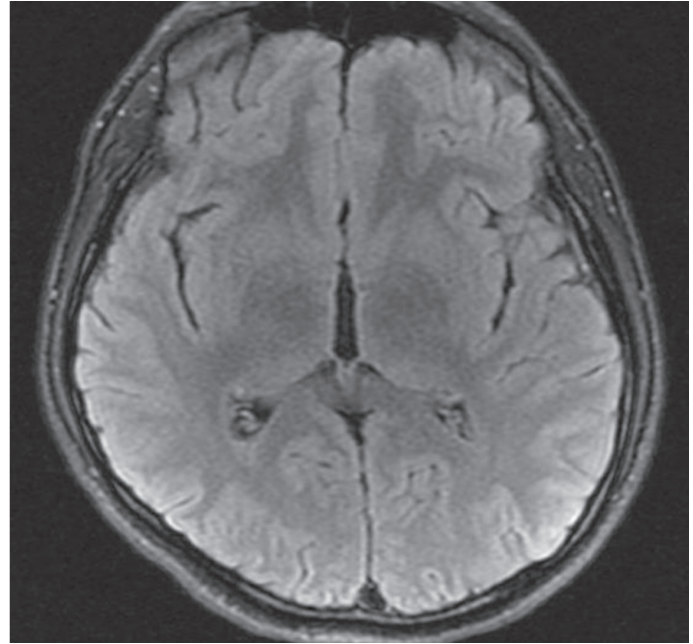
Kas kuvveti ve duyuşal muayene normaldi. Plantar refleks bilateral fleksör iken, derin tendon refleksi normoaktif idi.

Hastanın optik sinir toksisitesine neden olabilecek bir ilaç kullanmadığı öğrenildi. Sigara ve alkol kullanımı mevcut değildi. B12 vitamin değeri 728 ng/l, folik asit değeri 12 ng/ml olup, her ikisi de normal aralıktaydı. Diğer kan testlerinde de anormal bir değer söz konusu değildi.

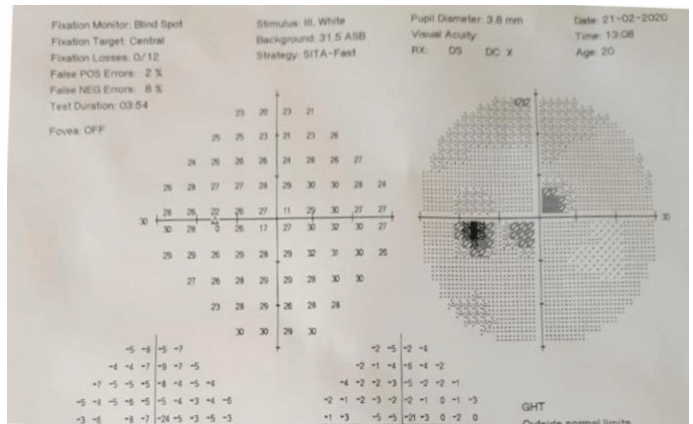
Olası optik nörit tanısıyla gelen hastanın görme alanı muayenesinde sol gözde merkezi bölgeye yakın bir görme alanı kaybı saptandı (Şekil 1). Kontrastlı kranial manyetik rezonans görüntüleme (Kr MRG), Kr MR anjiyografi, Kr MR venografi ve orbital MRG normaldi (Şekil 2). Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde glikoz 72 mg/dl, protein 32



Şekil 1. Sol göz santral alan komşuluğunda görme alanı kaybı.



Şekil 2. Normal kranial MRI.



Şekil 3. Sol göz görme alanı testinin tamamına yakın düzeldiği gözlendi.

mg/dl çıkmış olup, hücre gözlenmedi. Vaskülit paneli, TORCH paneli, Brusella ve VDRL antikorları negatifti. Lyme antikor ve oligoklonal bant negatifti. Teknik nedenlerle görsel uyarılmış potansiyel (VEP) muayenesi yapılamadı. HIV pozitifliği nedeniyle enfeksiyon hastalıklar kliniği ile konsültasyon yapıldı. Mevcut optik nörit semptomunun kullanılan E/C/FTC/TAF nedeniyle meydana gelmiş olabileceği düşünülerek ilaç değişikliği önerildi. Hastanın ilacı tenofovir disoproksil + emtrisitabin ve lopinavir + ritonavir ile değiştirildi. İlaç değişiminin 3. gününde görme keskinliğinde düzelme ile birlikte görme alanı testinde belirgin bir düzelme gözlendi. İlaç değişiminin 5. gününde yapılan görme alanı testinde neredeyse tama yakın bir düzelme olduğu gözlendi (Şekil 3). Sol gözdeki görme keskinliğinin 0,4'e çıktığı tespit edildi.

## TARTIŞMA

Demyelinizan, enfeksiyöz, enflamatuar ve iskemik hastalıklar ve mekanik kompresyon gibi birçok sebeple gelişen optik sinir hasarına bağlı olarak optik nöropati tablosu meydana gelmektedir. Toksik bir etiyoloji ise daha az yaygındır. HIV enfeksiyonu olan hastalarda, optik nöropati genellikle fırsatçı patojenlerden kaynaklanırken, uzun süredir devam eden bir HIV enfeksiyonundan sonra immün yetmezliğe bağlı olarak retina iltihabına

sekonder de gelişebilir. Korunmuş CD4 hücrelerine sahip hastalarda akut HIV enfeksiyonundan kaynaklanan oküler semptomlar oldukça nadirdir (7). Valcour ve ark. bulaşmadan 8 gün sonra HIV nörotropizminin MSS iltihabına neden olabileceğini göstermiştir (8).

Helmuth ve ark. tarafından yapılan bir kohort çalışmasında, semptomatik primer HIV enfeksiyonu olan iki hastanın birinde nörolojik semptomlar bildirilmiştir (9).

HIV enfeksiyonu için kullanılan terapötik bazı ajanların da toksisiteye neden olduğu bildirilmiştir. Hastalarda tedavi sırasında baş ağrısı, görme kaybı, çift görme, görme alanı kaybı ve okuma güçlüğü gelişebilmektedir. Görme kaybının başlıca sebepleri arasında papila ödemi, optik atrofi, pupil anomalileri, kranial sinir felci, oküler motilite bozuklukları ve retina anomalileri yer alır. Görme kaybı meydana geldiğinde ilaç alıyor olup olmadıklarına bakılmaksızın, HIV pozitif bütün hastalar nöro-oftalmolojik problemler, HIV ile ilişkili maligniteler ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından da muayene edilmelidir (3). Bizim olgumuzda tüm fırsatçı enfeksiyon nedenleri, malignite rutinleri, demiyelinizan, vasküler ve retina nedenleri araştırılmış ve pozitif bir sonuç elde edilememiştir.

E/C/FTC/TAF, günde bir kez verilen bir dozla virolojik baskılama sağlanmasında ve sürdürülmesinde etkili bir antiretroviral tedavidir. Bu tedavi rejiminin güvenlik profili yüksektir (10). Özellikle optik sinir hasarı ile ilgili olarak ilacın bir yan etkisi bilinmemektedir. Bununla birlikte, literatür taramamızda, E/C/FTC/TAF kullanımı ile ilişkili ve optik nörit tanısı alan bir olgu saptanmıştır. Riva ve ark. tarafından yapılan olgu sunumunda, E/C/FTC/TAF tedavisine başlandıktan 2 ay sonra bilateral görme kaybı yaşayan HIV enfeksiyonu sahip bir olgu sunulmuştur. Bu olgu, elvitegravir/kobisistat kullanımı ile ilişkili toksik optik nöropati gelişen ilk hasta olarak kayıtlara geçmiştir (11).

Toksik optik nöropatiye yol açabilecek maddeler arasında ilaçlar (kemoterapötik ajanlar, etambutol, florokinolonlar, izoniazid, kinin, streptomisin, linezolid ve sülfasetamidler) ile etilen glikol, cıva ve metil alkol gibi toksik maddeler yer almaktadır (12, 13). Bunun dışında vitamin eksiklikleri (özellikle B kompleks vitaminleri ve folik asit), sigara ve aşırı alkol tüketimi de toksik nöropatiye yol açabilir. Retina ganglion hücrelerinin ve papillomaküler liflerin mitokondrileri, bu maddelerin çoğunun spesifik hedefleri arasındadır. Toksik optik nöropatide en önemli süreç, mitokondride yetersiz oksidatif fosforilasyona bağlı olarak reaktif oksidasyon türlerinin birikmesidir (14, 15).

Bizim olgumuzda, toksik optik nöropatiye yol açabilecek tüm ilaçlar negatiftir. Alkol ve sigara kullanımı olmayıp, kan testleri ve kranial görüntüleme normal sınırlarda çıkmıştır. Elvitegravir/kobisistat/emtricitabin/tenofovir tedavisinden birkaç ay sonra başlayan şikayetler ve tedavi rejimini tenofovir disoproksil + emtricitabin ve lopinavir + ritonavir kombinasyonu ile değiştirdikten sonra klinik semptomların hızla düzelmesi, mevcut durumun elvitegravir/kobisistat veya TAF ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Plazmada TDF'ye kıyasla TAF daha kararlı olduğu için daha yüksek bir hücre içi seviyeye ulaşır. Ayrıca, TDF'ye kıyasla TAF daha az böbrek hasarı ve kemik hasarına yol açar. Faz çalışmalarında, TAF grubundaki sinir sistemi kaynaklı yan etkiler %17,2 iken TDF grubunda %13,9 olarak bulunmuştur. İlginçtir ki, TAF'ın faz 3 çalışmalarında TAF grubunda 7 (%0,8), TDF grubunda ise 1 (%0,2) potansiyel üveit bulgusu tespit edilmiştir (16).

Riva ve ark. tarafından sunulan olguda, tedavi değişikliğine rağmen görme kaybında kısmi bir iyileşme görülmüştür (11). Bizim olgumuzdaysa, tedavi değişikliğinden sonra görme kaybında tam bir iyileşme gözlemlendi.

## SONUÇ

Yukarıda belirtildiği gibi, optik nöropatinin diğer nedenleri dışlandıktan sonra, bildiğimiz kadarıyla bu olgu E/C/FTC/TAF kullanımıyla ilişkili ikinci toksik optik nörit olgusudur. Antiretroviral tedavi gören HIV hastalarındaki hasarın önlenmesi açısından diğer ikincil nedenlerin hızla dışlanması ve gerektiğinde hızlı bir tedavi protokolü değişikliğine gidilmesi oldukça önemlidir. Bu olgunun, dünya çapında yaygın olarak kullanılan bu ilaçla ilişkili benzer yan etkilerin bildirilmesi konusunda farkındalığın artırılmasına önemli bir katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir- OK; Tasarım- TA, OK; Denetleme- TA, BAA; Kaynaklar- HAE, EG; Malzemeler- HAE; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- TA, BAA; Analiz ve/veya Yorum- TA, OK; Literatür Taraması- TA, OK, EG; Yazıyı Yazan- TA, BAA, EG; Eleştirel İnceleme- TA, OK.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma finansal destek almamıştır.

## KAYNAKLAR

- Burdo TH, Lackner A, Williams KC. Monocyte/macrophages and their role in HIV neuropathogenesis. *Immunol Rev* 2013;254:102-113. [Crossref]
- Kaul M, Garden GA, Lipton SA. Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature* 2001;410:988-994. [Crossref]
- Gordon LK, Danesh-Meyer H. Neuro-Ophthalmic Manifestations of HIV Infection. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28:1085-1093. [Crossref]
- Wein F, Francis GS, Gans MS, Connolly WE, Burnier MN Jr. Neuro-ophthalmic findings in progressive multifocal leucoencephalopathy. *Can J Ophthalmol* 1998;33:270-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9740956/>
- Ulfhammer G, Eden A, Mellgren A, Fuchs D, Zetterberg H, Hagberg L ve ark. Persistent central nervous system immune activation following more than 10 years of effective HIV antiretroviral treatment. *AIDS* 2018;32:2171-2178. [Crossref]
- Ruane PJ, Dejesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C ve ark. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1- positive adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:449-455. [Crossref]
- Stewart MW. Human immunodeficiency virus and its effects on the visual system. *Infect Dis Rep* 2012;4:25. [Crossref]
- Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, Marovich M, Lerdlum S, Suttichom D ve ark. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J Infect Dis* 2012;206:275-282. [Crossref]
- Hellmuth J, Fletcher JLK, Valcour V, Kroon E, Ananworanich J, Intasan J ve ark. Neurologic signs and symptoms frequently manifest in acute HIV infection. *Neurology* 2016;87:148-154. [Crossref]
- Gaur AH, Kizito H, Prasitsuebsai W, Rakhmanina N, Rassool M, Chakraborty R, Batra J, Kosalaraksa P, Luesomboon W, Porter D, Shao Y, Myers M, Ting L, Sengupta D, Quirk E, Rhee MS. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naïve, HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial. *Lancet HIV* 2016;3:e561-e568. [Crossref]
- Riva A, Invernizzi A, Resnati C, Micheli V, Cattaneo D, Gervasoni C. Elvitegravir/cobicistat-associated toxic optical neuropathy in an HIV-infected patient: a call for caution? *Antivir Ther* 2017;22:453-455. [Crossref]
- Miguel A, Henriques F, Azevedo LF, Pereira AC. Ophthalmic adverse drug reactions to systemic drugs: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:221-233. [Crossref]
- Hollander DA, Aldave AJ. Drug-induced corneal complications. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:541-548.
- Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Optic nerve degeneration and mitochondrial dysfunction: genetic and acquired optic neuropathies. *Neurochem Int* 2002;40:573-584. [Crossref]
- Sitarz KS, Chinnery PF, Yu-Wai-Man P. Disorders of the optic nerve in mitochondrial cytopathies: new ideas on pathogenesis and therapeutic targets. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:308-317. [Crossref]
- European Medicines Agency. Assessment report: Vemlidy –International non-proprietary name: tenofovir alafenamide 2016:1-156. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vemlidy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vemlidy-epar-public-assessment-report_en.pdf)