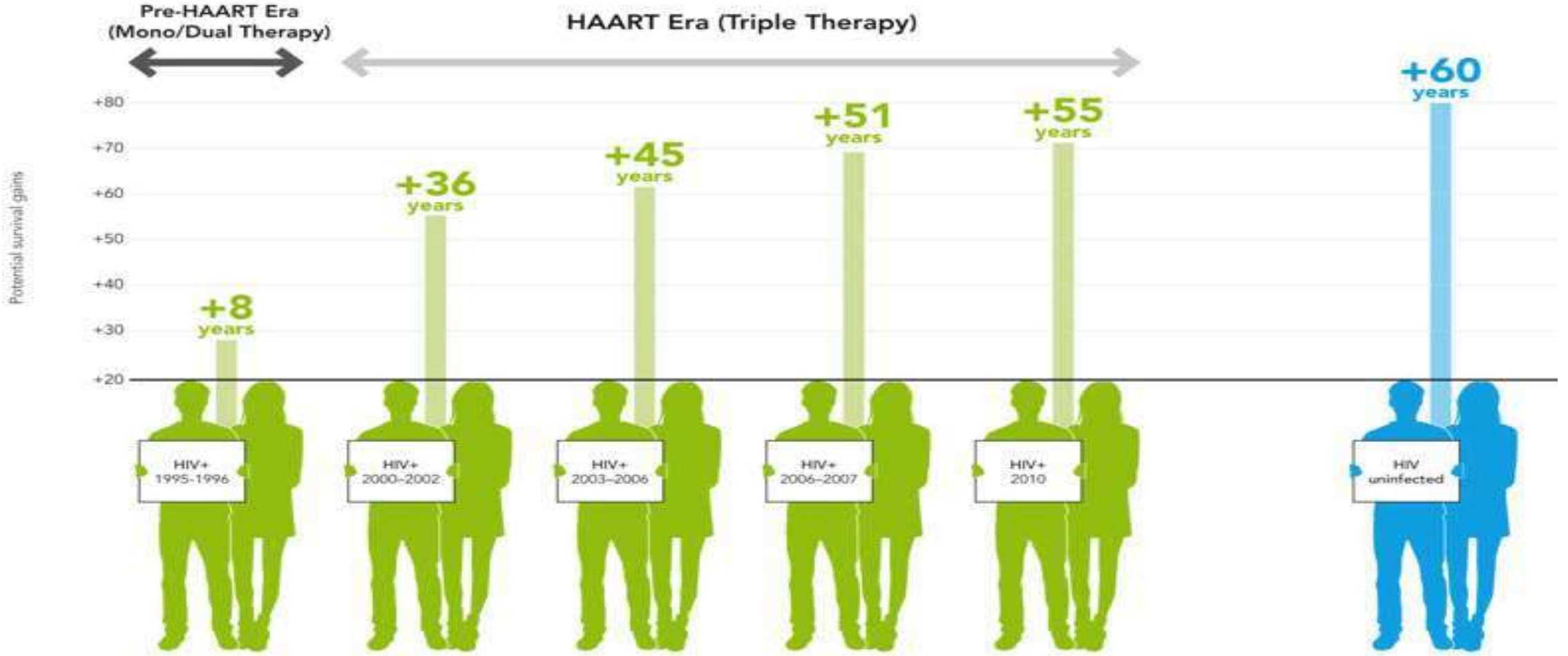


HIV ile Yaşayan Bireylerde Kardiyovasküler Hastalıklar

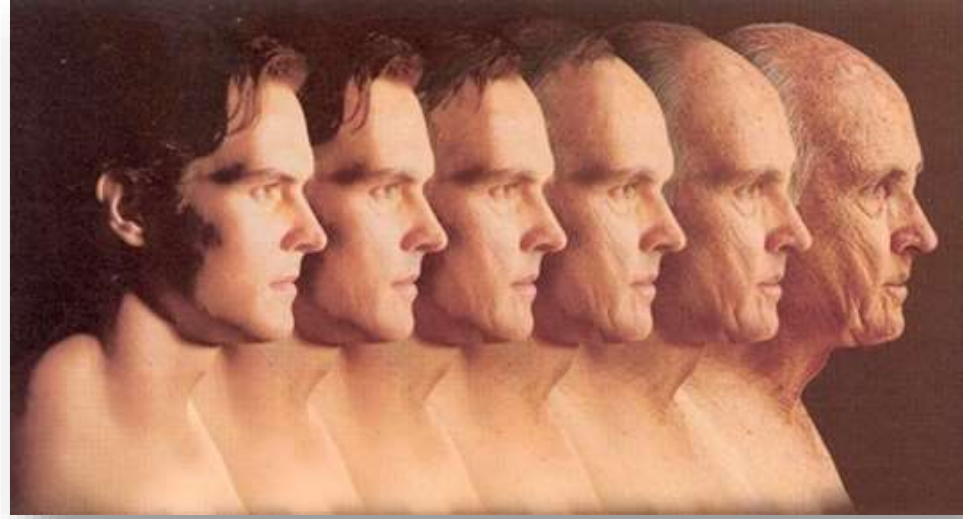
Güncel Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Dr. Asuman İnan
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Haydarpaşa Numune SUAM
13.10.2023

HIV/AIDS artık ölümcül değil kronik bir durum



HIV tedavisinin yüksek gelirli bir toplumda yaşayan 20 yaşındaki HIV ile enfekte bir bireyin yaşam süresine tahmini etkisi



Yaşam süresi

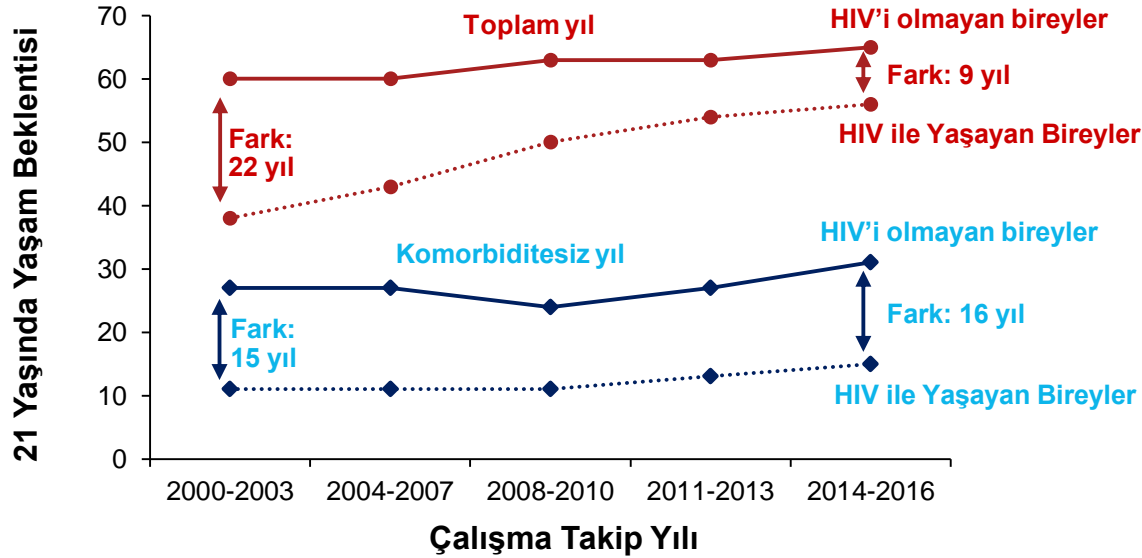
Komorbiditeler

It is estimated that by the year 2030, 73% of HIV-infected individuals will be ≥ 50 years of age, and 78% of individuals living

HIV ile yaşayan bireylerde komorbiditelerin önlenmesi karşılanmamış bir ihtiyaçtır.

ABD'de HIV ile yaşayan (n = 39.000) ve HIV'i olmayan bireylerde (n = 387.767) komorbiditelerin kohort analizi, 2000–2016

21 Yaşında toplam ve komorbiditesiz yaşam beklentisi



- HIV' ile enfekte olmayan bireylerin, HIV ile yaşayan bireylere kıyasla **komorbiditesiz geçirdikleri sürenin 16 yıl daha uzun olması** beklenmektedir
- Her bir komorbidite için*, HIV ile yaşayan ve HIV'i olmayan bireyler arasında komorbiditesiz yaşam beklentisi açısından persistan fark görülmüştür
- ART'ye CD4 sayısı >500/ μ L iken başlanması, komorbiditesiz yaşam beklentisindeki farkı daraltmıştır (9,5 yıl fark)

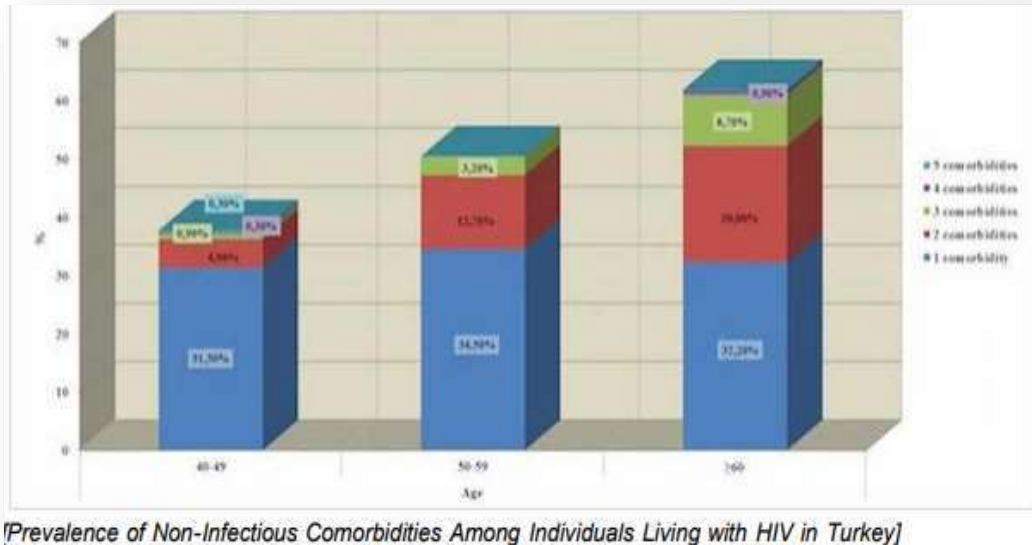
HIV ile yaşayan bireylerde toplam yaşam beklentisi büyük ölçüde iyileşmiş olsa da sağlıklı geçirdikleri yıl sayısı HIV'i olmayanlara kıyasla hala önemli ölçüde daha azdır

PE11/19 - Prevalence of Age-associated Non-infectious Comorbidities among HIV-infected Patients in Turkey

V. Korten¹, T. Yıldırım², D. Gökengin³, S. Gencer⁴, M. Fincancı⁵, A. Çağatay⁶, N. Ceran⁷, A. Inan⁷, G. Mermut³, D. Yagci Çağlayık¹, G. Eren⁵, F. Şimşek², HIV-TR Cohort



- Çok merkezli kesitsel çalışma, Nisan 2015, Nisan 2017,
- 7 merkez, >40 yaş, 662 hasta, %83.5 erkek, ortalama yaş 50
- Ortalama CD4 : 274 h/μl
- %98.3'ü ART alıyor, ortalama ART alım süresi 42 ay (IQR: 7.8)



- Sigara %44.9
- Fazla kilo %42.3, obezite %13,6
- Hiperlipidemi %22,4
- Hipertansiyon %16,5
- Diabetes mellitus %9.1
- Hastaların %46.2'sinde en az 1 komorbidite
- %13,6 'sında ≥2 komorbidite

Prevalence of cardiovascular disease (CVD) and Comparison of risk category predictions of Systemic Coronary Risk Evaluation Score-2 (SCORE2) and four other CVD risk calculators among people living with HIV(PLWH) in Türkiye

Tukenmez Tigen, E¹; Gökengin, D²; Özkan Özdemir, H³; Akalın, H⁴; Kaya, B⁵; Deveci, A⁶; İnan, A⁷; İnan, D⁸; Altunsoy, A⁹; Özel, A.S¹⁰; Karaoğlan, İ¹¹; Eraksoy, H¹²; Demirdal, T¹³; Yıldırım, T¹⁴; Birengel, S¹⁵; İnci, A¹⁶; Nazlı, A¹⁷; Kayaaslan, B⁹; Sayın Kutlu, S¹⁸; Ataman Hatipoğlu, Ç¹⁹; Esen, Y²⁰; Koç, T²⁰; Korten, V¹; and HIV-TR Study Group



- Çok merkezli kesitsel çalışma, 2019-2021
- 20 merkez, >40 yaş, 1425 hasta, %82.7 erkek, ortanca yaş 51
- Ortanca CD4 : 696 h/μl

| Participant Characteristics | Median (IQR) or proportion (n=1425) |
|---|-------------------------------------|
| Age, y, median (IQR) | 51 (45-58) |
| Male, Sex | 1178 (82.7) |
| Smoking (current smoker) | 651 (45.7) |
| Alcohol use (1-7 or >7 drinks/week) | 411 (28.9) |
| IV non-prescription drug use | 35 (2.5) |
| Exercise & physical activity | 248 (17.4) |
| Body mass index | |
| Obese (≥30 kg/m ²) | 258 (18.3) |
| Diabetes mellitus | 242 (17) |
| Hypertension | 420 (29.5) |
| Hypercholesterolemia | 498 (34.9) |
| Family history of premature cardiovascular disease | 102 (7.2) |
| Family history of CAD (in parents) | 310 (21.1) |
| Years since HIV diagnosis, median (IQR) | 5.0 (2.0-9.0) |
| Cumulative months of ART use, median (IQR) | |
| Protease Inhibitor | 218 (15.3) |
| Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor | 1390 (97.5) |
| Others | 1325 (93) |
| Nadir CD4 ⁺ cell count, cells/μL, median (IQR) | 318 (168-480) |
| Nadir CD4<200 cells/μL | 424 (29.8) |
| Current CD4 ⁺ cell count, cells/μL, median (IQR) | 696 (479-920) |
| Viral load, <200 copies/mL | 1345 (94.4) |

2017

Sigara %44.9

Obezite %13,6

Hiperlipidemi %22,4

Hipertansiyon %16,5

Diabetes mellitus %9.1



2021

Sigara %45.7

Obezite %18,3

Hiperlipidemi %34.9

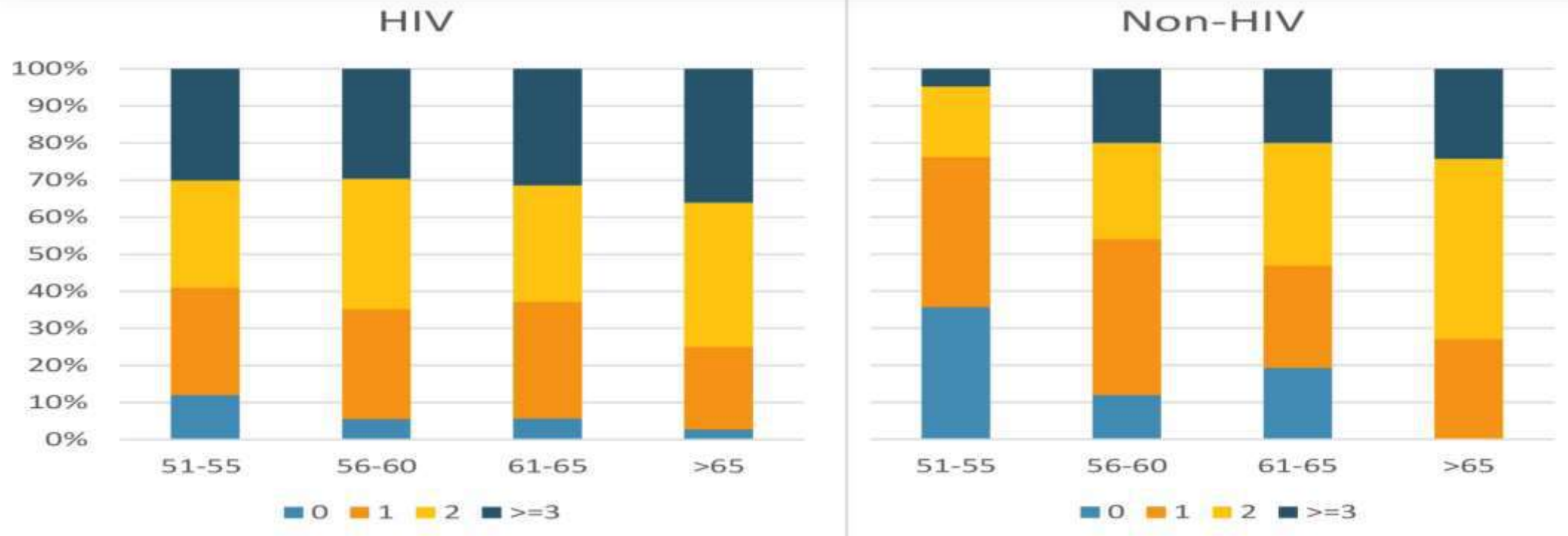
Hipertansiyon %29.5

Diabetes mellitus %17

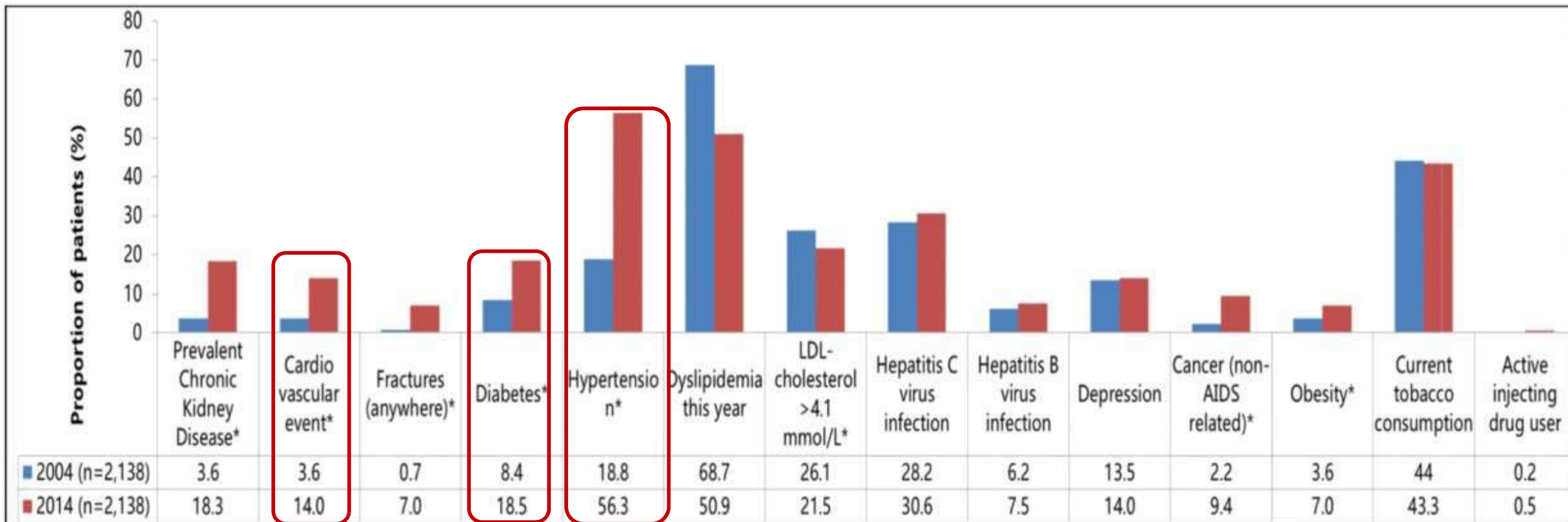
Comorbidity is more common and occurs earlier in persons living with HIV than in HIV-uninfected matched controls, aged 50 years and older: A cross-sectional study



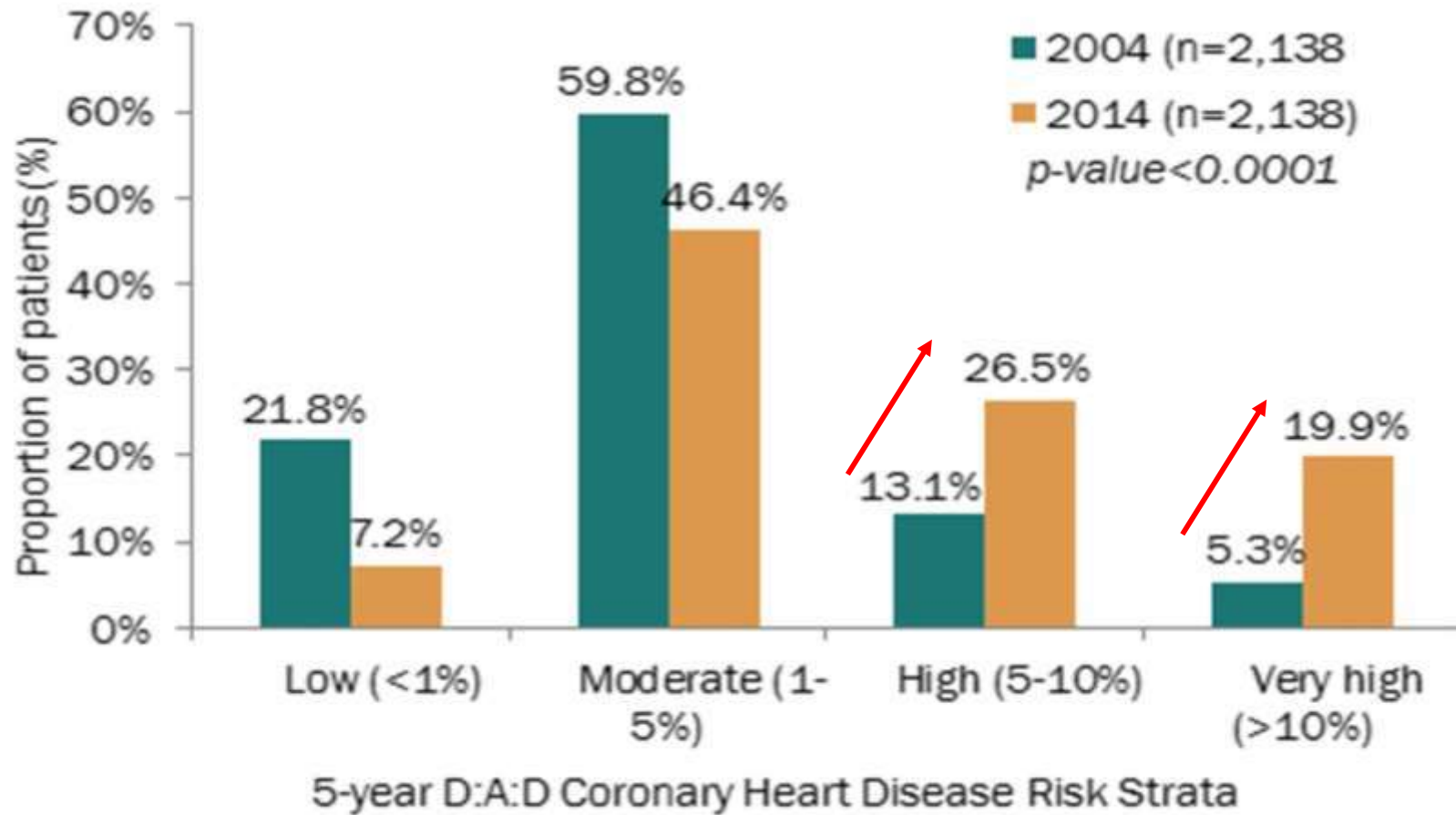
Rafael Aguiar Maciel^a, Helena Moreira Klück^b, Madeleine Durand^c, Eduardo Sprinz^{b,*}



ANRS CO3 Aquitaine Cohort



*p<0.01 for comparison between 2004 and 2014



Distribution of patients by 5-year D:A:D Coronary Heart Risk Score, in 2004 and 2014

Comparison of Risk Category Predictions of Framingham Risk Score (FRS), Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Score in HIV-Infected Patients

576

Korten V¹, Gökengin D², Yıldırım T³, Inkaya AC⁴, Fincancı M⁵, Yagcı Caglayık D¹, Mermut G², Simsek F³, Eren G⁶, Unal S⁴

¹Infectious Diseases, Marmara University Hospital, Istanbul, Turkey, ²Infectious Diseases, Ege University Hospital, Izmir, Turkey, ³Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Okmeydanı Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey, ⁴Infectious Diseases, Hacettepe University, Ankara, Turkey, ⁵Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey

| FRAMINGHAM - CVD (N=527) | Low Risk (<10%) n (%) | Moderate Risk (>10% - <20%) n (%) | High Risk (>20%) n (%) | |
|----------------------------|------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Framingham score | 273 (51.8) | 173 (32.8) | 81 (15.4) | |
| Framingham score with ARF* | 288 (50.9) | 152 (28.8) | 107 (20.3) | |
| SCORE (N=527) | Low Risk (<1%) n (%) | Moderate Risk (>1% - <5%) n (%) | High Risk (>5% - <10%) n (%) | Very High Risk (>10%) n (%) |
| Score | 88 (16.7) | 389 (70.0) | 84 (12.1) | 8 (1.1) |
| Score with ARF* | 81 (15.4) | 331 (62.8) | 88 (13.1) | 46 (8.7) |
| ASCVD (N=527) | Low Risk (<7.5%) n (%) | High Risk (>7.5%) n (%) | | |
| ASCVD score | 385 (69.3) | 162 (30.7) | | |
| ASCVD score with ARF* | 335 (63.6) | 192 (36.4) | | |
| D:A:D-Ful (N=527) | Low Risk (<5%) n (%) | High Risk (>5%) n (%) | | |
| D:A:D-F score | 387 (73.4) | 140 (26.6) | | |
| D:A:D-Restrict (N=527) | <5% n (%) | >5% n (%) | | |
| D:A:D-R | 381 (72.3) | 146 (27.7) | | |

Çok merkezli kesitsel çalışma

Temmuz 2016- Şubat 2017, 5 merkez, 40-74 yaş arasında KVH olmayan, statin almayan hastalar

667 hastanın 527'si değerlendirilmiş

%82'si erkek, ortalama yaş: 48

%11 erken başlangıçlı KVH aile öyküsü

%50 sigara içici

%57 kilolu veya obez

%22 HT

%8 DM

Yüksek KVH skorları veya risk değerlendirme skorları %20.3 ile %36.3 arasında

Prevalence of cardiovascular disease (CVD) and Comparison of risk category predictions of Systemic Coronary Risk Evaluation Score-2 (SCORE2) and four other CVD risk calculators among people living with HIV(PLWH) in Türkiye

Tukenmez Tigen, E¹; Gökengin, D²; Özkan Özdemir, H³; Akalın, H⁴; Kaya, B⁵; Deveci, A⁶; İnan, A⁷; İnan, D⁸; Altunsoy, A⁹; Özel, A.S¹⁰; Karaoğlan, İ¹¹; Eraksoy, H¹²; Demirdal, T¹³; Yıldırım, T¹⁴; Birengel, S¹⁵; İnci, A¹⁶; Nazlı, A¹⁷; Kayaaslan, B⁹; Sayın Kutlu, S¹⁸; Ataman Hatipoğlu, Ç¹⁹; Esen, Y²⁰; Koç, T²⁰; Korten, V¹; and HIV-TR Study Group

Table 2. CVD risk prediction strata according to different CVD risk prediction models

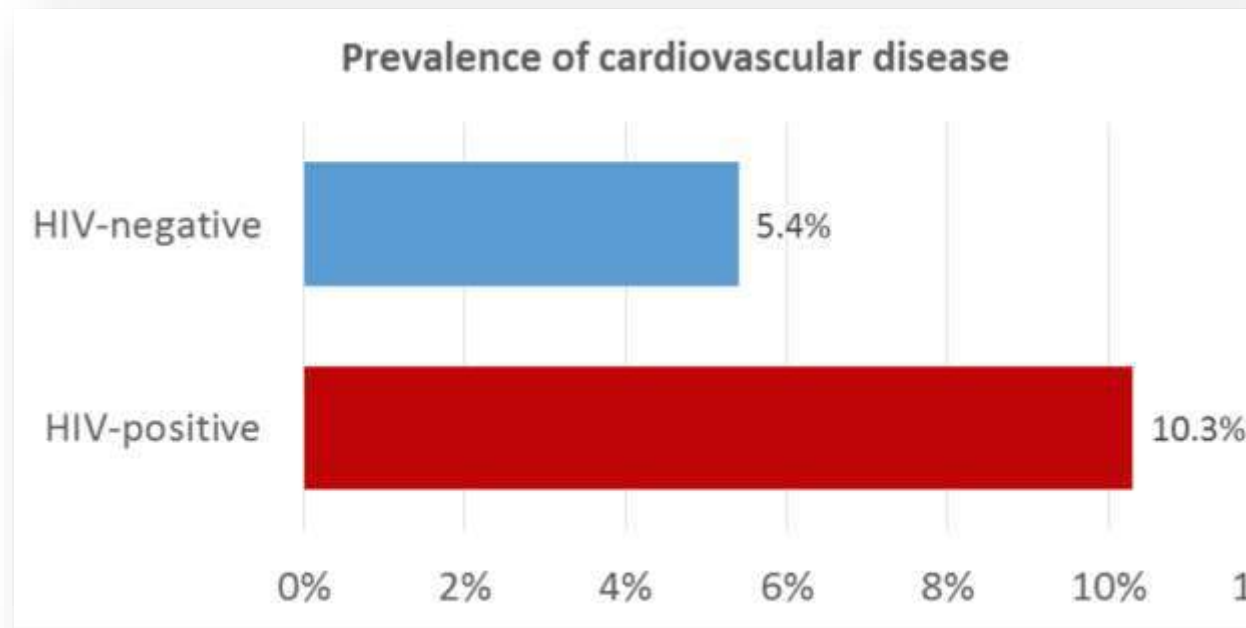
| (n=1132) | | | | |
|---|-------------------------|--|---|----------------------------|
| ASCVD | Low risk(<5%) n (%) | Borderline risk (≥5% to <7.5%) n (%) | Intermediate risk (≥7.5% to <20%) n (%) | High risk(20%) n (%) |
| | 459 (40.5) | 189 (16.7) | 378 (33.4) | 106 (9.4) |
| FRS-CVD 10 year | Low risk(<10%) n (%) | | Moderate risk (10% - <20%)n (%) | High risk (≥ 20%) n (%) |
| | 464 (41) | | 372 (32.9) | 296 (26.1) |
| Modified Framingham | 728 (64.3) | | 304 (26.9) | 100 (8.8) |
| | <1% n (%) | 1-5% n (%) | 5-10% n (%) | >10% n (%) |
| DAD-reduced 5 year | 62 (5.5) | 651 (57.5) | 276 (24.4) | 143 (12.6) |
| DAD-reduced 10 year | 8 (0.7) | 319 (28.2) | 375 (33.1) | 430 (38.0) |
| Score2/ Score2-OP for high risk countries | Low-moderate n (%) | | High risk n (%) | Very high risk n (%) |
| | 320 (28.3) | | 615 (54.3) | 197 (17.4) |

Table 4. Logistic regression analysis of three CVD risk scores for higher risk status

| Variable | ASCVD 10 year risk > 10 % | | | | DAD 5 year risk > %5 | | | | Score 2 High+Very high risk | | | |
|--------------------------------|---------------------------|--------|---------------------|--------|----------------------|--------|----------------------|--------|-----------------------------|--------|---------------------|--------|
| | Crude | | Adjusted | | Crude | | Adjusted | | Crude | | Adjusted | |
| | OR (95%CI) | p | OR (95%CI) | p | OR (95%CI) | p | OR (95%CI) | p | OR (95%CI) | p | OR (95%CI) | p |
| Age, years | 1.24 (1.21-1.27) | <0.002 | 1.40 (1.34-1.46) | <0.001 | 1.16 (1.14-1.18) | <0.001 | 1.29 (1.25-1.34) | <0.001 | 1.06 (1.04-1.08) | <0.001 | 1.27 (1.23-1.32) | <0.001 |
| Current smoking | 2.11 (1.63-2.73) | <0.001 | 43.7 (22.8-83.7) | <0.001 | 4.21 (3.26-5.45) | <0.001 | 69.1 (37.9-126.1) | <0.001 | 13.79 (9.32-20.40) | <0.001 | 19.6 (11.2-34.3) | <0.001 |
| BMI kg/m ² | 1.05 (1.02-1.09) | <0.001 | 1.07 (1.01-1.13) | 0.016 | 1.01 (0.97-1.1) | 0.595 | | | 0.99 (0.96-1.03) | 0.770 | | |
| HT | 4.28 (3.21-5.70) | <0.001 | 7.03 (4.2-11.7) | <0.001 | 2.44 (1.85-3.22) | <0.001 | 2.55 (1.64-3.96) | <0.001 | 2.10 (1.49-2.95) | <0.001 | 4.23 (2.67-6.71) | <0.001 |
| DM | 9.36 (6.32-13.9) | <0.001 | 19.7 (10.3-37.7) | <0.001 | 7.22 (4.85-10.7) | <0.001 | 15.9 (8.57-29.7) | <0.001 | 1.38 (0.92-2.06) | 0.116 | | |
| HL | 1.53 (1.14-2.05) | 0.004 | 2.21 (1.36-3.58) | <0.001 | 1.66 (1.25-2.21) | <0.001 | 2.3 (1.51-3.57) | <0.001 | 1.64 (1.17-2.29) | 0.004 | 1.88 (1.17-3.0) | 0.008 |
| Years (yrs) since diagnosis | 1.02 (0.99-1.05) | 0.210 | | | 1.02 (0.99-1.05) | 0.123 | | | 0.987 (0.96-1.02) | 0.381 | | |

KVH Prevalansı

- Enfekte bireylerde 2 kat yüksek



Shah ASV. Circulation 2018;138:1100-1112

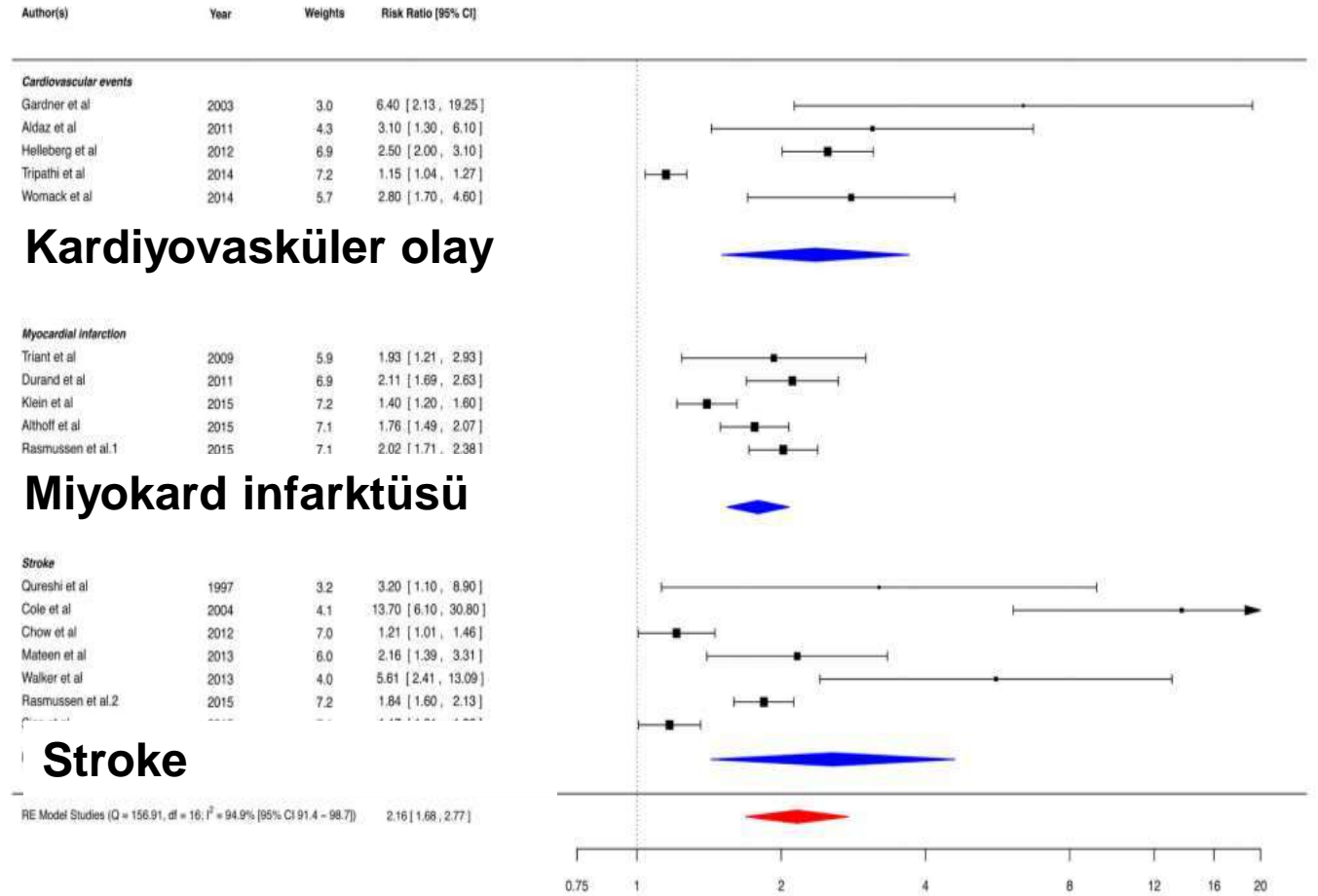
Freiberg MS, N Engl j Med , August 24, 2023, 389;8

Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis

KVH insidansı

RR: 2.16

- MI için 1.79
- Stroke için 2.56



Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living with the Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review and Meta-Analysis

- **Global HIV ilişkili MI ve stroke yükü son 2 dekatta 3 kat arttı.**

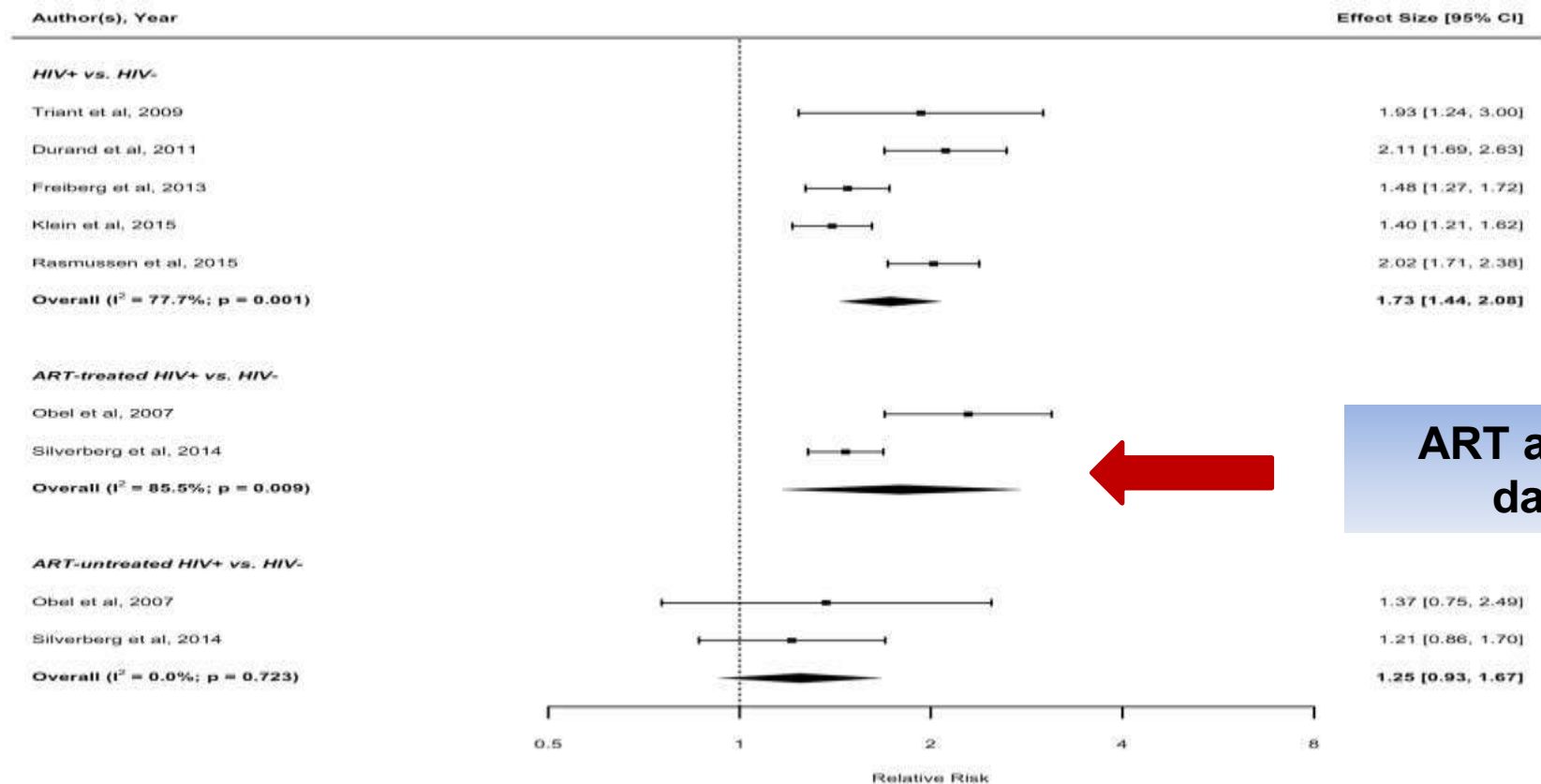
Shah SVA, Circulation 2018;138:1100-1112

Freiberg SM. N Engl J Med. August 24, 2023 389;8

- **KVH (AMI, diğer iskemik kalp hastalıkları, koroner AS) insidansı**
 - Erkekler için RR: 6.76, 95% CI 3.36–13.58
 - Kadınlar için RR: 2.47, 95% CI 1.23– 4.95
 - 45 yaş üzerinde daha belirgin artış
- **MI riski 2 kat yüksek**
- **Ani kalp ölümü 4 kat yüksek**
- **Kadınlarda metabolik sendrom daha fazla**

BMJ Open Risk of myocardial infarction among people living with HIV: an updated systematic review and meta-analysis

Oghenowede Eyawo,^{1,2,3} Gwenyth Brockman,⁴ Charles H Goldsmith,^{1,5,6}

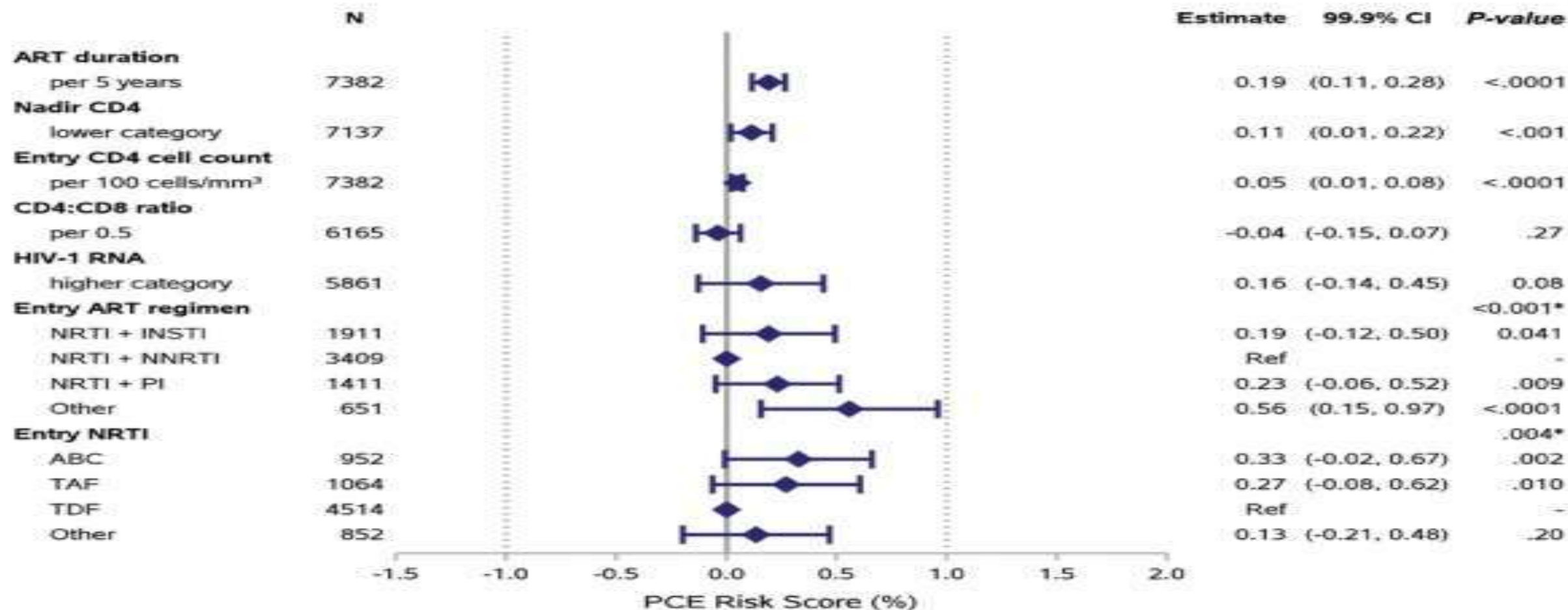


ART altında MI riski daha yüksek

Forest plot of the meta-analysis of the risk of MI associated with HIV infection. ART, antiretroviral therapy.

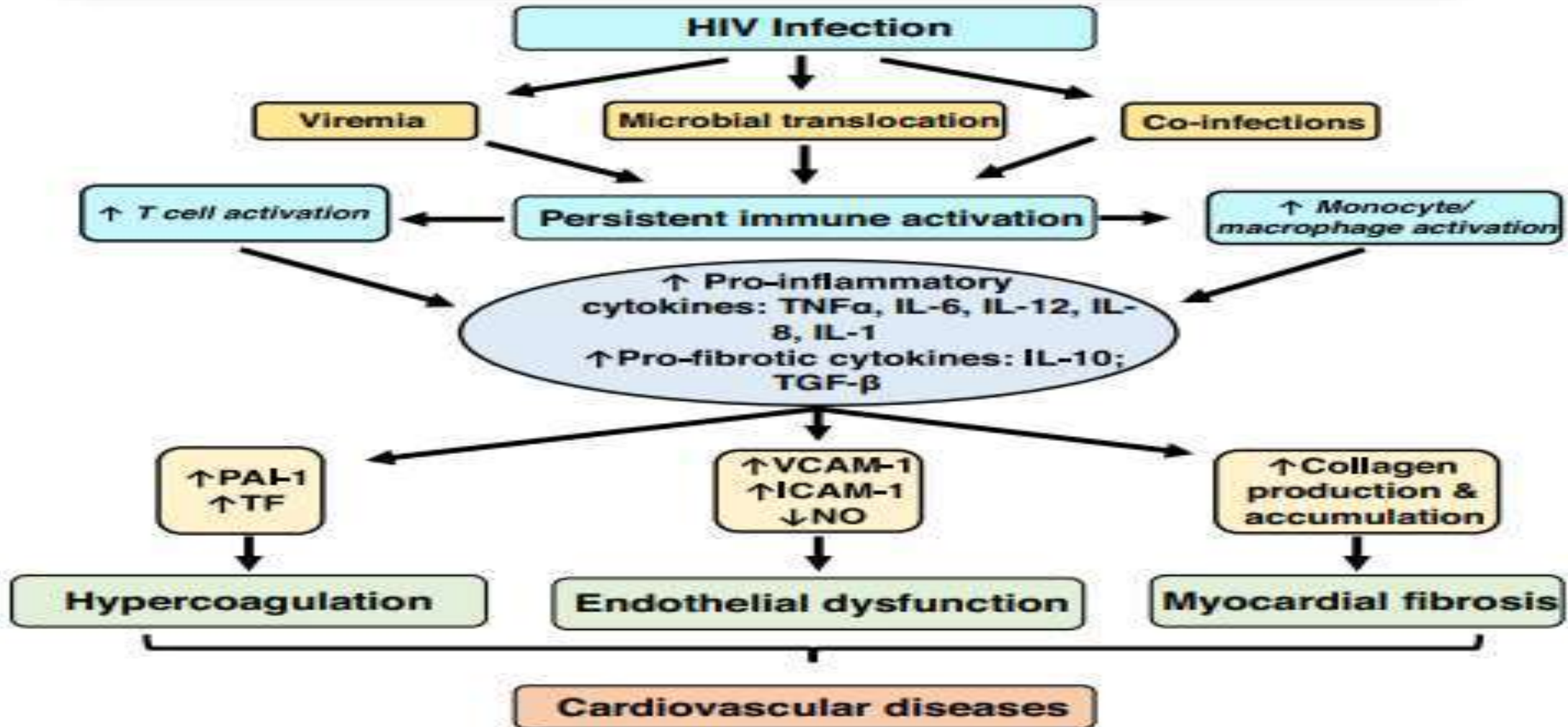
Cardiovascular Risk and Health Among People With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Eligible for Primary Prevention: Insights From the REPRIEVE Trial

Pamela S. Douglas,^{1,2} Triin Umbleja,² Gerald S. Bloomfield,¹ Carl J. Fichtenbaum,³ Markella V. Zanni,⁴ Edgar T. Overton,⁵ Kathleen V. Fitch,⁶ Emma M. Kileel,⁴



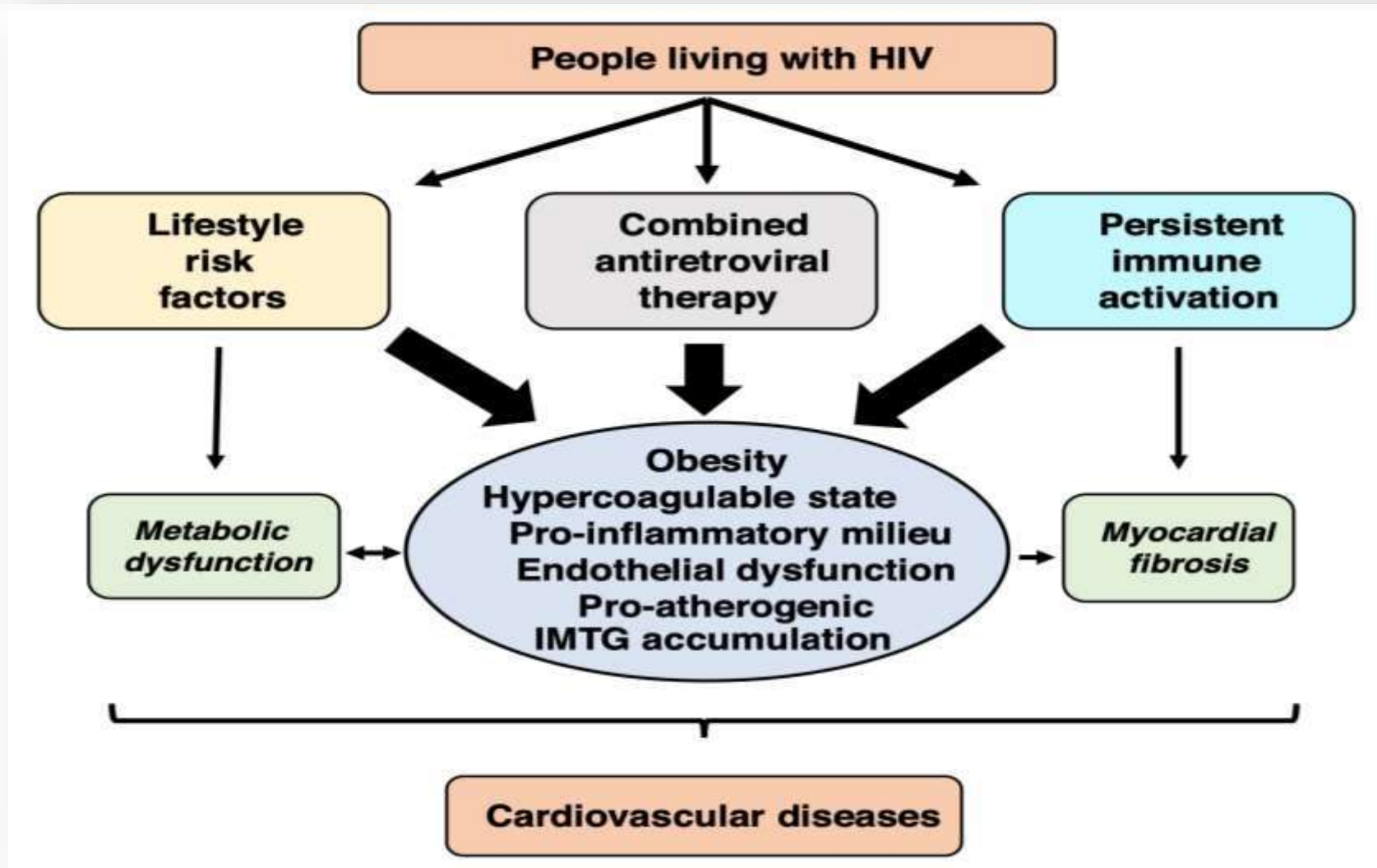
HIV-related cardiovascular diseases: the search for a unifying hypothesis

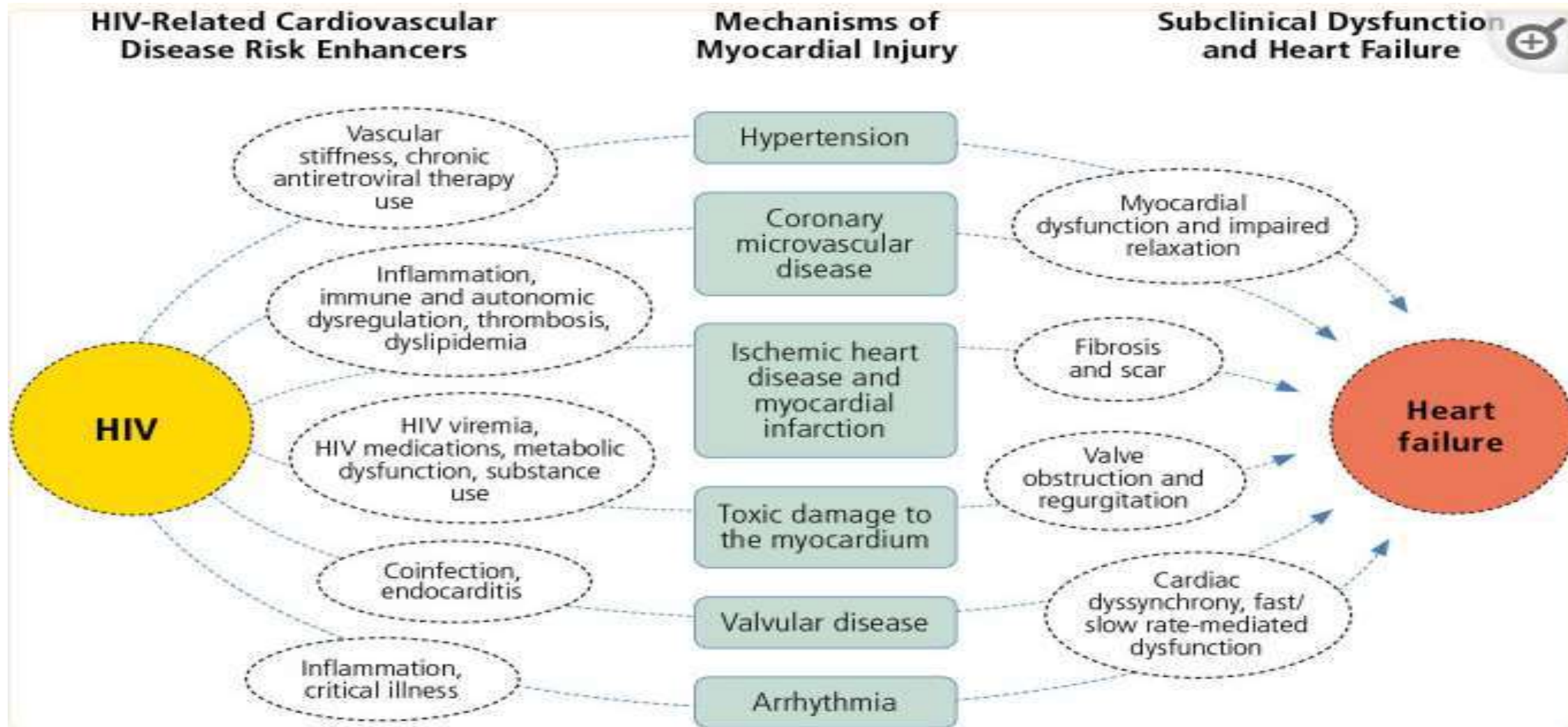
Leanne Dominick,¹ Natasha Midgley,¹ Lisa-Mari Swart,¹ Devon Sprake,¹ Gaurang Deshpande,¹



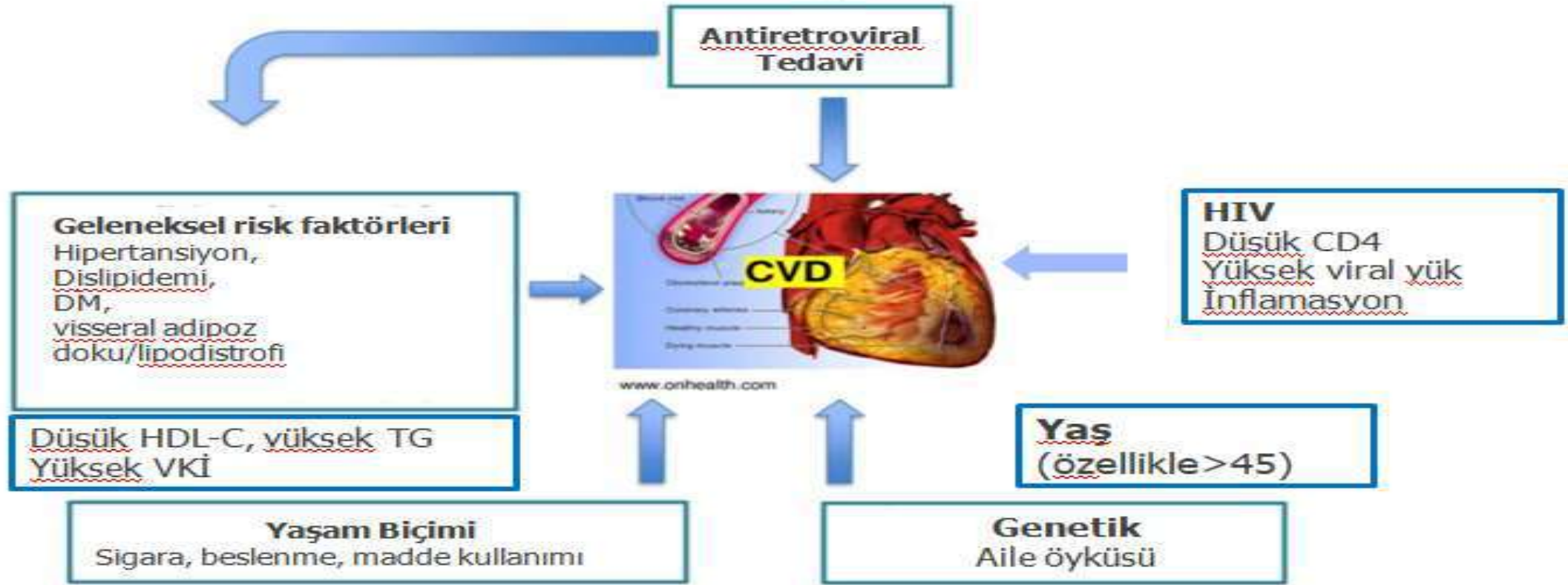
HIV-related cardiovascular diseases: the search for a unifying hypothesis

Leanne Dominick,¹ Natasha Midgley,¹ Lisa-Mari Swart,¹ Devon Sprake,¹ Gaurang Deshpande,¹





Risk faktörleri



ART ve Kardiyovasküler Hastalık

- ART ile birlikte
 - ilaç toksisitesi,
 - düşük HDL-k, yüksek TG
 - vücut yağ dağılımında bozukluk,
 - metabolik sorunlar (dislipidemi, DM, ve KVH) artıyor
- ART kesilmesi ile de KVH riski artıyor
 - Kardioprotektif etki ortadan kalkıyor, tekrar proinflamatuvar sitokinler artıyor, HDL-k azalıyor.

Table 4 | Effect of antiretroviral therapies on blood lipid levels¹⁹⁰

| Class | Drug | Effect on blood lipids | Refs |
|----------------------|-------------------------------|---|------|
| Protease inhibitors | Atazanavir | Increases HDL-C and decreases LDL-C levels | 191 |
| | Darunavir | Increases HDL-C levels | 191 |
| | Fosamprenavir | Hypertriglyceridaemia | 192 |
| | Ritonavir ^a | Increases HDL-C levels | 191 |
| | Saquinavir | Neutral | 192 |
| | Tipranavir | Dyslipidaemia | 192 |
| NRTIs | Abacavir | Increases total cholesterol, LDL-C and HDL-C levels | 193 |
| | Lamivudine | Increases total cholesterol, LDL-C and HDL-C levels | 193 |
| | Tenofovir fumarate disoproxil | Lowers LDL levels | 194 |
| | Zidovudine | Hypertriglyceridaemia | 194 |
| NNRTIs | Efavirenz | Increases total cholesterol, LDL-C, HDL-C and triglyceride levels | 193 |
| | Nevirapine | Neutral or decreases lipid levels | 195 |
| | Rilpivirine | Neutral | 193 |
| Integrase inhibitors | Dolutegravir | Neutral | 133 |
| | Raltegravir | Increases HDL levels | 191 |




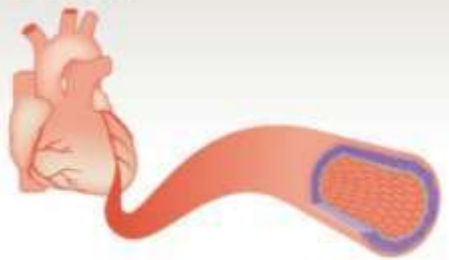
HDL-C, HDL cholesterol; LDL-C, LDL cholesterol; NNRTI, non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse-transcriptase inhibitor. ^aAlthough ritonavir is a protease inhibitor, this drug is generally used as a pharmacokinetic enhancer.

Table 2 | Effect of antiretroviral therapy on the risk of cardiovascular disease

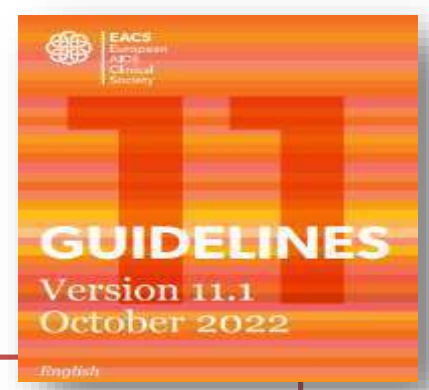
| Study (year) | Study population | ART | Number of patients | Follow-up | Cardiovascular end points | Findings | Refs |
|--------------------------|--|---|--------------------|-----------|---|---|------|
| Bozzette et al. (2003) | Patients with HIV infection who received care at a VA centre | Combination therapy with PIs, nucleoside analogues and NNRTIs | 36,766 | 8.5 years | CVD and cerebrovascular disease | Use of ART was associated with a reduction in the risk of CVD | 180 |
| D:A:D study group (2003) | Patients with HIV infection | Combination regimen including a PI or an NNRTI | 23,468 | 2.2 years | MI | Use of ART was associated with a 26% relative increase in rate of MI per year of exposure | 181 |
| SMART (2006) | Patients with well-controlled HIV infection; cohort from 33 countries | Continuous ART versus episodic use of ART | 5,472 | 16 months | Opportunistic disease or death from any cause; major cardiovascular, renal or hepatic disease | Continuous ART reduced the risk of CVD compared with episodic use of ART | 182 |
| D:A:D study group (2007) | Patients with HIV infection | PIs or NNRTIs | 23,437 | 5.2 years | MI | Exposure to PIs was associated with a higher rate of MI per year of exposure | 25 |
| D:A:D study group (2008) | Patients with HIV infection | NRTIs | 33,347 | 7.2 years | MI | Use of abacavir or didanosine in the previous 6 months was associated with increased risk of MI | 28 |
| Stein et al. (2015) | Patients with HIV infection without known CVD or diabetes mellitus who were initiating their first ART | NRTI, PI or integrase inhibitor | 328 | 6.4 years | Changes in carotid artery IMT | Atazanavir had a protective effect, with slower carotid IMT progression in the setting of high plasma bilirubin levels compared with other ART regimens | 183 |
| START (2015) | Patients with HIV infection; cohort from 35 countries | Immediate initiation of ART versus deferred initiation of ART | 4,299 | 6.4 years | MI, stroke, coronary revascularization or CVD-related death | Early initiation of ART did not significantly reduce the incidence of the cardiovascular end point | 184 |
| Marconi et al. (2018) | Individuals with or without HIV infection and without known CVD | NRTI, PI or NNRTI | 96,381 | 8.8 years | CVD including acute MI, heart failure and stroke | Decreased risk of CVD in the setting of high plasma bilirubin levels irrespective of HIV infection status | 120 |
| Elion et al. (2018) | Patients with HIV infection | NRTI | 8,265 | 12 years | Type 1 and type 2 MI | Use of abacavir in the past 6 months was associated with increased risk of MI | 31 |
| D:A:D study group (2018) | Patients with HIV | PIs | 49,709 | >15 years | CVD | Use of ritonavir-boosted darunavir but not ritonavir-boosted atazanavir was associated with increased risk of CVD | 27 |

ART, antiretroviral therapy; CVD, cardiovascular disease; IMT, intima-media thickness; MI, myocardial infarction; NNRTI, non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; VA, Veterans Affairs.

Kardiyovasküler Hastalıklar

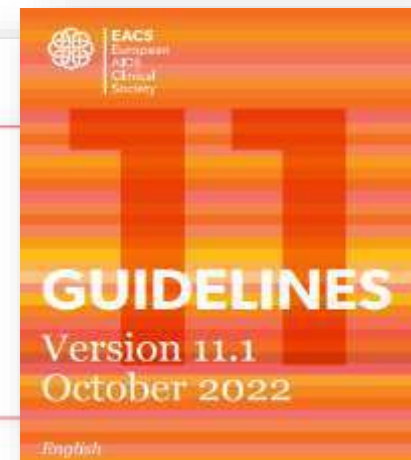
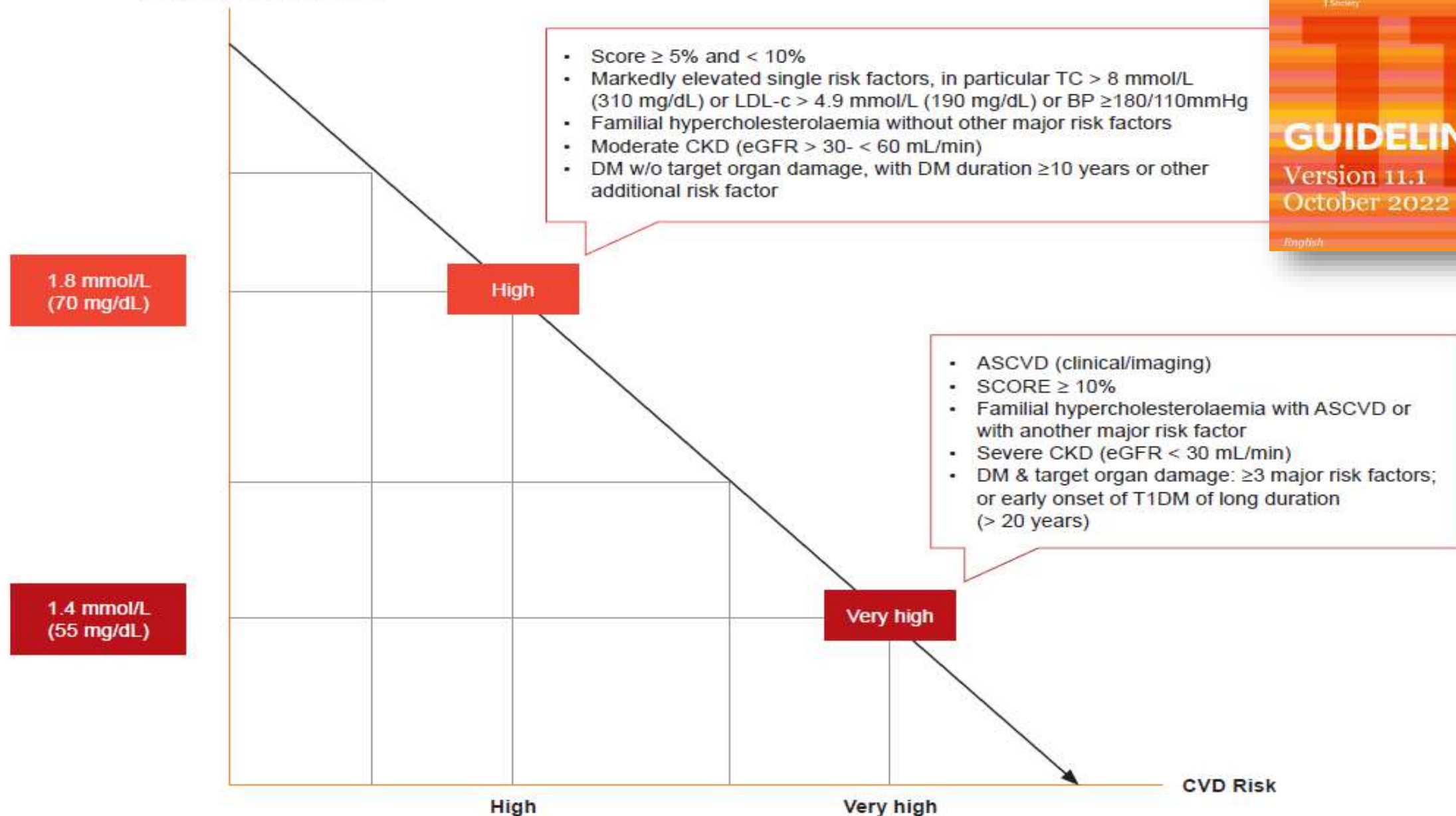
| | Future | | | | |
|--|---|--|--|--|---|
| | Pre-ART | First-generation ART regimens | Contemporary ART regimens | Optimized ART regimens | Curative therapies |
| HIV treatment | No HIV-specific therapy | <ul style="list-style-type: none"> • PI • NRTI • NNRTI | <ul style="list-style-type: none"> • PI • NRTI • NNRTI • CCR5 antagonist • Integrase inhibitor | <ul style="list-style-type: none"> • Early ART initiation • Two-drug regimens • Injectable medications • New therapeutic targets | <ul style="list-style-type: none"> • Stem-cell-based therapies • Strategies to eliminate latency • Genome editing • Broadly neutralizing antibodies |
| Inflammatory and immunological status | <ul style="list-style-type: none"> • AIDS • Inflammation | <ul style="list-style-type: none"> • Immunodeficiency • Chronic inflammation | <ul style="list-style-type: none"> • Immunodeficiency • Chronic inflammation | Chronic inflammation | Eradication of HIV infection |
| Cardiovascular complications | <ul style="list-style-type: none"> • Pericardial effusion • Dilated cardiomyopathy  | <ul style="list-style-type: none"> • Atherosclerosis • Myocardial infarction • Dilated cardiomyopathy • Stroke • Peripheral artery disease  | <ul style="list-style-type: none"> • Heart failure • Atrial fibrillation • Sudden cardiac death • Coronary heart disease  | <ul style="list-style-type: none"> • Increased risk of cardiovascular diseases  | |

Dislipidemi



- Yüksek LDL-k KVH riskini arttırmaktadır
 - Yüksek riskli kişilerde trigliserid >200 mg/dl KVH riskini azaltmak için statin kullanımı önerilir
 - Çok yüksek trigliserid düzeyi pankreatit riskini artırır fibratlar kullanılmalıdır.
-
- Kaloriyi azaltmak, vücut ağırlığını azaltmak, egzersizi arttırmak HDL düzeyini artırır
 - Balık tüketmek, doymamış yağı kaloriyi alkol alımını azaltmak kolesterolü azaltır

Treatment Goal for LDL-c



Hipertansiyon

Tablo 10.12. Kan basıncı seviyeleri, kardiyovasküler risk faktörleri, organ hasarı veya yandaş hastalıklara göre hipertansiyon hastalık evreleri

| Hipertansiyon hastalık evresi | Diğer risk faktörleri ^a , organ hasarı (OH) veya hastalığı | Kan Basıncının (mmHg) derecelendirilmesi | | | |
|--------------------------------|---|---|--|--|--|
| | | Yüksek normal SKB 130-139 DKB 85-89 | I. Derece HT SKB 140-159 DKB 90-99 | 2. Derece HT SKB 160-179 DKB 100-109 | 3. Derece HT SKB \geq 180 DKB \geq 110 |
| Evre 1 (komplike olmayan) | Başka risk faktörü yok | Düşük | Düşük | Orta | Yüksek risk |
| | 1-2 | Düşük | Orta | Orta-yüksek | Yüksek risk |
| | \geq 3 | Düşük-orta | Orta-yüksek | Yüksek risk | Yüksek risk |
| Evre 2 (asemptomatik) | OH, evre 3 KBH veya diyabet | Orta-yüksek | Yüksek risk | Yüksek risk | Yüksek -çok yüksek risk |
| Evre 3 (yerleşmiş hastalık) | Semptomatik KVH, evre \geq 4 KBH veya OH olan diyabet | Çok yüksek risk | Çok yüksek risk | Çok yüksek risk | Çok yüksek risk |

Hipertansiyon

- Hipertansiyon tedavisindeki ilk hedef
 - tüm hastalarda KB'nı **140/90** mmHg değerinin altına indirmektir.
- Tedavi iyi tolere edilirse çoğu hastada 130/80 mm Hg ve daha aşağısı hedeflenebilir.
- > 70 yaş sistolik hedef 140 mm Hg
- Tüm hastalarda diyastolik KB hedefi <80 mm Hg

Change in metabolic parameters after switching from triple regimens with tenofovir alafenamide to dolutegravir-based dual therapy. Bi-lipid study

Alejandro D. Bendala-Estrada, Mariana Diaz-Almiron, Carmen Busca, Rafael Mican, Julen Cadiñanos,

Retrospektif kohort çalışması;

- TAF bazlı üçlü rejimden → DTG'li ikili rejime (DTG-3TC veya DTG- rilpivirine) geçiş yapılan,
- en az 6 ay takipli hastalarda lipid değişimi
- N=118 (DTG-3TC: 87; DTG- rilpivirine: 31)

Framingham-REGICOR ile ölçülen tahmini kardiyovasküler riskte, toplam örnekte başlangıçta %4,5'ten 12 ayda %4'e istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p = 0.040$).

Üçlü TAF bazlı rejimden DTG bazlı 2 ilaç rejimine geçiş, **özellikle güçlendirilmiş rejimlerden değişim yapılanlarda** TK ve LDL'yi iyileştirmektedir.

Tedavi değişimi

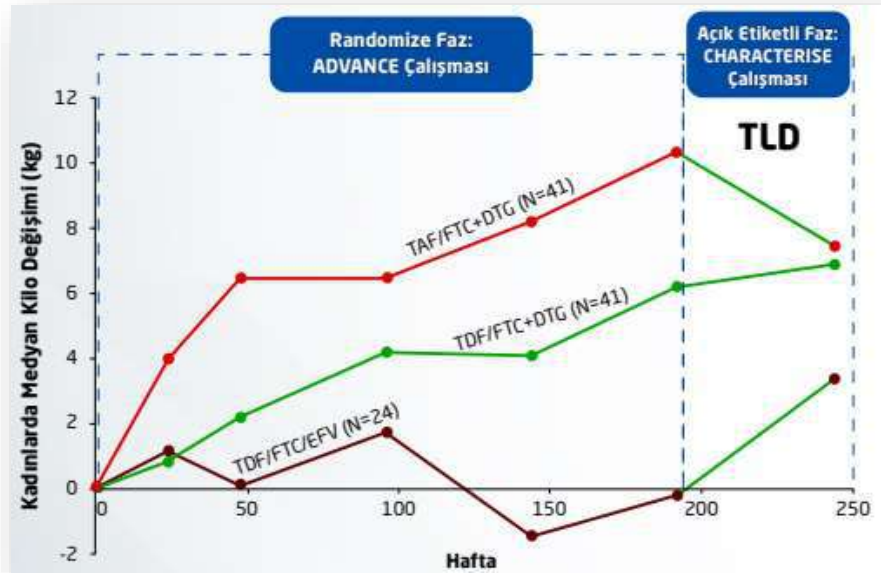
TAF'tan TDF'ye Dönüş: CROI 2023



WEIGHT LOSS AND METABOLIC CHANGES AFTER SWITCHING FROM TAF/FTC/DTG TO TDF/3TC/DTG

Çalışma Tasarımı: Tedavi naiv HIV pozitif 1053 kişide 192 hafta boyunca devam eden randomize kontrollü ADVANCE Çalışmasında TAF/FTC/DTG, TDF/FTC/DTG veya TDF/FTC/EFV tedavi kolları karşılaştırılmıştır. 192. Haftadan sonra TAF/FTC/DTG ve TDF/FTC/DTG tedavi kollarındaki hastaların tedavisi TDF/3TC/DTG ile değiştirilerek açık etiketli CHARACTERISE Çalışmasında 52 hafta süresince takip edilmiştir.

TDF Temelli Tedaviye Geçiş Sonrası Değişim



Tüm hastalar

N

Kilo

VKİ (kg/m²)

Toplam kolesterol (mmol/L)

LDL kolesterol (mmol/L)

Açlık şekeri (mmol/L)

HBA1C (mmol/L)

p<0.05

TAF/FTC/DTG

n=65

-1.2 (p=0.01)

-0.40 (p=0.01)

-0.24 (p=0.005)

-0.32 (p=0.001)

-0.20 (p=0.001)

-0.10 (p=0.008)

TDF/FTC/DTG

n=69

-0.05 (n.s.)

-0.01 (n.s.)

+0.17 (p=0.009)

-0.02 (n.s.)

+0.0 (n.s.)

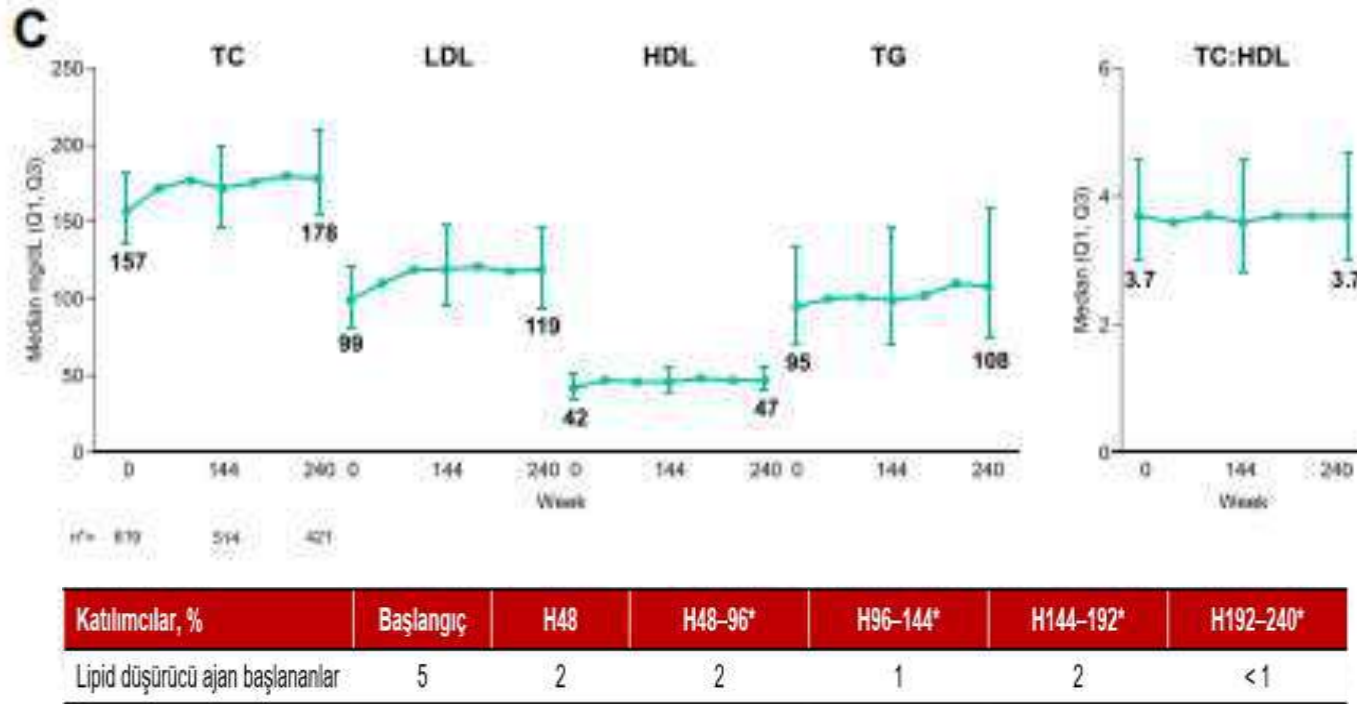
-0.09 (n.s.)

Sonuç: 4 yıl TAF temelli tedavisi süresince kilo alan HIV pozitif kişilerde, TDF temelli tedaviye geçiş sonrasında 52 haftalık takip süresince kilo azalması ve metabolik parametrelerde (lipid düzeyleri, açlık kan şekeri ve HBA1C değerleri) azalma görülmüştür.¹

Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide as initial treatment for HIV-1: five-year follow-up from two randomized trials



Paul E. Sax,^{a,*} José R. Arribas,^b Chloe Orkin,^c Adriano Lazzarin,^d Anton Pozniak,^e Edwin DeJesus,^f Franco Maggiolo,^g Hans-Jürgen Stellbrink,^h



5 yıl boyunca stabil TK:HDL oranları ve HDL dahil lipidlerde küçük artışlar görüldü

*48 ila 96, 96 ila 144, 144 ila 192 ve 192 ila 240. Haftalar arasındaki farklar olarak hesaplandı
HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; TC, total kolesterol; TG, trigliseridler; H, hafta

INSTI ART ve Hipertansiyon Riski

| Çalışma adı | Yer | Çalışılan Rejim | Bulgular |
|---------------------------|---|---|---|
| NAMSAL *1 | Sahra- altı Afrika (N = 613) | DTG + 3TC/TDF vs EFV/3TC/TDF | <ul style="list-style-type: none">HT her iki kolda da zamanla arttıOrtalama SKB, INSTI kolunda 60. haftaya kadar anlamlı derecede yüksek |
| ADVANCE *1 | Sahraaltı Afrika (N = 1053; BL: %11 HT) | DTG + FTC/TAF vs DTG + FTC/TDF vs EFV/FTC/TDF | <ul style="list-style-type: none">Tedaviyle ortaya çıkan 1. derece HT, 192. haftada EFV/FTC/TDF'e kıyasla DTG + FTC/TAF ile için anlamlı derecede daha yüksek (P = 0,038) |
| D2EFT ² | Uluslararası (N = 621; HT'u olan kişiler birincil analizden çıkarılmış) | DRV/RTV + 2 NRTIs vs DTG + DRV vs DTG + XTC/TDF ikinci basamak rejim olarak | <ul style="list-style-type: none">48. Haftada, VKİ değişikliği için ayarlama yapıldıktan sonra bile, DTG + DRV/RTV ile SKB ve DKB'de anlamlı derecede daha büyük ortalama değişiklikBL'de HTN'yi (N =775) içeren ikincil analizler, birincil analizle benzer sonuçlar verdi |

INSTI ART ve Hipertansiyon Riski

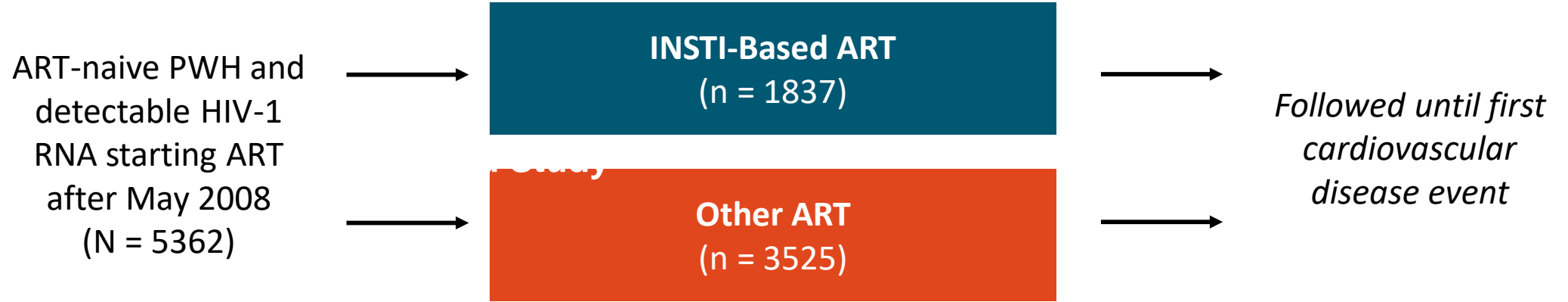
| Çalışma adı | Yer | Rejim | Bulgular |
|------------------------------------|-----------------------------------|--|--|
| Newlands Clinic¹ | Zimbabwe (N = 3416; %21 BL HT) | EFV/3TC/TDF'den DTG/3TC/TDF'e geçiş | <ul style="list-style-type: none">BL'de HT yok: ortanca SKB'da artışa dair güçlü kanıt; erkeklerde kadınlara göre daha belirgin; DKB'da hafif bir artış olduğuna dair bazı kanıtlarBL'de HT: hem SKB hem de DKB arttı; her iki cinsiyet için de tahmini ortalama DKB benzerdi, ancak BL'den önce ve sonra erkeklerde SKB daha yüksekti<ul style="list-style-type: none">HT'u olanlar arasında KB'daki artış BL'den 18 ay sonra zirveye ulaştı |
| Newlands Clinic² | Zimbabwe (N = 4348) | 1.basamak EFV- temelli ve ikinci basamak ATV/RTV- temelli ART'den, DTG temelli rejime geçiş | <ul style="list-style-type: none">DTG için modeller, DTG'ye başladıktan/geçişten 2 yıl sonra yüksek kan basıncı ile yüzde olarak BL'de ~%5'ten >%20'ye kadar önemli bir artış tahmin etti<ul style="list-style-type: none">DTG'e başlayan/geçiş yapan erkeklerde ve aşırı kilolu, obez ve/veya 40 yaş üstü kişilerde daha belirgin artışGerçek HT için modeller zaman içinde benzer bir artış eğilimi öngördü; yaygınlık DTG'ye başladıktan/geçişten 2 yıl sonra ~%15'e ulaştı |

| Çalışma adı | Yer | Rejim | Bulgular |
|----------------------|---------------------------------------|---|--|
| RESPOND ¹ | Avrupa, Avustralya (N = 9704) | INSTI +TAF, INSTI+, TAF yok TAF+, INSTI yok | <ul style="list-style-type: none"> ▪ %30,7'sinde toplamda 39.993 HİY'nin üzerinde HT gelişti ▪ Güncel INSTI ± TAF'ın kullanımı HT ile ilişkili |
| RESPOND ¹ | Avrupa, Avustralya (N = 5231) | INSTI +TAF, INSTI, TAF yok TAF, INSTI yok | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 19.547 HİY'nin üzerinde 2689'unda (%51,4) dislipidemi gelişti ▪ Güncel INSTI ± TAF'ın kullanımı dislipidemi ile ilişkili ▪ Zamana göre güncellenen VKİ'nin düzeltilmesi riski azaltıyor ▪ ART ve VKİ arasında ilişki yok (P =.303) |
| RESPOND ² | Avrupa, Avustralya (N = 20,865) | INST-temelli rejimler vs diğerleri | <ul style="list-style-type: none"> ▪ DM'li katılımcılar N = 785 <ul style="list-style-type: none"> – DM'li kişiler daha yaşlı ve VKİ'leri yüksek ▪ VKİ ve yaş için kontrol edilen analizde, INSTI kullanımı,yüksek KB DM ile ilişkili idi ▪ Güncel INSTI kullanımı, NNRTI ve PI'ye kıyasla DM görülme sıklığını %48 arttırıyor <ul style="list-style-type: none"> - VKI ve diğer değişkenler kontrol edildiğinde yalnızca kısmen azaltıldı |

Respond Çalışması

ART Naif HYB'lerde INSTI Temelli ART'nin KVH Üzerine Etkisi

- İsviçre HIV Kohortu



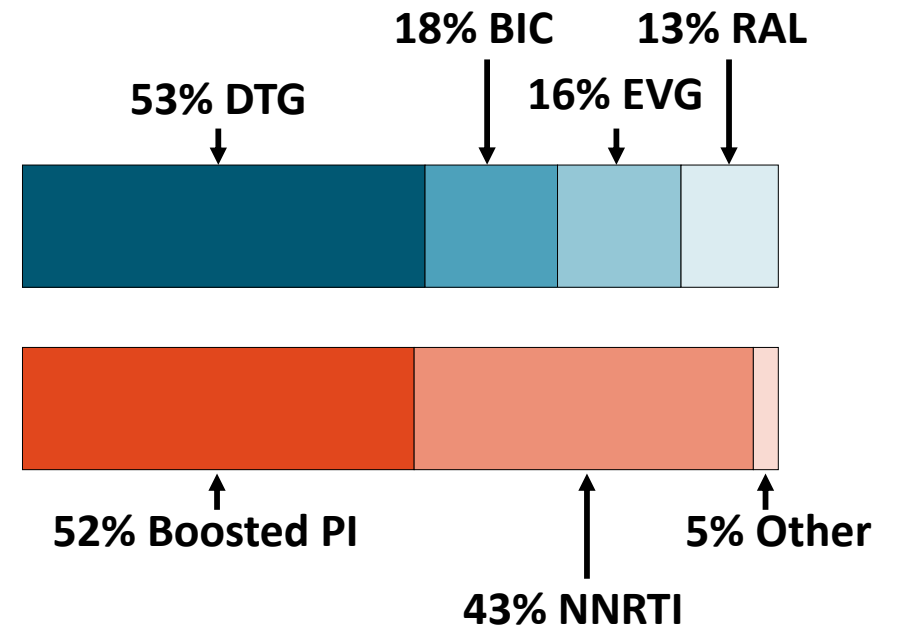
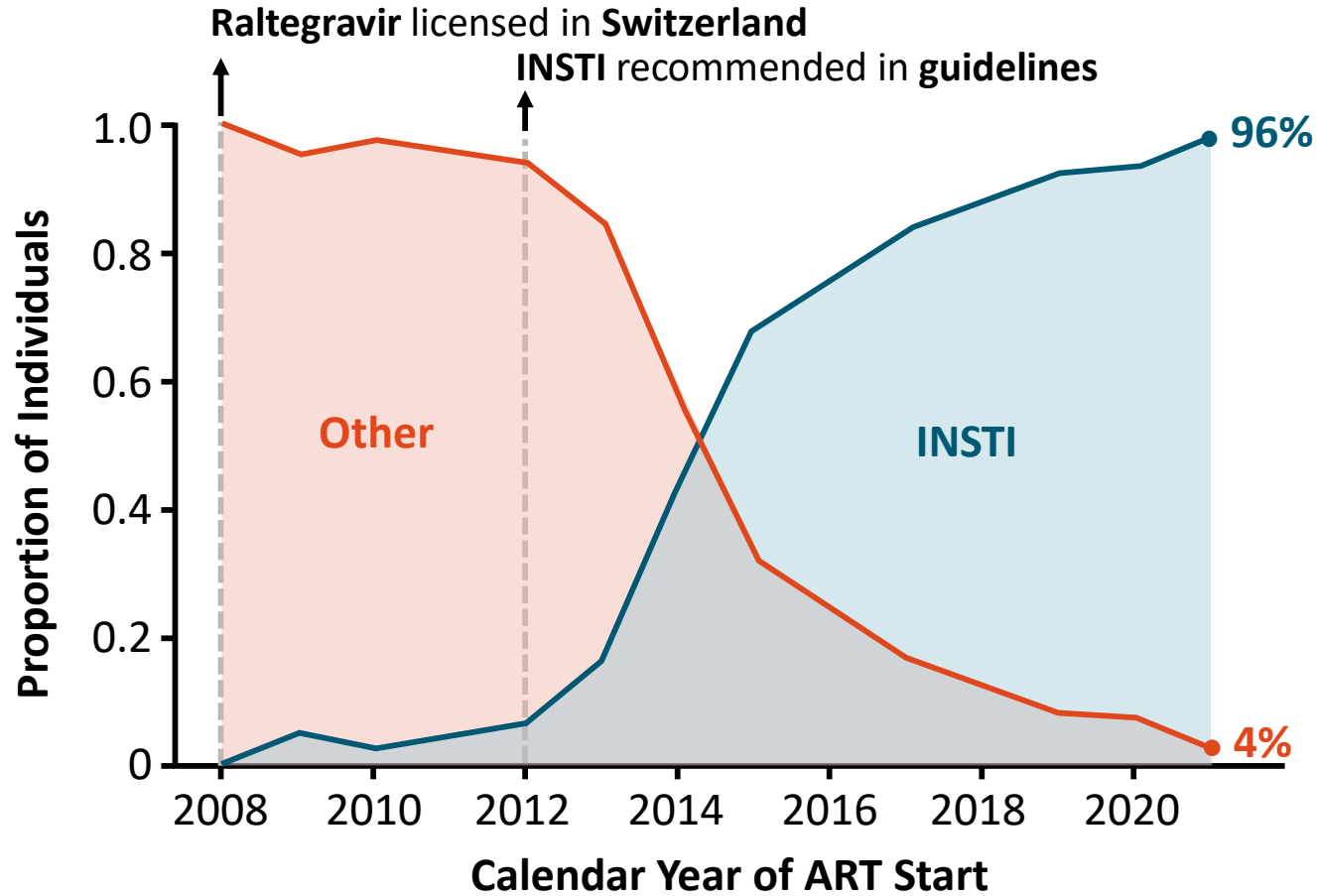
- Birincil sonlanım: İlk KVH olay (MI, inme, invaziv KV işlem dahil)

ART Naif HYB'lerde INSTI Temelli ART'nin KVH Üzerine Etkisi

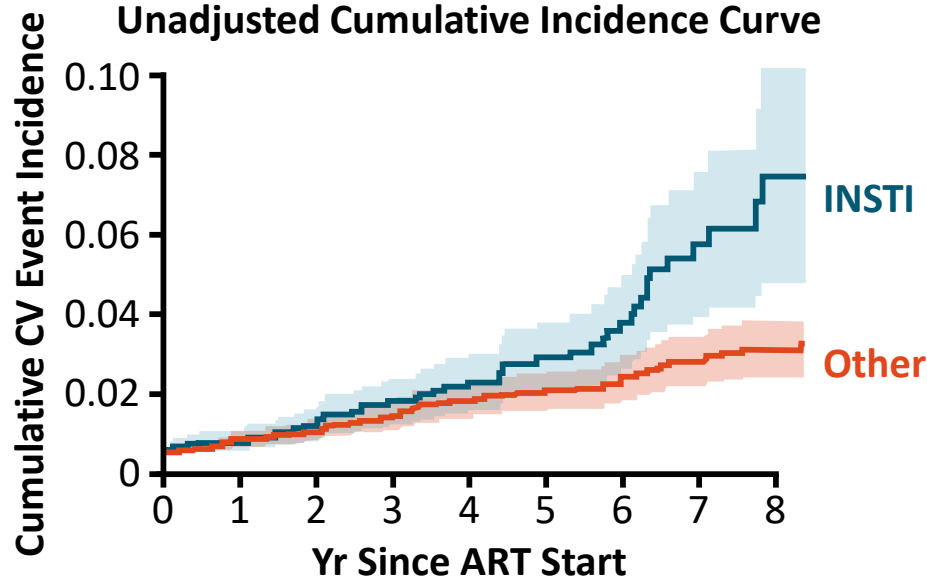
| Characteristic | INSTI-Based ART (n = 1837) | Other ART Combinations (n=3525) |
|---|-------------------------------|------------------------------------|
| Age, median yr (IQR) | 39 (31-50) | 38 (31-46) |
| BMI, median kg/m ² (IQR) | 24 (21-26) | 23 (21-26) |
| CD4+ count nadir, median cells/ μ L (IQR) | 330 (188-482) | 278 (171-372) |

| Characteristic, % | INSTI-Based ART (n=1837) | Other ART Combinations (n=3525) |
|------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| Female (sex at birth), % | 16 | 24 |
| African origin, % | 11 | 18 |
| History of CVD | 1.5 | 1.5 |
| Current smoking | 46 | 47 |
| Arterial HTN | 10 | 10 |
| On lipid-lowering medication | 2.6 | 1.8 |
| Diabetes | 2.1 | 1.8 |
| On abacavir | 23 | 12 |
| On TAF | 40 | 1.4 |

Başlangıç ART olarak INSTI veya Diğer Rejimin kullanılması

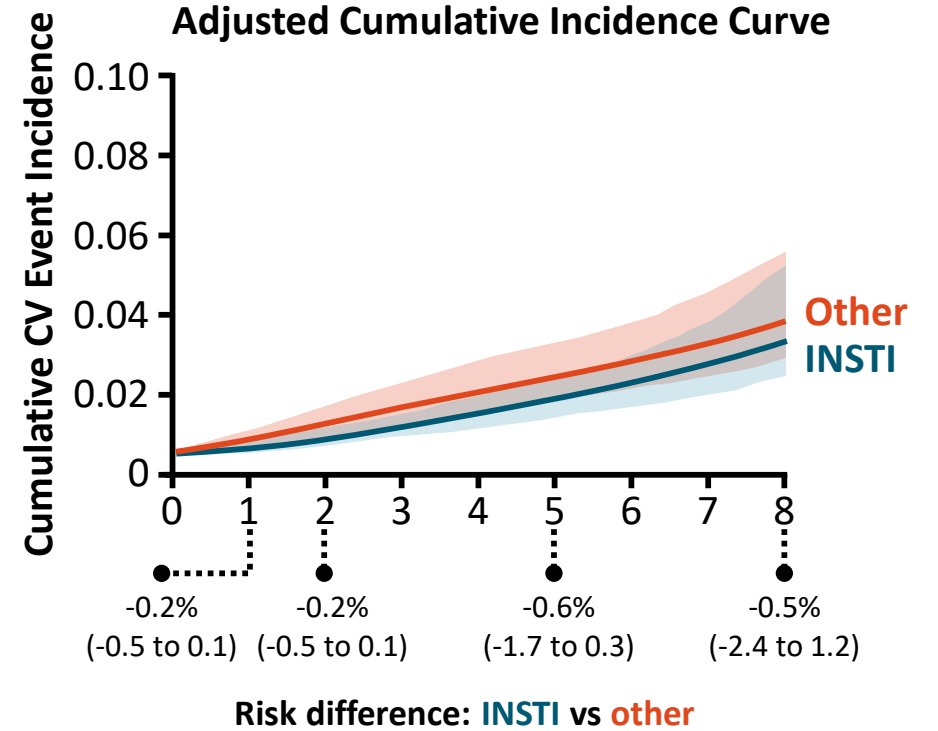


Kümülatif KVH Olay İnsidansı



Patients at Risk, n

| | | | | | | | | | |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| INSTI | 1813 | 1615 | 1398 | 1165 | 945 | 722 | 504 | 275 | 130 |
| Other | 3549 | 3161 | 2855 | 2522 | 2227 | 1933 | 1582 | 1261 | 976 |



- 4.9 yıl içerisinde 116 KV olay görüldü (IQR: 2.4-7.4)
- INSTI temelli ART ile diğer ART arasında KVH insidansı açısından fark görülmedi

REPRIEVE: HIV ile Yaşayan Bireylerde KVH Önlemede Pitavastatin



N=7,769

Stabil ART alan, 40-75 yaş arası ve düşük ila orta derecede ASKVH riskine sahip olan bireyler

Pitavastatin 4 mg QD (n=3,888)

Plasebo (n=3,881)

Sonuç

Majör advers kardiyovasküler olay (MACE) gelişmesi

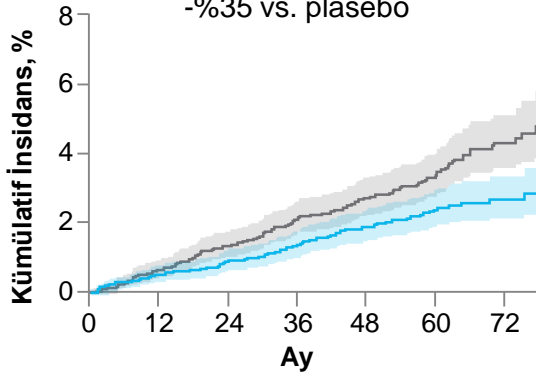


26 Mart 2015 – 31 Temmuz 2019

Pitavastatinin MACE Üzerindeki Tedavi Etkisi

İlk MACE

-%35 vs. plasebo

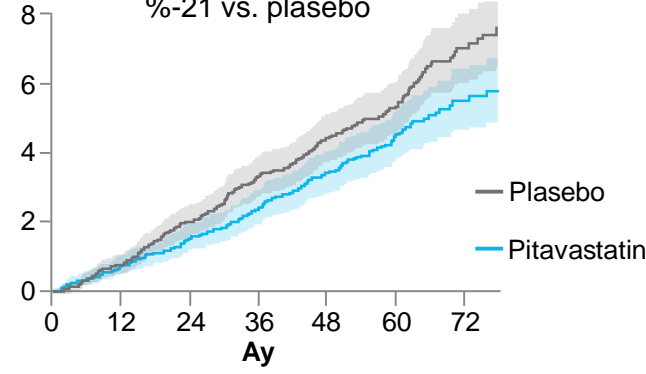


| Kümülatif olay insidansı, % | 0.00 | 0.66 | 1.38 | 2.14 | 2.74 | 3.36 | 4.36 |
|-----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Plasebo | 0.00 | 0.66 | 1.38 | 2.14 | 2.74 | 3.36 | 4.36 |
| Pitavastatin | 0.00 | 0.56 | 0.95 | 1.35 | 1.89 | 2.41 | 2.73 |

| Risk altındaki kişiler # | 3,881 | 3,693 | 3,506 | 3,356 | 2,997 | 2,182 | 959 |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Plasebo | 3,881 | 3,693 | 3,506 | 3,356 | 2,997 | 2,182 | 959 |
| Pitavastatin | 3,888 | 3,647 | 3,475 | 3,364 | 2,997 | 1,947 | 1,052 |

İlk MACE veya Ölüm

-%21 vs. plasebo



| Kümülatif olay insidansı, % | 0.00 | 0.80 | 2.03 | 3.34 | 4.44 | 5.35 | 7.06 |
|-----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Plasebo | 0.00 | 0.80 | 2.03 | 3.34 | 4.44 | 5.35 | 7.06 |
| Pitavastatin | 0.00 | 0.77 | 1.58 | 2.39 | 3.40 | 4.54 | 5.54 |

| Risk altındaki kişiler # | 3,881 | 3,693 | 3,506 | 3,356 | 2,997 | 1,975 | 919 |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Plasebo | 3,881 | 3,693 | 3,506 | 3,356 | 2,997 | 1,975 | 919 |
| Pitavastatin | 3,888 | 3,647 | 3,475 | 3,364 | 2,998 | 1,948 | 1,027 |



- Çalışma, ortalama 5.1 yıl takip sonrası, beklenmedik güvenilirlik endişesi bildirilmeden etkililik nedeniyle DSMB tarafından erken durduruldu.
- Etkililik alt gruplar arasında genellikle tutarlıydı.
- KV risk azaltma etkisi, yalnızca LDL düşürmenin etkisi temel alınarak tahmin edilenden daha büyüktü (LDL düşürme dışında potansiyel ek mekanizmalar da rol oynamış olabilir)



- Ölümcül olmayan CAO'ların insidansı, pitavastatin ve plasebo gruplarında benzerdi (sırasıyla 4.16 ve 4.13)
- Pitavastatin, plaseboya kıyasla düşük bırakma oranı ile iyi tolere edildi (%2 vs %1)

HIV ile yaşayan ve pitavastatin alan bireylerde, plasebo alanlara kıyasla medyan 5.1 yıllık takip süresince majör ölümcül kardiyovasküler olay görülme riski daha düşüktü

EACS 2022 Kılavuzu – Tedavi Naiv HIV Pozitif Bireyde ART



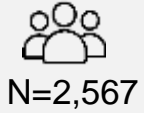
| Regimen | Main requirements | Additional guidance (see footnotes) |
|---------------------------------------|--|--|
| Recommended regimens | | |
| 2 NRTIs + INSTI | | |
| ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG | HLA-B*57:01 negative HBsAg negative | <ul style="list-style-type: none"> I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) II (Weight increase (DTG)) |
| TAF/FTC/BIC | | <ul style="list-style-type: none"> II (Weight increase (BIC, TAF)) |
| TAF/FTC or TDF/XTC + DTG | | <ul style="list-style-type: none"> II (Weight increase (DTG, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) |
| TAF/FTC or TDF/XTC + RAL qd or bid | | <ul style="list-style-type: none"> II (Weight increase (RAL, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IV (RAL: dosing) |
| 1 NRTI + INSTI | | |
| XTC + DTG or 3TC/DTG | HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL Not recommended after PrEP failure | <ul style="list-style-type: none"> II (Weight increase (DTG)) V (3TC/DTG not after PrEP failure) |

EACS 2022 Kılavuzu - ARV ile gelişen advers olaylar

| | Skin | Digestive | Liver | CV | Musculo-skeletal | Genito-urinary | Nervous | Body fat | Metabolic | Other |
|----------------------|-------------------|-----------------------|-----------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------|-------------|----------------------------------|---|
| NRTIs | | | | | | | | | | |
| ABC | Rash | Nausea* Diarrhoea* | | IHD *İskemik kalp hastalığı | | | | | | *Systemic hypersensitivity syndrome (HLA B*57:01 dependent) |
| ZDV ⁽ⁱⁱ⁾ | Nail pigmentation | Nausea | Steatosis | | Myopathy, Rhabdomyolysis | | | Lipoatrophy | Dyslipidaemia, Hyperlactaemia | Anaemia |
| 3TC | | | | | | | | | | |
| FTC | | | | | | | | | | |
| TDF ⁽ⁱⁱⁱ⁾ | | | Hepatitis | | ↓ BMD, Osteomalacia | ↓ eGFR, Fanconi syndrome | | | | |
| TAF ⁽ⁱⁱⁱ⁾ | | | | | | | | | Weight gain | |

"Ciddi etkiler" (bir kişinin hayatını riske atabilecek ve tıbbi bir acil durumu temsil edebilecek olaylar) kırmızıyla belirtilmiştir

Daha Önce ASKVH Olmayan HIV ile Yaşayan Bireylerde KV Sağlık



N=2,567

3 HIV kliniğinden, bilinen ASKVH olmayan 40 yaş ve üzeri HIV ile yaşayan bireyler¹

Sonuç

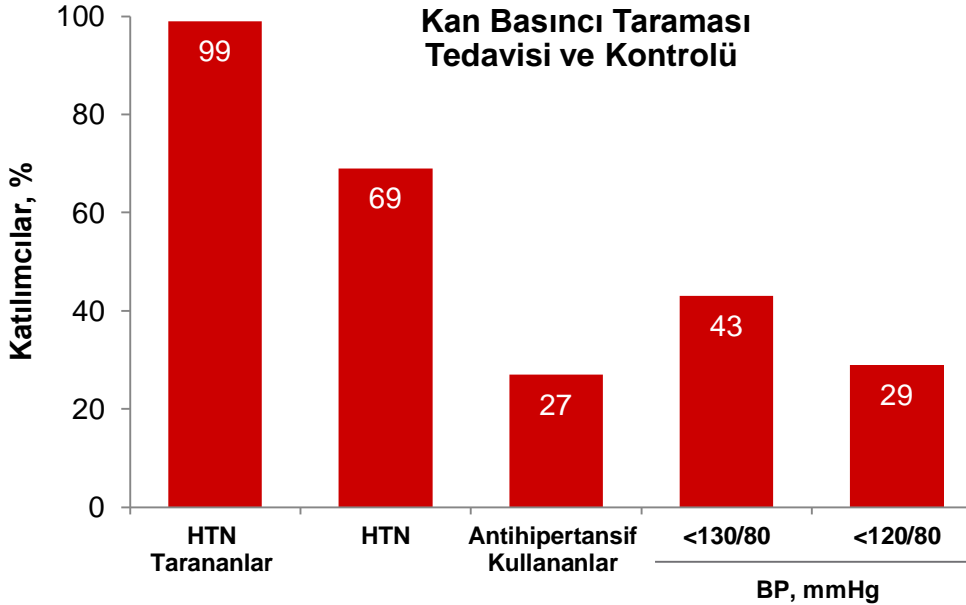
ASKVH taraması, tedavisi ve kontrolü ile AHA'nın Life's Simple 7 metrikleri ile tanımlanan^{2,3} kardiyovasküler sağlık (nikotin maruziyeti, VKİ, total kolesterol, açlık kan şekeri ve kan basıncı)



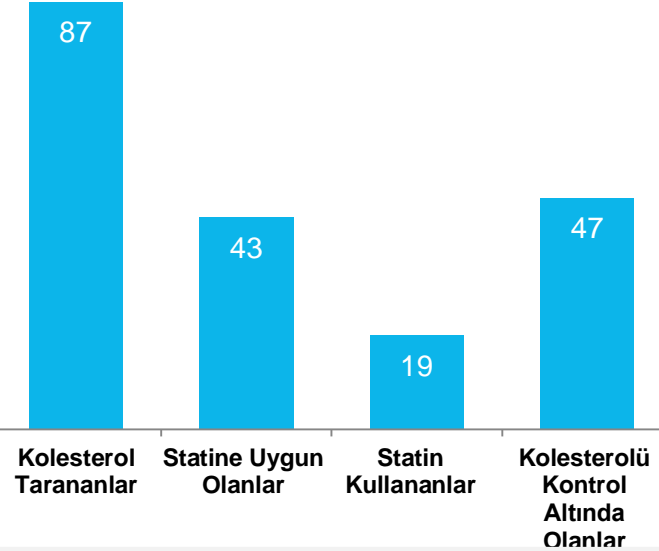
2019–2022

Seçilen Metrikler için ASKVH Risk Faktörü Değerlendirmesi

Kan Basıncı Taraması Tedavisi ve Kontrolü



Kolesterol Taraması, Tedavisi ve Kontrolü



%77'sinde ASKVH risk faktörlerinin tam bir değerlendirmesini yapmıştı

Hipertansiyonu olanların %33'üne antihipertansif ilaç reçete edilmişti

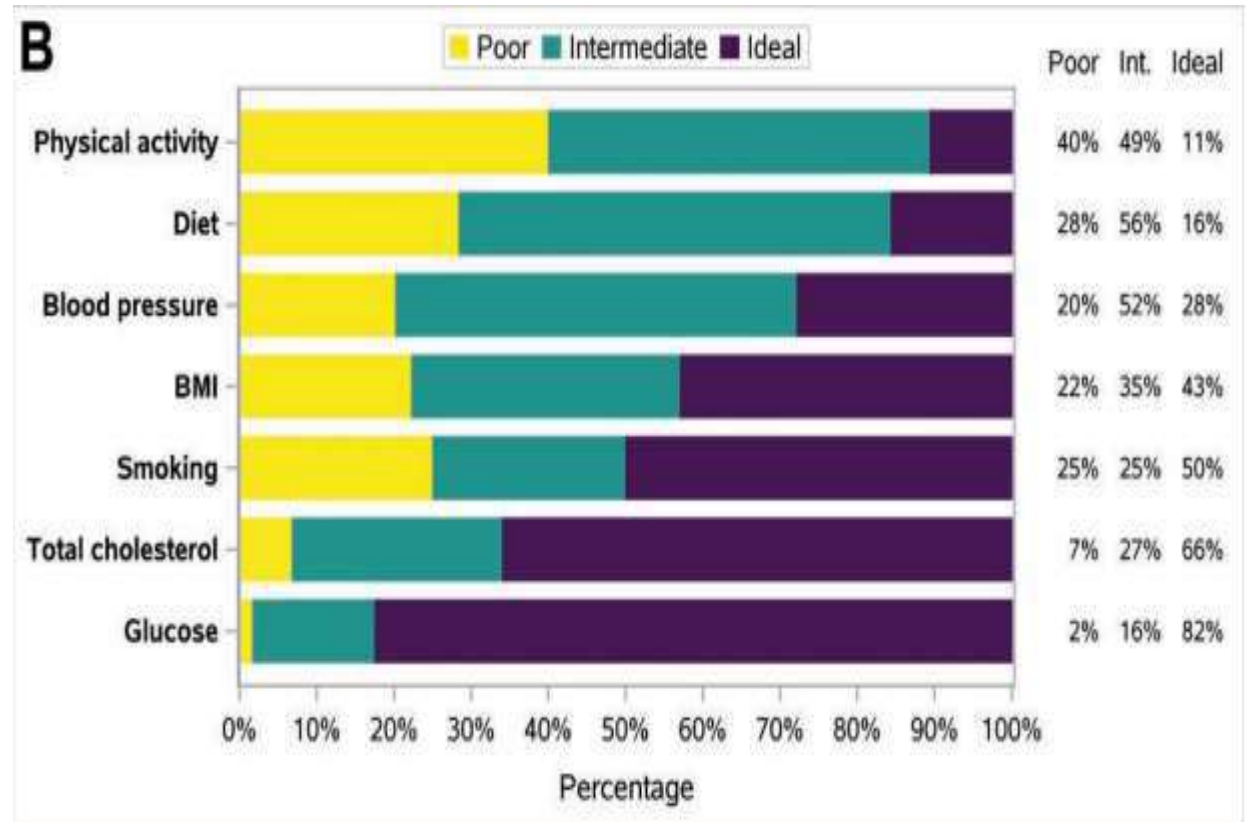
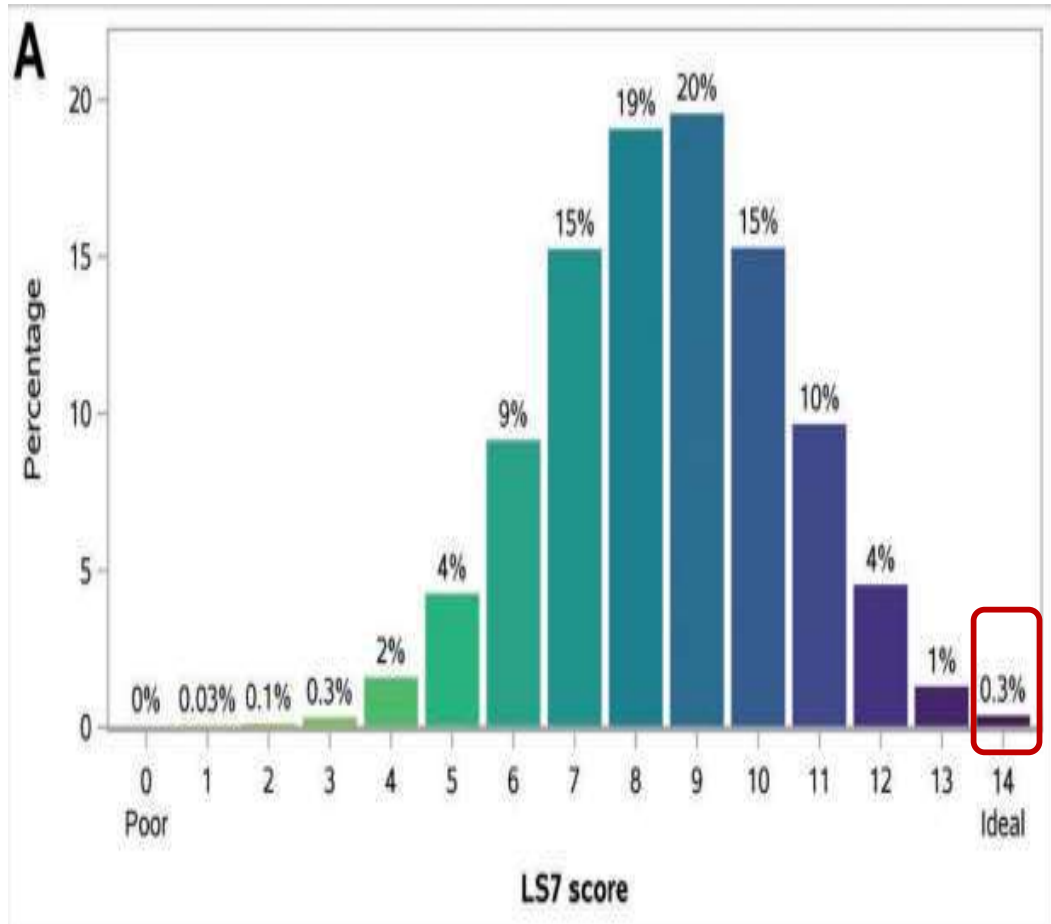
Uygun olan hastaların %44'üne statin reçete edilmişti

Bu çalışmadaki ayakta HIV tedavisi alan bireylerin kardiyovasküler sağlığı, ABD'deki genel nüfusa kıyasla suboptimal düzeydeydi.

Bu çalışmadaki HIV ile yaşayan KV sağlığı suboptimal düzeydeydi ve kılavuzların önerdiği tedaviler yetersiz reçete edilmişti

*HDL dışı <130 mg/dL. AHA, Amerikan Kalp Derneği; ASKVH, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; BP, kan basıncı; EHR, elektronik sağlık kayıtları; HTN, hipertansiyon; ICD-10, Uluslararası Hastalık Sınıflandırması, 10. Baskı

1. McLaughlin MM ve ark. IAS 2023, Poster EPB0167; 2. Lloyd-Jones DM ve ark. Circulation 2010;121:586-613; 3. AHA. <https://playbook.heart.org/lifes-simple-7/>



Research Pipeline



Past



Present



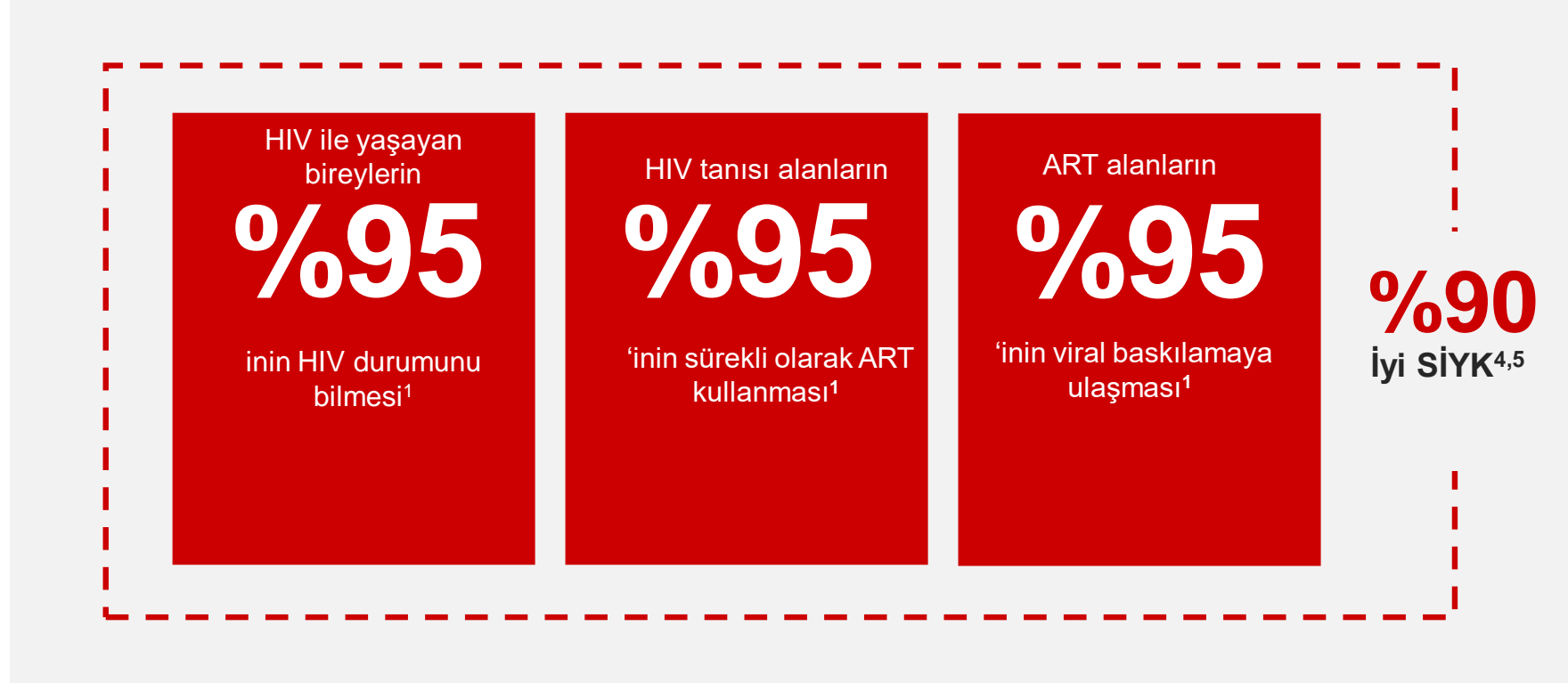
Future



Virolojik Baskılamamanın Ötesi: HIV ile İyi Yaşamak

2030 UNAIDS Hedefleri: Virolojik Baskılamamanın Ötesinde Bireylerin Sonuçlarını İyileştirme Fırsatları¹⁻³:

- Sağlık sisteminde, HIV+ bireylerin bakımında virolojik baskılamadan daha fazlasına odaklanacak şekilde değişiklikler yapılması
- Hastalar tarafından bildirilen sonuçlar ile birey odaklı HIV bakımının iyileştirilmesi
- HIV ile yaşayan bireylerde sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinin artırılması için damgalamayı azaltma girişimleri



“HIV ile yaşayan bireylerin yaşıyor olması yeterli değil. İyi de yaşamalılar.”⁶
-Lancet HIV Editörleri

ART, antiretroviral tedavi; UNAIDS, Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı.

1. UNAIDS. Erişim tarihi: 29 Ekim 2021. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/201506_JC2743_Understanding_FastTrack_en.pdf 2. Kall M ve ark. *Lancet HIV*. 2020;7(1):e59-e68. 3. Andersson GZ ve ark. *Lancet HIV*. 2020;7(2):e129-e140. 4. Safreed-Harmon K ve ark. *Lancet HIV*. 2019;6(12):e869-e877. 5. Lazarus J ve ark. *BMC Med*. 2016;14(1):94. 6. *Lancet HIV* editörleri. *Lancet HIV*. 2019;6(12):e807.

SIFIR DİYELİM

