



HIV Tedavisine Bütünsel Yaklaşım

Prof. Dr. Elif Tükenmez Tigen

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı





Aşağıdaki firmalar ile konuşma ücreti, danışmanlık ücreti, proje desteği vb. sebeplerle çıkar çatışmam bulunmaktadır:

Gilead, AbbVie, MSD, İlko, SantaFarma



Sunum akışı



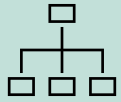
HIV ile Yaşayan Kişilerde Kardiyovasküler Hastalık



Türkiye'deki yaşayan HIV (+) Kişilerde KVH Riski



Dislipidemi



REPRIEVE çalışması



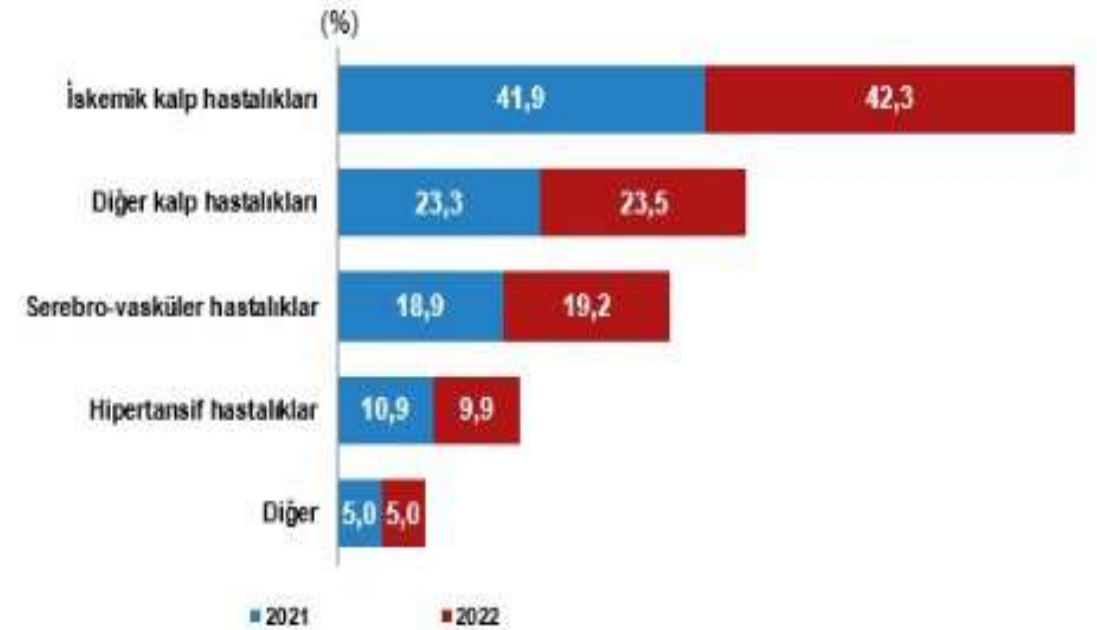
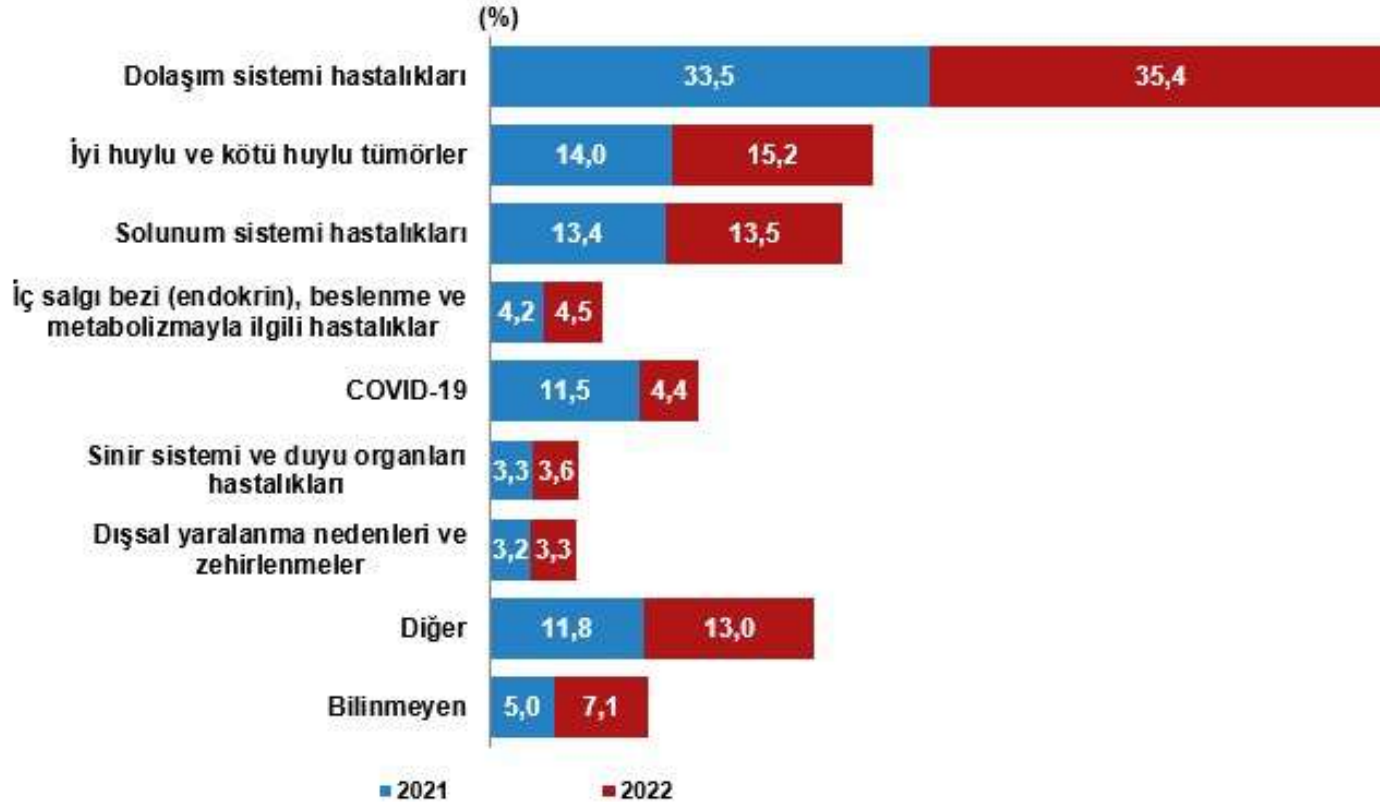
Kılavuzlarda Kardiyovasküler Riskin Değerlendirilmesi



HIV ile Yaşayan Kişilerde Kardiyovasküler (HİYK) Hastalık

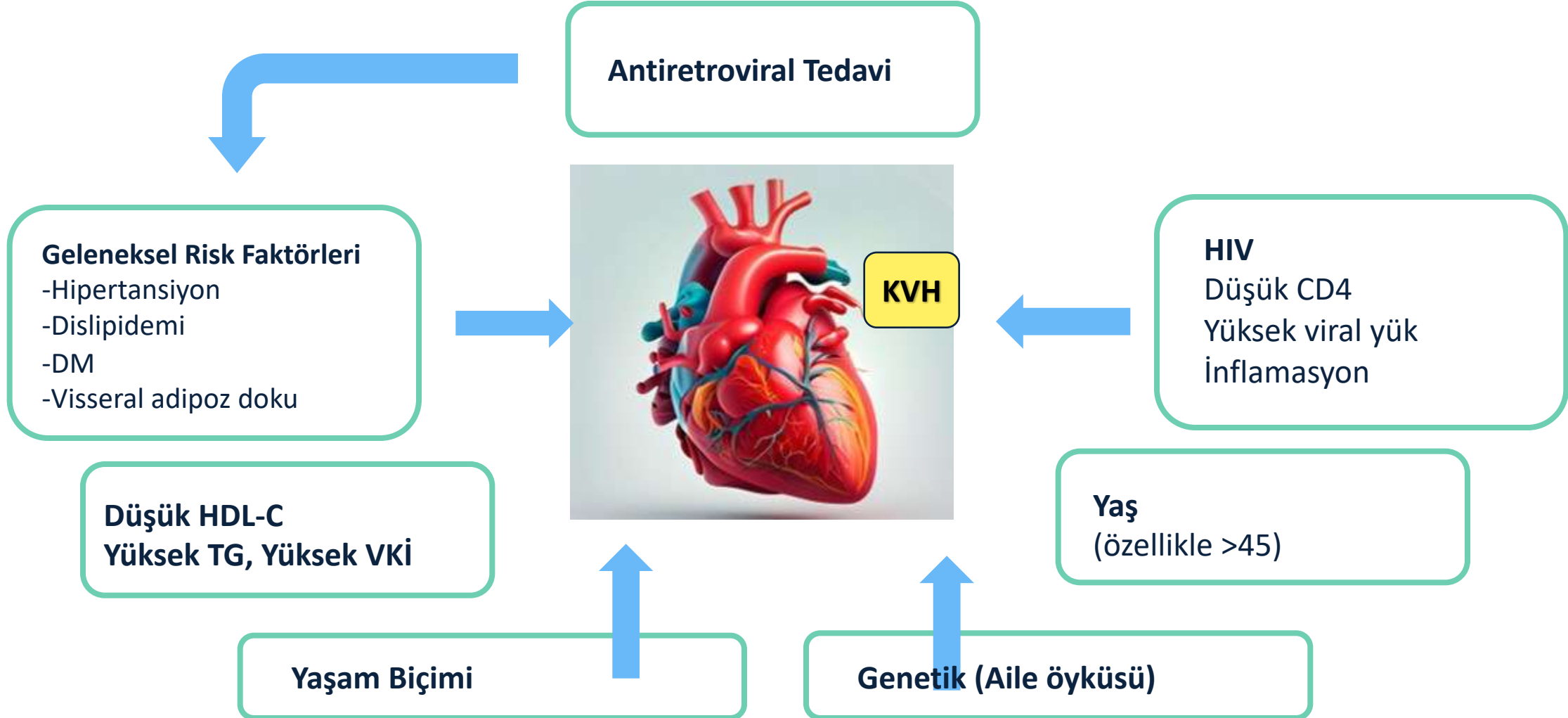
Ülkemizde Toplam Nüfusun Ölüm nedenleri

- Ülkemizde toplam nüfusun ölüm nedenleri incelendiğinde, 2022 yılında %35,4 ile dolaşım sistemi hastalıkları ilk sırada yer aldı, %42,3'ü iskemik kalp hastalıkları oldu.





HIV ve Kardiyovasküler Hastalık için Risk Faktörleri



HİYK'lerde Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalığın Global Yükü: Sistematik Derleme ve Meta Analiz (Shah et al.)

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski, HIV pozitif kişilerde genel popülasyona göre 2 kat daha yüksektir¹.

Global HIV ilişkili MI ve stroke yükü **son iki dekatta 3 kat arttı**¹





HİYK'lerde KVH Prevalansı ve Mortalite Oranları HIV ile Yaşamayan Kişilere Kıyasla Daha Yüksek¹⁻⁷

I



^a1996 ile 2009 arasında üç farklı yayından elde edilen veriler.

CVD, kardiyovasküler hastalık; MI, miyokard enfarktüsü; PLWH, HIV ile yaşayan kişiler; PLWoH, HIV ile yaşamayan kişiler.

Referanslar: 1. Shah ASV ve ark. *Circulation*. 2018;138(11):1100-1112. 2. Triant VA ve ark. *Circulation*. 2018;137(21):2203-2214. 3. Triant VA ve ark. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2506-2512. 4. Freiberg MS ve ark. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):614-622. 5. Tseng ZH ve ark. *N Engl J Med*. 2021;384:2306-2316. 6. Freiberg MS ve ark. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e021268. 7. Alvi RM ve ark. *JACC Heart Fail*. 2019;7(9):759-767.



Türkiye'deki HIYK'lerde Kardiyovasküler Hastalık

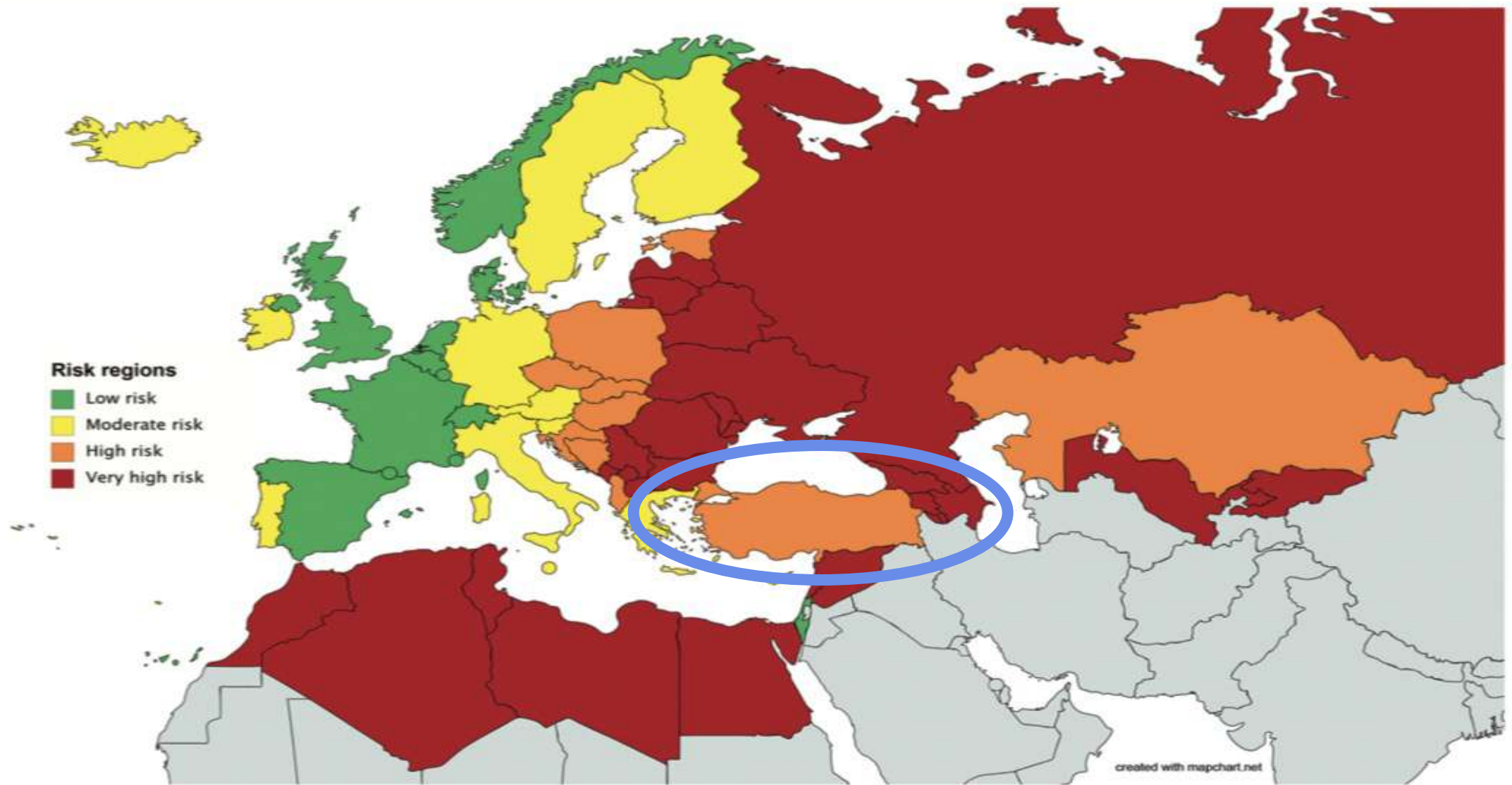


Figure 2 Risk regions based on standardised cardiovascular disease mortality rates. Countries were grouped into four risk regions according to their most recently reported WHO age- and sex-standardized overall CVD mortality rates per 100,000 population (ICD chapters 9, 100-199). The four groupings were: low risk (<100 CVD deaths per 100,000), moderate risk (100 to <150 CVD deaths per 100,000), high risk (150 to <300 CVD deaths per 100,000), and very high risk (≥ 300 CVD deaths per 100,000).

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, 1425 hasta, %82.7 erkek, >40 yaş, ortanca yaş 51**
- **%10.6 tanılı KVH**
- 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) |

KVH Risk faktör prevalansı:

- %45.7 sigara kullanımı
- **%34.9 Hiperlipidemi,**
- **%29.5 Hipertansiyon,**
- **%18.3 obezite,**
- **%17 DM**
- %7.2 ailesel KVH öyküsü



KVH risk faktör prevalansı:

- %50 sigara kullanımı
- %26 Hiperlipidemi,
- %22 Hipertansiyon,
- %16.5 obezite,
- %8 DM
- %11 ailesel KVH öyküsü

Korten et al 2017

Lipid düşürücü ajan için uygun kişiler:

- ESC--> %21.8
- AHA--> %36.4

KVH Risk faktör prevalansı:

- %45.7 sigara kullanımı
- **%34.9 Hiperlipidemi,**
- **%29.5 Hipertansiyon,**
- **%18.3 obezite,**
- **%17 DM**
- %7.2 ailesel KVH öyküsü

Tigen et al 2021

Lipid düşürücü ajan için uygun kişiler

- ESC--> %75.3
- AHA--> %47.1



Statin gap in patients living with HIV: assessing dose appropriateness

Kathleen J. Pincus ✉, Alison L. Blackman, Samuel Y. Suen, Sandeep Devabhakthuni, Stormi Gale, Zachary R. Noel, Hyunuk Seung, Neha Sheth Pandit

First published: 08 August 2021 | <https://doi.org/10.1111/hiv.13150>

**Statin gap=statin kullanması
gerekirken reçete edilmeyenler**

- Retrospektif
- 879 HIV+ ve 879 HIV- bireyin
- Statin kullanması gereken ve reçete edilenlerin oranı
- HIV- grupta %40.5
- HIV+ grupta %27.8 (P < 0.001)
- HIV+ grupta statin kullananlarda kullanım dozunun diğer gruba göre daha düşük kaldığı görülmektedir
- HIV+ kişilerde KVH risk artmıştır
- HIV+ bireylerde uzun dönem sonuçlarını iyileştirmek için, statin kullanım oranlarını geliştirmek gereklidir

TABLE 2 Statin prescribing by primary inclusion criteria

| | All patients | Patients living with HIV | Uninfected patients | P-value |
|-----------------------------------|--------------|--------------------------|---------------------|-----------|
| Overall [n (%)] | | | | < 0.0001* |
| Appropriate | 600 (34.1) | 244 (27.8) | 356 (40.5) | < 0.0001* |
| Omitted | 853 (48.5) | 450 (51.2) | 403 (45.9) | 0.11 |
| Dose too high | 22 (1.3) | 14 (1.6) | 8 (0.9) | 1.0 |
| Dose too low | 283 (16.1) | 171 (19.5) | 112 (12.7) | 0.000 64* |
| Clinical ASCVD [n (%)] | | | | 0.000 13* |
| Appropriate | 251 (47.2) | 89 (37.2) | 162 (55.3) | 0.000 16* |
| Omitted | 149 (28.0) | 77 (32.2) | 72 (24.6) | 0.21 |
| Dose too high | 6 (1.1) | 5 (2.1) | 1 (0.3) | 0.38 |
| Dose too low | 126 (23.7) | 68 (28.5) | 58 (19.8) | 0.096 |
| LDL-C ≥ 190 mg/dL [n (%)] | | | | 0.076 |
| Appropriate | 41 (31.8) | 21 (30.4) | 20 (33.3) | |
| Omitted | 54 (41.9) | 24 (34.8) | 30 (50) | |
| Dose too high | 1 (0.8) | 1 (1.5) | 0 | |
| Dose too low | 33 (25.6) | 23 (33.3) | 10 (16.7) | |
| Diabetes [n (%)] | | | | 0.10 |
| Appropriate | 96 (28.3) | 48 (26.1) | 48 (31.0) | |
| Omitted | 135 (39.8) | 70 (38.0) | 65 (41.9) | |
| Dose too high | 9 (2.7) | 3 (1.6) | 6 (3.9) | |
| Dose too low | 99 (29.2) | 63 (34.2) | 36 (23.2) | |
| 10-year ASCVD risk ≥ 7.5% [n (%)] | | | | 0.000 55* |
| Appropriate | 212 (28.0) | 86 (22.2) | 126 (34.0) | 0.0014* |
| Omitted | 515 (67.9) | 279 (72.1) | 236 (63.6) | 0.051 |
| Dose too high | 6 (0.8) | 5 (1.3) | 1 (0.3) | 0.87 |
| Dose too low | 25 (3.3) | 17 (4.4) | 8 (2.2) | 0.42 |

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

* indicates statistical significance.

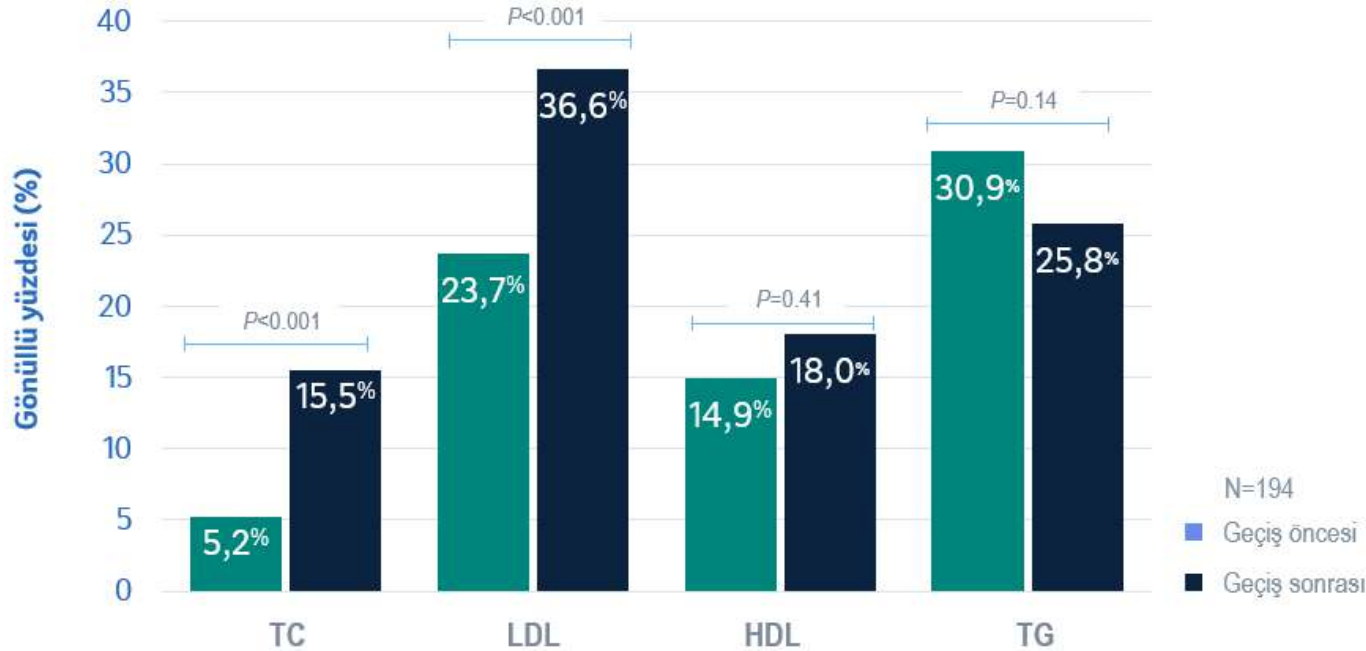


Dislipidemi



TAF İçeren ART'a Geçişin HİYK'lerde Lipid Profilleri Üzerindeki Etkisi¹

Dublin Üniversite Koleji Bulaşıcı Hastalık Kohortundan (UCD ID Cohort) bir çalışma, tenofovir alafenamid (TAF) içeren ART'a geçiş öncesine ve geçiş sonrası arasında dislipidemi olan kişilerin oranını karşılaştırdı



- Genel olarak TC ve LDL için NCEP-ATP III sınıflandırması geçiş sonrasında anlamlı bir değişiklik gözlemlendi
- TC ve LDL için PLWH oranlarında geçiş sonrası anormalden oldukça yüksek derece anormal dislipidemiye anlamlı bir artış vardı

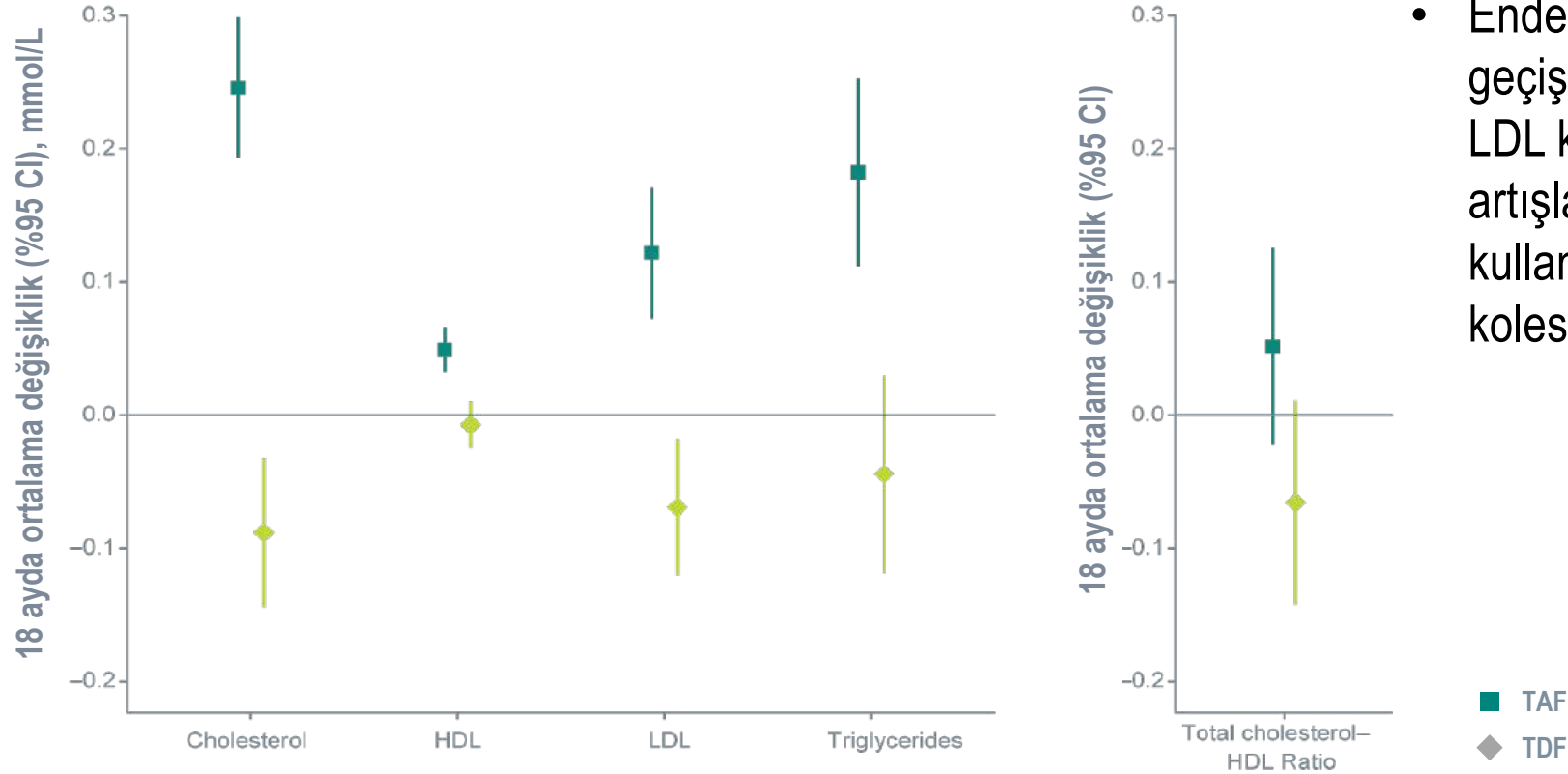
ART, antiretroviral tedavi; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; NCEP-ATP III, Ulusal Kolesterol Eėitim Programı Yetiřkin Tedavi Paneli III; PLWH, HIV ile yaşayan kişiler; TC, total kolesterol; TG, trigliseridler

Referans: 1. Lacey A ve ark. *AIDS*. 2020;34(8):1161-1170.



TDF'den TAF'a Geçişten Sonra HIYK'lerde Lipid Seviyelerinde Artış¹

Endeks vizitten 18 aya lipid seviyelerinde ayarlanan ortalama değişiklikler (N=4290)



- Endeks vizitten on sekiz ay sonra TAF'a geçiş total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerinde artışla ilişkilendirilirken sürekli TDF kullanımıyla total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde düşüşler gözlemlendi

Alıntı: Annals of Internal Medicine, Surial B et al. Weight and metabolic changes after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in people living with HIV. Cilt 174, Baskı 6, Sayfa 758-767. Telif hakkı © 2021 American College of Physicians. American College of Physicians, Inc. izniyle yeniden basılmıştır

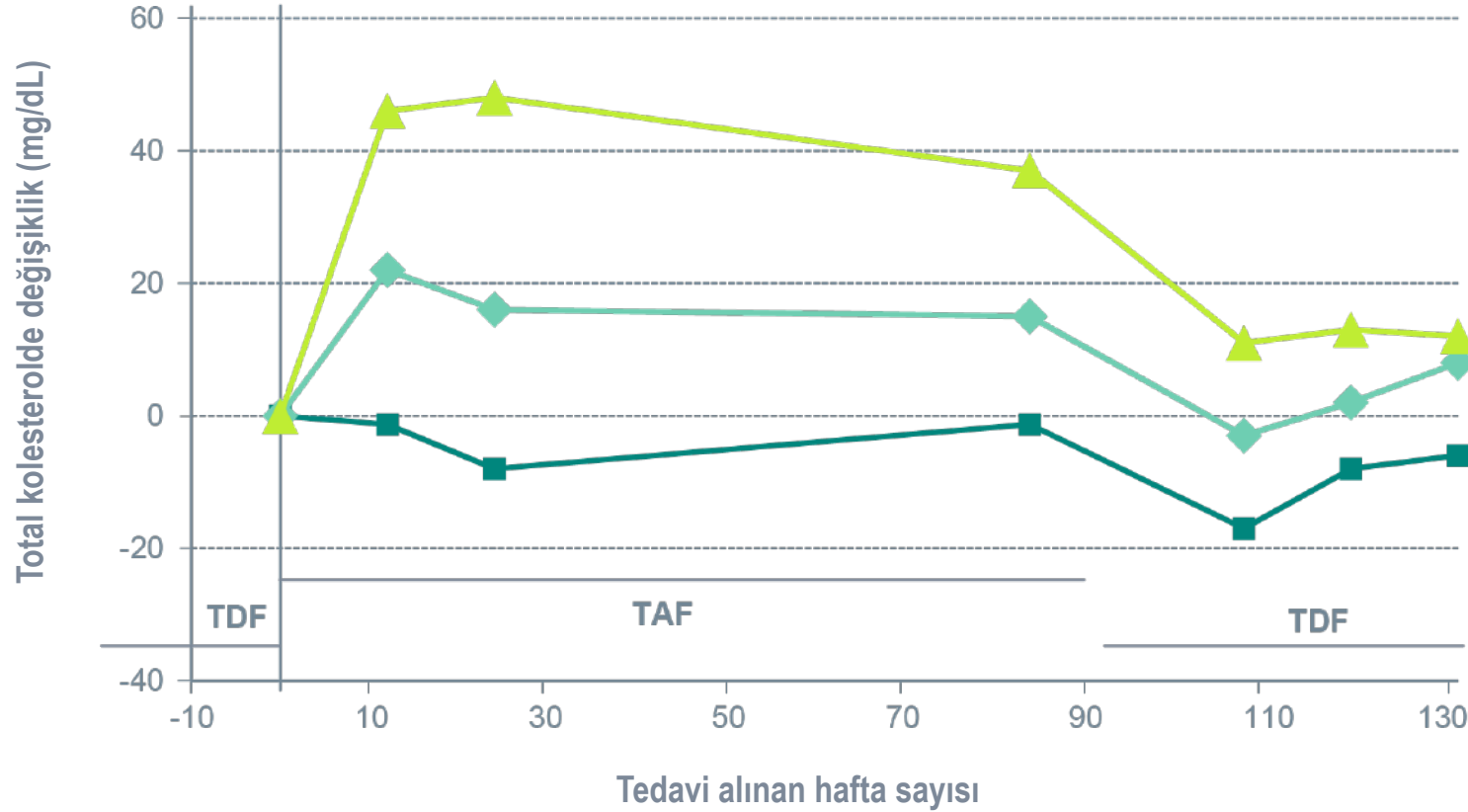
CI, güven aralığı; yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; PLWH, HIV ile yaşayan kişiler; TAF, tenofovir alafenamid; TDF, tenofovir disoproksil fumarat.

Referans: 1. Surial B ve ark. *Ann Intern Med.* 2021;174(6):758-767.

TDF → TAF ve Ardından Tekrar TAF → TDF'e Geçişte Lipidler üzerinde Geri Döndürülebilir Etki¹



TC'de değişikliğe göre TDF'den TAF'a geçtikten ve geri geçtikten sonra total kolesterolün zaman seyri



PLWH, HIV ile yaşayan kişiler; TAF, tenofovir alafenamid; TC, total kolesterol; TDF, tenofovir disoproksil fumarat.

Referans: 1. Minkovic A ve ark. *AIDS*. 2019;33:2387-2391.



REPRIEVE Çalışması



REPRIEVE Çalışması: Rasyoneli

HIV'de Birincil Önlemenin Plasebo Kontrollü Randomize Kontrollü Çalışma

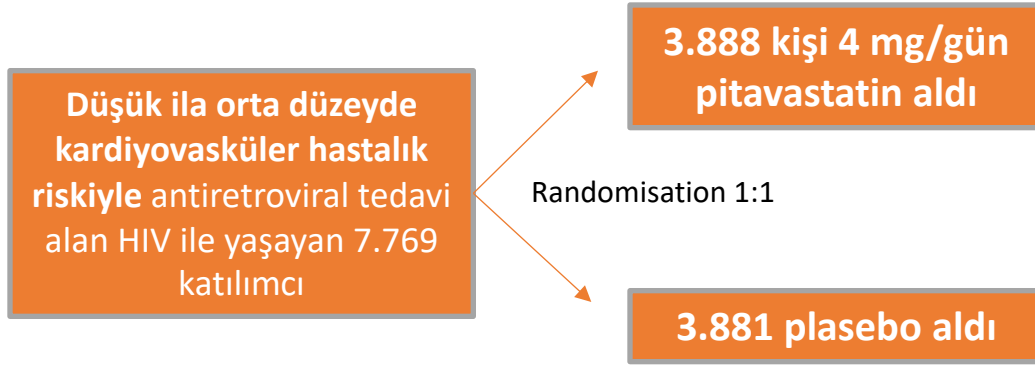
HİPOTEZ→

Statinler, düşük ila orta düzeyde kardiyovasküler hastalık riski olan, antiretroviral tedavi (ART) alan HIV ile yaşayan kişilerde aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkla ilişkili önemli olumsuz olayları önleyecektir.



REPRIEVE Çalışması

HIV ile yaşayan insanlar arasında kalp hastalıklarını önlemeye yönelik bir stratejiyi test eden ilk büyük ölçekli klinik çalışma



Birincil Sonlanım Noktası

Major adverse cardiovascular event (MACE)
Dahil olanlar: kardiyovasküler ölümün bileşimi; miyokardiyal enfarktüs; kararsız anjina nedeniyle hastaneye yatış; felç; geçici iskemik atak (GIA); periferik arteriyel iskemi; koroner, karotis veya periferik arterin revaskülarizasyonu; veya belirlenemeyen bir nedenden dolayı ölüm.

Ana İkincil Sonlanım Noktaları

MACE bileşimleri ve herhangi bir nedene bağlı ölüm, LDL ve HDL olmayan kolesterol ve güvenlik profili

Dahil Etme Kriterleri

- HIV tanısı
- Yaş 40 ila 75
- Düşük ila orta şiddette kardiyovasküler hastalık:
- Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan Kardiyoloji Koleji 2013 Havuzlanmış Kohort Denklemi risk hesaplayıcısı
- LDL kolesterol için %15'e varan risk (desilitre başına ≥ 70 mg) [litre başına 1,81 mmol])
- Belirli eşik değerlerin altındaki LDL kolesterol seviyeleri

KVH, kardiyovasküler hastalık; HIV, insan bağışıklık yetersizliği virüsü; LDL, düşük yoğunluklu lipoprotein; MACE, majör olumsuz kardiyak olay; MI, miyokard enfarktüsü; HDL olmayan, yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein; GIA, geçici iskemik atak.

Grinspoon, SK., et al. N Engl J Med. 2023; 389(8): 687-99.



Başlangıç Demografikleri*

| Characteristic | Pitavastatin (N = 3888) | Placebo (N = 3881) | Total (N = 7769) |
|--|----------------------------|-----------------------|---------------------|
| Region of global burden of disease – no. (%) | | | |
| High income | 2044 (52.6) | 2051 (52.8) | 4095 (52.7) |
| Latin American or Caribbean | 709 (18.2) | 714 (18.4) | 1423 (18.3) |
| Southeast or East Asia | 304 (7.8) | 286 (7.4) | 590 (7.6) |
| South Asia | 246 (6.3) | 258 (6.6) | 504 (6.5) |
| Sub-Saharan Africa | 585 (15.0) | 572 (14.7) | 1157 (14.9) |
| Age | | | |
| Median (IQR) – yr | 50 (45-55) | 50 (45-55) | 50 (45-55) |
| Range – yr | 40 to 72 | 40 to 74 | 40 to 74 |
| Distribution – no. (%) | | | |
| 40-59 yr | 1842 (47.4) | 1888 (48.6) | 3730 (48.0) |
| 50-59 | 1712 (44.0) | 1649 (42.5) | 3361 (43.3) |
| ≥60 yr | 334 (8.6) | 344 (8.9) | 678 (8.7) |
| Sex – no. (%)† | | | |
| Male | 2677 (68.9) | 2673 (68.9) | 5350 (68.9) |
| Female | 1211 (31.1) | 1208 (31.1) | 2419 (31.1) |
| Gender identity – no. (%) | | | |
| Cisgender | 3687 (94.8) | 3680 (94.8) | 7367 (94.8) |
| Transgender | 63 (1.6) | 64 (1.6) | 127 (1.6) |
| Not reported | 138 (3.5) | 137 (3.5) | 275 (3.5) |
| Race – no. (%) ‡ | | | |
| Black | 1569 (40.4) | 1639 (42.2) | 3208 (41.3) |
| White | 1364 (35.1) | 1340 (34.5) | 2704 (34.8) |
| Asian | 571 (14.7) | 567 (14.6) | 1138 (14.6) |
| Other | 384 (9.9) | 335 (8.6) | 719 (9.3) |

Başlangıç Demografikleri



| Characteristic | Pitavastatin (N = 3888) | Placebo (N = 3881) | Total (N = 7769) |
|---|----------------------------|-----------------------|---------------------|
| Ethnic group in North America – no./total no. (%)§ | | | |
| Hispanic or Latino | 366/1957 (18.7) | 332/1961 (16.9) | 698/3918 (17.8) |
| Not Hispanic or Latino | 1575/1957 (80.5) | 1611/1961 (82.2) | 3186/3918 (81.3) |
| Unknown | 16/1957 (0.8) | 18/1961 (0.9) | 34/3918 (0.9) |
| Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score – %¶ | | | |
| Median (IQR) | 4.5 (2.1-7.0) | 4.5 (2.2-7.0) | 4.5 (2.1-7.0) |
| Distribution – no. (%) | | | |
| 0 to <2.5 | 1096 (28.2) | 1060 (27.3) | 2156 (27.8) |
| 2.5 to <5 | 1030 (26.5) | 1025 (26.4) | 2055 (26.5) |
| 5 to <7.5 | 934 (24.0) | 960 (24.7) | 1894 (24.4) |
| 7.5 to 10 | 540 (13.9) | 561 (14.5) | 1101 (14.2) |
| >10 | 288 (7.4) | 275 (7.1) | 563 (7.2) |
| Nadir CD4 level | | | |
| Distribution – no. (%) | | | |
| <200 cells/per mm ³ | 1890 (48.6) | 1911 (49.2) | 3801 (48.9) |
| 200-349 cells/per mm ³ | 1019 (26.2) | 1022 (26.3) | 2041 (26.3) |
| ≥350 cells/per mm ³ | 840 (21.6) | 825 (21.3) | 1665 (21.4) |
| Unknown no. of cells/per mm ³ | 139 (3.6) | 123 (3.2) | 262 (3.4) |
| CD4 count — no. (%)† | | | |
| ≤500 cells/per mm ³ | 1257 (32.3) | 1253 (32.3) | 2510 (32.3) |
| >500 cells/per mm ³ | 2631 (67.7) | 2628 (67.7) | 5259 (67.7) |
| HIV-1 RNA — no./total no. (%) | | | |
| <LLOQ copies/ml | 2641/3009 (87.8) | 2609/2988 (87.3) | 5250/5997 (87.5) |
| LLOQ to <400 copies/ml | 305/3009 (10.1) | 312/2988 (10.4) | 617/5997 (10.3) |
| ≥400 copies/ml | 63/3009 (2.1) | 67/2988 (2.2) | 130/5997 (2.2) |

Adapted from Grinspoon, SK., et al. N Engl J Med. 2023; 389(8): 687-99.



Baseline ART Rejimi ve Süresi^{1,2}

| | | Pitavastatin (N=3888) | Placebo (N=3881) | Total (N=7769) | High Income (N=4095) | Latin America and Caribbean (N=1423) | S. East/East Asia (N=590) | South Asia (N=504) | Sub-Saharan Africa (N=1157) |
|------------------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------|-------------------|-------------------------|--|---------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Total ART use (years) | <5 | 847 (22%) | 857 (22%) | 1704 (22%) | 675 (16%) | 490 (34%) | 55 (9%) | 143 (28%) | 341 (29%) |
| | 5-10 | 1190 (31%) | 1118 (29%) | 2308 (30%) | 1115 (27%) | 462 (32%) | 123 (21%) | 205 (41%) | 403 (35%) |
| | 10+ | 1851 (48%) | 1904 (49%) | 3755 (48%) | 2303 (56%) | 471 (33%) | 412 (70%) | 156 (31%) | 413 (36%) |
| Entry ART regimen class | NRTI + NNRTI | 1843 (47%) | 1826 (47%) | 3669 (47%) | 996 (24%) | 815 (57%) | 466 (79%) | 410 (81%) | 982 (85%) |
| | NRTI + INSTI | 998 (26%) | 993 (26%) | 1991 (26%) | 1875 (46%) | 85 (6%) | 3 (1%) | 3 (1%) | 25 (2%) |
| | NRTI + PI | 728 (19%) | 708 (18%) | 1436 (18%) | 674 (16%) | 442 (31%) | 105 (18%) | 82 (16%) | 133 (11%) |
| | NRTI-sparing | 95 (2%) | 108 (3%) | 203 (3%) | 164 (4%) | 18 (1%) | 9 (2%) | 9 (2%) | 3 (0%) |
| | Other NRTI-containing | 224 (6%) | 246 (6%) | 470 (6%) | 386 (9%) | 63 (4%) | 7 (1%) | 0 (0%) | 14 (1%) |
| Entry ART regimen duration (years) | <1 | 1128 (29%) | 1133 (29%) | 2261 (29%) | 1441 (35%) | 414 (29%) | 251 (43%) | 64 (13%) | 91 (8%) |
| | 1-3 | 1134 (29%) | 1150 (30%) | 2284 (29%) | 1277 (31%) | 415 (29%) | 165 (28%) | 128 (25%) | 299 (26%) |
| | 3-5 | 611 (16%) | 628 (16%) | 1239 (16%) | 472 (12%) | 231 (16%) | 61 (10%) | 103 (20%) | 372 (32%) |
| | 5+ | 1015 (26%) | 970 (25%) | 1985 (26%) | 905 (22%) | 363 (26%) | 113 (19%) | 209 (41%) | 395 (34%) |

Adapted from Grinspoon, SK., et al. N Engl J Med. 2023; 389(8): 687-99 (Supplementary material).

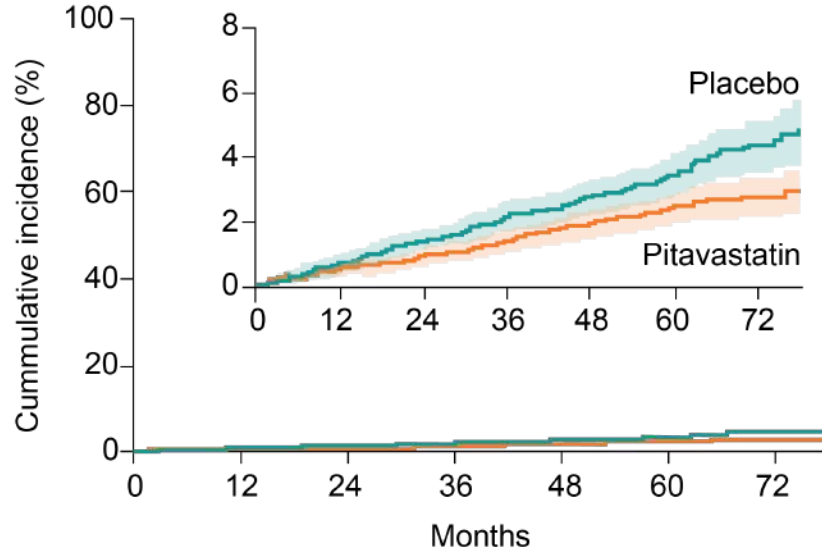
ART, antiretroviral therapy.

1. Grinspoon, SK., et al. N Engl J Med. 2023; 389(8): 687-99 (Supplementary material). 2. Grinspoon, SK., et al. N Engl J Med. 2023; 389(8): 687-99.

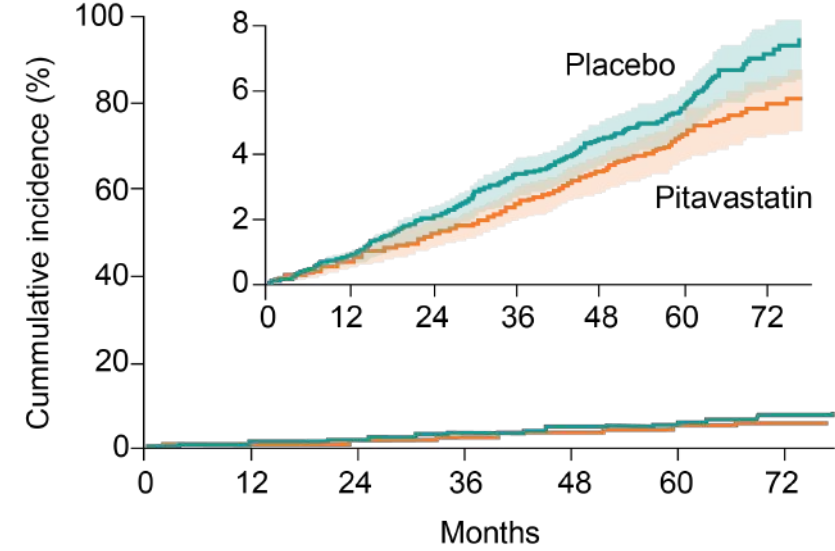


Primer ve Sekonder Sonlanım Noktaları

First MACE



First MACE or Death



Cumulative Incidence of Event (%)

| | | | | | | | |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Placebo | 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 |

No. at Risk

| | | | | | | | |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Placebo | 3881 | 3693 | 3506 | 3356 | 2997 | 2182 | 959 |
| Pitavastatin | 3888 | 3647 | 3475 | 3364 | 2997 | 1947 | 1052 |

Cumulative Incidence of Event (%)

| | | | | | | | |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Placebo | 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 |

No. at Risk

| | | | | | | | |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Placebo | 3881 | 3693 | 3506 | 3356 | 2997 | 1975 | 919 |
| Pitavastatin | 3888 | 3647 | 3475 | 3364 | 2998 | 1948 | 1027 |

The trial was stopped early for efficacy after a median follow-up of 5.1 years (interquartile range, 4.3 to 5.9).

The incidence of a major adverse cardiovascular event was 4.81 per 1000 person-years in the pitavastatin group and 7.32 per 1000 person-years in the placebo group (hazard ratio, 0.65; 95% confidence interval [CI], 0.48 to 0.90; P = 0.002)

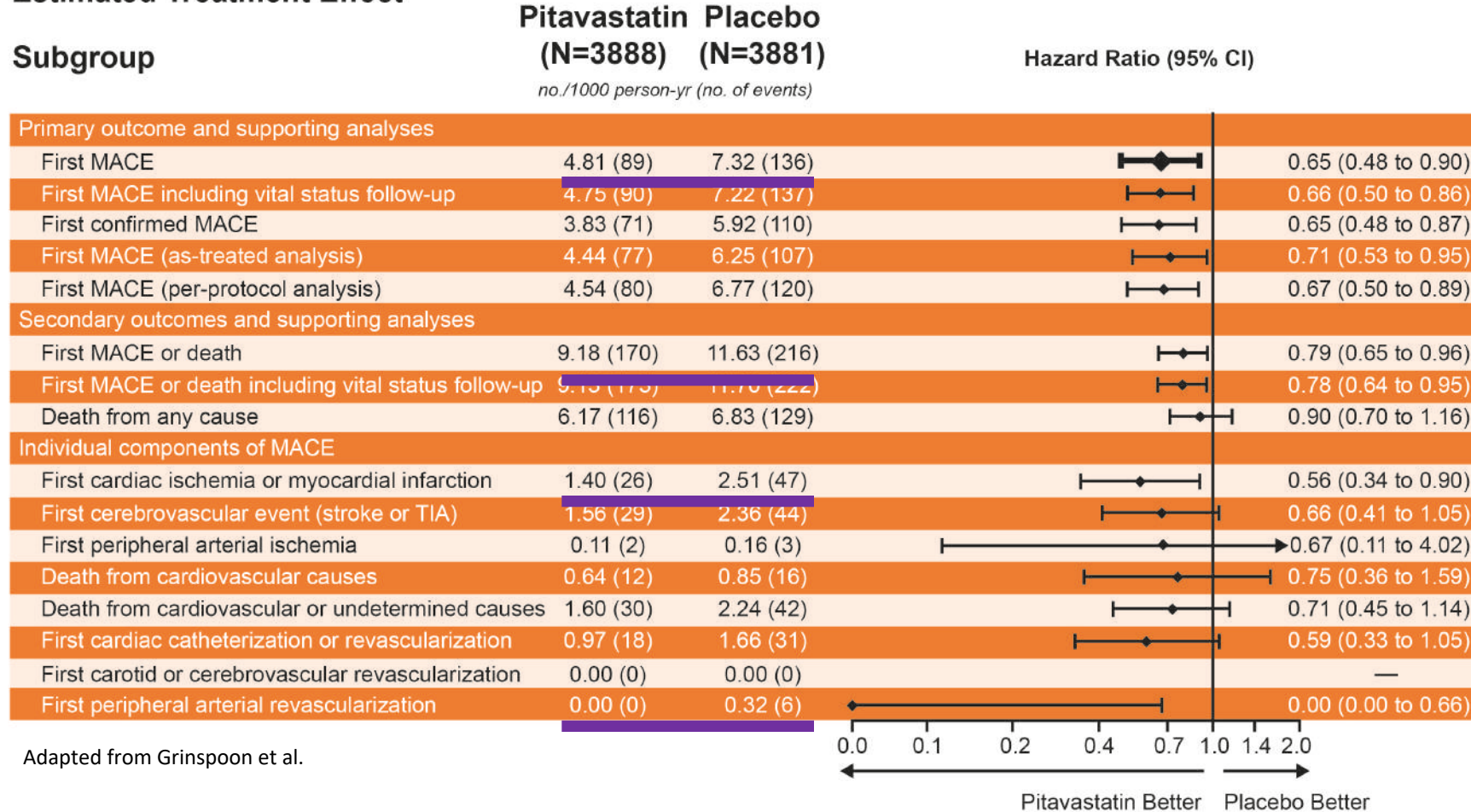
CI, confidence interval; MACE, major adverse cardiac event.

Adapted from Grinspoon, SK., et al. N Engl J Med. 2023; 389(8): 687-99.



Birincil Sonlanım Noktaları ve MACE Bileşenleri

Estimated Treatment Effect



Adapted from Grinspoon et al.

The trial was stopped early for efficacy after a median follow-up of 5.1 years (interquartile range, 4.3 to 5.9).

The incidence of a major adverse cardiovascular event was 4.81 per 1000 person-years in the pitavastatin group and 7.32 per 1000 person-years in the placebo group (hazard ratio, 0.65; 95% confidence interval [CI], 0.48 to 0.90; P = 0.002)

CI, confidence interval; MACE, major adverse cardiac event; TIA, transient ischaemic attack.

Grinspoon, SK., et al. N Engl J Med. 2023; 389(8): 687-99.

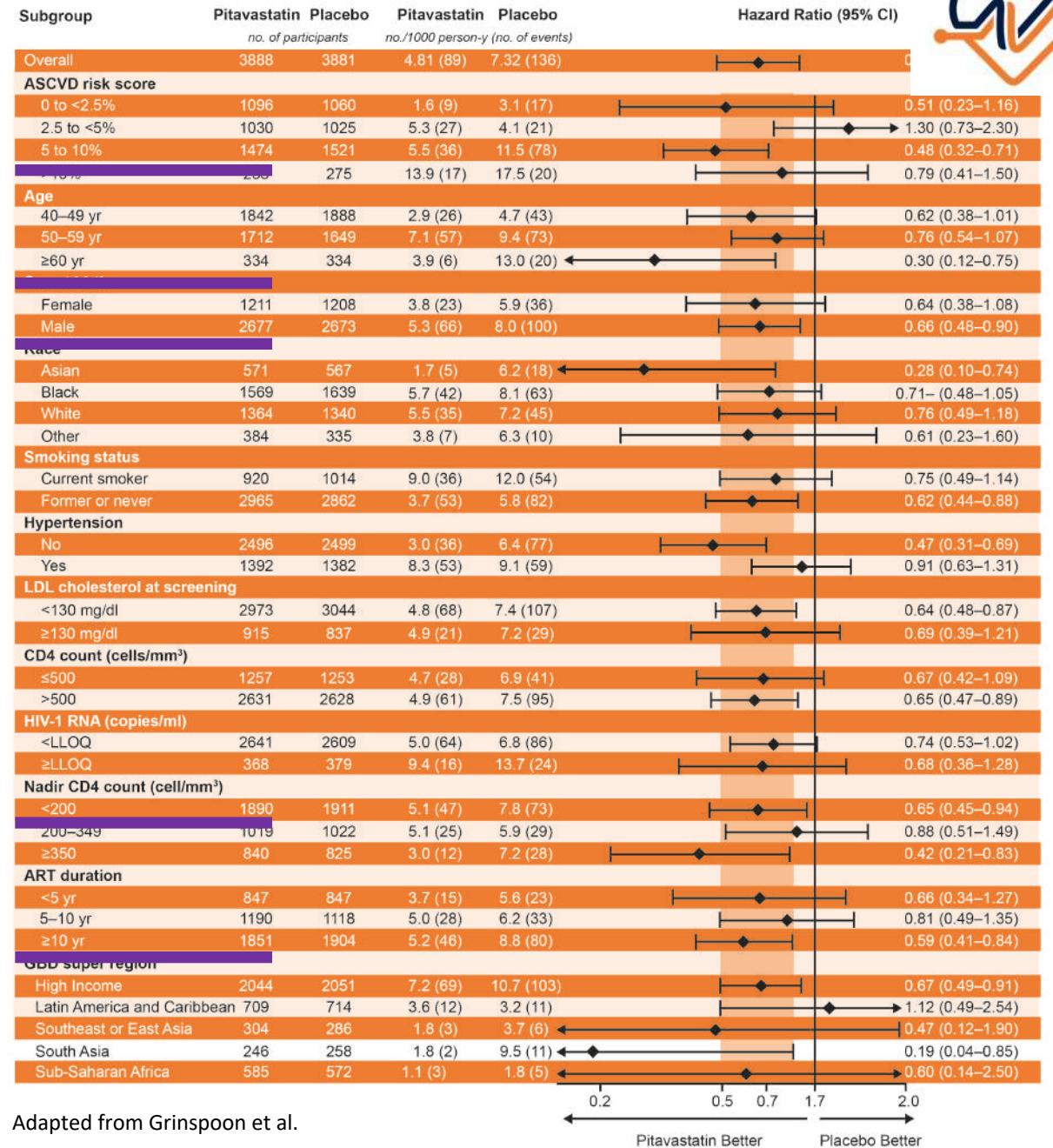


Sonuçlar:Altgruplar

- ASCVD skor %5-10
- >60 yaş
- Erkek
- Nadir CD4<200
- >10 yıl ART

LDL, low-density lipoprotein; ART, antiretroviral therapy; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CI, confidence interval; GBD, global burden of disease; HIV, human immunodeficiency virus; LLOQ, lower limit of quantification.

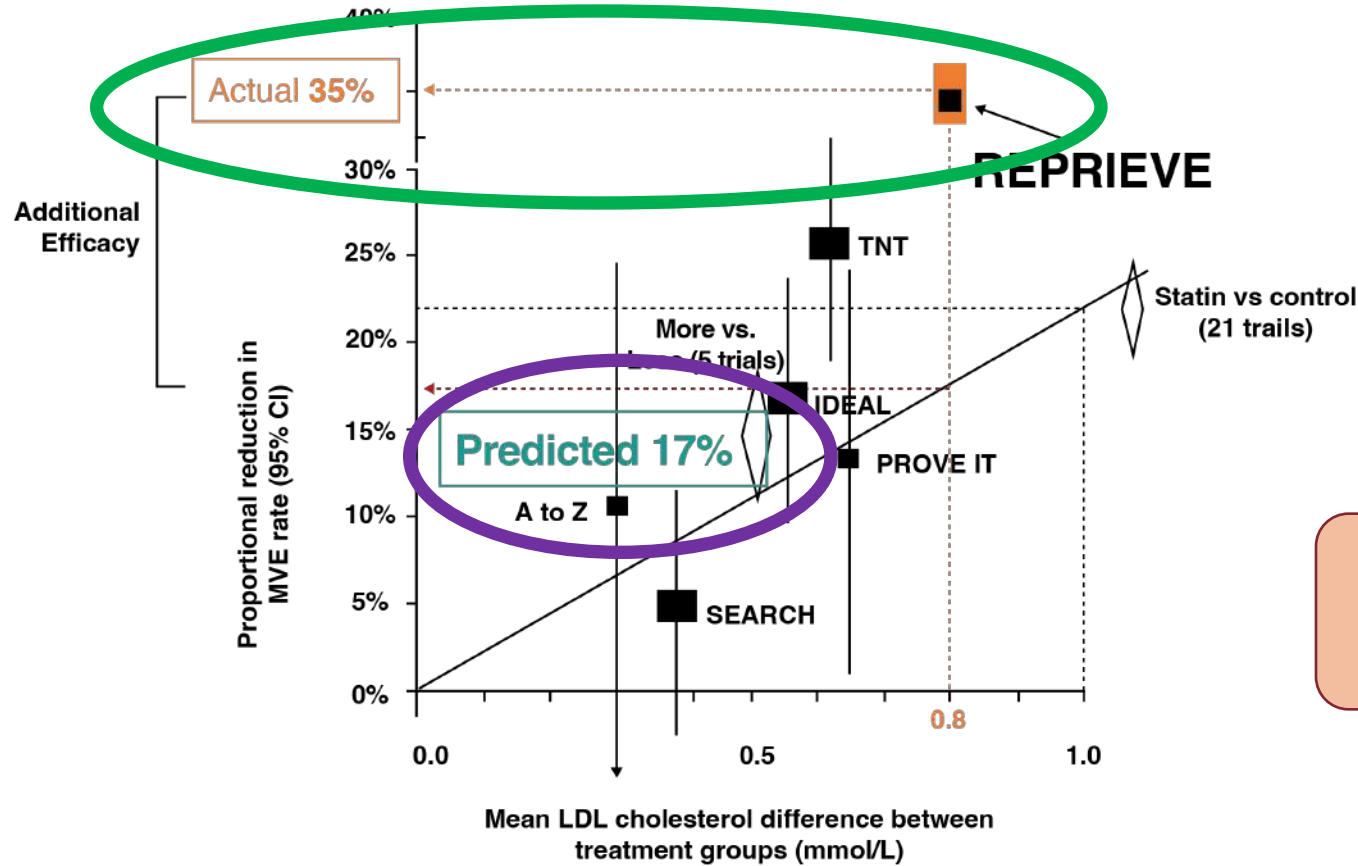
Grinspoon, SK., et al. N Engl J Med. 2023; 389(8): 687-99.



Adapted from Grinspoon et al.



LDL'nin Düşürülmesine Dayalı Etki Beklenenden Daha Büyük



Statin etkisi tek başına LDL'yi düşürmek için beklenenin ötesindedir

Adapted from Grinspoon. IAS 2023.

LDL, low-density lipoprotein.

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Lancet. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81. 2. Grinspoon, S. IAS 2023. Presentation available from:

<https://programme.ias2023.org/People/PeopleDetailStandalone/3128>.



Advers Olaylar

| Event | Pitavastatin (N = 3888) | | Placebo (N = 3881) | | Incidence Rate (95% CI)* |
|--|-------------------------|--|--------------------|--|--------------------------|
| | No. with Event | Incidence Rate (95% CI) no./100 person-yr | No. with Event | Incidence Rate (95% CI) no./100 person-yr | |
| Nonfatal serious adverse event | 695 | 4.16 (3.86–4.48) | 694 | 4.13 (3.84–4.45) | 1.01 (0.91–1.12) |
| Diabetes mellitus† | 206 | 1.13 (0.99–1.30) | 155 | 0.84 (0.72–0.99) | 1.35 (1.09–1.66) |
| Myalgia, muscle weakness, or myopathy of grade ≥3 or treatment-limiting‡ | 91 | 0.49 (0.40–0.61) | 53 | 0.28 (0.22–0.37) | 1.74 (1.24–2.45) |
| Rhabdomyolysis of grade ≥3 or treatment-limiting | 3 | 0.02 (0.01–0.05) | 4 | 0.02 (0.01–0.06) | 0.75 (0.17–3.37)§ |
| Alanine aminotransferase elevation of grade ≥3 | 11 | 0.06 (0.03–0.11) | 8 | 0.04 (0.02–0.08) | 1.38 (0.56–3.43)§ |
| Any adverse event¶ | 1304 | 8.88 (8.41–9.38) | 1256 | 8.37 (7.92–8.84) | 1.06 (0.98–1.15) |

* Incidence rate ratios have been adjusted for sex at birth and CD4 cell count at screening, except as indicated.

† The evaluation of diabetes incidence was limited to participants without pre-existing diabetes at baseline (3865 in the pitavastatin group and 3867 in the placebo group). Diabetes events were defined as diabetes diagnoses with an initiation of antidiabetic therapy. Incident diagnosis of diabetes without initiation of antidiabetic therapy occurred in 11 participants in the pitavastatin group and in 14 in the placebo group. The percentages of participants with diabetes mellitus were 5.3% in the pitavastatin group and 4.0% in the placebo group.

‡ Myopathy of grade 3 or higher occurred in 3 participants in the pitavastatin group and in 1 in the placebo group. The percentages of participants with muscle-related symptoms were 2.3% in the pitavastatin group and 1.4% in the placebo group.

§ An unadjusted incidence rate ratio is shown because no events were reported in a stratum according to sex at birth and CD4 count at screening.

¶ Any adverse event was defined according to the protocol collection criteria (grade 3 or higher, leading to a change in trial treatment regardless of grade, serious adverse event, or targeted adverse event).

CI, confidence interval; yr, year.

Grinspoon, SK., et al. N Engl J Med. 2023; 389(8): 687-99.



Özetle...

HIV ile yaşayan kişilerin kardiyovasküler hastalık geliştirme olasılıkları anlamlı ölçüde daha yüksektir¹

REPRIEVE çalışması, pitavastatin ile majör advers kardiyovasküler olaylarda anlamlı ($p = 0,002$) bir azalma olduğunu gösterdi²

Tüm tedavi kararları bireyselleştirilmeli ve hasta ve klinisyenin kararları dikkate alınmalıdır

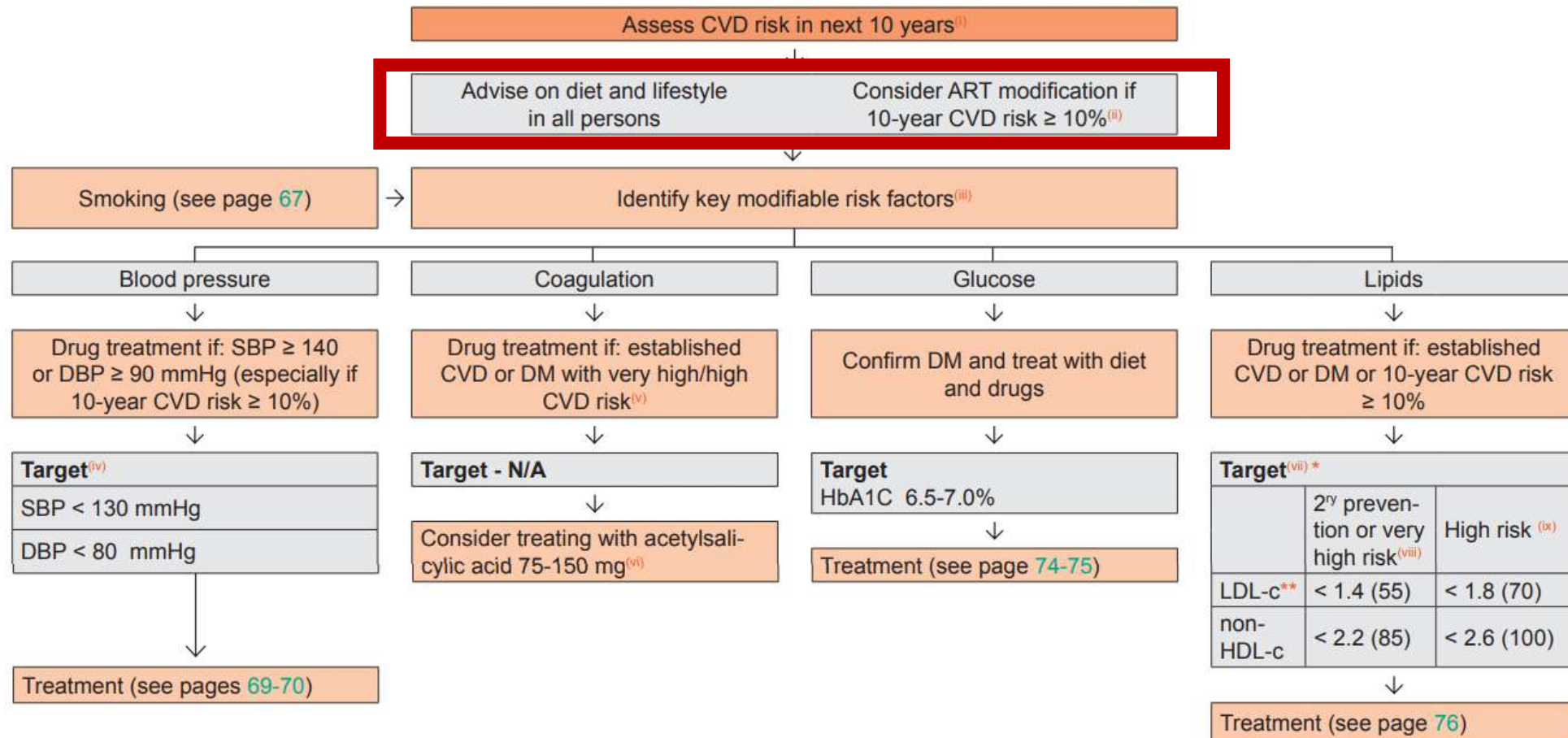


Kilavuzlarda KVH



EACS Kılavuzu 2023

Prevention of Cardiovascular Disease (CVD)



* Fasting or non-fasting samples may be used

** and $\geq 50\%$ reduction from



DHHS Güncellemesi – 27 Şubat 2024

Date: February 27, 2024

Source ClinicalInfo

The Department of Health and Human Services Guidelines Panel for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV (the Panel) has developed recommendations for the use of statin therapy in people with HIV, in collaboration with representatives from the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), and the HIV Medicine Association.

With continuous antiretroviral therapy (ART) and viral suppression, most people with HIV achieve a life expectancy close to that of people without HIV. However, there remains a mortality gap primarily due to cardiovascular disease and cancer. REPRIEVE, a large randomized controlled trial among people with HIV aged 40 to 75 years who were receiving ART and had low-to-intermediate risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), showed that when compared to placebo, pitavastatin 4 mg daily was associated with a 35% reduction in major adverse cardiovascular events over a median follow-up duration of 5 years. The recommendations below are endorsed by the organizations listed above.

For people with HIV who have low-to-intermediate (<20%) 10-year ASCVD risk estimates:

- Age 40–75 years
 - When 10-year ASCVD risk estimates are 5 to <20%, the Panel recommends initiating at least moderate intensity statin therapy **(AI)**.
 - Recommended options for moderate intensity statin therapy include:
 - Pitavastatin 4mg once daily **(AI)**
 - Atorvastatin 20mg once daily **(AII)**
 - Rosuvastatin 10mg once daily **(AII)**



Teşekkürler

Antiretroviral Tedavide Bütünsel Yaklaşım & HIV ile Yaşayan Bireylerde İmmünometabolik Sonuçlar: Obezite

Dr. Meliha Çağla SÖNMEZER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hast.
ve Klin. Mikr. Anabilim Dalı

KLİMİK 2024 & 7 Mart 2024 Antalya

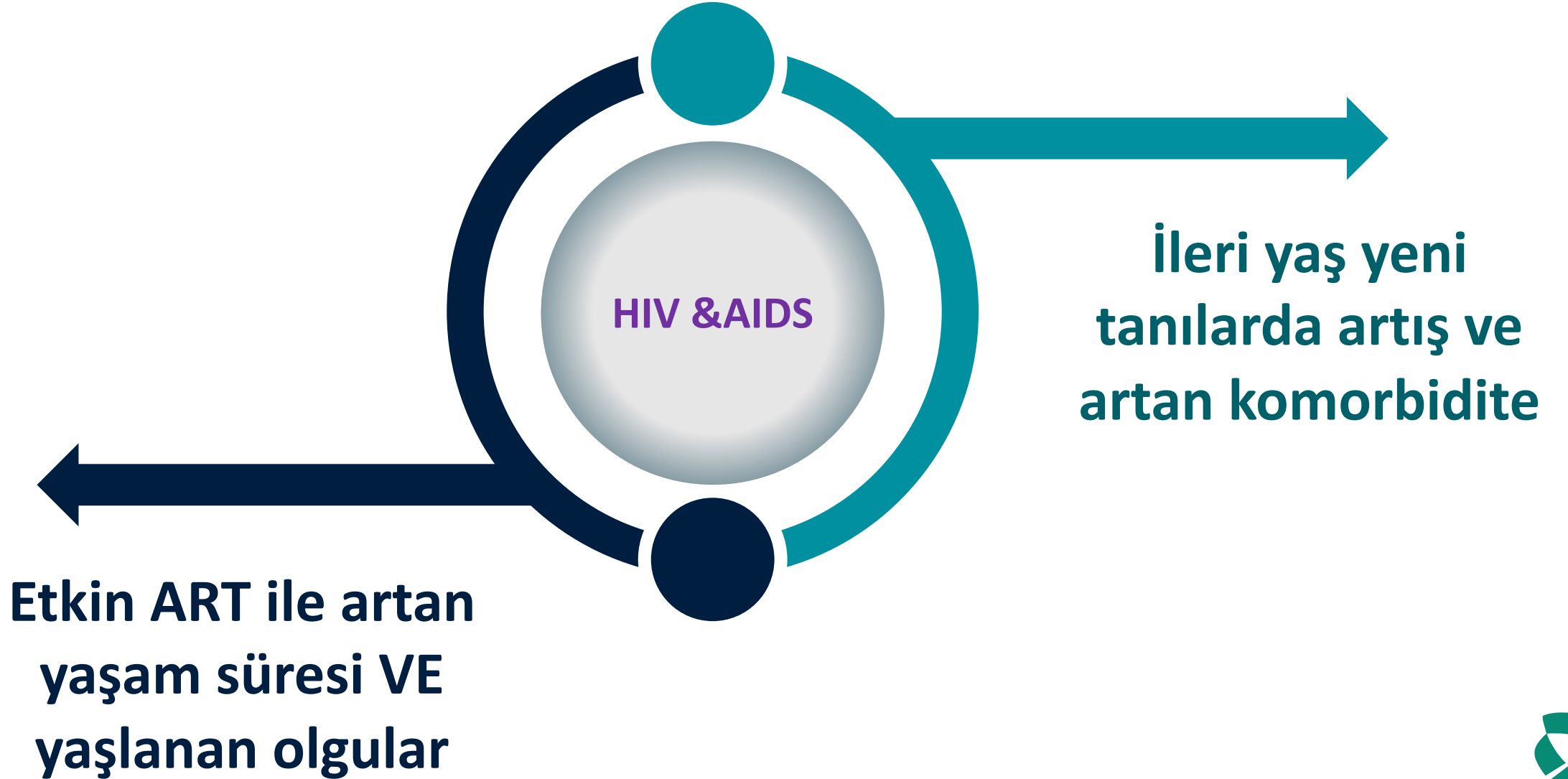
caglasonmezer@hacettepe.edu.tr



*Çıkar çatışması: Gilead, GSK,
MSD, Pfizer, Sanofi*

*Danışmanlık, Araştırma-proje
desteği, kongre desteği*

HIV ile yaşıyan bireylerde.....





HiYB de Yaşam Süresi?

Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies



Adam Trickey, Caroline A Sabin, Greer Burkholder, Heidi Crane, Antonella d'Arminio Monforte, Matthias Egger, M John Gill, Sophie Grabar, Jodie L Guest, Inma Jarrin, Fiona C Lampe, Niels Obel, Juliana M Reyes, Christoph Stephan, Timothy R Sterling, Ramon Teira, Giota Touloumi, Jan-Christian Wasmuth, Ferdinand Wit, Linda Wittkop, Robert Zangerle, Michael J Silverberg, Amy Justice, Jonathan A C Sterne



Summary

Background The life expectancy of people with HIV taking antiretroviral therapy (ART) has increased substantially over the past 25 years. Most previous studies of life expectancy were based on data from the first few years after starting ART, when mortality is highest. However, many people with HIV have been successfully treated with ART for many years, and up-to-date prognosis data are needed. We aimed to estimate life expectancy in adults with HIV on ART for at least 1 year in Europe and North America from 2015 onwards.

Lancet HIV 2023; 10; e295-30

Published Online

March 20, 2023

[https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(23\)00028-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(23)00028-0)

See Comment page e275

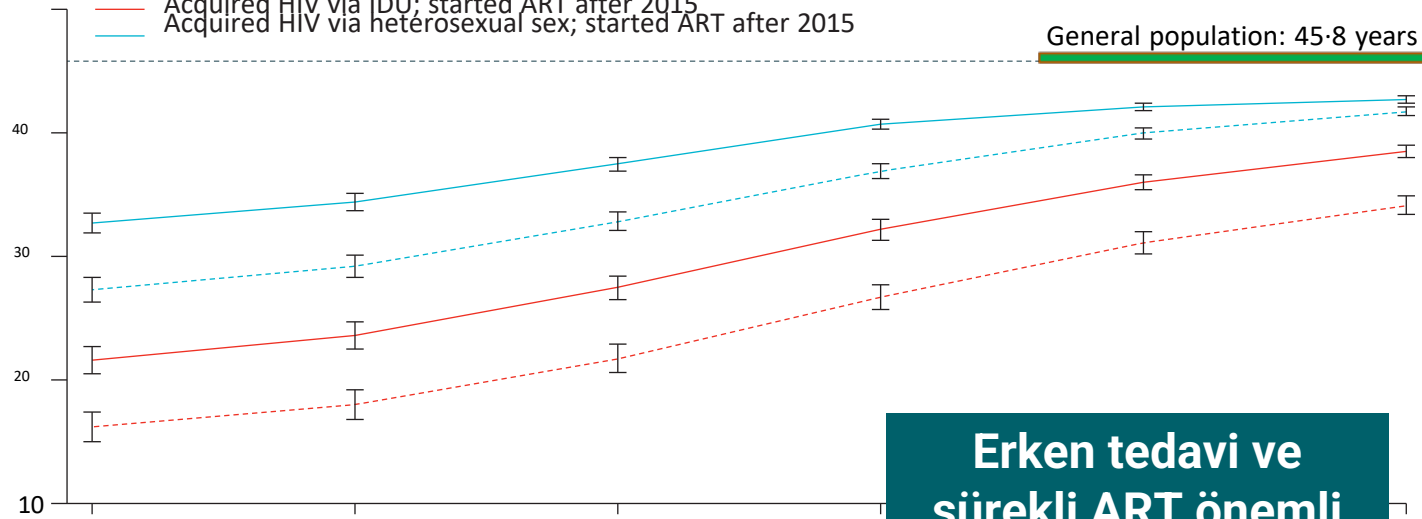
206900 katılımcı-ATCC-UK Collaborative
E (%87) Ort CD4 550
Poisson modelleme 40 yaş için





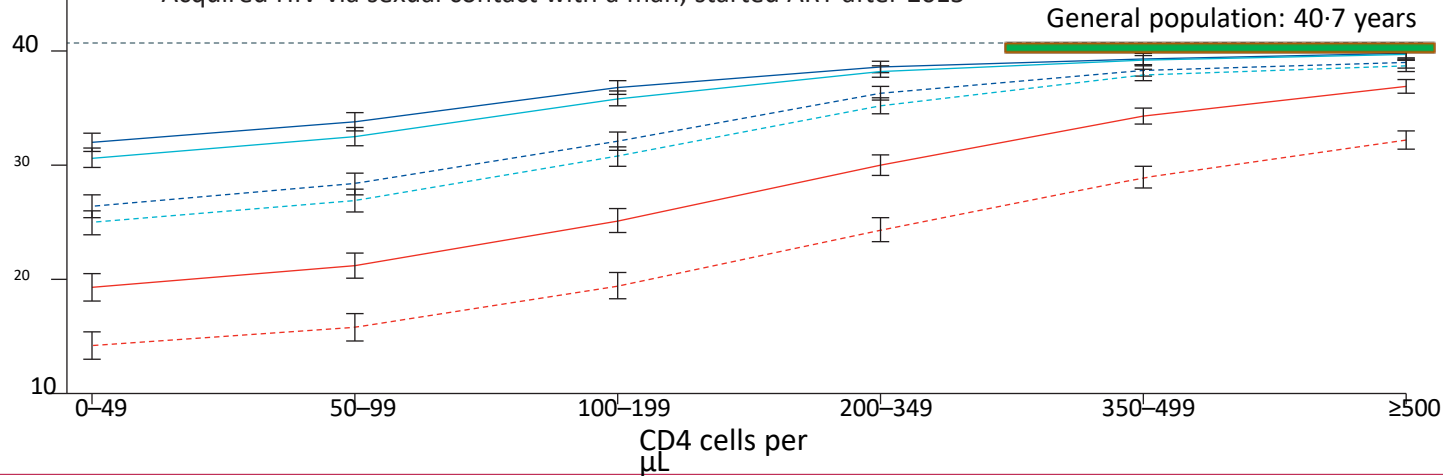
A Women

- Acquired HIV via IDU; started ART before 2015
- Acquired HIV via heterosexual sex; started ART before 2015
- Acquired HIV via IDU; started ART after 2015
- Acquired HIV via heterosexual sex; started ART after 2015



B Men

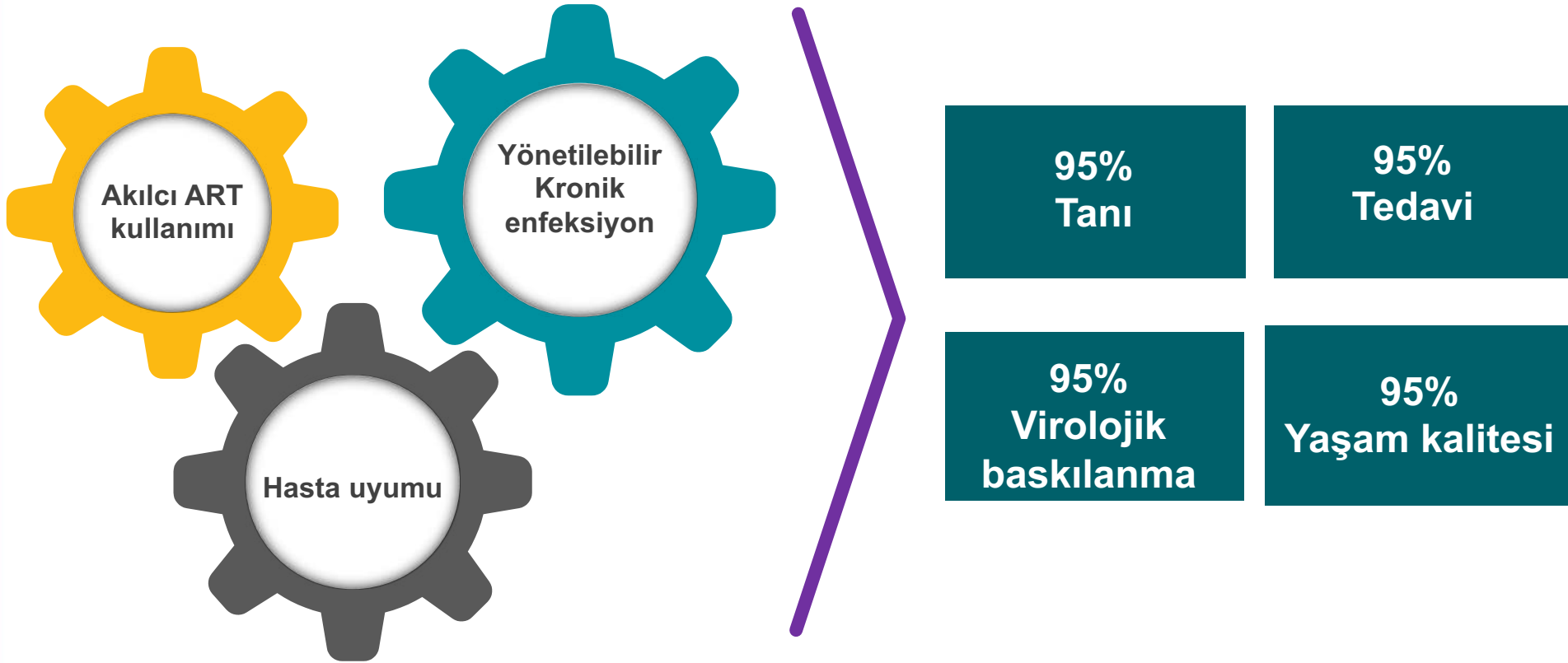
- Acquired HIV via IDU; started ART before 2015
- Acquired HIV via heterosexual sex; started ART before 2015
- Acquired HIV via sexual contact with a man; started ART before 2015
- Acquired HIV via IDU; started ART after 2015
- Acquired HIV via heterosexual sex; started ART after 2015
- Acquired HIV via sexual contact with a man; started ART after 2015

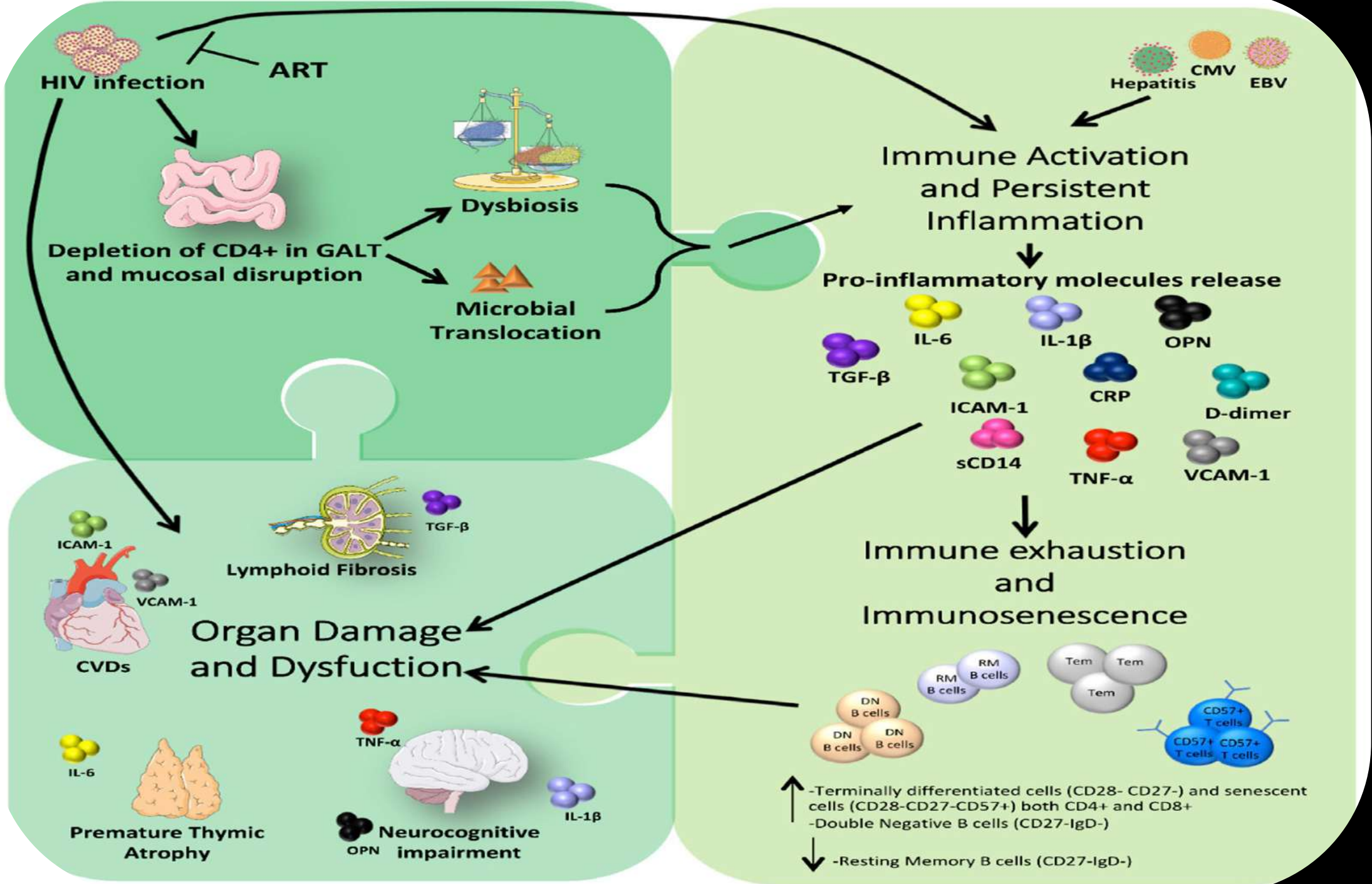


Yüksek CD4 sayısına sahip, uzun süreli ART alanlar için tahmini yaşam beklentisi, ART'nin ne zaman başlandığına bakılmaksızın genel popülasyondakinden yalnızca birkaç yıl daha düşük



HİYB de Yaşam Kalitesini ve Süresini Neler etkiliyor?





Intestinal Dysbiosis and Markers of Systemic Inflammation in Viscerally and Generally Obese Persons Living With HIV

Visseral yağlanma daha yüksek sCD14 seviyeleri ile ilişkili

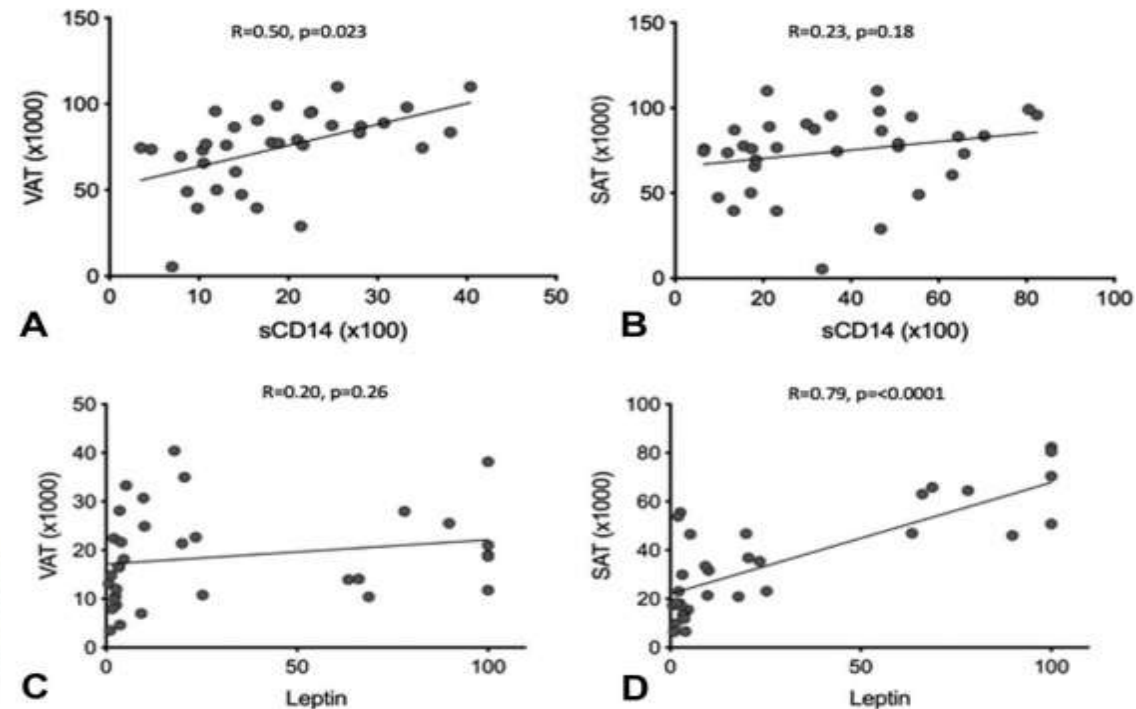
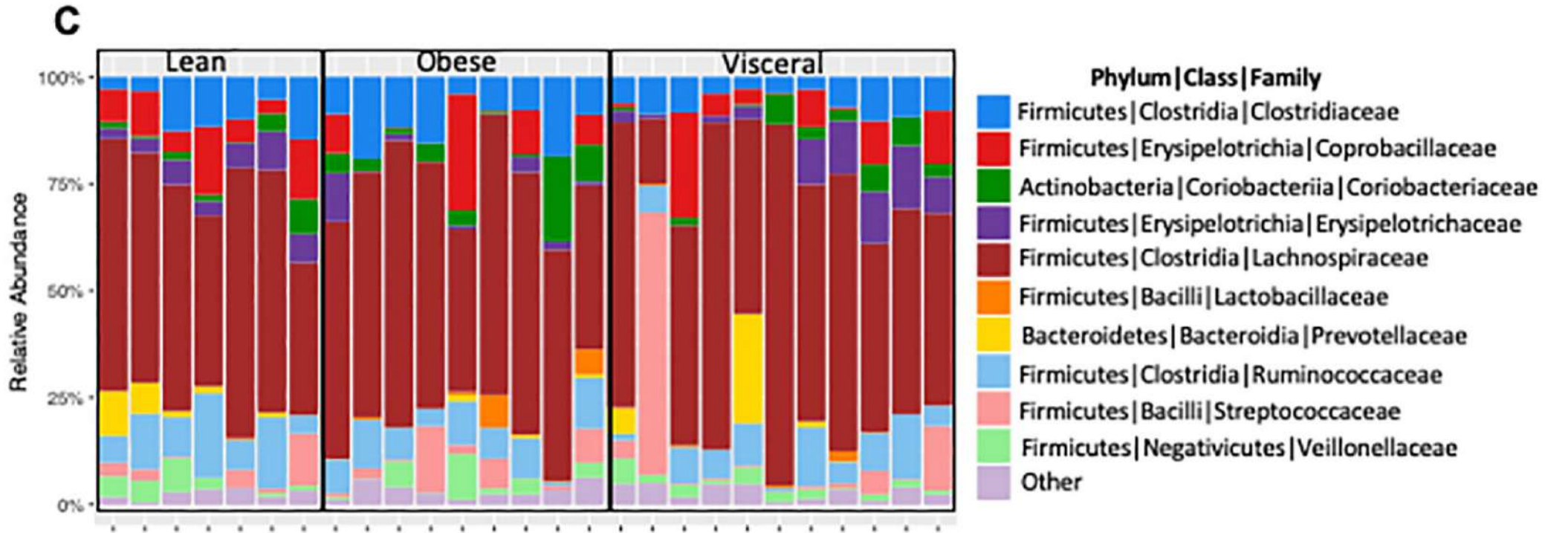


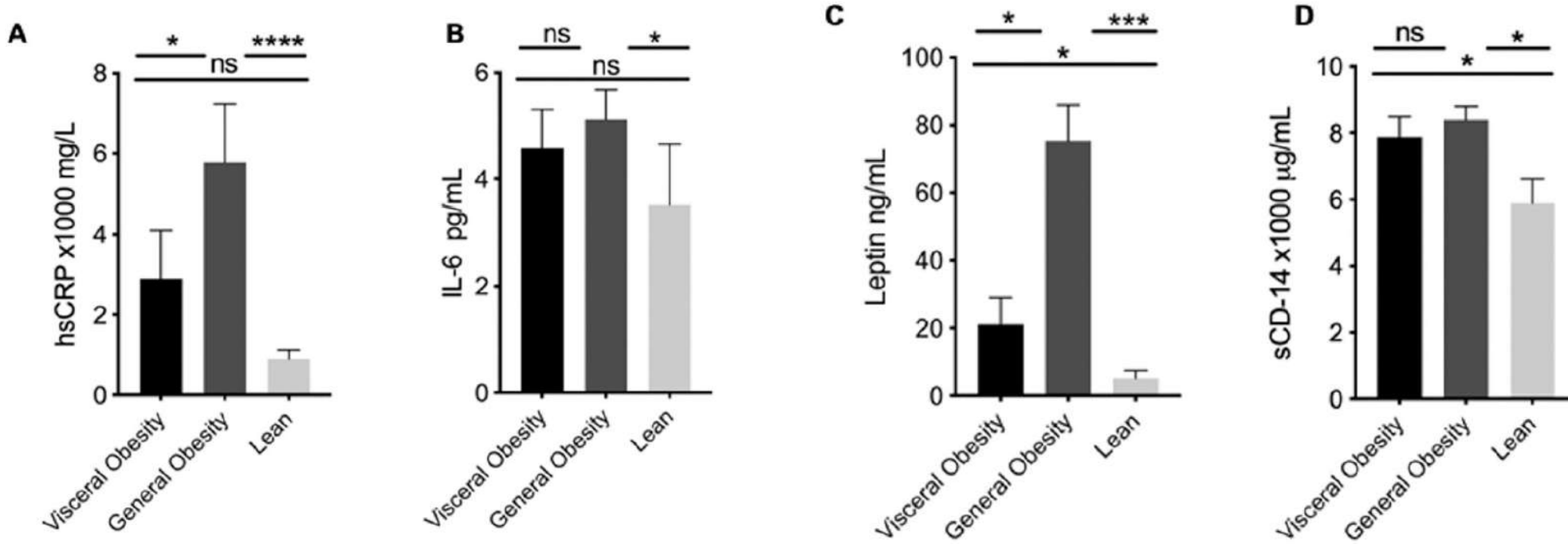
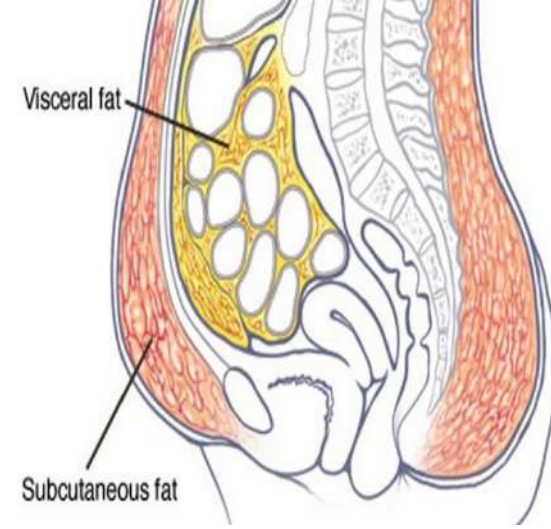
FIGURE 1. Visceral adiposity is associated with higher levels of sCD14, but not with leptin. Correlation of sCD14 (A, B) and leptin (C, D) with visceral and subcutaneous tissue area as determined by abdominal CT imaging.

HİYB'de obezite, özellikle viseral yağlanmada görülen yüksek inflamasyon ile ilişkili olabilecek disbiyotik bir bağırsak mikrobiyomu ile ilişkilidir





- Her iki tip obeziteye sahip HİYB lerin **hsCRP** , **IL-6** , **leptin ve sCD14 düzeyleri** zayıf bireylerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde **yüksek**.
- Ek olarak, **hsCRP ve leptin** genel obezitesi olan bireylerde **visseral obeziteye** sahip bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek





Obezite

DSÖ - 2016

- Yetişkinlerin %39'u fazla kilolu ve %13'ü obezdir

TURDEP-II Prevalans Çalışması:

- Obezite sıklığı, genel toplumda %35- kadın %44 & erkek %27





Rising Obesity Prevalence and Weight Gain Among Adults Starting Antiretroviral Therapy in the United States and Canada

NA-ACCORD kohort çalışmasının sonuçları, HİYB lerde ortalama BMI ve başlangıç obezite prevalansının istikrarlı biçimde arttığını gösteriyor

1. 2007-2010'a kadar obez hastaların genel yüzdesinde ~%55 artış (%11'den %17'ye, $P < 0,001$)
1998-2000'den

2. ART başlandıktan sonra 3 yılda gözlenen toplam kilo artışının ~%80'i ilk tedavi yılı sırasında

3. Başlangıçta normal BMI'si olan hastaların %22'si tedavinin ilk 3 yılı içinde aşırı kilolu

4. Başlangıçta aşırı kilolu olan hastaların %18'i tedavinin ilk 3 yılı içinde obez



Kronik İnflamasyon ve İmmunometabolik Biyobelirteçler & Obezite ve Multikomorbidite

IL-6 ve sCD14
eşzamanlı obezite ortamında HIYB'de KVH riski ve mortalitenin göstergeleri ^{1,2}

Aşırı kilolu veya obez olanlar arasında devam eden kilo artışı, **virolojik supresyona rağmen sCD14 düzeyleri ARTIYOR**

Ortalama IL-6 düzeyleri, obez olmayan/enfekte olmayan kişilerle karşılaştırıldığında obez/HIV+ kişilerde anlamlı ölçüde daha yüksek



Kronik İnflamasyon ve İmmunometabolik Biyobelirteçler & Obezite ve Multikomorbidite

- Latent rezervuar- HIV persistansı ve Kronik inflamasyon
 - Kronik inflamasyon artmış komorbidite riski ile ilişkili

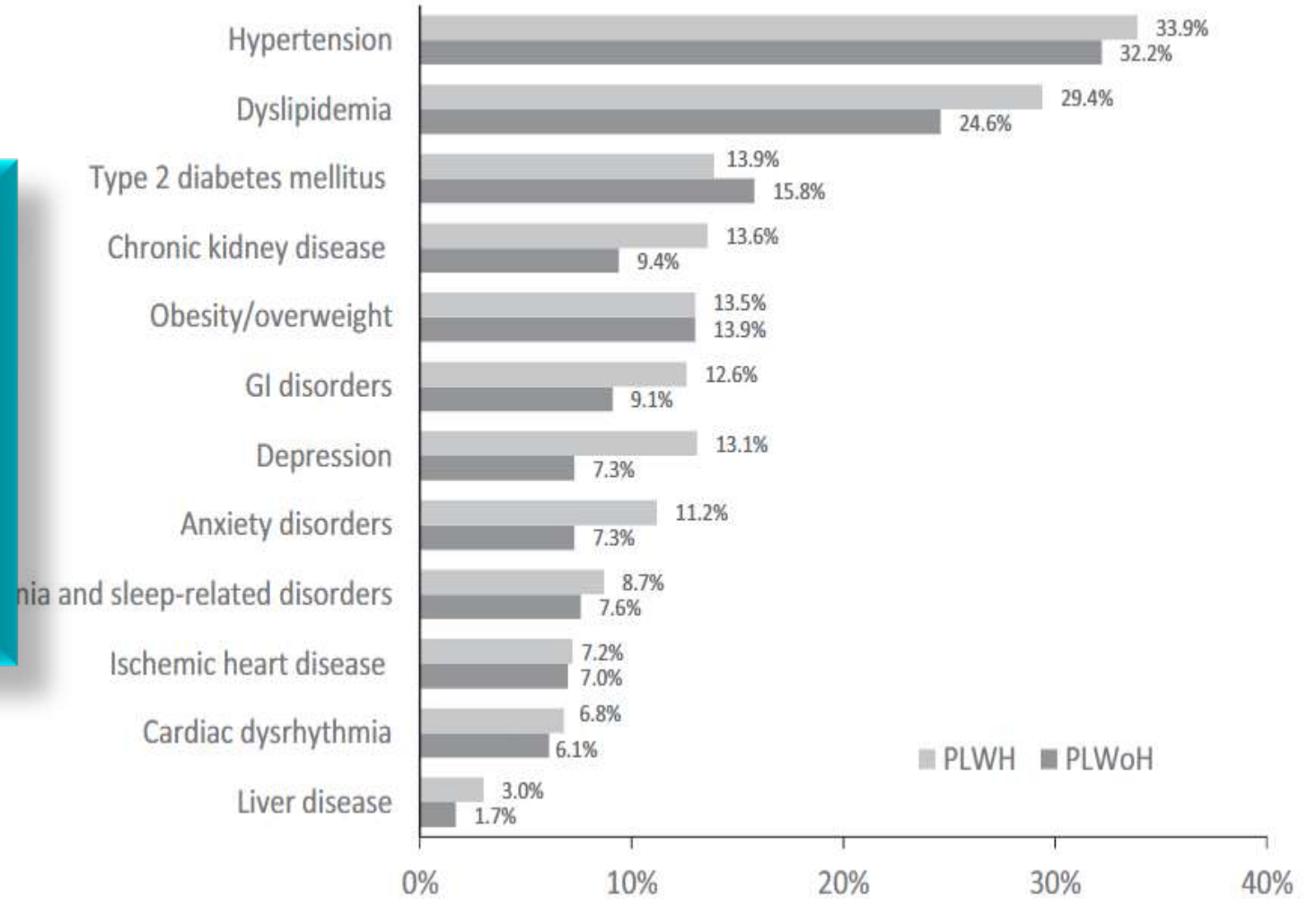
HIV ile Yaşayan Kişilerde Obezite, Kalıcı İmmün Aktivasyona ve Enflamasyona Katkı Sağlayarak KVH Riskini ve Mortalitesini Artırır^{1,2}

BMI ile sirküle inflamasyon biyomarker düzeyleri arasındaki ilişkiyi anlamının, HIV ile yaşayan kişilerde KVH mortalite riskini öngörmek açısından önemli sonuçları olabilir²



Multimorbidite ve polifarmasi HiYB ler arasında normal popülasyona kıyasla daha yaygın

Bulgular ART seçiminde komorbidite ve ek ilaçların göz önünde bulundurulması gerekliliğini desteklemekte¹.



Obezite

| Grup | BMI |
|--------------|---------------|
| Zayıf | <18,50 |
| Normal | 18,5 – 24,99 |
| Fazla kilolu | 25,00 – 29,99 |
| Obez | ≥30,00 |
| Sınıf I | 30,00 – 34,99 |
| Sınıf II | 35,00 – 39,99 |
| Sınıf III | ≥40,00 |

Santral obezite

Bel çevresi

Kadınlar (**DSÖ-88**):

TURDEP: Fazla Kilolu>80 cm &
Obez>90 cm

Erkekler (**DSÖ-102**):

TURDEP: Fazla Kilolu>90 cm &
Obez>100 cm

Obezite

Yılda bir kez
BKİ ile takip

Önleme: Yaşam
tarzı değişiklikleri

Tedavi:

Davranışçı
girişimler- değişim
için motivasyon

Yaşam tarzı
değişiklikleri

Altta yatan veya
ilişkili sorunların
tedavisi

Bariatrik cerrahi

Medikal tedavi
(liraglutide, semaglutide,
orlistat,
phentermine/topiramate,
naltrekson/bupropion)-
ilaç etkileşimlerine dikkat!

Medikal ve cerrahi
tedavilerde ARV etkinliği
izlenmeli (TDM vb)

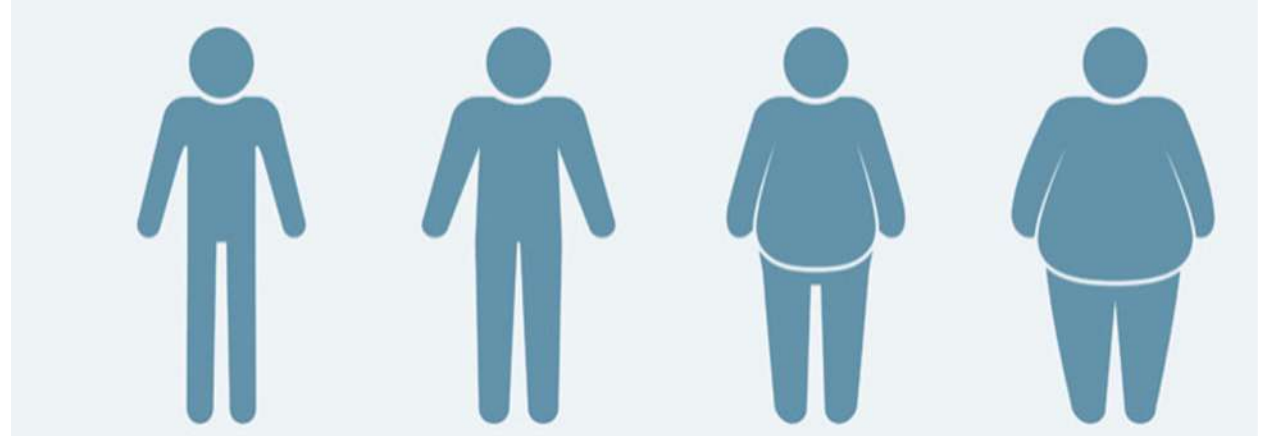


HIV & Kilo artışı- Obezite

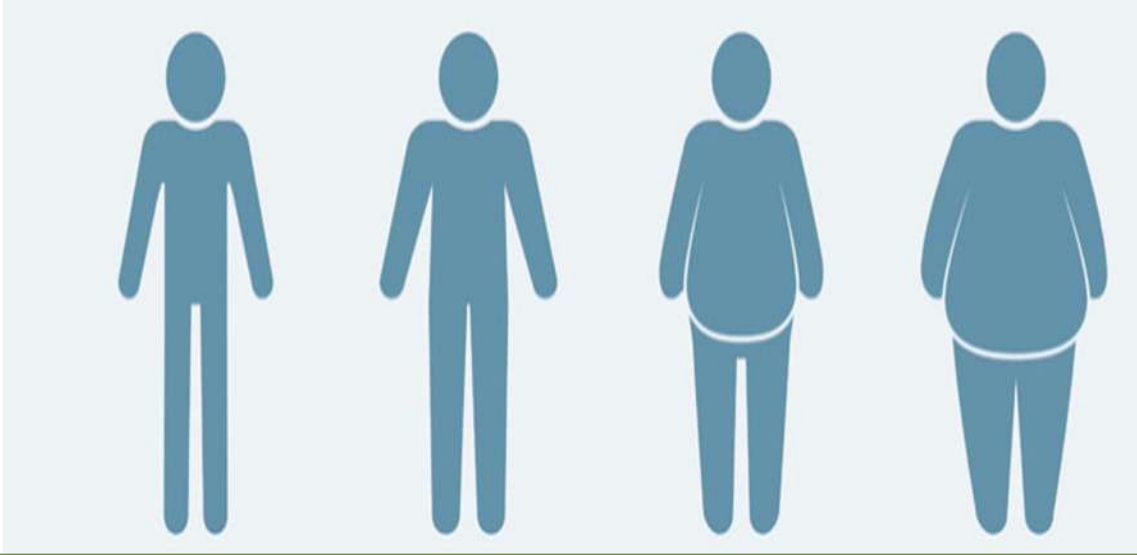
HIV ile yaşayan hastaların %51'i fazla kilolu veya obez

Risk faktörleri: multifaktöriyel & HIV ilişkili- Geleneksel

- «return to health»
- İlaçlar (ART, psikotropik)
- Lipodistrofi
- Sağlıksız beslenme
- Uyku düzensizlikleri
- Fiziksel inaktivite



HIV & Kilo artışı- Obezite



Etkili ART rejimleri

- Metabolik sendrom
- Tip 2 Diabetes Mellitus
- Hiperlipidemi
- Hipertansiyon
- Kardiyovasküler hastalık
- Yağlı karaciğer
- Gastrointestinal problemler
- Polikistik over sendromu
- İnfertilite/hipogonadizm
- Uyku apne sendromu
- Osteoartrit

Morbidite ve mortalite risklerinde artış

Obezite ve dislipidemi artık tedavi naif HİYB temel komorbiditeler olarak gözlenmekte ve çoklu hastalıkta anahtar rol oynamakta



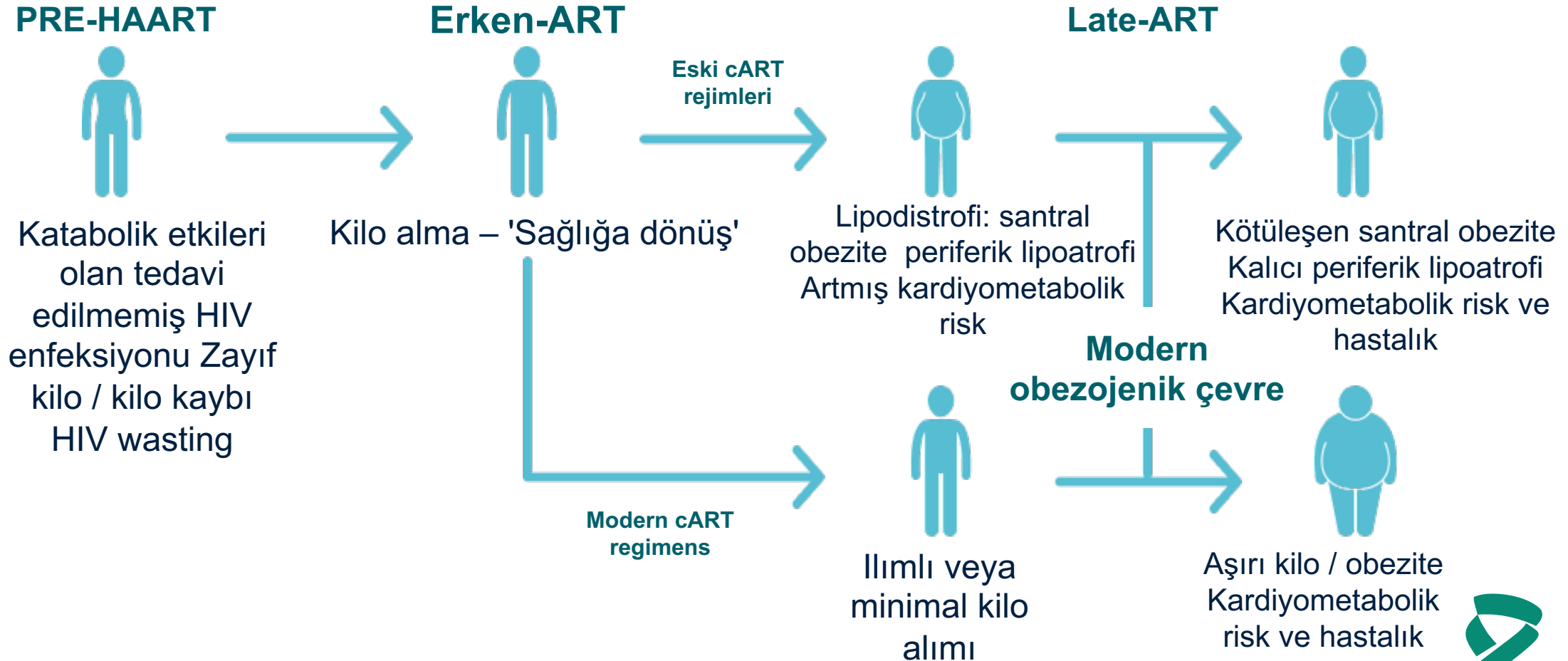
Metabolik Sendrom Nedir? Neden Önemli?

5 ölçüden en az 3'nün varlığı

| | | |
|---|----------------------|--|
| ↑ | Artmış TG | ≥ 150 mg/dL |
| ↓ | Azalmış HDL-C | Males: < 40 mg/dL Females: < 50 mg/dL |
| ↑ | Artmış BP | Systolic ≥ 130 mmHg and/or diastolic ≥ 85 mmHg |
| ↑ | Artmış açlık glukozu | ≥ 100 mg/dL |
| ↑ | Artmış bel çevresi | Ülke spesifik eşik değerleri |

- Hızlanmış ateroskleroz, CVD, T2D, hiperürisemi/gut, kronik böbrek hastalığı, OSA, NAFLD, bazı kanserler, proinflamatuvar durum, protrombotik durum ve erken ölüm riskinde artış

Modern Obezite Salgını ile Tarihsel HIV Tedavilerinin Kesişimi





EACS 2023- Başlangıç 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 | I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) II (Weight increase (DTG)) |
| TAF/FTC/BIC | | II (Weight increase (BIC, TAF)) |
| TAF/FTC or TDF/XTC + DTG | | II (Weight increase (DTG, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) |
| TAF/FTC or TDF/XTC + RAL qd or bid | | 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 | II (Weight increase (DTG)) V (3TC/DTG not after PrEP failure) |
| 2 NRTIs + NNRTI | | |
| TAF/FTC or TDF/XTC + DOR or TDF/3TC/DOR | | II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VI (DOR: caveats, HIV-2) |

- INSTI ve TAF tedavisi, kilo artışıyla ilişkili olabilir
- ABC tedavisi, yüksek kardiyovasküler riski olan hastalarda (>%10) dikkatli kullanılmalıdır.



EACS 2023- ART yan etkiler

| NNRTIs | | | | | | | | | | |
|---------------------|---|--------------------------------------|---|-----|--------------------------|-------------------------|--|--|------------------------------|---|
| EFV | Rash | | Hepatitis | | | | Neuropsychiatric events including: depression, sleep disturbance, headache | | Dyslipidaemia, Gynaecomastia | ↓ plasma 25(OH) vitamin D |
| ETV | Rash | | | | | | | | | |
| NVP | Rash* | | Hepatitis* | | | | | | | *Systemic hypersensitivity (CD4 count and gender dependent) |
| RPV | Rash | | Hepatitis | | | ↓ eGFR ^(iv) | Depression, Sleep disturbance, Headache | | | |
| DOR | | | | | | | Sleep disturbance, Headache | | | |
| PIs | | | | | | | | | | |
| ATV ^(v) | | | Hyperbilirubinaemia, Jaundice, Cholelithiasis | | | ↓ eGFR, Nephrolithiasis | | | Dyslipidaemia | |
| DRV ^(v) | Rash | Nausea and Diarrhoea ^(vi) | | IHD | | Nephrolithiasis | | | Dyslipidaemia | |
| LPV ^(vi) | | | | IHD | | ↓ eGFR | | | Dyslipidaemia | |
| INSTI | | | | | | | | | | |
| RAL | | Nausea | | | Myopathy, Rhabdomyolysis | | Sleep disturbance, Headache | | Weight gain | Systemic hypersensitivity syndrome ^(viii) |
| DTG | Rash | Nausea | | | | ↓ eGFR ^(iv) | Sleep disturbance, Headache | | Weight gain | Systemic hypersensitivity syndrome (< 1%) |
| EVG/c | | Nausea, Diarrhoea | | | | ↓ eGFR ^(iv) | Sleep disturbance, Headache | | Weight gain | |
| BIC | | | | | | ↓ eGFR ^(iv) | Sleep disturbance, Headache | | Weight gain | |
| CAB | Injection site reactions ^(x) | | | | | | Sleep disturbance, Headache | | | Pyrexia ^(x) |

- CAB hariç tüm INSTI için (RAL, DTG, BIC, EVG/c) – gözlenen kilo artışı ve
- Tüm PI'lar (ATV, DRV, LPV) için gözlenen dislipidemi Metabolik advers olay altında belirtilmiştir





EACS 2023- Kilo Alımı ve Obezite Sonuçları

| | Weight Gain | Obesity | Comments |
|-----------------------------|---|---|--|
| Definition | It is a physiological phenomenon associated with aging. Body weight of an average European adult is estimated to increase by 0.3 - 0.5 kg per year. An increase > 5% of weight may be considered to define weight gain potentially associated with insulin resistance | BMI-based definitions (WHO): Overweight: BMI 25 to < 30 kg/m ² Class I obesity: BMI 30 to < 35 kg/m ² Class II obesity: BMI 35 to < 40 kg/m ² Class III obesity: BMI ≥ 40 kg/m ² For Asian populations, overweight is defined as BMI 23 to 27.5 kg/m ² and obesity > 27.5 kg/m ² | Weight gain and obesity represent a continuum associated with negative health outcomes |
| Consequences | Increased risk of DM, hypertension, dyslipidemia, and CVD | Body image disturbance Increased risk of DM, hypertension, CVD, some cancers, obstructive sleep apnea, cholecystitis, erectile dysfunction, non-alcoholic fatty liver disease, osteoarthritis, depression, and neurocognitive impairment | |
| Contributing factors | Older age Sedentary lifestyle Altered sleep pattern Intake of excess or poor-quality calories (e.g., saturated fats, processed sugars) Excess alcohol consumption Some medications (e.g., psychotropic drugs, steroids, anti-diabetic drugs) Endocrine disorders (e.g., GH deficiency, hypothyroidism, Cushing's syndrome, hypogonadism) | | |
| Impact of ART | Initiation of ART increases weight as part of a return-to-health phenomenon INSTI and TAF may induce greater weight gain than other ARVs' Switching from INSTI and/or TAF may have a small weight loss effect in overweight/obese people with HIV | | See Adverse effects of ARVs and drug classes |
| Aim of intervention | Emphasise the importance of behaviour goals rather than weight loss goals An objective of 5 - 10% weight loss may have benefits on: <ul style="list-style-type: none">• ↑ 5% HDL cholesterol• ↓ 5 mmHg systolic and diastolic BP in hypertension• ↓ 0.5% (decrease 2.55 mmol/mol) HbA1c in DM• Improving sleep apnoea | | |
| Management | Motivation to change: Discuss support systems (e.g. family, friends), motivating factors, and barriers to change Discuss benefits of making changes Set realistic and achievable lifestyle changes | | |
| Lifestyle | Consider behavioral intervention (motivational interviewing, stimulus control or cognitive re- | | See Lifestyle |

Artmış diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve KVH hastalık riski



People With HIV Gaining Weight 3 Times Faster Than HIV-Negatives in US

Silverberg M et al. Abstract OAB0603. J Int AIDS Soc. 2020;23 Suppl 4:e25547

Study Setting: Kaiser Permanente



HIV ile yaşayan ve ART başlanan 8.256 kişi ve 129.966 HIV negatif birey (2006–2016) üzerinde retrospektif eşleştirilmiş kohort çalışması;

Matched 10:1 by age, sex, race/ethnicity, calendar year and location





People With HIV Gaining Weight 3 Times Faster Than HIV-Negatives in US

Silverberg M et al. Abstract OAB0603. J Int AIDS Soc. 2020;23 Suppl 4:e25547

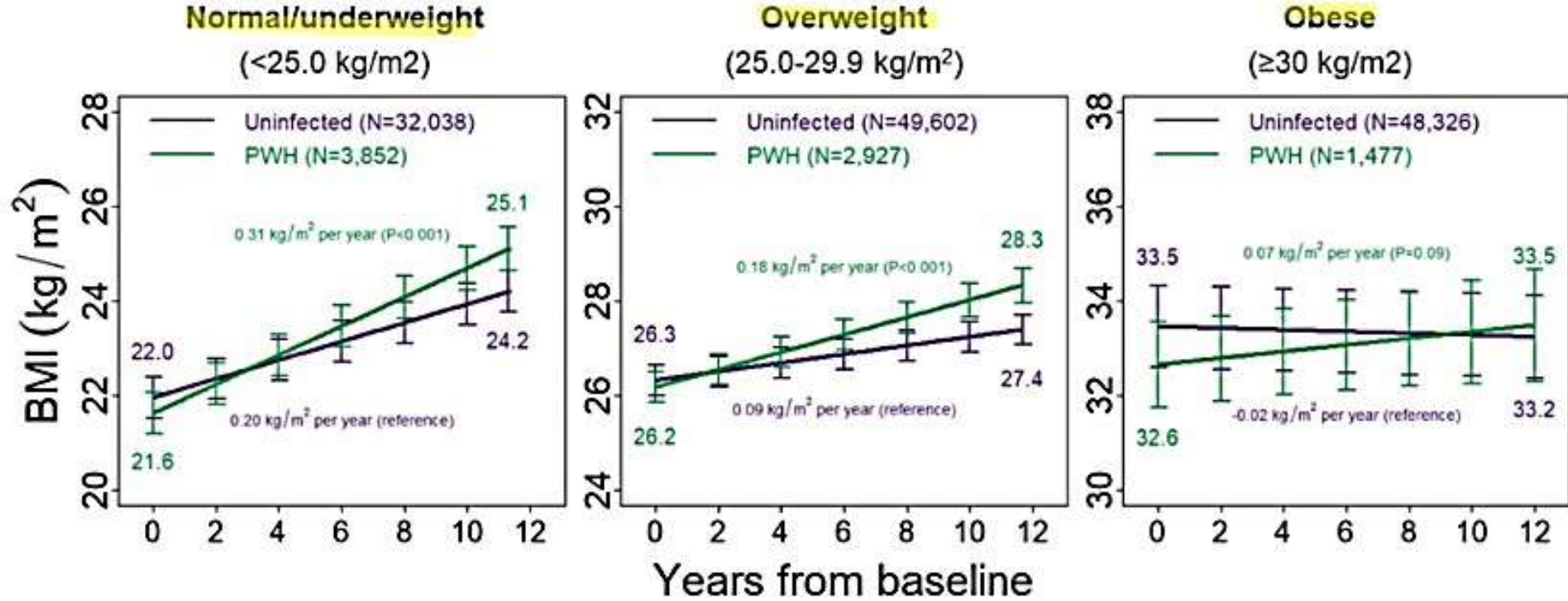
BMI measurements

| | PWH | Uninfected |
|---|----------|------------|
| N | 8,256 | 129,966 |
| Baseline BMI, % | | |
| Underweight (<18.5 kg/m ²) | 3 | 1 |
| Normal (18.5-24.9 kg/m ²) | 44 | 24 |
| Overweight (25.0-29.9 kg/m ²) | 35 | 38 |
| Obese (≥30.0 kg/m ²) | 18 | 37 |
| Median # BMI measures (IQR) | 8 (4-17) | 5 (2-9) |



People With HIV Gaining Weight 3 Times Faster Than HIV-Negatives in US

Silverberg M et al. Abstract OAB0603. J Int AIDS Soc. 2020;23 Suppl 4:e25547



Başlangıçta düşük BMI li HiYB lerde infekte olmayan bireylere göre BMI de 3 kat artış
12 yıl sonunda normal popülasyondan yüksek





ART ve Kilo Artışı ?

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Infectious Diseases Society of America



hiv medicine association



OXFORD

Greater Weight Gain in Treatment-naive Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy

Kassem Bourgi,^{1,2,*} Peter F. Rebeiro,¹ Megan Turner,¹ Jessica L. Castilho,¹ Todd Hulgan,¹ Stephen P. Raffanti,¹ John R. Koethe,¹ and Timothy R. Sterling¹

¹Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee; and ²Indiana University School of Medicine, Indianapolis

- Tedavi naif
- N = 24.001
- Ocak 2007 – Aralık 2016
- Çok değişkenli doğrusal karışık etkiler modeli

INSTI Dağılımı

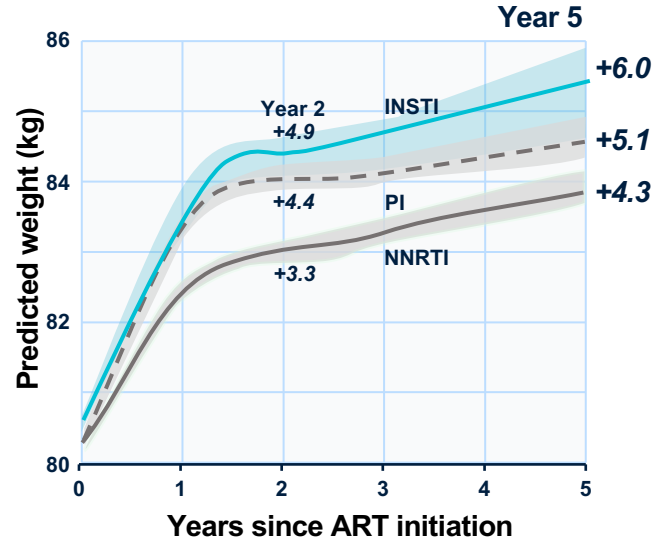
(n = 4740):

- DTG: 20%
- EVG/c: 45%
- RAL: 35%

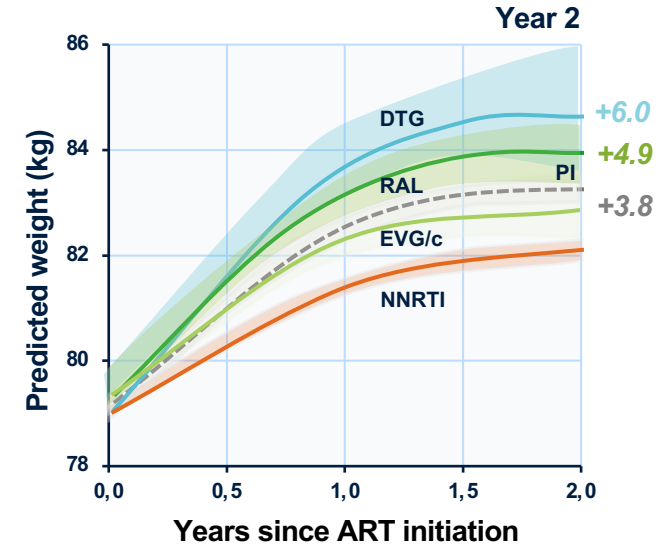
Birincil Sonuçlar:

- ART başlangıcından sonraki 5 yıl içinde ART sınıfına göre ağırlık (INSTI, PI, NNRTI)
- ART başlangıcından itibaren 2 yıl içinde INSTI ilacına göre ağırlık (DTG, EVG/c, RAL) ve INSTI ilaçları ile PI/NNRTI arasında ağırlık

ART sınıfına göre ART'nin başlamasından sonraki 5 yıl içinde Öngörülen Ağırlık Değişiklikleri



INSTI ilacı ve ART sınıfına göre ART başlangıcından sonraki 2 yıl içinde Öngörülen Ağırlık Değişiklikleri



- **INSTI bazlı rejimlerle ilişkili kilo alımında** cinsiyete veya ırka göre değişim yok
- INSTI bazlı rejimler arasında ve bu rejimler ile NNRTI veya PI bazlı rejimler arasında kilo alımında belirtilen farkı açıklayan mekanizmayı anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç var





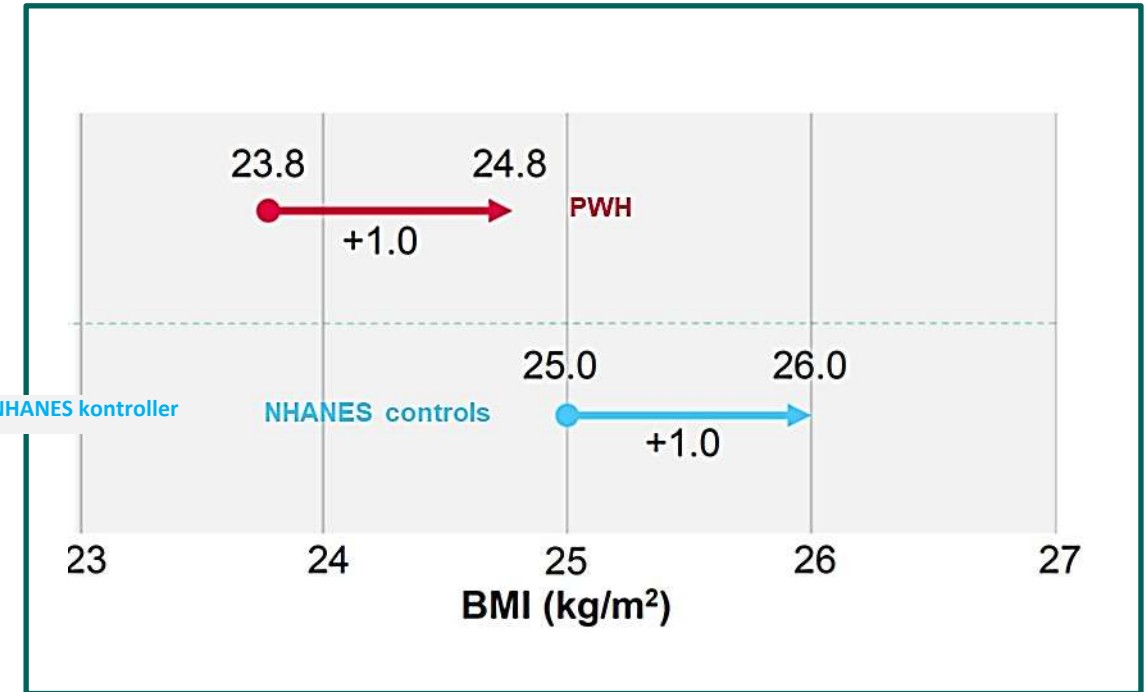
AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES
Volume 32, Number 1, 2016
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/aid.2015.0147

OUTCOMES RESEARCH

Rising Obesity Prevalence and Weight Gain Among Adults Starting Antiretroviral Therapy in the United States and Canada

John R. Koethe,¹ Cathy A. Jenkins,¹ Bryan Lau,² Bryan E. Shepherd,¹ Amy C. Justice,^{3,4} Janet P. Tate,^{3,4} Kate Buchacz,⁵ Sonia Napravnik,⁶ Angel M. Mayor,⁷ Michael A. Horberg,⁸ Aaron J. Blashill,⁹ Amanda Willig,¹⁰ C. William Wester,¹ Michael J. Silverberg,¹¹ John Gill,¹² Jennifer E. Thorne,² Marina Klein,¹³ Joseph J. Eron,⁶ Mari M. Kitahata,¹⁴ Timothy R. Sterling,¹ and Richard D. Moore,² for the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD)

ABD'de 1998-2010 yıllarında HIYB ler ve yaş/cinsiyet/ırk uyumlu kontroller arasında ART başlangıcında BMI





ART başlangıcından sonraki 3 yılda BMI kategorilerindeki kaymalar



Normal BMI



Aşırı Kilolu



Aşırı Kilolu



Obez

Kilo alımının yaklaşık %80'i ART'nin ilk yılında meydana gelir



- RESPOND'da **mevcut INSTI veya TAF kullanımı** ve **BMI'deki artışlar hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkilendirilmiş**
- BMI ile hipertansiyon veya dislipidemi arasındaki ilişki ART rejimine göre farklılık yok





Final Week 192 results from the ADVANCE trial: First-line TAF/FTC+DTG, TDF/FTC+DTG vs TDF/FTC/EFV

- Çalışma, 48, 96 ve 144. haftalarda, virolojik baskılanma açısından, tüm kollarda mükemmel güvenlik
- 192. haftaya uzatılmasının ardından, kilo alımının daha uzun süreli takibi değerlendirilebildi.
- Güney Afrika'daki 1053 tedavi NAİF, TAF / FTC + DTG, TDF / FTC + DTG veya TDF / FTC / EFV'ye randomizyon





Final Week 192 results from the ADVANCE trial: First-line TAF/FTC+DTG, TDF/FTC+DTG vs TDF/FTC/EFV

| Treatment Arm | TAF/FTC+DTG N=351 | TDF/FTC+DTG N=351 | TDF/FTC/EFV N=351 |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| HIV RNA<50, ITT | 62% | 58% | 50% |
| HIV RNA, on treatment | 96% | 98% | 99% |
| Weight gain | +8.9kg | +5.8kg | +3.3kg |
| % Clinical Obesity | 29% | 21% | 15% |
| % Obesity: Women | 43% | 27% | 20% |
| Bone fractures | N=5 | N=4 | N=5 |
| Grade 3-4 Renal | N=1 | N=2 | N=3 |
| Grade 3-4 Cardiac | N=1 | N=0 | N=0 |
| Grade 3-4 Diabetes | N=0 | N=1 | N=0 |
| Grade 3-4 Adverse birth outcomes | N=4 | N=1 | N=1 |



ADVANCE 192. Hafta: Acil tedavi gerektrieen Metabolik Sendrom İnsidansı

| Treatment Arm | TAF/FTC+DTG | TDF/FTC+DTG | TDF/FTC/EFV |
|---------------|---------------------|--------------|--------------|
| All patients | 50/335 (15%) | 32/330 (10%) | 23/337 (7%) |
| Women | 40/199 (20%) | 23/169 (12%) | 29/191 (10%) |
| Men | 10/136 (7%) | 9/141 (6%) | 4/145 (3%) |

Risk TAF/FTC+DTG kolunda ve kadınlarda yüksek



ADVANCE 192. Hafta: Obezitenin belirleyicileri (VKİ≥30)

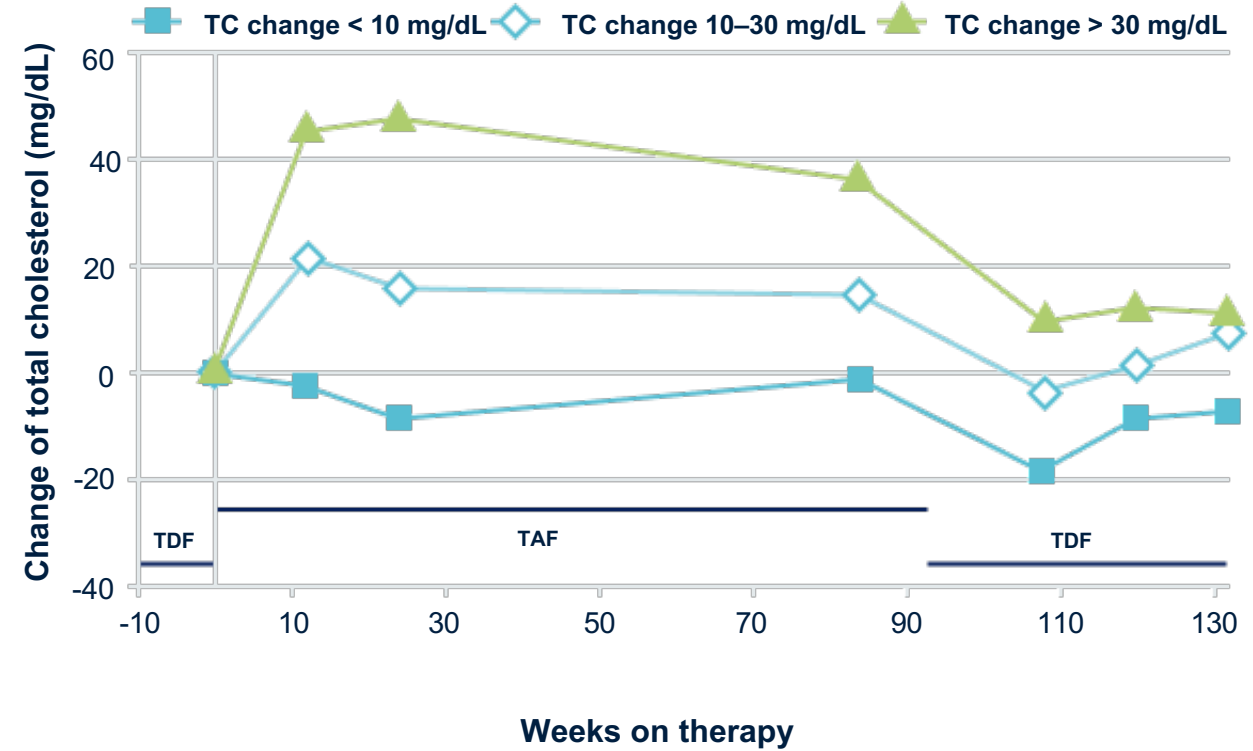
| Cox Model | Haz. Ratio | 95% Conf. Interval | P values |
|-------------------------------------|-------------|--------------------|------------------|
| <i>Treatment group</i> | | | |
| TDF/FTG+EFV | (Ref) | | |
| TDF/FTC/DTG | 1.48 | 0.91-2.41 | 0.112 |
| TAF/FTC/DTG | 3.28 | 2.10-5.14 | <0.001 |
| <i>Age</i> | | | |
| Age | 0.98 | 0.96-1.00 | 0.057 |
| Baseline BMI | 1.82 | 1.68-1.98 | <0.001 |
| Female | 2.14 | 1.38-3.32 | 0.001 |
| Baseline log₁₀HIV | 1.97 | 1.58-2.46 | <0.001 |



Reversible effect on lipids by switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide and back

AIDS 2019, 33:2387-2391

- Retrospektif data, n: 385
- TAF'a geçildiğinde TG artışı
- 168 TAF'dan geri TDF'ye geçiş .
 - TDF'ye dönüşte TG azalma
- Sonuçlar **TAF'dan TDF'ye geri dönüldüğünde lipidler üzerinde reversibl bir durumu** gösteriyor



| TC change | Weeks 10 | Weeks 30 | Weeks 90 | Weeks 110 | Weeks 130 |
|-------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|
| >30 mg/dl | 46 | 45 | 43 | 46 | 37 |
| 10-30 mg/dl | 64 | 62 | 60 | 64 | 61 |
| <10 mg/dl | 58 | 57 | 56 | 58 | 47 |





ÖZETLE;

- Dünyadaki obezite epidemisi, hem HIV ile yaşayan bireylerde hem de genel popülasyonda istikrarlı biçimde büyümekte
- HIV ile yaşayan kişilerde kilo alımı multifaktöriyel
 - Geleneksel, HIV-ilişkili, ART-ilişkili çeşitli sebeplerle meydana gelir.
 - TDF, EFV ile daha az kilo alımı, INSTI'lerle daha fazla kilo alımı olması
- Bireyselleştirilmiş bütüncül yaklaşım önemli





HIV-RAPPORT

HIV Risk Assessment and
Treatment Planning Portal

Hastanızın risk skorlarını hesaplamak,
ilaç etkileşim bilgilerine ve güncel
kılavuzlara ulaşmak için **QR** okutabilirsiniz.



msdsizinle.com



Vücut Kitle İndeksi



Kardiyovasküler Risk Profili

(Heart Score - DAD CVD (Full)
DAD CVD (Reduced))



Kemik Fonksiyonu

(Frax Score)



Karaciğer Fonksiyonu

(Meld Score - Child - Pugh Score
APRI Calculator)



Böbrek Fonksiyonu

(CrCl - CKD - EPI Calculator)



Nöropsikiyatrik Değerlendirme

(MMSE - HAD - PUKI)



İlaç Etkileşimi ve Kılavuzlar



Daha uzun yařamlar saęlamak
Yıllara yaşam eklemek için
HAREKETE GEÇ

