

HIV ve ART İlişkili Kardiyovasküler Riskler ve Yönetimi

Prof. Dr. M. Gökhan GÖZEL, M.D.,
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Dr. Hatice ASLAN



Sunum planı

01 HIV ve ART ilişkili kardiyovasküler riskler

Epidemiyoloji ve patofizyoloji

02 Kardiyovasküler risk değerlendirmesi

HIV ile yaşayan hastalarda

03 Kardiyovasküler risk yönetimi

HIV ile yaşayan hastalarda

04 Sonuç ve öneriler



HIV ve ART ilişkili kardiyovasküler riskler?

2x

Kardiyovasküler hastalık riski

HIV (+) vs.
genel popülasyon



Viremi

Tespit edilebilir düzeyde viremi saptanmayan hastalarda da risk devam etmekte



ART ilişkili faktörler

Bazı antiretroviraller kardiyovasküler riski artırabilir



Kümülatif etki

HIV + hastalarda KVH sıklığı genel popülasyona göre 2 kat daha fazla



Modelleme çalışması

10 000'den fazla hasta verisine dayanan bir çalışmada 2030 yılında HIV + hastaların % 73'ünün 50 yaş üzerinde olacağı ve % 78'inde KVH gözleneceği öngörülmekte

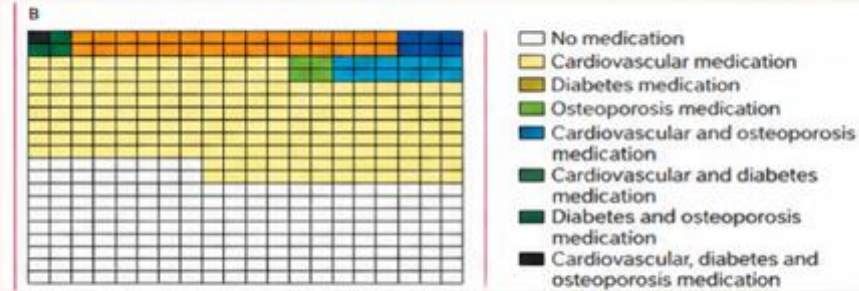
Modelleme çalışması: 2030 yılında...



HIV ile yaşayan bireylerin
50 yaş üzerinde
olacağı



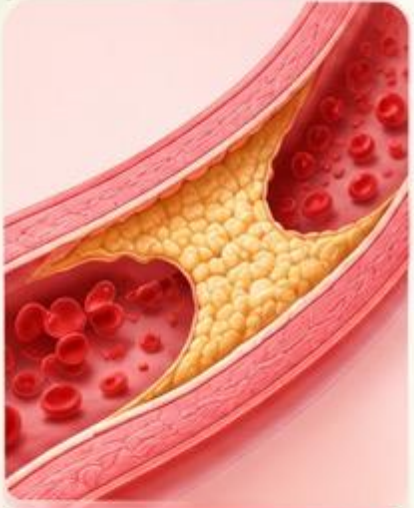
HIV ile yaşayan bireylerde
en az bir kardiyovasküler
hastalık görüleceği



ART ile yaşam süresi uzadıkça **kardiyovasküler hastalıklar**
HIV bakımının **temel bileşenlerinden biri** haline geliyor.

HIV ve ART ilişkili kardiyovasküler riskler?

► Artmış kardiyovasküler risk; klinik tablolar



Miyokardiyal infarkt



Kalp yetmezliği



Ani kardiyak ölüm



Pulmoner hipertansiyon



Stroke



Miyokardiyal fibrozis

HIV ve ART ilişkili KVH; epidemiyoloji



Artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) riski



Geniş kohort çalışmalarda HIV ile yaşayan bireylerde MI riski **%50 daha fazla** (HIV – genel popülasyona göre)



Demografik ve diğer faktörler

MI riskini artıran demografik ve diğer faktörler çıkarıldığında da risk devam etmekte



Kalp yetmezliği

Kalp yetmezliği riski benzer şekilde **%50 daha yüksek**



Stroke

Stroke riskinde hafif bir artış bildirilirken,



Pulmoner hipertansiyon

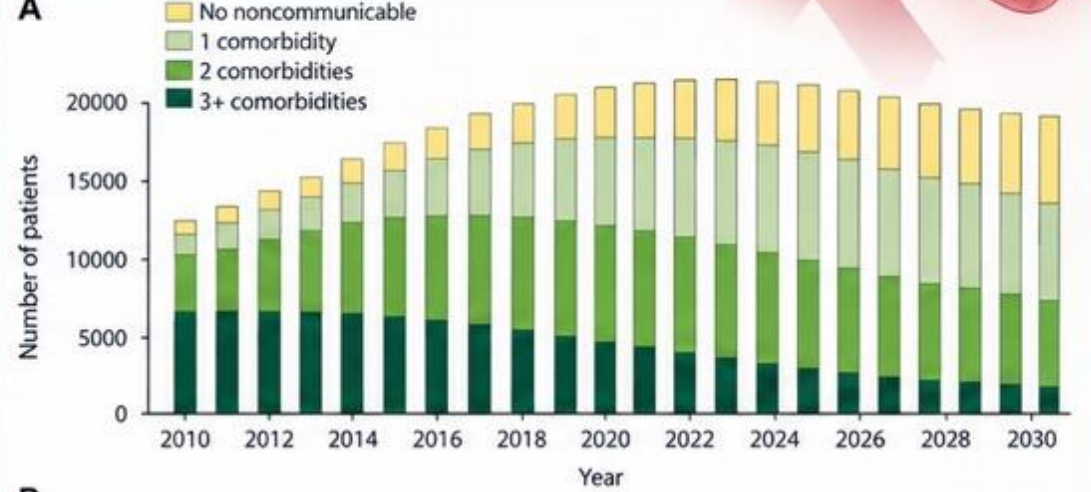
Pulmoner hipertansiyon riskinde dramatik artış rapor edilmiştir.



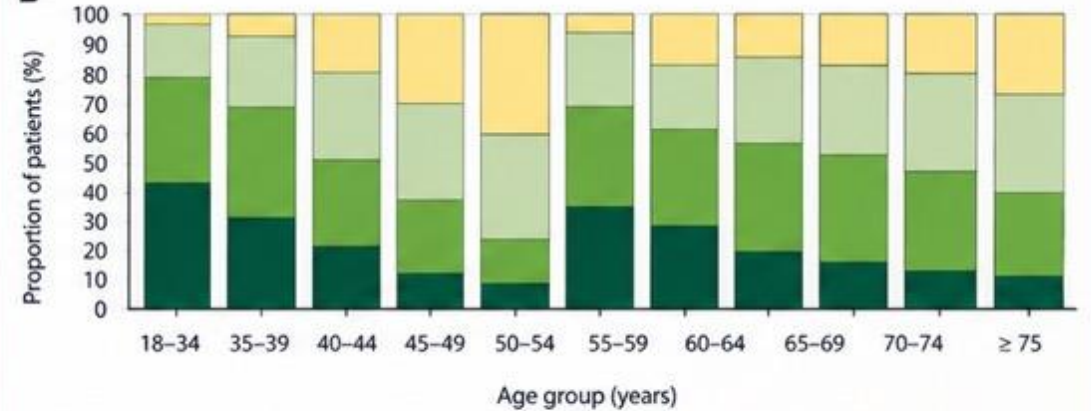
ART ve diğer tedaviler

- Yaşam süresinde artış ile birlikte KVH riski artmaktadır.
- İleri yaş hastalık riskinde artış (KVH, DM, KBH vb.)

A



B

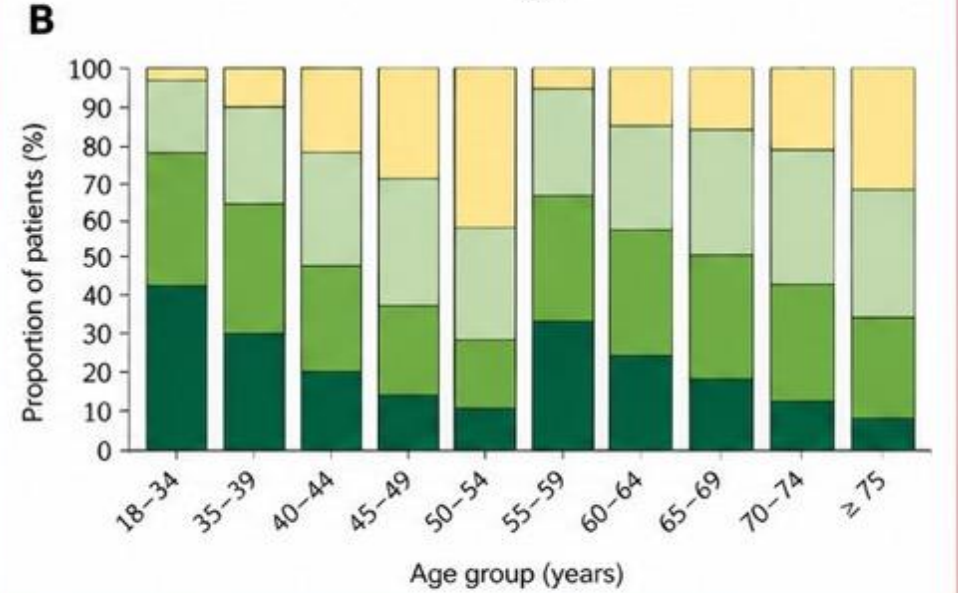
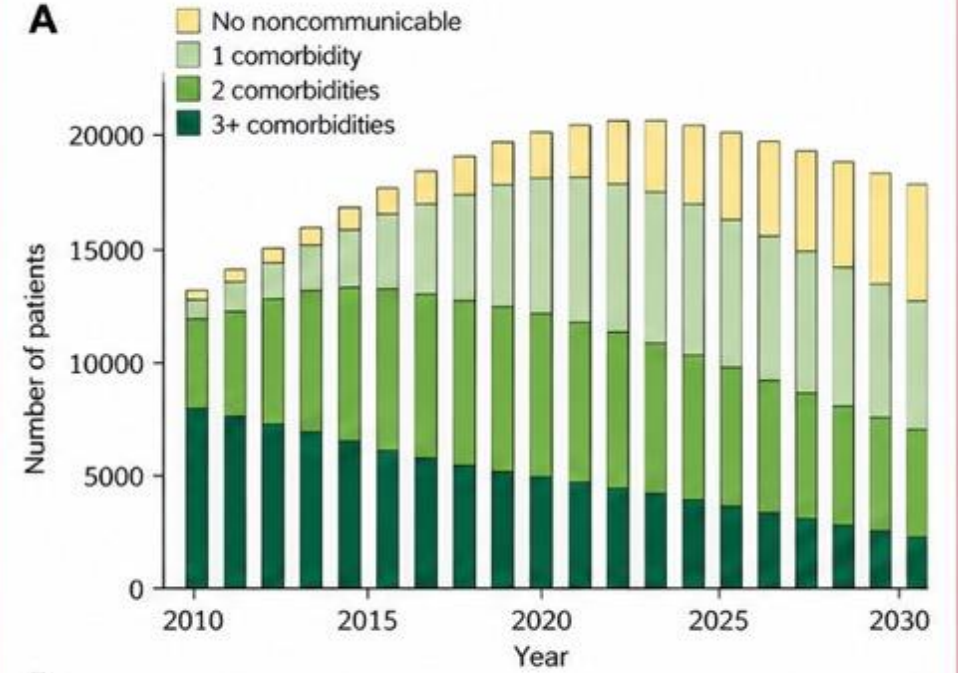


HIV ve ART ilişkili KVH; epidemiyoloji



ART ve diğer tedaviler

- Yaşam süresinde artış ile birlikte KVH riski artmaktadır.
- İleri yaş hastalık riskinde artış (KVH, DM, KBH v.b.)



HIV ve ART ilişkili KVH; epidemiyoloji



HIV ilişkili KVH'lar **daha erken yaşta** ortaya çıkmaktadır.



HIV + kişilerde koroner arter hastalığı, HIV - kişilerden yaklaşık **10 yaş daha genç dönemde** ortaya çıkmaktadır.



HIV + hastaların düşük MI risk skorlarına sahip olduğu, ancak **yüksek restenoz** (perkütanöz müdahale sonrası) görüldüğü bildirilmiştir.



HIV ve ART ilişkili KVH; epidemiyoloji

> 2 milyon bireyi kapsayan meta-analiz (JAMA Network Open, 2024)

Daha önce AKS veya perkütan koroner girişim geçirmiş 2 milyondan fazla bireyi kapsayan meta-analizde;



%64

HIV'li kişilerin
ölüm riskinin
daha yüksek
olduğu bulunmuştur.



%11

Majör olumsuz
kardiyovasküler olay
riskinin **daha yüksek**
olduğu bulunmuştur.



%83

Tekrarlayan akut
koroner sendrom
riskinin **daha yüksek**
olduğu bulunmuştur.



%39

Yeni gelişen
kalp yetmezliği
riskinin **daha yüksek**
olduğu bulunmuştur.



HIV ile yaşayan bireylerde **ölüm, majör kardiyovasküler olay, tekrarlayan AKS ve yeni gelişen kalp yetmezliği riskleri artmıştır.**

HIV ve ART ilişkili KVVH; patofizyoloji



Patofizyoloji:

- ART tedavisinin ilk dönemlerinde ART'nin kardiyovasküler riskin temel nedeni olduğuna dair endişeler,
 - Miyokardiyum üzerine toksik etki (Abakavir), artmış MI riski



Günümüzde ise

- HIV viremisi,
- immün disregülasyon,
- kronik inflamasyon,



- ve birlikte sigara kullanımı gibi geleneksel risk faktörleri ile birlikte temel rol oynadığı düşünülmekte.



HIV ve ART ilişkili KVH; patofizyoloji

HIV ilişkili KVH patofizyoloji;



Persistan viremi,



İmmün progresyon,



Fırsatçı enfeksiyonlar,



Sistemik ve vasküler inflamasyon,

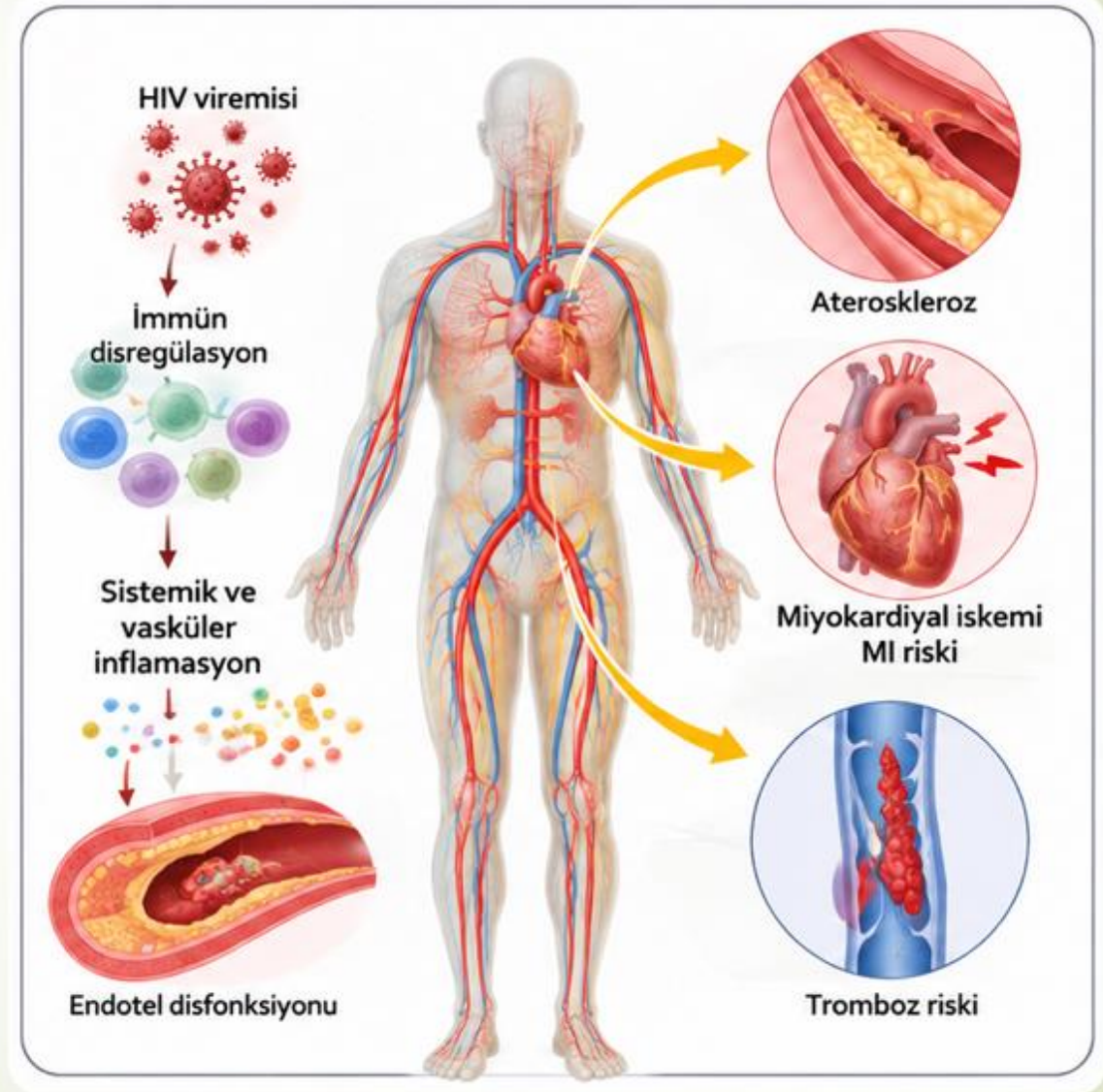


Platelet aktivasyon ve agregasyon,



Koagülasyon markerlarında artış,

► **Ateroskleroz ve tromboz riskinde artış**



HIV ve ART ilişkili KVH; patofizyoloji

● HIV ilişkili KVH patofizyoloji;



Genel popölasyonda kronik inflamasyon ateroskleroz ilişkisi gösterilmiştir.

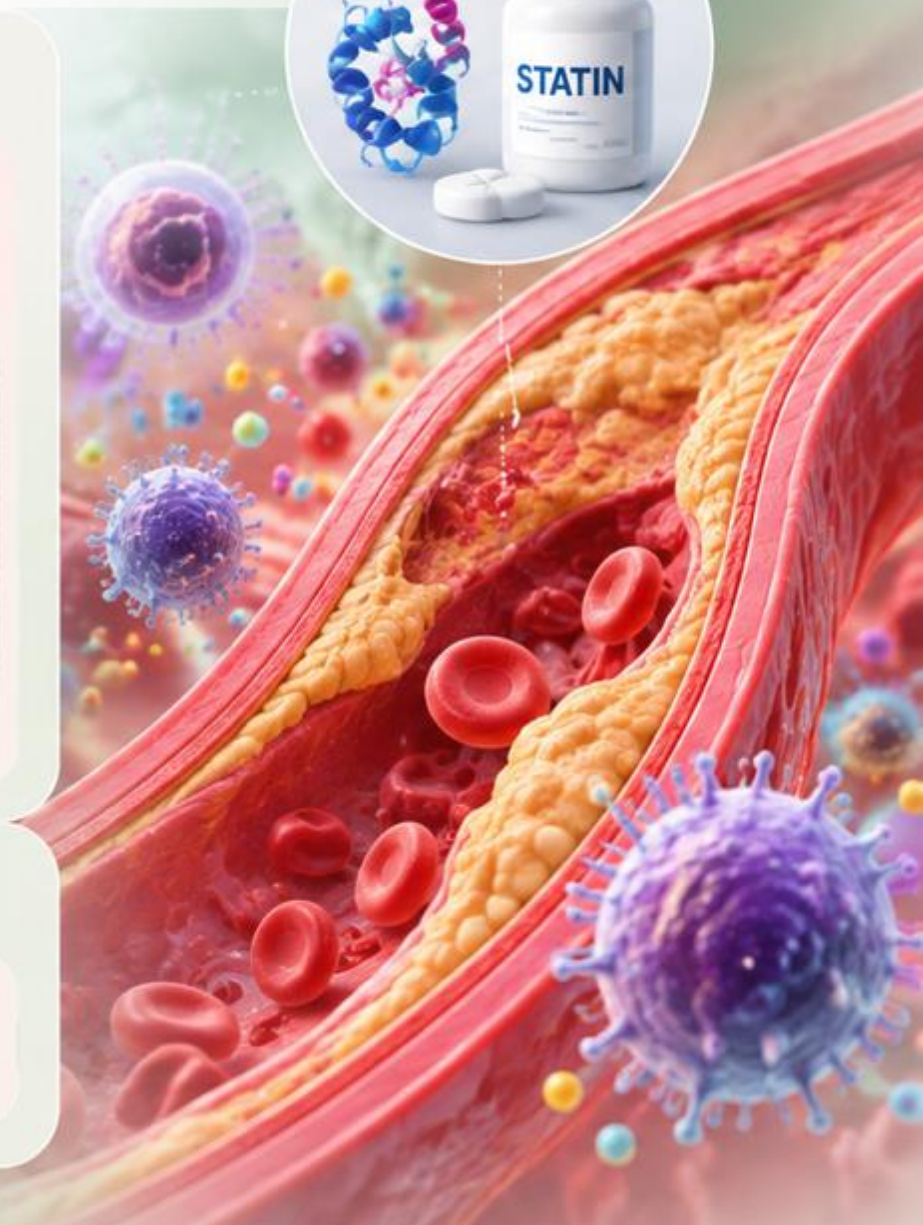


- **JUPITER** (Justification for the Use of Statin in Prevention)
- **IMPROVE-IT** (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)
- **FOURIER study** (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Patients With Elevated Risk)
- **CANTOS** (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study)

● HIV ilişkili KVH



- Proaterogenik inflamatuvar süreç



HIV ve ART ilişkili KVH; patofizyoloji

► HIV ilişkili KVH patofizyoloji;



Lipid profil değişimi



HIV proteinleri



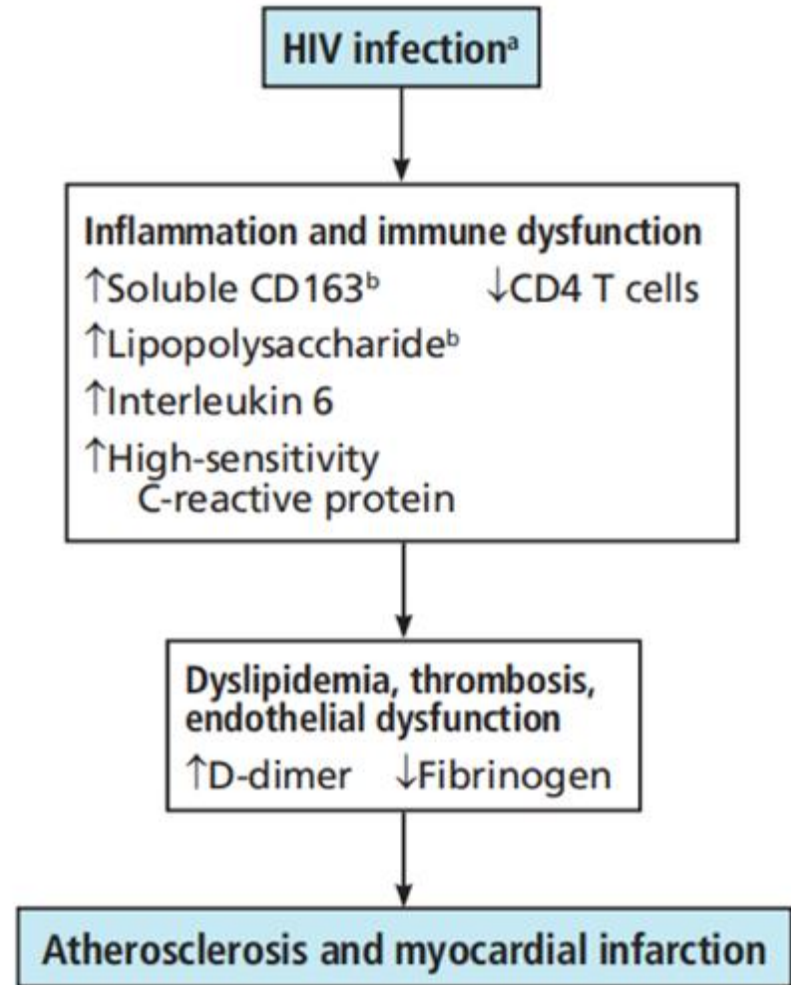
CMV enfeksiyonu



CD4 hücre sayısında azalma
ve GUT translokasyonu



Nonenfeksiyöz kronik
inflamatuvar faktörler



HIV ve ART ilişkili KVH; patofizyoloji

● HIV ilişkili KVH patofizyoloji;



Hiperlipidemi

- Hiperlipidemi prevalansı % 28 – 80 (US genel popülasyonda % 10 - 11)
- Proaterogenik inflamatuvar süreç



HIV proteinleri

- Viral süpresyona rağmen viral düzenleyici proteinleri düzenleyen HIV genlerinde transkripsiyon devam etmekte
- HIV metabolit içeriklerinde --> immüne sistem aktivasyonu --> inflamatuvar sitokin salınımı (IL-6, TNF α) --> endotel yüzeyinde adezyon molekülleri ekspresyonu --> aterom oluşumu
- HIV proteinleri monosit ve makrofaj içerisinde kolesterol sekestrasyonuna ve aterosklerotik plak gelişimine,
- HIV proteinleri ayrıca mitokondrial DNA'nın azalmasına ve mitokondrial respiratuvar zincirin bozulmasına
- Bu proteinler inflamasyon ile birlikte endotel disfonksiyonuna neden olmakta



CMV enfeksiyonu

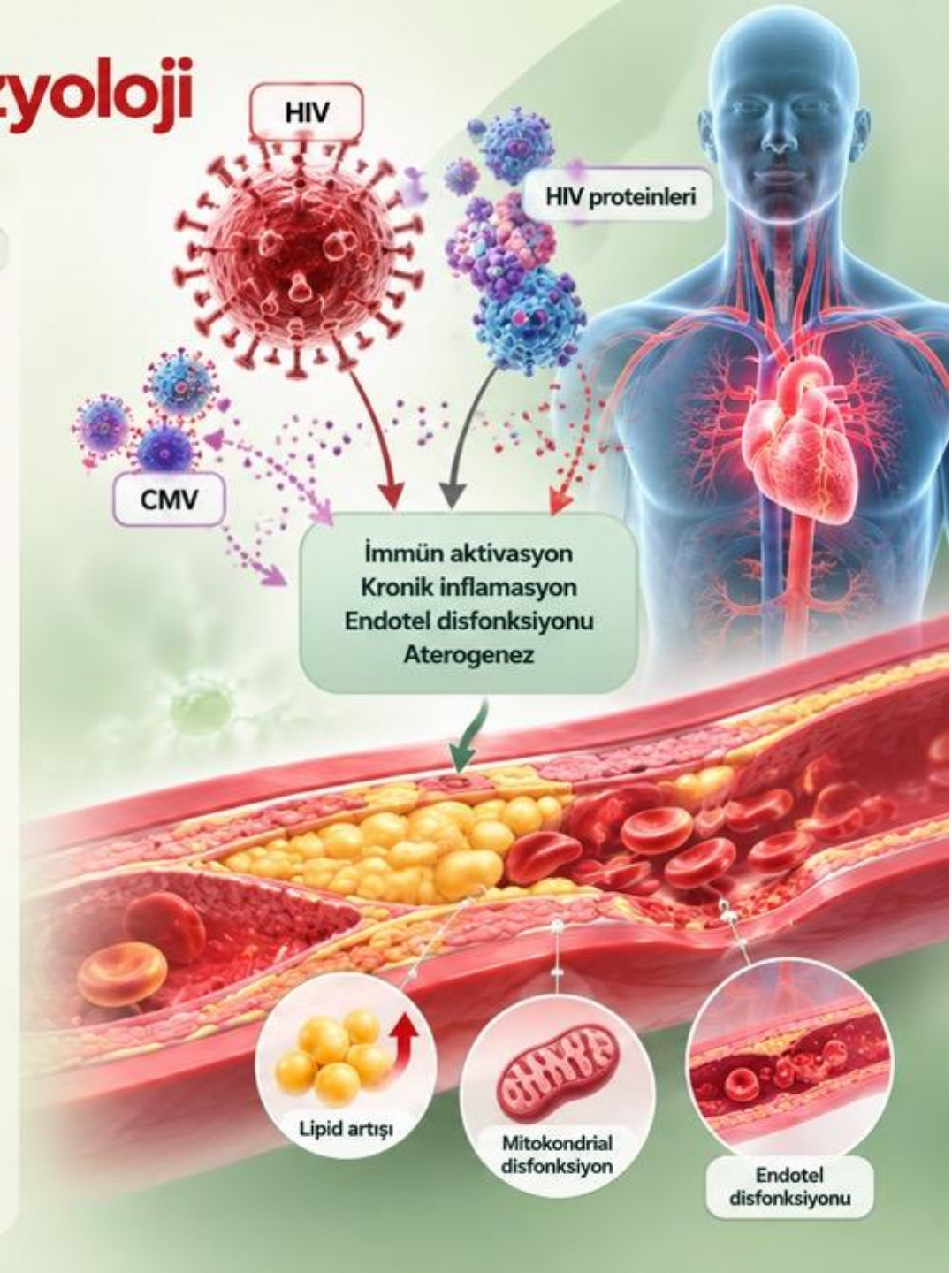
- Viral süpresyona rağmen viral ürünler/ekiproteinleri düzenleyen HIV genlerinde transkripsiyon devam etmekte



CD4 hücre sayısında azalma ve GUT translokasyonu



Non-biyokimyasal faktörler



HIV ve ART ilişkili KVH; patofizyoloji

● HIV ilişkili KVH patofizyoloji;



Koenfeksiyonlar (HCV, CMV enfeksiyonu)



CMV enfeksiyonu ilişkili CD8 hücre sayısı artışı ve inflamasyon → HIV ilişkili KVH'da artış (ART kullananlar dahil)



HCV ilişkili sistemik inflamasyon kardiyovasküler olaylar gibi ekstrahepatik manifestasyonlar ile ilişkili



HCV enfeksiyonu;



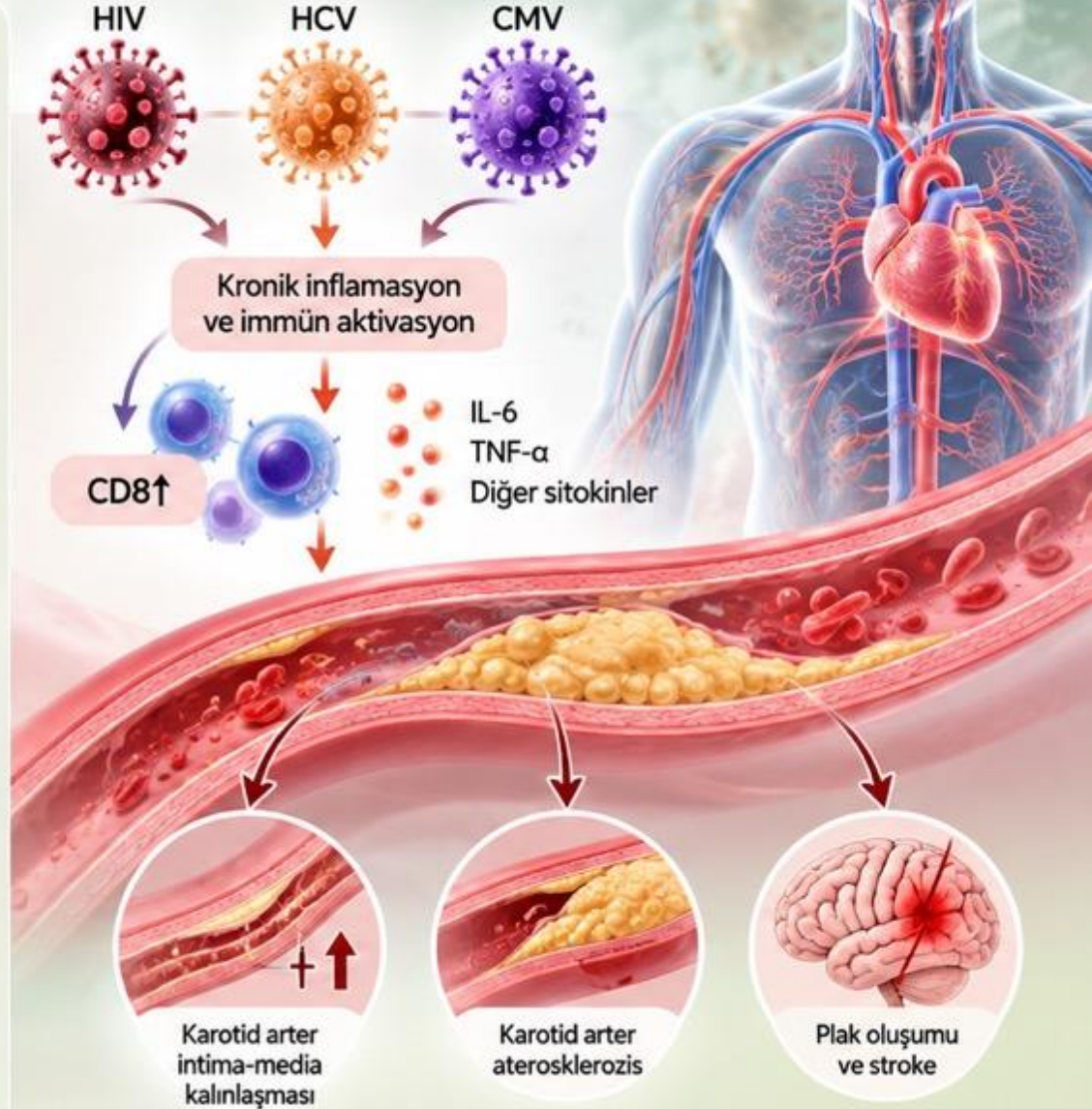
Karotid arter intima-media kalınlaşması,



Karotid arter aterosklerozis,



Plak oluşumu ve stroke'a neden olabilmekte.



HIV ve ART ilişkili KVH; patofizyoloji

● CD4 hücre sayısında azalma ve GUT translokasyonu



- CD4 hücre sayısında azalma → intestinal bariyer bütünlüğünün bozulması → GUT translokasyonu



- CD4 hücre sayısında azalma MI, stroke, kap yetmezliği ve periferel arter hastalığı ile ilişkili



- GUT'da HIV replikasyonu CD4 hücre sayısını düşürmekte ve epitel bariyer fonksiyonunda azalma oluşturmaktadır



- Mikrobiyal translokasyonda artış → kronik inflamasyon gelişmekte

● Non-biyokimyasal faktörler



- HIV+ kişilerde sigara kullanımı 2-3 kat daha yüksek



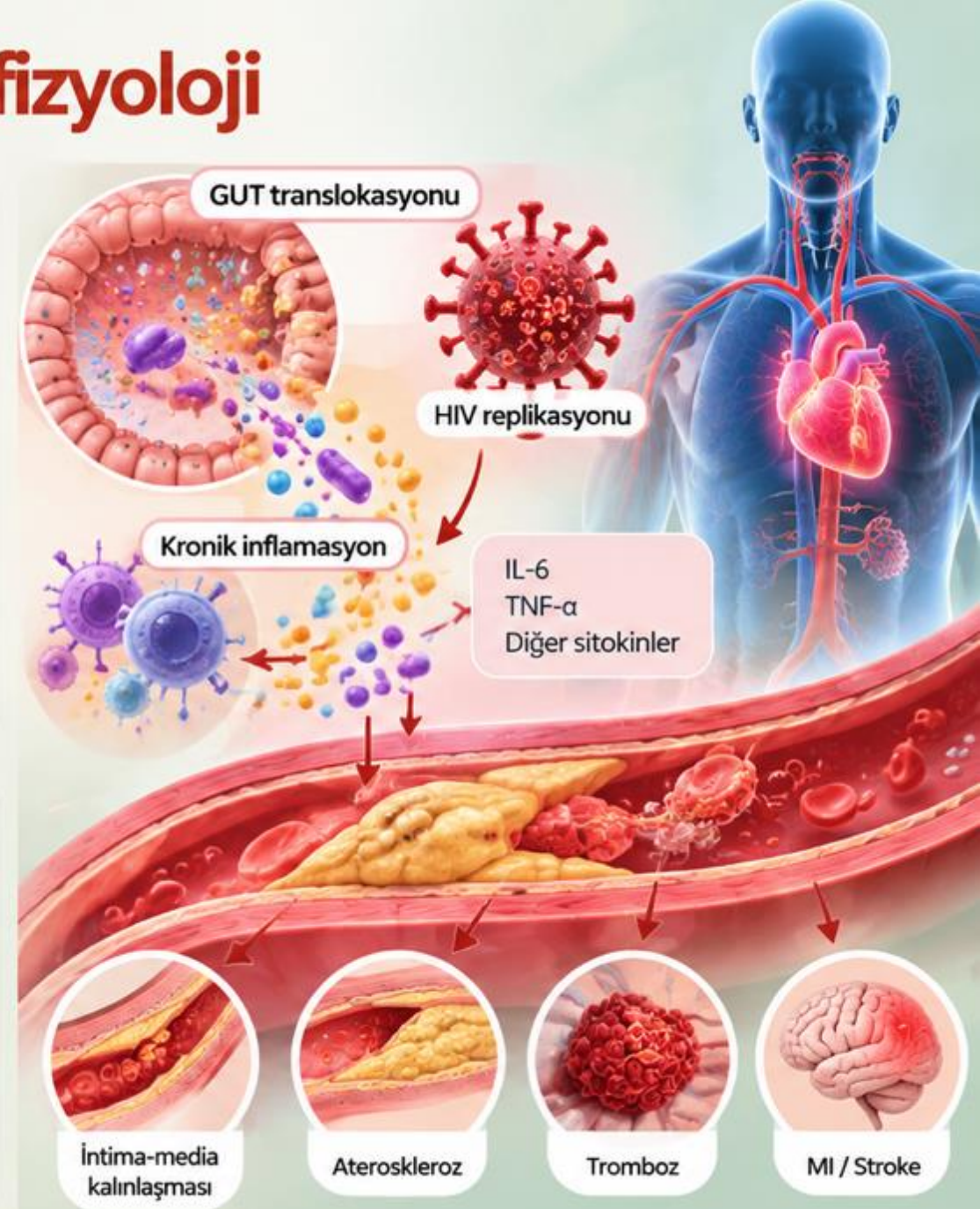
- Terapeneden popülasyonda HIV prevalansı daha yüksek (%9.2 vs =.5)



- HIV'de hormonal tedavi ilişkili metabolik değişiklikler artmış KVH riski ile ilişkili



- Sağlık hizmetinde daha az yer alma (hassas grup)



HIV ve ART ilişkili KVH; patofizyoloji

● Lipit artışı, inflammatuar süreç ve protrombotik durum



- Lipit artışına, inflammatuar süreç, rüptür ve erozyonu takiben tromboz ve damar oklüzyonu (**Klasik tip I MI**)
- Miyokardiyal oksijen ihtiyacının karşılanamaması (**Tip II MI**)

● HIV'in direkt kardiyomiyositlere etkisi

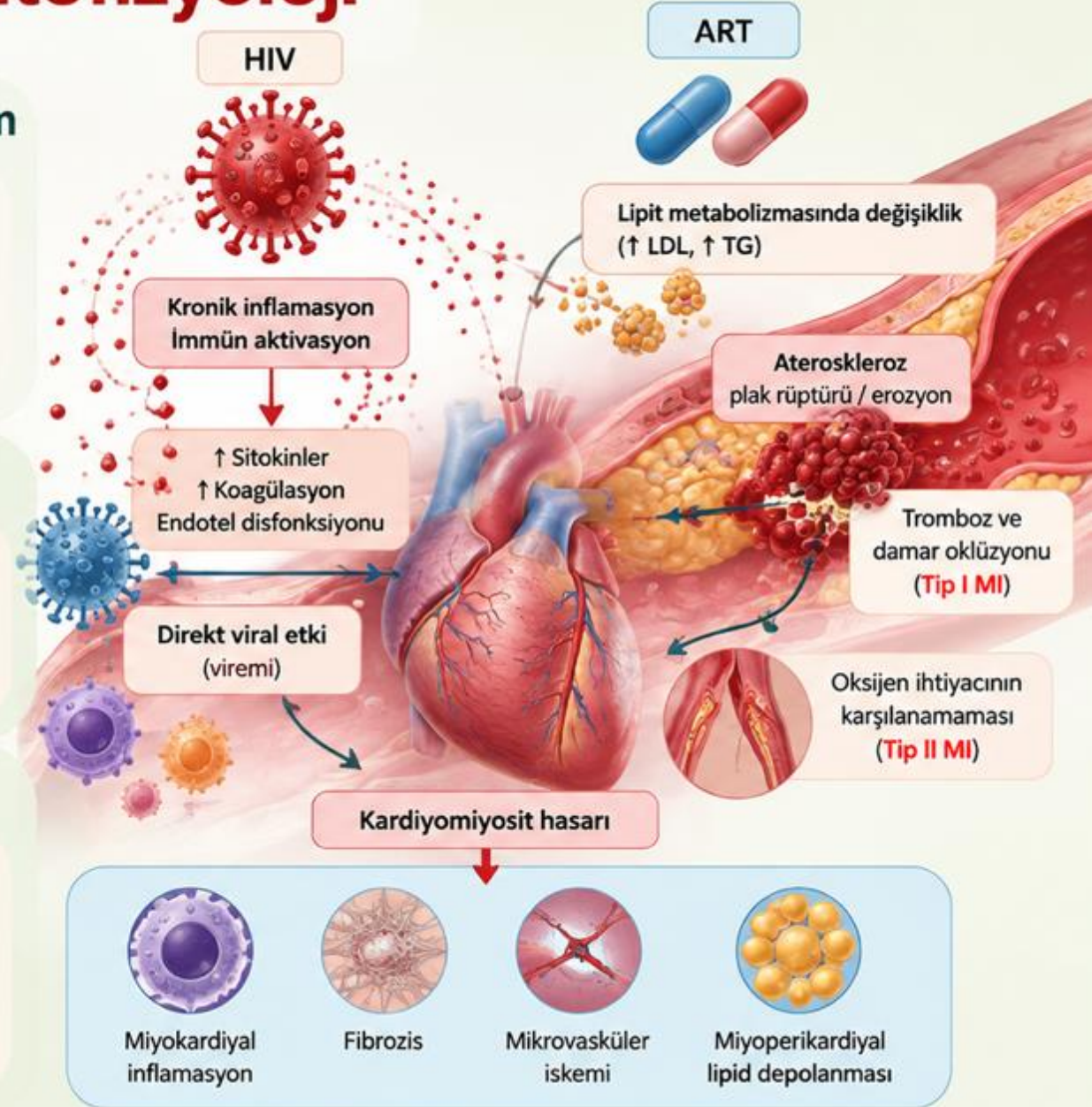


- HIV viremi
- İmmün progresyon ve
- Oportunistik enfeksiyonlar

● HIV ilişkili kalp yetmezliği



- Miyokardiyal inflamasyon
- Fibrozis
- Mikrovasküler iskemi
- Miyoperikardiyal lipid depolanması



HIV ve ART ilişkili KVH; patofizyoloji

1 ART'nin erken dönem etkileri



- ART tedavisinin ilk yıllarında yapılan çalışmalar, bu ilaçların KVH riskinde artışa neden olduğunu ifade etmektedir.

2 Güncel çalışmalar



- Güncel çalışmalar da ise yeni ART rejimlerinde artmış KVH riski saptanmamıştır.

3 ART ilişkili dislipidemi



- İlk olarak PI, NRTI ve NNRTI içeren rejimlerde tanımlanmış ve
- Kullanım süresi arttıkça KVH riskinin arttığı ifade edilmiştir.
- Bu durumun ART başlanması sonrası iştah artışı ve kilo alımı ile ilişkisi gösterilmiştir.

4 Bazı ART ajanlarının kardiyotoksitesi



- Abacavir, ritonavir ve lopinavir ile daha fazla kardiyotoksite bildirilmiştir.
 - Sol ventrikül disfonksiyonu
 - Lipid ve glukoz metabolizmasında değişim

HIV ve ART ilişkili KVH; patofizyoloji

1 Ritonavir gibi eski PI



- Hipertrigliseridemi,
- Dislipidemi, hiperglisemi ve DM neden olduğu

2 Abacavir

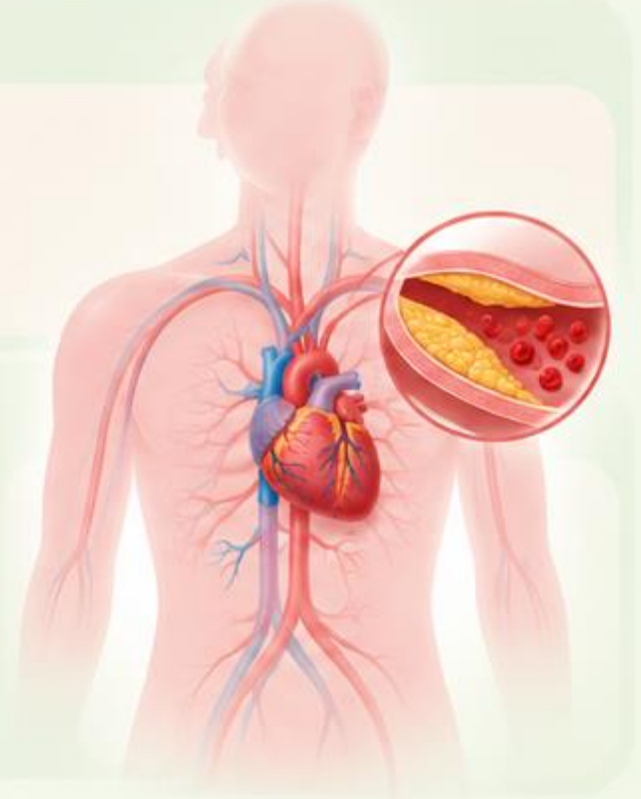


- Artmış platelet aktivitesi ve endotel disfonksiyonuna neden olduğu

3 Farklı ART grupları



- Adipoz dokuda değişikliklere neden olmakta
 - İntegraz inhibitörleri kilo alımına neden olmakta
 - Bazı NRTI ve PI lipodistrofiye neden olmakta



HIV ve ART ilişkili KVH; patofizyoloji

1 Yeni ART ilaçları: Maraviroc ve raltegravir



- Lipid düzeyleri üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.
- PI'lerden yeni integras inhibitörü bictegravir'e geçiş, lipid düzeylerinde düzelme sağlamaktadır.

2 Entegraz inhibitörü: Bictegravir



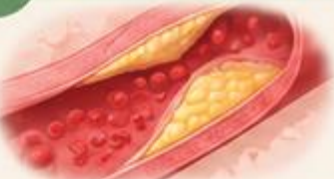
- PI'lerinden bictegravir'e geçiş lipid düzeylerinde düzelme göstermiştir.
- Başlangıçta kötü lipid düzeylerine sahip hastalarda da düzelme gözlenmiştir.

3 Dolutegravir, efavirenz veya ritonavir-boosted darunavir



- Dolutegravir, efavirenz veya ritonavir-boosted darunavir rejimlerine göre lipid profili üzerine daha nötral bir etki göstermiştir.

4 Klinik öneri



- ART'nin lipid profili üzerine etkileri (diğer hastaya ait faktörler ile birlikte) nedeniyle KVH riskini azaltmak için yakın takip önerilmektedir.

HIV ve ART ilişkili KVH; patofizyoloji

1 İlk jenerasyon ART ilaçları (PI gibi)



- İnsülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiş
- Artmış hemoglobin A1c düzeyi ve artmış DM insidansı

2 Bazı HIV preexposure profilaksi rejimleri



- Tenofovir alafenamid fumarate 40 yaş ve üzeri hastalarda artmış HT riski ve statin başlama

3 ART rejimlerinin metabolik fonksiyonlar üzerine etkisi



- ART rejimlerinin metabolik fonksiyonlar üzerindeki etkisinin araştırılması önerilmekte

HIV ve ART ilişkili KVH; Risk değerlendirme

1 AHA kılavuzu



- Kronik inflamasyon nedeniyle HIV enfeksiyonunu artmış KVH riski olarak kabul etmektedir.

2 Aynı kılavuzun değerlendirmesi



- Standart modellerin HIV enfeksiyonunun KVH için olması gerekenden daha düşük riski değerlendirildiğini belirtmektedir.

3 Statin tedavisi



- HIV pozitif hastalarda daha düşük eşik değerlerinde statin tedavisi başlanması yararlı olabileceğini (intermediate risk $\geq$ %7,5 - %20; 10 yıllık aterosklerotik KVH riski) önermektedir.

4 Tedavi kararı



- Farklı çalışmalar tedavi kararının borderline (%5 - < %7,5; 10 yıllık aterosklerotik KVH riski) veya intermediate risk arasında verilmesinin yararını tartışmaktadır.

FRAMINGHAM RISK SCORE (FRS) Estimation of 10-year Cardiovascular Disease (CVD) Risk

Step 1¹

In the "points" column enter the appropriate value according to the patient's age, HDL-C, total cholesterol, systolic blood pressure, and if they smoke or have diabetes. Calculate the total points.

Risk Factor	Risk Points		Points	
	Men	Women		
Age				
30-34	0	0		
35-39	2	2		
40-44	5	4		
45-49	6	5		
50-54	8	7		
55-59	10	8		
60-64	11	9		
65-69	12	10		
70-74	14	11		
75+	15	12		
HDL-C (mmol/L)				
> 1.6	-2	-2		
1.3-1.6	-1	-1		
1.2-1.29	0	0		
0.9-1.19	1	1		
< 0.9	2	2		
Total Cholesterol				
< 4.1	0	0		
4.1-5.19	1	1		
5.2-6.19	2	3		
6.2-7.2	3	4		
> 7.2	4	5		
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Not Treated	Treated	Not Treated	Treated
< 120	-2	0	-3	-1
120-129	0	2	0	2
130-139	1	3	1	3
140-149	2	4	2	5
150-159	2	4	4	6
160+	3	5	5	7
Smoker	Yes	4	3	
	No	0	0	
Diabetes	Yes*	3	4	
	No	0	0	
Total Points				

1. Adapted from: D'Agostino RB et al (1998). General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. *Circ* 2000;102:1423-33.
2. Adapted from: Grundy SM et al (1999). 2000 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2000;16(10):562-579.
3. Adapted from: Anderson T et al (1993). Update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2003;19(15):151-167.
4. Adapted from: Pearson G et al (1998). 2002 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol* 2002;18(1):1-19.
5. apolipoprotein B, non-HDL-C, cardiovascular disease, FRS, Framingham Risk Score, HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.
6. For most patients with diabetes, calculating their FRS is not needed for treatment decisions in primary prevention as a statin would be indicated in most of this population, including: age ≥ 40 yrs old **or** age ≥ 30 yrs & DM ≥ 15 yrs duration **or** microvascular disease.

Date: _____

Patient's Name: _____

Step 2¹

Using the total points from Step 1, determine the 10-year CVD risk* (%).

Total Points	10-Year CVD Risk (%) ^a	
	Men	Women
-3 or less	< 1	< 1
-2	1.1	< 1
-1	1.4	1.0
0	1.6	1.2
1	1.9	1.5
2	2.3	1.7
3	2.8	2.0
4	3.3	2.4
5	3.9	2.8
6	4.7	3.3
7	5.6	3.9
8	6.7	4.5
9	7.9	5.3
10	9.4	6.3
11	11.2	7.3
12	13.2	8.6
13	15.6	10.0
14	18.4	11.7
15	21.6	13.7
16	25.3	15.9
17	29.4	18.5
18	> 30	21.5
19	> 30	24.8
20	> 30	28.5
21+	> 30	> 30

* Double cardiovascular disease risk percentage for individuals between the ages of 30 and 39 without diabetes if the presence of a positive history of premature cardiovascular disease is present in a first-degree relative before 55 years of age for men and before 65 years of age for women. This is known as the modified Framingham Risk Score.²

Step 3¹

Using the total points from Step 1, determine heart age (in years).

Heart Age, y	Men	Women
< 30	< 0	< 1
30	0	
31		1
32	1	
34	2	2
36	3	3
38	4	
39		4
40	5	
42	6	5
45	7	6
48	8	7
51	9	8
54	10	
55		9
57	11	
59		10
60	12	
64	13	11
68	14	12
72	15	
73		13
76	16	
79		14
> 80	≥ 17	15+

Step 4^{1,2,3}

Using 10-year CVD risk from Step 2, determine if patient is Low, Intermediate or High risk.¹

Risk Level ¹	Initiate Statin Treatment if:	Consider Add-on Therapy or Treatment Intensification
High FRS ≥ 20%	Consider treatment in all (Strong, High)	If LDL-C ≥ 2 mmol/L or Non-HDL-C ≥ 2.6 mmol/L or ApoB ≥ 0.80 g/L on maximally tolerated statin dose
Intermediate FRS 10-19%	If LDL-C ≥ 3.5 mmol/L or (Strong, Moderate) If LDL-C < 3.5 mmol/L initiate if: • non-HDL-C ≥ 4.3 mmol/L or • ApoB ≥ 1.05 g/L or (Strong, Moderate) • Men ≥ 50 yrs and women ≥ 60 yrs with 1 additional risk factor: low HDL-C, impaired fasting glucose, high waist circumference, smoker, or hypertension or with the presence of other risk modifiers: hsCRP ≥ 2 mg/L, CAC ≥ 0 AU, family history of premature CAD, Lp(a) ≥ 100 mg/dL (≥ 50 mg/dL)	If LDL-C ≥ 2 mmol/L or Non-HDL-C ≥ 2.6 mmol/L or ApoB ≥ 0.80 g/L on maximally tolerated statin dose
Low FRS < 10%	Statin generally not indicated	N/A
Statin-Indicated Conditions** (Consider treatment in all ; Strong, High)		
LDL-C ≥ 5 mmol/L or non-HDL-C ≥ 5.8 mmol/L or ApoB ≥ 1.45 g/L (FH or genetic dyslipidemia)		If LDL-C ≥ 2.5 mmol/L or < 50% reduction or non-HDL-C ≥ 3.2 mmol/L or ApoB ≥ 0.85 g/L
Most patients with diabetes: • Age ≥ 40 yrs old or age ≥ 30 yrs & DM ≥ 15 yrs duration or Microvascular disease		If LDL-C ≥ 2.0 mmol/L or non-HDL-C ≥ 2.6 mmol/L or ApoB ≥ 0.80 g/L on maximally tolerated statin dose
Chronic Kidney Disease: • Age ≥ 50 yrs & eGFR < 60 mL/min/1.73 m ² or ACR ≥ 3 mg/min		
Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD): • Myocardial infarction (MI), acute coronary syndrome (ACS), or • Stable angina, documented coronary artery disease (CAD) using angiography, or • Stroke, TIA, documented carotid disease, or • Peripheral arterial disease, claudication, aneurysm, brachial index (ABI) < 0.9, or		If LDL-C ≥ 1.8 mmol/L or non-HDL-C ≥ 2.4 mmol/L or ApoB ≥ 0.70 g/L on maximally tolerated statin dose



ASCVD RISK CALCULATOR

KNOW YOUR RISK, PROTECT YOUR HEART



The ASCVD Risk Calculator estimates your **10-YEAR RISK** of heart attack, stroke or heart-related death.

Recommended by ACC / AHA for adults 40-79 years without heart disease

WHAT INFORMATION DOES IT USE?



10-YEAR ASCVD RISK CATEGORIES



WHY IS IT IMPORTANT?



Estimator

Clinicians

Patients

About

ASCVD Risk Estimator*

10-Year ASCVD Risk

6.6%
calculated risk

5.2%
risk with optimal risk factors**

Lifetime ASCVD Risk

69%
calculated risk

5%
risk with optimal risk factors

Recommendation Based On Calculation

Gender

M

F

Age

59

Race



White



African American



Other

Estimator

Clinicians

Patients

About

ASCVD Risk Estimator*

10-Year ASCVD Risk

6.6%
calculated risk

5.2%
risk with optimal risk factors**

Lifetime ASCVD Risk

69%
calculated risk

5%
risk with optimal risk factors

Recommendation Based On Calculation

HDL - Cholesterol (mg/dL)

35.6

Systolic Blood Pressure

120

Treatment for Hypertension

Y

N

Diabetes

Y

N

Smoker

Y

N

**Your HIV is
under control,
how about
your heart?**



**The D:A:D
Reduced Tool**

A simple, practical way to assess your
risk of cardiovascular disease over the
next 5 years.



**Know your heart
risk in 5 minutes!**



[https://chip.dk/resources/
tools-standards/risk-
assessment-tool/](https://chip.dk/resources/tools-standards/risk-assessment-tool/)

KEY FINDINGS



<30%
of high-risk PLWH
were on preventative
statins



CVD Incidence Rate:
~5 cases per 1,000 PLWH
annually. This is **3x higher**
than the general Asian
population



The D:A:D reduced model provides
**the most accurate & practically
feasible 5-year CVD risk estimates**
for Malaysian PLWH



Traditional tools like FRS & RPCE
overestimate patient risk

**Better assessment,
Better prevention.**
Let's protect both HIV
and heart health



Source:
Kumar et al. "Assessing cardiovascular risk prediction for people living with HIV: evidence from Malaysia." *PLoS One* 2020; 15(12):e0241180.
Tab et al. "Cardiovascular disease in people living with HIV in Malaysia: a comparative cross-sectional analysis." *HIV Med* 2020; 21(2):247-255.

The data-collection on adverse effects of anti-HIV drugs (D:A:D) model for predicting cardiovascular events: External validation in a diverse cohort of people living with HIV

Ifedioranma Anikpo¹ | Afiba Manza-A. Agovi^{1,2} | Matthew J. Cvitanovich¹ |
Frank Lonergan³ | Marc Johnson⁴ | Rohit P. Ojha^{1,2}

¹Center for Epidemiology & Healthcare
Delivery Research, JPS Health Network,
Fort Worth, TX, USA

²Department of Medical Education,
TCU and UNTDSC School of Medicine,
Fort Worth, TX, USA

³True Worth Medical Home, JPS Health
Network, Fort Worth, TX, USA

⁴Healing Wings Clinic, JPS Health
Network, Fort Worth, TX, USA

Correspondence

Ifedioranma Anikpo, Center for
Epidemiology & Healthcare Delivery
Research, JPS Health Network, 1320
South Main Street, Fort Worth, TX
76104, USA.
Email: anikpoifedi@yahoo.com

Abstract

Objectives: Little is known about the external validity of the Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) model for predicting cardiovascular disease (CVD) risk among people living with HIV (PLWH). We aimed to evaluate the performance of the updated D:A:D model for 5-year CVD risk in a diverse group of PLWH engaged in HIV care.

Methods: We used data from an institutional HIV registry, which includes PLWH engaged in care at a safety-net HIV clinic. Eligible individuals had a baseline clinical encounter between 1 January 2013 and 31 December 2014, with follow-up through to 31 December 2019. We estimated 5-year predicted risks of CVD as a function of the prognostic index and baseline survival of the D:A:D model, which were used to assess model discrimination (C-index), calibration and net benefit.

Results: Our evaluable population comprised 1029 PLWH, of whom 30% were female, 50% were non-Hispanic black, and median age was 45 years. The C-index was 0.70 [95% confidence limits (CL): 0.64–0.75]. The predicted 5-year CVD risk was 3.0% and the observed 5-year risk was 8.9% (expected/observed ratio = 0.33, 95% CL: 0.26–0.54). The model had a greater net benefit than treating all or treating none at a risk threshold of 10%.

Conclusions: The D:A:D model was miscalibrated for CVD risk among PLWH engaged in HIV care at an urban safety-net HIV clinic, which may be related to differences in case-mix and baseline CVD risk. Nevertheless, the HIV D:A:D model may be useful for decisions about CVD intervention for high-risk patients.

KEYWORDS

cardiovascular disease, clinical epidemiology, external validation, HIV, prediction model

SCORE2 ve SCORE2-OP

Avrupa'da Kardiyovasküler Risk Değerlendirmesinde Güncel Araçlar



EACS 2024 rehberinde, **40–69 yaş** arasındaki bireylerde ülkenin coğrafi riskini de kapsayan **SCORE2**, **>70 yaş**ındaki bireylerde ise **SCORE2-OP** kullanılması önerilmektedir.



Nedir?

- Avrupa popülasyonuna özgüdür
- Ülkenin coğrafi KV riskini içerir
- 10 yıllık KVH riski tahmin edilir
- HeartScore (www.heartscore.org) üzerinden hesaplanır



Ne değerlendirilir?

- Fatal ve nonfatal aterosklerotik KV olaylar (miyokard enfarktüsü, inme)
- Ülkeye özgü risk haritaları ile SCORE2 ve SCORE2-OP kullanılır.

SCORE2 (40–69 yaş)

HeartScore®

Home About Partners Resources Help

SCORE2 SCORE2-OP Relative risk

Country Türkiye (Yüksek risk) ✓
Age (years) 55
Sex ☐ Female ☒ Male
Non-HDL cholesterol (mmol/L) 4.0 mg/dL
Systolic blood pressure (mmHg) 140
Treatment for hypertension ☐ No ☒ Yes
Smoking ☒ No ☐ Yes

Clear all

Calculate risk

10-year risk of (fatal and non-fatal) CV disease

7%

<2.5% 2.5-7.5% ≥7.5%



40–69 yaş



Fatal ve nonfatal KVH riski



Ülkenin coğrafi riskini içerir



HeartScore üzerinden hesaplanır

SCORE2-OP (≥70 yaş)

HeartScore®

Home About Partners Resources Help

SCORE2 SCORE2-OP Relative risk

Country Türkiye (Yüksek risk) ✓
Age (years) 72
Sex ☐ Female ☒ Male
Non-HDL cholesterol (mmol/L) 3.5 mg/dL
Systolic blood pressure (mmHg) 150
Treatment for hypertension ☐ No ☒ Yes
Smoking ☒ No ☐ Yes

Clear all

Calculate risk

10-year risk of (fatal and non-fatal) CV disease

18%

<2.5% 2.5-7.5% ≥7.5%



≥70 yaş



Fatal ve nonfatal KVH riski



Ülkenin coğrafi riskini içerir



Yaşlı bireylerde daha doğru risk tahmini sağlar



Ne zaman değerlendirme yapılmalı?

- 40 yaş üstündeki bireylerde
- HIV tanısı anında
- Tedavi başlamadan önce
- Takiben yılda bir kez



Klinik mesaj

- EACS 2024: 40–69 yaş → **SCORE2**, ≥70 yaş → **SCORE2-OP**
- 10 yıllık KVH riskinin düzenli olarak değerlendirilmesi ve gerektiğinde risk azaltıcı müdahalelerin planlanması önerilir.
- SCORE2 HIV popülasyonunda valide edilmemiştir ve riski olduğundan düşük tahmin edebilir; HIV'in kendisi KVH risk artırıcısı olarak kabul edilmelidir.

HIV ve ART ilişkili KVH; Risk değerlendirme

1 AHA bilimsel verileri



- Yüksek viremi
- Gecikmiş tedavi
- Düşük CD4+ sayısı
- Koinfeksiyonlar (HCV)
- Lipid dağılım bozuklukları

KVH riskinin **1.5 – 2** katına çıktığını göstermektedir.

2 Avrupa Kardiyoloji Derneği



- Hedef LDL kolesterol değerini **70 mg/dl** olarak belirlemiştir.

3 REPRIEVE çalışması (Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV)



- KVH riskinin azaltılması için statin tedavi kararının bireyselleştirilmesini ve hasta ile tartışılarak karar verilmesini önermektedir.



**KVH riski
1.5 – 2 kat**



Yüksek viremi



Gecikmiş tedavi



Düşük CD4+ sayısı



Koinfeksiyonlar
(HCV)



Lipid dağılım
bozuklukları

HIV ve ART ilişkili KVD; Önleme ve Tedavi

1 Son 20 yılda yapılan çalışmalar



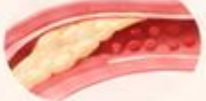
- Son 20 yılda yapılan çalışmalar statin tedavisinin;
 - bazı inflamatuvar belirteçleri azalttığı ve beklendiği gibi aterojenik lipid seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir.
 - ancak tam bir konsensus sağlanamamıştır.

2 REPRIEVE çalışması



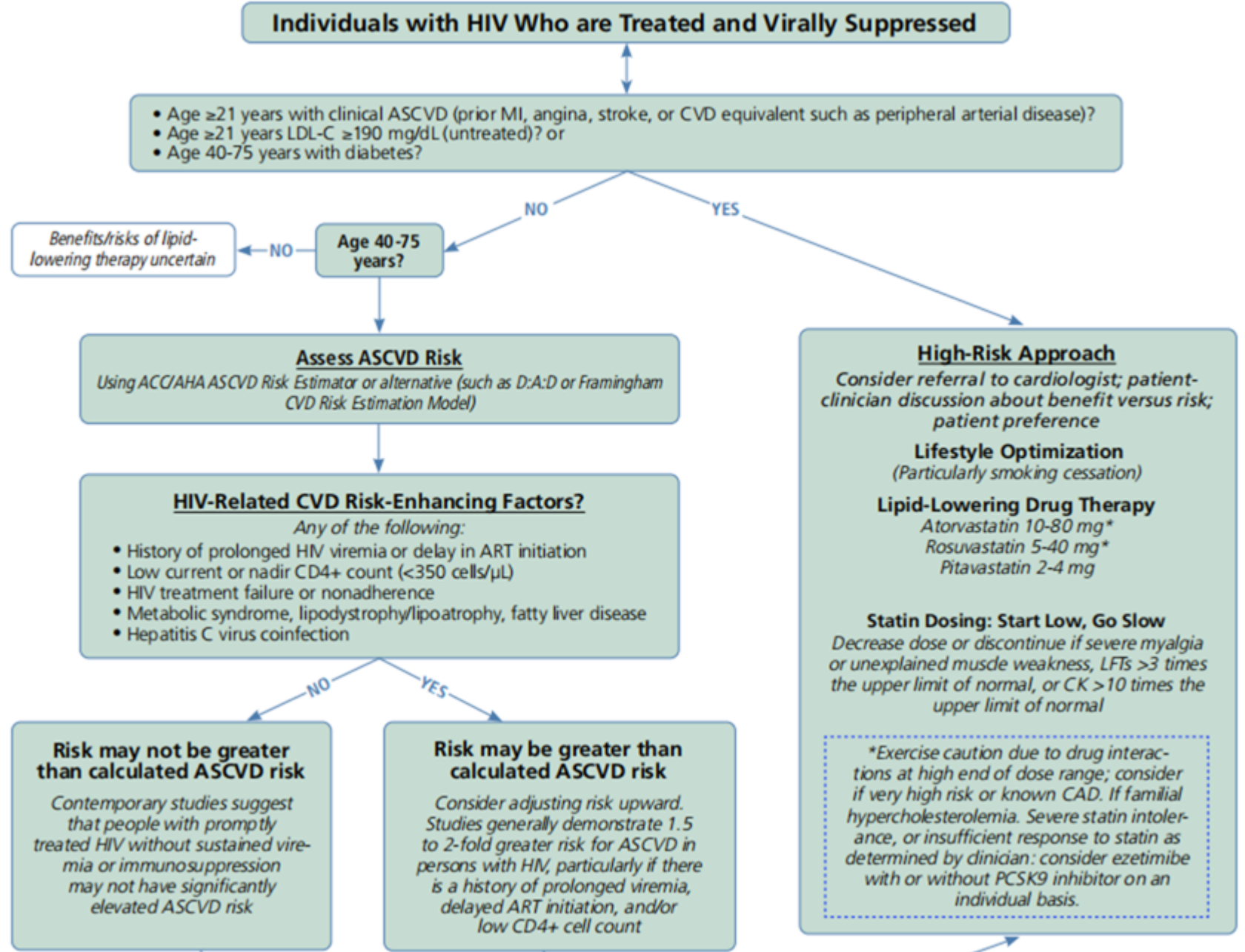
24
aylık
pitavastatin
kullanımı

- Düşük ve orta düzey KVD riski taşıyan HIV ile yaşayan bireylerde, 24 aylık pitavastatin kullanımı;

-  Kalsifiye olmayan plak hacmini ve ilerlemesini, ↓
-  Lipid oksidasyonunu, ↓
-  Arteriyel inflamasyon belirteçlerini azaltmaktadır. ↓

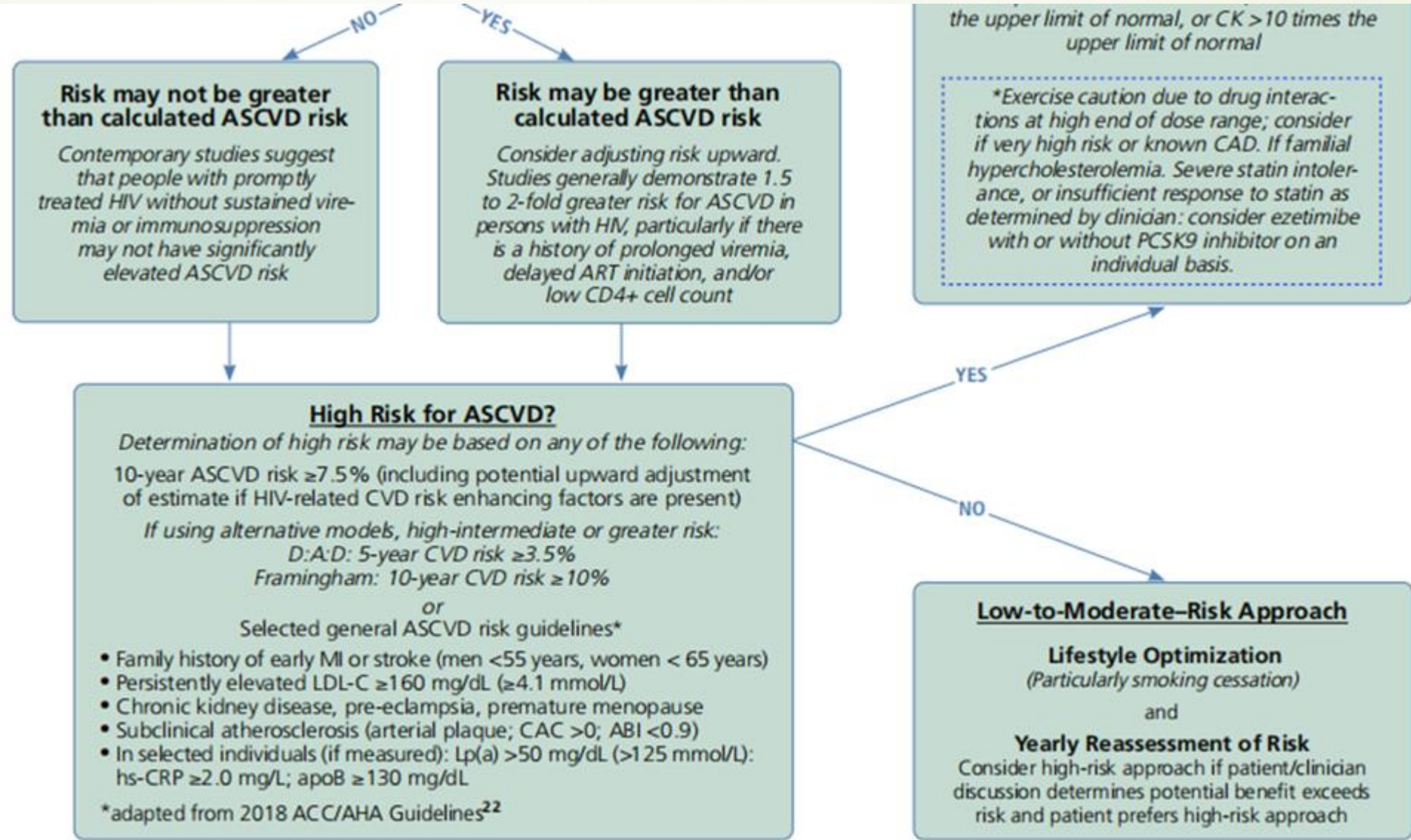
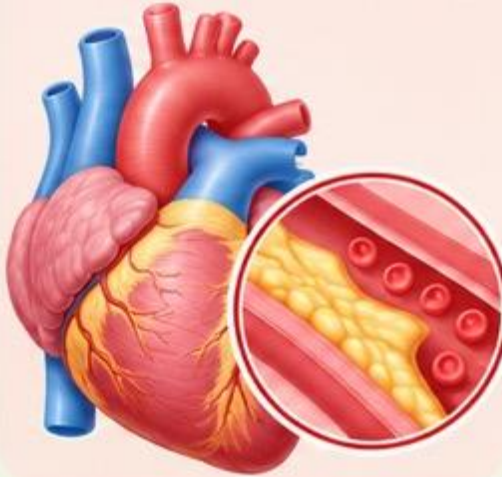
HIV ve ART ilişkili KVH; Önleme ve Tedavi

- HIV'li bireylerde aterosklerotik KVH risk sınıflandırması, önleme ve tedaviye yönelik programatik yaklaşım



HIV ve ART ilişkili KVH; Önleme ve Tedavi

- HIV'li bireylerde aterosklerotik KVH risk sınıflandırması, önleme ve tedaviye yönelik programatik yaklaşım



HIV ve ART ilişkili KVH; Önleme ve Tedavi

1 ART tedavisinden hastalarda ilaç seçimi



- ART tedavisinden hastalarda lipid düşürücü tedavi seçimi, ilaç etkileşimleri nedeni ile dikkatli yapılmalıdır.

2 ART tedavisinde statin kullanımı



- ART tedavisi alan hastalarda statin tedavileri güvenle kullanılabilir.
- Lovastatin ve simvastatin PI alan hastalarda kontrendikedir (rabdomiyoliz riski).
- PI ve ritonavir alan hastalarda düşük doz atorvastatin önerilmektedir.

3 PCSK9 inhibitörleri



- Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) inhibitörleri HIV pozitif hastalarda lipid düşürücü olarak güvenle kullanılabilir.

Dikkat edilmesi gereken ilaç etkileşimleri



**Lovastatin
Simvastatin
+ PI
(Kontrendike)**



**Atorvastatin
+ PI/ritonavir
(Düşük doz önerilir)**



**Pravastatin
Fluvastatin
Pitavastatin
(Görece daha güvenli seçenekler)**



**PCSK9 inhibitörleri
(İlaç etkileşimi minimal)**



Özet

- ART tedavisi alan bireylerde lipid düşürücü tedavi seçimi ilaç etkileşimleri nedeniyle dikkatli yapılmalıdır.
- Uygun statin seçimi ve gerektiğinde PCSK9 inhibitörleri kullanımı ile kardiyovasküler risk azaltılabilir.

HIV ve ART ilişkili KVVH; Önleme ve Tedavi

● HIV ilişkili KVVH risk; önleme ve tedavi stratejileri

1 Antitrombotik tedavi

1 HIV + bireylerde aspirin tedavisinin Yararı gösterilememiştir.



- HIV pozitif bireylerde primer koruma amacıyla düşük doz aspirin kullanımının kardiyovasküler olayları azalttığına dair yeterli kanıt yoktur.
- Artmış kanama riski nedeniyle rutin önerilmemektedir.

Kanıtlar

- HIV + bireylerde aspirin kullanımı ile KV olaylarda anlamlı azalma gösterilememiştir.
- Kanama riski daha yüksek olabilir (ilaç etkileşimleri, komorbiditeler).
- Güncel kılavuzlarda HIV pozitif bireylerde primer koruma amacıyla aspirin önerilmemektedir.

2 Anti-inflamatuvar tedaviler (gut mikrobiyota ve gut inflamasyonunu hedef alan) araştırılmakta



- HIV'de kronik immün aktivasyon ve inflamasyon, ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynar.
- Gut mikrobiyotası ve bağırsak inflamasyonunu hedefleyen anti-inflamatuvar stratejiler üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Örnek yaklaşımlar

- Probiyotik ve prebiyotik uygulamalar
- Diyet modifikasyonları
- Bağırsak geçirgenliğini azaltmaya yönelik ajanlar
- Spesifik anti-inflamatuvar ilaçlar

3 Araştırılan ajanlar



- İnterlökin-1 beta antagonisti (örn. canakinumab)
- Metotreksat

Çalışma alanları

- İnflamasyonun azalmasıyla aterosklerotik riskin azaltılabileceği düşünülmektedir.
- Bu ajanların HIV pozitif bireylerde kardiyovasküler olaylara etkisi araştırılmaktadır.

HIV'de Hipertansiyon

Sık, önemli ve yönetilebilir bir risk faktörü

Risk faktörleri



Genel toplumla ortak

- Yaş
- Erkek cinsiyet
- Yüksek BKE
- KBH
- Aile öyküsü
- Diyabet



HIV'e özgü

- HIV enfeksiyonunun kendisi
- Bazı ARV ilaçlar
- HIV enfeksiyonu ve/veya ARV kullanım süresi
- Düşük CD4 düzeyi

Tanı (ESC/ESH 2024)



Ofis ölçümü
(tekrarlayan)

>140/90
mmHg



Ev ölçümü /
Gezici KB izlemi

>135/85
mmHg



Yükselmiş KB
(her üç yöntemle)

120-134 /
70-84
mmHg

Yönetim



Risk değerlendirmesi

Yaşa göre SCORE2 veya SCORE2-OP (DM varsa SCORE2-Diabetes). Türkiye yüksek risk bölgesi.



Yaşam tarzı değişiklikleri

Tuz kısıtlaması, potasyumdan zengin beslenme, fiziksel aktivite, kilo kontrolü, alkol kısıtlaması, sigara bırakılması.



İlaç tedavisi

Yaşam tarzına rağmen KB >130/80 mmHg ise başlanır.



Tedavi hedefi

Tüm hastalarda <140/90 mmHg, iyi tolere edilirse 120-129/70-79 mmHg.



Acil değerlendirme

SKB $\geq$ 180 veya DKB $\geq$ 110 mmHg. Diğer HT seviyelerinde (140-179/90-109 mmHg) teyit sonrası tedavi başlanır.

HIV ve ART ilişkili KVH; Sonuç ve Öneriler

1

HIV ilişkili KVH riski



- HIV + hastalarda KVH riski belirgin olarak artmıştır.
- Daha erken yaşlarda koroner arter hastalığı gelişme riski bulunmaktadır.
- KVH risk değerlendirmesi yapılmalı ve yineleyen aralıklarla izlenmelidir.

2

Risk faktörleri



- Daha düşük eşik değerlerle lipid değerlendirmesi yapılmalıdır.
- ART ilişkili metabolik etkiler (lipid artışı, insülin direnci) değerlendirilmelidir.
- Geleneksel KVH risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, sigara, obezite) sıklıkla bulunmaktadır.

3

ART'nin lipid düzeyleri üzerine etkisi



- ART rejimi lipid düzeylerini etkileyebilir.
- Lipid düşürücü tedavi seçimi ilaç-ilaç etkileşimleri nedeni ile dikkatli yapılmalıdır.
- Multidisipliner yaklaşım önerilir.

4

Diğer kardiyovasküler parametrelerin değerlendirilmesi



- Diyastolik ve sistolik kan basıncı, kalp yetmezliği riski gibi diğer kardiyovasküler parametreler de düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Öneriler



Daha düşük eşik değerlerle lipid taraması



ART rejimi seçilirken metabolik etkiler ve ilaç etkileşimleri dikkate alınmalı



Geleneksel KVH risk faktörleri düzenli taranmalı ve tedavi edilmelidir.



Yaşam tarzı değişiklikleri (egzersiz, sağlıklı beslenme, sigaranın bırakılması) önerilmelidir.



Multidisipliner yaklaşım (kardiyoloji, enfeksiyon hastalıkları, endokrinoloji) önerilir.



Sonuç

- HIV + bireylerde KVH riski artmıştır ve daha erken yaşlarda ortaya çıkabilmektedir.
- Risk değerlendirmesi ve düzenli izlem yapılmalı, lipid yönetimi ve yaşam tarzı değişiklikleri önceliklendirilmelidir.
- Tedavi planı bireyselleştirilmeli ve multidisipliner yaklaşım benimsenmelidir.



Kaynaklar



1

World Health Organization. HIV and AIDS: Fact sheets. 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>

2

HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı. 2026. Sağlık Bakanlığı.

3

Michael T Lu, et al. REPRIEVE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2024 Apr 1;9(4):323-334.

4

REPRIEVE. Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV. Available from: <https://www.reprievetrial.org/>

5

Afokabi JM, Krabko A. HIV and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2024 May 24;134(11):1512-1514.

6

Ghandabky E, et al. Cardiovascular disease in people living with HIV: Risk assessment and management. *Cleve Clin J Med.* 2025 Mar 3;92(3):159-167.

7

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV. U.S. Department of Health and Human Services. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/>

8

Arnett DK, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):e596-e646.

9

Feinstein MJ, et al. Characteristics, prevention, and management of cardiovascular disease in people living with HIV: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;140(2):e98-e124.

Shah ASV, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2018 Sep 11;138(11):1100-1112.

10

Matthew JF. HIV and Cardiovascular Disease: From Insights to Interventions. *Top Antivir Med.* 2021 Oct-Nov;29(4):407-411.



Teşekkürler

