

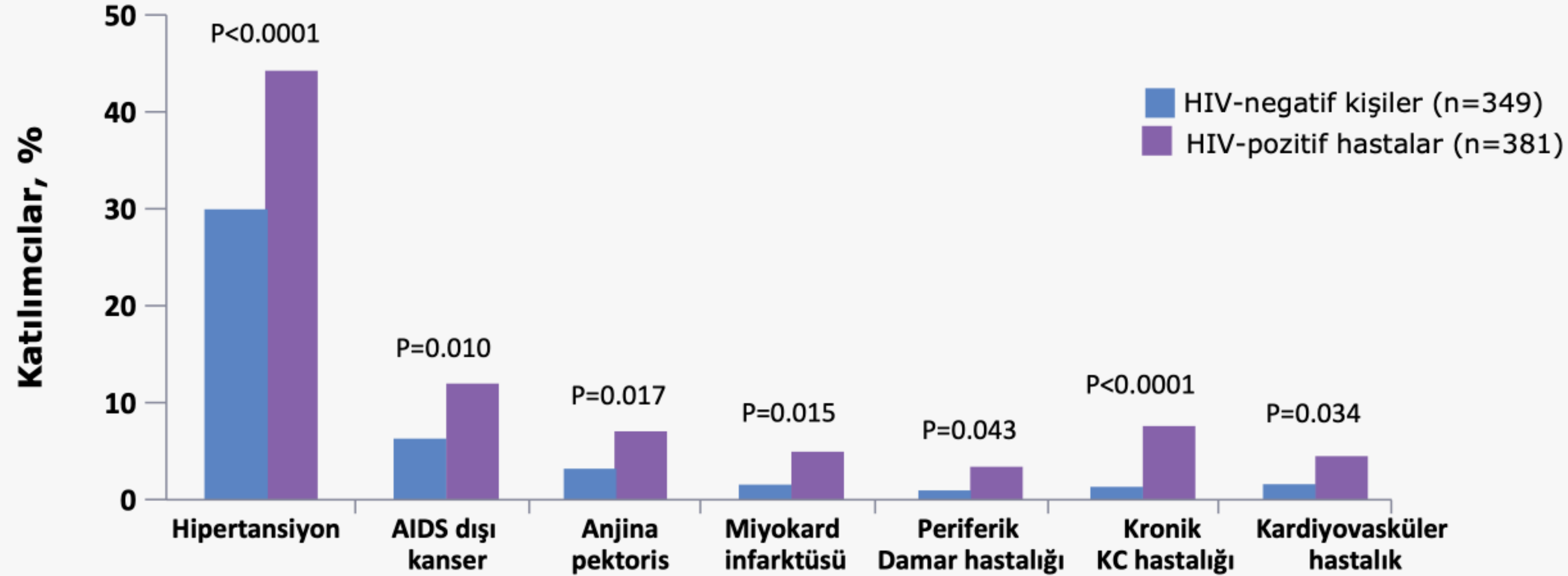
Günlük Pratikte İmmün Aktivasyon ve Enflamasyon Takibi

Sabri Atalay
HIV/AIDS Kongresi
18-21 Kasım 2021

- HIV pozitif kişi sayısı artıyor
- 90-90-90 hedefleri de fena deęil
- İmmünolojik fonksiyonlarda belirgin düzelme
- Hastalarımız daha iyi durumda, AIDS/ölüm riski azaldı
- Yaşam beklentisi HIV negatiflere benzer

HIV pozitif hastalarda komorbiditeler daha sıktır

HIV serolojik durumuna göre, yaşla ilgili bulaşıcı olmayan hastalığı olan ≥ 45 yaş kişiler
(AGEHIV Çalışması, 2010-2012)²

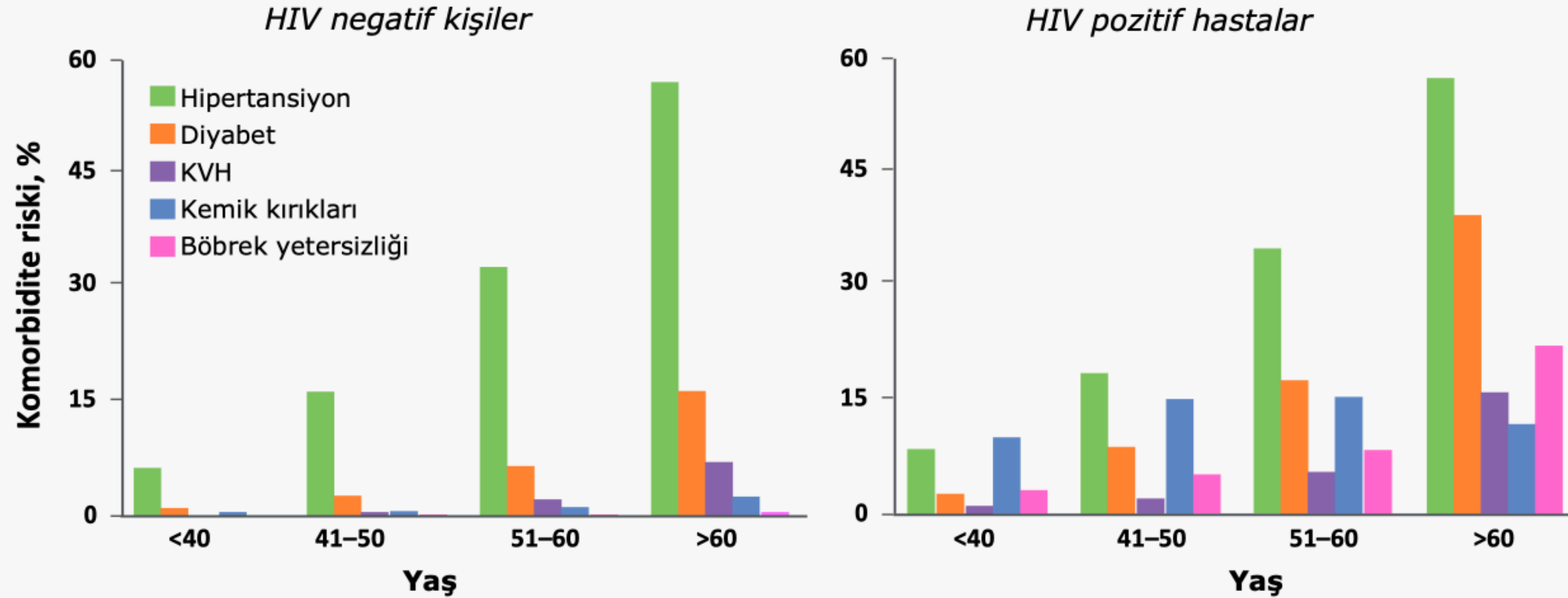


Yaşla ilişkili bulaşıcı olmayan komorbiditeler

- Doğal yaşlanma süreci ve HIV/AIDS'in seyri arasındaki benzerlikler, HIV enfeksiyonunun komorbiditeler ve düşüklüğün başlamasını hızlandığını düşündürmektedir¹
- **ART kullanım süresi** (ilave her 5 yıllık ART kullanımı için risk oranı 1.24) ve **en düşük CD4 sayısının** daha düşük olması (daha düşük 100 hücre için risk oranı 1.12) daha yüksek sayıda **komorbidite için risk artışı** ile ilişkilidir²

HIV pozitif hastalarda komorbiditeler, HIV negatif kişilere göre daha erken bir yaşta gelişebilir

2.854 kişilik HIV pozitif hasta ve 8.562 HIV negatif kişinin olduğu bir kohortta, HIV serolojisi ve yaşa göre bulaşıcı olmayan komorbiditelerin prevalansı, 2009¹



- HIV pozitif hastalar, HIV negatif kişilere kıyasla diyabet, kardiyovasküler hastalık (KVH), kemik kırıkları ve böbrek yetmezliği gelişimine daha duyarlıdır²
- Bu komorbiditeler HIV pozitif hastalarda sıklıkla daha **erken yaşta** gelişirler²

Possible similarities between HIV-associated and age-associated immunologic changes

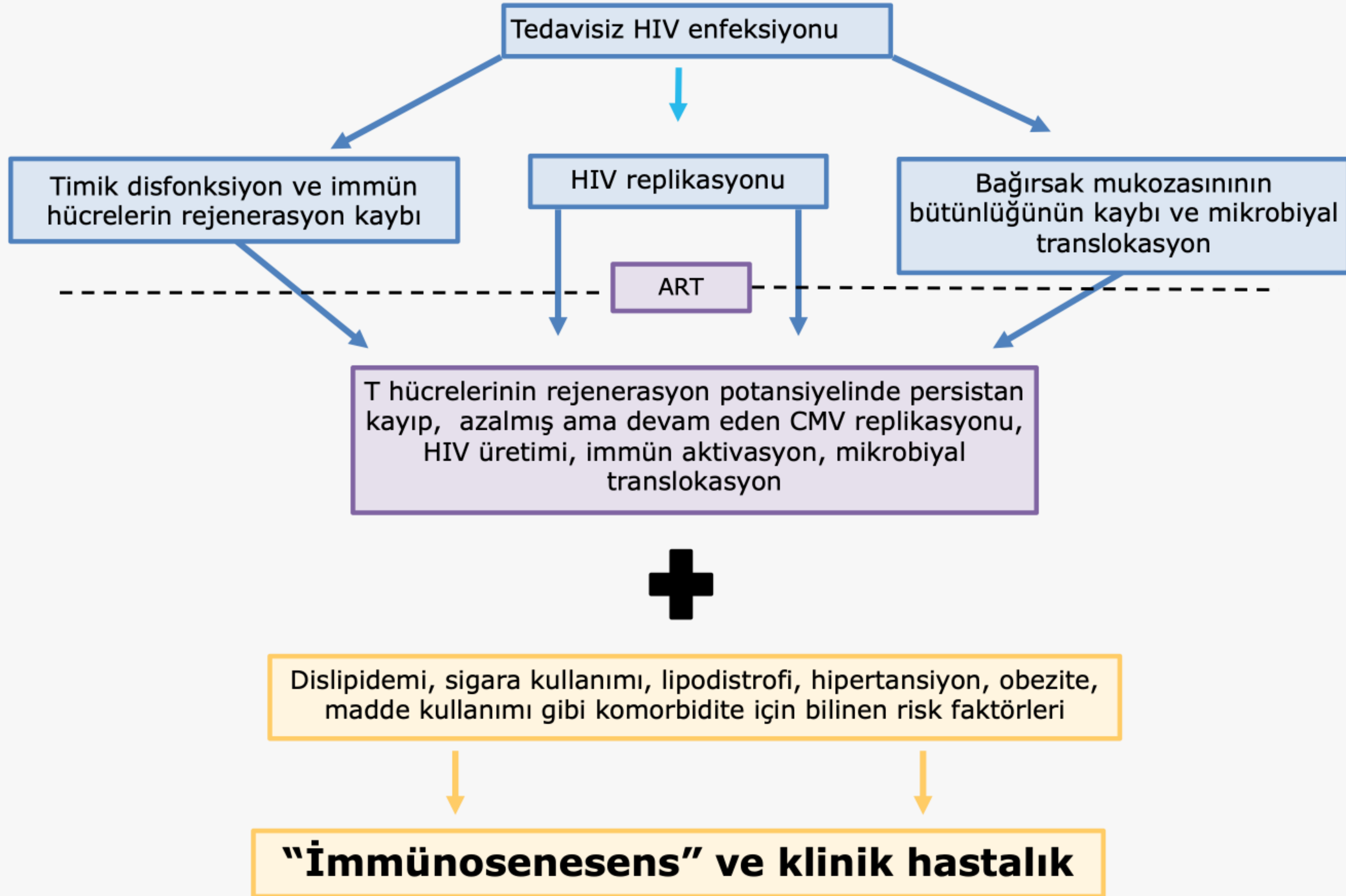
Outcome measure	Age >70 years, HIV-uninfected [**AU: OK?]**	Untreated HIV infection	Long-term (5–10 years) treated HIV infection^a
Low CD4/CD8 ratio	Yes	Yes	Unknown
Low naive/memory ratio	Yes	Yes	Possible
Low T cell proliferative potential	Yes	Yes	Possible (low CD4 nadir)
Expanded CMV-specific CD8 cells	Yes	Yes	Yes
Expanded CD28 ⁻ CD8 ⁺ T cells	Yes	Yes	Unknown
Expanded CD57 ⁺ T cells	Yes	Yes	Unknown
Reduced T cell repertoire	Yes	Yes	Possible
Increased IL-6	Yes	Yes	Possible
Increased T cell activation	Unclear	Yes	Possible
Reduced thymus function	Yes	Yes	Unknown
Low IL-2, high IFN- γ (CD8 ⁺ T cells)	Yes	Yes	Unknown
Reduced response to vaccines	Yes	Yes	Possible (CD4 nadir)
Reduced T cell telomere lengths	Yes	Yes (CD8)	Controversial

Possible similarities between HIV-associated and age-associated immunologic changes

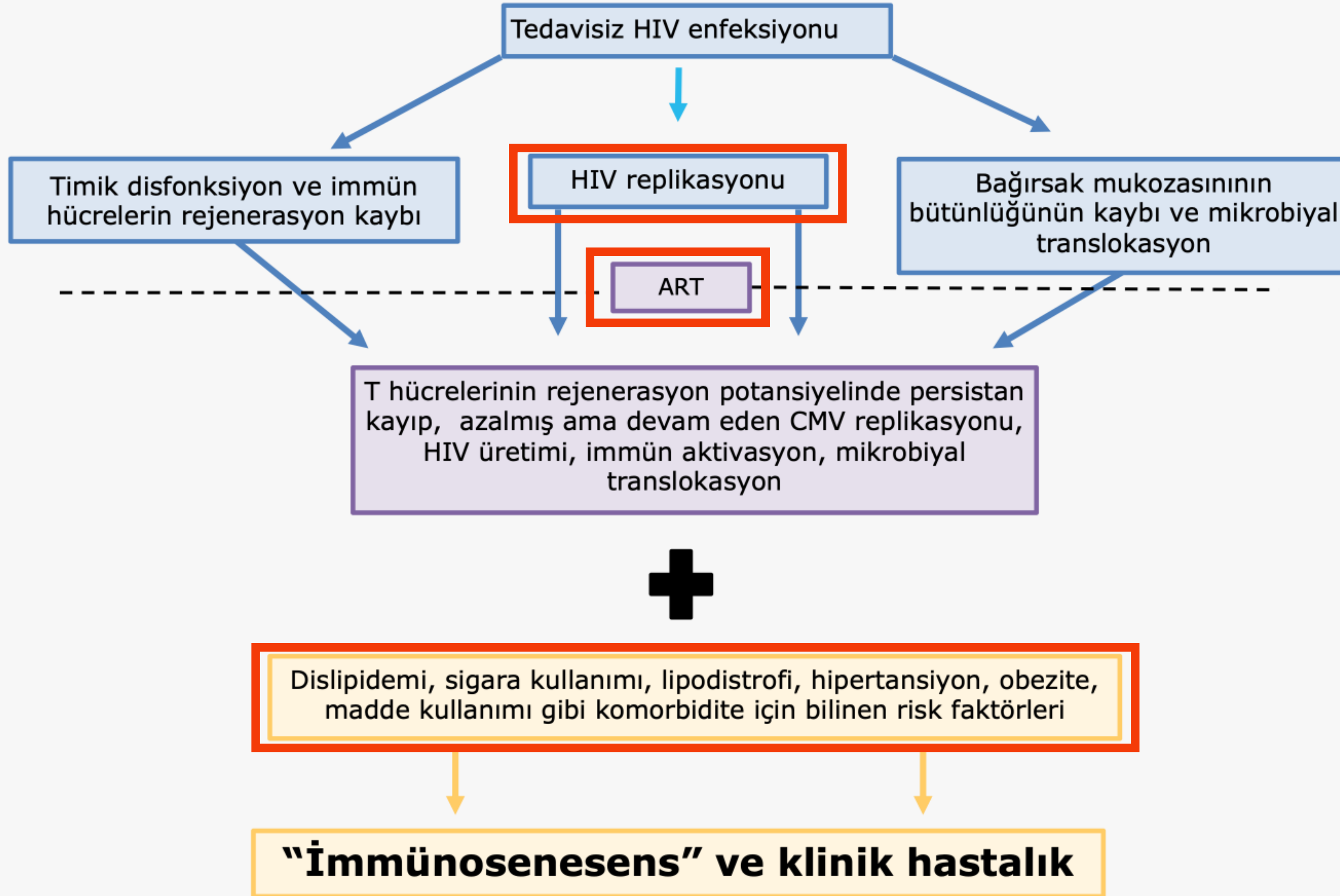
Outcome measure	Age >70 years, HIV-uninfected [**AU: OK?]**	Untreated HIV infection	Long-term (5–10 years) treated HIV infection ^a
Low CD4/CD8 ratio	Yes	Yes	Unknown
Low naive/memory ratio	Yes	Yes	Possible
Low T cell proliferative potential	Yes	Yes	Possible (low CD4 nadir)
Expanded CMV-specific CD8 cells	Yes	Yes	Yes
Expanded CD28 ⁻ CD8 ⁺ T cells			
Expanded CD57 ⁺ T cells			
Reduced T cell repertoire	Yes	Yes	Possible
Increased IL-6	Yes	Yes	Possible
Increased T cell activation	Unclear	Yes	Possible
Reduced thymus function	Yes	Yes	Unknown
Low IL-2, high IFN- γ (CD8 ⁺ T cells)	Yes	Yes	Unknown
Reduced response to vaccines	Yes	Yes	Possible (CD4 nadir)
Reduced T cell telomere lengths	Yes	Yes (CD8)	Controversial

• *Inflammaging*

Kronik enflamasyon, HIV pozitif hastalarda artmış komorbidite riskiyle ilişkilidir



Kronik enflamasyon HIV pozitif hastalarda artmış komorbidite riskiyle ilişkilidir



Kronik enflamasyon için kullanılacak parametreler

- CD4 sayısı
- CD4 yüzdesi
- HIV RNA

Kronik enflamasyon için kullanılacak parametreler

- CD4 sayısı
- CD4 yüzdesi
- HIV RNA



Kullanışsız

Kronik enflamasyon için kullanılacak parametreler

- CD4/CD8 oranı
- Albumin, Globulin (Ig G, A, M düzeyleri)
- D-dimer
- hsCRP, CRP


Kronik enflamasyon için kullanılacak parametreler

- **CD4/CD8 oranı**
- Albumin, Globulin (Ig G, A, M düzeyleri)
- D-dimer
- hsCRP, CRP

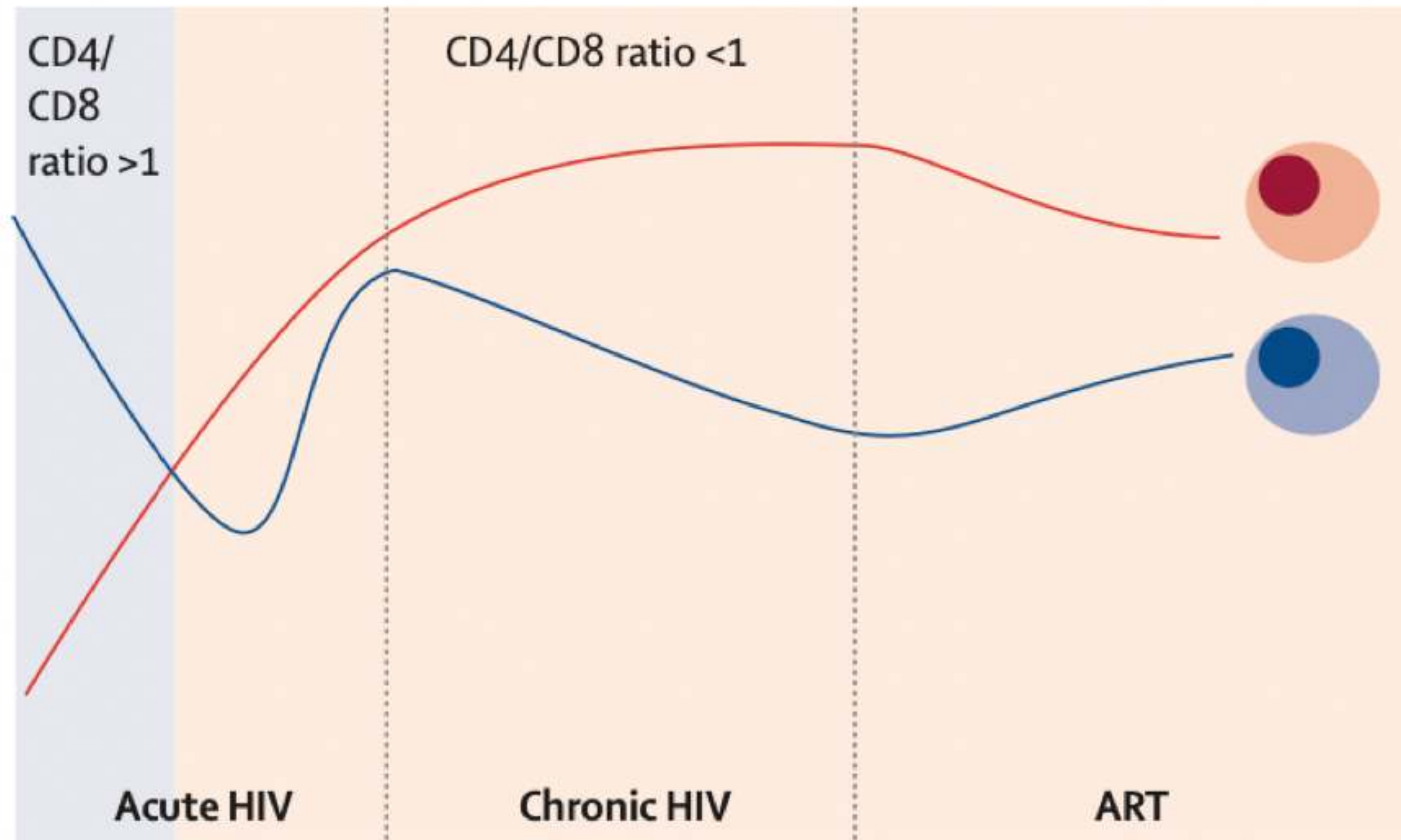
CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study

- **Yöntem:** HIV RNA negatif (<80 kopya/mL) ve CD4/CD8 oranı <0.8 olan 3236 hasta 5 yıl boyunca takip ediliyor
- **Bulgular:**
 - Bazal CD4/CD8 oranı 0.39
 - CD4/CD8 oranı >1
 - 1 yıl sonra %14
 - 2 yıl sonra %11.5
 - 5 yıl sonra da %29.4
 - CD4/CD8 oranı normalleşmesi
 - Bazal yüksek CD4 sayısı ve CD4/CD8 oranı (erken tedavi) ve negatif CMV ile ilişkili
- **Sonuçlar:**
 - CD4/CD8 oranı <0.30 (RR: 4.2) olanlarda, AIDS dışı olaylar (0.30-0.45: RR 2.3, >0.45: 2.2) 2 kat daha fazla
 - CD4/CD8 oranı <0.30 AIDS dışı olaylar ve ölüm ile doğrudan bağlantılı (CD4 sayısından bağımsız)

CD4/CD8 ratio: an emerging biomarker for HIV

Sergio Serrano-Villar • Steven G Deeks 

A



ART seçiminin enflamasyona etkisi

- **TDF/FTC + RAL:** HLA-DR, CD86, CCR2 ve CX3CR1 HIV negatifler düzeyine iner
- **Genvoya vs TDF/FTC/EFV:** İntegraz inh. grubunda hsCRP, sCD14 ve Lp-PLA2 düzeyi daha düşük, INSTI>NNRTI
- **RAL vs PI:** Naiv hastalarda fark yok, SPIRAL çalışmasında RAL>PI
- **NNRTI vs PI:** Fark yok, sCD14 ve sCD163 düşüşü az
- **TDF/FTC vs ABC/LAM:** hsCRP düşüşü ABC grubunda daha az, benzer sonuçlar???
- **TDF vs TAF:** Benzer
- **Sonuç**
 - ART grupları arasında çelişkili sonuçlar
 - INSTI grubu immün aktivasyon açısından olumlu
 - Lipid profili daha olumlu
 - Enterositlerde konsantre olur
 - Daha az toksik, CD4 sayısı ve viral baskılanma açısından daha olumlu olanlar avantajlı
 - İmmün sistemin bazal durumu ile ilişkili

Changes in inflammation scores among people living with HIV (PLWH) under different antiretroviral treatment (ART) regimes

Presenter: Ezgi Aysu Sahin

Authors: E.A.Sahin*(1), D. Mavi (1), E. Kara (2), M.C. Sönmezer(3), A.C.Inkaya (3), S. Unal (3)

- **Amaç:** 2 yıl boyunca ART alan HIV pozitif bireylerde enflamatuvar parametreleri değerlendirmek
- **Bulgular:**
 - 205 hasta, %85 erkek, ortalama yaş 39 yıl
 - %80 HIV RNA <40 kopya/mL
 - MPV, ABC/3TC (vs TDF/FTC) grubunda daha yüksek
 - INSTI (vs NNRTI ve PI) grubunda CD4/CD8 oranında artış, SII, NLR, LDL/HDL oranında azalma saptandı
- **Sonuç:**
 - INSTI grubu enflamatuvar göstergeler açısından daha olumlu profile sahip
 - Olumlu enflamatuvar profil, AIDS dışı hastalıklardan korunmada katkıda bulunabilir

Table 3. International Guidelines on Inflammation and Immune Activation

DHSS 2021 ¹	EACS 2020 ²
“Persistently low CD4 cell counts and immune activation are each associated with increased AIDS- and non–AIDS-related morbidity and mortality among individuals with ART-mediated viral suppression”	“Potential contributors to comorbidity pathogenesis include a higher prevalence of recognised risk factors, potential toxicities from ART exposure, and HIV infection (or coinfections with CMV and HCV) contributing to immune dysfunction/dysregulation, chronic immune activation and inflammation”
“Interventions designed to increase CD4 cell counts and/or decrease immune activation are not recommended outside of a clinical trial, because no current interventions have been proven to decrease morbidity or mortality during ART-mediated viral suppression”	“CD4/CD8 ratio is a stronger predictor of serious outcomes vs. CD4 count”

- **DHHS**

- **CD4 sayısının persistan olarak düşük olması ve immün aktivasyon, ART ile viral süprese hastalarda AIDS ve AIDS dışı morbidite ve mortalite ile ilişkili**

Table 3. International Guidelines on Inflammation and Immune Activation

- **CD4 sayısını artırmak ve/veya immün aktivasyonu azaltmak için kanıtlanmış bir tedavi bulunmamaktadır ve klinik çalışmalar haricinde önerilmez**

- **EACS**

- **Ko-morbidite patogenezinde; bilinen risk faktörlerin sık olması, ART'lerin potansiyel toksisiteleri, HIV enfeksiyonu (CMV ve HCV ko-enfeksiyonları) immün disfonksiyon/disregülasyon, kronik immün aktivasyon ve enflamasyon yer alır**

- **CD4/CD8 oranı, CD4 sayısına kıyasla ciddi sonuçlar için güçlü bir tahmin kriteridir**

Olgu

- 57 yaşında, Erkek
- 2010 yılında HIV enfeksiyonu tanısı alıyor
- **HIV RNA sürekli negatif**
- **CD4/CD8 oranı**
 - Bazal: 0.103
 - 2013: 0.280
 - 2015: 0.363
 - 2017: 0.543
 - 2019: 0.611
 - 2021: 0.509
- **Ko-morbiditeler**
 - HT
 - KAH
 - DVT
 - Pulmoner emboli
 - Bakteriyel pnömoni
 - Dislipidemi
 - Yağlı karaciğer
 - Böbrek yetersizliği

HIV olgularımızda kronik yangı ile ilişkili faktörler ve ko-morbiditelerin sıklığı

Tablo-1: Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametreleri

Hasta Sayısı	Yaş	Cinsiyet (K/E)	Sigara içme	Bazal CRP mg/L	CRP (HIV RNA<50 kopya/mL)	En düşük CD4 (medyan)	Bazal CD4/CD8	6. Ay CD4/CD8	12. Ay CD4/CD8	CD4/CD8 >1 hasta sayısı	CD4/CD8 >1 için geçen süre/ay
50	36	5/45	27 (%54)	4.82	2.65	299 (2-716)	0.32	0.67	0.77	28 (%56)	16 (1-119)

Tablo-2: Hastalarda görülen ko-morbiditeler

Hasta Sayısı	Osteoporoz (Sayı/%)	Lipid Yüksekliği (Sayı/%)	Karaciğer yağlanması (Sayı/%)	Böbrek yetmezliği (Sayı/%)	DM (Sayı/%)	KVH (Sayı/%)	AIDS dışı kanser (Sayı/%)	SVH (Sayı/%)
50	20 (40)	20 (40)	12 (24)	6 (12)	4 (8)	2 (4)	1 (2)	0 (0)

Enflamasyon için öneriler

- Stresten uzak yaşam
- Sigara, alkol ve uyuşturucu madde kullanmama
- Kilo alımının önlenmesi, egzersiz
- HT, dislipideminin önlenmesi
- Uygun diyet, barsak sağlığının korunması, prebiyotik/probiyotik kullanımı, vitamin B3
- Erken ART, düzenli ART, uzun dönem sağlık açısından olumlu profili olan ART
- Enflamasyonu ölçmek için yeni parametreler, Ör: CD4/CD8 vb.
- Diğer antienflamatuvar/immün modülatör tedaviler (antifibrotik, statinler, klorokin vb.)