

HIV Tedavisine Bütünsel Yaklaşım

Ahmet Çağkan İnkaya

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

inkaya@hacettepe.edu.tr

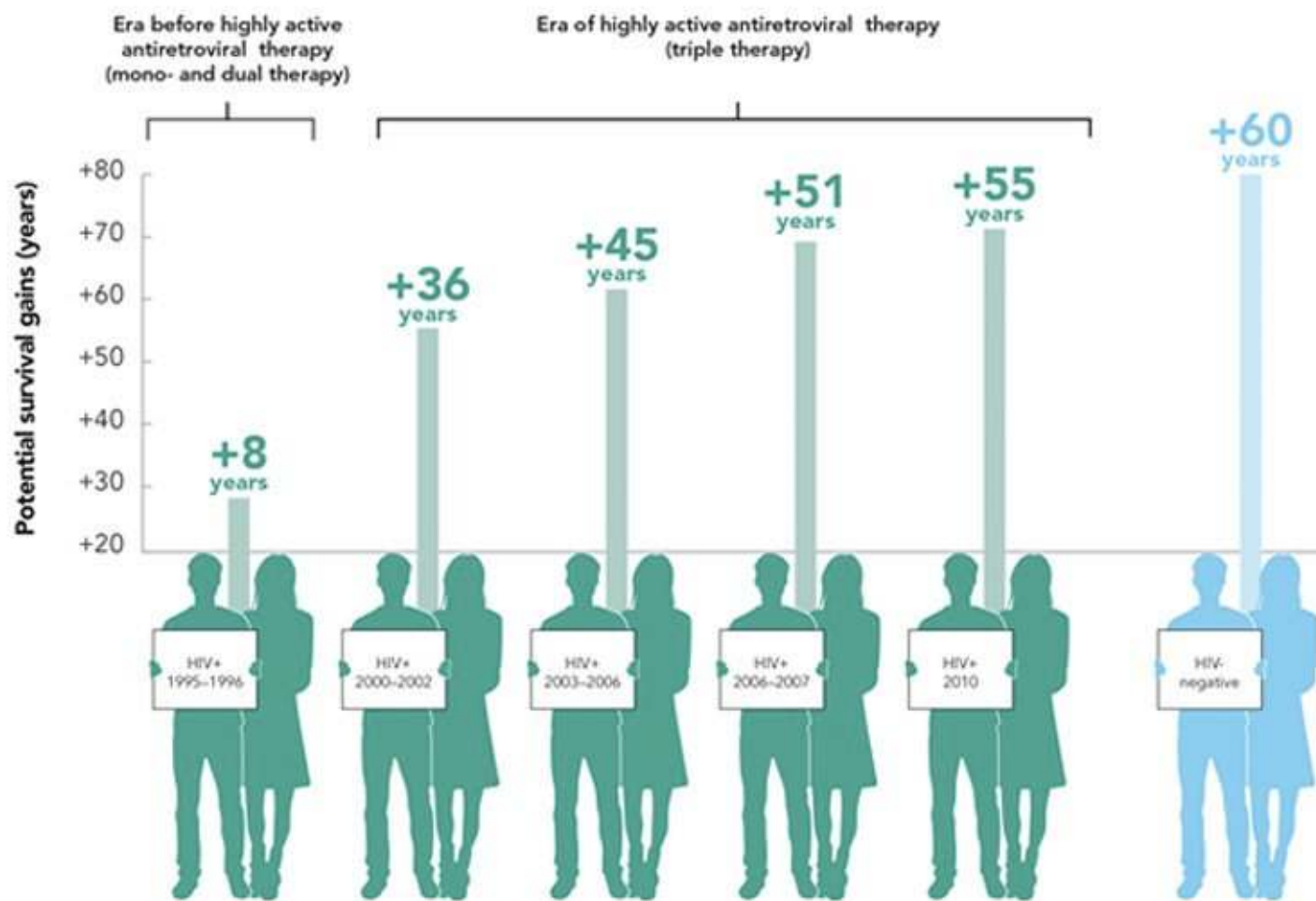
HIV Enfeksiyonunun Evrimi

	Past	Present	Future
Epidemiology	Exponential increase in new infections Disease affects mainly young adults and children Disproportionate burden of new infections in high-risk* populations Life expectancy of less than 2 years after AIDS illness Low proportion of people with access to chronic ART	Fewer new adult infections, but more people living with HIV Disease increasingly common in middle-aged people Reduced number of HIV-infected children; more HIV-exposed uninfected children Disproportionate burden of new infections in high-risk* populations Greater proportion of people treated with ART Life expectancy of decades in treated patients	Few new HIV infections Elimination of HIV infection in children Disease spans age spectrum, with growing burden of disease in geriatric populations More HIV-infected but cured people Few AIDS-related deaths
Immune profile	Severe immune deficiency in untreated patients Partially restored immune deficiency in treated patients	Partially restored immune deficiency with ART Persistent inflammation contributing to incomplete health restoration	Restored immune function through earlier initiation of ART; anti-inflammatory interventions and functional cure in some patients
Disease burden	AIDS-defining illnesses and tuberculosis ART toxicity from early ART combinations	Decreasing AIDS-defining illness with residual persistent tuberculosis risk in ART-treated patients Increasing importance of cardiovascular, liver, renal, and cognitive complications of HIV	Morbidity reflecting age, as seen in HIV-uninfected general population No increased risk for tuberculosis
Health system	Hospital-based detection and care for symptomatic patients	Clinic and hospital based Move towards integrated HIV care cascade	Community-based and clinic-based integrated HIV care model, with specialty HIV cure services

ART=antiretroviral therapy. *Men having sex with men, transgender people, sex workers, injection drug users.

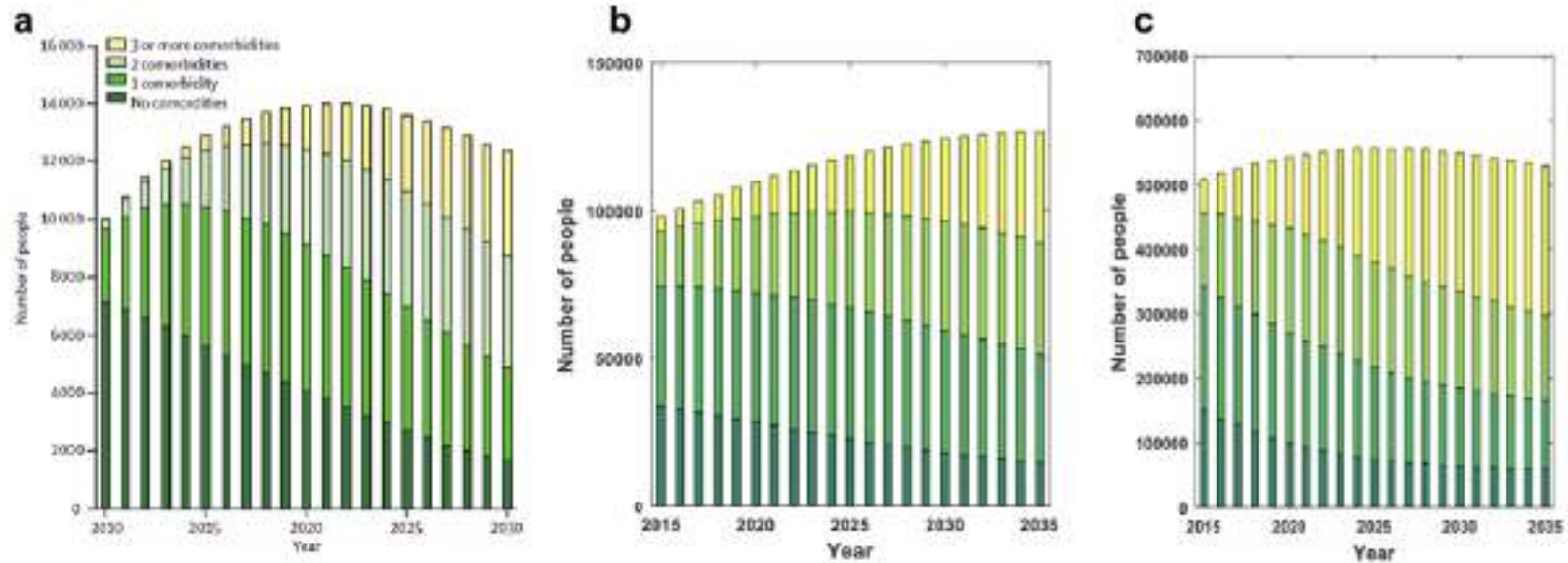
Table 1: HIV as a chronic disease

Expected impact of HIV treatment on a survival of a 20-year-old person living with HIV in a high-income country



Source: Adapted from Lohse et al, 2007; Hoog et al, 2008, May et al, 2011 & Hogg et al, 2013.

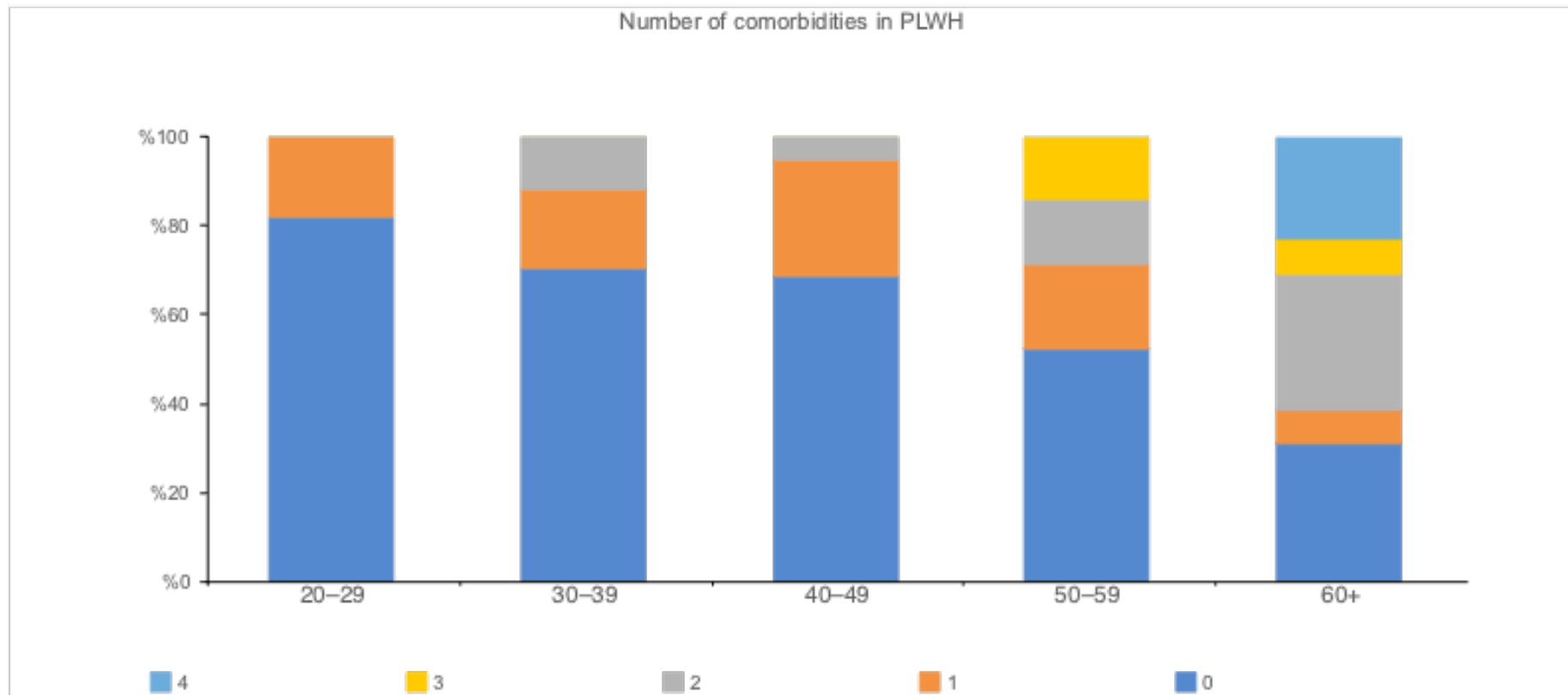
Gümüş Tsunami



Smit M et al 2015 *Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study* Lancet Infect Dis
Smit M et al 2017 *Projections of non-communicable disease and health care costs among HIV-positive persons in Italy and the U.S.A.: a modelling study* PLoS One

PLWH ve komorbiditeler

110 PLWH - Hacettepe Universitesi



PLWH: people living with HIV

Kara F. *et al.* International Workshop on Healthy Living with HIV 2016 (Abstract 01).

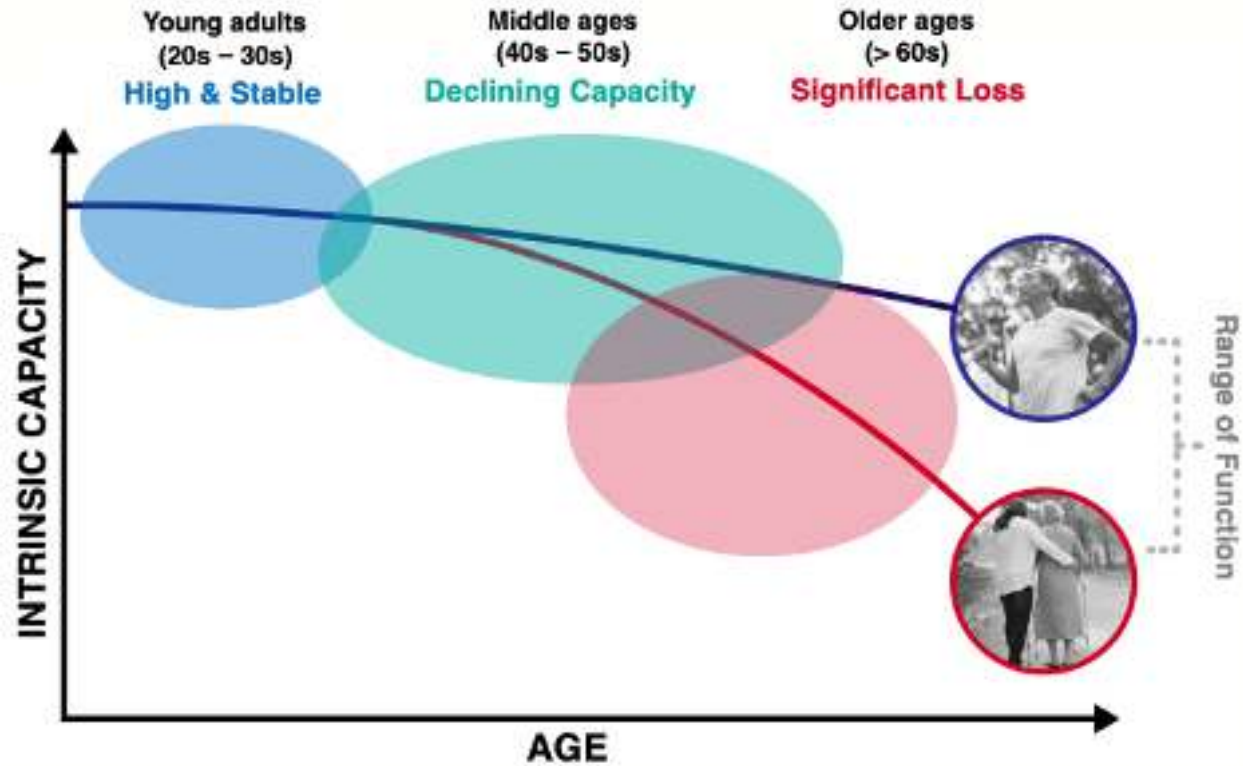
PLWH için Hayat Adil Deęil

- %20 Coraspin® alabiliyor
- Antithrombosit tedavi %5 vs %14
- Statin %24 vs %36
- Sigara bırakma yönlendirmesi %19
- BMD ölçümü, İngiltere
 - %17 >70 erkek / >65 kadın
- Zoster aşılması az

Erlandson KM et al 2019 *HIV and Aging: Reconsidering the Approach to Management of Comorbidities* Infect Dis Clin North Am

Molloy A et al 2017 *Routine monitoring and assessment of adults living with HIV: results of the British HIV Association (BHIVA) national audit* BMC Infect Dis

Halbuki Daha Kaliteli Bir Yaşam İçin Erkenden Önlem Almak Gerek





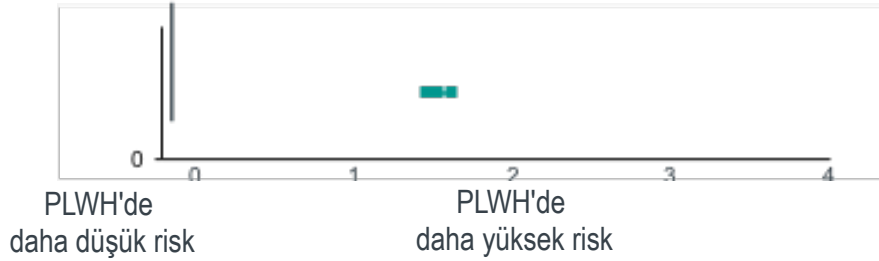
Osteoporoz ve Kırıklar

PLWH'de Yüksek Kemik Kırığı Riski

Randomize Kontrollü Çalışmaların ve Gözlemsel Çalışmaların Meta Analizleri

PLWH'de Herhangi Bir Kırılma Riski

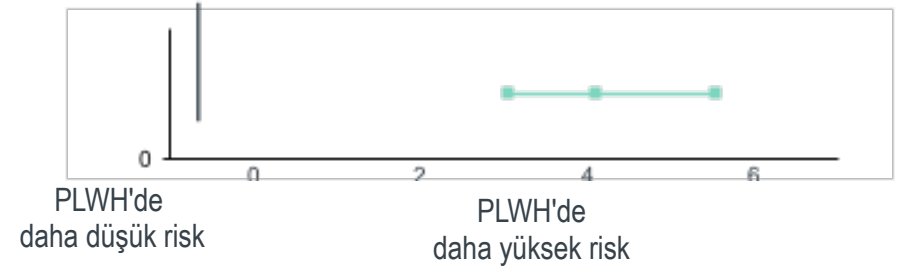
64.633 PLWH ve 4.223.060 kontrolden oluşan 9 çalışma



Kontrole kıyasla PLWH'de **1,53 kat**
(%95 CI: 1,46–1,61) **yüksek risk**

PLWH'de Kalça Kırığı Riski

9610 PLWH ve 1.641.374 kontrolden oluşan 4 çalışma



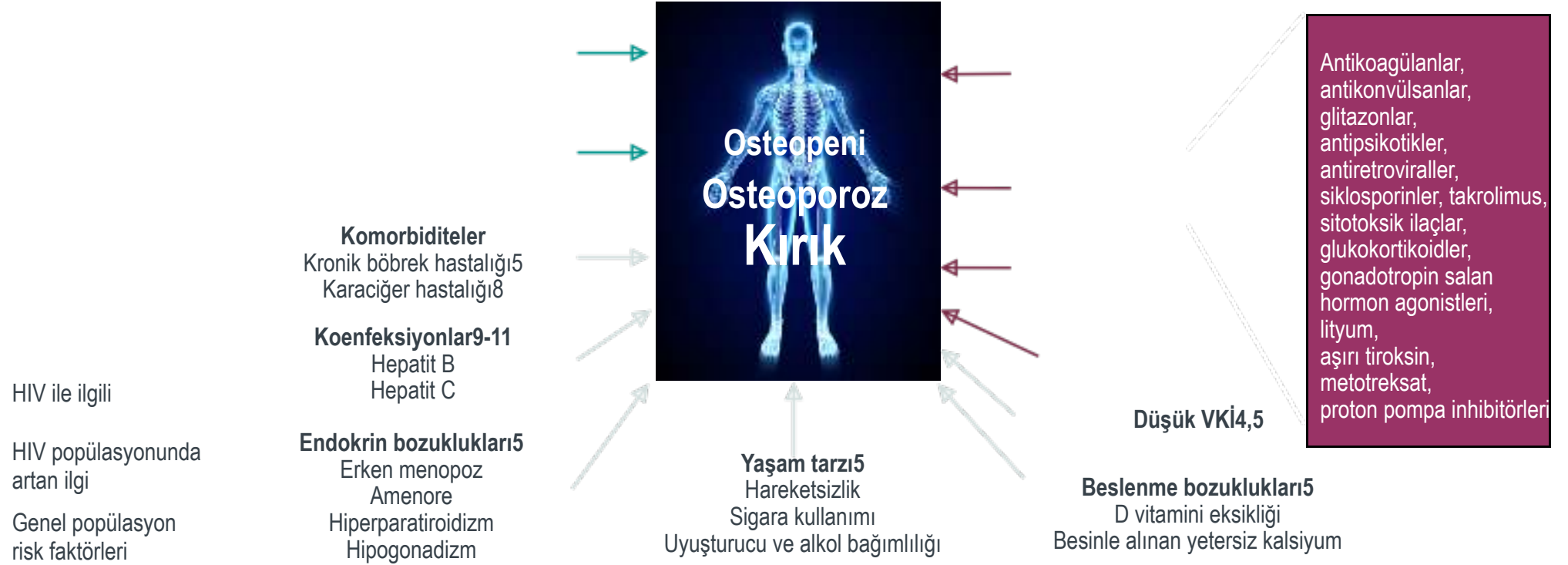
Kontrole kıyasla PLWH'de **4,09 kat**
(%95 CI: 3,03–5,52) **yüksek risk**

PLWH'de Kemik Kaybı ve Kırığı için Genel Risk Faktörleri



1. Cosman F ve ark. *Osteoporos Int* 2014;25:2359–81; 2. Brown TT ve ark. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:554–61; 3. Yong MK ve ark. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;57:205–10;
4. Grant PM ve ark. *Clin Infect Dis* 2013;57:1483–88; 5. McComsey GA. *Clin Infect Dis* 2010;51:937–46; 6. Debroy P ve ark. *Antivir Ther* 2019; 24:383–7; 7. Erlandson KM ve ark. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019;81:e117–26;
8. Collin F ve ark. *AIDS* 2009;23:1021–6; 9. Hansen AB ve ark. *J Hepatol* 2014;61:15–21; 10. Byrne DD ve ark. *J Viral Hepat* 2015;22:936–47; 11. Bedimo R ve ark. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11:285–93;
12. Cauley JA. *Clin Orthop Rel Res* 2011;469:1891–99..

PLWH'de Kemik Kaybı ve Kırığı için Genel Risk Faktörleri

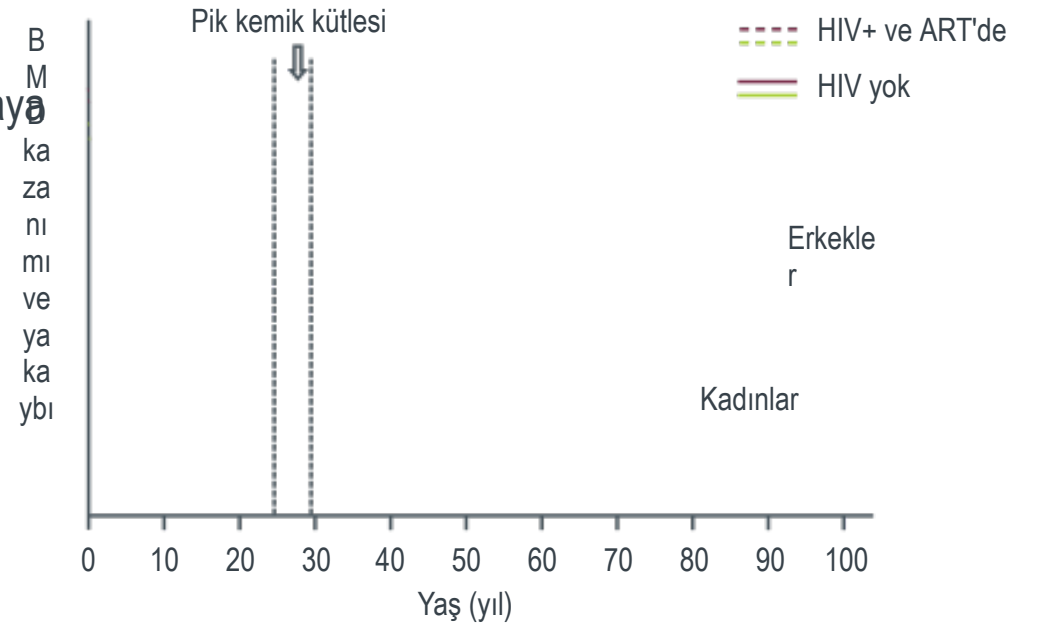


1. Cosman F ve ark. *Osteoporos Int* 2014;25:2359–81; 2. Brown TT ve ark. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:554–61; 3. Yong MK ve ark. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;57:205–10; 4. Grant PM ve ark. *Clin Infect Dis* 2013;57:1483–88; 5. McComsey GA. *Clin Infect Dis* 2010;51:937–46; 6. Debroy P ve ark. *Antivir Ther* 2019; 24:383–7; 7. Erlandson KM ve ark. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019;81:e117–26; 8. Collin F ve ark. *AIDS* 2009;23:1021–6; 9. Hansen AB ve ark. *J Hepatol* 2014;61:15–21; 10. Byrne DD ve ark. *J Viral Hepat* 2015;22:936–47; 11. Bedimo R ve ark. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11:285–93; 12. Cauley JA. *Clin Orthop Rel Res* 2011;469:1891–99.

PLWH'de Azalan Kemik Mineral Yoğunluğu

- ART'nin başlatılmasının rejimden bağımsız olarak PLWH'de kemik kaybını artırdığı gösterilmiştir^{1,2}
- **HIV ile ilişkili kronik enflamasyonun kemik metabolizmasını etkileyebileceğine dair** kanıtlar ortaya çıkmaktadır^{3–6}

PLWH'de Kontrollere Kıyasla Kemik Kütlesi Büyümesi⁷



Şekil Chisati EM ve ark.'dan⁷ Creative Commons Attribution License (CC BY) kapsamında uyarlanmıştır. © 2018 Chisati, Constantinou and Lampiao.

1. Yin MT, Overton ET. *J Infect Dis* 2011;203:1705–7; 2. Grant PM, Cotter AG. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11:326–32; 3. Ofotokun I, ve ark. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012;9:16–25; 4. Ofotokun I, ve ark. *AIDS* 2016;30:405–14; 5. Battalora L, ve ark. *Curr Infect Dis Rep* 2014;16:1–10; 6. Grant PM, ve ark. *Clin Infect Dis* 2013;57:1483–88; 7. Chisati EM, ve ark. *Front Physiol* 2018;9:1074.

EACS Kılavuzları: Osteoporoz Taraması

- > 40 yaş kişilerde FRAX kullanarak **klasik risk faktörlerini** göz önünde bulundurulur ve kırık riski tahmin edilir
- Aşağıdaki risklerden ≥ 1 'i olan herhangi bir kişide DXA değerlendirilir:
 - Menopoz sonrası kadınlar
 - ≥ 50 yaş erkekler
 - Düşme riski yüksek olanlar
 - Yüksek kırık riski olan 40-50 yaş arası kişiler (DXA'sız FRAX değerlendirmesine göre $> \%20$ 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski)
 - Düşük etkili kırık hikayesi
 - Klinik hipogonadizm (semptomatik)
 - Oral glukokortikoid kullanımı (> 3 ay boyunca en az 5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri)

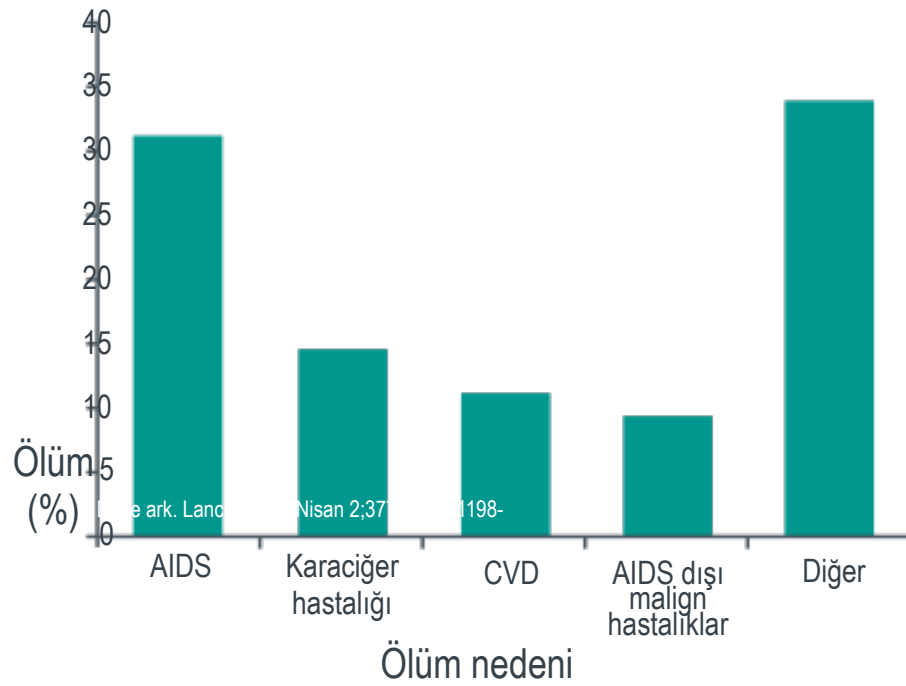


- Yaşlılık
- Cinsiyet (kadın)
- Hipogonadizm
- Ailede kalça kırığı hikayesi
- Düşük VKİ (≤ 19 kg/m²)
- D vitamini eksikliği
- Sigara kullanımı
- Fiziksel hareketsizlik
- Düşük etkili kırık hikayesi
- Aşırı alkol tüketimi (> 3 birim/gün)
- Steroid maruziyeti (> 3 ay boyunca en az 5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri)

Karaciğer Hastalığı

Karaciğer Hastalığı, PLWH'de İkinci En Yaygın Mortalite Nedenidir¹

PLWH'de Ölüm Nedenleri¹

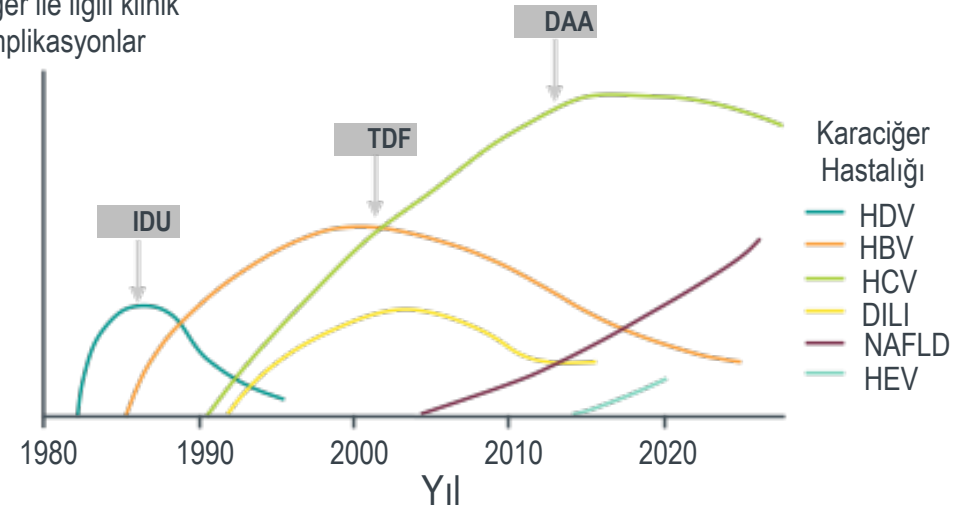


- Hepatit virüsü koenfeksiyonları, PLWH'de karaciğer hastalığının en önemli nedenini temsil eder¹

- Diğer bazı durumlar da PLWH'de karaciğer yaralanmasına neden olabilir¹

PLWH'de Karaciğer Hastalığı Etiyolojilerinde Zaman Eğilimleri²

Karaciğer ile ilgili klinik komplikasyonlar



Şekiller Joshi D ve ark.1 ve Soriano V ve ark.'nın2 izniyle uyarlanmıştır.

1. Joshi D, ve ark. *Lancet* 2011;377:1198-209; 2. Soriano V, ve ark. *AIDS Rev* 2013;15:25-31.

PLWH'de İlaçla İlgili Karaciğer Yaralanması Mekanizmaları

- NNRTI'ler ve PI'ler
- Genellikle başladıktan 2-12 ay sonra
- Meydana gelme ajana göre değişebilir
- İntrinsik hasar için doza bağımlılık



- Kronik HBV
- ART başlangıcından sonraki ilk ay içinde oluşur
- Düşük CD4 sayımı ve ardından büyük artış varsa daha yaygındır



- NVP > ABC > fosAPV
- Erken, genellikle 8 hafta içinde ortaya çıkar
- Genellikle döküntü ile ilişkilidir (HLA bağlantılı)

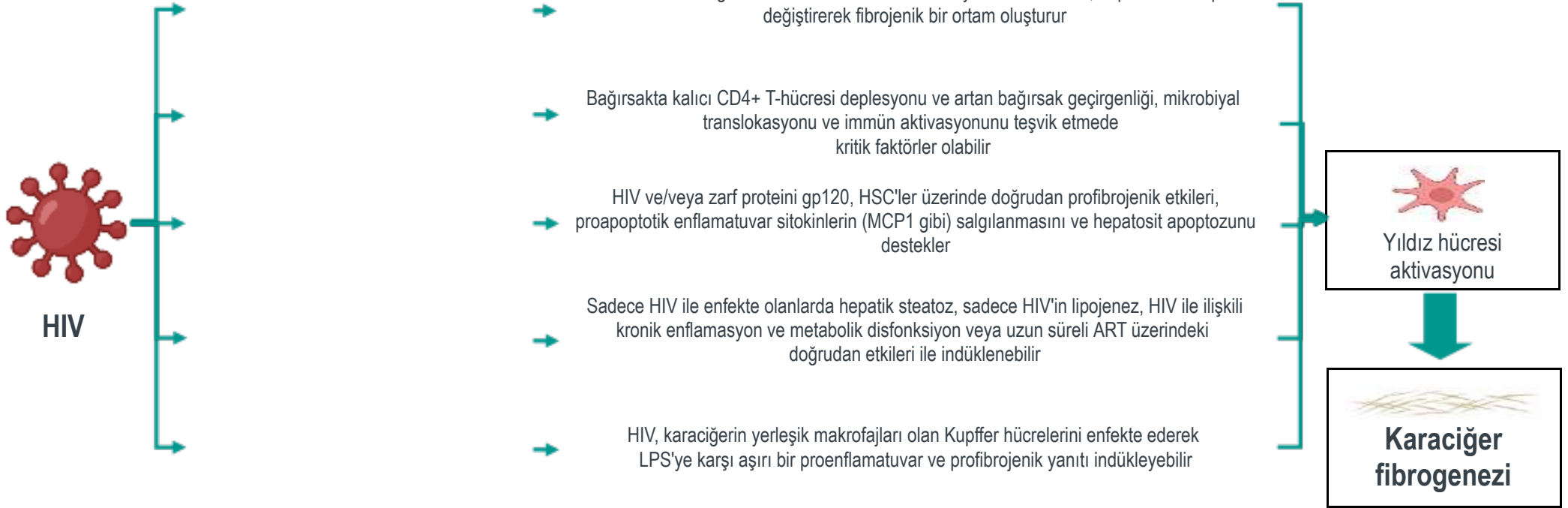


- NRTI'ler (ddl > d4T > AZT > ABC = TDF = FTC/3TC)
- Uzun süreli maruziyetten sonra ortaya çıkma eğilimindedir

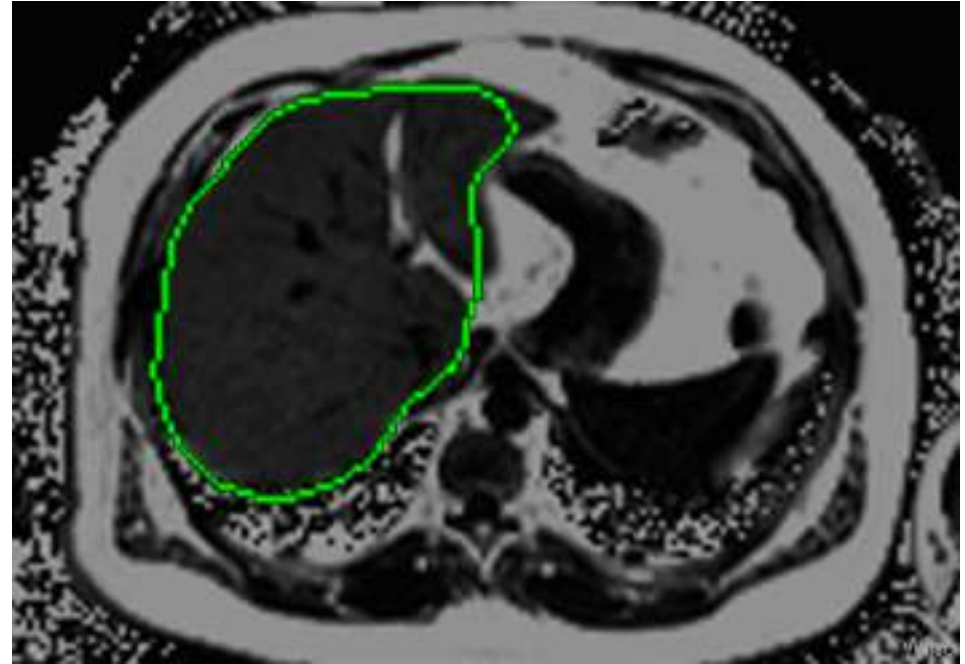


PLWH'de HIV Monoenfeksiyonunun Karaciğer Hastalıkları Üzerindeki Doğrudan Etkisi

HIV Enfeksiyonunda, Birden Fazla Yol, Hepatik Enflamasyonu ve Fibrozisi Teşvik Ederek Aktive Hepatik Yıldız Hücrelerinde Birleşir



Yađlı Karaciğer



Karaciđerde orta derecede yağlanması olan hastanın US görüntüsünde parankim ekojenitesinde diffüz artış, yağ ölçümüne yönelik alınmış MRG-PDFF görüntüsünde ise karaciğer yağlanmasına bağlı karaciğer parankim intensitesinde artış izlenmekte. Karaciđerden MRG-PDFF ile yapılan ölçümde %20 yağlanma saptanmış (orta derecede yağlanma ile uyumlu MRG'ye göre, zaten karın içi ve cilt altı yağ da artmış görünüyor beyaz beyaz 😊)

Yađlı Karaciğer – Hacettepe Deneyim

- 39 Yaş, %82 erkek
- %18 NAFLD (MRI-PDFF)
- AST (29.3 ± 9.8 vs 22.5 ± 7 , $p=0.032$)
- ALT (38.5 ± 20.3 vs 20.9 ± 11.3 , $p=0.015$)
- GGT (49.5 ± 41.8 vs 25.9 ± 16.9 , $p=0.04$)

EACS Kılavuzları: Karaciğer Yaralanması Riskini Azaltma

- Yüksek karaciğer enzimlerinin potansiyel nedenini belirleyin
- Viral hepatiti hariç tutun
- NAFLD riski olan veya NAFLD olan bireylerde lipid nötr rejimlerin kullanımını değerlendirin
- Ultrason, NAFLD'nin görüntülenmesi için tercih edilen birinci basamak tanı prosedürüdür
- NAFLD tanısı, hem ikincil nedenlerin hem de erkekler için ≥ 30 g ve kadınlar için ≥ 20 g günlük alkol tüketiminin hariç tutulmasını gerektirir
- Farmakoterapi, özellikle belirgin fibrozu $\geq F2$ olanlar ve daha az şiddetli hastalığı olan ancak daha hızlı hastalık progresyonu riski yüksek olan bireyler (yani diyabetli, metabolik sendromlu, sürekli artan ALT, yüksek nekroenflamasyonlu) olmak üzere NASH'li bireyler için ayrılmalıdır
- Sirozlu hastalar için: diğer komplikasyonlar tedavi edildikten sonra asiti tedavi edin; NSAID'lerden kaçınin

Nöropsikiyatrik Bozukluklar

PLWH'de Nöropsikiyatrik Bozukluklar Yaygındır1-3



Tahmini %15–55 PLWH nörobilişsel bir bozuklukla teşhis edilir¹

HIV tanısının neden olduğu depresyon ve anksiyete²

Virüsün HAND ile sonuçlanan nörotoksik etkileri²

Nöropsikiyatrik Bozukluklar



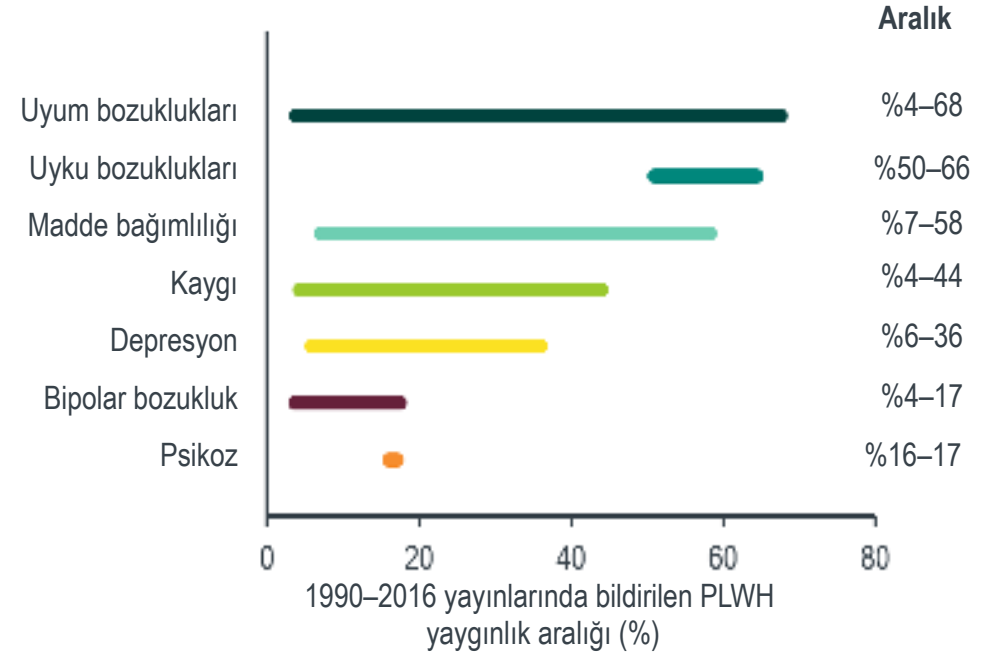
HIV

Ciddi bir akıl hastalığı teşhisi konan hastaların tahmini %1–23'ü PLWH'dir²

Ciddi akıl hastalığı olan bireylerin HIV enfeksiyonuyla ilişkili davranışlarda bulunma olasılığı daha yüksektir, örneğin:²

Madde kullanımı
(enjeksiyon yolu dahil)
Riskli cinsel davranış
Cinsel mağduriyet
Fuhuş

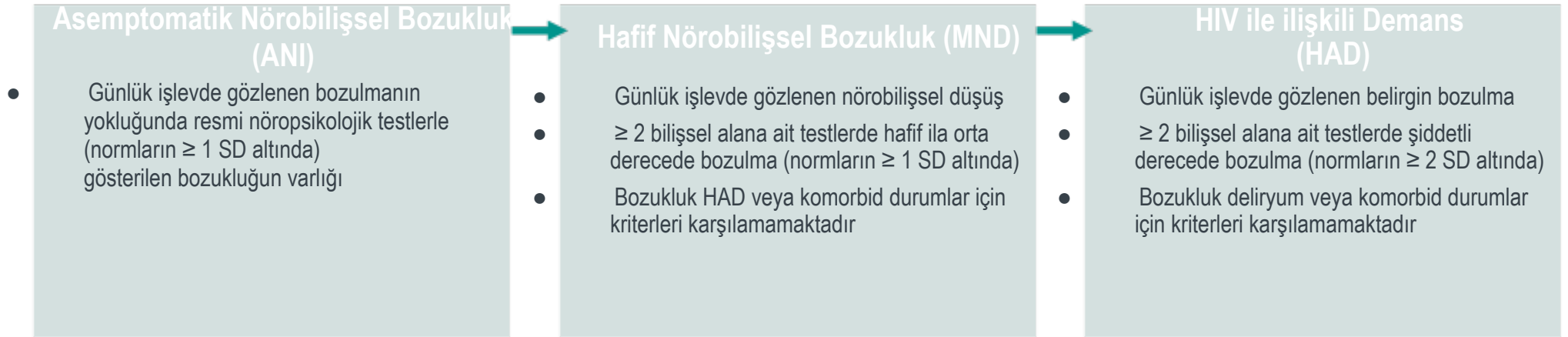
Nöropsikiyatrik Bozukluk PLWH'de Yaygındır^{3, 4}



1. Saylor D, ve ark. *Nat Rev Neurol* 2016;12:234–48; 2. Blank MB, ve ark. *Curr HIV/AIDS Rep* 2013;10:371–9; 3. Knights MJ, ve ark. *B J Psych Advances* 2017; 23:265–77; 4. Wu J, ve ark. *Sleep Medicine* 2015; 16: 901-907

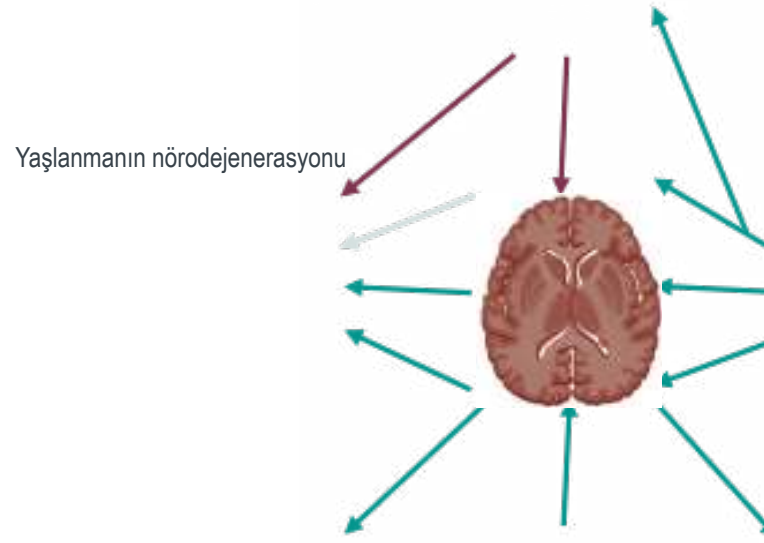
HAND Açıkça HIV Dışında Bir Nedene Bağlanamayan Bilişsel Bozuklukları İfade Eder1

HIV ile İlişkili Nörobilişsel Komplikasyonların Sınıflandırılması, HAND İçeren 3 Durumu Kabul Eder



HIV ile İlişkili Nörobilişsel Bozuklukların Etiyolojisi Çok Faktörlüdür

- PLWH'de bilişsel bozuklukların altında yatan tek bir kesin patojenik mekanizma önerilmemektedir
- Dikkate alınan birkaç mekanizma: çok faktörlü olması muhtemel birçok bireyde altta yatan patojenez
- Bilişsel işleve veya tarihsel olarak aktif veya devam eden travma olarak kabul edilen mekanizmalar



Zayıf bilişsel performansla katkıda bulunan devam eden faktörler

Bilişsel rezervin azalmasına katkıda bulunan HIV'in eski etkileri

Bilişsel rezervin azalmasına katkıda bulunan diğer faktörler

Şekil Winston A ve ark.'nın izniyle uyarlanmıştır.
Winston A, ve ark. *Lancet HIV* 2020;7:e504–13.

PLWH'de Bilişsel Bozukluğun Görünümü ART ile Önemli Bir Şekilde Değişmiştir

- PLWH'de **HAD prevalansı** (ciddi ölçüde nörobilişsel bozukluk):
 - ART Öncesi: %10–20^{1,2}
 - ART dönemi: %2–5^{1,2}
- HAND, ART hastalarında çoğunlukla progresif değildir³
- ART öncesi ve ART dönemine benzer **daha hafif nörobilişsel bozulma biçimlerinin prevalansı**^{1,2}

ART Dönemi: PLWH'de Nörobilişsel Bozukluğun Prevalansı*²



*HAND'ı sınıflandırmak için 2007 Frascati kriterlerini kullanan 64 çalışmadan elde edilen verilerin meta analizi

.1.Heaton RK ve ark. *Neurology* 2010;75:2087–96; 2. Wang Y, ve ark. *Neurol* 2020;95:e2610–21; 3. Clifford DB. ve ark. *Curr Opin Infect Dis.* 2017 Feb;30(1):117-122; 4. Yoshimura K, ve ark. *J Infect Chemother* 2017;23:12–16..

PLWH'de Zihin Sağlığı İçin Öneriler

DHHS Kılavuzları¹

- **Ruh sağlığı, ART başlangıcından önce başlangıç değerlendirmesinin bir parçası olarak düşünülmelidir**
- PLWH genellikle hastalığı hasta merkezli, çok disiplinli bir yaklaşımla en iyi şekilde ele alan birçok sosyal, **psikiyatrik** ve tıbbi sorunun üstesinden gelmek zorundadır
- **HAND'ı tanımak ve yönetmek, azalmış ART uyumu ve daha kötü genel sağlık sonuçları ile ilişkisi nedeniyle önemlidir**
- Bakımda yetersiz kalma, daha yüksek ölüm riski ile ilişkilidir ve madde kullanıcıları veya ciddi ruh sağlığı problemleri olan kişilerde daha yaygındır
- **Yaşlı PLWH'de ruh sağlığı bozuklukları büyüyen bir endişe kaynağıdır**; depresyon taraması ve depresyonun yönetimi, bu hastalar için bakımın kritik bileşenleridir

EACS Kılavuzları²

- **Bu popülasyondaki yüksek prevalans nedeniyle tüm PLWH için her 1-2 yılda bir depresyon taraması önerilir**
- Özellikle depresyon riski yüksek olanlar şunları içerir:
 - Ailede pozitif depresyon hikayesi olanlar
 - Kişisel geçmişinde depresif epizod olanlar
 - Yaşlılık
 - Ergenlik
 - Uyuşturucu bağımlılığı hikayesi olan kişiler
 - Psikiyatrik, nörolojik veya şiddetli somatik komorbidite
 - EFV kullanımı
 - Nörotropik ve eğlence amaçlı ilaçların kullanımı
- PLWH veya yakınları, bariz kafa karıştırıcı koşullar olmaksızın bilişsel sorunlardan şikayet ediyorsa/bakıcısı belirtiyorsa, **nörobilişsel bozulmanın değerlendirilmesi** yapılmalıdır

Mind Exchange Çalışma Grubu önerileri³

Tüm PLWH, nörobilişsel fonksiyon açısından değerlendirilmelidir

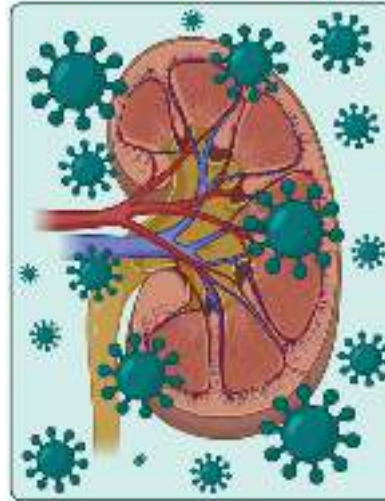
Nörobilişsel fonksiyon erken (tanıdan sonraki 6 ay içinde veya klinik olarak uygun olan en kısa sürede) ve mümkünse antiretroviral tedaviye başlamadan önce değerlendirilmelidir

¹ve adolesanlarda antiretroviral ajanların kullanımına yönelik kılavuzlar. Ara 2019. Adres: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>
²erinin tedavisi için Avrupa AIDS Klinik Birliği kılavuzları. V 10.1 Ekim 2020. Adres: [https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-infect Dis 2013;56:1004-17](https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-infect-dis-2013;56:1004-17).

Böbrek Hastalığı

HIV Enfeksiyonu ve/veya Tedavisi Böbreğin Farklı Bileşenlerini Etkileyerek Çeşitli Klinik Sendromlara Neden Olabilir¹

- ATV ve IDV en yaygın olarak interstisyel nefrit ve nefrolitiaz ile bağlantılıdır; diğer PI'ler vaka raporlarında ima edilmiştir⁴
- TDF genel olarak güvenlidir ve iyi tolere edilmektedir ancak artırıldığında kümülatif nefrotoksosite için önemli bir potansiyele sahiptir. Büyük gözlemsel çalışmalarda, TDF aynı zamanda azalmış eGFR veya kreatinin klirensi ile ve ayrıca hızlı eGFR düşüşü ve proteinüri ile ilişkilendirilmiştir.⁴
- Kristalüriye neden olan idrarda PI'lerin zayıf çözünürlüğü böbrek iltihabı/taş oluşumuna katkıda bulunabilir¹
- Dolaylı yaralanma mekanizmaları arasında ilaç dozlama hataları, ilaç-ilaç etkileşimleri, ART ile indüklenen rabdomiyoliz, laktik asidoz ve metabolik komplikasyonlar yer alır²



1. Wyatt C. *Top Antivir Med* 2017;25:13–6; 2. Alfano G, ve ark. *J Clin Med* 2019;8:1254; 3. Naicker S, ve ark. *Clin Nephrol* 2020;93(Suppl 1):S87–S93; 4. Swanepoel CR, ve ark. *Kidney Int* 2018;93:545–59

KDIGO Kılavuzları: PLWH'de Böbrek Hastalığı Taraması ve İzlemesi için Öneriler

CKD taraması

CKD izleme



Nefroloji sevki



Düşük CKD riski

Takip sırasında yıllık (klinik olarak stabil ve virolojik olarak baskılanmışsa)**
ART modifikasyonundan önce ve 1 ay sonra

Yüksek CKD riski

Takip sırasında yılda iki kez (klinik olarak stabil ve virolojik olarak baskılanmışsa)**
ART modifikasyonundan önce ve 1 ay sonra

TDF + RTV veya COBI'de

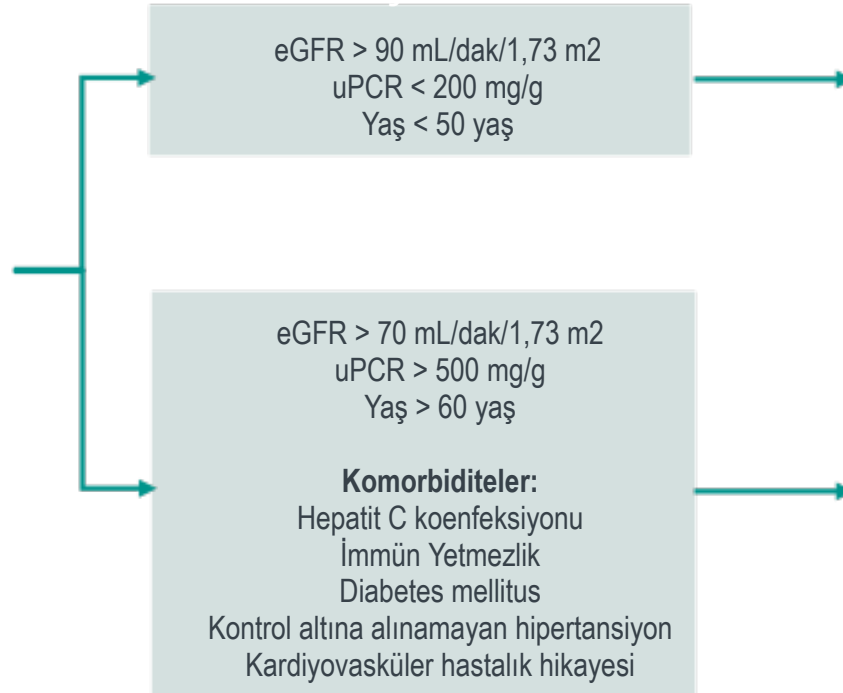
- Takip sırasında yılda iki kez (klinik olarak stabilse; eGFR düşüşü veya belirgin hipofosfatemisi varsa daha sık)
- Serum fosforu
- İdrar tahlili
- Proksimal tübülopati geliştirdiğinden şüphelenilenlerde fraksiyonel fosfat ve idrarda düşük moleküler ağırlıklı protein atılımı

Belirlenen CKD

İzleme için KDIGO kılavuzlarını izleyin

*Kötüleşen veya yeni başlayan proteinüri veya hematüriyi saptamak için tüm HIV pozitif bireylerde idrar tahlili yapılmalıdır. Mümkün olduğunda, proteinüri ölçümü (spot idrar albümin-kreatinin oranı) da yapılmalıdır. **Klinik olarak stabil olmayan, bağışıklığı ciddi baskılanmış veya viremik kişilerde daha sık izleme önerilir. Swanepoel CR, ve ark. *Kidney Int* 2018;93:545–59.

KDIGO Kılavuzları: ART'e Başlarken Öneriler



*Uygun alternatifler varsa.
Swanepoel CR, ve ark. *Kidney Int* 2018;93:545–59.

Kardiyometabolik Bozukluklar

PLWH, Metabolik Bozukluklar ve CVD için Yüksek Risk Altındadır

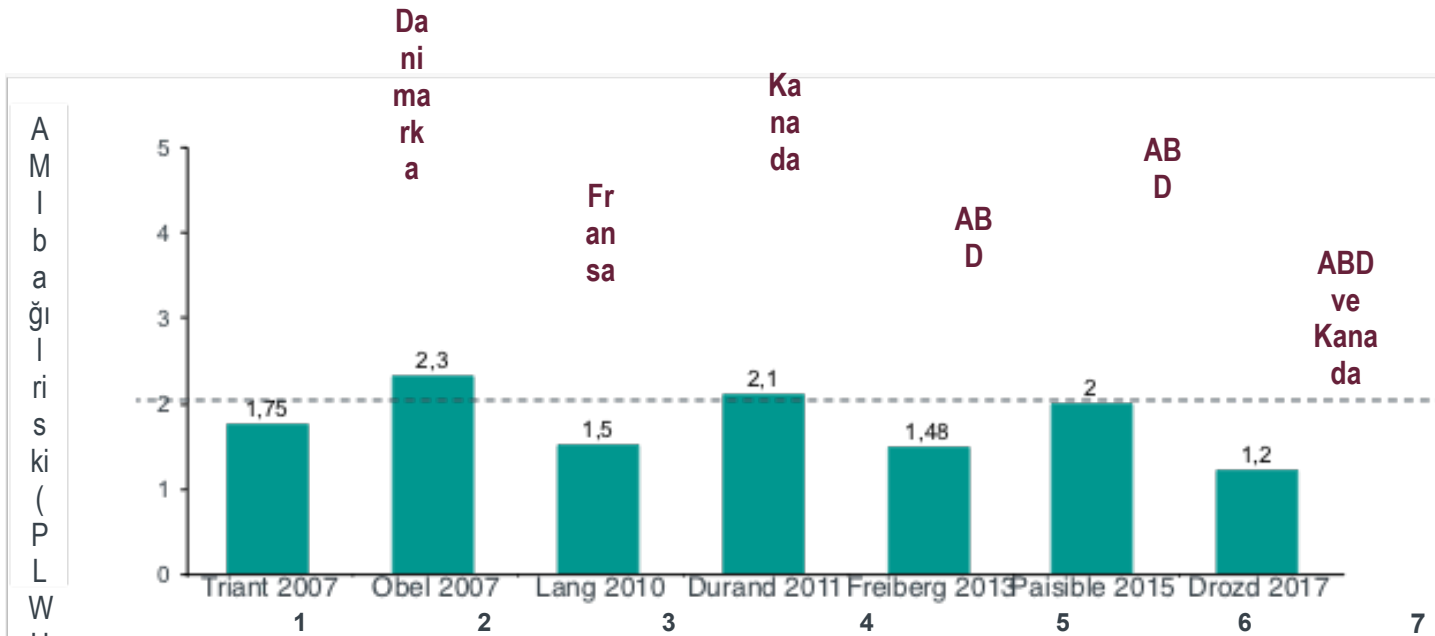
- PLWH'de metabolik sendrom prevalansı %48 kadar yüksektir¹
- Enfekte olmayan bireylere kıyasla PLWH için CVD manifestasyonlarının bağıl riski 1,5 ila 2 kat daha fazladır²

- **Gözlemsel çalışmalar:** PLWH'nin %48'e kadarı metabolik sendroma sahiptir¹
- **D:A:D çalışması:** PLWH'de metabolik bozuklukların prevalansı 2000'de %19'dan 2007'de %42'ye yükselmiştir³
- ART, özellikle darunavir, metabolik sendrom ile ilişkilidir (OR 3,32, %95 CI 1,54–7,15)⁴
- Daha yüksek abdominal obezite riski ve yüksek LDL-C ve trigliseridler ile ilişkili HIV enfeksiyonu⁵
- ART maruziyeti dislipidemi gelişme riskini %18 artırır (HR 1,18, %95 CI 1,07–1,30)⁶
- HIV, birden fazla profesyonel kılavuz yazma komitesi tarafından ASCVD için risk artırıcı olarak tanımlansa da⁷ PLWH'de kolesterol düşürücü tedavilerin kullanımı < %25 olarak kalmıştır⁸
- **ACTG çalışması:** TDF, virolojik olarak baskılanmış hastalarda LDL-C ve TC'yi düşürür⁹
- Geleneksel risk faktörlerini hesaba kattıktan sonra PLWH'de CVD riski %40-75 artmıştır¹⁰
- Enfekte olmayan bireylere kıyasla PLWH'de CVD mortalitesi ≥ 2 kat daha yüksektir¹¹
- PLWH arasında MI bağıl riskindeki artış, HIV olmayan kişilerle karşılaştırıldığında %20 ila %100 arasında değişmektedir¹²
- Daha düşük mortalite ile ilişkili HIV enfeksiyonunda lipid düşürücü tedavinin daha tutarlı kullanımı¹³

1. Masenga SK, ve ark. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22:78; 2. Feinstein MJ, ve ark. *Circulation* 2019;140:e98–e124; 3. Worm SW, ve ark. *AIDS* 2010;24:427–35; 4. Lombo B, ve ark. *Conn Med* 2015;79:277–81; 5. Gelpi M, ve ark. *Clin Inf Dis* 2018;ciy146; 6. Husain N, ve ark. *HIV/AIDS (Auckl)* 2015;7:1–10; 7. Wang SC, ve ark. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020; doi: 10.1007/s10557-020-07085-8; 8. Rosenson RS. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e010345; 9. Tungsiripat M, ve ark. *AIDS* 2010;24:1781–4; 10. Thompson-Paul AM, ve ark. *Clin Inf Dis* 2016;63:1508–16; 11. Feinstein MJ, ve ark. *Am J Cardiol* 2016;117:214–20; 12. So-Armah K, ve ark. *Lancet HIV.* 2020 Apr;7(4):e279–e293; 13. Drechsler H, ve ark. *BMC Infect Dis* 2021; 21:150.

Global olarak CVD, PLWH için Önde Gelen Bir Endişedir

Dünyanın Farklı Bölgelerinde Yapılan Çalışmalarda PLWH ve Kontroller Arasında AMI'nin Bağlı Riskinde Tutarlı Artış1-8



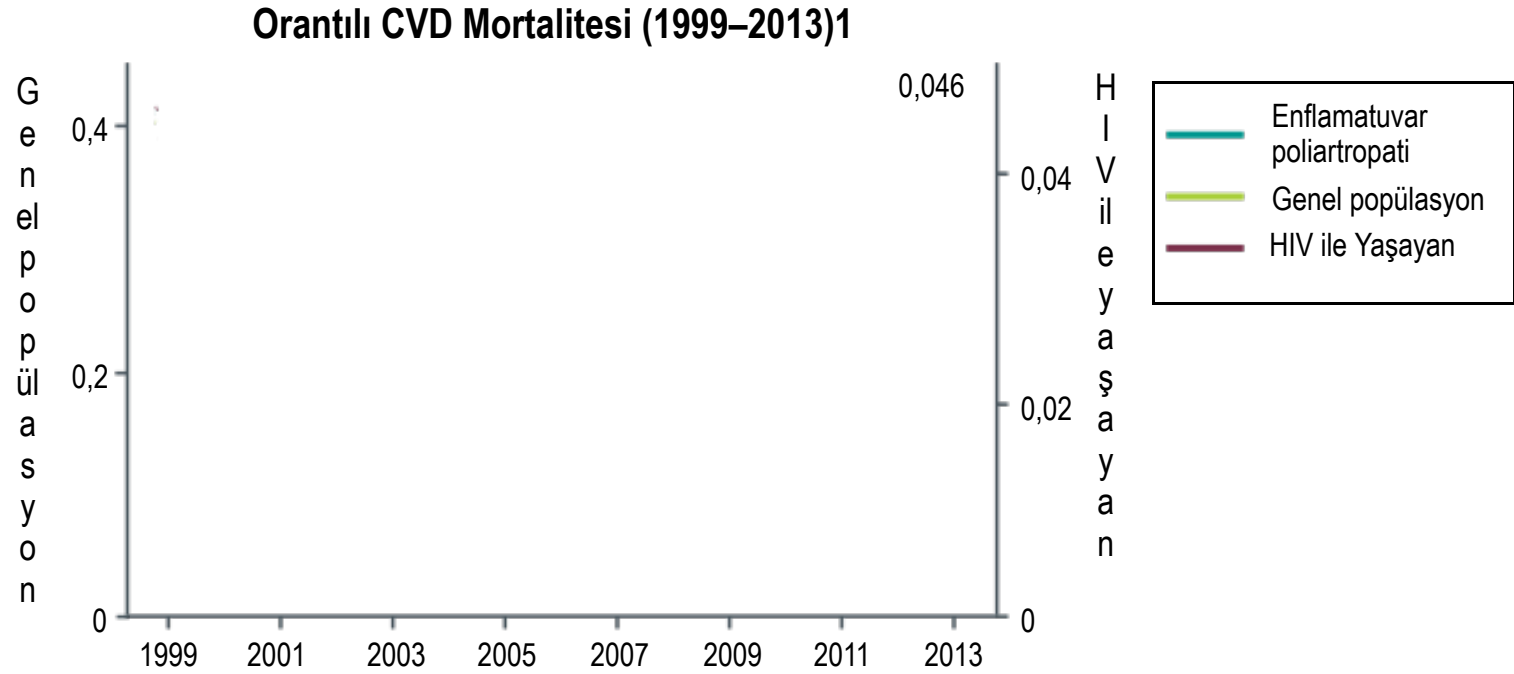
*Tip 1 miyokard enfarktüsü olayları.

1. Triant VA, ve ark. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506-12; 2. Obel N, ve ark. *Clin Infect Dis* 2007;44:1625-31; 3. Lang S, ve ark. *AIDS* 2010;24:1226-30; 4. Durand M, ve ark. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;57:245-53;

5. Freiberg MS, ve ark. *JAMA Intern Med.* 2013;173:614-22; 6. Paisible AL, ve ark. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;68:209-16; 7. Drozd DR, ve ark. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75:568-76.

ABD'de HIV ile İlişkili CVD Mortalitesi PLWH'nin Daha Uzun Yaşam Beklentileriyle Artmıştır (1999–2013)¹

- Buna karşın, genel popülasyonda CVD ile ilişkili mortalite, bu aynı dönemde önemli ölçüde azalmıştır^{1,2*}



*Yıllarca süren düşüşe rağmen, ırk, etnik köken ve cinsiyete göre CVD mortalite oranlarındaki önemli farklılıklar devam etmektedir.

Şekil Feinstein MJ, ve ark.'nın izniyle uyarlanmıştır.¹

1. Feinstein MJ, ve ark. *Am J Cardiol* 2016;117:214–20; 2. Mensah GA, ve ark. *Circ Res* 2017;120:366–80.

İki kohort çalışmasında, PLWH'de Kardiyovasküler Hastalık, Kalp Yetmezliği ve Miyokard Enfarktüsü Riski Vardı

HIV ile yaşayan olan ABD Emeklilerinden (VACS-VC) ve genel ABD yetişkin popülasyonundan (NA-ACCORD) oluşan geniş gözlemsel kohortlar şunları göstermiştir:

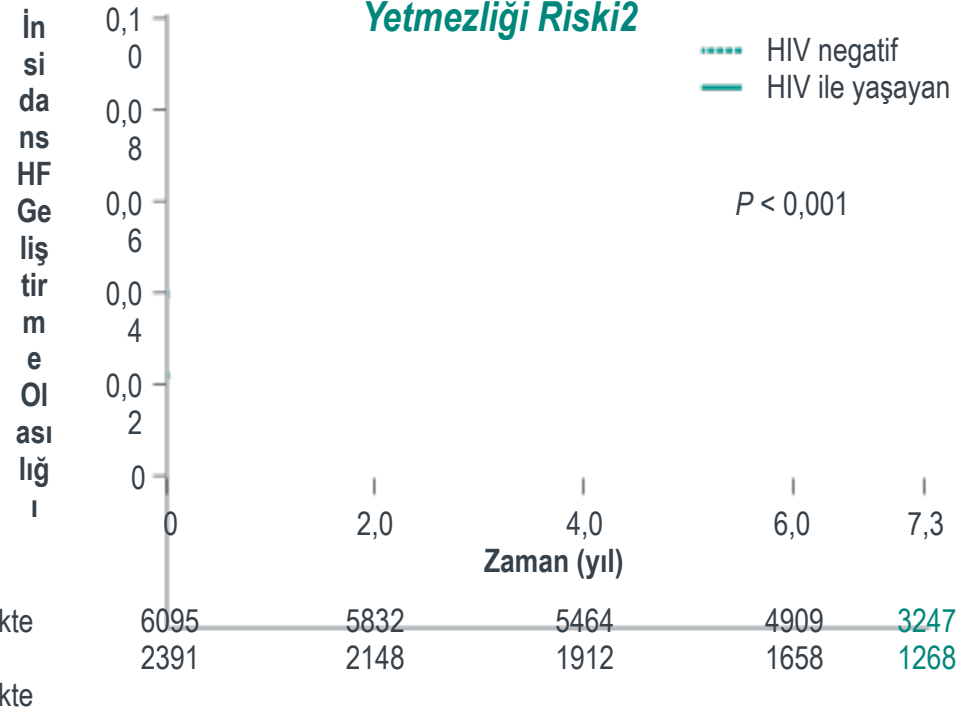
- **VACS-VC:** HIV ile yaşayan kadınlar (n=710) HIV negatif kadınlara (n=1477) kıyasla 2,8 kat daha yüksek CVD riskine sahipti (HR, 2,8; %95 CI, 1,7, 4,6)¹
- **VACS-VC:** PLWH 1,8 kat daha yüksek kalp yetmezliği riskine sahipti (HR, 1,8; %95 CI, 1,39, 2,36) (gösterildiği gibi)²
- **NA-ACCORD:** PLWH (n=29.169) genel popülasyona (n=14.308) kıyasla 1,2 kat yüksek MI riskine sahipti (aIRR 1,21; %95 CI, 1,02, 1,45)³

*Daha geniş olan CVD, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsünü kapsar.

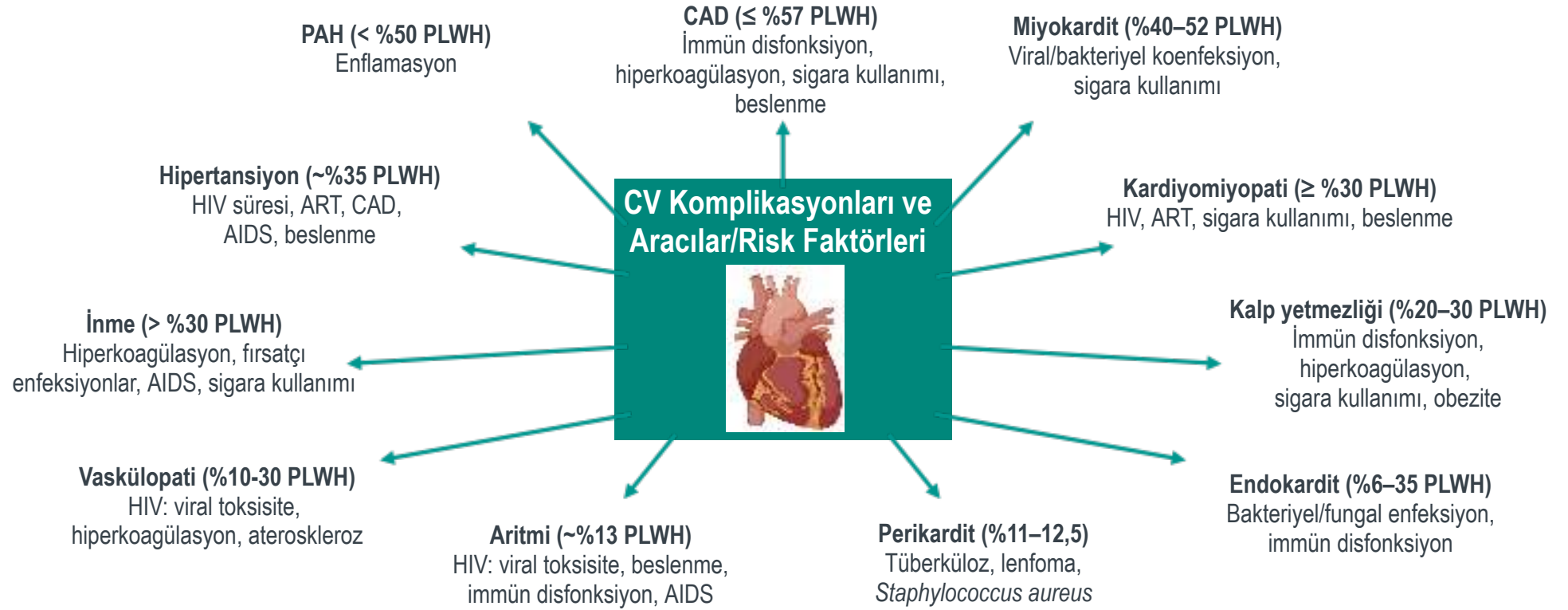
aIRR, ayarlanmış insidans oranı; CHD, koroner kalp hastalığı; CVD, kardiyovasküler hastalık; HR, tehlike oranı; MI, miyokard enfarktüsü; VACS-VC: Yaşlanan Emekliler Kohort Çalışması-Sanal Kohort, NA-ACCORD: Araştırma ve Tasarımda Kuzey Amerika AIDS Kohortu İşbirliği

1. Womack JA ve ark. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001035.
2. Butt AA ve ark. *Arch Intern Med.* 2011;171(8):737-43.
3. Drozd DR ve ark. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75(5):568-576.

Kalp Yetmezliği Olayından Önce CHD veya Alkol Kullanımı/Bağımlılığı Olmayan Emekliler Arasında Kalp Yetmezliği Riski²



PLWH'de Bir Dizi Kardiyovasküler Komplikasyon Ortaya Çıkabilir



HIV ile ilişkili kardiyovasküler hastalık mekanizmaları: HIV'in Doğrudan Etkileri, ART İle İlgili Advers Etkiler ve Geleneksel Risk Faktörleri Arasındaki Karmaşık Etkileşim



Her ARV, inflamatuvar Göstergeler Açısından Farklı

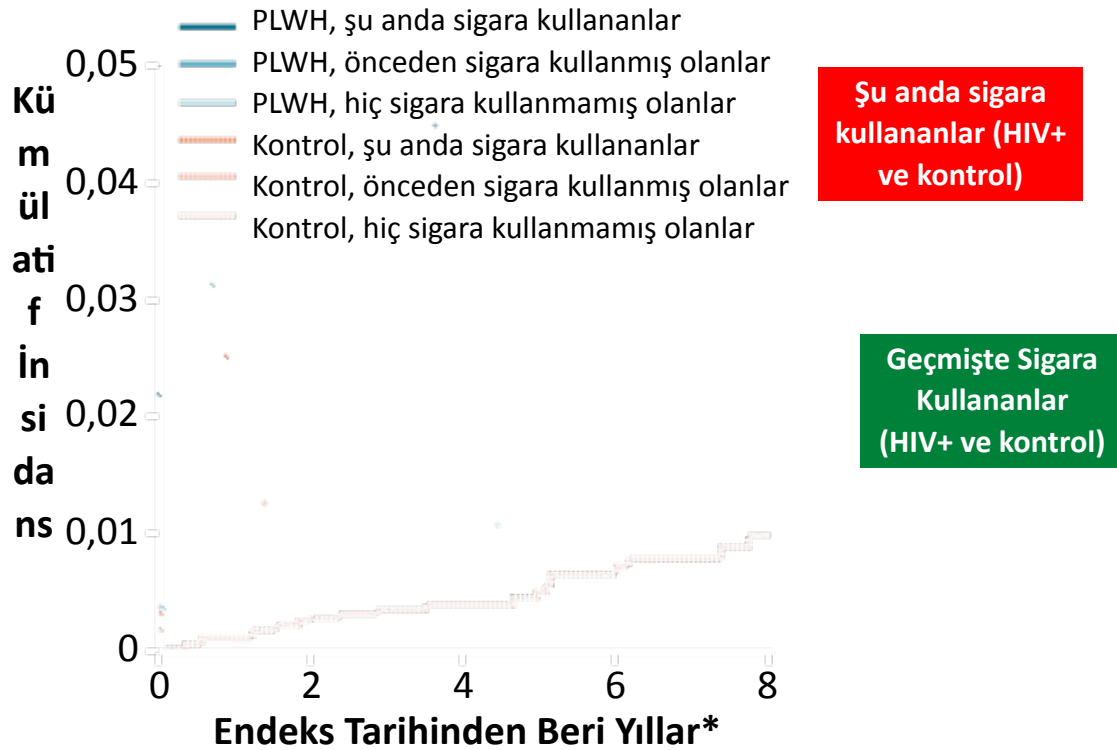
Marker	Backbone regimen		p	3 rd agent			p
	TDF+FTC	ABC+3TC		Integrase inhibitors	Protease inhibitor	NNRTI	
Δ CD4/CD8	+0.36 (-0.48, +2.64)	+0.34 (-0.32, +0.62)	0.828	+0.38 (-0.35, +2.64)	+0.28 (-0.36, 0.94)	+0.19 (-0.48, +0.93)	0.007
Δ SII	+5.16 (-1196.43, +801.33)	-20.24 (-175.15, +686.97)	0.322	-24.32 (-1196.43, +724.25)	+54.97 (-477.38, +801.33)	+55.47 (-258.66, +379.11)	0.033
Δ NLR	-0.08 (-3.58, +3.53)	-0.34 (-1.10, +0.47)	0.407	-0.26 (-3.58, 2.84)	+0.04 (-3.48, +3.53)	+0.12 (-1.72, +1.26)	0.033
Δ MPV	+0.10 (-3.30, +2.40)	+0.35 (-0.40, +1.20)	0.013	+0.20 (-1.80, +2.30)	-0.20 (-3.30, +2.40)	+0.15 (-1.30, +1.40)	0.005
Δ PCT	+0.02 (-0.18, +0.19)	+0.03 (-0.01, +0.09)	0.817	+0.02 (-0.18, +0.19)	+0.03 (-0.02, +0.11)	+0.03 (-0.08, +0.10)	0.041
Δ LDL/HDL	+0.04 (-5.78, 1.43)	+0.03 (-1.39, 1.09)	0.966	-0.10 (-5.78, +1.09)	+0.46 (-0.86, +1.38)	+0.32 (-0.62, +1.43)	0.039

HIV ile ilişkili kardiyovasküler hastalık mekanizmaları: HIV'in Doğrudan Etkileri, ART İle İlgili Advers Etkiler ve Geleneksel Risk Faktörleri Arasındaki Karmaşık Etkileşim



Danimarka HIV Kohort Çalışması: Sigara Kullanımının MI Riski Üzerindeki Etkisi

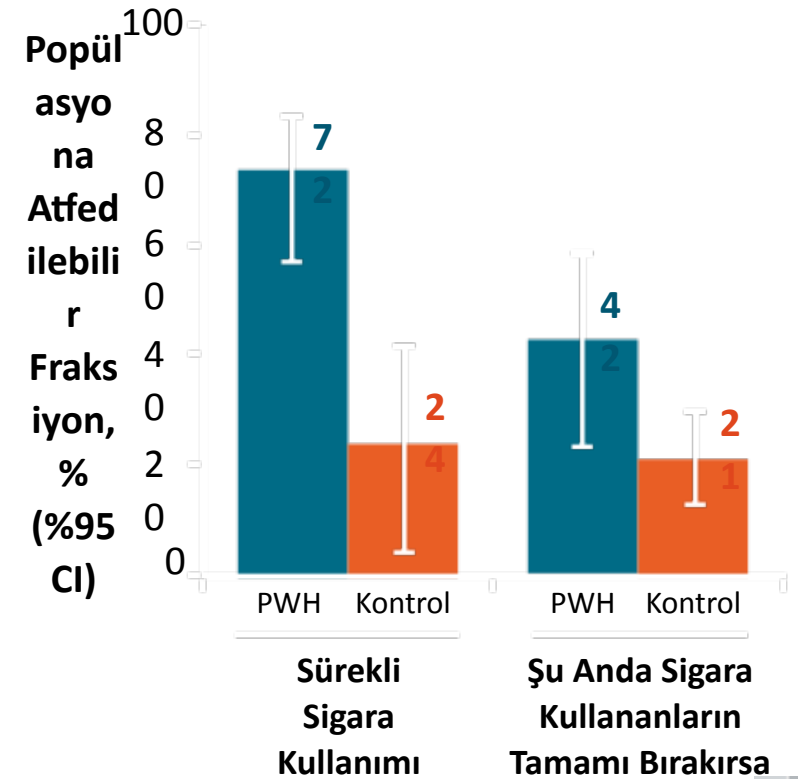
Sigara Kullanımına göre Tabakalandırılmış MI İnsidansı



*İlki: 1/1/1999, HIV tanı tarihi, ilk mevcut sigara kullanımı durumu verilerinin tarihi, 40 yaşına ulaşma tarihi veya göç tarihi.

Rasmussen. Clin Infect Dis. 2015;60:1415.

Sigara Kullanımıyla İlişkili MI'lar



Slaydın alındığı yer:
clinicaloptions.com



HIV ile İlgili CVD Riskinin Ele Alınması: Güncel Yaklaşımlar, Kılavuzlara Dayalı ART Değişirme ve Dislipidemi Yönetimini İçerir

- **Yüksek CVD riski varsa, geçiş yapmayı düşünün:**
ABC'den TDF'ye* veya TAF'a
r veya COBI takviyeli PI'ler veya EFV'den BIC,
DTG, RAL, DOR veya RPV bazlı rejimlere
- **Dislipidemi varsa, geçiş yapmayı düşünün:**
r- veya COBI takviyeli EFV bazlı rejimlerden
BIC, DTG, RAL, DOR veya RPV içerenlere
LPV/r'den ATV veya ATV/r'ye geçişte de TG ve
LDL'de düzelmeler görülmüştür

Geçiş için EACS kılavuzları²

- **10 yıllık CVD riski \geq %10 ise ART modifikasyonunu değerlendirin**
- Seçenekler: NNRTI, INSTI veya daha az metabolik bozukluğa ve/veya daha düşük CVD risklerine neden olduğu bilinen başka bir PI/r ile değiştirin; ZDV veya ABC'yi TDF ile değiştirmeyi düşünün veya NRTI koruyucu rejim kullanın

Tedavi Geçişi



HIV'de dislipidemiyönetimi

- **HIV, risk artırıcı bir faktör olarak kabul edilmiş ve 10 yıllık ASCVD riski \geq %7,5 olanlar için orta veya yüksek yoğunluklu statin tedavisi ihtiyacını desteklemiştir**
- ASCVD risk faktörlerinin değerlendirilmesi, statin tedavisinin yararına ve ART'ye başlamadan önce ve 4-12 hafta sonra lipid düşürücü ilaç tedavisini izlemek veya ayarlamak için bir kılavuz olarak faydalı olabilir

EACS kılavuzları²

- **Aşağıdaki durumlar için statin tedavisini önerin:**
Belirlenen CVD veya tip 2 diyabet
10 yıllık CVD riski \geq %10

*TDF, TAF'tan daha düşük lipid seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir

1. Yetişkinler ve Adolesanlar için Antiretroviral Kılavuzlar Paneli. HIV ile yaşayan yetişkinler ve adolesanlarda antiretroviral ajanların kullanımına yönelik kılavuzlar. Ara 2019. Adres: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines> (erişim tarihi: 18 Mayıs 2021); 2. HIV ile yaşayan kişilerin tedavisi için Avrupa AIDS Klinik Birliği kılavuzları. V 10.1 Ekim 2020 (Adres: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>, erişim tarihi: 18 May 2021); 3. Grundy SM, ve ark. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285–350..

Kilo Artışı



PLWH'de Vücut Ağırlığıyla İlişkili Geçmiş Zorluklar

ART Öncesi Dönem₂



1980-90'ların
ortası

ART öncesi dönemde hastaların >%30'unda görülen >%10 istemsiz kilo kaybı sıklıkla hastalık progresyonunun hızlandığının sinyalini vermiştir¹.

1. O'Halloran JA ve ark., Sunumun yapıldığı etkinlik: Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı; 4-7 Mart 2019; Seattle, Washington.

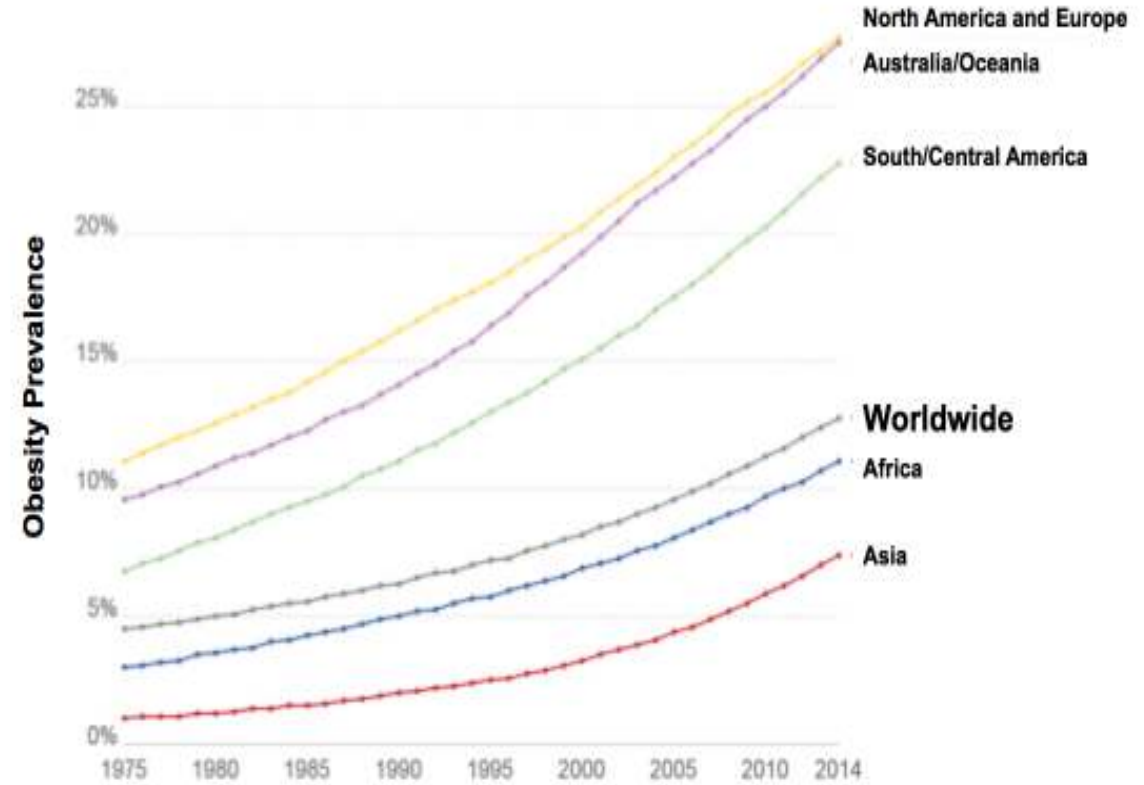
2. <https://aidsinfo.nih.gov/new/362/hiv-wasting-syndrome>. Erişim tarihi: 15 Nisan 2019

Obezite: Genel Popülasyon



Obezite Prevalansı Dünya Çapında Artıyor

*Amerika Birleşik Devletleri'nde,
popülasyonun ~%40'ı aşırı kilolu ve ~%30'u
da obezdir.*



PLWH'de Vücut Ağırlığıyla İlişkili Mevcut Zorluklar



**2000'lerin
ortalarından
günümüze**

PLWH'de Vücut Ağırlığıyla İlişkili Mevcut Zorluklar

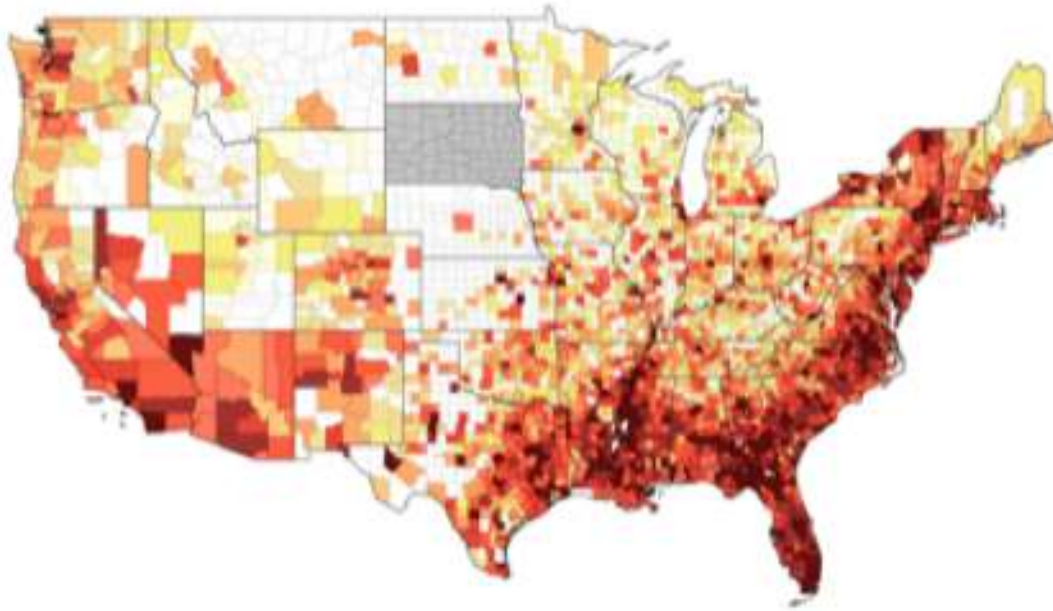


Herrin ve ark., Enfekte olmayan bireylere kıyasla antiretroviral tedaviyi başlatan HIV ile enfekte emekliler arasında kilo artışı ve diyabet. JAIDS, (2016) 73:228-36. 1; Achhra ve ark. Antiretroviral tedavi başlangıcından sonra kısa süreli kilo artışı ve ardından kardiyovasküler hastalık ve diyabet riski: D:A:D çalışması. HIV Med (2016); 17:225-68 2.; Yuh ve ark., Antiretroviral Tedavi ve Mortalite Sonrası Vücut Ağırlığı Değişimi. Clin Infect Dis (2015); 60:1852-1859; Scherzer ve ark., Azalmış uzuv kası ve artan merkezi yağlanma, HIV enfeksiyonunda 5 yıllık tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilidir. AIDS (2011); 25; 25:1405-14.4

ABD'de Örtüşen Salgınlar: HIV ve Obezite

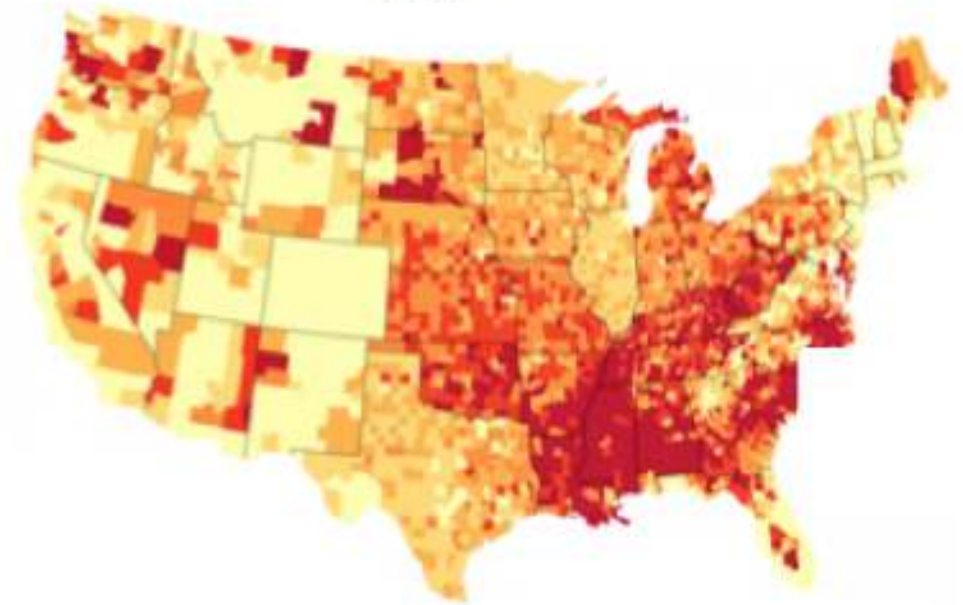


HIV prevalence



0-50 51-60 61-80 81-90 91-120 121-150 151-180 181-200 201-300 301+

Obesity prevalence

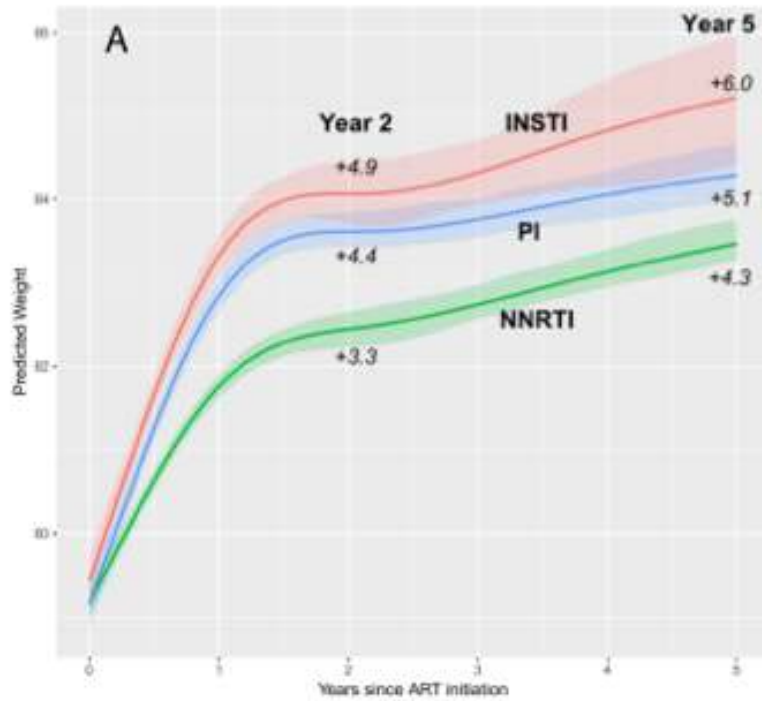


11.5% to 26.2% 29.1% to 30.1%
26.3% to 27.7% 30.2% to 31.8%
27.8% to 29.0% 31.9% to 43.9%

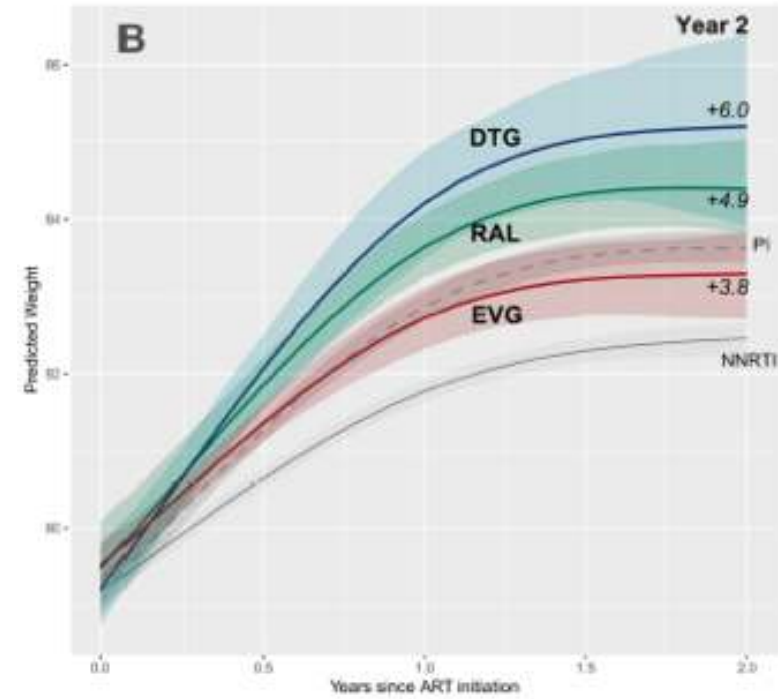


NA-ACCORD: İntegraz inhibitörlerine Başlayan Tedavi Almamış Kişilerde Daha Fazla Kilo Alma

Tahmini Vücut Ağırlığı Değişiklikleri
5 Yıldan Fazla. ART sınıfına



Tahmini Vücut Ağırlığı Değişiklikleri
2 Yıldan Fazla. InSTI've



DHHS HIV Kılavuzları: Yeni Kilo Alma Nedir?

- **Kilo alma ile INSTI'lerin ve tenofovir alafenamidin (TAF) kullanımı arasındaki olası ilişkiye** ilişkin mevcut veriler, INSTI'ler ve nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri ile ilgili bölümlerde gözden geçirilmiştir.

Son revizyondan bu yana yapılan değişikliklerin özeti:

- **INSTI > (NNRTI ve bPI); DOR > EFV**
- **Özellikle INSTI ile TDF'den TAF'a geçiş** (orantısız olarak kadınları, Siyahları ve Hispanikleri etkiler)
- Göstergeler ve mekanizmalar belirsizdir
- Bekleyen sorular arasında **Bölgesel farklılıklar, kardiyo-metabolik risk** ve sorun yaratan ajanın kesilmesiyle **geri döndürülebilir** olup olmadığı yer almaktadır



DHHS Güncellemesinde Kilo Alma İfadesi



- Bazı INSTI'ler ve TAF dahil olmak üzere belirli ARV ilaçları ile ve özellikle belirli hasta gruplarında (kadınlar, Siyahiler, Hispanikler) **kilo alımında artış gösteren çalışmalardan** elde edilen veriler özetlenmiştir.
 - Bu bulguların klinik önemi **hala bilinmemektedir**
- Daha önce ART tedavisi almayan bireylerde **TAF**'ın başlatılması, TDF ve ABC'nin başlatılmasından **daha fazla kilo artışı** ile ilişkilendirilmiştir
- Başlangıçta, **TDF rejimlerinden TAF içeren rejimlere geçiş yapan** bir hasta kohortunda **önemli kilo artışı** rapor edilmiştir.
 - En belirgin kilo artışı Siyahi kadınlarda olmuştur (**96 haftada 10 kg**)
 - Bu yoğun bir araştırma alanıdır, terapi değişikliğinin kilo artışının tersine çevrilmesiyle sonuçlanıp sonuçlanmadığı belirsizdir.



DHHS Güncellemesi: INSTI kilo artışıyla ilişkili

DTG: Advers Olaylar

- Daha önce ele alındığı gibi, bazı çalışmalar, **DTG'li rejimler de dahil olmak üzere**, INSTI bazlı rejimleri başlatan kişiler arasında daha fazla kilo artışı göstermiştir.
- **DTG de dahil olmak üzere INSTI'lerle** kilo alma bildirilmiştir

RAL: Advers Olaylar

- Randomize çalışmada DRV/r veya ATV/r (TDF/FTC ile) ile karşılaştırıldığında, bel çevresi kalınlığında daha fazla ortalama artışa yol açmıştır.

BIC: Advers Olaylar

- Bazı çalışmalar, **INSTI bazlı** rejimleri başlatan kişiler arasında, özellikle de Siyahi kadınlar arasında **daha fazla kilo artışı** olduğunu göstermiştir.
- TN'de sekiz randomize, kontrollü çalışmanın havuzlanmış analizinde, **BIC ve DTG bazlı rejimlerle** 96 haftada kilo artışı **benzer olmuştur (yaklaşık 3,5 kg)**

Tablo 6: INSTI'nin Özellikleri: Tüm INSTI'lere eklenen Kilo Artışı (EVG hariç)



DHHS Güncellemesi: NRTI'ye Bağlı Kilo Artışı

TAF/FTC: Advers Olaylar

- Daha önce ART tedavisi almayan bireylerde TAF'ın başlatılması, TDF ve ABC'nin başlatılmasından daha fazla kilo artışı ile ilişkilendirilmiştir.
- Başlangıçta, TDF içeren rejimlerden TAF içeren rejimlere geçiş yapan bir hasta kohortunda önemli kilo artışı rapor edilmiştir.
- En belirgin kilo artışı siyahi kadınlarda olmuştur (96 haftada 10 kg).



Özet

HIV salgınının başlarında, kilo artışı "sağlığa dönüş" işareti olarak kabul edilmiştir

Kilo Artışı, obezite ve ilişkili komorbiditeler artık PLWH'de giderek daha yaygın hale gelmektedir

Kilo yönetimi, HIV ile yaşayan bir kişinin sağlık yönetiminin ayrılmaz bir parçası olarak düşünölmelidir

Sonuç

- HIV ile yaşıyan bireylerde multimorbidite sıktır
- HIV ile yaşıyan bireylerde, kişiler arası farklar sıktır
- HIV ile yaşıyan bireylerin tedavileri bireysel bazda değeriendirilmelidir
- Bu kapsamda, bütün ARV sınıflarına ayrı ayrı ihtiyacımız devam etmektedir

Teşekkürler...