

# *Kardiyovasküler Komplikasyonlar ve HIV*

Doç.Dr. Barış İkitimur

**iÜ Cerrahpaşa Tıp Fak. Kardiyoloji AD**

# Genel Bakış : Sorun Ne ?


AIDS ve infeksiyonla ilişkili mortalite ↓



- Subklinik ateroskleroz !
- Semptomatik Kardiyovasküler hastalık – **MORBİDİTE**
- Kardiyovasküler **MORTALİTE**



# Aterosklerotik KV riski ve HIV

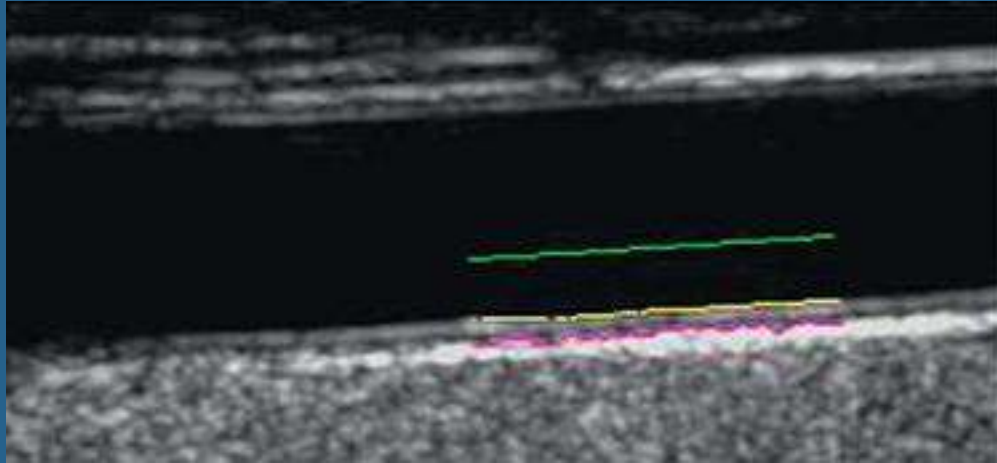
- Klinik kohortlar → HIV + → 1,5 x insidans 
- ABD sigorta verileri:
  - KKH insidansı [RR] 6.76, 95% CI 3.36–13.58 erkekler 2.47, 95% CI 1.23–4.95, kadınlar)
- Akut MI riski (diğer risk faktörlerine göre düzeltilmiş):
  - HR 1.48, 95% CI 1.27-1.72
- ABD referans hastane verileri, MI riski:
  - RR 1.75, 95% CI 1.51–2.02

# Sub-klinik Ateroskleroz ve HIV


- Genç popülasyonda yapılan çalışmalar
- “Surrogate” son-nokta olan parametreler:
  - İntima-media kalınlığı
  - USG ile lümen içi plaklar
  - BT ile koroner arter kalsifikasyonu
  - BT ile koroner plak tayini
- ... Son noktalar ile gelecekteki KV olaylar ile KORELASYON (+) (HIV - bireylerde) !

# IMT


- IMT: Asemptomatik orta riskli hastalarda ateroskleroz varlığı değerlendirmesi (Kalınlaşma > 0,9 mm, plak)



# IMT ve HIV

- Çoğu çalışmada HIV (+) bireylerde IMT 
- META-ANALİZ : Fark var ama çok az : 0.04 mm (95% CI 0.02-0.06)
- Meta-analizde proteaz inhibitörü kullanan ile kullanmayanlar arasında fark gösterilememiş.
- 300 HIV (+) hastanın 2,4 yıl izleminde : Karotid Plak oranı daha fazla (%50 vs %23) → HIV (+) ise daha hızlı seyir...
- Tedavilerin IMT etkileri farklı olabilir ...

# Koronar arter kalsifikasyonu, plak - BT

- HIV (+) vs. benzer kardiyovasküler risk skorlarına sahip HIV (-) → prevalans oranı 1.13, 95% CI 1.04-1.23)
- Özellikle kalsifiye değil, kalsifiye olmayan plaklar daha fazla → Daha az stabil ?
- PLAK varlığı → yaş , düşük CD4, ART süresi ilişkili
- Plak olan HIV + hastada statin verilirse ?  
Lancet Infect Dis. 2015;2(2):e52.Plak volüm 

# KV Hastalık/subklinik ateroskleroz ve HIV: Neden?

- HIV hastalarında geleneksel KV risk faktörlerinin halihazırda yüksek oranda bulunması ?
- HIV infeksiyonunun kendi etkileri ?
- Verilen tedavilerin yan-etkileri ? (toksisite +/- dislipidemi)



# Neden?

- HIV hastalarında geleneksel KV risk faktörlerinin halihazırda yüksek oranda bulunması ?
- HIV infeksiyonunun etkileri ?
- Verilen tedavilerin yan-etkileri ?

# HIV (+) hastalarda “geleneksel” KV risk faktörleri

- **Dislipidemi** (düşük HDL, artmış TG, metabolik sendrom, ART bağımsız?): Değişik ilaçların değişik etkileri?
- **Hipertansiyon** (%21 vs %16, ART etkisi? >5 yıl kullanım)
- **Diabetes Mellitus** (4,7/100 yıl HIV+ vs 1,4/100 yıl HIV(-) ..MACS çalışması)
- **Sigara** (HIV + kohortlarda daha fazla ... APROCO vs MONICA kohort, %42 vs %21 ABD taraması, diğer ülkeler %57-72 sigara kullanımı!!)

# Geleneksel Risk Faktörleri - Özet

- Risk faktörleri toplum ortalamasından bile yüksek!

- Ne kadar KV risk artışından sorumlu



- TEK BAŞINA SORUMLU DEĞİL!!!

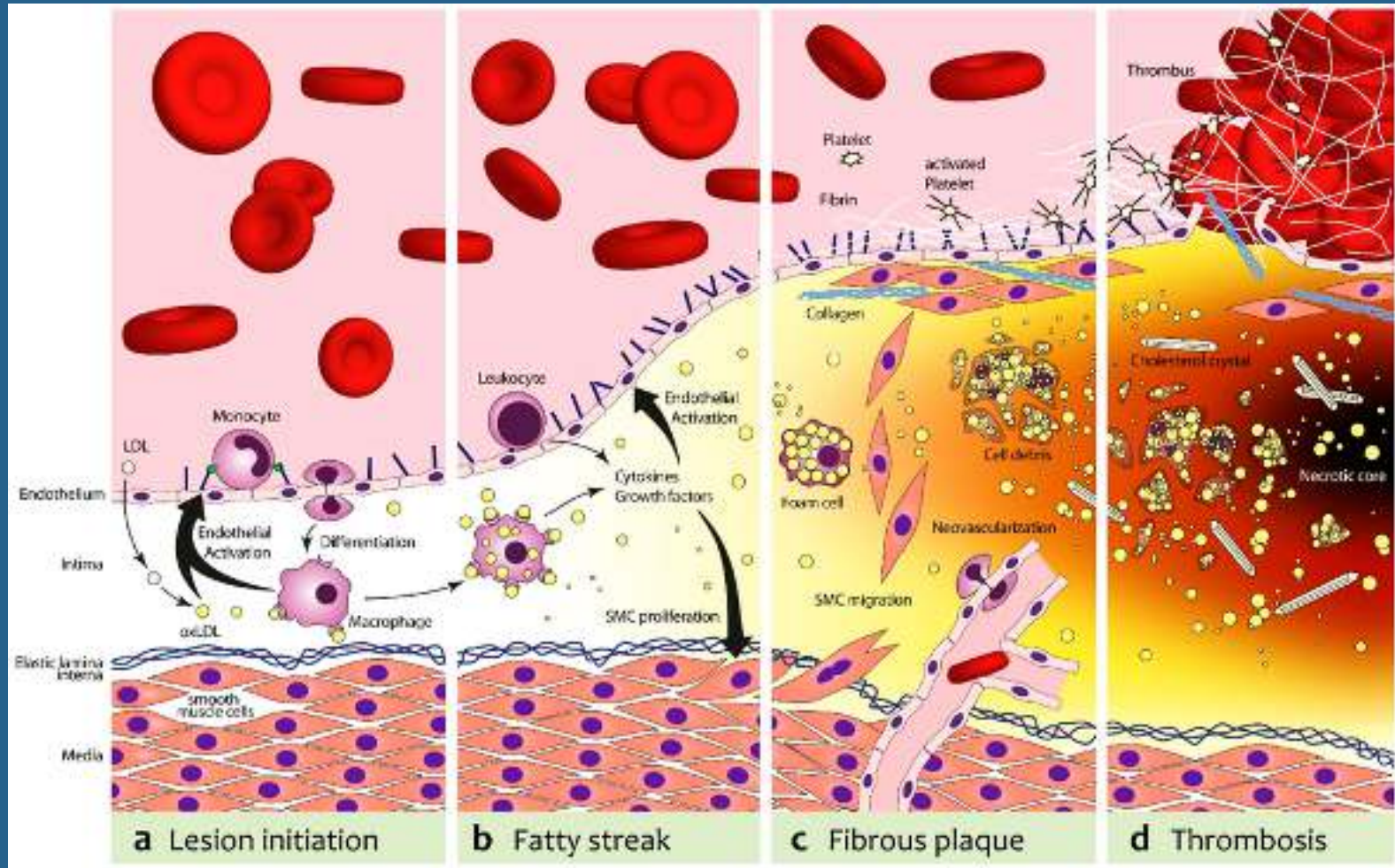


- KV risk faktörleri ile MÜCADELE edilmeli

# Neden?

- HIV hastalarında geleneksel KV risk faktörlerinin halihazırda yüksek oranda bulunması ?
- HIV infeksiyonunun etkileri ? → ORTAK fizyopatoloji?
- Verilen tedavilerin yan-etkileri ?

# Aterosklerozun patogenezi



# Ateroskleroz için...

- İnflamasyon
- İmmün disregülasyonu (T hücre, monosit) sCD163 r
- Endotel disfonksiyonu
- Plak rüptürü
- Koagülasyon
- Ko-infeksiyon (CMV, HSV, HCV)
- +  
\* Geleneksel Risk Faktörleri



# İnflamasyon

- İnflamasyon → endotel disfonksiyonu → protrombotik ortam, plak rüptürü
- HIV (+) → CRP, IL-6
- CRP: LDL bağlanarak makrofajlarca alımını artırır, adezyon moleküllerini, IL-6, MCP-1 artırarak plaktaki immün hücre birikimi kolaylaştırır
- CRP: Neden / sonuç?
- hs-CRP :
  - <1, 1-3, >3 mg/L Stabil KKH, akut MI, KKY, PAD, AF
  - Statin tx ile CRP azalması → prognoz! (AFCAPS/TexCAPS, JUPITER, PROVE-IT TIMI 22, A to Z)

# İnflamasyon-2

- HIV (+) hastada ↑ CRP : bağımsız mortalite prediktörü
- HIV + ve CRP yüksek hastalarda MI riski : x4
- ART ile CRP etkisi ve KVH ilişkisi ?????
- IL-6: ↑ IL6 → KV olaylar, total mortalite ilişkili (SMART)
- ART modalitesi → inflamasyon etkisi & KV olaylar ??  
Net değil (abacavir)



# HIV enfeksiyonu ve Dislipidemi

- ART almayan hastalarda da dislipidemi +
- Makrofajlardan kolesterol çıkışının HIV tarafından inhibisyonu?
- ABCA-1 bağımlı (ATP-binding cassette transporter-1) kolesterol “efflux” HIV tarafından inhibe ediliyor!
- ART öncesi devirler → Yüksek TG (Viremi ile korelasyon!), Düşük HDL, düşük LDL

# Neden?

- HIV hastalarında geleneksel KV risk faktörlerinin halihazırda yüksek oranda bulunması ?
- HIV infeksiyonunun etkileri ? → ORTAK fizyopatoloji?
- Verilen tedavilerin yan-etkileri ?

# HIV tedavisi ve KV olaylar

- ART alan hastalarda KV olay riski tedavi almayan HIV hastalarına göre daha yüksek ? → Çoğu kohort sonucu bu ... (Benzer olduğuna dair veriler de yok değil!)
- D:A:D Çalışma Grubu: Prospektif Mİ riski
  - Kümülatif ART maruziyeti arttıkça risk ↑
  - Her yıl için ... RR 1.26, 95% CI 1.12–1.41
  - ART ile Mİ ilişkisi T.kolesterol ve TG seviyelerine göre düzeltmeden sonra da SÜRÜYOR...
  - ??? ART ve KV olaylar = ilaç direkt etkisi + dislipidemi etkisi?
  - .. Yine de: Artmış CD4 sayısı, düşük HIV RNA → Mİ riski düşüyor (bazı çalışmalarda, D:A:D kohortu hariç) + ART ara verilmesi → Mİ riskini ARTTIRIYOR! (SMART)
  - ABACAVIR (MI risk artışı ??)

# ART ve Lipidler

- Değişik sınıfların lipid profili üzerine FARKLI etkileri (+)
- Sınıf içi ajanlar arasında farklar (+)
- Ritonavir – TG, LDL, T.kol artışı, HDL düşüşü
- Kombinasyon: Atazanavir + Rit > Lopinavir + Rit
  - Darunavir + Rit > lopinavir + Rit
- Non-nüleozid RT inhibitörleri: Nevirapine, rilpivirine
- Nükleozid RT inhibitörleri: Tenofovir, emtricitabine
- İntegraz inhibitörleri: Raltegravir, dolutegravir

# Ne yapalım?

- Geleneksel KV risk faktörleri sorgulanmalı, modifiye edilmeli
- KV risk global olarak değerlendirilmeli (başlarken ve aralıklı olarak)
- KV risk skorları yararlı
  - Framingham
  - SCORE (ESC – TKD)
  - ASCVD – “pooled cohort” denklemleri
- Bu skorlar HIV için spesifik DEĞİL!!!
- Riski OLDUĞUNDAN AZ GÖSTEREBİLİRLER!!!!
- Pankreatit riskine dikkat ederek TG yüksekliği Tx - FİBRATLAR
- Global KV Riske göre Statin Tedavisi (Simvastatin XX)
- ART tedavisinin global KV riske/ mevcut KVH/dislipidemiye göre modifikasyonu?

# Global KV Risk (Framingham)

Framingham Coronary Heart Disease Risk Score  
Knows your risk of heart attack or stroke

Age: 54

Sex:  Male  Female

Smoker:  Yes  No

Total Cholesterol: 200

HDL Cholesterol: 55

Systolic BP: 142

Blood Pressure Being Treated with Medicines:  Yes  No

**3.3**  
Risk of heart attack or death in next 10 years

Framingham Coronary Heart Disease Risk Score  
Knows your risk of heart attack or stroke

Age: 45

Sex:  Male  Female

Smoker:  Yes  No

Total Cholesterol: 200

HDL Cholesterol: 44

Systolic BP: 140

Blood Pressure Being Treated with Medicines:  Yes  No

**11.4**  
Risk of heart attack or death in next 10 years

Framingham Coronary Heart Disease Risk Score  
Knows your risk of heart attack or stroke

Age: 65

Sex:  Male  Female

Smoker:  Yes  No

Total Cholesterol: 200

HDL Cholesterol: 40

Systolic BP: 140

Blood Pressure Being Treated with Medicines:  Yes  No

**23.4**  
Risk of Heart Attack or Death in Next 10 Years

How To Use

# Global KV Risk (ASCVD)

Calculate Question Answer Risk

10-year ASCVD Risk **2.5%** 10-year ASCVD Risk

Lifetime ASCVD Risk **1.2%** Lifetime ASCVD Risk

10-year ASCVD Risk **50%** 10-year ASCVD Risk

Lifetime ASCVD Risk **5%** Lifetime ASCVD Risk

Gender:  Male  Female

Age:

Race:  White  African American  Other

HDL Cholesterol (mg/dL):

Total Cholesterol (mg/dL):

Diabetes:  Yes  No

Treatment for Hypertension:  Yes  No

Cycle Blood Pressure:

Stroke:  Yes  No

AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

AMERICAN HEART ASSOCIATION

# Global KV Risk (ASCVD)-2



Recommendation

Based on the case entered (assuming no clinical ASCVD and LDL-C 70-189 mg/dL)

- Gender: Male
- Age: 45
- Race: White/Other
- Total Cholesterol: 200
- HDL-Cholesterol: 55
- Systolic Blood Pressure: 140
- Hypertension Treatment: Yes
- Diabetes: No
- Smoker: No

## Not in Statin Benefit Group Due To 10-Year ASCVD Risk <5%

In individuals for whom after quantitative risk assessment a risk-based treatment decision is uncertain, additional factors may be considered to inform treatment decision making. These factors may include primary LDL-C  $\geq 160$  mg/dL or other evidence of genetic hyperlipidemias, family history of premature ASCVD with onset <55 years of age in a first degree male relative or <65 years of age in a first degree female relative, high-sensitivity C-reactive protein  $\geq 2$  mg/L, CAC score  $\geq 300$  Agatston units or  $\geq 75$  percentile for age, sex, and ethnicity, ankle-brachial index <0.9, or elevated lifetime risk of ASCVD. Additional factors may be identified in the future. (Ib C)

## Lifestyle Recommendations

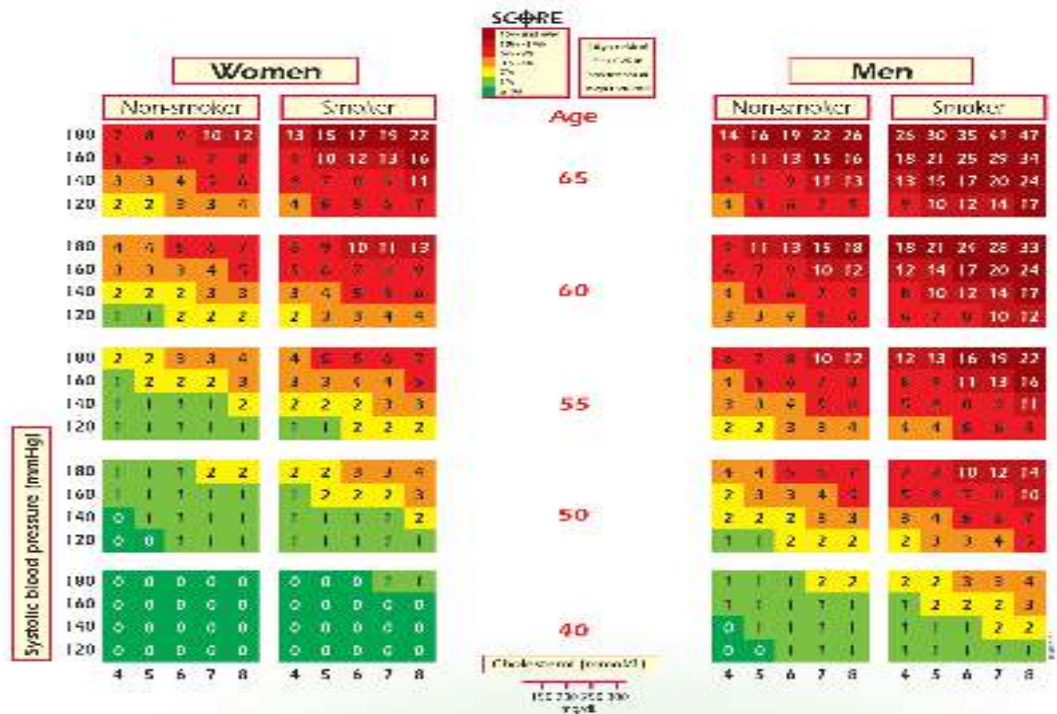
AHA/ACC guidelines stress the importance of lifestyle modifications to lower cardiovascular disease risk. This includes eating a heart-healthy diet, regular aerobic exercises, maintenance of desirable body weight and avoidance of tobacco products.



# Global KV Risk (SCORE)

## SCORE - European High Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in high risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status



**1. Scope of the SCORE chart for fatal CVD risk in high-risk regions**

1. Use only in high risk regions of Europe: Austria, Belgium, Cyprus, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Iceland, Ireland, Italy, Luxembourg, Malta, Norway, Portugal, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland and the United Kingdom.

2. Do not use the SCORE chart for people aged 40 years or younger. The chart is only valid for people aged 40 years and older.

3. Do not use SCORE for people aged 65 years or older.

**2. How to use the SCORE chart**

1. Find the patient's age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status on the chart.

2. Find the patient's 10-year risk of fatal CVD on the chart.

3. Use the chart to estimate the patient's 10-year risk of fatal CVD.

4. Use the chart to estimate the patient's 10-year risk of fatal CVD.

**3. How to use the SCORE chart**

1. Find the patient's age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status on the chart.

2. Find the patient's 10-year risk of fatal CVD on the chart.

3. Use the chart to estimate the patient's 10-year risk of fatal CVD.

4. Use the chart to estimate the patient's 10-year risk of fatal CVD.



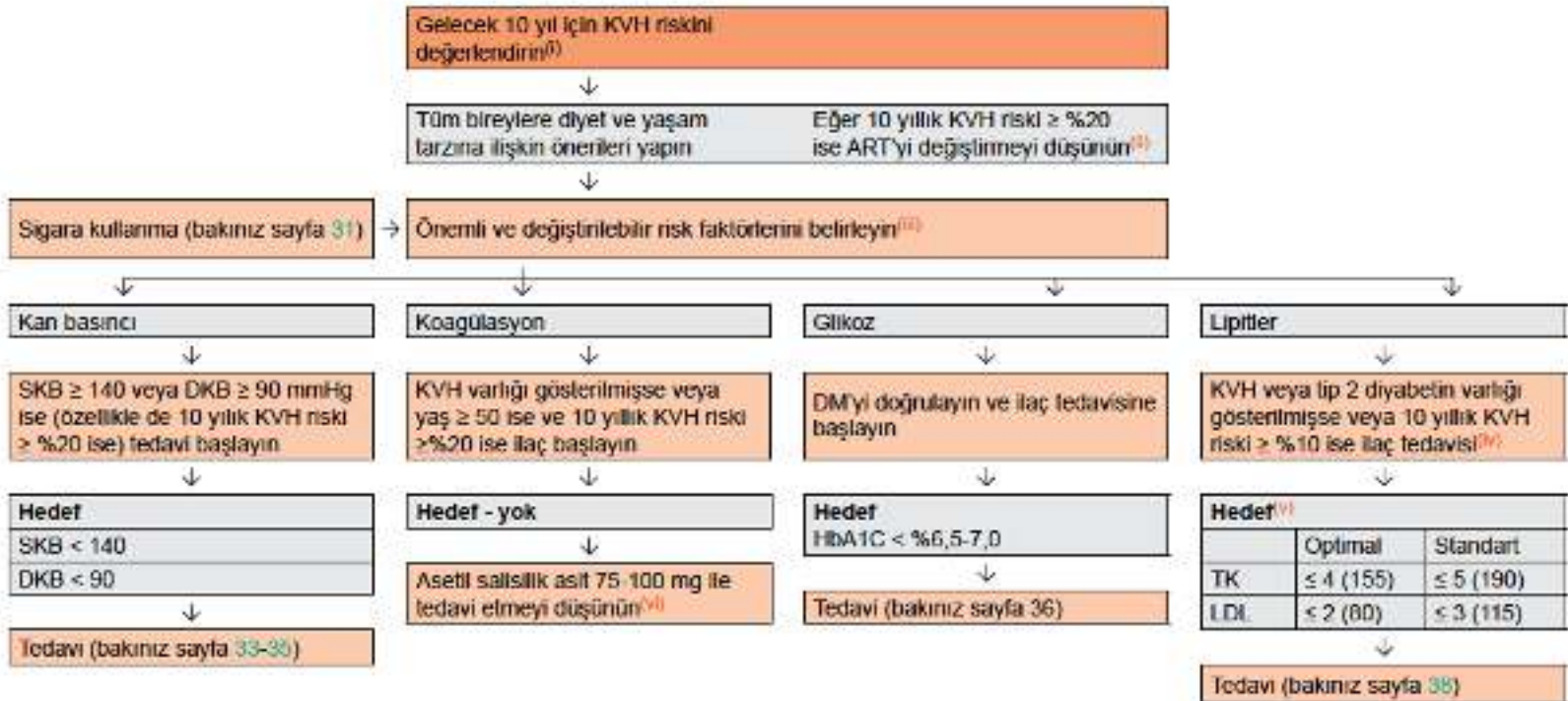
Chart used for men

# EACS KILAVUZ

	Değerlendirme	HIV tanısı alındığında	ART başlama-dan önce	İzlem sıklığı	Yorum	Sayfa
<b>ÖYKÜ</b>						
<b>Tıbbi</b>	Tam tıbbi öykü (aşağıdakileri kapsayacak şekilde)	+	+	İlk ziyarette	Hasta farklı bir hizmet birimine sevk edildiğinde değerlendirilmeyi tekrarlayın	
	• Aile öyküsü (örn. erken KVH, diyabet, hipertansiyon, KBH)	+		İlk ziyarette	Erken KVH: birinci dereceden akrabada kardiyovasküler olaylar (erkek < 55, kadın < 65 yıl)	32-34

<b>Kardiyovasküler hastalık</b>	Risk değerlendirmesi (Framingham skoru <sup>(iii)</sup> )	+	+		KVH bulunmayan >40 yaşındaki tüm erkekler ve >50 yaşındaki tüm kadınlarda yapılmalı
	EKG	+	+/-	Yıllık	İletim sorunları yapma olasılığı bulunan ART başlanmadan önce EKG yapılması önerilir
<b>Hipertansiyon</b>	Kan basıncı	+	+	Yıllık	
<b>Lipitler</b>	TK, HDL-k, LDL-k, TG <sup>(iv)</sup>	+	+	Yıllık	Tıbbi girişim için kullanılacaksa açlık halinde (yani $\geq 8$ saat kalori alımı olmadan) tekrarla

# EACS KILAVUZ



# EACS KILAVUZ

Lipitler

KVH veya tip 2 diyabetin varlığı gösterilmişse veya 10 yıllık KVH riski  $\geq$  %10 ise ilaç tedavisi<sup>(iv)</sup>

Hedef<sup>(v)</sup>

	Optimal	Standart
TK	$\leq 4$ (155)	$\leq 5$ (190)
LDL	$\leq 2$ (80)	$\leq 3$ (115)

LDL-k düzeylerini düşürmek için kullanılan ilaçlar

İLAÇ SINIFI	İLAÇ	DOZ	YAN ETKİLER	Statinlerin ART ile birlikte kullanımı konusunda tavsiye	
				PII ile birlikte kullanım	NNRTI ile birlikte kullanım
Statin <sup>(i)</sup>	Atorvastatin <sup>(ii)</sup>	10-80 mg qd	Gastrointestinal semptomlar, baş ağrısı, uykusuzluk, rabdomyoliz (nadir) ve toksik hepatit	Düşük dozla başlayın <sup>(vi)</sup> (maks: 40 mg)	Daha yüksek dozu düşünün <sup>(vi)</sup>
	Fluvastatin <sup>(iii)</sup>	20-80 mg qd		Daha yüksek dozu düşünün <sup>(vi)</sup>	Daha yüksek dozu düşünün <sup>(vi)</sup>
	Pravastatin <sup>(iii)</sup>	20-80 mg qd		Daha yüksek dozu düşünün <sup>(vi, vii)</sup>	Daha yüksek dozu düşünün <sup>(vi)</sup>
	Rosuvastatin <sup>(ii)</sup>	5-40 mg qd		Düşük dozla başlayın <sup>(vi)</sup> (maks: 20 mg)	Düşük dozla başlayın <sup>(vi)</sup>
	Simvastatin <sup>(ii)</sup>	10-40 mg qd		Kontrendike	Daha yüksek dozu düşünün <sup>(vi)</sup>
Kolesterol alımını $\downarrow$ <sup>(i)</sup>	Ezetimib <sup>(iv)</sup>	10 mg qd	Gastrointestinal semptomlar	ART ile bilinen bir etkileşimi yok	

# HIV ve Diğer KV Hastalıklar

- Miyokardit (asemptomatik / KMP)
- KMP : ART öncesi sık
- ART devrinde meta-analiz: diyastolik disfonksiyon: %43.4, sistolik disfonksiyon: % 8.3 (eko)
- KMP etyoloji ? KAH, ilaç istismarı, alkol, ilaç toksisitesi, miyokardit (opp. İnfeksiyon? HIV, inflamasyon?)
- Perikardit: ART sonrası nadir! (AIDS: %10-40 efüzyon, ART sonrası 1/400)
- Perikard efüzyon: Çoğu idiyopatik, Tbc, lenfoma/sarkom, S.aureus → kötü prognoz göstergesi, büyük efüzyonlarda teşhise yönelik drenaj
- Uzun QT : HIV → KCNH2 protein ekspresyonu inhıbe eder → Bağlı K akımlarında değişiklikler → QT uzaması + İlaçlarla ya da etkileşimleri ile QT uzaması
- Proteaz inhibitörleri ile PR uzaması