



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ» 2020-2022**

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:

Καθηγητής Ε. Ι. Γιαμαρέλλης - Μπουρμπούλης

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:

Καθηγητής Σ. Τσιόδρας

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Καθηγητής Γ. Δημόπουλος
Αναπλ. Καθηγητής Μ. Σαμάρκος
Επικ. Καθηγήτρια Γ. Πουλιάκου
Επικ. Καθηγήτρια Ε. Σαμπατάκου

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Α΄ ΕΞΑΜΗΝΟΥ

ΑΘΗΝΑ 2019

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Β΄ ΕΞΑΜΗΝΟΥ

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΗΙΝ ΛΟΙΜΩΞΗ

ΑΝΤΩΝΗΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ – ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
Δ΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΓΕΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

Εντόπιση	Πάθηση
ΑΓΓΕΙΑ	Αθηροσκλήρυνση – Στεφανιαία νόσος
	Πνευμονική υπέρταση
	Αγγειίτις
ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ	HIV-διατακτική μυοκαρδιοπάθεια
	Μυοκαρδίτις
	Νεοπλάσματα (σάρκωμα Kaposi, NHL)
	ΑΕ ART
ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΟ	Περικαρδίτις (ιοί, βακτήρια, μύκητες)
	Νεοπλάσματα (σάρκωμα Kaposi, NHL)
	Περικαρδιακή συλλογή
ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΟ	Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα
	Μη βακτηριακή θρομβωτική ενδοκαρδίτις

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ
ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ
ΣΤΗΝ ΗΙV ΛΟΙΜΩΞΗ

ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ ΜΕΓΑΛΩΝΟΥΝ ΜΑΖΙ ΜΑΣ !



Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study



Mikaela Smit, Kees Brinkman, Suzanne Geerlings, Colette Smit, Kalyani Thyagarajan, Ard van Sighem, Frank de Wolf, Timothy BHallett, on behalf of the ATHENA observational cohort

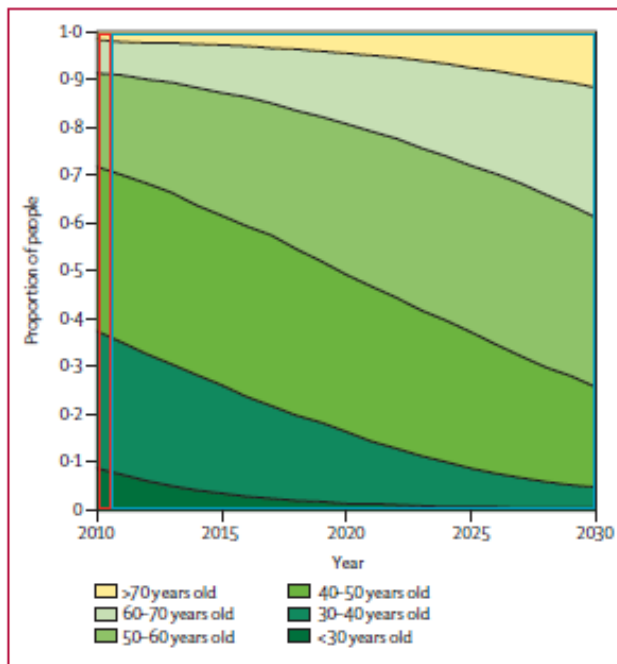


Figure 2: Projected age distribution of HIV-infected patients

The red box shows the age distribution of patients on antiretroviral therapy in clinical care in the Netherlands in 2010, which matches the data exactly, and the blue box shows model output from 2011–30.

ΠΡΟΒΛΕΨΗ:

Το 2030 το 73% θα είναι >50 ετών

Διάμεση ηλικία σε ART :56,6

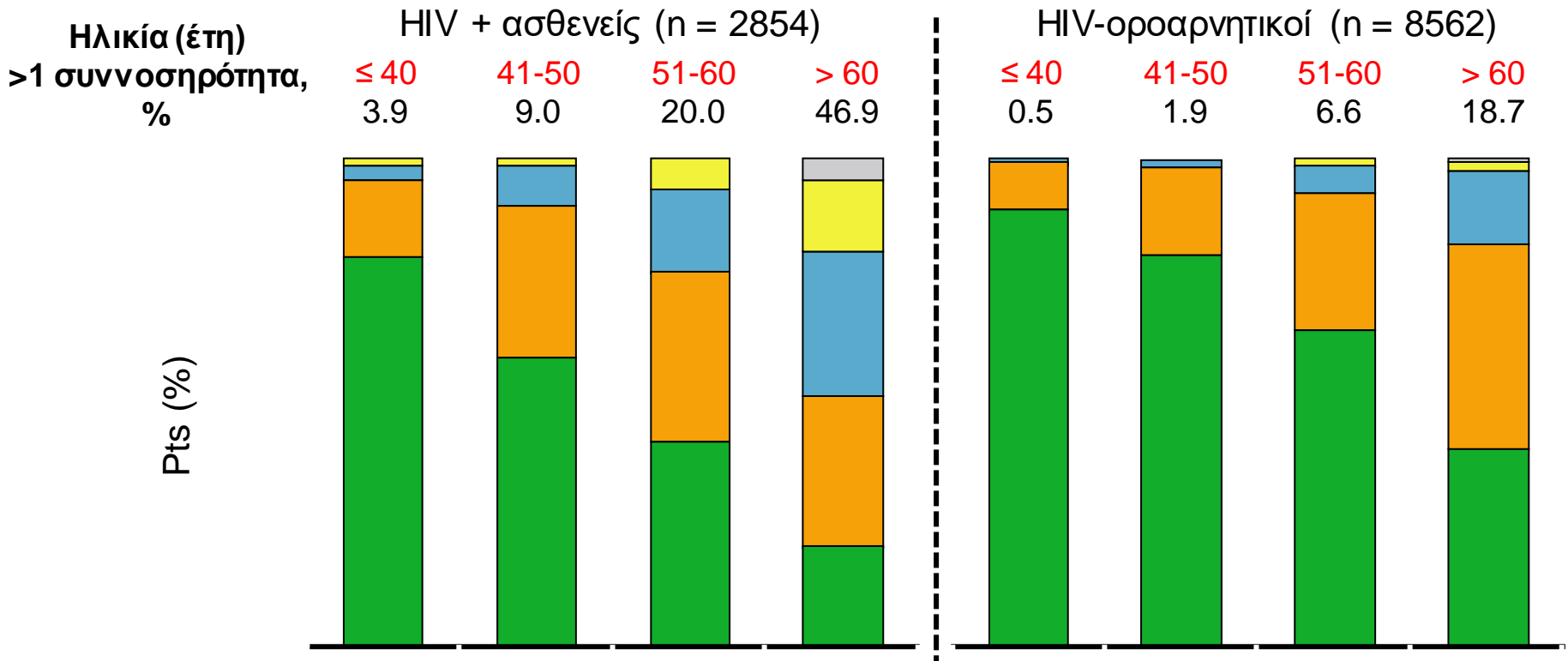
84% με >1 συννοσηρότητα

78 % με CVD (coronary vascular disease)

Smit M, Lancet Infect Dis 2015

Αύξηση συννοσηροτήτων με την ηλικία σε ασθενείς με HIV λοίμωξη

- No age-related diseases
- 1 comorbidity
- 2 comorbidities
- 3 comorbidities
- 4 comorbidities



*συννοσηρότητες: κατάγματα, **CVD, διαβήτης, αρτ. υπέρταση**, υποθυρεοειδισμός.

Το προφίλ των HIV οροθετικών το 2003 και το 2013: αποτελέσματα από τη μελέτη AMACS

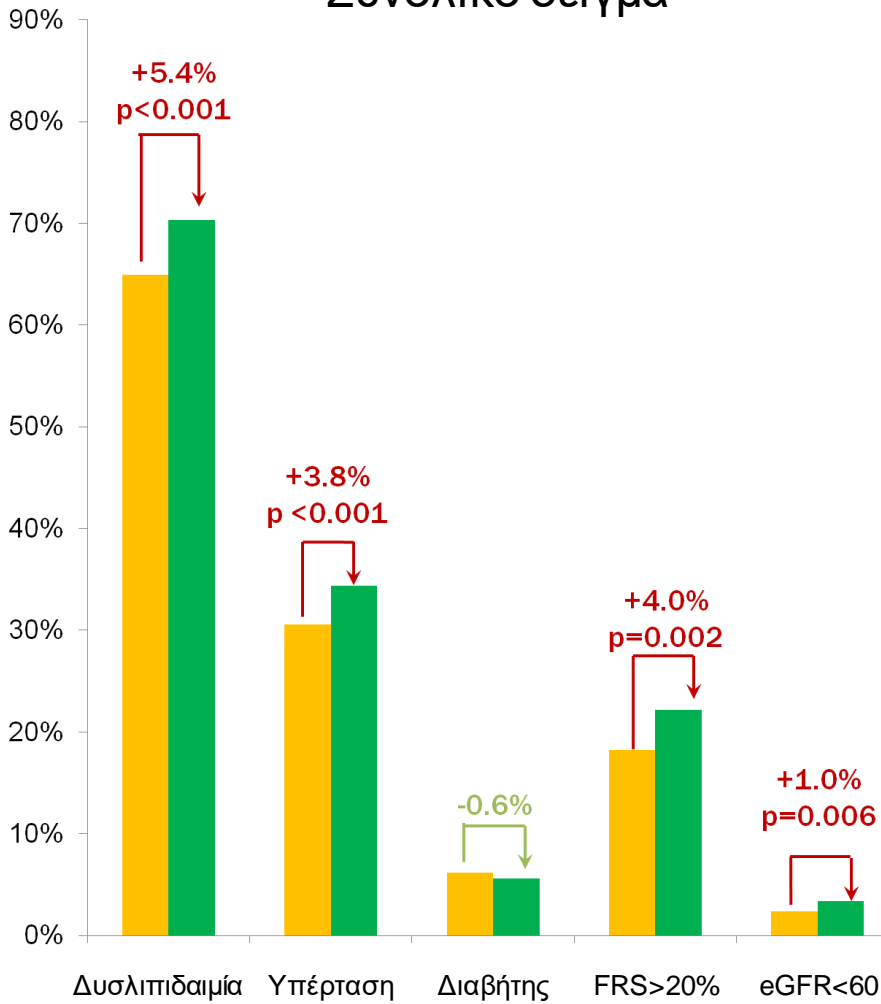
N Πανταζής¹, Μ Χίνη², Α Αντωνιάδου³, Ε Σαμπατάκου⁴, Α Σκουτέλης⁵, Π Γαργαλιάνος⁶, Β Παπαρίζος⁷, Χ Γώγος⁸, Γ Χρύσος⁹, Μ Ψυχογιού¹⁰, Ν Σύψας¹¹, Ό Κατσαρού¹², Π Παναγόπουλος¹³ και Γ Τουλούμη¹ εκ μέρους της AMACS

1: Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών. 2: Π.Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένειο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ», Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων. 3: Π.Γ.Ν.Α. «Αττικόν», Δ' Παθολογική Κλινική. 4: Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο», Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων. 5: Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», Ε' Παθολογική Κλινική. 6: Π.Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς» 7: Νοσοκομείο «Α.Συγγρός», Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων. 8: Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Τμήμα Λοιμώξεων, Π.Γ.Ν. Πατρών. 9: Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο», Μονάδα Λοιμώξεων 10: Πανεπιστήμιο Αθηνών, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική. 11: Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών. 12: Γ.Ν.Α. «Λαϊκό», Κέντρο Αίματος, Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων. 13: Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων

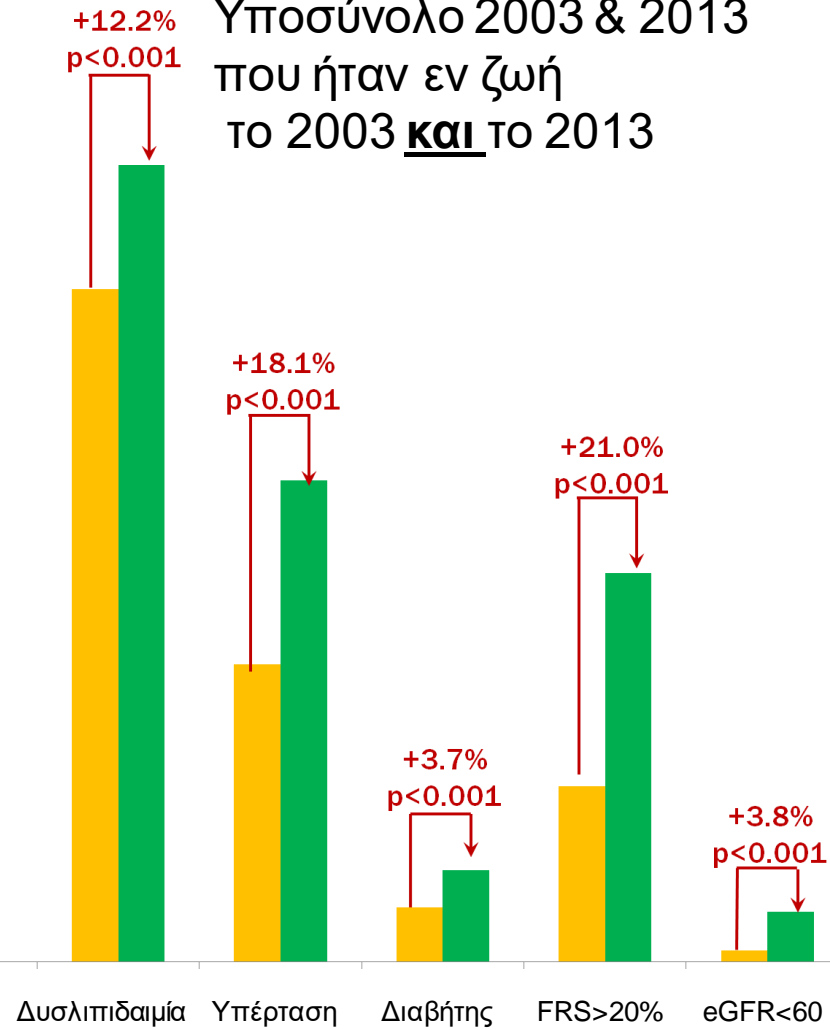
28ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS 2016

Pantazis N, Chini M, Antoniadou A, Sambatakou H, Skoutelis A, Gargalianos P, et al. (2018) The HIV patient profile in 2013 and 2003: Results from the Greek AMACS cohort. PLoS ONE

Συνολικό δείγμα

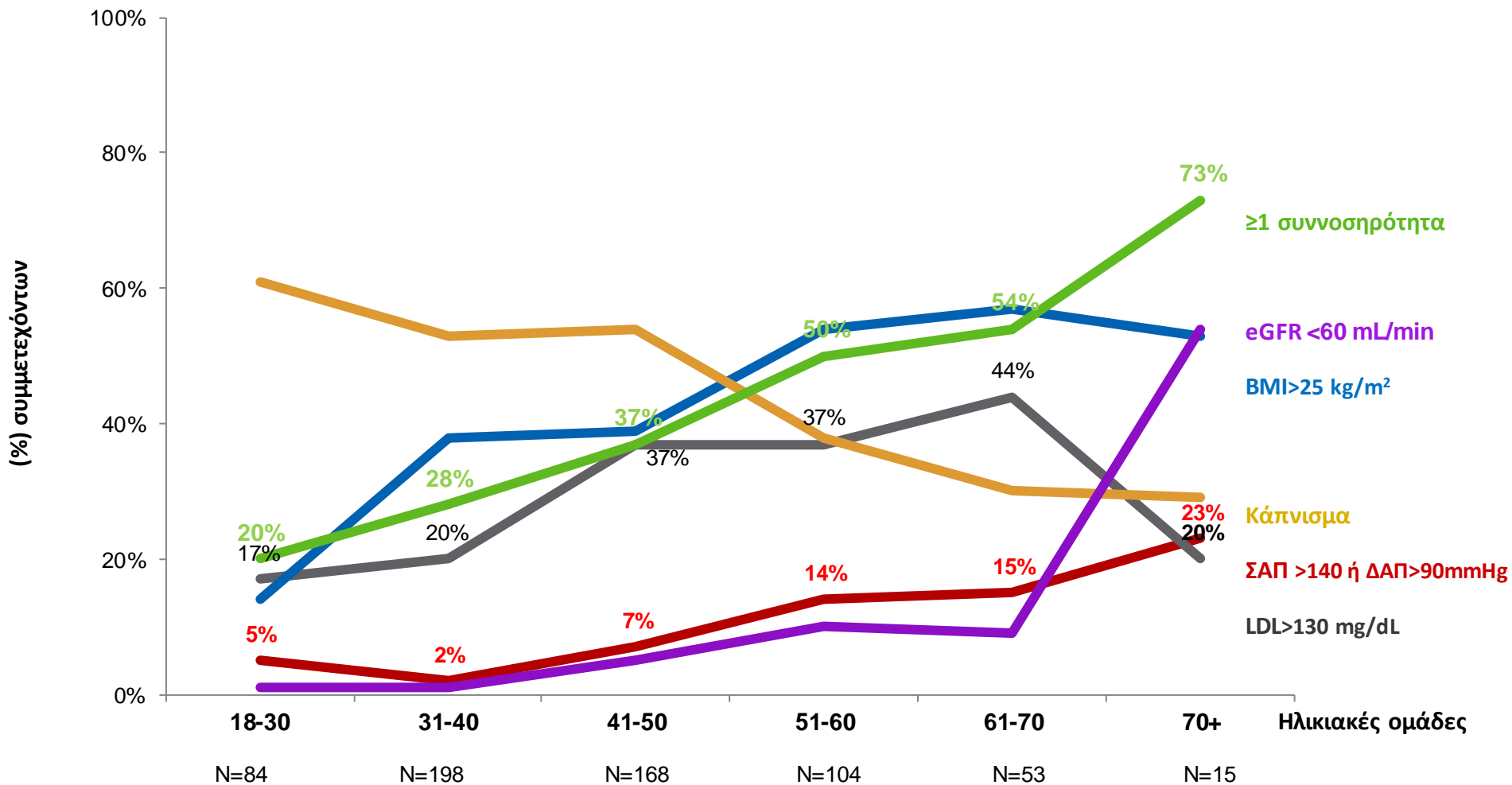


Υποσύνολο 2003 & 2013 που ήταν εν ζωή το 2003 και το 2013

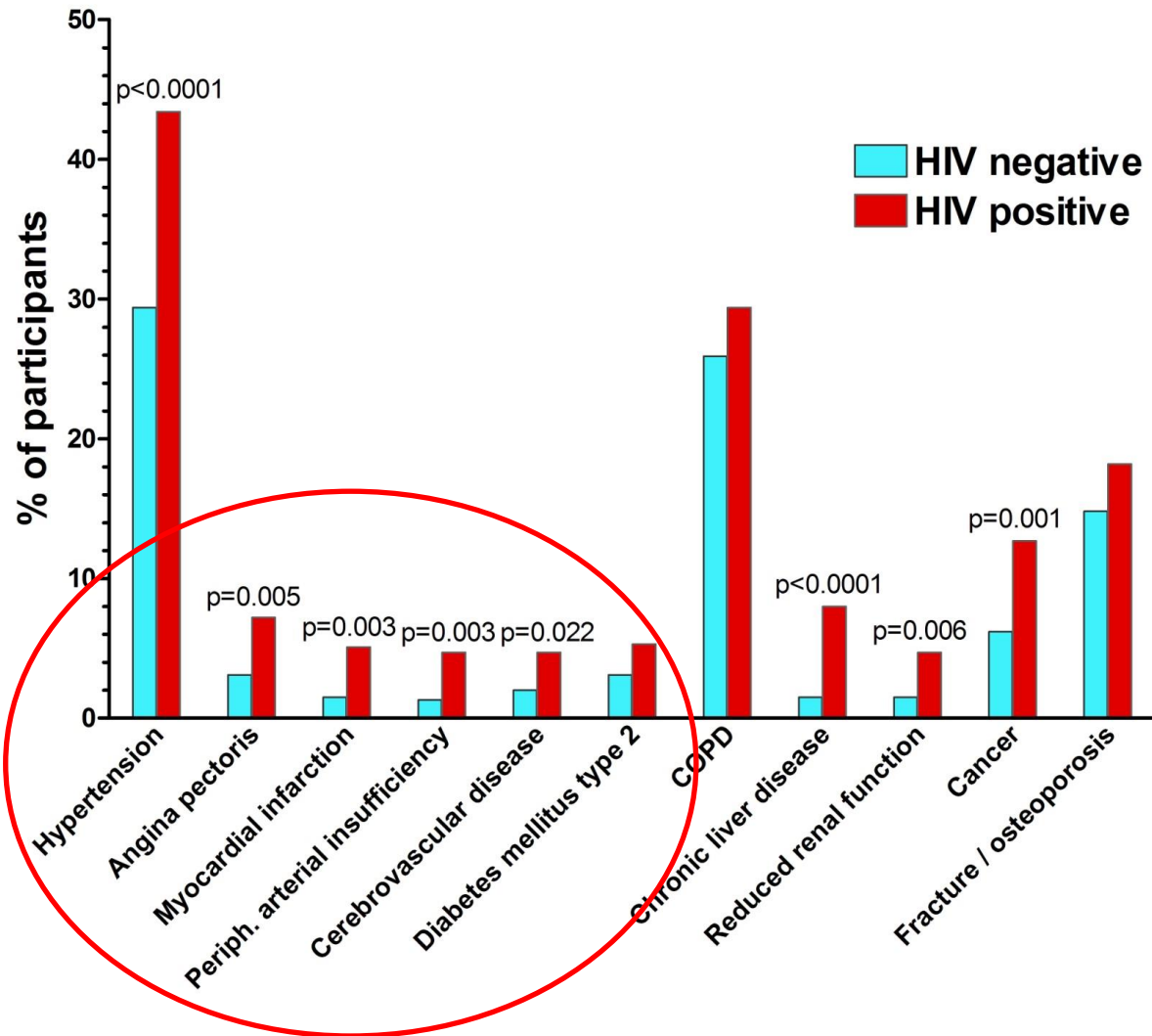


■ 2003	64.9%	30.6%	6.2%	18.2%	2.4%	66.1%	29.2%	5.3%	17.2%	1.1%
■ 2013	70.3%	34.4%	5.6%	22.2%	3.4%	78.3%	47.3%	9.0%	38.2%	4.9%

Ανάλυση κατά ηλικιακή ομάδα σε σχέση με τα όρια των επιδιωκόμενων θεραπευτικών στόχων ή την ύπαρξη τροποποιήσιμων (και μη) παραγόντων κινδύνου



ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΩΝ ΣΤΗΝ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ



Αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος σε άτομα με HIV λοίμωξη

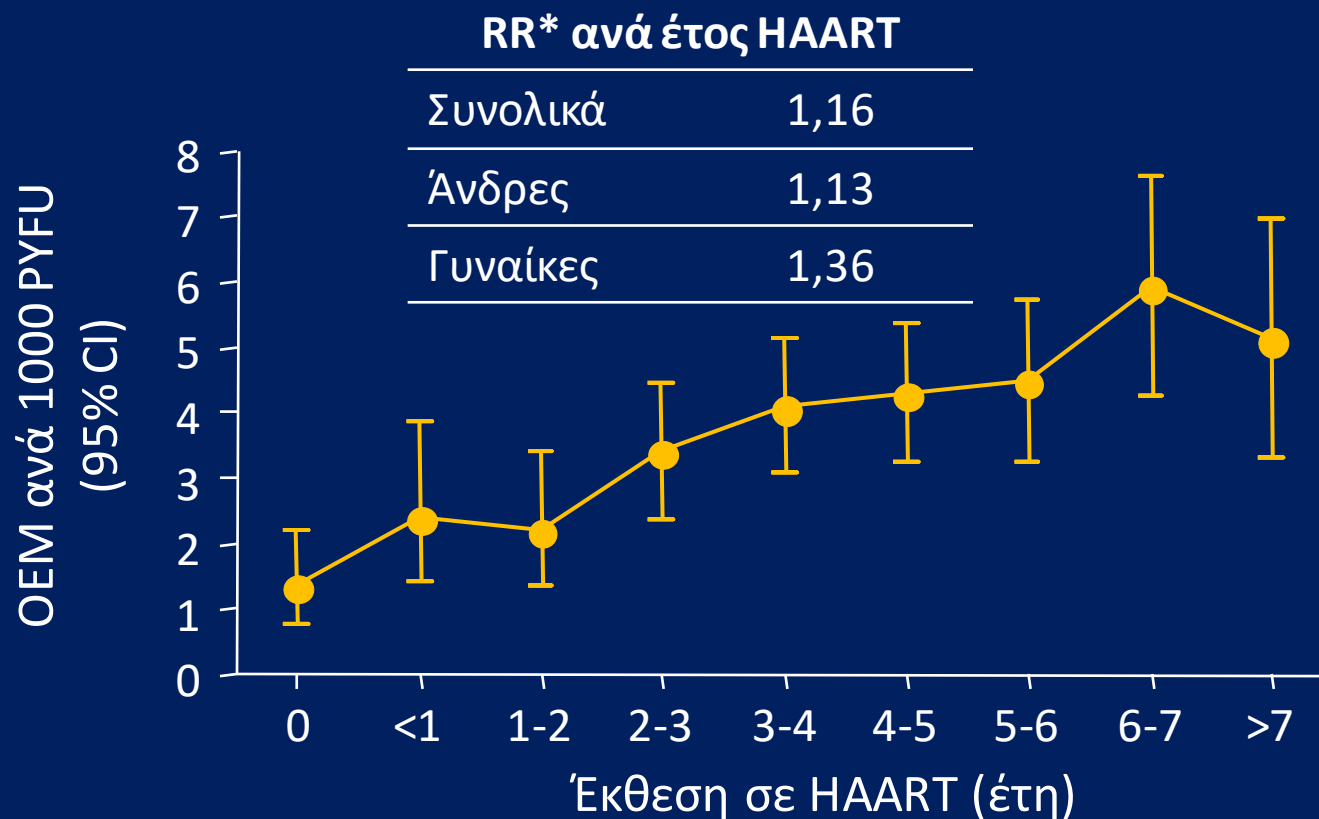
Μελέτη	Διάρκεια	n	A/Π	Κύρια ευρήματα	RR/HR
Currier JS, <i>et al</i>	1994-2000	28.513	A	↑ κίνδυνος ΚΑ νόσου σε HIV+ vs HIV-	1,5-6,8
Triant VA, <i>et al</i>	1996-2001	3.851	A	↑ κίνδυνος OEM σε HIV+ vs HIV-	1,75
Obel N, <i>et al</i>	1995-2004	3.953	A	↑ κίνδυνος νοσηλείας για ΚΑ νόσημα μετά την έναρξη cART	1,4
Lang S, <i>et al</i>	2000-2006	74.958	A	↑ κίνδυνος OEM σε HIV+ vs HIV-	1,4-2,7
Durand M, <i>et al</i>	1985-2007	7.053	A	↑ κίνδυνος OEM σε HIV+ vs HIV-	1,72
Hasse B, <i>et al</i>	2008-2010	8.444	Π	↑ κίνδυνος OEM σε HIV+ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό	---
Freiberg MS, <i>et al</i>	2003-2009	82.459	Π	↑ κίνδυνος OEM σε HIV+ vs HIV-	1,48

Currier JS, *et al*. *JAIDS* 2003;33:506 – Triant VA, *et al*. *JCEM* 2007;92:2506

Obel N, *et al*. *Clin Infect Dis* 2007;44:1625 – Lang S, *et al*. *AIDS* 2010;24:1228 – Durand M, *et al*. *JAIDS* 2011;57:245

Hasse B, *et al*. *Clin Infect Dis* 2011;53:1130 – Freiberg MS, *et al*. *JAMA Intern Med* 2013;173:614

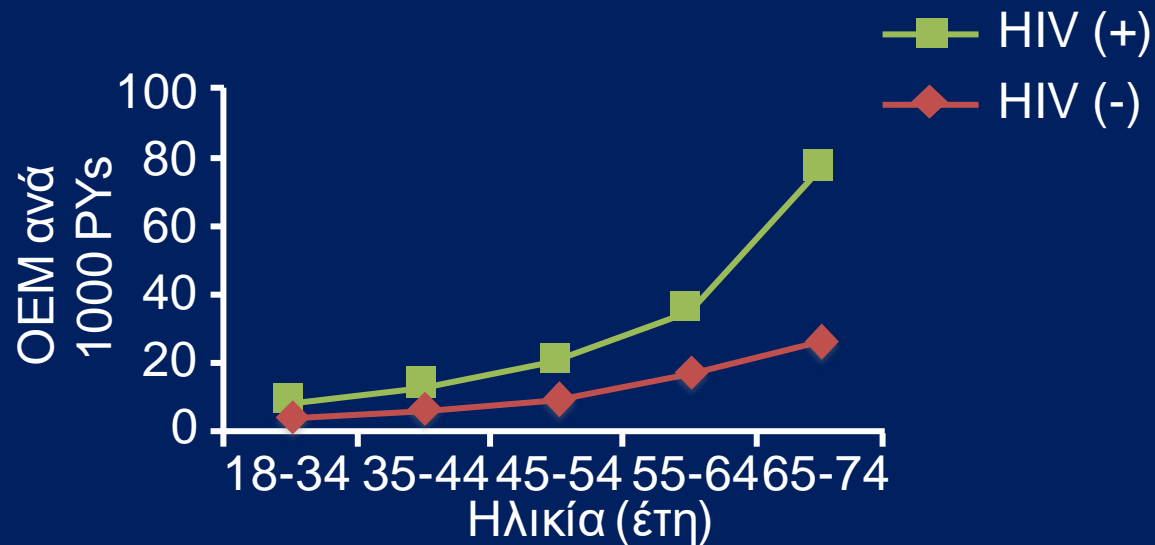
D:A:D: επίπτωση ΟΕΜ ως αποτέλεσμα της έκθεσης σε HAART



- *Προσαρμοσμένος ως προς κλασικούς παράγοντες κινδύνου που δεν επηρεάζονται από την ART
- Προσαρμογή για όλους τους παράγοντες κινδύνου:
 - RR 1,10 για PIs (95% CI 1,04-1,18, P=0,002)
 - RR 1,00 για NNRTIs (95% CI 0,93-1,09, P=0,92)

HIV ΚΑΙ CVD

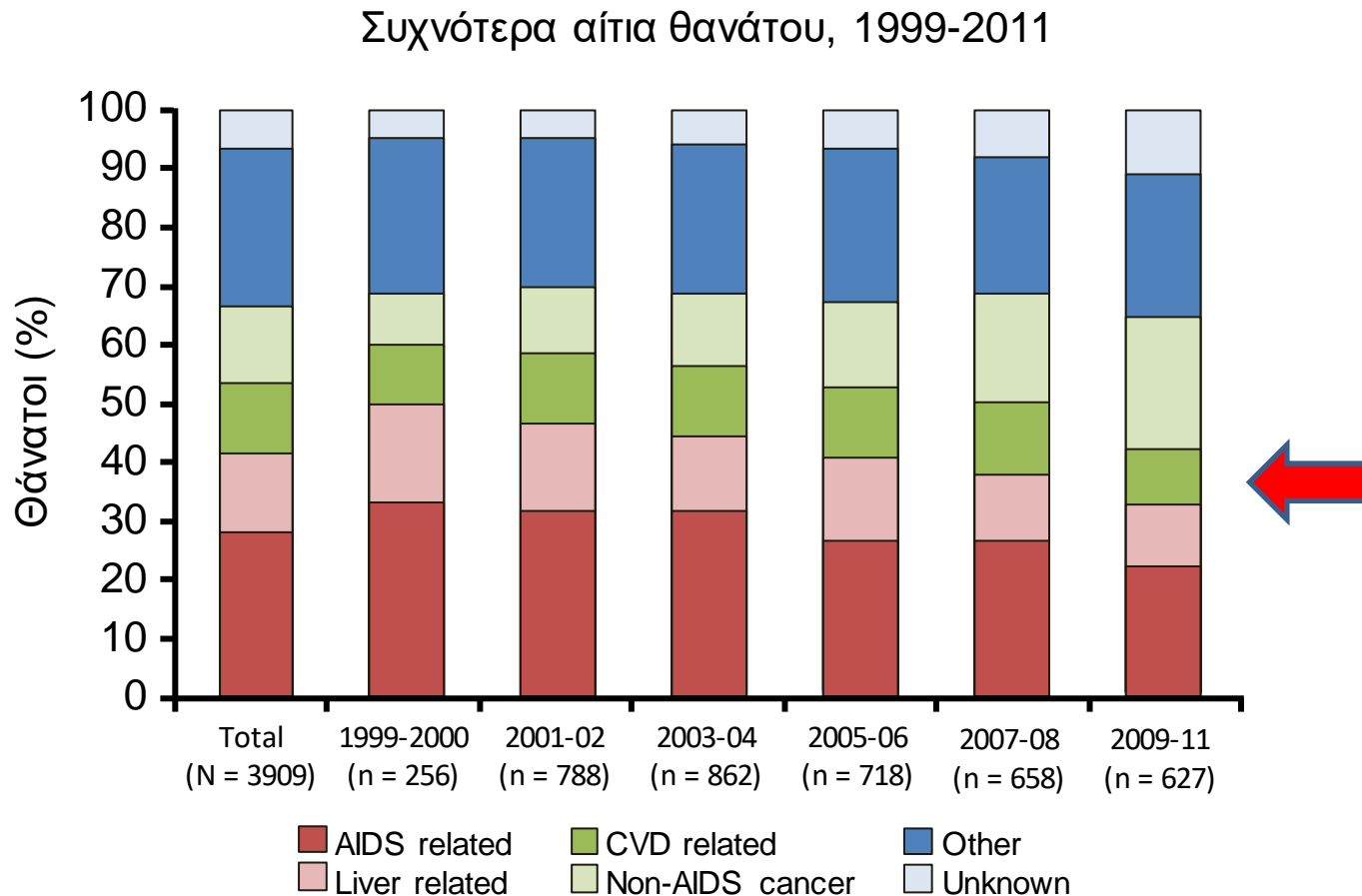
- Συχνότητα OEM υψηλότερη σε HIV(+)^[1]
- HIV λοίμωξη: παράγων κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ^[2]
- HIV(+): υψηλότερος επιπολασμός πλακών στα στεφανιαία αγγεία^[1,3]



D:A:D: Θάνατοι από CVD

Μείωση στην εποχή της ART

Μείωση θανάτων: ART με ευνοϊκότερη επίδραση στα λιπίδια, καλύτερη καταστολή VL



Smith C, et al Lancet. 2014;384:241-248.

Η γήρανση του HIV(+) πληθυσμού συνοδεύεται από εμφάνιση νέων ΚΔ καταστάσεων

προ-ART

ART

Συνεχής και πρωιμότερη έναρξη ART

1980

1990

2000

2010

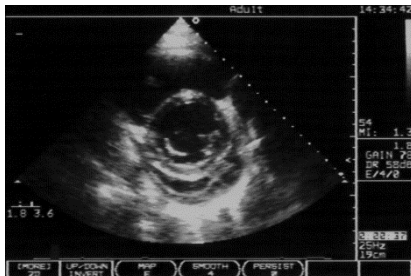
2020



- Περικαρδιακή συλλογή
- Διατατική μυοκαρδιοπάθεια

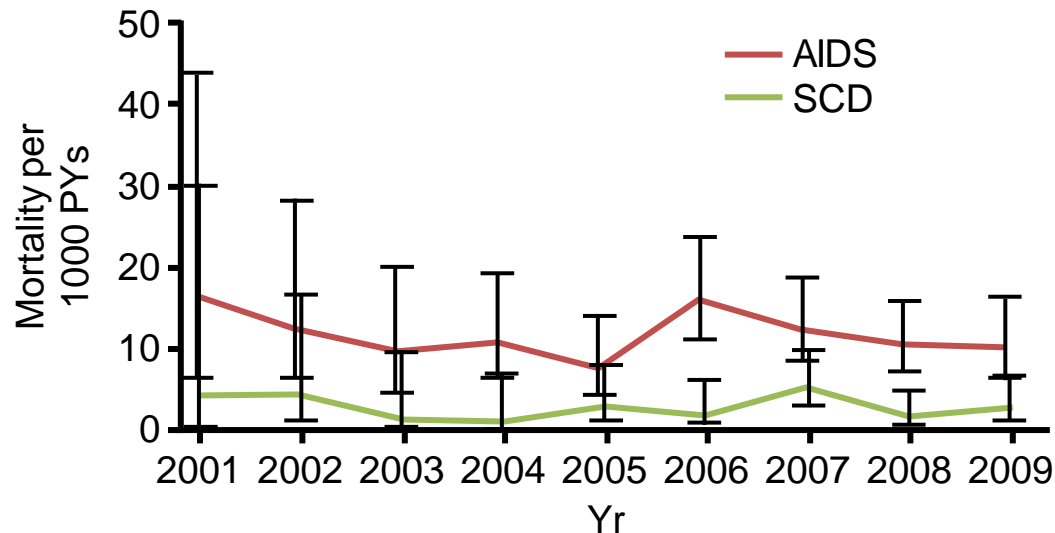
- Στεφανιαία νόσος
- Περιφερική αγγειοπάθεια
- Πνευμονική υπέρταση

- Διαστολική δυσλειτουργία
- Αιφνίδιος θάνατος
- Κολπική μαρμαρυγή



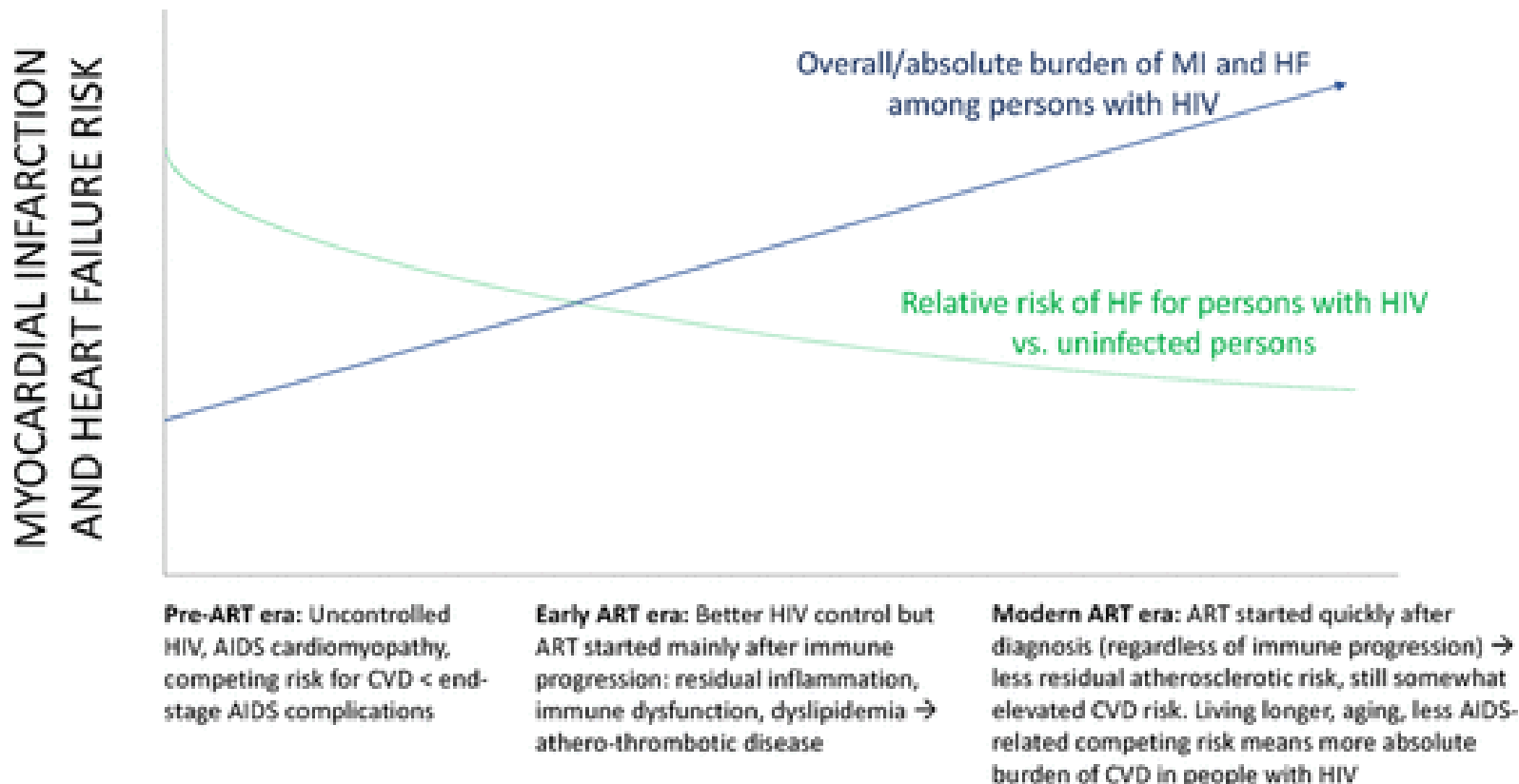
Αιφνίδιος θάνατος και HIV

- HIV-positive pts (n = 2860) at San Francisco General Hospital between 2000-2009
 - 230 deaths; 30 (13%) were SCD
- SCDs accounted for 86% of all cardiac deaths (30 of 35)
- HIV SCD rate: 2.6/1000 person-yrs (> 4 times general population)



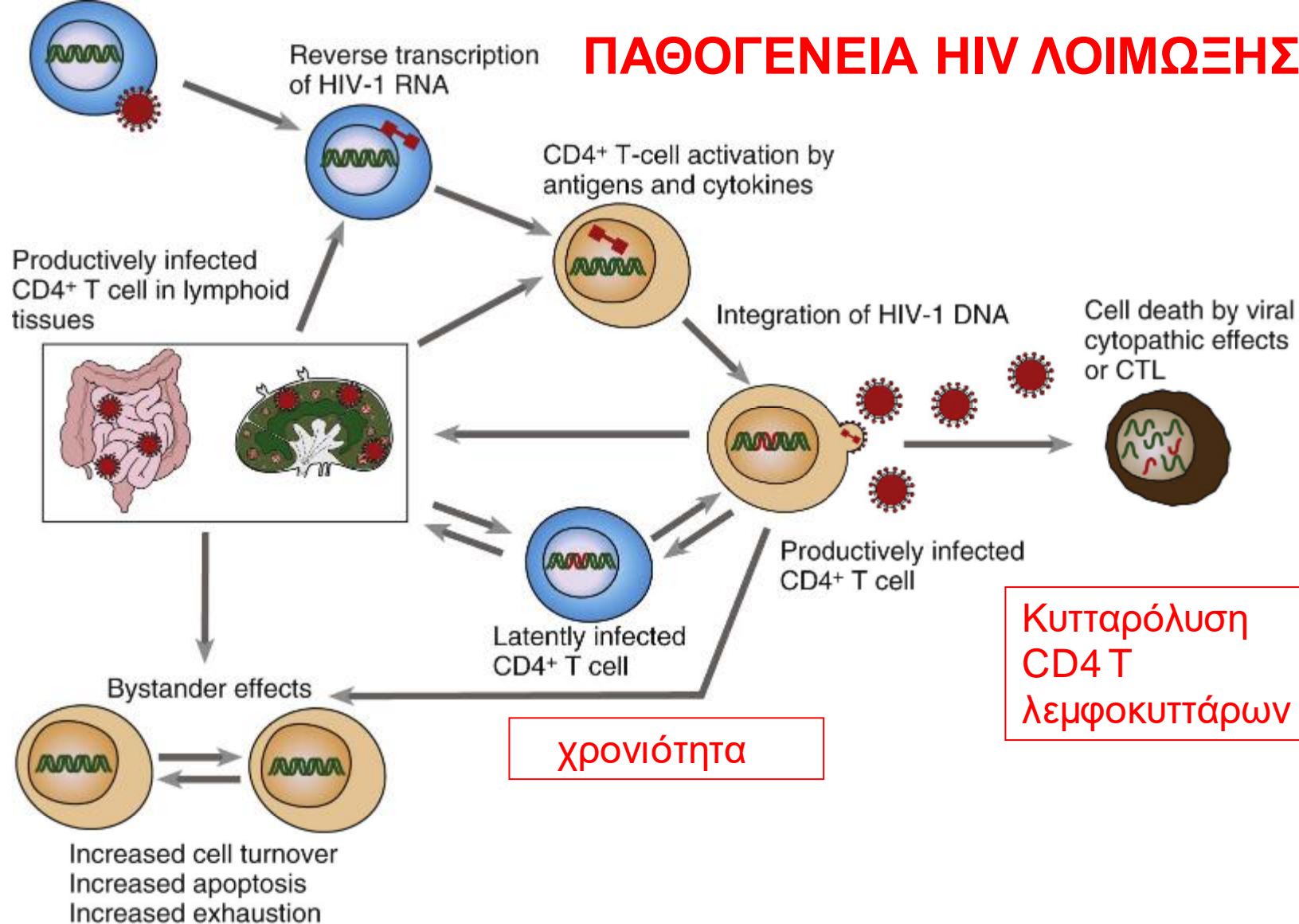
***Why is the rate of SCD higher in HIV?
How can we predict at-risk individuals?
How do we prevent this?***

ΜΕΤΑΒΑΛΟΜΕΝΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΟΕΜ ΚΑΙ ΚΑ ΣΤΑ ΔΙΑΦΟΡΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΑΣ ΤΟΥ HIV

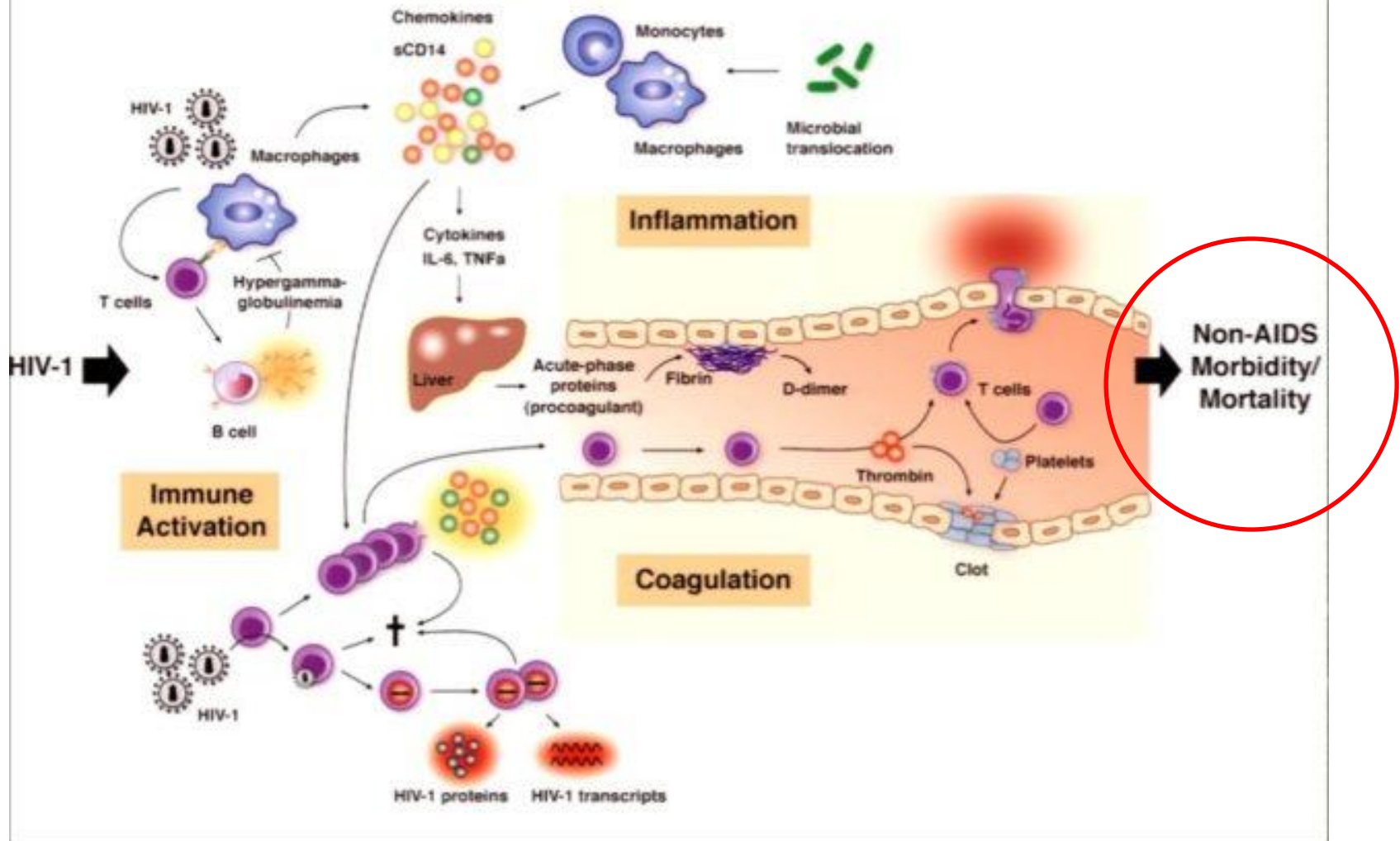


ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ
ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ
ΣΤΗΝ ΗΙV ΛΟΙΜΩΞΗ

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ



Cause, Effect, and Interplay in Inflammation, Coagulation, and Immune Activation

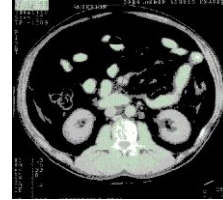
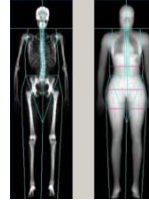




Glucose metabolism impairment



Dyslipidaemia



Abnormalities of body composition



ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗ ΜΗ ΛΟΙΜΩΔΕΙΣ ΣΥΝ-ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ



Body image alterations



HAND



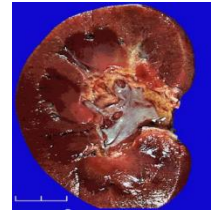
CVD



Hepatic steatosis



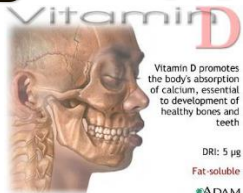
Bone & Kidney disease



Depression



HT



Vit D



T2D

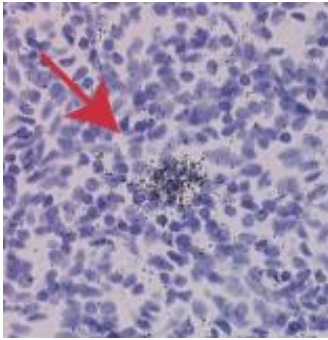


Cancer

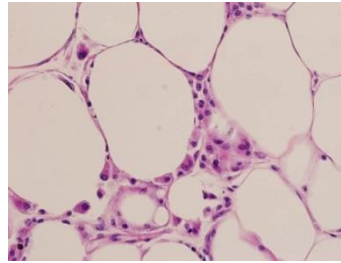


Sexual Dysfunction

**HIV production
HIV replication**



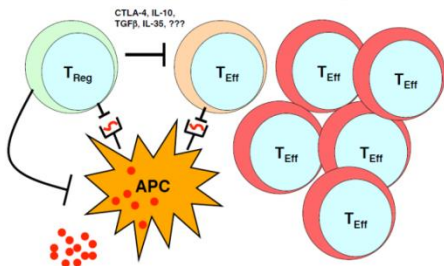
**HIV-associated fat
Metabolic syndrome**



**CMV
Excess pathogens**

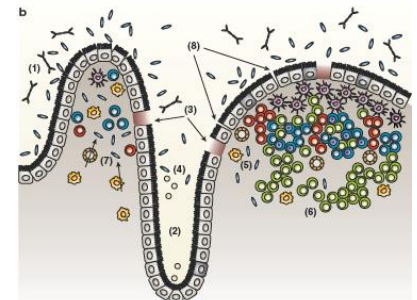


**Loss of regulatory
cells**



Inflammation
↑ Monocyte activation
↑ T cell activation
Dyslipidemia
Hypercoagulation

**Microbial
translocation**



**Co-morbidities
Aging**



Inflammation predicts disease in treated HIV infection, as it does in the general population

- **Mortality** (Kuller, PLoS Med, 2008, Sandler JID 2011, Tien JAIDS 2011)
- **Cardiovascular Disease** (Baker, CROI 2013)
- Lymphoma (Breen, Cancer Epi Bio Prev, 2010)
- Venous Thromboembolism (Musselwhite, AIDS, 2011)
- **Type II Diabetes** (Brown, Diabetes Care, 2010)
- Cognitive Dysfunction (Burdo AIDS 2012)
- Frailty (Erlandson, JID 2013)

HAART και λιποδυστροφία

Λιποατροφία



Συσσώρευση λίπους

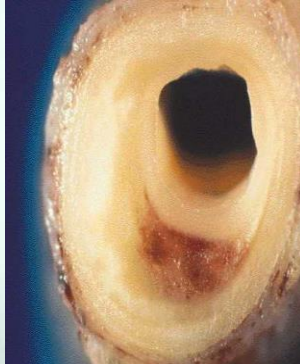




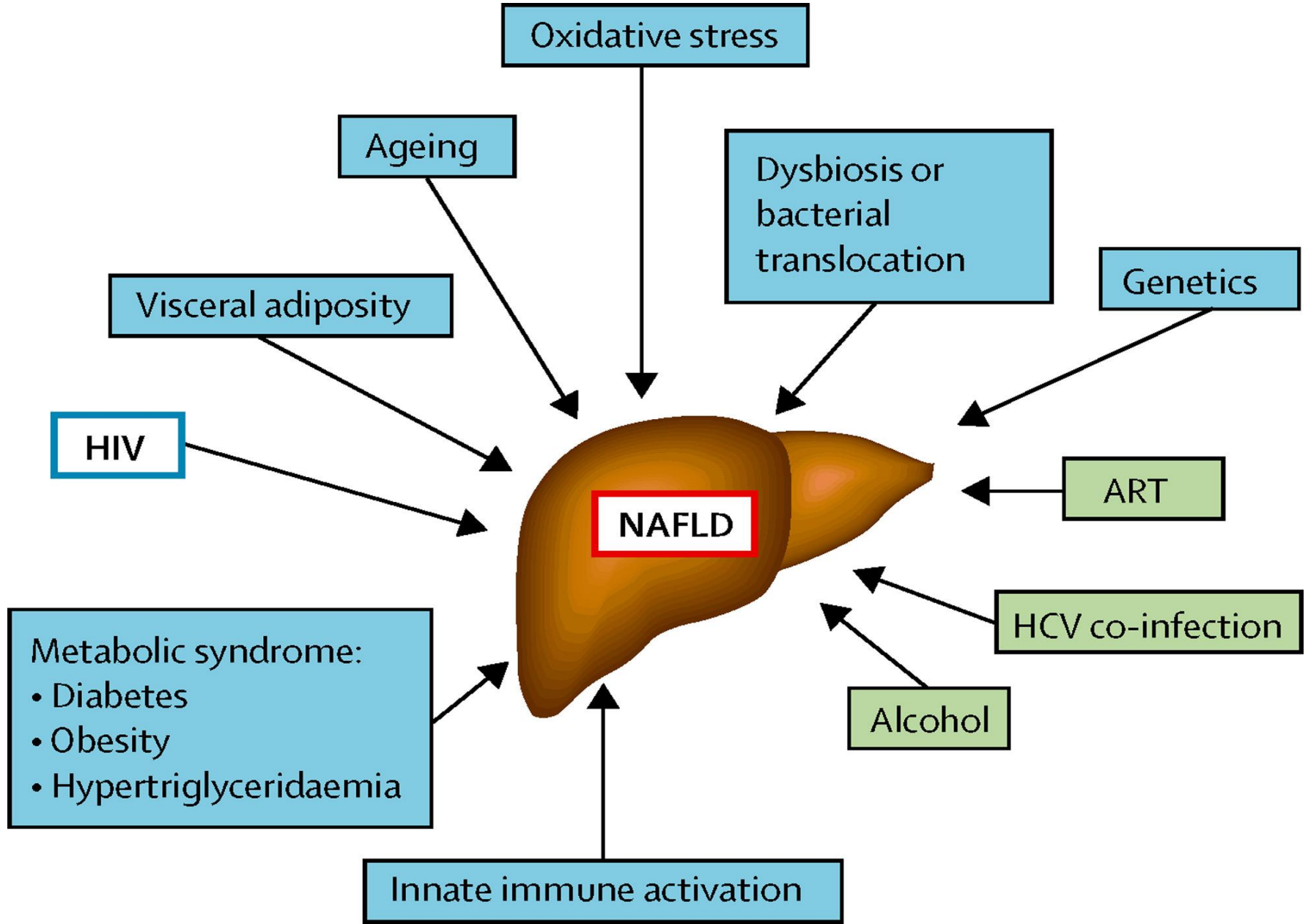
Βουβάλειος ύβος
Buffalo hump



Συσσώρευση λίπους



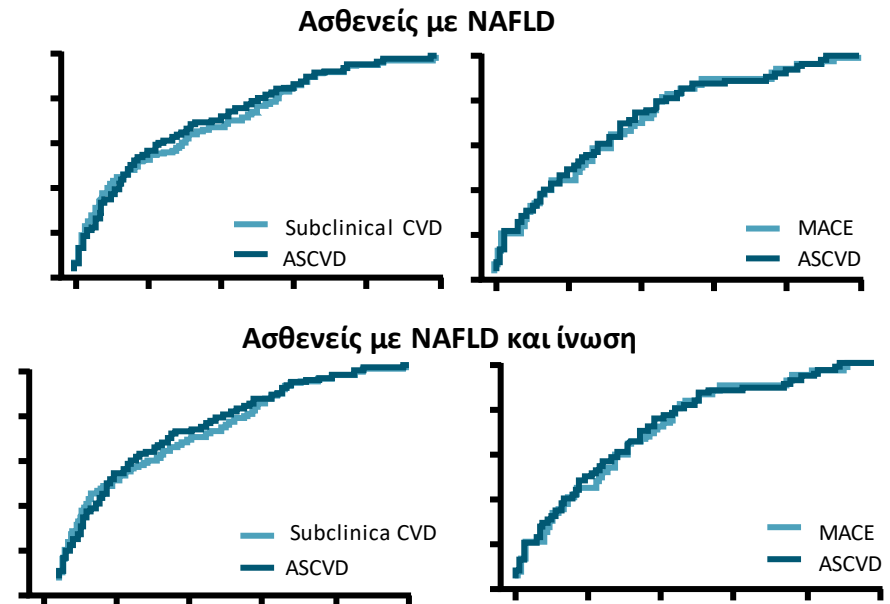
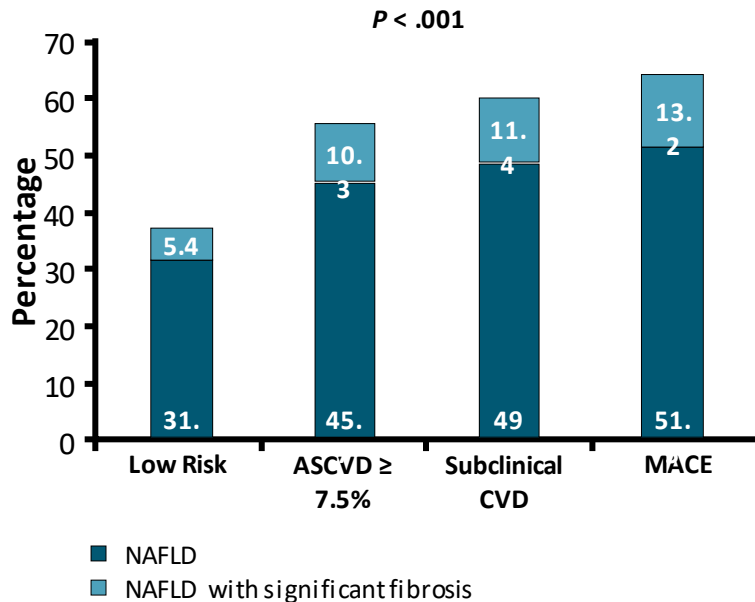
Steatogenic Mechanisms in HIV Patients



Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση ήπατος (NAFLD) και καρδιαγγειακός κίνδυνος (CVD risk) σε PWH

- 64.7% of PWH with CVD also have NAFLD with or without fibrosis in Modena HIV Metabolic Clinic

- NAFLD και NAFLD μαζί με ίνωση έχουν προβλεπτική αξία για την εμφάνιση υποκλινικής και κλινικής καρδιαγγειακής νόσου καθώς και αυξημένο ASCVD score



HIV ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

- **Επιπολασμός: 8,5-52 %** (υψηλότερη από γενικό πληθυσμό σε μερικές μελέτες)
- **Σχέση με ART** (πχ RTV + SQV, RTV + IDV, PIs)
 - επίπτωση 2,6-14 / 100 άτομα-έτη
 - μείωση επίπτωσης σε πρόσφατες μελέτες – λιγότερο τοξική ART ;
- **Σύνδρομο λιποδυστροφίας**
 - κεντρική λιποϋπερτροφία (PIs)
 - λιποατροφία (NRTIs, ιδίως σταβουδίνη)
 - αντοχή στην ινσουλίνη
 - δυσλιπιδαιμία
- **Μηχανισμός** πιθανώς διαφορετικός από τον γενικό πληθυσμό ;
 - δεν επηρεάζεται η δραστικότητα της CETP (cholesterol-aster transfer protein)
 - αλληλεπίδραση ξενιστή, HIV και ART

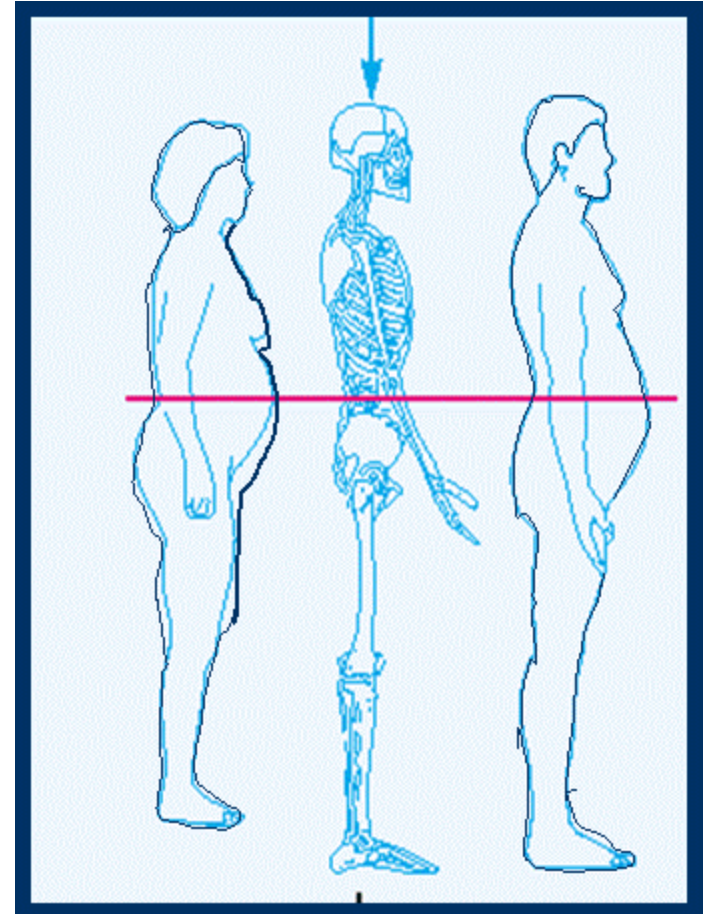
Paula AA et al, AIDS Res Ther 2013

Nix L, Tien PC. Curr HIV/AIDS Rep 2014

Nguyen KA et al, Plos One 2016

Οι ασθενείς με συσσώρευση λίπους εμφανίζουν τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου

- Κοιλιακή παχυσαρκία
 - Αρτηριακή υπέρταση
 - Δυσλιπιδαιμία
 - Αντίσταση στην ινσουλίνη
 - Συνύπαρξη βλαπτικών συνηθειών ζωής (κάπνισμα, καθιστική ζωή)
- Όλοι οι παραπάνω παράγοντες αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο
- Επιπολασμός μεταβολικού συνδρόμου σε άτομα με HIV λοίμωξη: 7-45%



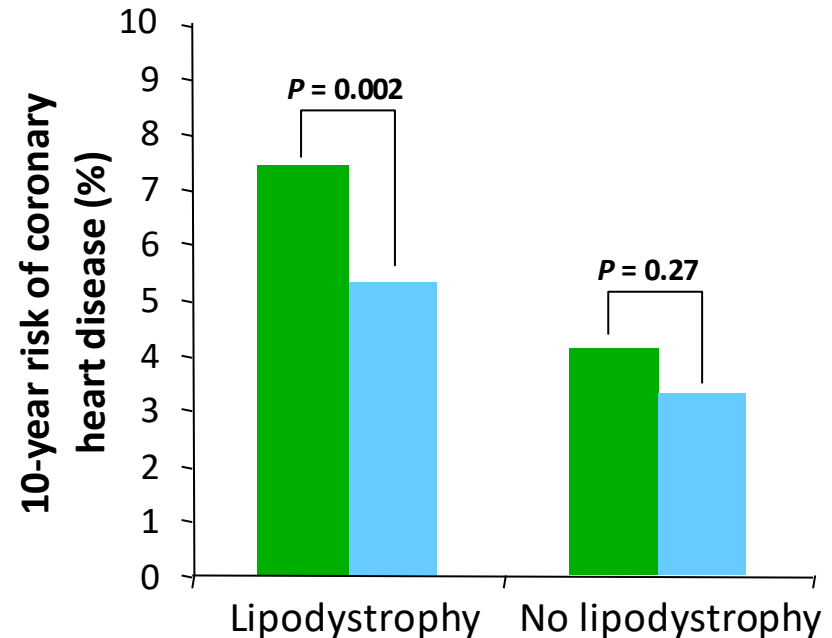
Λιποδυστροφία & καρδιαγγειακός κίνδυνος

Ασθενείς με HIV λοίμωξη και λιποδυστροφία εμφανίζουν:

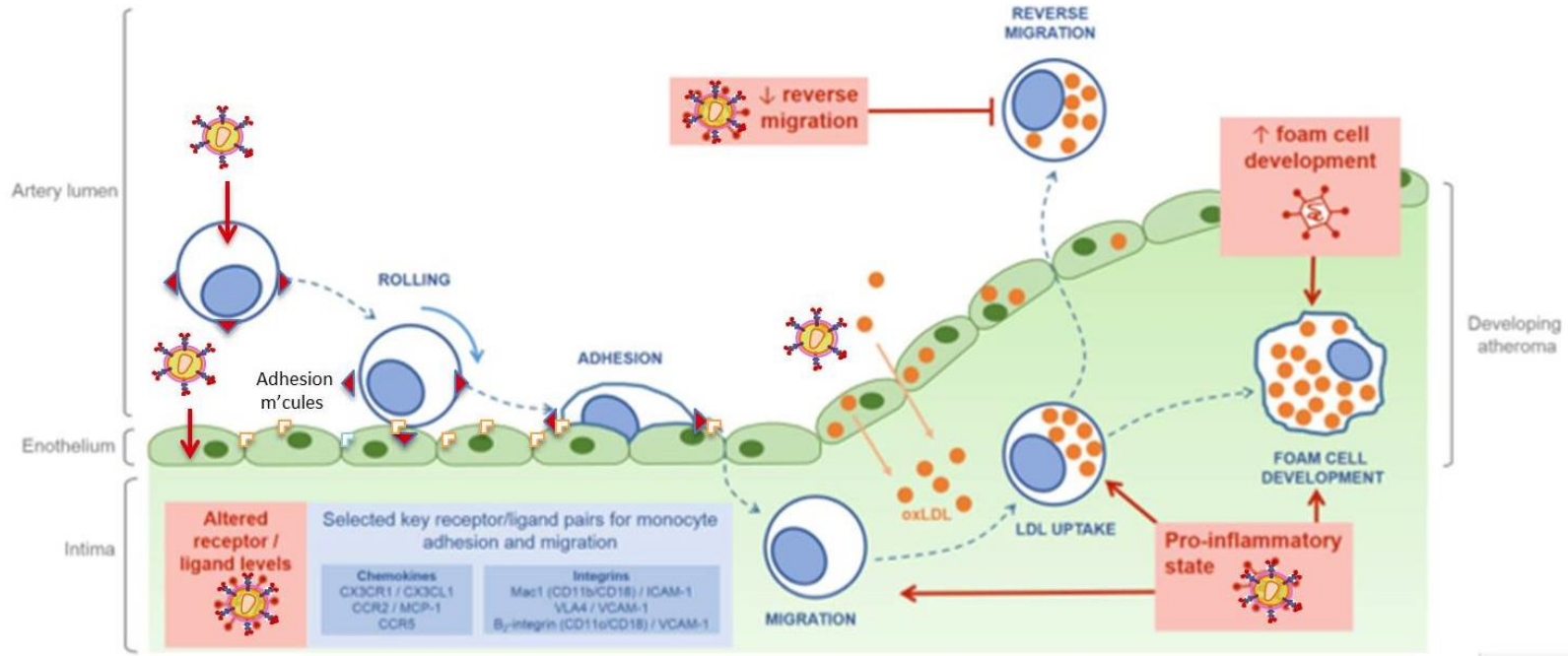
- Μεγαλύτερη πιθανότητα υποκλινικής αθηροσκλήρωσης (CAC)
- Μεγαλύτερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου κατά Framingham, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

Ιδίως οι ασθενείς με $CD4 < 100$

- HIV-infected study patients
- Framingham Offspring control subjects

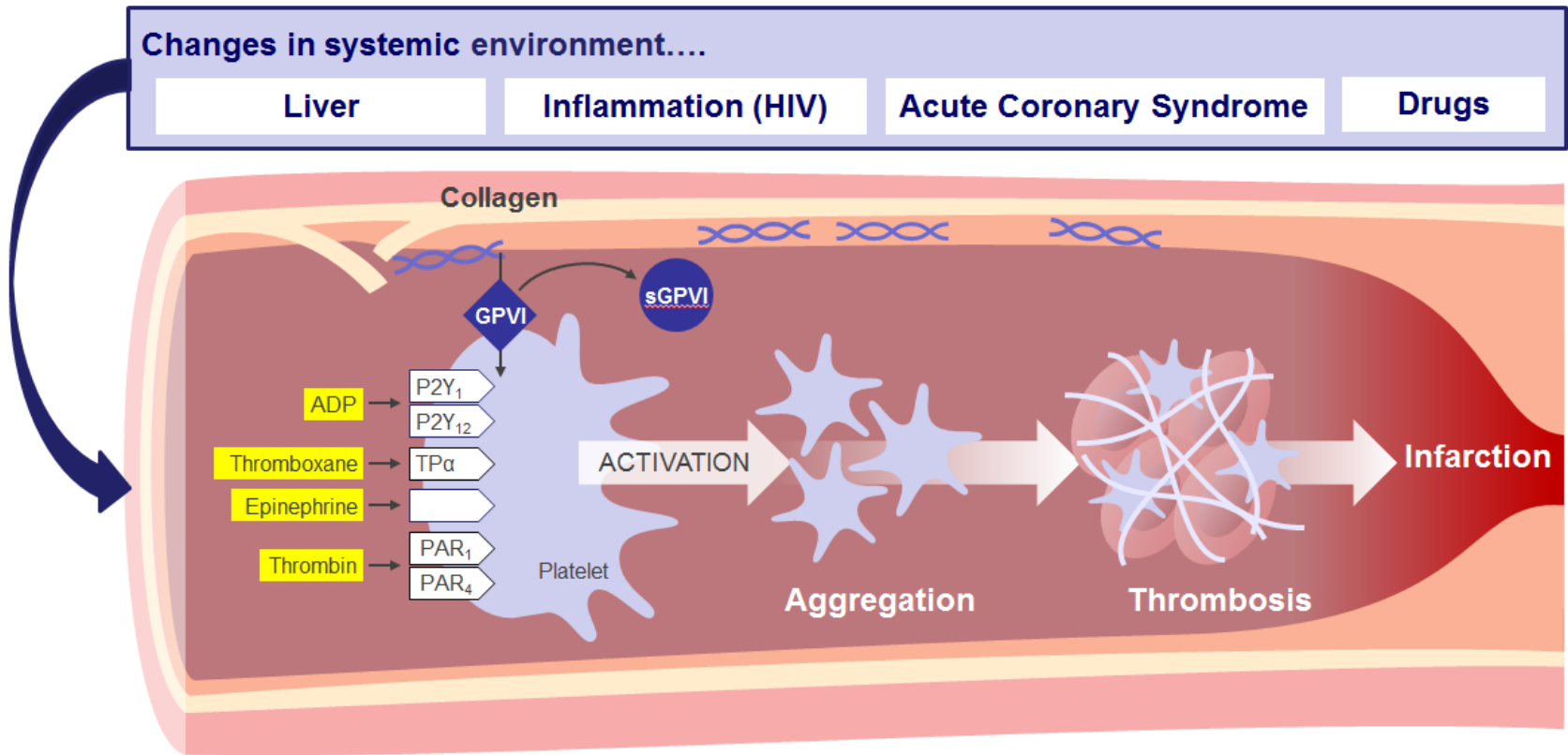


Ο ρόλος των μονοκυττάρων στην ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών



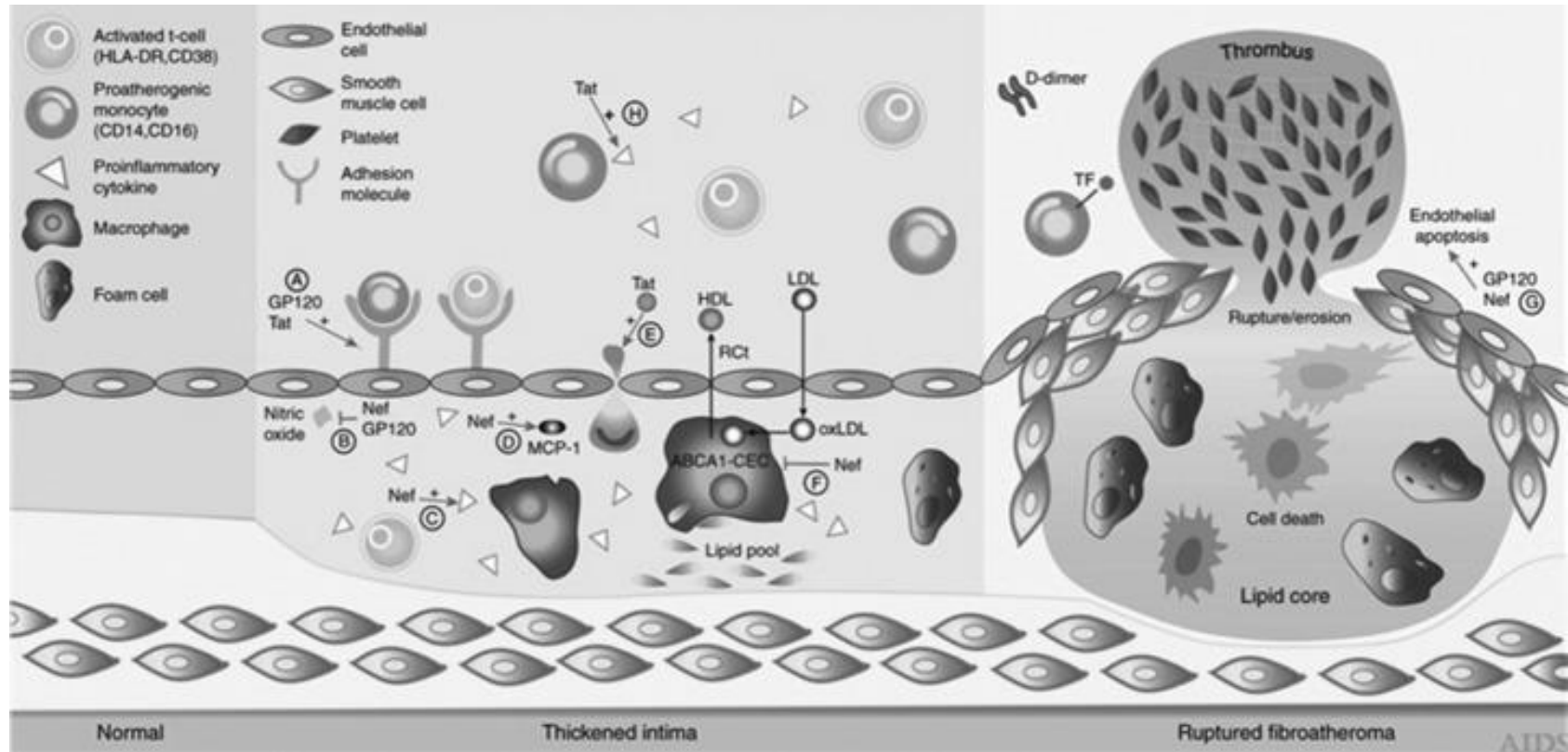
- Ο HIV σε συνδυασμό με τα προ-αθηρογόνα λιπίδια αυξάνουν τα μόρια προσκόλλησης στο ενδοθήλιο
- Ο HIV ενεργοποιεί μονοκύτταρα
 - Αυξάνει τη μετανάστευση μονοκυττάρων
 - Αυξάνει την πρόσληψη της oxLDL
 - Οδηγεί σε διαφοροποίηση σε αφρώδη κύτταρα
 - Συμβάλλει στον σχηματισμό αθηροσκληρωτικών πλακών

Background: Platelet Activation, Thrombosis, and MI



- Concept of “**sick environment**” vs. “**sick platelets**”
 - Sick environment (ACS, cirrhosis, RA) = hyper-inflammatory state leading to increased risk of clotting and CVD
 - Sick platelets = inherent platelet defect leads to dysregulation of activation pathways, making platelets more prone to clot

ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΤΟΥ HIV ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΟΣΚΛΗΡΗΣΗΣ



Effects of HIV viral proteins on the development of atherosclerosis. **(A)** Tat and gp120 induces expression of a adhesion molecules. **(B)** Nef and gp120 reduce endothelial nitric oxide production. **(C)** Nef increases inflammatory cytokine release, including IL-6 and TNF α from macrophages. **(D)** Nef promotes MCP-1 secretion from endothelial cells. **(E)** Tat stimulates MCP-1-mediated monocyte transmigration. **(F)** Nef inhibits ABCA1-dependent CEC of macrophages. **(G)** Nef and gp120 may induce endothelial apoptosis, which could promote fibroatheroma rupture/erosion, resulting in formation of an acute thrombus. **(H)** Tat stimulates IL-6 production from peripheral blood monocytes. *In vitro* studies have also shown potential proatherogenic effects of specific ARTs, including increased leukocyte adhesion to endothelial cells with efavirenz; increased platelet reactivity with abacavir; reduced cholesterol efflux from macrophages, decreased endothelial nitric oxide production, and endothelial cytotoxicity with ritonavir; and CD36-dependent cholesterol accumulation in macrophages with certain protease inhibitors. Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; gp120, glycoprotein 120; Nef; Tat; IL, interleukin; ART, antiretroviral therapy; HLA-DR, human leukocyte antigen type DR; ATP, adenosine triphosphate; ABCA1, ATP-binding cassette transporter-A1; CEC, cholesterol efflux capacity; RCT, reverse cholesterol transport; TF, tissue factor; TNF α , tumor necrosis factor α ; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; oxLDL, oxidized LDL; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1.

ΦΛΕΓΜΟΝΟΣΩΜΑ: ΔΙΑΜΕΣΟΛΑΒΗΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

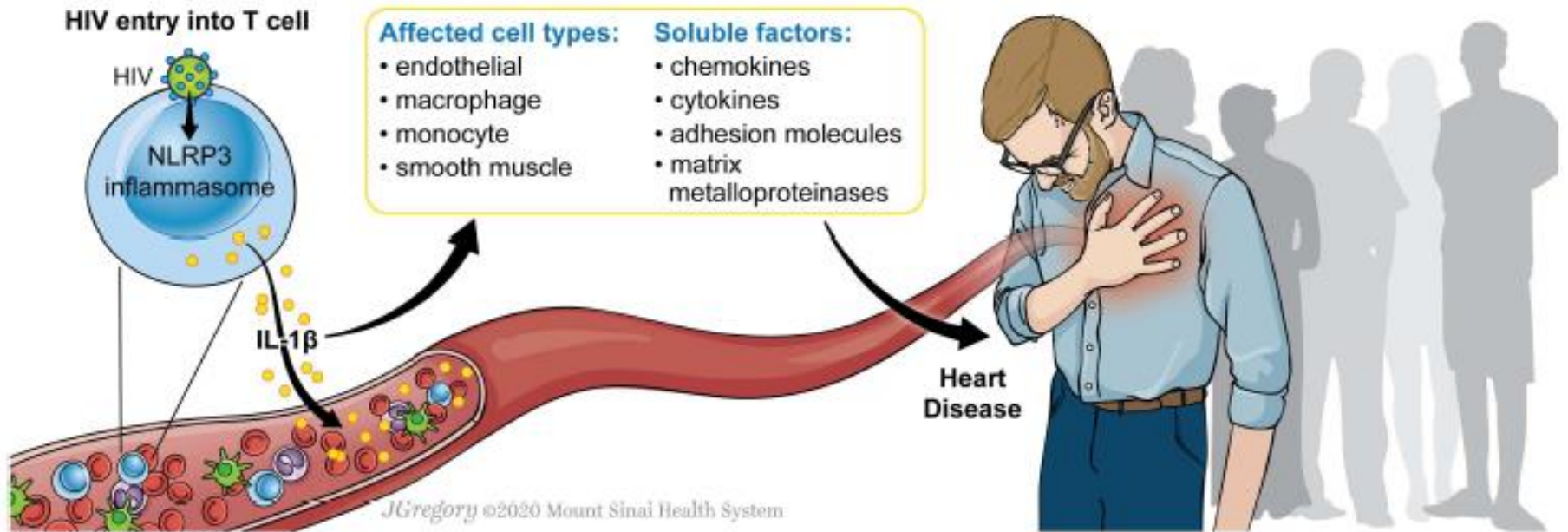
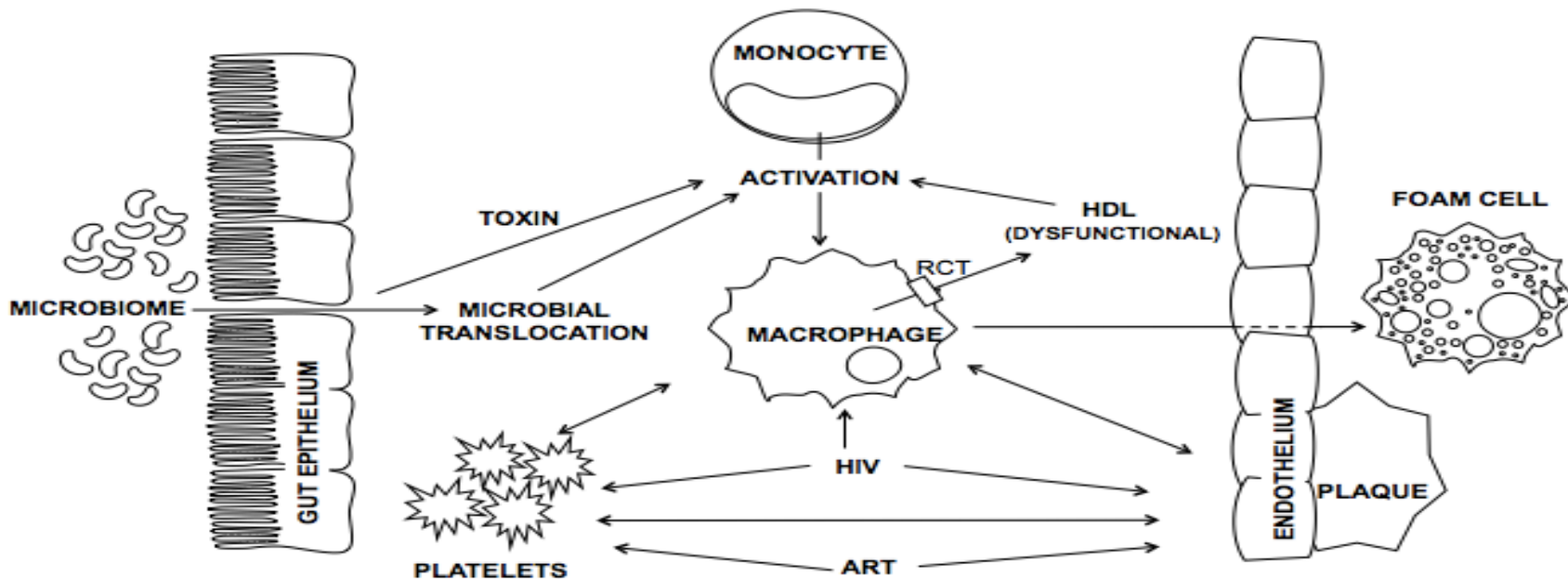
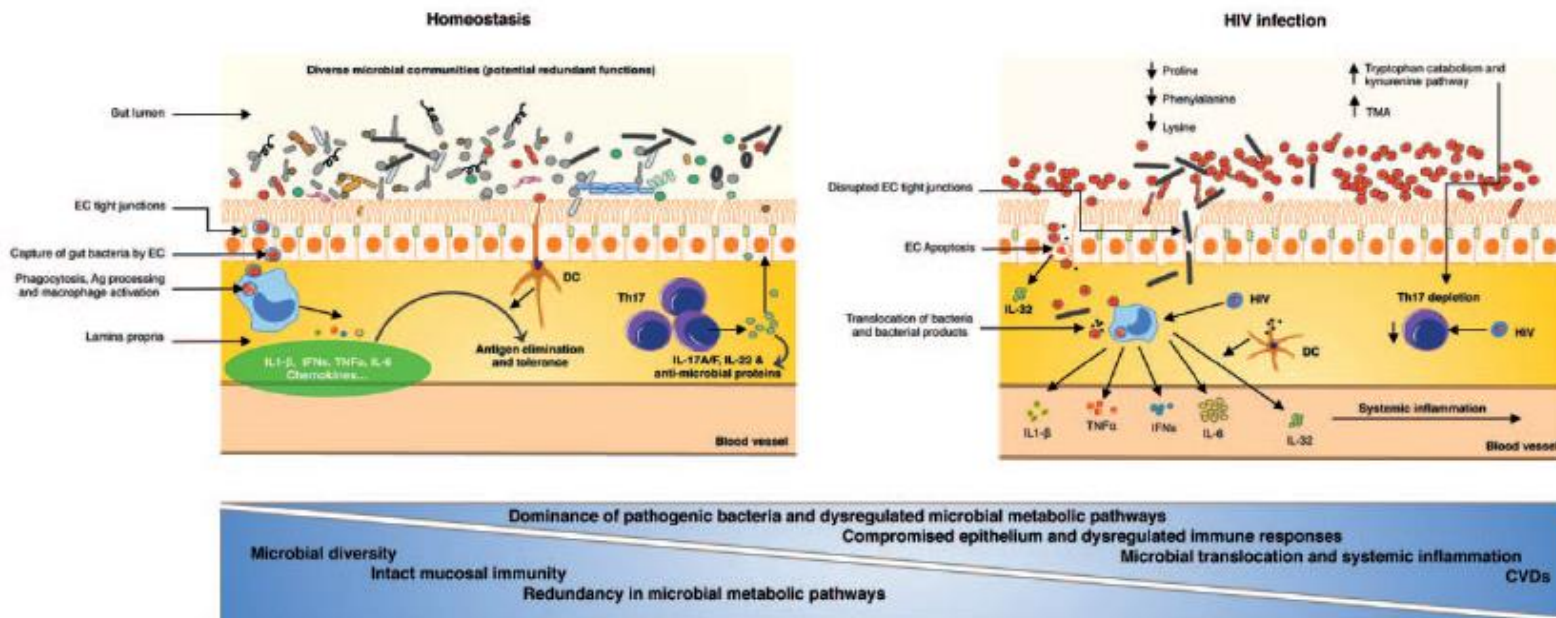


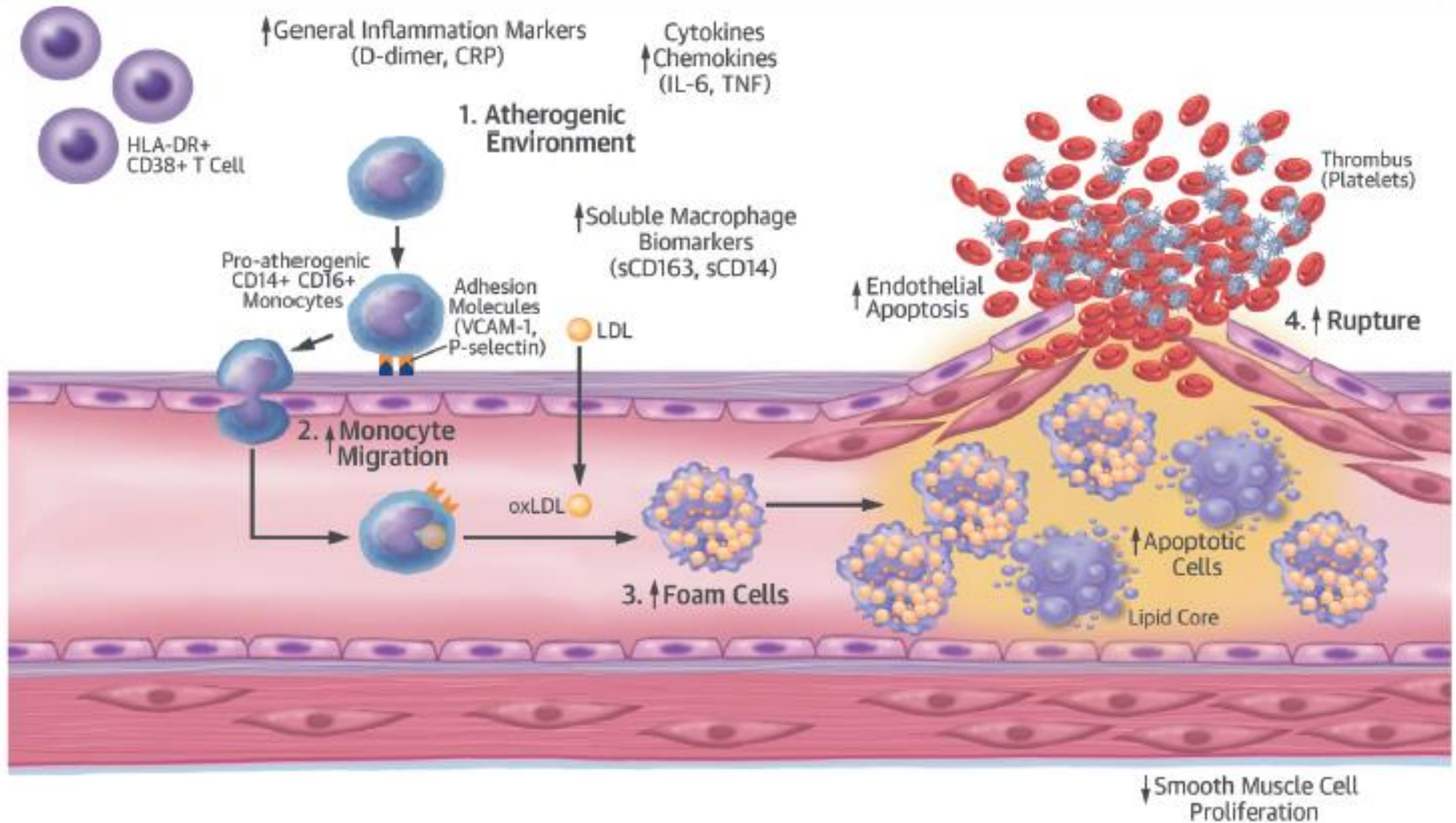
FIGURE 1 | Model for HIV-1 infection and NLRP3 inflammasome activation to drive atherosclerosis. A model is shown in which HIV-1 infection of a CD4+ T cell can stimulate the NLRP3 inflammasome. This results in IL-1 β secretion which impacts on various cell types including endothelial cells, macrophages, monocytes, and smooth muscle, signaling through soluble factors including chemokines, cytokines, adhesion molecules, matrix metalloproteinases. The activation of these factors can potentiate progression of atherosclerotic disease.

HIV ΛΟΙΜΩΞΗ, ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ

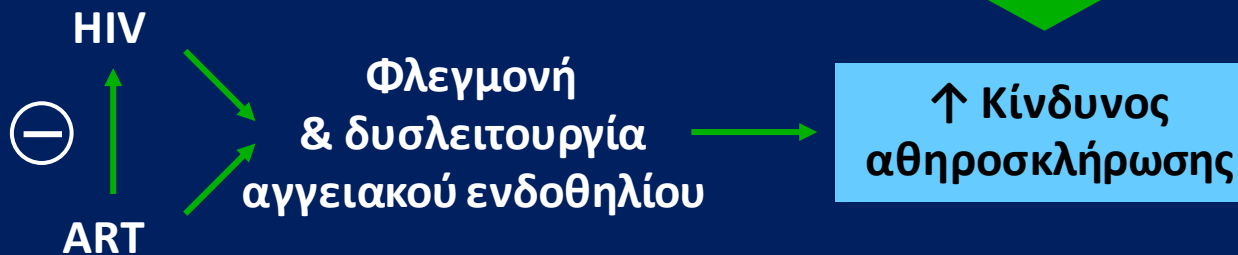
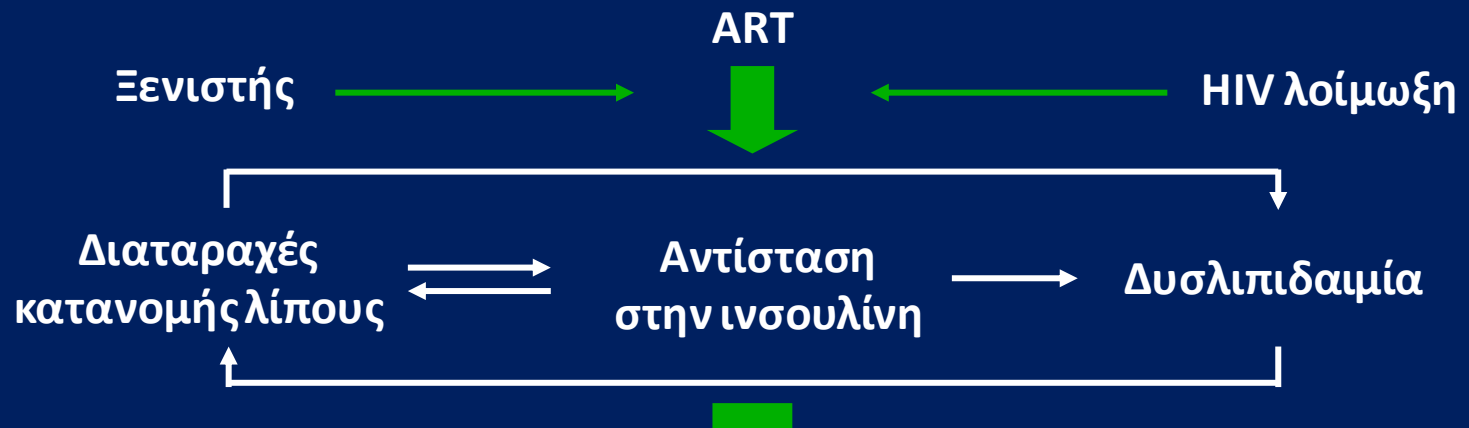


CENTRAL ILLUSTRATION Cellular and Molecular Mechanisms of HIV Atherosclerosis

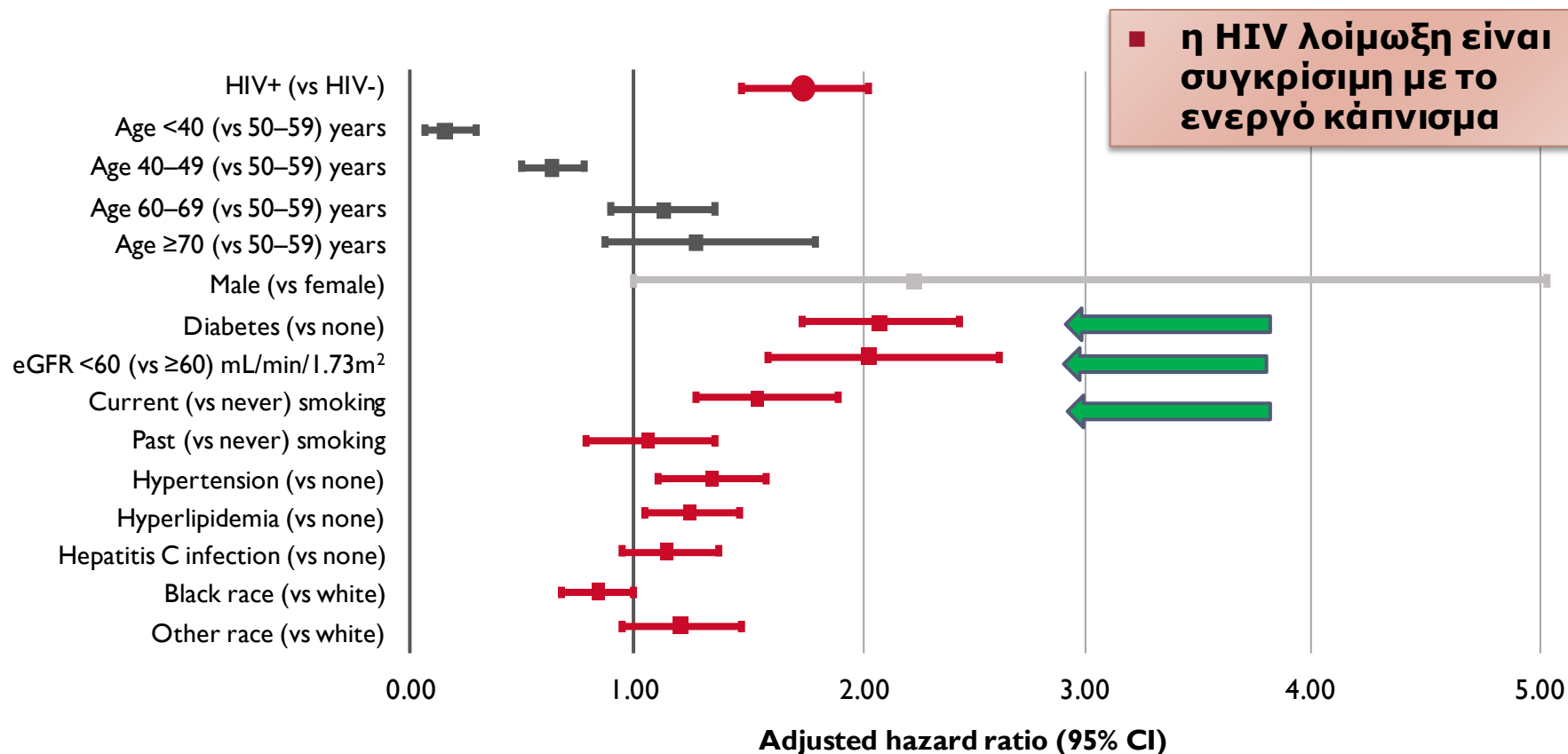
A. Cellular Players in HIV-Associated Atherosclerosis



HIV και αθηροσκλήρωση



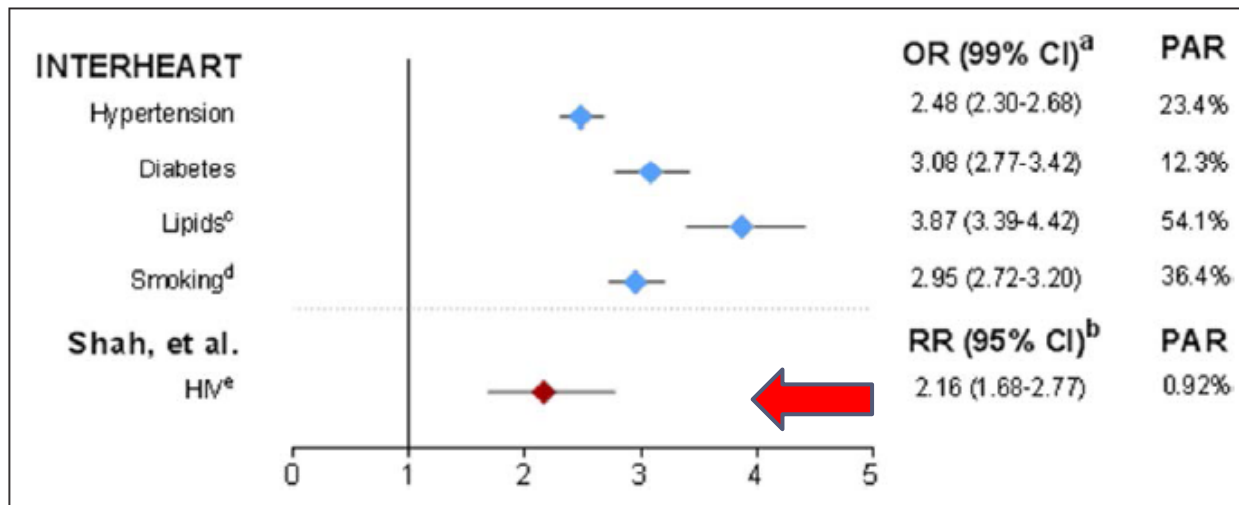
Παράγοντες που συμβάλλουν στο έμφραγμα του μυοκαρδίου



Adjusted hazard ratios (aHRs) and 95% confidence intervals (CIs) for myocardial infarction Veterans Aging Cohort Study Virtual Cohort, April 2003 – December 2010

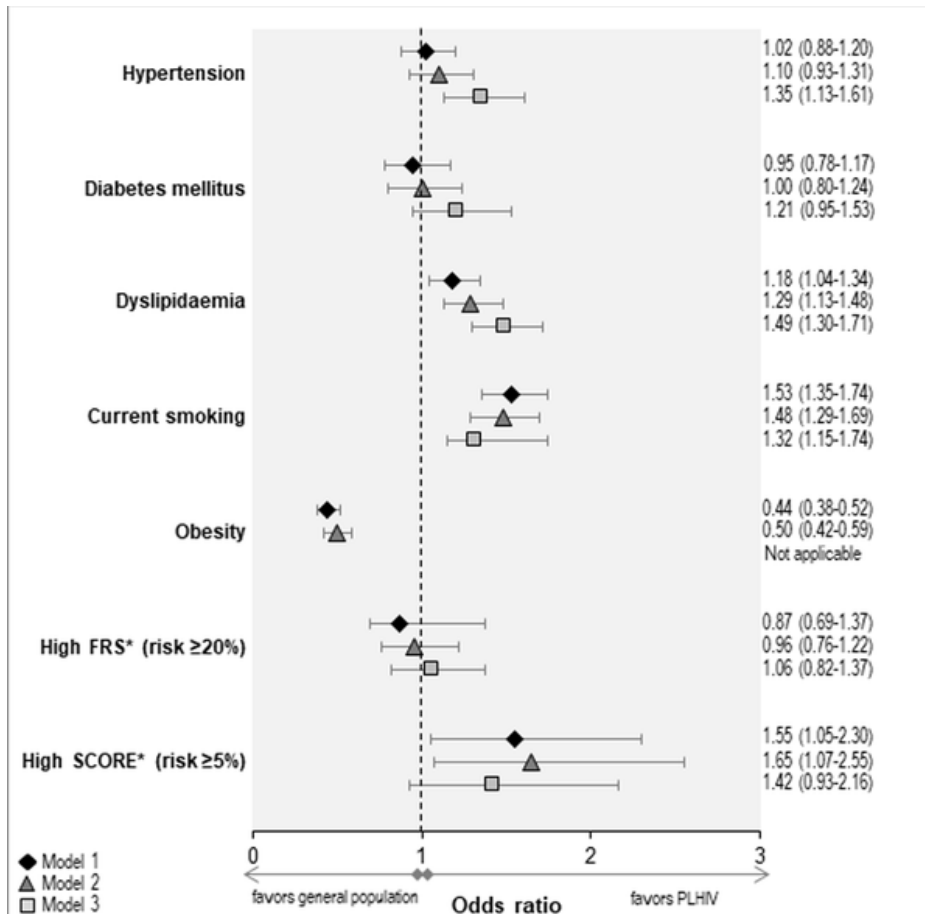
Καρδιαγγειακός κίνδυνος του HIV σε σύγκριση με τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου

- ▶ **Μετα-ανάλυση:** 80 μελέτες με 793 635 άτομα που ζουν με HIV και παρακολούθηση 3,5 εκατομμυρίων ατόμων-ετών.



2πλάσιος κίνδυνος

Σύγκριση παραγόντων ΚΑ κινδύνου σε HIV άτομα και άτομα από το γενικό πληθυσμό στην Ελλάδα



Ο επιπολασμός της **δυσλιπιδαιμίας** και του **καπνίσματος** είναι σημαντικά υψηλότερος σε άτομα με HIV σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Ο επιπολασμός της υπέρτασης και του διαβήτη δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ του HIV-μολυσμένου και του γενικού πληθυσμού.

Οι μολυνθέντες με HIV είχαν μεγαλύτερο **10 έτη κίνδυνο** να εμφανίσουν καρδιαγγειακό επεισόδιο σε σύγκριση με εκείνους του γενικού πληθυσμού.

Μηχανισμοί αθηρογόνου δράσης του HIV

- **Μεταβολικές διαταραχές**
 - ✓ ↓ ApoB, ↑ oxLDL, ↑ sdLDL, ↓ κάθαρση της LDL-C, ↑ βασική λιπόλυση, ↑ de novo ηπατική λιπογένεση, ↓ ικανότητα ινσουλίνης για καταστολή λιπόλυσης στα λιποκύτταρα (TNF-α), αναστολή αποβολής χοληστερόλης από μακροφάγα
- **Χρόνια ανοσιακή διέγερση & φλεγμονή => βλάβη ή δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου**
 - ✓ Η ↑ hsCRP εμφανίζει σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο OEM
- **Δυσλειτουργία T-λεμφοκυττάρων**
- **Συνεργική δράση με άλλους λοιμογόνους παράγοντες**
 - ✓ CMV, HSV-2, HCV

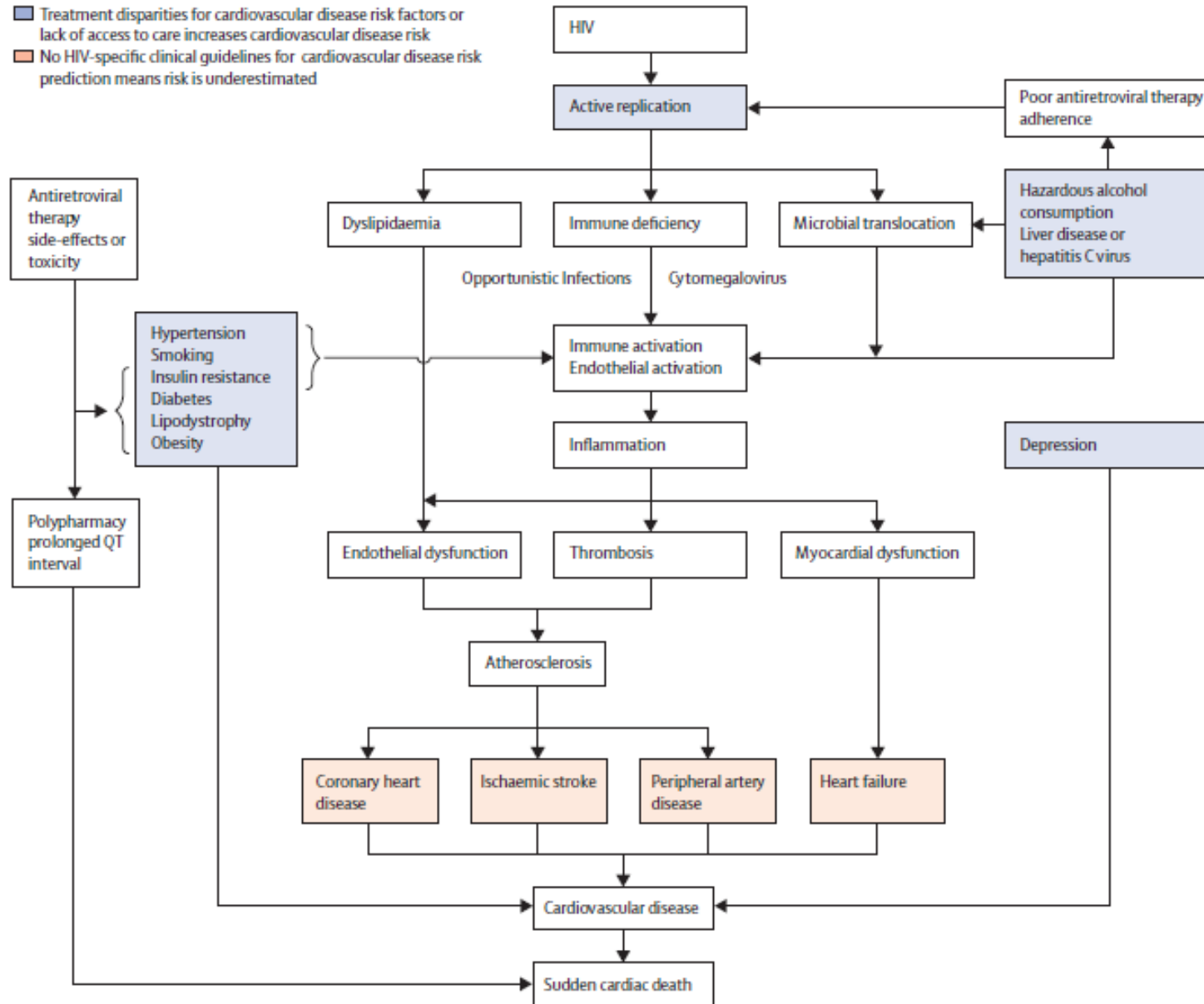
ΗIV ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

- Η χρόνια φλεγμονή διατηρείται στην HIV λοίμωξη και υπό ART
- Είναι προγνωστικός παράγοντας αυξημένης ΣΝ και θνητότητας
- Κάποιες φλεγμονώδεις οδοί ίσως είναι μοναδικές για τον HIV
- Πρώιμη και ισχυρή ART: μειώνει φλεγμονή
- Ανάγκη και άλλων θεραπευτικών παραγόντων
 - αντιφλεγμονώδεις παράγοντες;

Μελλοντικά: ίσως ανοσοθεραπεία, εμβόλια, CAR-T cells

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

- Treatment disparities for cardiovascular disease risk factors or lack of access to care increases cardiovascular disease risk
- No HIV-specific clinical guidelines for cardiovascular disease risk prediction means risk is underestimated



**ΗIV ΛΟΙΜΩΞΗ
ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ**

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

Οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου είναι
το κύριο αίτιο ΣΝ σε ασθενείς με HIV λοίμωξη



†Αγνωστη η ακριβής συνεισφορά

*Μεταβολικό σύνδρομο

Τύποι OEM σε άτομα με HIV

US CNICS cohort Μελέτη 571 σίγουρων/πιθανών επεισοδίων εμφράγματος μυοκαρδίου, σε 26 909 ασθενείς με HIV

- **OEM τύπου 2 → 50%**
 - Non-HIV <2–26% (συνήθως <10%)
- **Τα πιο κοινά αίτια OEM τύπου 2**
 - Σήψη (35%)
 - Πρόσφατη χρήση κοκαΐνης / κρακ (14%)
- **Τα άτομα με OEM τύπου 2 vs τύπου 1**
 - Πιο νέοι (<40 ετών: 16% vs.9%)
 - Μη καπνιστές (47% vs. 35%)
 - Χαμηλότερα CD4 (230 cells/mm³ vs. 383 cells/mm³)
 - Χαμηλότερα επίπεδα λιπιδίων
 - Χαμηλότερο δείκτη Framingham (8% vs.12%)

- ΟΡΙΣΜΟΙ
- OEM Τύπου 1 (T1MI)
 - προκύπτουν αυτόματα από αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας.
- OEM τύπου 2 MI (T2MI)
 - είναι δευτερεύοντα σε αίτια διαφορετικά από την αθηρωμάτωση,
 - συμπεριλαμβανομένης της υπότασης, της υποξίας και του επαγόμενου σπασμού, με αποτέλεσμα αυξημένη ζήτηση οξυγόνου ή μειωμένη προσφορά.

**ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
ΣΤΗΝ ΗΙV ΛΟΙΜΩΞΗ**

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΚΛΙΝΙΚΑ

- Μέτρηση λιπιδίων
- Παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου
- Παράγοντες του HIV

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ

- Ασβέστιο στεφανιαίων αρτηριών (Coronary artery calcium score)
- Πάχος έσω-μέσου χιτώνα - CIMT
- Δείκτες λειτουργίας ενδοθηλίου
- FDG-PET
- Δείκτες φλεγμονής

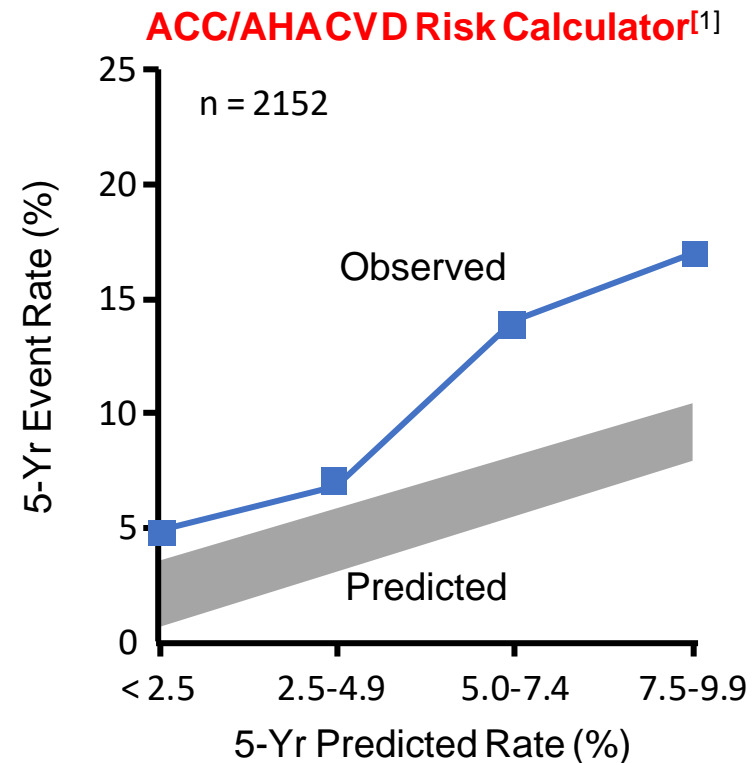
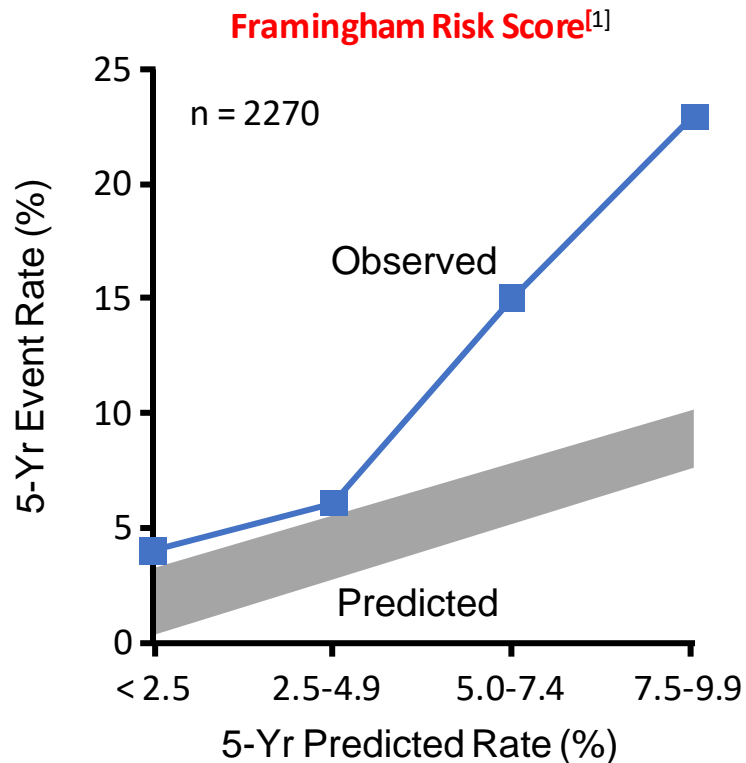
Συγκριτικός πίνακας: CVD Risk Calculators (Υπολογιστές κινδύνου)

- Age, sex, smoking, lipids, blood pressure included in all models

Characteristic	ACC/ AHA ASCVD	Framingham		SCORE	QRISK2	JBS3	ASSIGN
		MI	CVD				
Diabetes	✓		✓		✓	✓	✓
Race/ethnicity	✓				✓	✓	
Social deprivation					✓	✓	✓
Hypertension therapy	✓	✓	✓		✓	✓	
BMI			✓	✓	✓	✓	
Family history of premature CVD/CHD			✓		✓	✓	✓
Chronic kidney disease					✓	✓	
Atrial fibrillation					✓	✓	
Rheumatoid arthritis					✓	✓	✓

Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος υποεκτιμάται σε HIV (+) από τους υπολογιστές κινδύνου (Risk Calculators)

- CVD risk scores calculated with data from 2006-2009 for pts in Partners HealthCare System Cohort^[1]



- An outpatient study cohort (n = 2392) had similar findings of underestimated CVD risk (15% to 25%)^[2]

D:A:D risk calculator _ A CVD risk model designed for PLHIV

- D:A:D (R) reduced model
 - Φύλο, ηλικία, κάπνισμα, ΣΔ, οικογενειακό ιστορικό CVD, συστολική ΑΠ, ολική χοληστερόλη, HDL και αριθμός CD4.
- D:A:D (F) full model
 - Επιπλέον: αθροιστική έκθεση σε PI, αθροιστική έκθεση σε NRTI και τρέχουσα χρήση abacavir
- Αποτέλεσμα:
 - Τα ξεχωριστά μοντέλα προβλέπουν τον κίνδυνο CHD, MI και σύνθετου CVD
 - 5-ετή κίνδυνο για CVD
- Το μοντέλο D: A: D (F) ισχύει για HIV+ άτομα ηλικίας 18-75 ετών, με συνολική έκθεση NRTI έως περίπου 8-10 χρόνια και έκθεση PI έως περίπου 5-6 χρόνια. Η χρήση σε μεγαλύτερη έκθεση θα οδηγήσει σε υπερβολικές εκτιμήσεις του κινδύνου CVD. Για άτομα που είναι πολύ εκτεθειμένα σε ART, συνιστάται η χρήση του μοντέλου D: A: D (R).

Criteria
Age/gender/height/weight
Current or previous cigarette smoker?
Diabetic?
Family history of CVD?
Currently using IDV?
Currently using LPV?
Currently using ABC?
Years taking LPV
Years taking IDV
Systolic blood pressure
Total cholesterol
HDL



Clinical Variables Used in CVD Risk Estimators and the Validated Ranges

	D:A:D Full Model	D:A:D Reduced Model	ACC/AHA Pooled Cohort Model	Framingham Model
Gender	Female / Male			
Race			White, African American, Other	
Age	18-75 years		40-79 years	30-74 years
Total cholesterol (alternative unit)	2.3-9.9 mmol/L (89-383 mg/dL)		130-320 mg/dL (3.4-8.3 mmol/L)	100-405 mg/dL (2.59-10.47 mmol/L)
HDL cholesterol (alternative unit)	0.41-2.6 mmol/L (16-101 mg/dL)		20-100 mg/dL (0.52-2.6 mmol/L)	10-100 mg/dL (0.26-2.59 mmol/L)
Smoking status	Current / Former / Never		Yes / No	
Diabetes	Yes / No			
Systolic blood pressure	90-180 mmHg		90-200 mmHg	
Family history of CVD	Yes / No			
CD4 count	20-1350 cells/ μL			
Current ABC use	Yes / No			
PI exposure (years)	Up to 6 years			
NRTI exposure (years)	Up to 10 years			
Antihypertensive medication use	Yes / No			

Προτείνεται αύξηση της ευρισκόμενης τιμής κινδύνου κατά 1,5-2 φορές [So-Armah et al, Lancet HIV 2020](#)

ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ – ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

Μπορούν να βοηθήσουν;

Δείκτες φλεγμονής

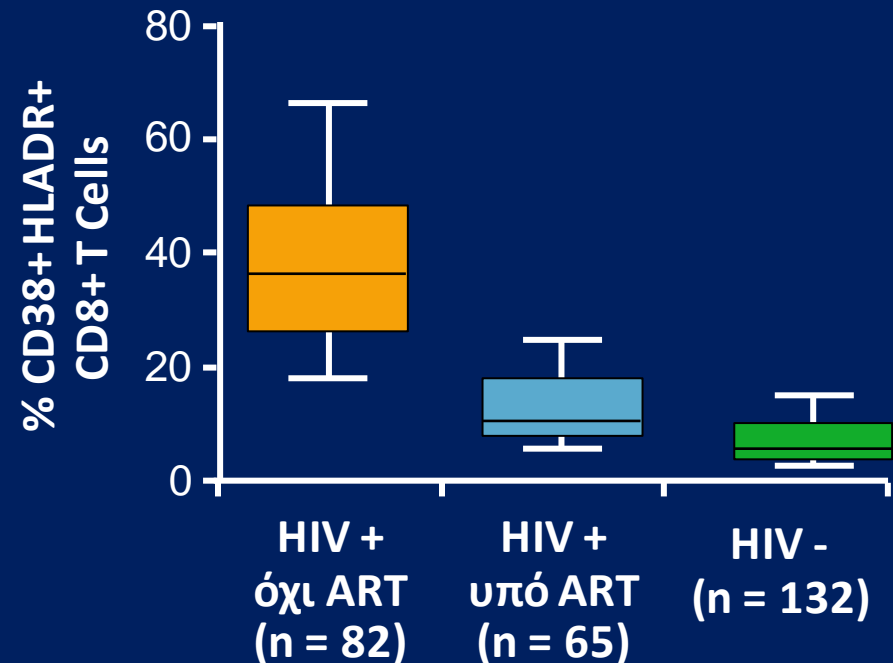
- hsCRP, IL-6, D-dimer

Απεικόνιση: CV κίνδυνος και πρόοδος αθηρωμάτωσης

- Triplex καρωτίδων: CIMT
- CT: CAC and CTA
- Brachial artery reactivity testing: FMD (flow-mediated vasodilation) και λειτουργία ενδοθηλίου
- PET και αρτηριακή φλεγμονή

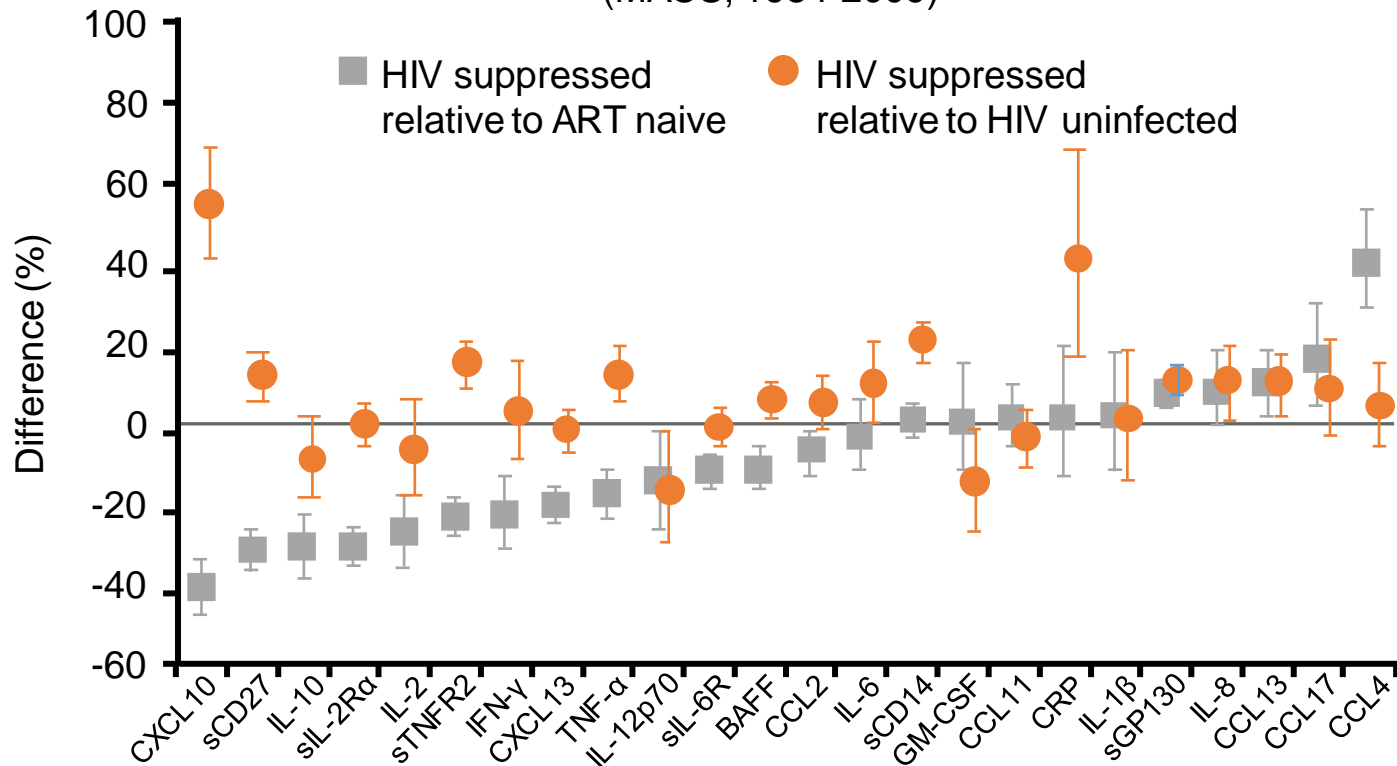
Παραμονή χρόνιας φλεγμονής σε HIV λοίμωξη υπό θεραπεία

- Μεγαλύτερη T-κυτταρική ενεργοποίηση σε HIV+ υπό αγωγή vs controls¹
- Αυξημένη LPS σε HIV+ υπό αγωγή vs controls²
- Αυξημένος ιστικός παράγοντας σε HIV+ υπό αγωγή vs controls³



Οι βιολογικοί δείκτες φλεγμονής είναι αυξημένοι σε HIV(+) ακόμη και υπό ART

Adjusted Percentage Differences in Biomarkers of Inflammation and Immune Activation in HIV-Positive Pts and Uninfected Individuals*†
(MACS, 1984-2009)



*Adjusted for age, race, smoking, hepatitis C infection, obesity, diabetes and MACS site. †Error bars represent 99.7% CIs, calculated with Bonferroni adjustment to maintain a family-wise error rate of 0.05. Filled markers represent statistical significance ($P < .002$).

ΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ (IL-6, hsCRP, d-DIMERS) ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ

Μελέτες SMART & ESPRIT, N= 4304,

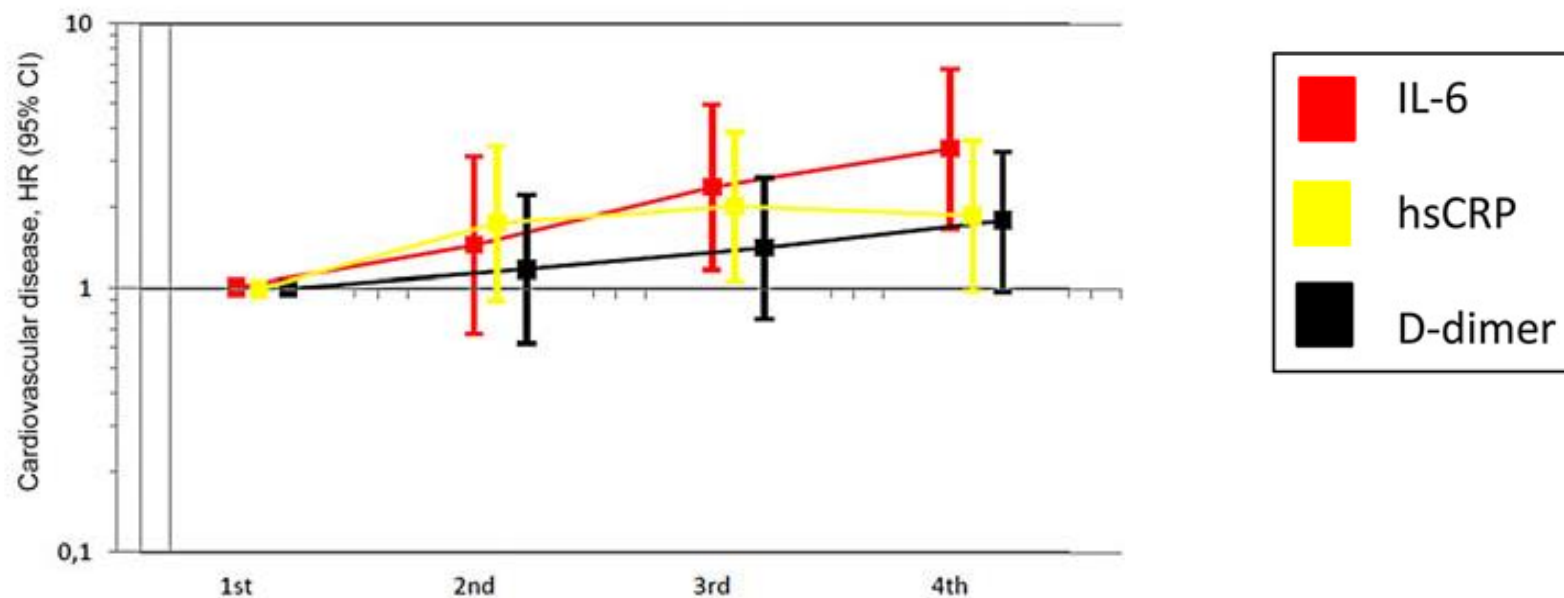


Table 2. Hazard Ratios (HRs) of Study End Points for Plasma Levels of Interleukin 6 (IL-6), High-Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP), and D-Dimer

End Point	IL-6, HR (95% CI)		hsCRP, HR (95% CI)		D-Dimer, HR (95% CI)	
	2-Fold Higher Level	4th/1st Quartile	2-Fold Higher Level	4th/1st Quartile	2-Fold Higher Level	4th/1st Quartile
All-cause death	1.64 (1.41–1.92)	3.07 (1.70–5.55)	1.29 (1.17–1.42)	2.73 (1.56–4.69)	1.32 (1.14–1.52)	3.00 (1.61–5.59)
Non-AIDS-related, nonviolent, unintentional death	1.77 (1.50–2.10)	6.31 (2.68–14.83)	1.30 (1.16–1.46)	3.10 (1.59–6.05)	1.30 (1.10–1.53)	3.38 (1.62–7.08)
Progression to AIDS	1.32 (1.07–1.62)	1.63 (.83–3.21)	1.07 (.94–1.21)	1.35 (.74–2.48)	1.35 (1.12–1.63)	2.20 (1.07–4.50)
Cardiovascular disease event	1.40 (1.17–1.67)	3.34 (1.66–6.70)	1.11 (.99–1.24)	1.89 (.99–3.63)	1.22 (1.04–1.43)	1.80 (.98–3.29)
Non-AIDS-defining malignancy	1.31 (1.07–1.61)	3.12 (1.42–6.84)	1.16 (1.02–1.32)	1.68 (.86–3.28)	1.09 (.91–1.31)	1.03 (.55–1.94)

Borges AH et al, J Infect Dis 2016

ΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ (IL-6, hsCRP, d-DIMERS) ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ

Table 3 | Associations of inflammatory and coagulation biomarkers with mortality in HIV infection

Study (year)	Study population	Number of patients	Follow-up	Findings	Refs
SMART (2008)	Patients with well-controlled HIV infection; cohort from 33 countries	5,472	3,700 person-years	<ul style="list-style-type: none"> IL-6 and D-dimer levels in plasma were strongly associated with all-cause mortality IL-6, hsCRP and D-dimer levels in plasma were associated with increased risk of CVD 	14,105
FRAM (2010)	Patients with HIV infection	922	5 years	Fibrinogen and CRP levels were strong and independent predictors of mortality	106
ALLRT (2014)	Patients with HIV infection who had achieved virological suppression within 1 year after ART initiation	143	48–64 weeks after ART initiation	High IL-6, sTNFR1, sTNFR2 and D-dimer levels in plasma and KT ratio at 1 year were associated with increased risk of non-AIDS events	97
VACS (2016)	Patients with HIV infection and individuals without infection	2,350	6.9 years	HIV infection was associated with elevated IL-6, sCD14 and D-dimer levels in plasma, which are associated with mortality	107
MACS (2016)	Patients with well-controlled HIV infection	670	Up to 18 years	IL-6 and sCD14 levels in plasma were predictive of mortality	108
START (2017)	Patients with HIV infection; cohort from 35 countries	4,299	3.2 years	Baseline IL-6 and D-dimer levels in plasma were associated with the risk of AIDS, serious non-AIDS events or death	109

ART, antiretroviral therapy; CRP, C-reactive protein; CVD, cardiovascular disease; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; KT, kynurenin:tryptophan; sCD14, soluble CD14; sTNFR1, soluble tumour necrosis factor receptor type I; sTNFR2, soluble tumour necrosis factor receptor type II.

Ασυμπτωματική αθηροσκλήρωση σε HIV+ ασθενείς

- Καρωτίδες (U/S)

- Αυξημένο πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδας (0,04 - 0,15 mm¹)
- Αυξημένη συχνότητα καρωτιδικών πλακών (50 vs 23%)²
- Ταχύτερη πρόοδος νόσου στο διχασμό²

- Στεφανιαία αγγεία (CT)

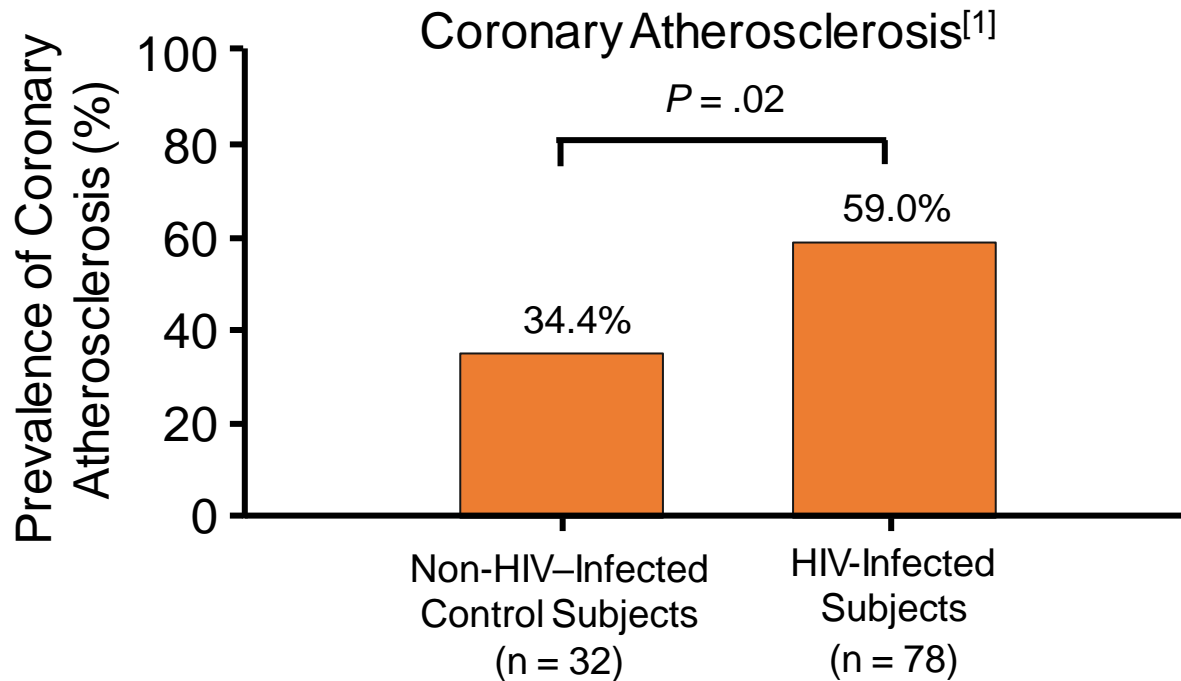
- Αυξημένος αριθμός μη ασβεστοποιημένων πλακών³⁻⁵

¹Grunfeld C, et al. *AIDS* 2009;23:1841 – ²Hsue P, et al. *J Am Heart Assoc* 2012; 1:jah3-:e000422

³Lo J, et al. *AIDS* 2010;24:243 – ⁴Fitch KV, et al. *J Infect Dis* 2013;208:1737 – ⁵Post WS, et al. *Ann Intern Med* 2014;160:458

CT ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ HIV

- **Asymptomatic HIV-positive pts had higher prevalence and degree of coronary atherosclerosis vs uninfected controls^[1]**
- Among ART-treated HIV-infected pts, plasma sCD163 significantly higher ($P = .02$) and correlated with noncalcified plaque^[2]

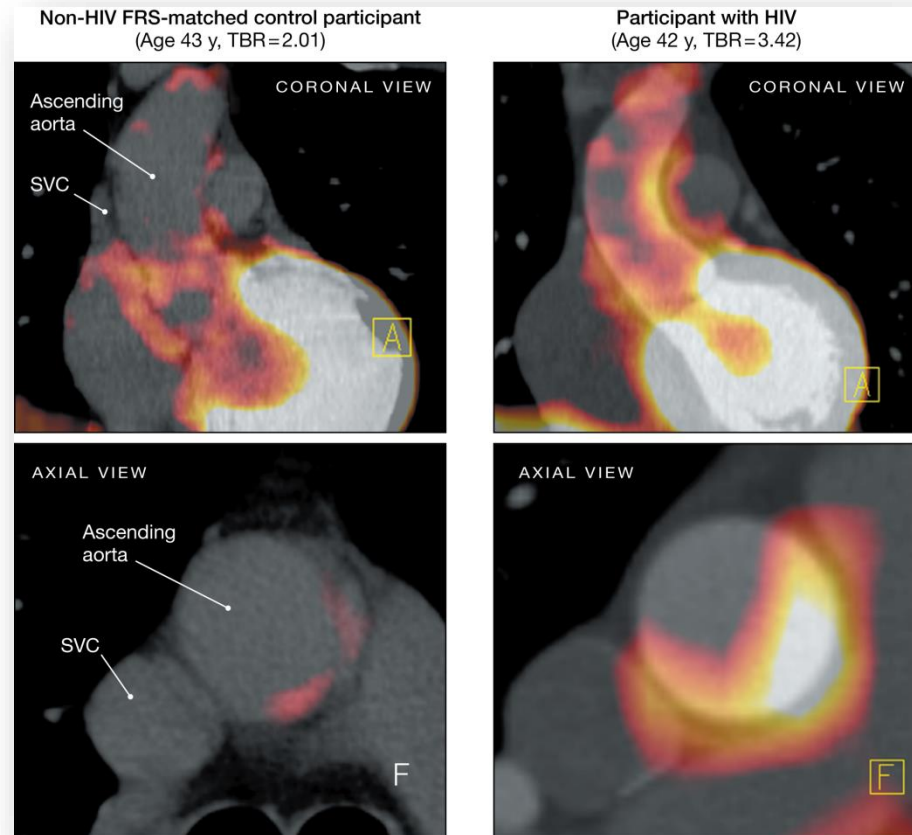


1. Lo J, et al. AIDS. 2010;24:243-253.

2. Burdo TH, et al. J Infect Dis. 2011;204:1227-1236.

Αρτηριακή φλεγμονή (με FDG-PET) σε HIV+ υπό θεραπεία

- N=27 HIV+ υπό ART
- Mean CD4⁺ = 641 /μL
- VL < 50 copies /mL
- Χωρίς καρδιολογικό ιστορικό
- **Controls:** 27 HIV- χωρίς και 27 HIV- με αθηροσκλήρωση



- Φλεγμονή παρόμοια εκείνης των HIV- με αθηροσκλήρωση
- Συσχέτιση με sCD163 (δείκτης ενεργοποίησης μονοκυττάρων – μακροφάγων)
- Απουσία συσχέτισης με CRP ή D-dimer

Αξιολόγηση του ΚΑ κινδύνου του ασθενή

1. Έλεγχος για ΣΝ

- OEM
- Στηθάγχη
- Προηγούμενη παρέμβαση στα στεφανιαία
- Ισχαιμία μυοκαρδίου

2. Ισοδύναμα ΣΝ

- Περιφερική αγγειοπάθεια
- Ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής
- Νόσος καρωτίδων
- Σακχαρώδης Διαβήτης

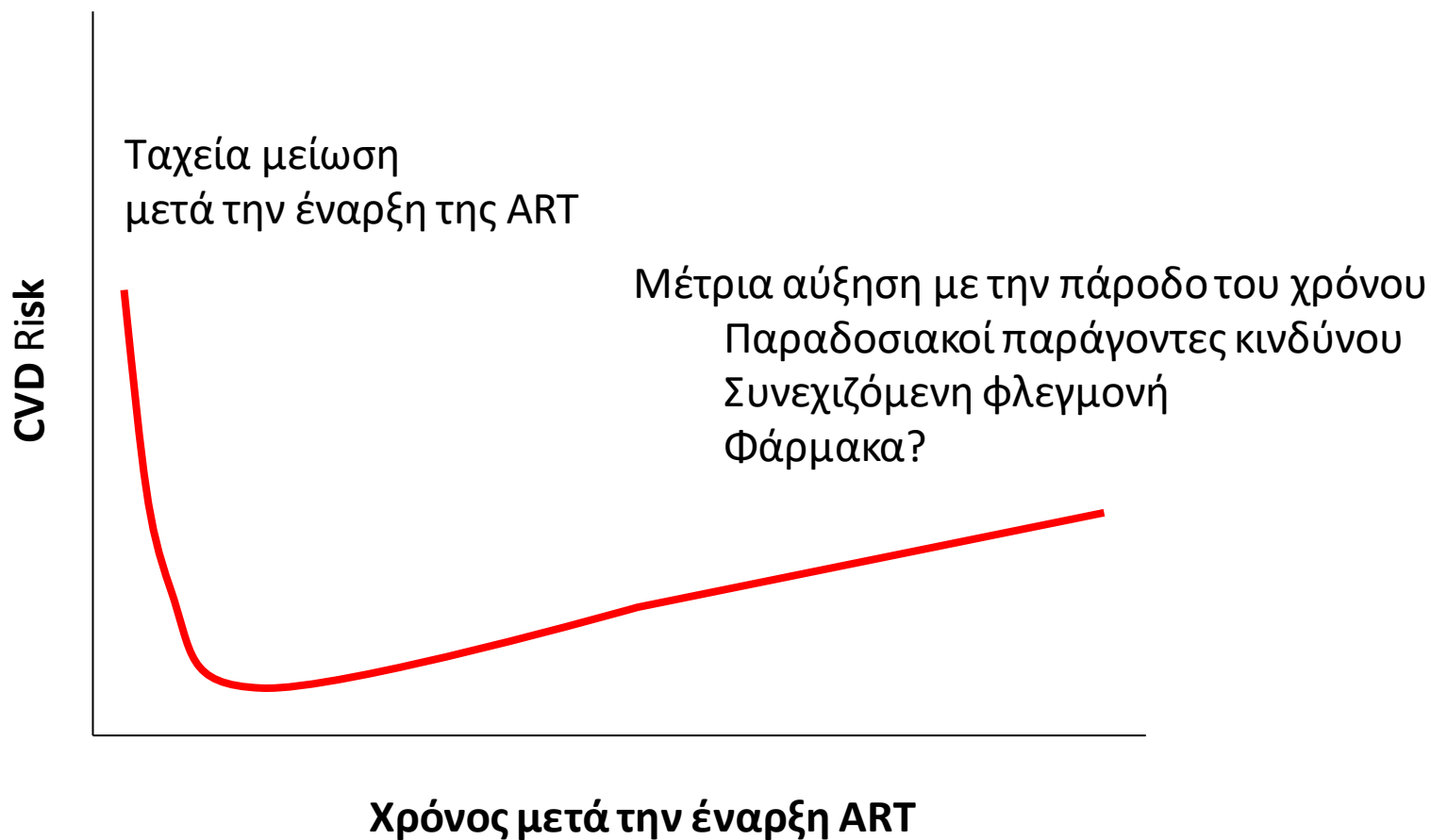
3. Ιστορικό

- Κάπνισμα, Υπέρταση
- Δίαιτα, άσκηση, BMI
- Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ
- Χαμηλή HDL
- Μέτρηση γλυκόζης / OGT και λιπιδίων σε νηστεία*

Προσδιορισμός παραγόντων ΚΑ κινδύνου

**ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ
ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ**

Η σχέση μεταξύ του κινδύνου CVD στον HIV και τη θεραπεία του HIV έχει σχήμα U



HIV-positive patients treated with protease inhibitors have vascular changes resembling those observed in atherosclerotic cardiovascular disease

John LEKAKIS*, Sotirios TSIODRAS†, Ignatios IKONOMIDIS*, John PALIOS*, Garyfalia POULAKOU†, Loukianos RALLIDIS†, Anastasia ANTONIADOU†, Periklis PANAGOPOULOS†, Antonios PAPADOPOULOS†, Helen GIAMARELLOU† and Dimitrios T. KREMASTINOS*

N= 71 HIV(+), 29 CAD, 25 controls

Carotid artery IMT – Brachial artery FMD (Flow-mediated vasodilation)

HIV patients had higher IMT than controls and similar IMT to CAD patients (0.64 compared with 0.55 and 0.66 mm respectively; $F = 4.2$, $P = 0.01$).

Patients with HIV present arterial changes resembling those found in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. These vascular changes are closely related to protease-inhibitor-induced changes of metabolic parameters

Association of Highly Active Antiretroviral Therapy With Increased Arterial Stiffness in Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus

John Lekakis¹, Ignatios Ikonomidis¹, John Palios¹, Sotirios Tsiodras², Emmanouil Karatzis¹, Garyfalia Poulakou², Loukianos Rallidis², Anastasia Antoniadou², Periklis Panagopoulos², Antonios Papadopoulos², Helen Triantafyllidi¹, Helen Giamarellou² and Dimitrios T. Kremastinos¹

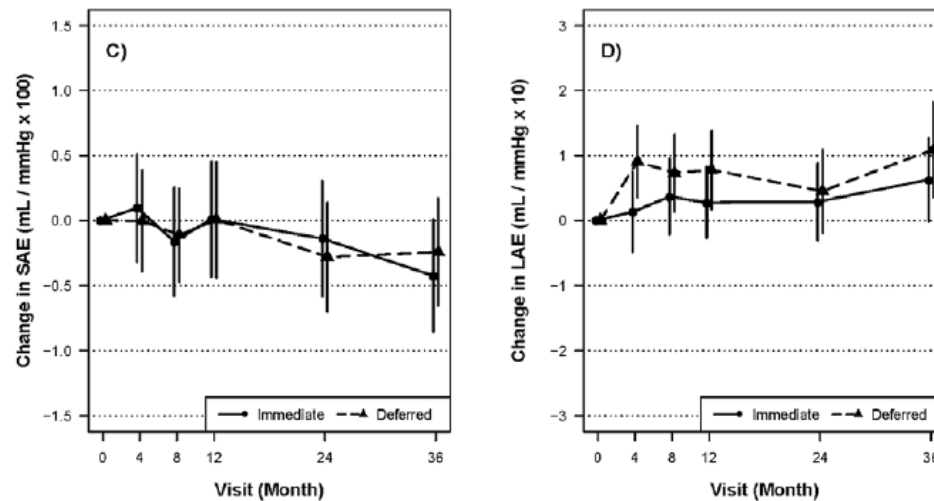
Case control study, Pulse wave velocity (PWV), N= 56 HIV(+), 28 HTN, 28 controls

“HIV-infected” individuals have increased arterial stiffness compared to healthy controls. Patients on antiretroviral therapy have similarities regarding their arterial elastic properties with patients with untreated hypertension. There is an independent association between duration of antiretroviral therapy, cholesterol levels, and blood pressure with increased arterial stiffness in “HIV-infected” patients.

Οι ασθενείς με HIV λοίμωξη παρουσιάζουν μειωμένη ελαστικότητα των αγγείων

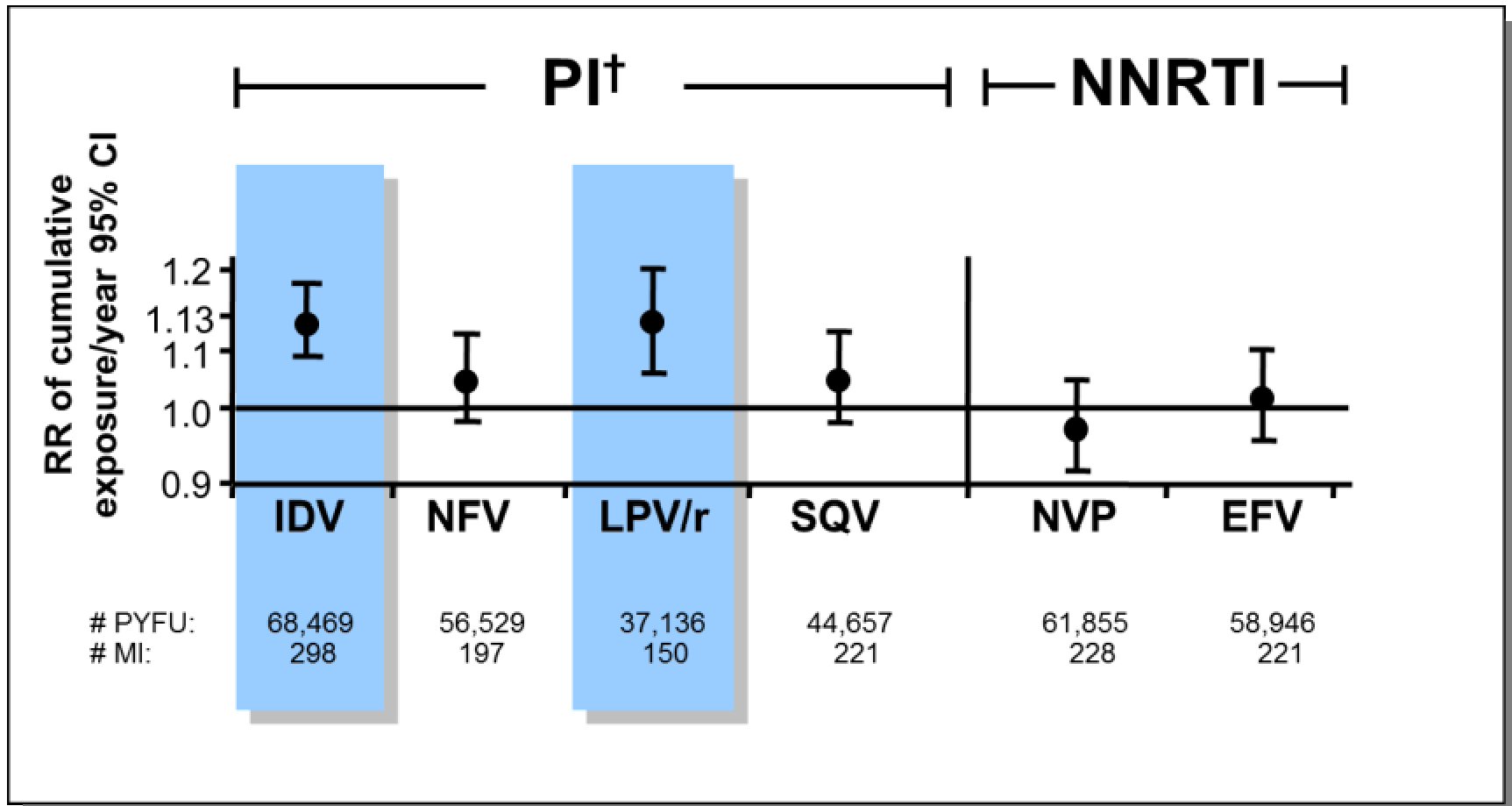
Early Antiretroviral Therapy at High CD4 Counts Does Not Improve Arterial Elasticity: A Substudy of the Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) Trial

Jason V. Baker,^{1,3} Katherine Huppler Hullsiek,² Nicole Wyman Engen,² Ray Nelson,² Ploenchan Chetchotisakd,⁴ Jan Gerstoft,⁵ Heiko Jessen,⁶ Marcelo Losso,⁷ Norman Markowitz,⁸ Paula Munderi,⁹ Antonios Papadopoulos,¹⁰ Jonathan Shuter,¹¹ Claire Rappoport,¹² Mary T. Pearson,¹³ Elizabeth Finley,¹⁴ Abdel Babiker,¹⁵ Sean Emery,¹⁶ and Daniel Duprez¹; for the INSIGHT START Arterial Elasticity Substudy Team



Conclusions. Among a diverse global population of HIV-positive persons with high CD4 counts, these randomized data suggest that ART treatment does not have a substantial influence on vascular function among younger HIV-positive individuals with preserved immunity.

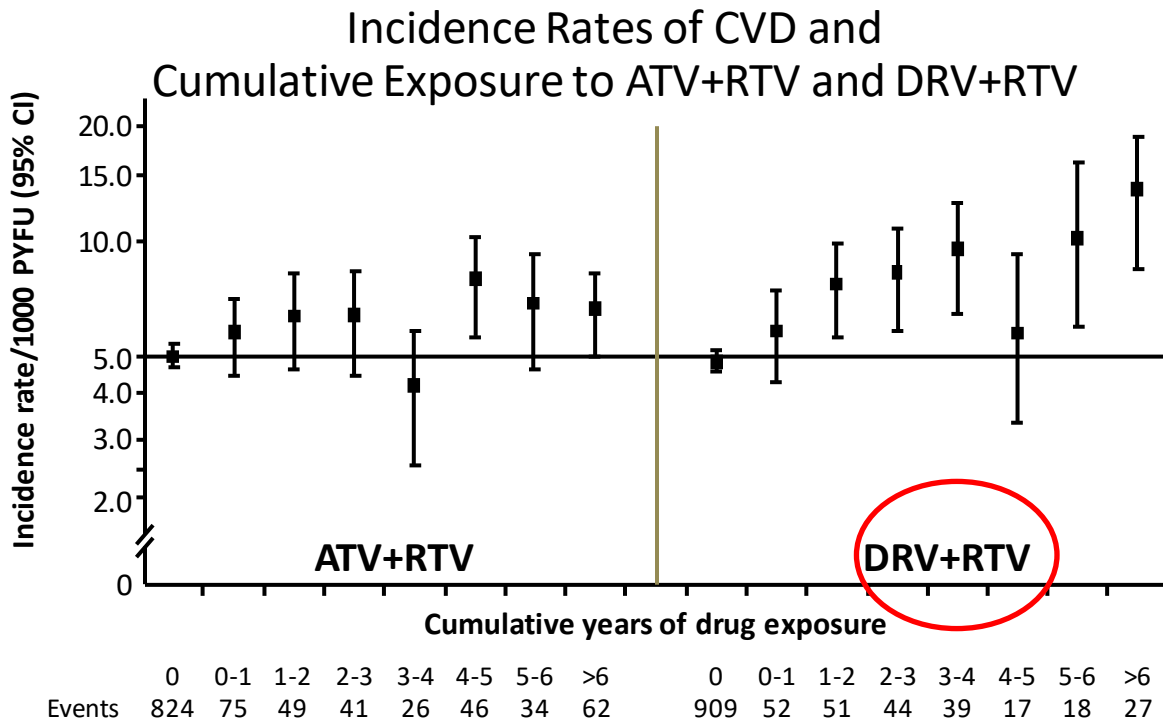
D:A:D: έκθεση σε PIs / NNRTIs και κίνδυνος OEM



ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΠΡΩΤΕΑΣΗΣ (PIs)

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΠΡΩΤΕΑΣΗΣ (PIs)

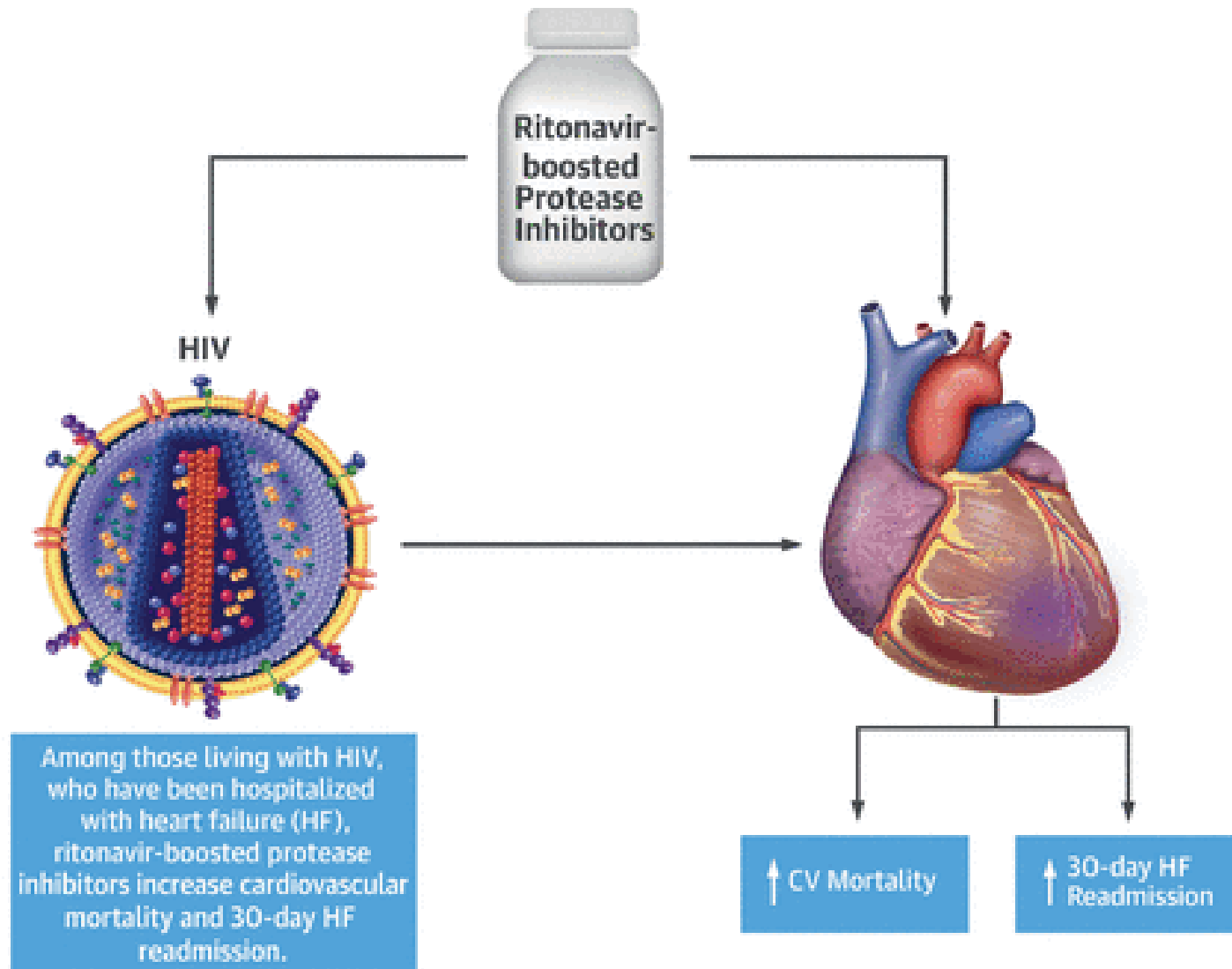
Evaluation of association between CVD (myocardial infarction, stroke, sudden cardiac death, invasive cardiovascular procedures) and PIs from 2009 to 2016 (DAD Study, N=35,711)



- 1,157 developed CVD during median 7.0 years of follow up
 - IRR 5.3/1000 PYFU
- Cumulative exposure to DRV+RTV, but not ATV+RTV, associated with excess CVD risk
 - IRR 1.59 (1.33-1.91) and 1.03 (0.90-1.18) per 5 years, respectively

Cumulative use of DRV+RTV, but not ATV+RTV, was independently associated with a small, but gradually increasing CVD risk of 59% per 5 yrs use

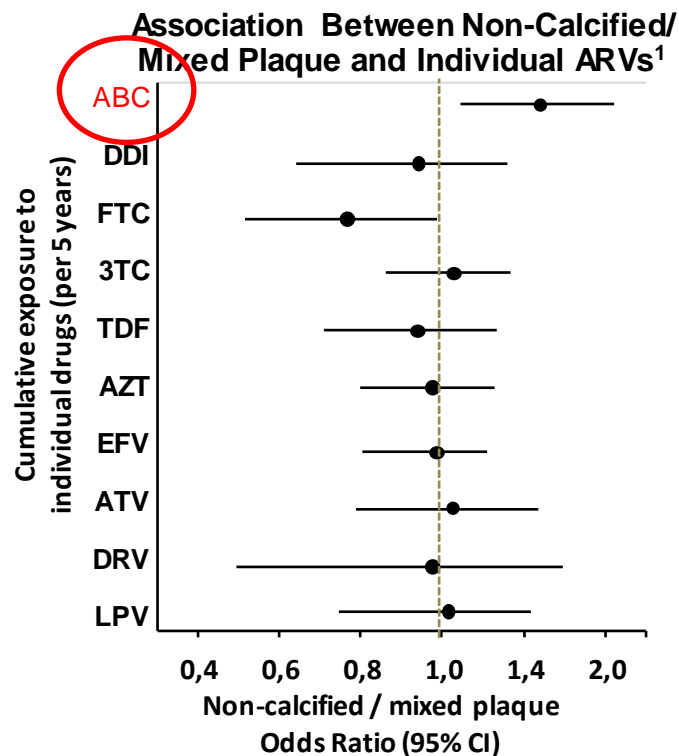
CENTRAL ILLUSTRATION: Cardiovascular Outcomes Associated With Protease Inhibitors



ΑΜΠΑΚΑΒΙΡΗ ΚΑΙ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Evaluation of association between ARVs and coronary artery plaque in ≥ 45 yr old PLWH (N=403) using non-contrast CT scan and coronary CT angiography, 2013-2016¹

- Background:
 - Non-calcified plaques may be more prone to rupture^{2,3}
 - Non-calcified plaques are more common in HIV+ patients (MACS all male cohort)⁴
- Objective: assess the influence of ART on early, subclinical atherosclerosis as determined by coronary artery calcium (CAC) scoring and coronary CT angiography
 - Types of plaque assessed: any plaque, calcified plaque, and non-calcified/mixed plaque



• Fully adjusted models (inverse probability of treatment weights)

“Evidence for an increased risk of coronary artery non-calcified/mixed plaques was only found in patients exposed to regimens containing ABC”¹

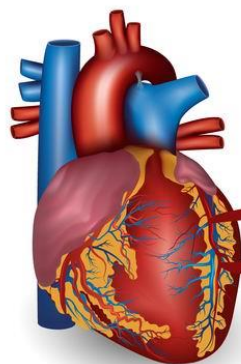
1. Kovari H, et al. CROI 2018. Boston, MA. Poster 670

2. Ahmadi N, et al. Am J Cardiol 2011;107:10-16

3. Motoyama S, et al. J Am Coll Cardiol 2007;50:319-326

4. Post WS, et al. Ann Intern Med 2014;160:458-467

Potential Pharmacological Impacts of ABC on Thrombogenesis



Stasis of blood flow⁷

Endothelial injury⁷

Hypercoagulability⁷

Microparticle production increase¹ (inflammatory environment)²⁻⁵

Microparticle production increase¹ (inflammatory environment)²⁻⁵

Enhancement of platelet granule (without any platelet aggregation *in vitro*)⁶

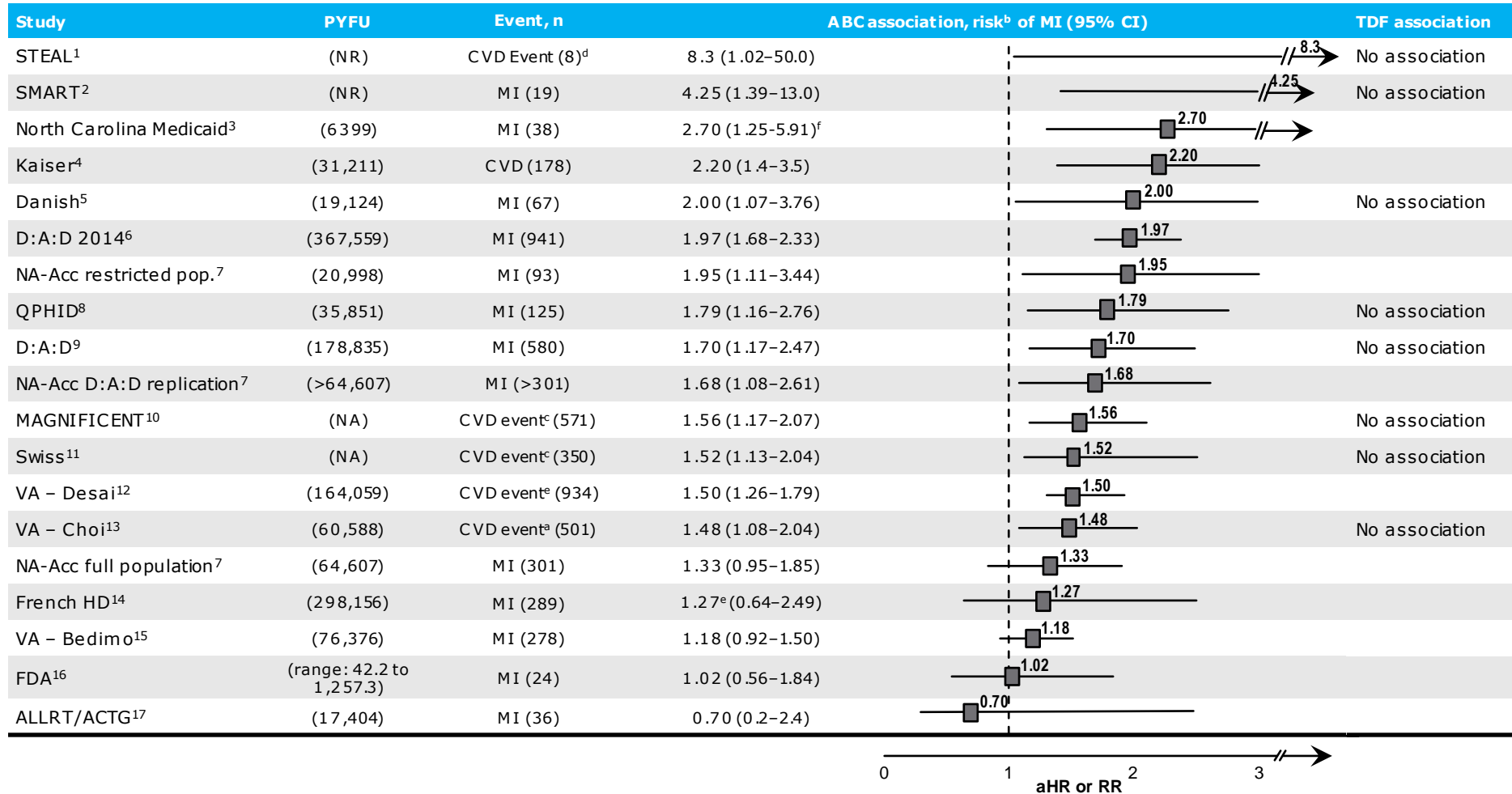
Platelet activation alteration with a collagen-induced response enhancement⁶

Interruption of the NO-dependant platelet inhibition by ABC anabolite⁶

1. Khawaja A, et al. AIDS 2018, Amsterdam, NL. Poster WEPEA014
2. Boilard E, et al. Science. 2010 Jan 29;327(5965):580-3
3. Diamant M, et al. Eur J Clin Invest. 2004;34:392-401
4. Mallat Z, et al. Circulation. 2000;101:841-3
5. Héloire F, et al. Thromb Res. 2003;110:173-80
6. Taylor KA, et al. AIDS 2018. Amsterdam, NL Poster WEPEA012
7. Monie DD, et al. Cardiovasc Diagn Ther. 2017 Dec; (Suppl 3):S291-S298

ABC KAI KINΔYNOΣ OEM

Association of ABC and TDF exposure with risk of CV events (not a cross-study comparison – each line represents a separate study)



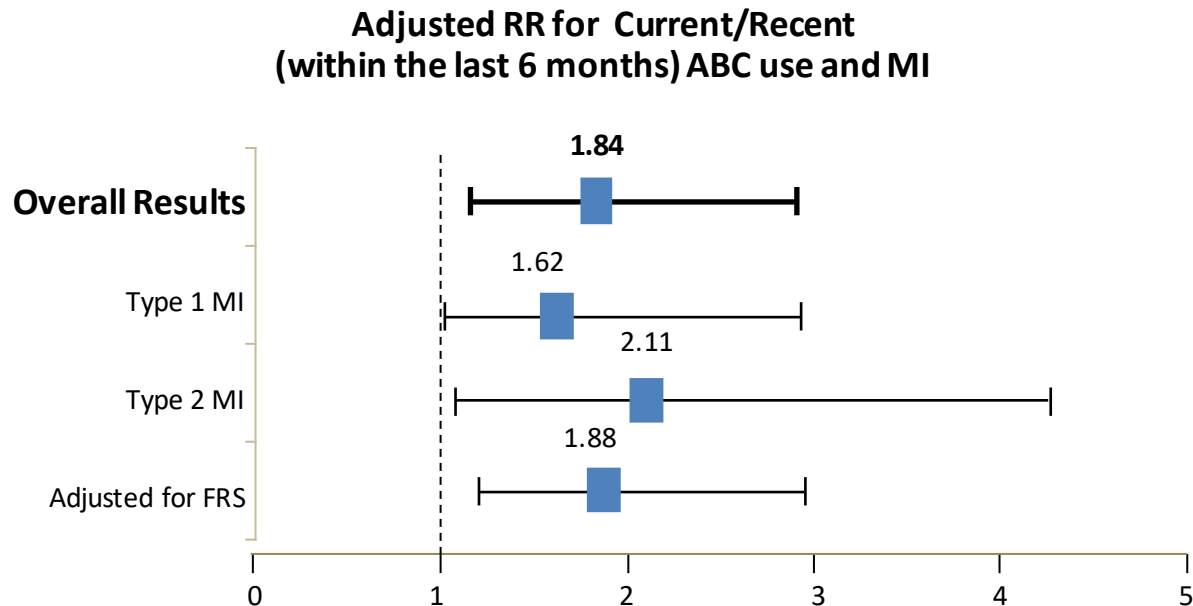
^a MI, unstable angina, CVA, CHF, PVD; ^b risk reported is the adjusted risk as presented by each study; ^c MI, unstable angina, PCI, ABC, abacavir; CABG, fatal CAD; ^d MI, coronary artery surgery, PVD, ischaemic stroke, deep vein thrombosis; ^e MI, stroke, percutaneous coronary intervention, and coronary artery bypass surgery;

^f association compared with TDF

aHR, adjusted hazard ratio; CI, confidence interval; CV, cardiovascular; French HD, French Hospital Database; MI, myocardial infarction; NR, not reported; PYFU, person-years of follow-up; QPHD, Quebec's public health insurance database; RR, relative risk; TDF, tenofovir disoproxil fumarate

1. Martin A et al. CID 2009; 2. SMART/INSIGHT Study Group. AIDS 2008; 3. Brouwer E et al. Epi 2014; 4. Marcus, JL et al, J Acquir Immune Defic Syndr 20; 5. Obel N et al. HIV Medicine 2010; 6. Sabin C et al. CROI 2014. Boston, MA. #LB747; 7. Palella F et al. CROI 2015. #749; 8. Durand M et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2011; 9. Worm SW et al. JID 2010; 10. Rotger M et al. CID 2013; 11. Young J et al. IAS 2013 #MOPE070; 12. Desai M et al. CID 2015; 13. Choi AI et al. AIDS 2011; 14. Lang S et al. Arch Intern Med 2010; 15. Bedimo RJ et al. CID 2011; 16. Ding X et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2012; 17. Ribaldo HJ et al. CID 2011

Χρήση ABC και κίνδυνος ΚΑ νόσου: Συνολικά αποτελέσματα



- 7 κλινικές στις ΗΠΑ (N = 8.265 πάνω από 29.077 PY) που άρχισαν την ART από τον Ιανουάριο του 2001 έως το Δεκέμβριο του 2013
123 συνολικά επεισόδια OEM (65 T1MI, 58 T2MI)
- Η τρέχουσα / πρόσφατη (εντός έξι μηνών) χρήση ABC αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, τόσο για T1 όσο και T2 MI
- Η συσχέτιση συνέχισε μετά την προσαρμογή για τους γνωστούς κινδύνους OEM συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής νόσου και της βαθμολογίας κινδύνου Framingham (FRS)

DHHS ART guidelines.

- ▶ Επιλογή αρχικής αγωγής σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο
 - ▶ Εξετάστε την αποφυγή του ABC
 - ▶ DTG-, RAL- ή RPV
 - ▶ Εάν επιλέξετε ενισχυμένο PI, το ATV μπορεί να είναι προτιμότερο από το DRV, αλλά χρειάζεται περαιτέρω μελέτη

DHHS-USA. ART guidelines. May 2018.

Η επίδραση των αναστολέων ιντεγκράσης στον καρδιαγγειακό κίνδυνο δεν έχει ακόμη προσδιορισθεί. Hsue Py & Waters DD. Nature Rev Cardiol 2019

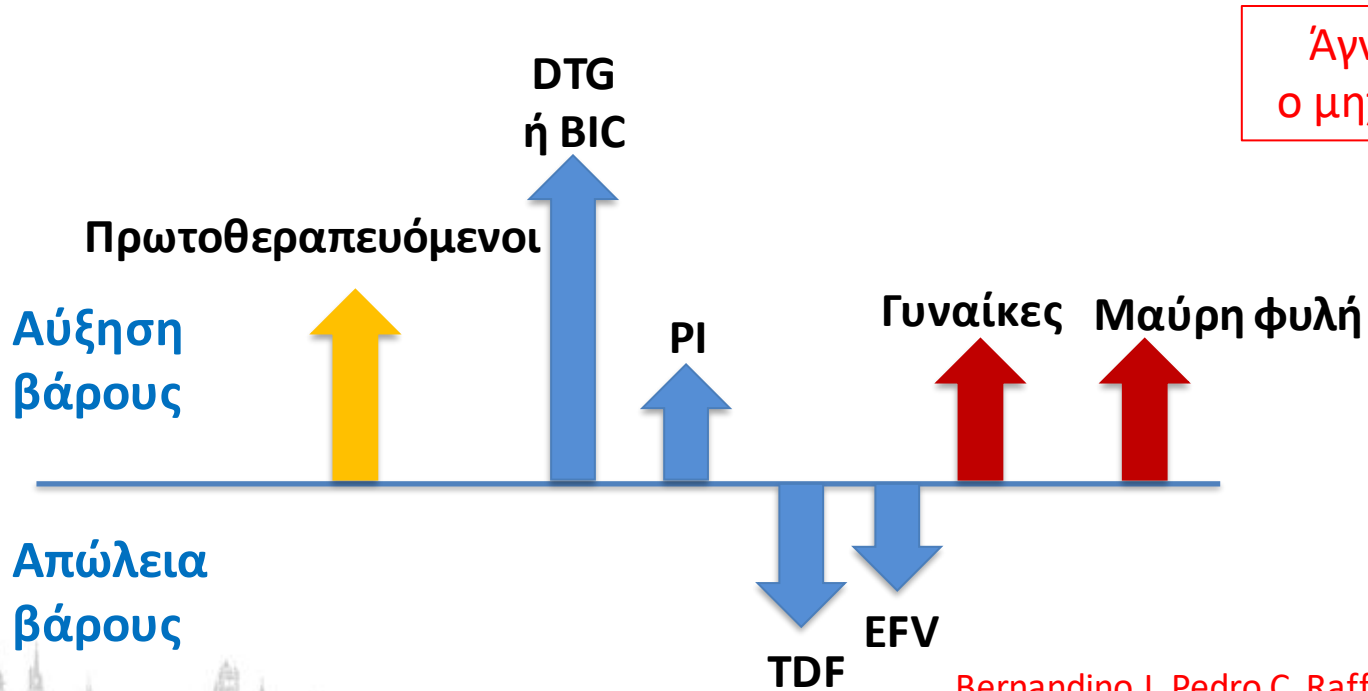
Αύξηση βάρους

- Πρωτοθεραπευόμενοι

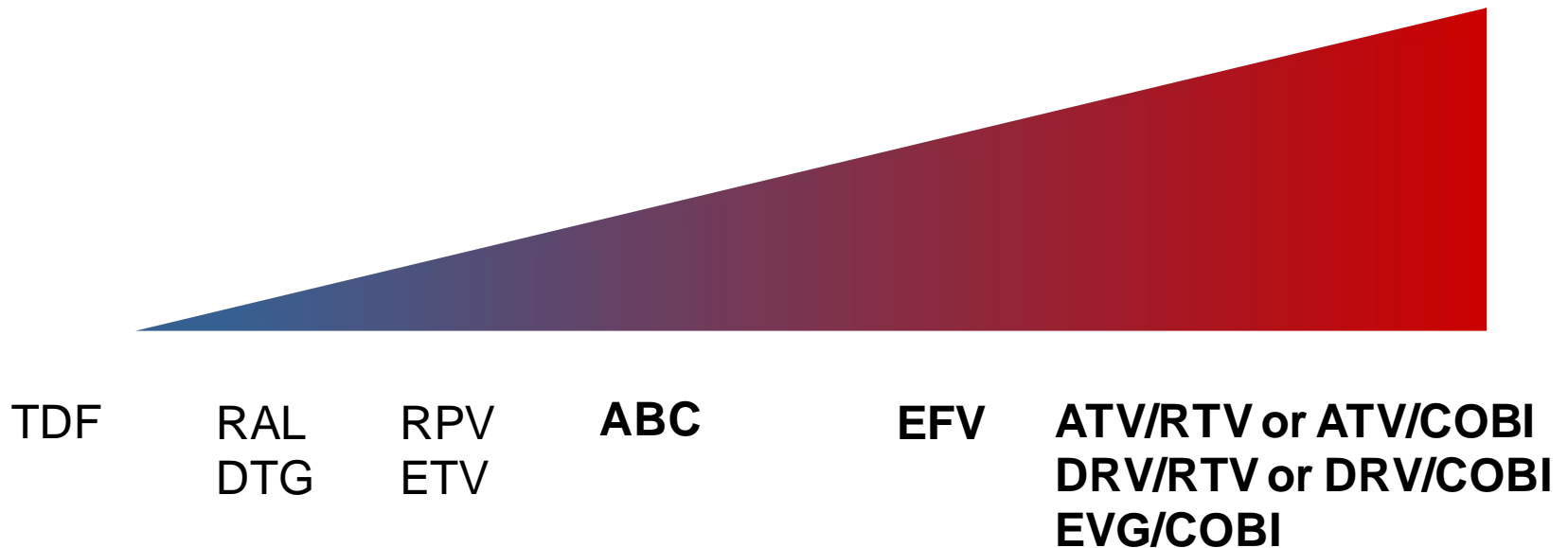
- DTG σχετιζόμενο με αύξηση βάρους
- TAF σχετιζόμενο με αύξηση βάρους
- Χωρίς σημαντική μεταβολή: DOR vs EFV 1st line (Orkin C Abs. PS 3/2)

- Αλλαγή (Switch) σε ιολογικά κατεσταλμένους

- INSTI μη σχετιζόμενα με αύξηση βάρους
 - Swiss Cohor [PS3/5] : μέτρια αύξηση μετά από αλλαγή προς DTG
 - AGEHIV Cohort [PS3/6]) : χωρίς αύξηση μετά από αλλαγή προς INSTI



ART ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΛΙΠΙΔΙΑ



Το TAF αυξάνει τα λιπίδια αλλά δεν συσχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο έναντι του TDF

Huhn GD et al, *Open Forum Infect Dis* 2020

ART ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΛΙΠΙΔΙΑ

Class	Drug	Effect on blood lipids
Protease inhibitors	Atazanavir	Increases HDL-C and decreases LDL-C levels
	Darunavir	Increases HDL-C levels
	Fosamprenavir	Hypertriglyceridaemia
	Ritonavir*	Increases HDL-C levels
	Saquinavir	Neutral
	Tipranavir	Dyslipidaemia
NRTIs	Abacavir	Increases total cholesterol, LDL-C and HDL-C levels
	Lamivudine	Increases total cholesterol, LDL-C and HDL-C levels
	Tenofovir fumarate disoproxil	Lowers LDL levels
	Zidovudine	Hypertriglyceridaemia
NNRTIs	Efavirenz	Increases total cholesterol, LDL-C, HDL-C and triglyceride levels
	Nevirapine	Neutral or decreases lipid levels
	Rilpivirine	Neutral
Integrase inhibitors	Dolutegravir	Neutral
	Raltegravir	Increases HDL levels

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων ART πρώτης γραμμής και υπολιπιδαιμικών παραγόντων

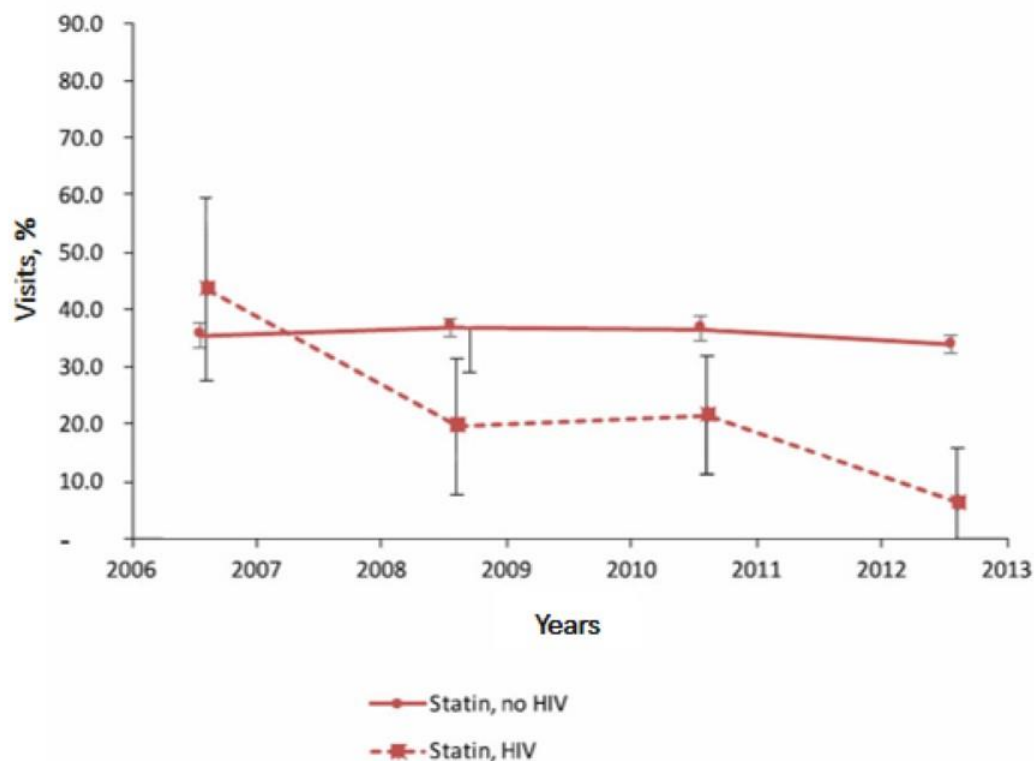
Antiretroviral	Contraindicated	Titrate Dose	No Dose Adjustment
EFV		Atorvastatin Simvastatin Pravastatin	Pitavastatin Rosuvastatin
RPV			Atorvastatin Pitavastatin
ATV/RTV	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin Pravastatin Rosuvastatin	Pitavastatin
ATV/COBI	Atorvastatin Lovastatin Simvastatin	Pravastatin Rosuvastatin	Pitavastatin
DRV/RTV DRV/COBI	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin Pravastatin Rosuvastatin	Pitavastatin
EVG/COBI/FTC/TAF	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin
EVG/COBI/FTC/TDF	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin Rosuvastatin	
DTG or RAL			All

DHHS ART guidelines

- Επιλογή αρχικής αγωγής σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία
- Αποφυγή
 - PI/RTV or PI/COBI
 - EVG/COBI
- Πιθανή επιλογή
 - DTG-, RAL-, or RPV-based regimens
 - TDF σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα λιπιδίων vs ABC ή TAF

ΗIV ΛΟΙΜΩΞΗ
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ
ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ

Disparities in CV Care in the United States: *HIV-Infected vs HIV-Uninfected Adults With CV Risk Factors*

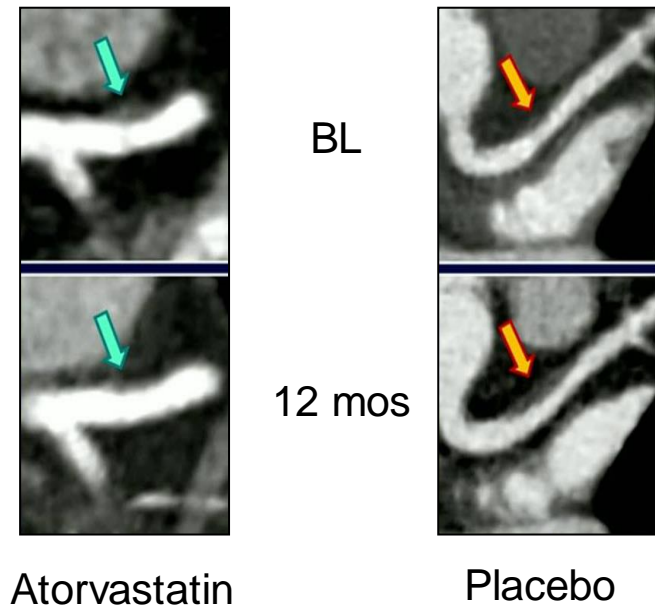


Physicians were less likely to prescribe statins to HIV-infected patients

ΟΙ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΜΕΙΩΝΟΥΝ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΠΛΑΚΩΝ

- Randomized 12-mo trial in HIV+ pts on stable ART with LDL < 130 and ≥ 1 coronary plaque
 - Atorvastatin 20 mg (\uparrow to 40 mg at 3 mos) (n = 19) vs
 - Placebo (n = 21)
- Statin therapy reduced progression of coronary plaques
 - Reduced overall plaque volume, including lipid-laden plaques
 - Reduced high-risk morphology plaques
- Statin therapy safe and well tolerated

Plaque Progression in Proximal Left Anterior Descending Coronary Artery With Atorvastatin or Placebo



Ο ρόλος των στατινών στην πρωτογενή πρόληψη

- **Μείωση LDL και αντιφλεγμονώδεις δράσεις**
 - ↓ δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και ↓ δεικτών φλεγμονής
- **↓ αγγειακών συμβαμάτων σε HIV- χωρίς ↑ LDL αλλά ↑ CRP**
- **Ατορβαστατίνη σε άτομα με HIV χωρίς ΣΝ & LDL <130 mg/dL¹:**
 - ↓ του όγκου της στεφανιαίας πλάκας και ↓ του αριθμού των πλακών με αυξημένο κίνδυνο για ρήξη (CCTA)
 - ↓ Lp-PLA2 (δείκτης αγγειακής φλεγμονής)
- **SATURN-HIV: Ροσουβαστατίνη σε άτομα με HIV χωρίς ΣΝ, LDL ≤130 mg/dL και ↑ δείκτες T-κυτταρικής ενεργοποίησης (CD8+CD38+HLA-DR+) ή φλεγμονής (hsCRP)^{2,3}:**
 - Αναστολή προόδου αθηρωματικής νόσου καρωτίδων (IMT)
 - ↓ sCD14 και CD14^{Dim}CD16⁺ (δείκτες ενεργοποίησης μονοκυττάρων)

Evolocumab in HIV-Infected Patients With Dyslipidemia



J Am Coll Card 2020

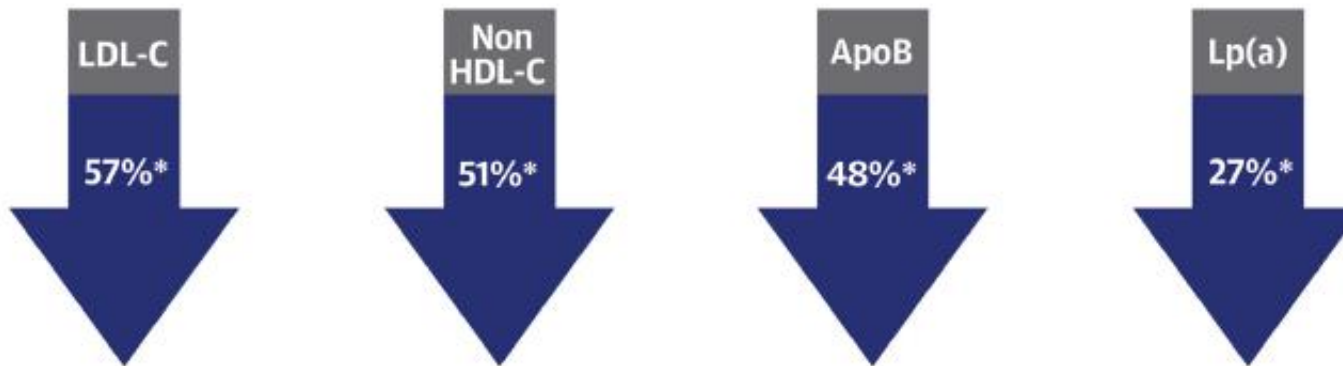
Primary Results of the Randomized, Double-Blind BEIJERINCK Study

Franck Boccard, MD, PhD,^a Princy N. Kumar, MD,^b Bruno Caramelli, MD, PhD,^c Alexandra Calmy, MD, FMH, PhD,^d J. Antonio G. López, MD,^e Sarah Bray, PhD,^e Marcoli Cyrille, MD,^e Robert S. Rosenson, MD,^f for the BEIJERINCK Investigators

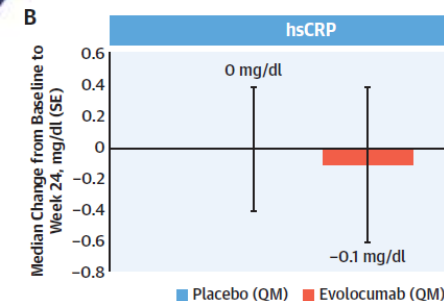
[Antonios Papadopoulos,](#)
[Simeon Metallidis,](#)
[Vassilios Paparizos,](#)
[Vasileios Papastamopoulos,](#)

- Διπλά τυφλή πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη
- N=464, HIV(+) με υπερχοληστερολαιμία/ μεικτή υπερλιπιδαιμία,
- ιστορικό μέγιστα ανεκτής στατίνης
- Evolocumab 420 mg im vs placebo – έλεγχος ασφάλειας / αποτελεσματικότητας

Evolocumab Significantly Reduced Lipid Level Compared to Placebo (Baseline to Week 24)



Αναστολείς PCSK9



Statin Therapy Considerations in HIV-Infected Individuals

- Tailor therapy based on^[a]
 - Comorbidities (such as myopathy)
 - Co-infections (such as hepatitis C)
 - Predicted effects of specific ART agents on lipids
 - Possible drug interactions with ART agents
- Treat to recommended LDL-C and non-HDL-C goals based on risk category^[b]
- Check for treatment adherence^[c]
- Emphasize lifestyle changes^[c]
- Frequent follow-up

a. Malvestutto CD, et al. *US Endocrinology*. 2013;9:157-165.

b. Jacobson TA, et al. *J Clin Lipidol*. 2014;8:473-488.

c. Jacobson TA, et al. *J Clin Lipidol*. 2015;9:S1-122.e1

HIV ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΜΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

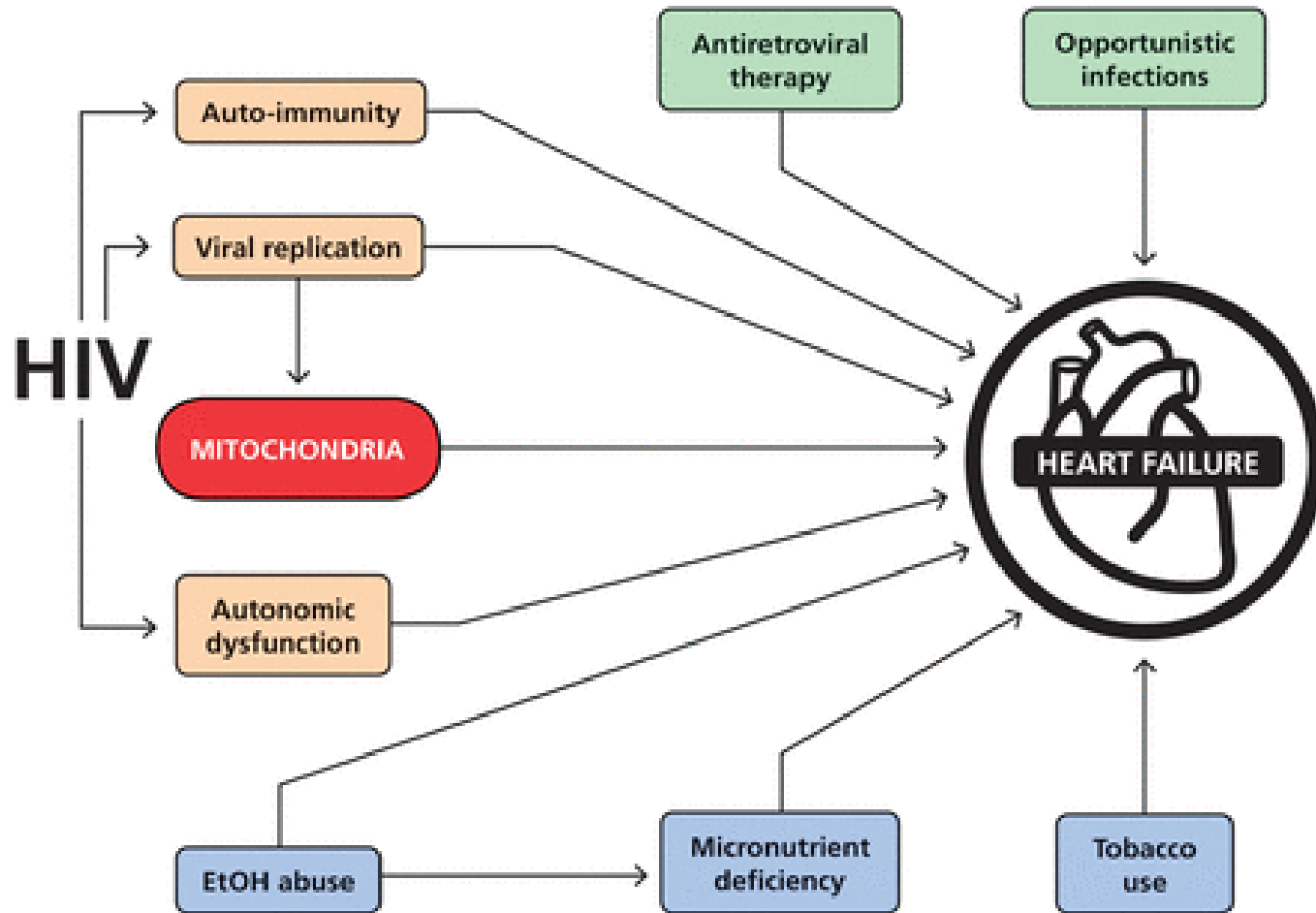
HIV-ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ (HIVAC)

TABLE 1: Etiologies and Characteristic Phenotypes of HIVAC.

	Etiology of HIVAC	Characteristic HIVAC Phenotype
<i>Uncontrolled HIV Disease:</i>	(i) Myocarditis	(i) More commonly seen in LMIC
(i) Immunosuppressed host	(a) Direct HIV toxicity	(ii) Symptomatic, systolic dysfunction +/- dilated ventricles
(ii) High viral load	(b) Opportunistic Infections	(iii) Poor prognosis
(iii) Low CD4 count (<400 cells/mm ³)	(1) Viral: Coxsackie B, CMV, EBV	
	(2) Non-viral: Toxoplasmosis, Cryptococcus, MAC	
	(ii) Tuberculous Myopericarditis	
	(iii) Micronutrient Deficiency	
	(a) Selenium Deficiency	
<i>Controlled HIV Disease:</i>	(i) Cardiac Autoimmunity	(i) More commonly seen in HIC
(i) Immunocompetent host	(ii) Cardiac inflammation	(ii) Subclinical diastolic dysfunction with increased strain patterns
(ii) Undetectable viral load	(iii) ART toxicity	
	(a) AZT-induced cardiomyopathy	

- Διάγνωση: - Υπερηχογράφημα, MRI, BNP (διαλυτό ST2, anti- α -myosin)
 - Ασαφή διαγνωστικά κριτήρια ή κατευθυντήριες οδηγίες screening

HIV ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ



Bloomfield GS et al, JACC 2015

HIV ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΡΙ ΣΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΗΠΙΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

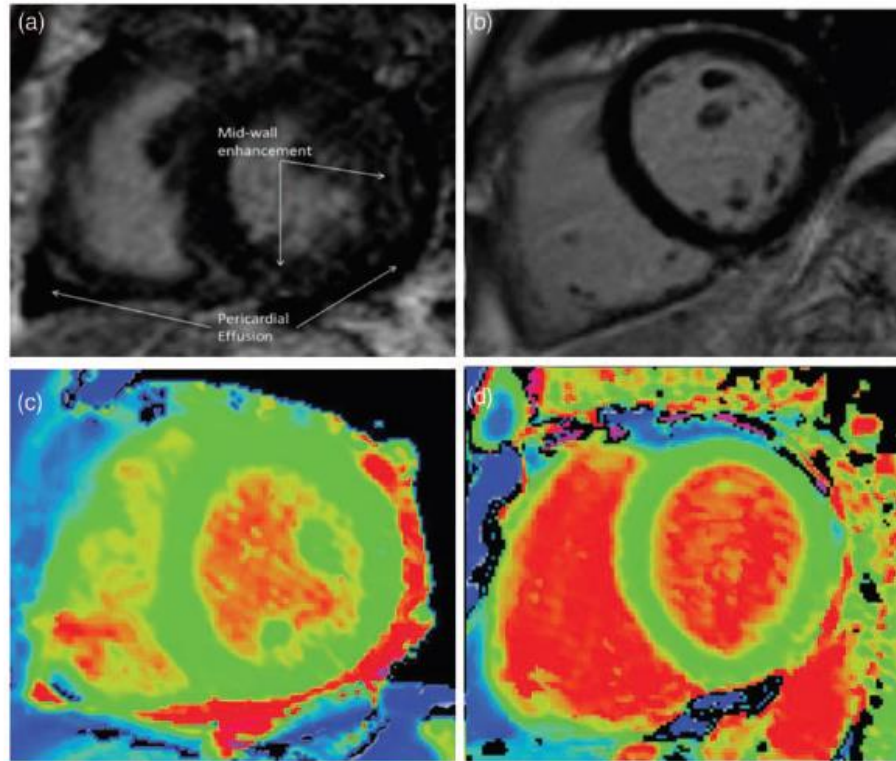


Table 2. Cardiac MRI results in persons living with HIV compared with uninfected controls

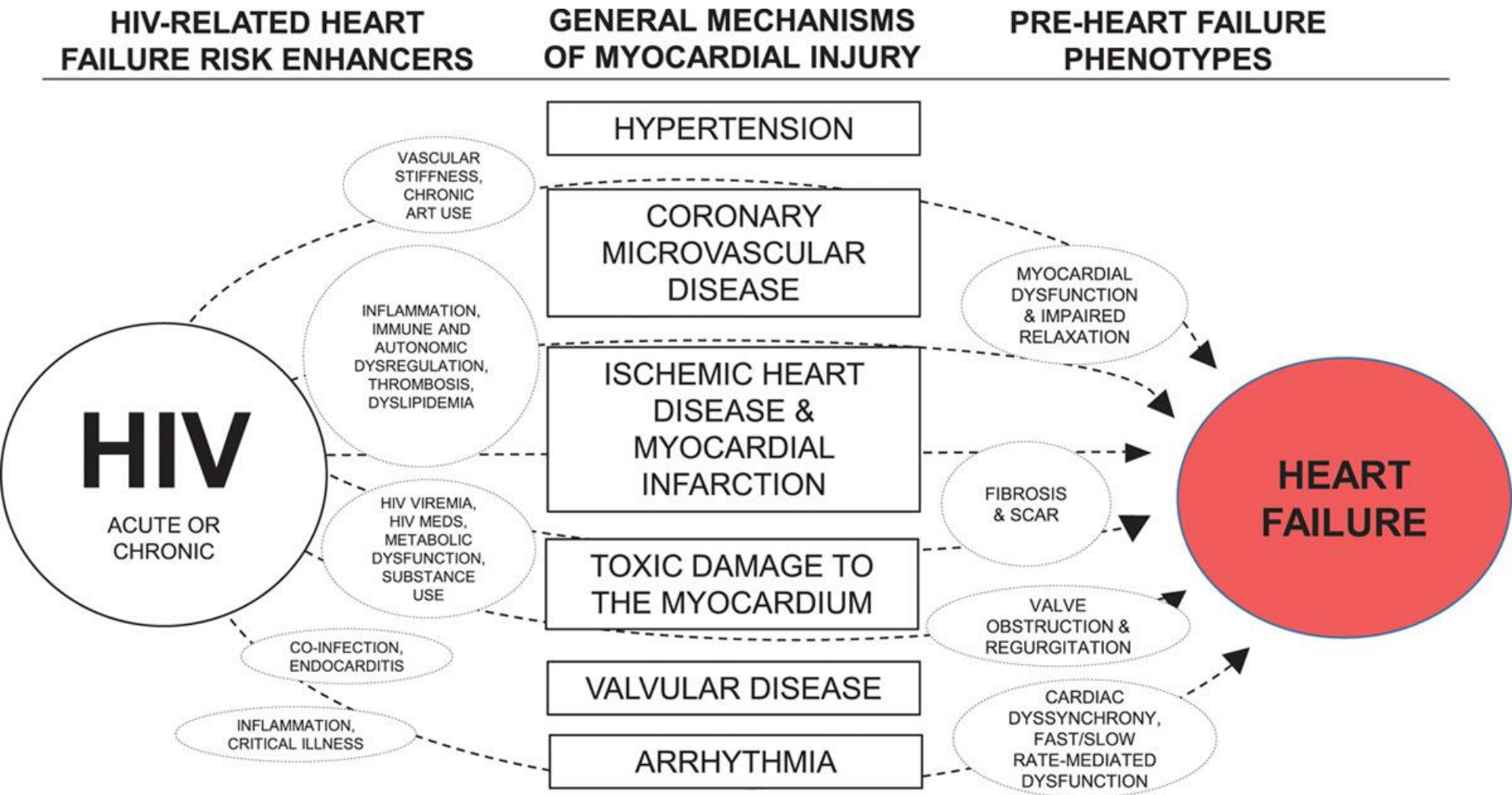
	Control patients, n=92	HIV-Infected patients, n=103	P value
LVEDV indexed (ml/m ²)	78 ± 14	76 ± 14	0.39
LVESV indexed (ml/m ²)	22 ± 7	25 ± 8	0.02
LVEF (%)	↔ 72 ± 5	68 ± 6	<0.001
LV mass indexed (g/m ²)	↔ 54 ± 11	58 ± 11	0.02
Pericardial effusion	↔ 19 (21%)	58 (57%)	<0.001
Late-gadolinium enhancement	15 (16%)	84 (83%)	<0.001

LV, left ventricular; LVEDV, left ventricular end diastolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESV, left ventricular end systolic volume.

Ίνωση, περικαρδιακή συλλογή

FIGURE 1. Pericardial effusions, late-gadolinium enhancement, and native T1 mapping in HIV-infected individuals and controls. (a) Cine image from a patient with HIV, with arrows demonstrating midwall fibrosis and a small pericardial effusion, compared with a normal control patient (c). (b) The corresponding T1 map, from a patient with HIV, with associated pericardial effusion (red) compared with a normal control patient (d). Adapted with permission from [11^{***}].

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ



ΗIV ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

	ΠΡΟ ART	ΜΕΤΑ ΤΗΝ ART
Επιπολασμός	Μειώνεται με την αύξηση της ART	Αυξάνεται λόγω μεγαλύτερης επιβίωσης
Τύπος ΚΑ	Κυρίως συστολική-HFrEE (Heart Failure with reduced ejection fraction)	Συχνότερα ΚΑ με διατηρημένο ΚΕ-HFrEE Υποκλινική διαστολική δυσλειτουργία
Αιτιολογία	HIV ± καιροσκοπικές λοιμώξεις φλεγμονή, διατροφικές ελλείψεις HIV-μυοκαρδιοπάθεια Χαμηλά CD4, υψηλό HIV-RNA	Στεφανιαία νόσος, Strain και υπερτροφία αρ. κοιλίας Μυοκαρδιακή ίνωση και στεάτωση Αυτοανοσία πχ. αυτοαντισώματα ART πχ zidovudine, ανοσολογική ενεργοποίηση
Εμφάνιση	Οξεία	Χρονία
Θεραπεία	ART + θεραπεία ΚΑ	Θεραπεία ΚΑ
Πρόγνωση	Πτωχή χωρίς ART	Όπως σε HIV-οροαρνητικούς

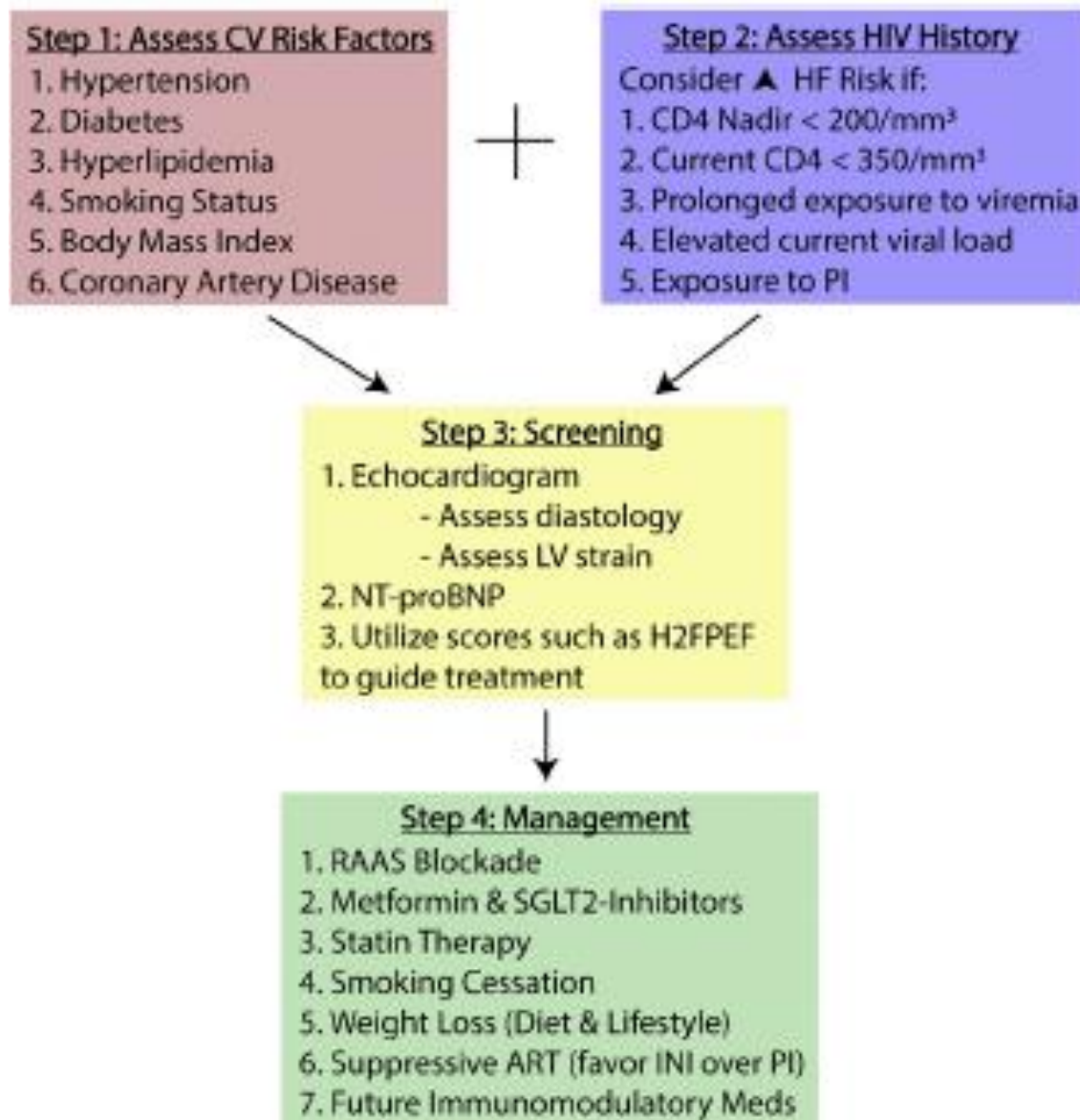
Hsue PY, Waters DD. Curr Opin HIV AIDS 2017

So-Armah K, Freiberg MS. Curr HIV/AIDS Reports 2018

Toribio M et al, Curr HIV/AIDS Rep 2019

Sinha A & Feinstein M. Prog Cardiovasc Dis 2020

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗ



**ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ**

Prevention of CVD is a global issue with relevance to PLHIV

“...Because cardiovascular disease affects a third of adults in the world, it is the largest epidemic ever known to mankind” – World Heart Federation, 2015¹

WHO targets 25% reduction in premature mortality, including CVD, by 2025 by addressing:²



Tobacco use



Physical inactivity



Salt



Alcohol



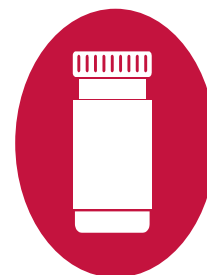
Blood pressure



Diabetes



Obesity

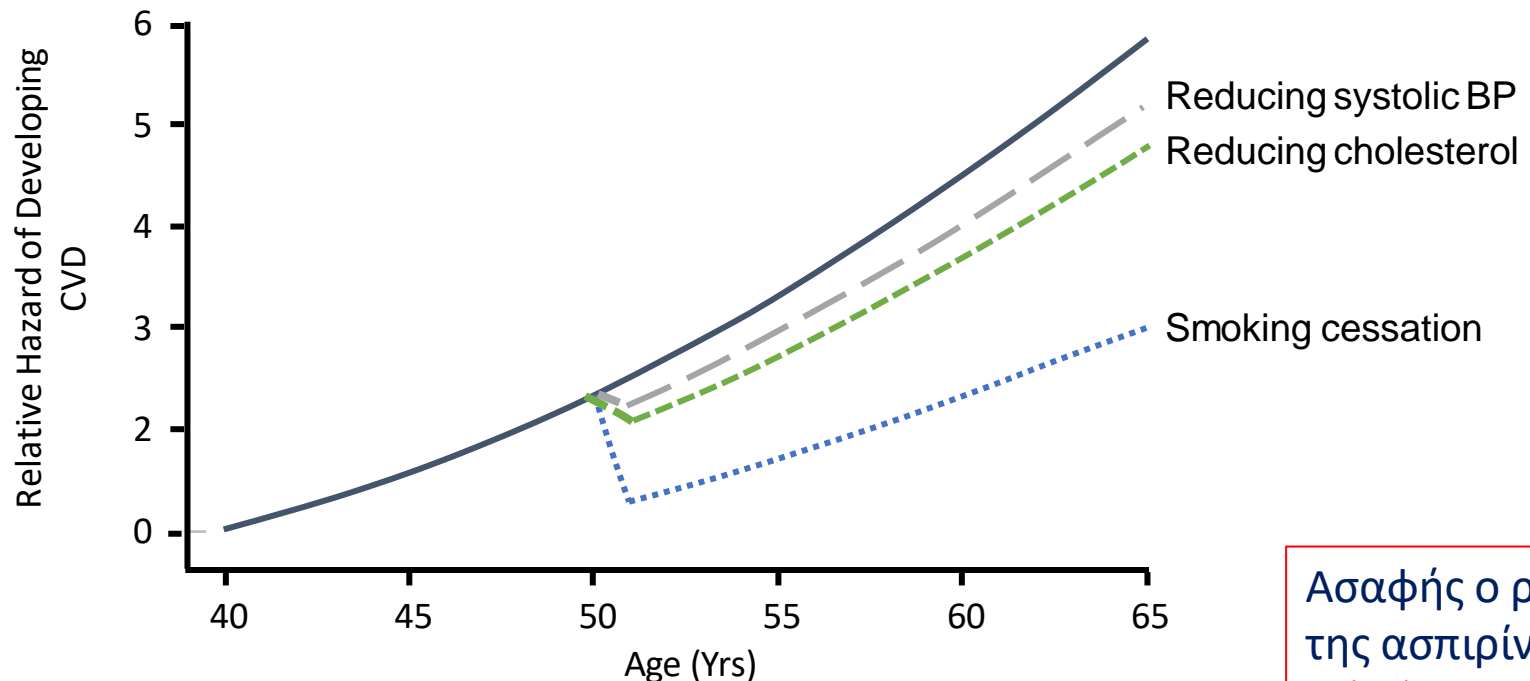


Access to essential medicines and technology

Η βελτίωση των παραγόντων κινδύνου μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ηλικιωμένους HIV-οροθετικούς

- Effective treatment of modifiable risk factors, such as smoking, cholesterol, and BP can significantly reduce an individual's CVD risk

Model for Change in Relative Risk of CVD From Smoking Cessation, Reducing Cholesterol,* or Reducing Systolic BP[†] in a Cohort of 24,323 HIV-Positive Pts Without Prior CVD (D:A:D Study)

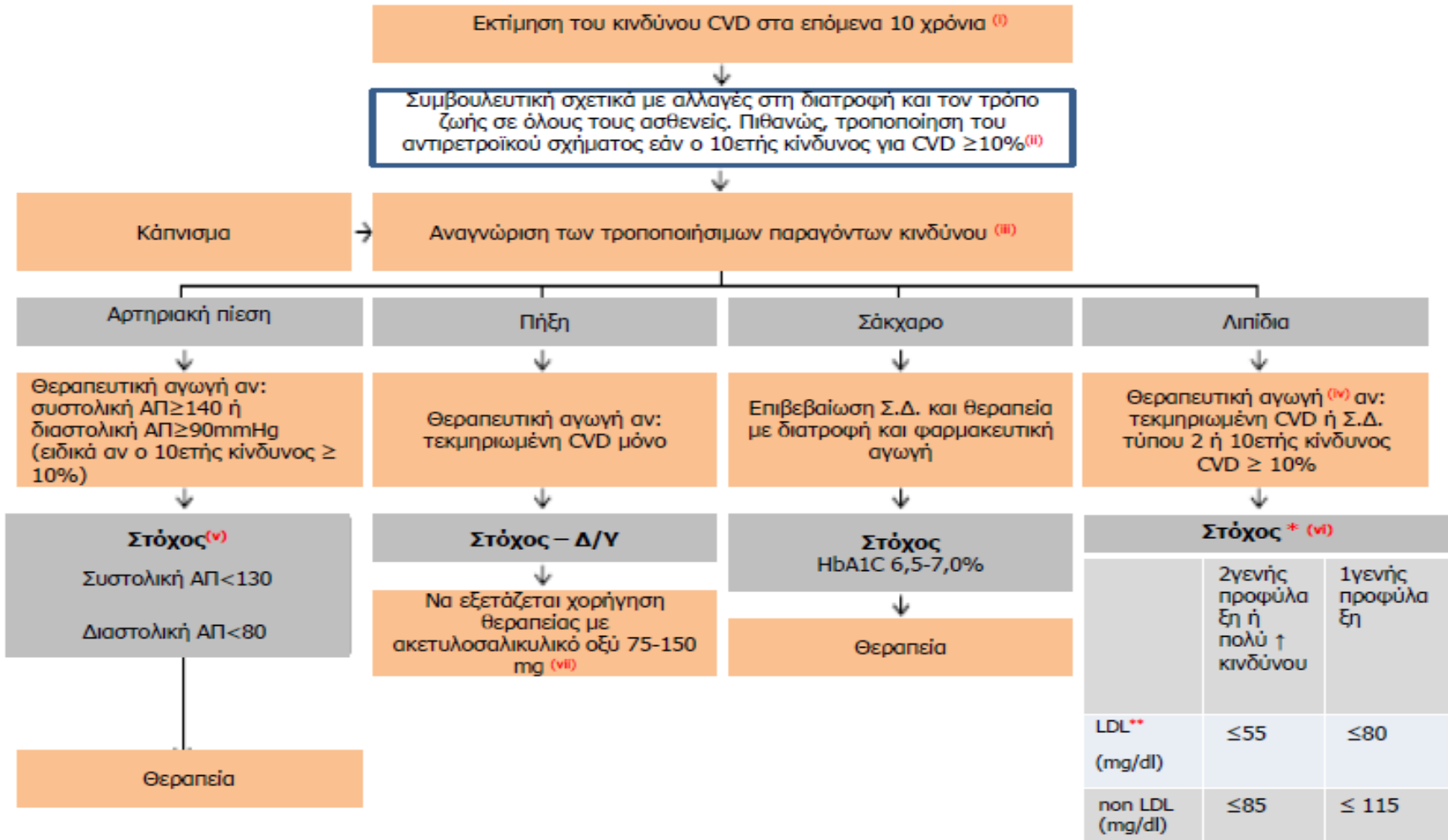


*Reduced by 1 mmol/L. [†]Reduced by 10 mm Hg.

Petoumenos K, et al. HIV Med. 2014;15:595-603.

Ασαφής ο ρόλος
της ασπιρίνης
Suchindran S, et al. Open
Forum Infect Dis 2014

Κατευθυντήριες οδηγίες πρόληψης καρδιαγγειακού κινδύνου



CVD & ART - Guidelines



Εξίσωση Framingham ετησίως

Τροποποίηση ART εάν ο
10ετής κίνδυνος για CVD
 $\geq 10\%$

1. Αντικατάσταση PI/r με NNRTI, INSTI ή άλλο PI/r που είναι γνωστό ότι προκαλούν λιγότερες μεταβολικές διαταραχές
2. Αντικατάσταση ZDV ή ABC με TDF ή χρήση ενός NRTI- sparing σχήματος

Σύγκριση στρατηγικών για τη μείωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με HIV

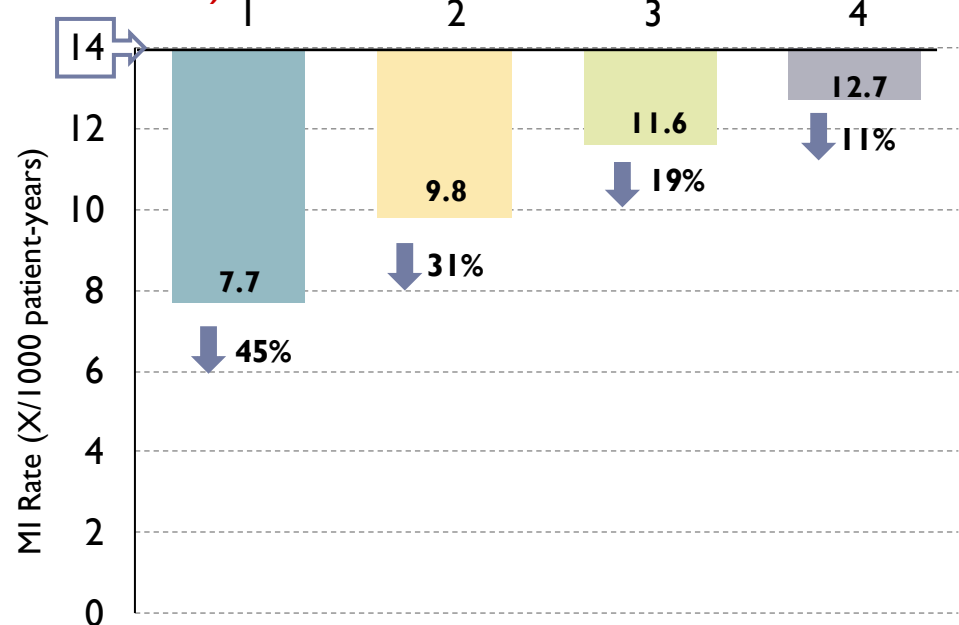
Intervention Type

HIV+ Patient Base Case Profile: 50 years old, Male, on ABC, smoker, w/ hypertension, w/ hyperlipidemia

- 1 ABC substitution with an alternative antiviral without association to higher MI rate
- 2 Prescribing anti-hyperlipidemia medication
- 3 Prescribing anti-hypertensive medication
- 4 Counseling including standard treatment for smoking cessation such as nicotine patch and varenicline

MI Rate Reduction (%) Comparison Across 4 Interventions

Baseline MI Rate (no intervention)



Η αντικατάσταση του ABC έχει μεγαλύτερη επίπτωση στον κίνδυνο του MI από τις παρεμβάσεις που βασίζονται αποκλειστικά στην προσπάθεια τροποποίησης του καθένα από τους τρεις παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου

Living with HIV (treated, virally suppressed)

- Age ≥ 21 with Clinical ASCVD (prior MI, angina, stroke, or CVD equivalent such as peripheral arterial disease)?
- Age ≥ 21 LDL-c ≥ 190 mg/dL (untreated)? And/or
- Age 40-75 with Diabetes?

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ CVD – ΠΡΟΛΗΨΗ

Benefits/risks of lipid-lowering therapy uncertain

Age 40-75 years old?

YES

Assess ASCVD Risk

using ACC/AHA ASCVD Risk Estimator or alternative (such as D:A:D or Framingham CVD Risk Estimation Model)

HIV-Related CVD Risk-Enhancing Factors?

Any of the following:

- History of prolonged HIV viremia and/or delay in ART initiation
 - Low current or nadir CD4 count (< 350 cells/mm³)
 - HIV treatment failure or non-adherence
- Metabolic syndrome, lipodystrophy/lipoatrophy, fatty liver disease
 - Hepatitis C Virus Co-Infection

NO

YES

Risk may not be greater than calculated ASCVD risk

Contemporary studies suggest that people with promptly treated HIV without sustained viremia or immunosuppression may not have significantly elevated ASCVD risk

Risk may be greater than calculated ASCVD risk

Consider adjusting risk upward. Studies generally demonstrate 1.5-2-fold greater risk for ASCVD in persons with HIV, particularly if there is a history of prolonged viremia, delayed ART initiation, and/or low CD4 count

High Risk for ASCVD?

Determination of high risk may be based on any of the following:
10-year ASCVD risk $\geq 7.5\%$ (including potential upward adjustment of estimate if HIV-related CVD risk-enhancing factors are present)

If using alternative models, high-intermediate or greater risk?
D:A:D: 5-year CVD risk $\geq 3.5\%$
Framingham: 10-year CVD risk $\geq 10\%$

and/or

Selected general ASCVD Risk Enhancers (adapted from 2018 ACC/AHA Guidelines):

- Family history of early MI/stroke (men < 55 , women < 65)
- Persistently elevated LDL-C ≥ 160 mg/dL (≥ 4.1 mmol/L)
- Chronic kidney disease, pre-eclampsia, premature menopause
- Subclinical atherosclerosis (Arterial plaque; CAC > 0 ; ABI < 0.9)
- In selected individuals (if measured): Lp(a) > 50 mg/dL (> 125 nmol/L); hs-CRP ≥ 2.0 mg/L; apoB ≥ 130 mg/dL

HIGH RISK APPROACH

Consider referral to cardiologist; patient-clinician discussion re: benefit vs. risk, patient preference

LIFESTYLE OPTIMIZATION

(Particularly Smoking Cessation)

+

LIPID LOWERING DRUG THERAPY

Atorvastatin 10-80 mg*

Rosuvastatin 5-40 mg*

Pitavastatin 2-4 mg

Statin Dosing: START LOW, GO SLOW

Decrease dose or discontinue if severe myalgia or unexplained muscle weakness, LFTs $> 3x$ the upper limit of normal, or CK $> 10x$ the upper limit of normal

*Exercise caution due to drug interactions at high end of dose range; consider if very high risk and/or known CAD. If familial hypercholesterolemia, severe statin intolerance, or insufficient response to statin as determined by clinician: consider ezetimibe +/- PCSK9 inhibitor on an individualized basis.

YES

NO

LOW-MODERATE RISK APPROACH

LIFESTYLE OPTIMIZATION

(Particularly Smoking Cessation)

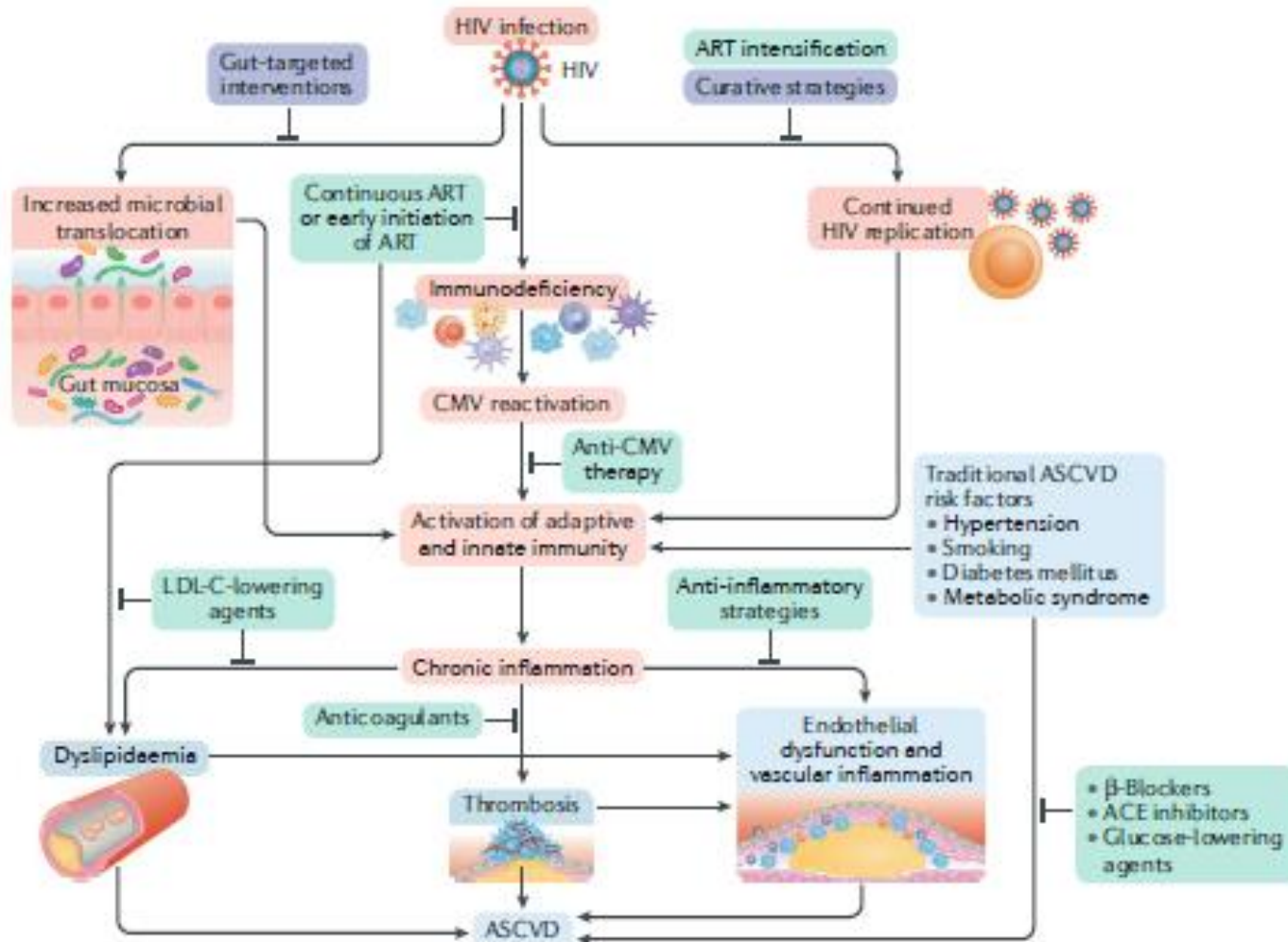
+

YEARLY RE-ASSESSMENT OF RISK

Consider high risk approach if patient-clinician discussion determines potential benefit $>$ risk and patient preference for high risk approach

Feinstein MJ et al, American Heart Association Statement, Circulation 2019

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟ



ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

	Cardiovascular disease risk prediction	Tobacco	Hypertension	Diabetes	Dyslipidaemia	Drug Interactions
Kenya National Guidelines for cardiovascular disease management (2018) ⁴⁴	No HIV-specific recommendation	No HIV-specific recommendation	As in general population with exceptions on interactions of antihypertensive drugs with ART	Assess glucose at baseline and then annually	Assess fasting lipids at baseline and annually if abnormal	Yes; antihypertensive drugs interacting with ART
South African dyslipidaemia guideline (2018) and National Consolidated HIV Guidelines (2015) ^{44,45}	“There is no validated risk score for HIV-infected black South Africans; Framingham risk tables may be used to aid decision-making”	No HIV-specific recommendation	No HIV specific recommendation	No HIV-specific recommendation	Full lipogram recommended after ART initiation; repeated at 3 months after starting protease inhibitor and periodically thereafter	Yes; lipid lowering drugs interacting with ART
Malawi HIV Testing Services Guidelines (2016) ⁴⁶	Not addressed	Recommends stopping smoking	Assess blood pressure at ART initiation; repeat annually; identified specific blood pressure thresholds; lifestyle changes or pharmacotherapy management	Recommends screening as part of hypertension management	Not addressed	Not addressed
Infectious Diseases Society of America HIV Guidelines (2013) ⁴⁷	Coronary heart disease risk assessment recommended but not specified; Framingham risk scores assumed given reference to NCEP guidelines	Recommends smoking cessation as part of regular patient education	Blood pressure check annually in all patients	Consider NHANES HbA _{1c} cutoff of 5-8%; check fasting plasma glucose and HbA _{1c} every 6-12 months	Recommends fasting lipid profile 1-3 months after and before ART initiation; management per NCEP guidelines	Yes; lipid lowering drugs interacting with ART
American Heart Association Statement on HIV and Cardiovascular Disease ⁴⁸	Proposes upward adjustment of risk assessment by 1.5-2-times using ACC, AHA ASCVD risk estimator in the presence of risk-enhancing factors	Smoking cessation and online resources	No HIV-specific recommendation	No HIV-specific recommendation	Lifestyle optimisation; pharmacotherapy with a start low, go slow strategy because of side-effects	Mentioned with reference to online resource; interaction of lipid lowering drugs, anticoagulant, and ART
European AIDS Clinical Society Guidelines Version 9.1 (2018) ⁴⁹	Framingham score every two years in men (>40 years) and women (>50 years) without cardiovascular disease; HIV-specific calculators as alternatives	Provides screening algorithm, treatment strategies motivational, cognitive behavioural counselling, and pharmacotherapy	Extensive risk assessment algorithm; includes drug sequencing algorithm	Diagnostic criteria, risk assessment algorithm, and management algorithm	Risk assessment algorithm	Yes; antihypertensive drugs and cholesterol lowering drugs interacting with ART
British HIV Association guidelines (2019 interim update) ⁴⁶	QRISK2 for patients aged >40 years annually if no vascular disease	Auditable targets include patients with a smoking history documented in the last 2 years (90%) and blood pressure recorded in the last 15 months (90%)	Annual screens for those with cardiovascular disease and at increased risk (10-year risk >10%)	Annual screens for those with cardiovascular disease and at increased risk (10-year risk >10%)	Annual screens for those with established cardiovascular disease and at increased risk (10-year risk >10%); high-dose (80 mg) atorvastatin for established cardiovascular disease	Recommend all medications to be reviewed and documented at each clinic visit to identify potential drug-drug interactions

Recommendations in selected HIV-care guidelines from sub-Saharan Africa, North America, and Europe. ART=antiretroviral therapy. NCEP=National Centers for Environmental Prediction. NHANES=National Health and Nutrition Examination Survey. ACC=American College of Cardiology. AHA=American Heart Association. ASCVD=atherosclerotic cardiovascular disease. QRISK2=Quality Cardiovascular Risk Score 2.

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

- Υψηλότερη επίπτωση ΣΝ σε HIV(+) vs γενικό πληθυσμό
- Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος σχετίζεται με:
 - παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου
 - την HIV λοίμωξη αλλά και την ART
- Η πρόωγη έναρξη ART ελαττώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο
- Ορισμένα φάρμακα της ART αυξάνουν τα λιπίδια
- Οι στατίνες μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο

ΗIV ΛΟΙΜΩΞΗ ΤΟ 2021

- Η φροντίδα του HIV οροθετικού είναι πέραν της συνεχούς απλής καταστολής του ιικού φορτίου

Καταπολέμηση επιδημίας



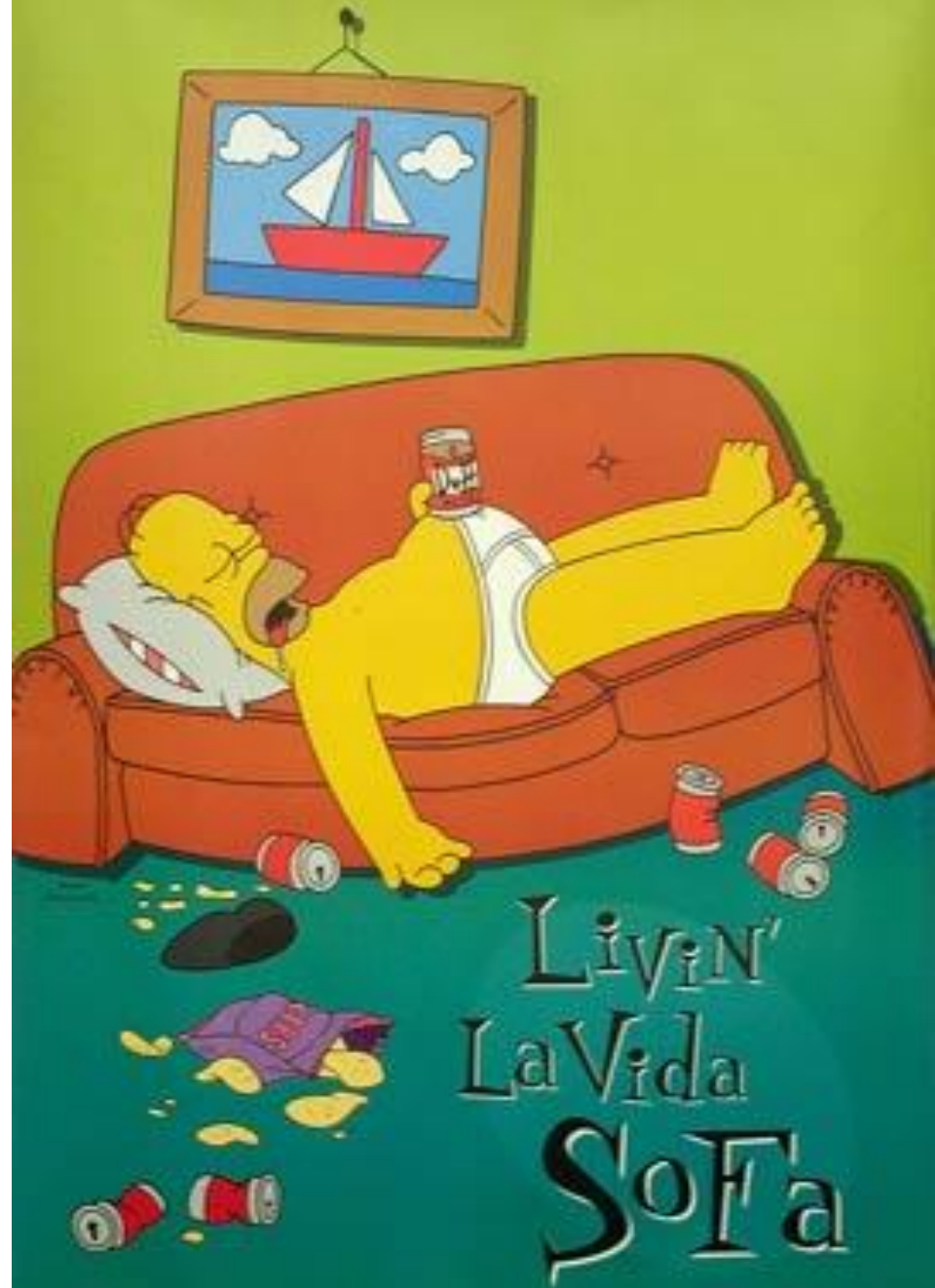
- Ανίχνευση αδιάγνωστων οροθετικών
- Άμεση έναρξη ART
- Θεραπεία ισούται με πρόληψη
- Διατήρηση σε φροντίδα υγείας

Μακρόχρονη αντιμετώπιση



- Γηράσκων πληθυσμός
- Εμφάνιση συννοσηροτήτων
- Νόσοι που σχετίζονται με την ART

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ



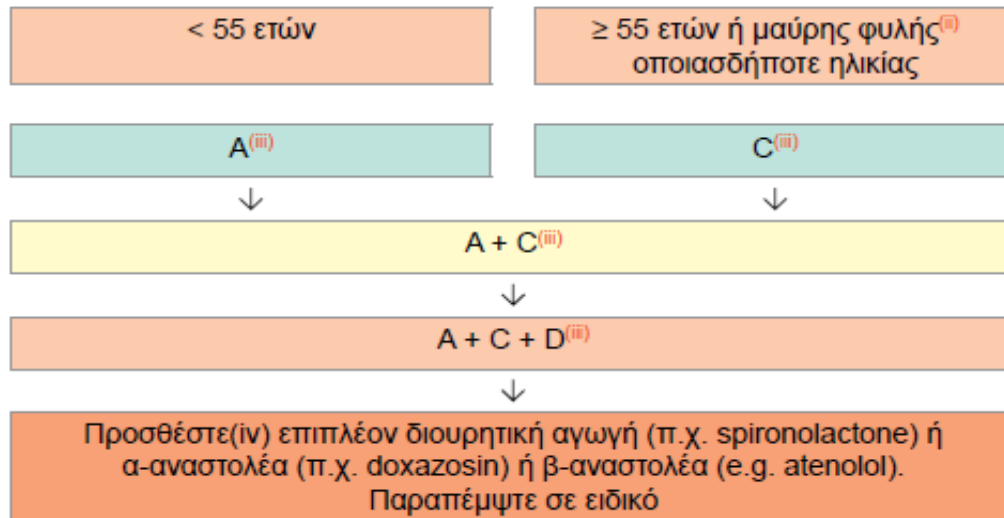
BACK UP SLIDES

Υπέρταση: Διάγνωση, Σταδιοποίηση και Αντιμετώπιση

Άλλοι παράγοντες κινδύνου, ασυμπτωματική βλάβη οργάνων ή νόσος	Αρτηριακή πίεση (mmHg)	Αρτηριακή πίεση (mmHg)	Αρτηριακή πίεση (mmHg)	Αρτηριακή πίεση (mmHg)
	Υψηλή φυσιολογική ΣΑΠ 130-139 Ή ΔΑΠ 85-89	Σταδίου 1 υπέρταση ΣΑΠ 140-159 ΔΑΠ 90-99	Σταδίου 2 υπέρταση ΣΑΠ 160-179 ή ΔΑΠ 100-109	Σταδίου 3 υπέρταση ΣΑΠ ≥ 180 ή ΔΑΠ ≥ 110
Χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου	• Καμία παρέμβαση για ΑΠ	• Αλλαγές τρόπου ζωής ⁽¹⁾ για αρκετούς μήνες • Μετά προσθήκη αγωγής για ΑΠ-στόχο < 140/90	• Αλλαγές τρόπου ζωής ⁽¹⁾ για αρκετές εβδομάδες • Μετά προσθήκη αγωγής για ΑΠ-στόχο < 140/90	• Αλλαγές τρόπου ζωής ⁽¹⁾ • Άμεσα αγωγή για ΑΠ με στόχο < 140/90
1-2 παράγοντες κινδύνου	• Αλλαγές τρόπου ζωής ⁽¹⁾ • Καμία παρέμβαση για ΑΠ	• Αλλαγές τρόπου ζωής ⁽¹⁾ για αρκετές εβδομάδες • Μετά προσθήκη αγωγής για ΑΠ-στόχο < 140/90	• Αλλαγές τρόπου ζωής ⁽¹⁾ για αρκετές εβδομάδες • Μετά προσθήκη αγωγής για ΑΠ-στόχο < 140/90	• Αλλαγές τρόπου ζωής ⁽¹⁾ • Άμεσα αγωγή για ΑΠ με στόχο < 140/90
≥ 3 παράγοντες κινδύνου	• Αλλαγές τρόπου ζωής ⁽¹⁾ • Καμία παρέμβαση για ΑΠ	• Αλλαγές τρόπου ζωής ⁽¹⁾ για αρκετές εβδομάδες • Μετά προσθήκη αγωγής για ΑΠ-στόχο < 140/90	• Αλλαγές τρόπου ζωής ⁽¹⁾ • Αγωγή για ΑΠ με στόχο < 140/90	• Αλλαγές τρόπου ζωής ⁽¹⁾ • Άμεσα αγωγή για ΑΠ με στόχο < 140/90
Βλάβη οργάνων, ΧΝΝ σταδίου 3 ή διαβήτης	• Αλλαγές τρόπου ζωής ⁽¹⁾ • Καμία παρέμβαση για ΑΠ	• Αλλαγές τρόπου ζωής ⁽¹⁾ • Αγωγή για ΑΠ με στόχο < 140/90	• Αλλαγές τρόπου ζωής ⁽¹⁾ • Αγωγή για ΑΠ με στόχο < 140/90	• Αλλαγές τρόπου ζωής ⁽¹⁾ • Άμεσα αγωγή για ΑΠ με στόχο < 140/90
Συμπτωματική ΚΑΝ, ΧΝΝ σταδίου ≥ 4 ή διαβήτης με βλάβη οργάνων/ παράγοντες κινδύνου	• Αλλαγές τρόπου ζωής ⁽¹⁾ • Καμία παρέμβαση για ΑΠ	• Αλλαγές τρόπου ζωής ⁽¹⁾ • Αγωγή για ΑΠ με στόχο < 140/90	• Αλλαγές τρόπου ζωής ⁽¹⁾ • Αγωγή για ΑΠ με στόχο < 140/90	• Αλλαγές τρόπου ζωής ⁽¹⁾ • Άμεσα αγωγή για ΑΠ με στόχο < 140/90

Υπέρταση: Διαχείριση Αλληλουχίας Φαρμάκων

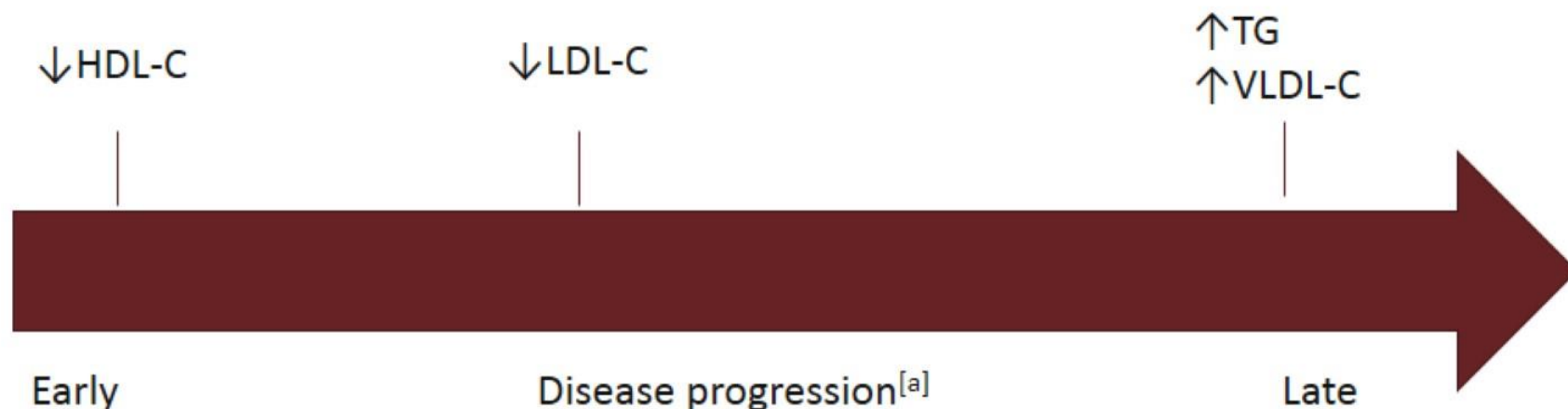
Επιλογή αγωγής⁽ⁱ⁾ για άτομα με νεοδιαγνωσθήσα αρτηριακή υπέρταση



- i. Μερικοί αναστολείς διαύλων ασβεστίου αλληλεπιδρούν ελάχιστα με τα ARVs, βλ Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις μεταξύ Αντιυπερτασικών και ARVs
 - ii. Άτομα μαύρης φυλής είναι τα Αφρικανικής καταγωγής ή από την Καραϊβική και όχι μιγάδες, Ασιάτες ή Κινέζοι
 - iii. Περιμένετε 4-6 εβδομάδες για να εκτιμήσετε αν ο στόχος, επιτυγχάνεται, αν όχι προχωρήστε στο επόμενο βήμα
- Για τη ρύθμιση της υπέρτασης όταν απαιτούνται 4-5 φάρμακα απαιτεί εκπαίδευση ειδικού

- ▶ **A** Αναστολείς ΜΕΑ (π.χ. perindopril) ή χαμηλού κόστους αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARB) (π.χ. losartan)
- ▶ **C** Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, παράγωγα διδροπυριδίνης (π.χ. amlodipine). Όταν ένα φάρμακο C προτιμάται αλλά δεν είναι ανεκτό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί verapamil ή diltiazem
- ▶ **D** Θειαζιδικά διουρητικά* π.χ. indapamide ή chlorthalidone
- * Αυτό αποκλείει τις θειαζίδες (π.χ. hydrochlorothiazide (HCTZ), κτλ.)

Lipid Changes in HIV-Infected Individuals

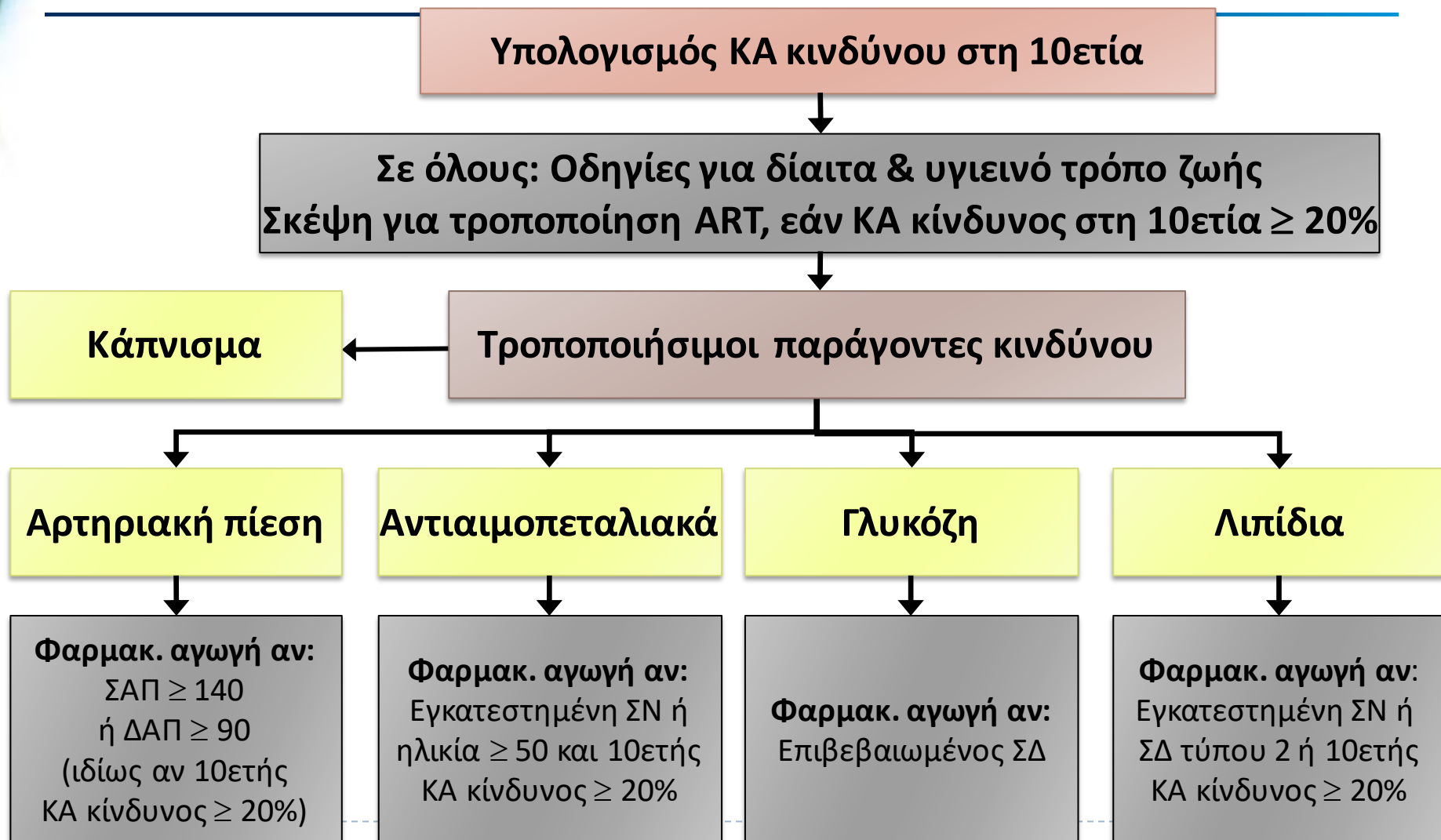


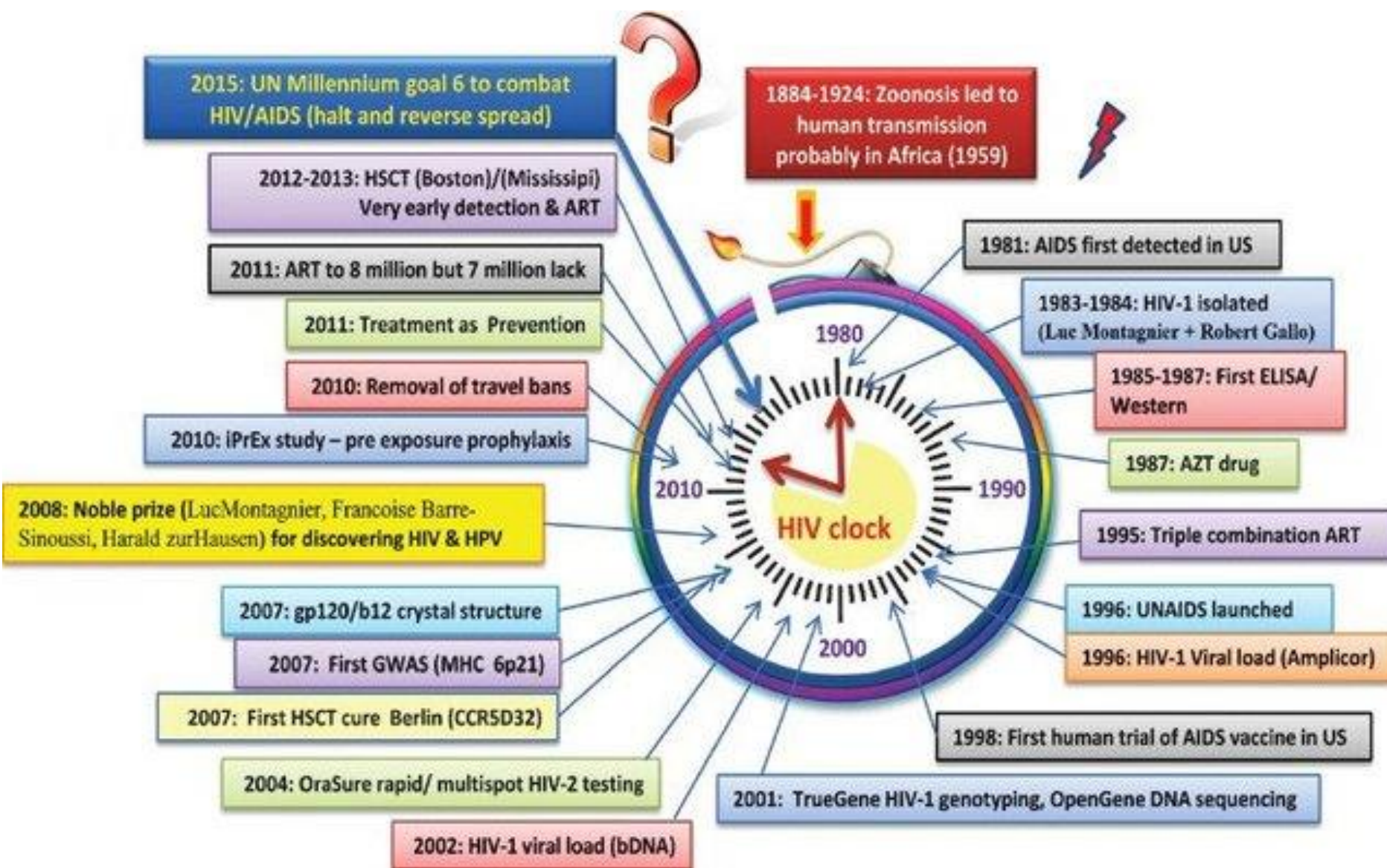
- Lower CD4 lymphocyte counts and higher HIV RNA levels are independently associated with lower HDL-C levels^[b]
- Higher HIV RNA levels are also associated with lower LDL-C levels and higher TG and VLDL-C levels^[b]

a. Grunfeld C. *Top HIV Med.* 2010;18:112-118.

b. El-Sadr WM, et al. *HIV Med.* 2005;6:114-121.

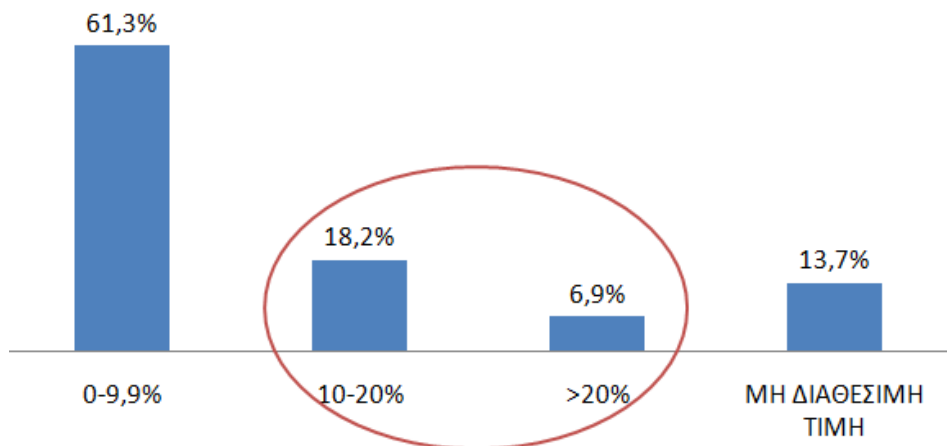
ΟΔΗΓΙΕΣ ΕΑΣΣ ΓΙΑ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ





«Αξιολόγηση του επιπολασμού και του κινδύνου εμφάνισης μη σχετιζόμενων με την HIV λοίμωξη συννοσηροτήτων σε ενήλικα HIV οροθετικά άτομα στην Ελλάδα» ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ 10ΕΤΗ ΚΙΝΔΥΝΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ
(FRAMINGHAM RISK SCORE)



Η «ηλικία της καρδιάς» στην παρούσα εργασία είναι κατά μέσο όρο 6 έτη μεγαλύτερη από τη χρονολογική ηλικία.

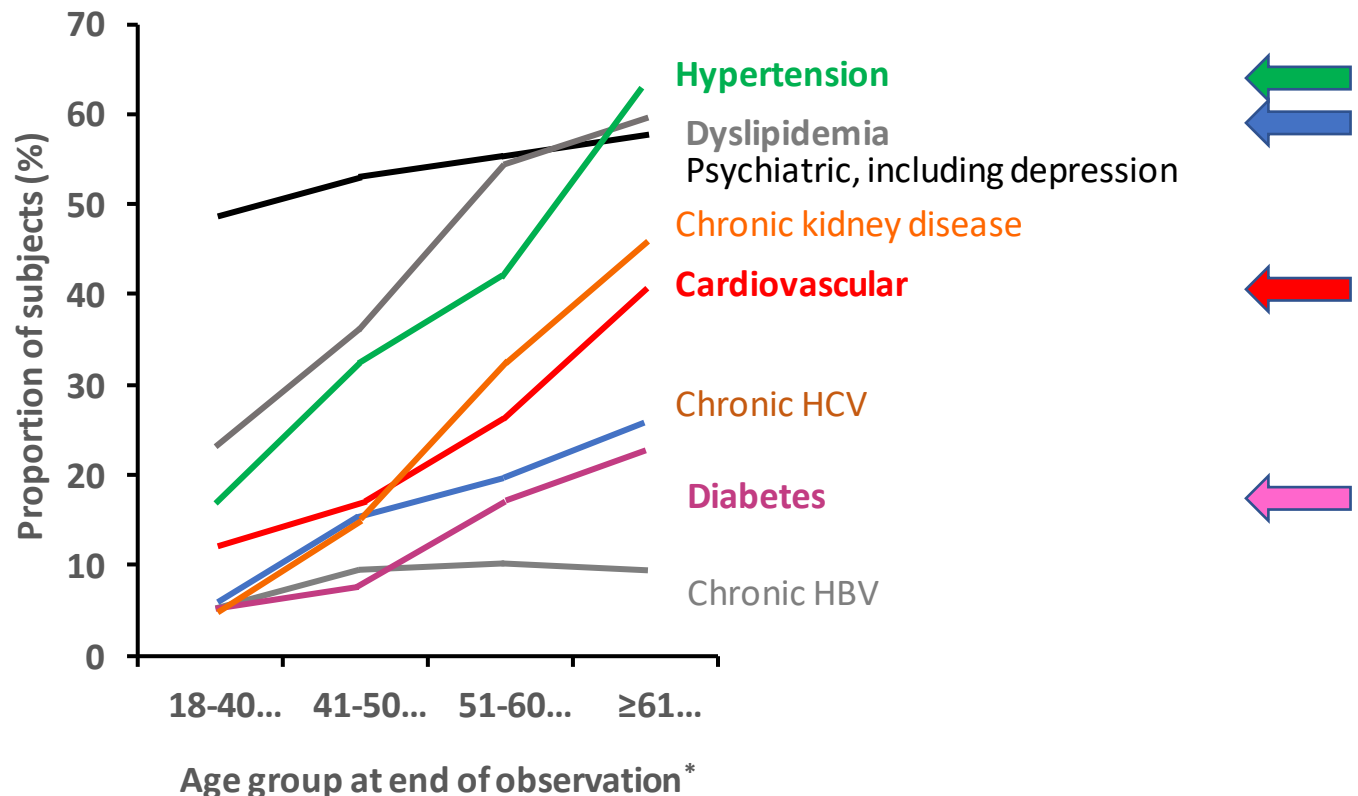
Διάμεση τιμή FRS: 4,7%
(25ο εκ/μοριο: 1,5% - 75ο εκ/μοριο: 11,3%)

- HOPS cohort (The HIV Outpatient Study_USA)

Η συχνότητα των συννοσηροτήτων μεταξύ των PLHIV αυξάνει με την ηλικία

- Disproportionately greater increases in prevalence of hypertension, dyslipidaemia, CKD and CVD with ageing in PLHIV than similarly aged HIV-negative population

Study of PLHIV from HOPS cohort at 8 US clinics (1997 to 2015) and followed for a minimum of 5 years:
Participants with non-AIDS chronic comorbidities by age group

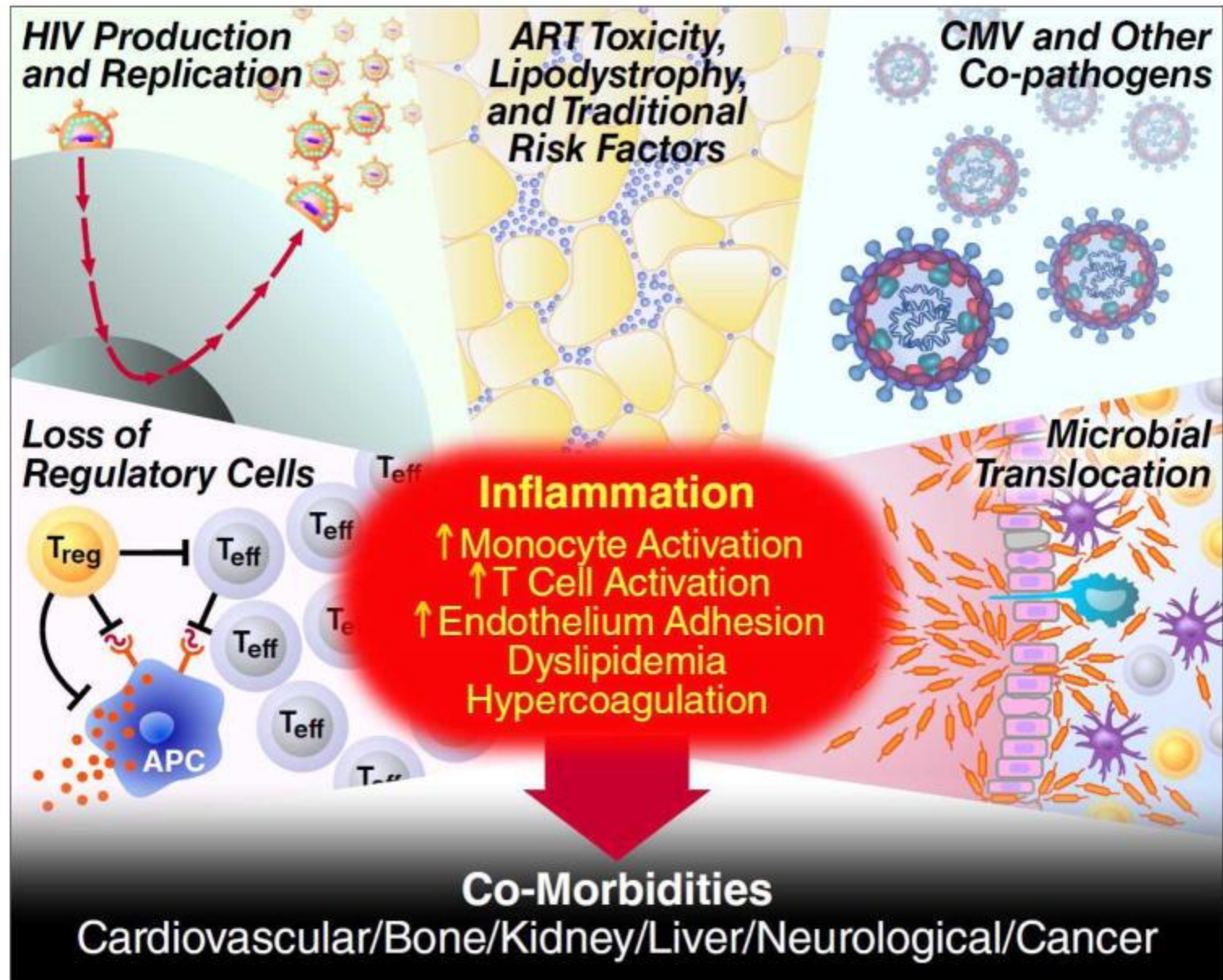


Καρδιαγγειακή νόσος και θνητότητα σε HIV+ άτομα

- Δεύτερη μη-HIV αιτία θανάτου σε US (~ 15%)^[1] και τρίτη στην Ευρώπη (~ 8%)^[2]
- Οι θάνατοι λόγω CVD κυμαίνονται από 6% έως 15% σε διάφορες ομάδες^[1-4]
- Καθώς οι θάνατοι που σχετίζονται με τον HIV έχουν μειωθεί, το ποσοστό των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα έχει αυξηθεί^[5]
- Η απόλυτη επίπτωση εμφράγματος μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου έχει μειωθεί με τη μείωση των παραγόντων ΚΑ κινδύνου, τη χρήση ART με καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ και τη βελτίωση της ανοσοκαταστολής^[6-9]
- Η θνητότητα από CVD προσαρμοσμένη στην ηλικία μειώθηκε σημαντικά σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και ιολογική καταστολή
 - HIV-1 RNA \geq 400 αντίγραφα / mL: 8,02 / 1000 PY
 - HIV-1 RNA <400 αντίγραφα / mL: 3,99 / 1000 PY
 - Γενικός πληθυσμός: 3,22 / 1000 PY
- Στις ΗΠΑ, τα μολυσμένα με HIV άτομα νοσηλεύονταν για OEM
 - Έχουν υψηλότερη θνητότητα σε σύγκριση με τους μάρτυρες (HR: 1.38, P = .04)
 - Έχουν χαμηλότερα ποσοστά επεμβατικών χειρισμών^[10]

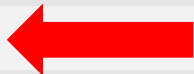
1. Palella FJ, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;43:27-34. 2. Lewden C, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008;48: 590-598. 3. Smith CJ, et al. Lancet. 2014;384:241-248. 4. Sackoff JE, et al. Ann Intern Med. 2006;145:397-406. 5. Hanna D, et al. CROI 2014. Abstract 729. 6. Klein DB, et al. CROI 2014. Abstract 737. 7. Klein DB, et al. Clin Infect Dis. 2015;60:1278-1280. 8. Marcus JL, et al. CROI 2014. Abstract 741. 9. Marcus JL, et al. AIDS. 2014;28:1911-1919. 10. Pearce D et al AM J Cardiol 2012.

HIV ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ



Τα χαμηλά CD4+ και οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου προδικάζουν ΟΕΜ

- Low CD4+ cell count independently predicts primary MIs
 - Detectable HIV-1 RNA associated with primary MI risk at CD4+ cell counts ≥ 350 and ≥ 500 cells/mm³
 - Traditional CVD risk factors are important predictors of primary MIs

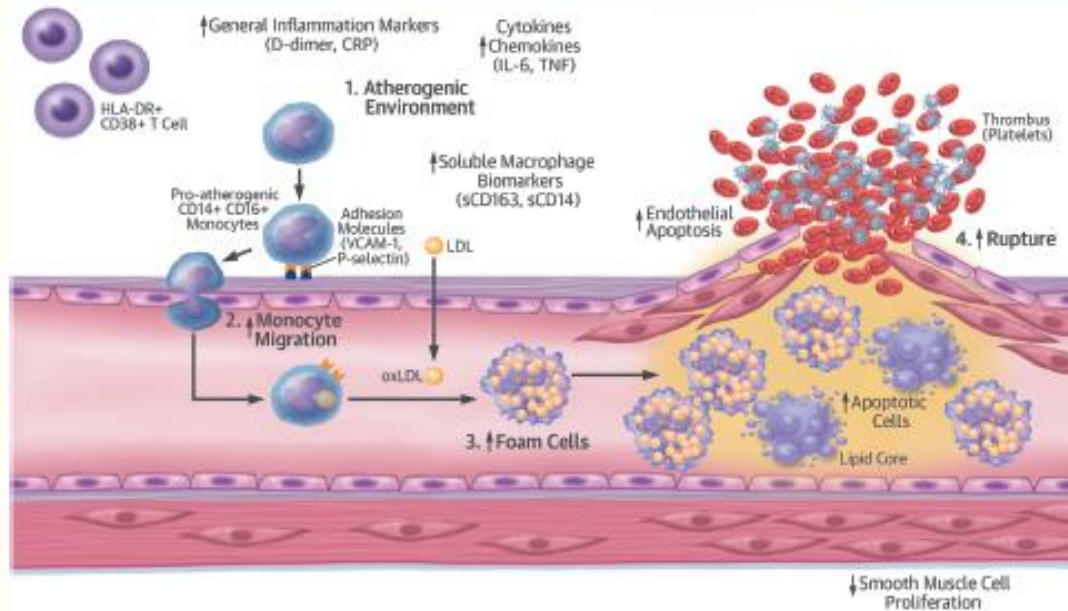
Model	Adjusted Risk of Primary MI*
Unweighted CD4 models	
CD4 < 100	1.95 (1.13-3.36) 
CD4 < 200	1.69 (1.07-2.67)
CD4 < 350	1.36 (0.88-2.08)
CD4 < 500	1.26 (0.79-2.01)
CD4 and HIV-1 RNA models (reference: \geq threshold and undetectable HIV-1 RNA)	
CD4 ≥ 350 and detectable HIV-1 RNA	1.81 (1.17-2.81)
CD4 ≥ 500 and detectable HIV-1 RNA	1.61 (1.03-2.54)

*Adjusted for age, sex, tobacco, IDU, MSM, diabetes, statin use, treated hypertension, eGFR, ART.

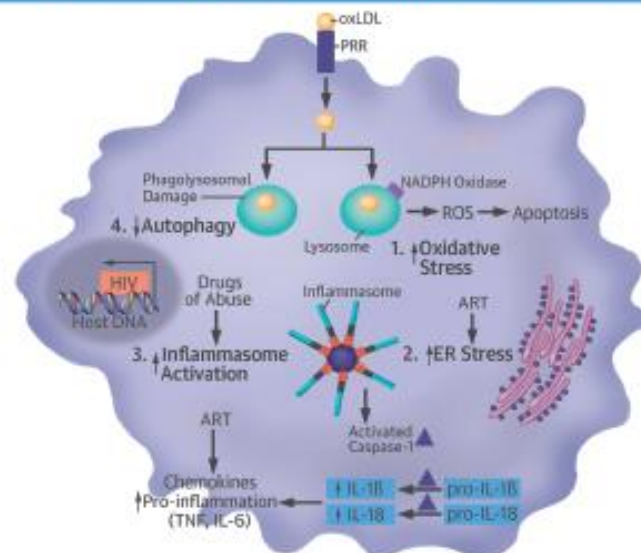
Ο ρόλος των μονοκυττάρων στην ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας

- Ο HIV μαζί με προ-αθηρογόνα λιπίδια προάγει την παρουσία μορίων προσκόλλησης στα ενδοθήλια
- Ο HIV ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα
 - Αύξηση μετανάστευσης των μονοκυττάρων
 - Αύξηση πρόσληψης οξειδωμένης LDL
 - Προαγωγή διαφοροποίησης προς αφρώδη κύτταρα
 - Δημιουργία αθηρωματικής πλάκας

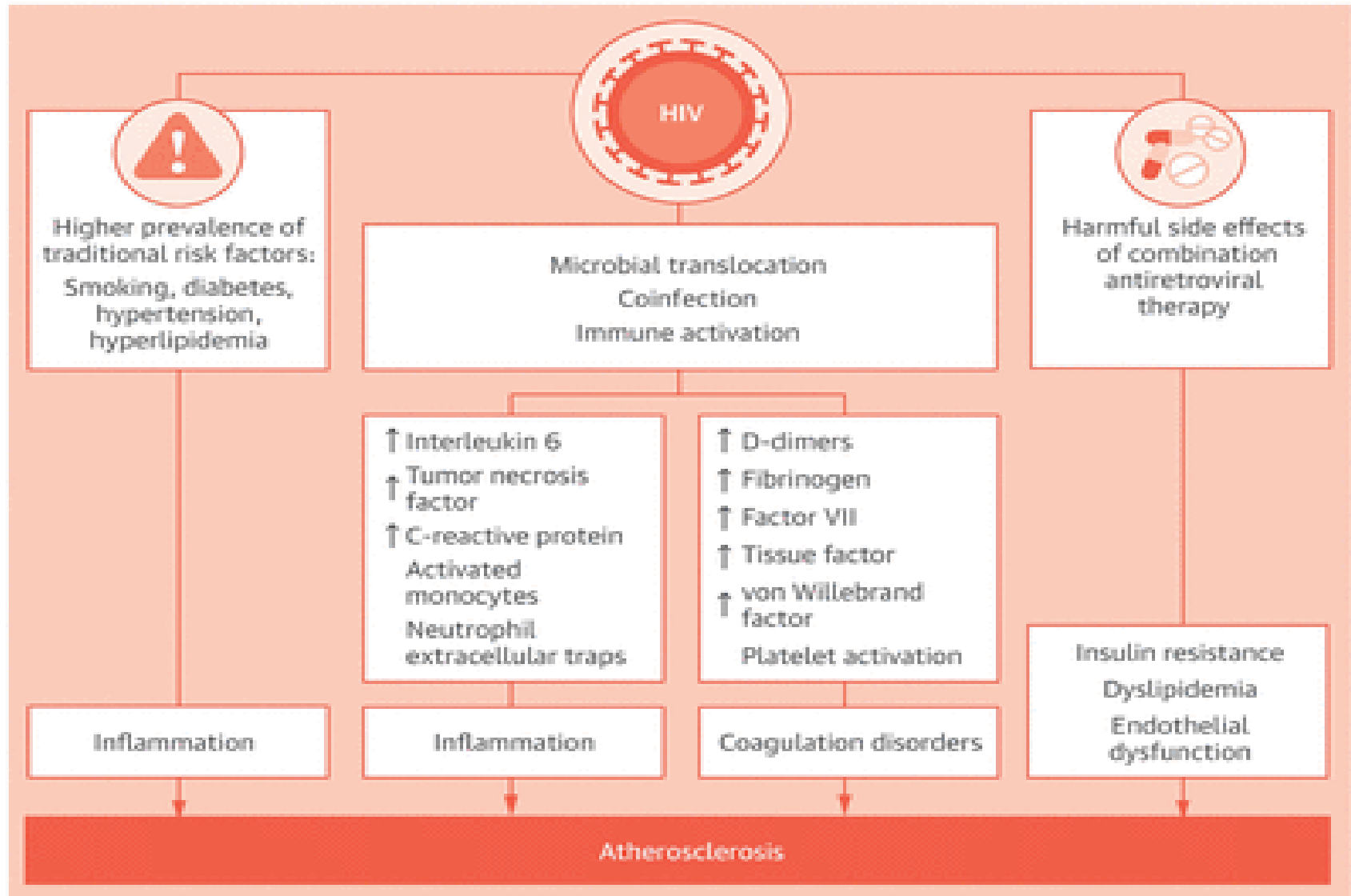
A. Cellular Players in HIV-Associated Atherosclerosis



B. Molecular Mechanisms in HIV-Infected Macrophage Contributing to Atherogenesis

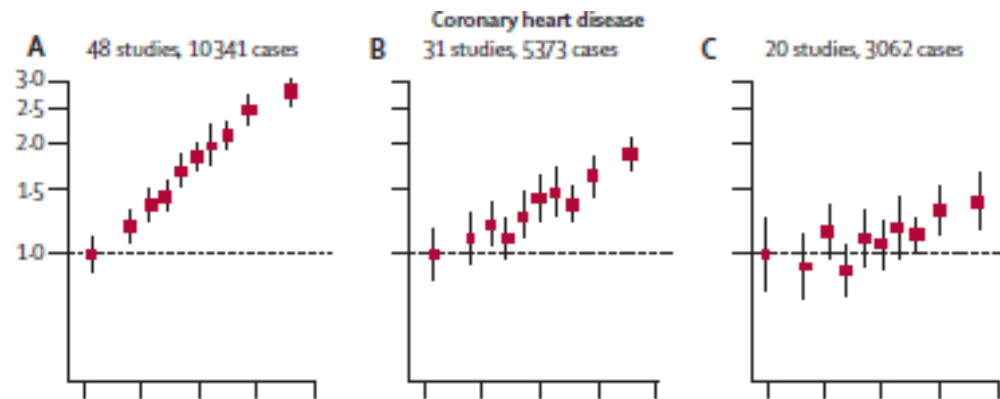


CENTRAL ILLUSTRATION: HIV and Ischemic Heart Disease: Etiopathogenesis of HIV-Associated Coronary Artery Disease



C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis

The Emerging Risk Factors Collaboration Lancet 2010*



	Studies	Participants	Outcomes	Risk ratio (95% CI)	p value
All vascular deaths	37	136 912	3430	1.82 (1.66-2.00)	<0.0001
All non-vascular deaths	38	138 063	8369	1.55 (1.46-1.66)	<0.0001
Cancer deaths					
Respiratory/intrathoracic cancer	24	61 356	666	2.32 (1.96-2.74)	<0.0001
Breast cancer	8	18 276	130	1.88 (1.39-2.55)	<0.0001
Blood-related cancer	14	45 806	220	1.57 (1.24-1.99)	<0.0001
Digestive cancer	25	64 508	906	1.44 (1.23-1.70)	<0.0001
Genitourinary-related cancer	17	48 646	502	1.45 (1.18-1.78)	<0.0001
Non-cancer non-vascular deaths					
Respiratory disease	22	73 342	915	1.67 (1.44-1.92)	<0.0001
Digestive system (except liver) disease	13	32 943	173	1.72 (1.24-2.39)	0.001
Endocrine, nutritional, and metabolic disease	8	24 505	180	1.64 (0.97-2.77)	0.063
Nervous system disorder	11	37 397	280	0.90 (0.64-1.28)	0.559
External causes (violence/suicide/trauma)	19	74 631	356	1.26 (1.05-1.52)	0.014
Unclassified deaths	9	30 455	786	1.57 (1.37-1.81)	<0.0001

Risk ratio (95% CI) per three-fold higher usual CRP concentration



Μελέτες στις καρωτίδες και HIV

- Επιδείνωση του IMT συμβαίνει στο διχασμό και συσχετίζεται με υψηλά επίπεδα hsCRP ^[1]
- VCAM-1 και CD14dim16: συσχετίζονται με IMT στη HIV λοίμωξη^[2]
- Η IMT και η hsCRP συσχετίζονται με αυξημένη επίπτωση θανάτου^[3]
- FRAM study: η συσχέτιση του HIV με το IMT είναι παρόμοια με άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα^[4]

1. Hsue PY, et al. J Am Heart Assoc. 2012;1:pii: jah3-e000422.

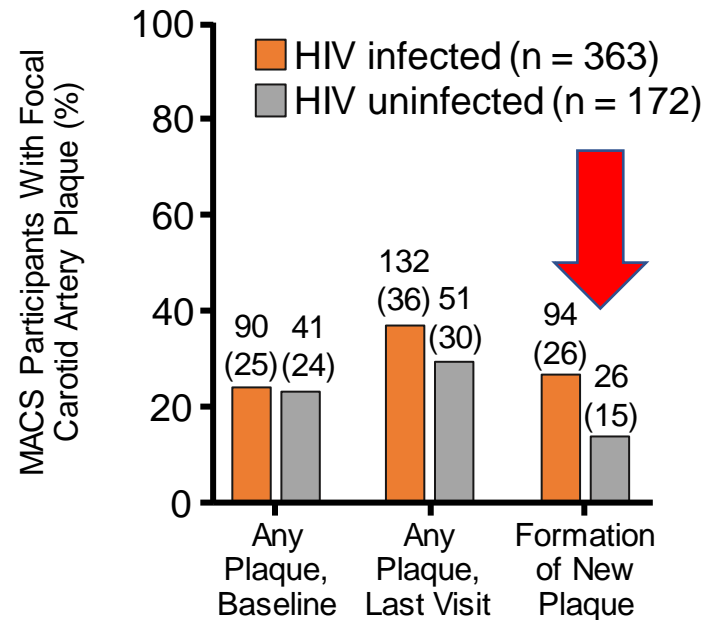
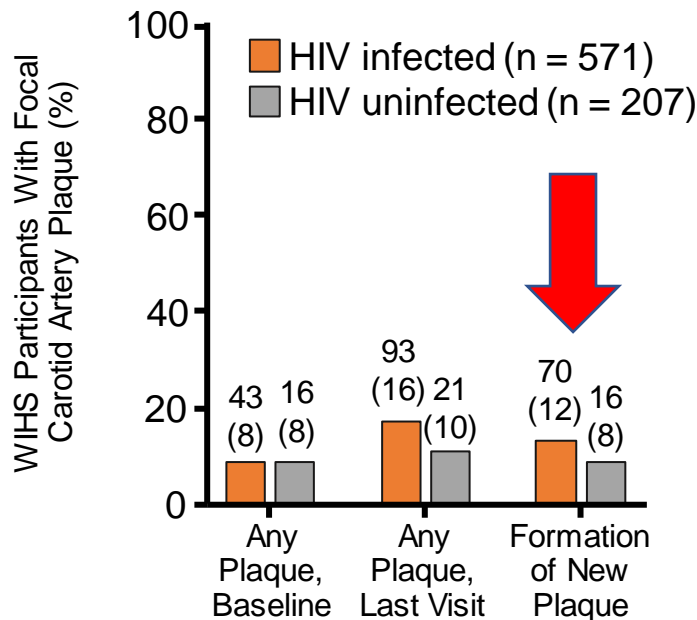
2. Barbour JD, et al. Atherosclerosis. 2014;232:52-58.

3. Mangili A, et al. Atherosclerosis. 2011;214:468-473.

4. Grunfeld C, et al. AIDS. 2009; 23:1841-1849.

Ο HIV σχετίζεται με αυξημένο ρυθμό δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας στις καρωτίδες (MACS/WIHS Cohort)

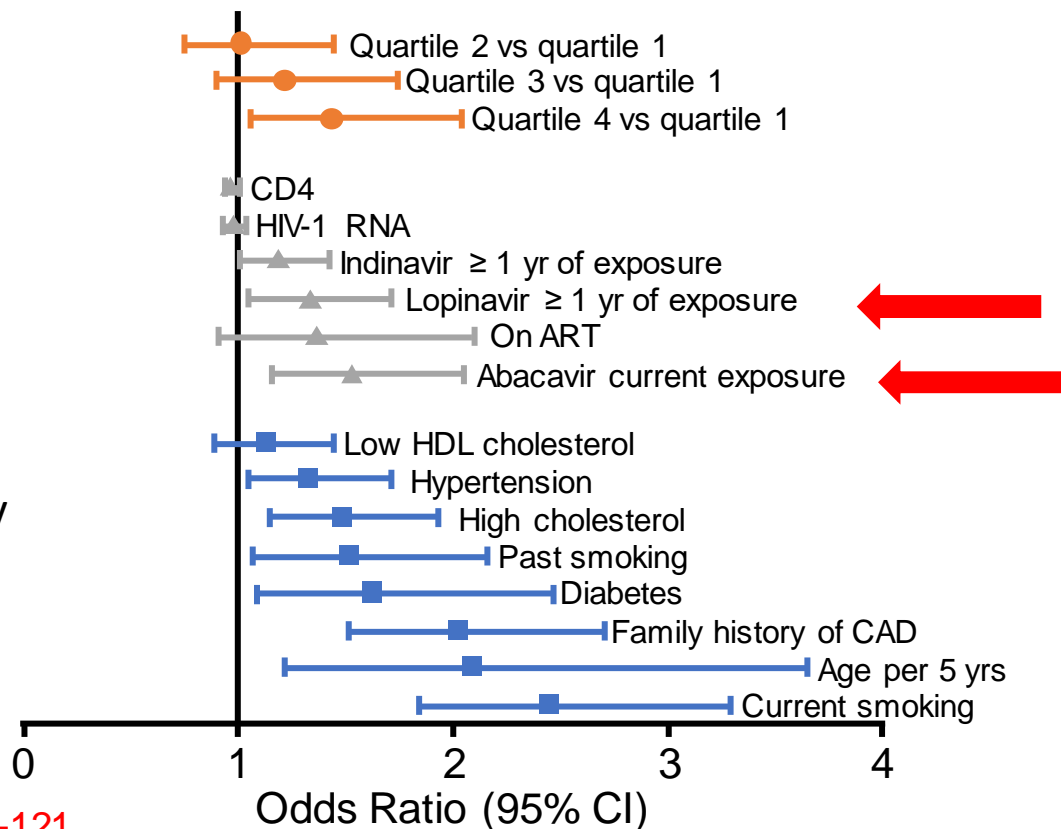
- 1.6-fold greater risk of new plaque formation in HIV-positive vs HIV-negative individuals (RR: 1.61; 95% CI: 1.12-2.32), adjusting for cardiometabolic factors
- Increased plaque occurred even among persistently virologically suppressed HIV-positive individuals vs uninfected individuals (RR: 1.56; 95% CI: 1.07-2.27)
- HIV-positive individuals with BL CD4+ ≥ 500 cells/mm³ had plaque risk not statistically different from uninfected individuals



Magnificent Consortium: HIV και Παραδοσιακοί και γενετικοί παράγοντες κινδύνου για ΣΝ, και καρδιακά συμβάματα

- **571** cases with first CAD event compared with 1304 controls
 - CAD events: MI, unstable angina, angioplasty/stent, coronary bypass surgery
- Multivariate analysis
 - Current ART (including current ABC) associated with similar risk for cardiac event as CAD risk factors
 - HTN, high cholesterol, history of smoking

Case-Control Study of **24 Observational HIV Cohorts** (US, EU, Australia, and Argentina) to Evaluate CAD, 2000-2009



ABC ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΟΕΜ

Study	Study Design	Age, Yrs (range)	Event (n)	Pts, N	TDF CV Effect	ABC CV Effect	Time on ABC, Mos	Risk of MI (95% CI)
D:A:D ^[1]	Cohort	40 (35-47)	MI, validated (387)	22,625	No	Yes	≥ 6	1.70 (1.17-2.47)
D:A:D 2013 ^[2]	Cohort	39 (33-46)	MI (493)	32,663		Yes		1.47
SMART ^[3]	RCT	45 (39-51)	MI, validated (19)	2752	No	Yes	Current	4.3 (1.4-13.0)
STEAL ^[4]	RCT	45.7 ±8.8	MI (3)	357	No	Yes	96	2.2
QPHID ^[5]	CC	47 (22-67)	MI (125)	7053	No	Yes	6	1.79 (1.16-2.76)
Danish ^[6]	Cohort	39 (33-47)	MI (67)	2952	No	Yes	> 6	2.00 (1.07-3.76)
VA (Choi) ^[7]	Cohort	48	CV event (501)	10,931	No	Yes	6	1.64 (0.88-3.08)
Swiss ^[8]	Cohort	Not given	CVD event (350)	11,625	No	Yes	> 1-6	3.36 (2.04-5.53)
MAGNIFICENT ^[9]	CC	50 (22-85.5)	CVD event (571)	571	No	Yes	Current	1.56 (1.17-2.07)
NA-ACCORD ^[10]	Cohort		MI, validated (301)	16,733		Yes	> 6	1.33
Swiss HIV Cohort ^[11]	Cohort	45	CVD event (365)	11,856		Yes	> 6	2.06 (1.43-2.98)

1. Friis-Moller N, et al. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17:491-501.
2. Friis-Moller N, et al. Eur J Prev Cardiol. 2015;[Epub ahead of print].
3. SMART/INSIGHT Study Group. AIDS. 2008;22:F17-24.
4. Martin A, et al. Clin Infect Dis. 2009;49:1591-1601.
5. Durand M, et al. JAIDS. 2011;57:245-253.
6. Obel N, et al. HIV Medicine. 2010;11:130-136.
7. Choi AI, et al. AIDS. 2011;25:1289-1298.
8. Young J, et al. IAS 2013. Abstract MOPE070.
9. Rotger M, et al. Clin Infect Dis. 2013;57:112-121.
10. Palella F, et al. CROI 2015. Abstract 749LB.
11. Young J, et al. JAIDS. 2015;[Epub ahead of print].

ABC ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΟΕΜ

Study	Study Design	Age, Yrs (Range)	Event (n)	Pts, N	TDF CV Effect	ABC CV Effect	Time on ABC, Mos	Adj Risk of MI (95% CI)
FHDB ^[1]	CC	47 (41-54)	MI (289)	74,958	No	No*	> 6	1.27 [‡] (0.64-2.49)
ALLRT/ACTG ^[2]	Cohort	37 (27-50)	MI (36)	5056	No	No [†]	72	0.70 (0.2 -2.4)
VA ^[3]	Cohort	46	MI (278)	19,424	No	No*	24	1.18 (0.92-1.50)
FDA ^[4]	Meta-analysis of RCTs	36-42	MI (24)	9868	No	No	19	1.02 (0.56-1.84)

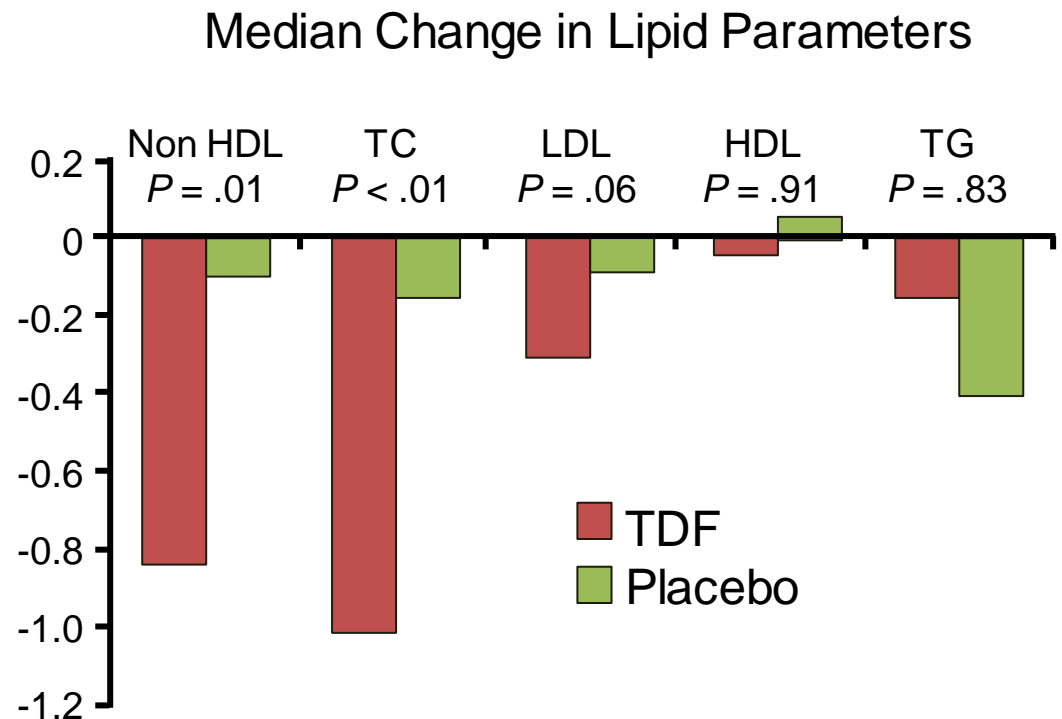
1. Lang S, et al. Arch Intern Med. 2010;170:1228-1238. 2. Ribaud HJ, et al. Clin Infect Dis. 2011;52:929-940. 3. Bedimo RJ, et al. Clin Infect Dis. 2011;53:84-91. 4. Ding X, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012;61:441-447.

Χρήση ABC και κίνδυνος ΚΑ νόσου

- Πολλαπλές μελέτες έχουν εντοπίσει **αυξημένο κίνδυνο** εμφάνισης ΟΕΜ ή γενικά συμπτώματα καρδιαγγειακής νόσου με χρήση ABC, συμπεριλαμβανομένων μεγάλων μελετών κοορτής, RCT και case-control μελετών ^[1-10]
 - Εύρος εκτιμήσεων κινδύνου σε όλες τις μελέτες: αύξηση **1,3 έως 4 φορές**
- Άλλες μελέτες έχουν δείξει την **έλλειψη αυξημένου κινδύνου** CVD με τη χρήση ABC, συμπεριλαμβανομένων των μεγάλων κλινικών μελετών, μιας μετα-ανάλυσης των RCTs και μιας case-control μελέτης ^[10-14]

ACTG 5206: Η τενοφοβίρη (TDF) ελαττώνει την LDL σε ασθενείς με ιολογική καταστολή

- Double-blind pilot study of alternating TDF and placebo for 12 wks in pts (n = 17) with HIV-1 RNA < 400 copies/mL ≥ 90 days on ART 4-wk washout between treatment periods
- Dyslipidemia: fasting 150-999 mg/dL or non-HDL 100-249 mg/dL
- Primary endpoint: change in non-HDL over 12 wks of active TDF minus the change over 12 wks of placebo



Δοσολογία στατίνης σε άτομα υπό ART

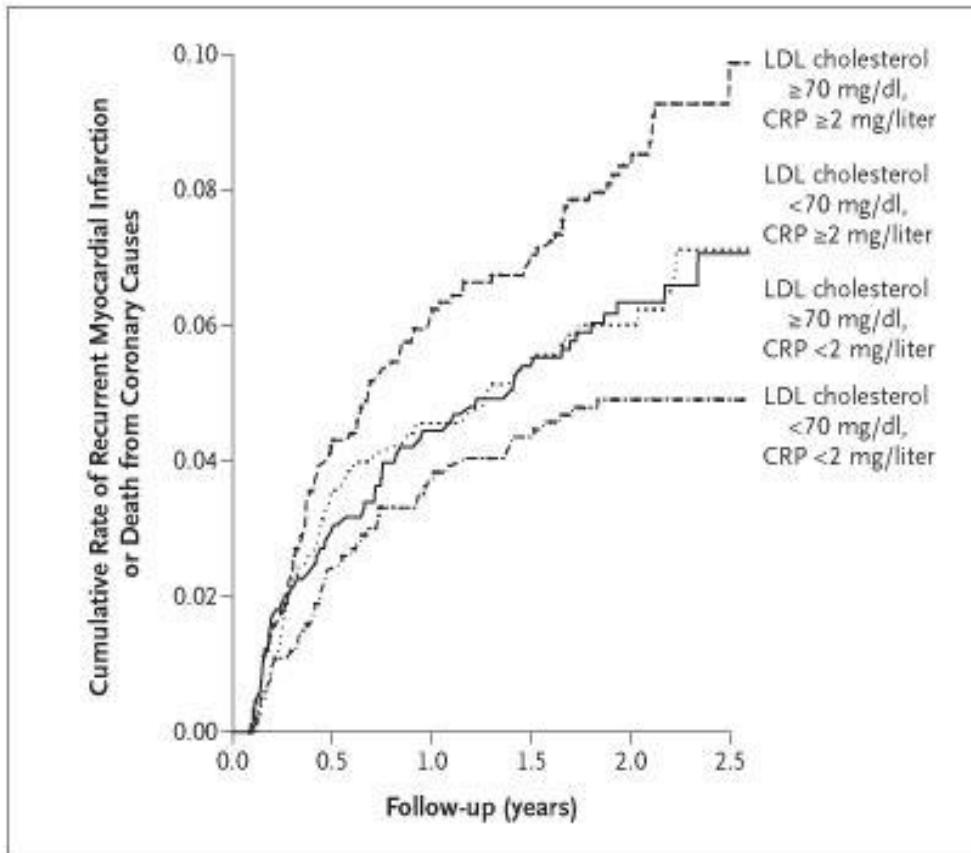
PI- or COBI-Containing Regimens		
High-Intensity Statin	Moderate-Intensity Statin	Low-Intensity Statin
Atorvastatin 20 mg	Atorvastatin 10 mg	Pravastatin 10-20 mg
Rosuvastatin 10-20 mg	Rosuvastatin 5 mg	Fluvastatin 20-40 mg
	Pravastatin 40-80 mg*	Pitavastatin 1 mg
	Pitavastatin 2-4 mg	
Simvastatin and lovastatin are contraindicated for patients receiving a PI or COBI		
*With darunavir, reduce pravastatin to 20-40 mg		
NNRTI-, RAL-, or DTG-Containing Regimens		
High-Intensity Statin	Moderate-Intensity Statin	Low-Intensity Statin
Atorvastatin 40-80 mg	Atorvastatin 10-20 mg	Pravastatin 10-20 mg
Rosuvastatin 20 mg	Rosuvastatin 10 mg	Fluvastatin 20-40 mg
	Pravastatin 40-80 mg	Pitavastatin 1 mg
	Pitavastatin 2-4 mg	Lovastatin 20 mg
	Lovastatin 40 mg	Simvastatin 10 mg
	Simvastatin 20-40 mg	

All doses daily.

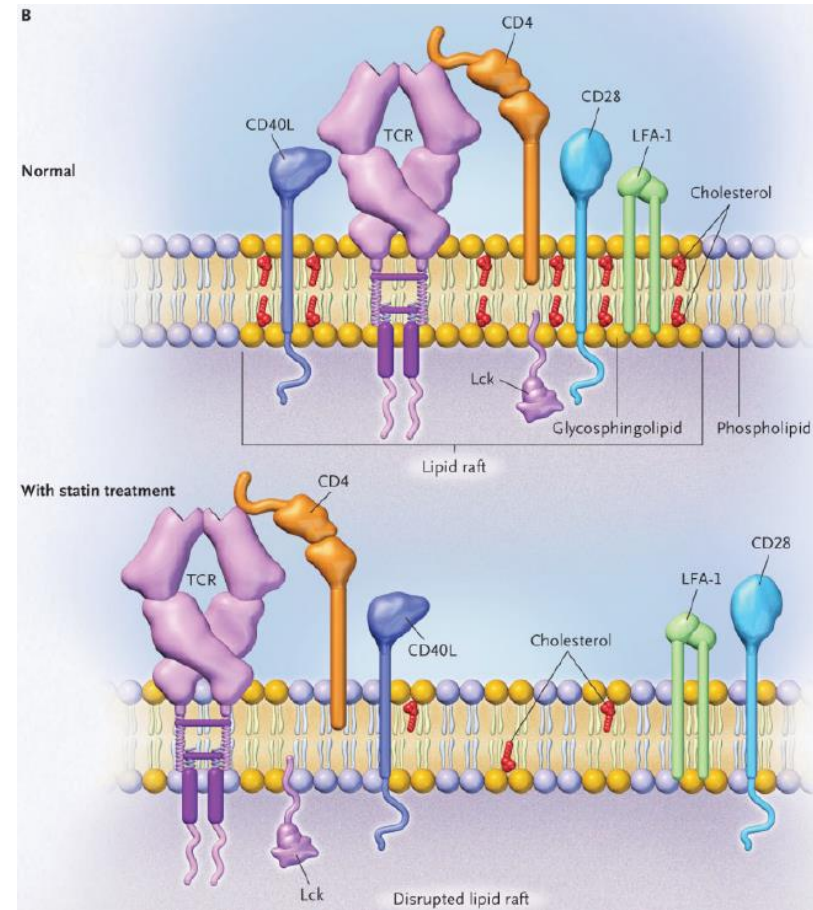
Drug-drug Interactions between Anticoagulants/Antiplatelet Agents and ARVs

		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	
Anticoagulants	acenocoumarol	↔	↓	↔	↓	↓	↓	↑	↓	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	apixaban	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	dabigatran	↑	↑	↑	↑	↑?	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	dalteparin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	edoxaban	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	enoxaparin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fondaparinux	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	heparin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	phenprocoumon	↑	↑ ^a	↑	↑ ^a	↑ ^a	↓	↑ ^a	↓	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	rivaroxaban	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	warfarin	↑	↑ ^a	↑	↓	↓	↑ ^a	↑	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Antiplatelet agents	aspirin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	^b	
	clopidogrel	↓ ^c	↓ ^c	↓ ^c	↓ ^c	↓ ^c	↑ ^d	↓ ^c	↑ ^d	↔	↔	↔	↓ ^c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	dipyridamole	↑	↓ ^e	↔	↓	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	prasugrel	↓ ^f	↓ ^f	↓ ^f	↓ ^f	↓ ^f	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓ ^f	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	ticagrelor	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ (ΟΕΜ ή ΘΑΝΑΤΟΣ) ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ CRP ΚΑΙ LDL ΣΕ HIV(-) ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΜΕΛΕΤΗ PROVE IT - TIMI



Ridker PM et al, NEJM 2005
Ehrenstein MR et al, NEJM 2005



Μείωση ενεργοποίησης Τ-λεμφοκυττάρων από τις στατίνες, εξαιτίας διαταραχής της λιπιδικής στιβάδας, λόγω έλλειψης χοληστερόλης

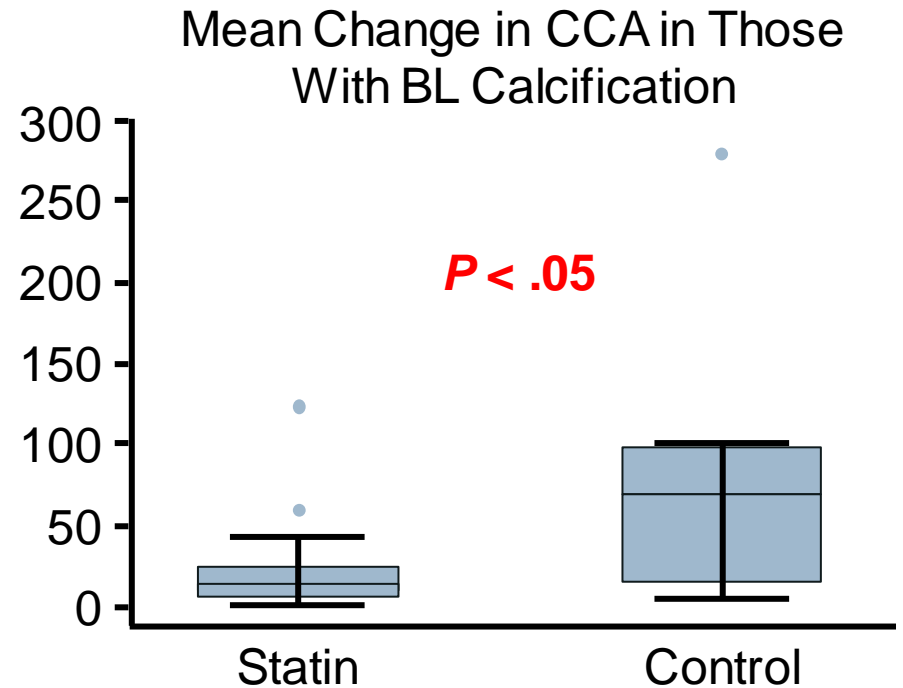
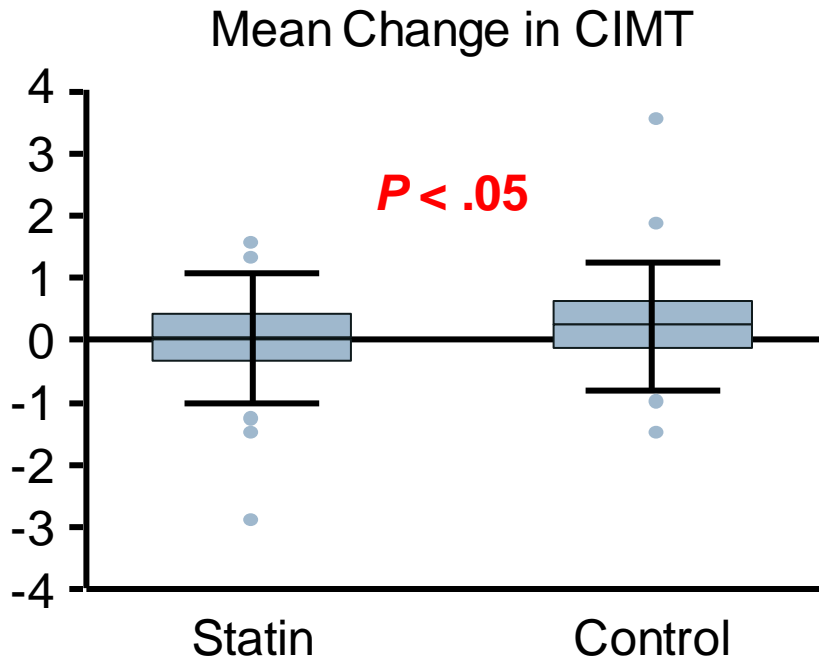
Οι στατίνες μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο καρκίνου

- ▶ VACS 2000-2012: N = 24,082 (statin users: 12,041; statin nonusers: 12,041)
- ▶ Cancer diagnoses: 1799 (with HIV: 449; without HIV: 1350)
- ▶ Statin exposure associated with reduced cancer risk regardless of HIV status
 - ▶ Protective effect stronger for some virus-related cancers

Cancer Type	HR With vs Without Statin Use (95% CI)		
	All Patients (N = 24,082)	Without HIV (n = 19,067)	With HIV (n = 5015)
Any (n = 1799)	0.61 (0.56-0.67)	0.65 (0.59-0.72)	0.51 (0.40-0.64)
AIDS defining (n = 64)	0.31 (0.18-0.53)	0.39 (0.16-0.95)	0.28 (0.06-1.29)
Non-AIDS defining (n = 1712)	0.63 (0.58-0.69)	0.67 (0.60-0.74)	0.53 (0.41-0.67)

Rosuvastatin: ευνοϊκή επίδραση στο CIMT και στο CAC Score

- ▶ SATURN-HIV: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rosuvastatin in HIV-positive pts (N = 147)



ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗ

- ▶ Οι περισσότερες μελέτες δεν δείχνουν μείωση σε δείκτες φλεγμονής

πχ - μελέτη SATURN: ροσουβαστατίνη 10mg/d

- ατορβαστατίνη 40 mg/d

δεν επηρέασαν hsCRP, IL-6, D-dimers, ινωδογόνο

Eckard A et al, JID 2014

Lo J et al, Lancet 2015

Toribio M et al, AIDS 2016

- ▶ Αναστολείς PCSK9 ?

(μελέτες υπό εξέλιξη)

- ▶ Άλλοι παράγοντες πχ. Canakinumab (αναστολέας IL-1β);

- μείωση hsCRP κατά 41 % και IL-6 κατά 30 % σε 8 εβδ – κλινική σημασία;

Hsue PY et al, JACC 2018



Match Lipid Treatment to Level of Risk:

Per NLA, Count Risk Factors, Add HIV as Additional Factor

	Low Risk	Moderate Risk	High Risk	Very High Risk
Criteria	<ul style="list-style-type: none"> 0 or 1 major ASCVD risk factor Consider other risk indicators 	<ul style="list-style-type: none"> 2 major ASCVD risk factors Consider risk scoring Consider other risk indicators 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 3 major risk factors T1D or T2D with <ul style="list-style-type: none"> 0 or 1 other major risk factor No target organ damage CKD stage 3B or 4 LDL-C ≥ 190 mg/dL Risk score = high 	<ul style="list-style-type: none"> ASCVD T1D or T2D with <ul style="list-style-type: none"> > 2 risk factors or organ damage
Treatment Goals	Non-HDL and LDL < 130 mg/dL < 100 mg/dL	Non-HDL and LDL < 130 mg/dL < 100 mg/dL	Non-HDL and LDL < 130 mg/dL < 100 mg/dL	Non-HDL and LDL < 100 mg/dL < 70 mg/dL
Consider Drug Therapy	Non-HDL and LDL ≥ 190 mg/dL ≥ 160 mg/dL	Non-HDL and LDL ≥ 160 mg/dL ≥ 130 mg/dL	Non-HDL and LDL ≥ 130 mg/dL ≥ 100 mg/dL	Non-HDL and LDL ≥ 100 mg/dL ≥ 70 mg/dL



Pathogenesis and Risk Factors Associated With HIV Infection and Heart Disease



A Pulmonary arterial hypertension

Endothelial dysfunction and a procoagulant state (caused by inflammation)

Vasoconstriction (caused by invasion of lung endothelium and endothelin 1 release)

Endothelial proliferation (caused by negative factor, gp120 proteins, and HIV-trans-activator of transcription protein)

C Cardiomyopathy

Inflammation

Immune dysregulation

Opportunistic infections

Myocyte invasion

Cardiac steatosis (induced by combination anti-retroviral therapy)

B Aortopathy

Occlusion of vasa vasorum (caused by inflammation)

Aortic regurgitation and aneurysm (caused by inflammation-induced weakness of vessel walls + autoimmune response)

D Pericardial disease

Inflammation

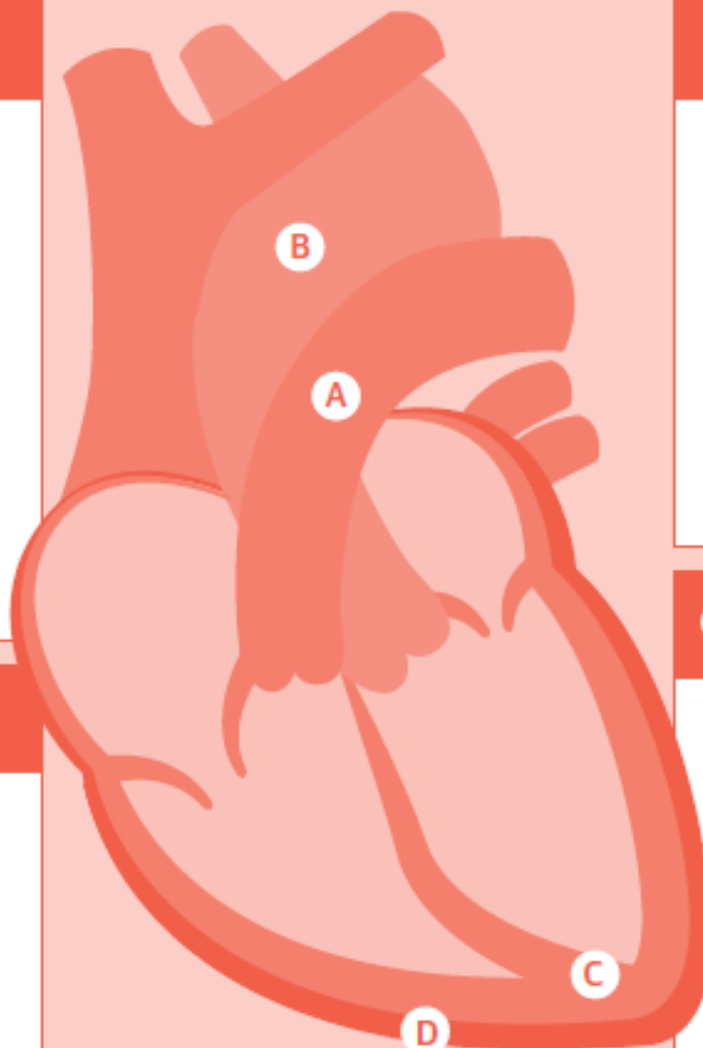
Low immune status

Co-infection: Tuberculosis, Nocardia, Cytomegalovirus

Malignancies: Lymphoma, Kaposi sarcoma

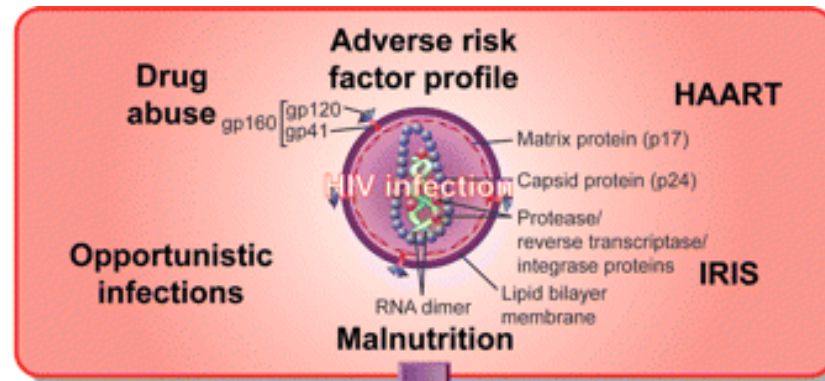
Hypoalbuminemia

Capillary leak syndrome



HIV ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

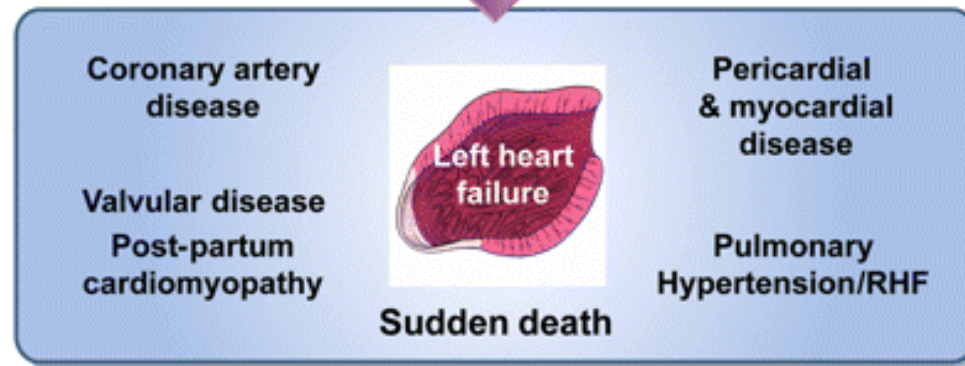
Etiology



Pathogenesis



Phenotype



Ασπιρίνη και CVD

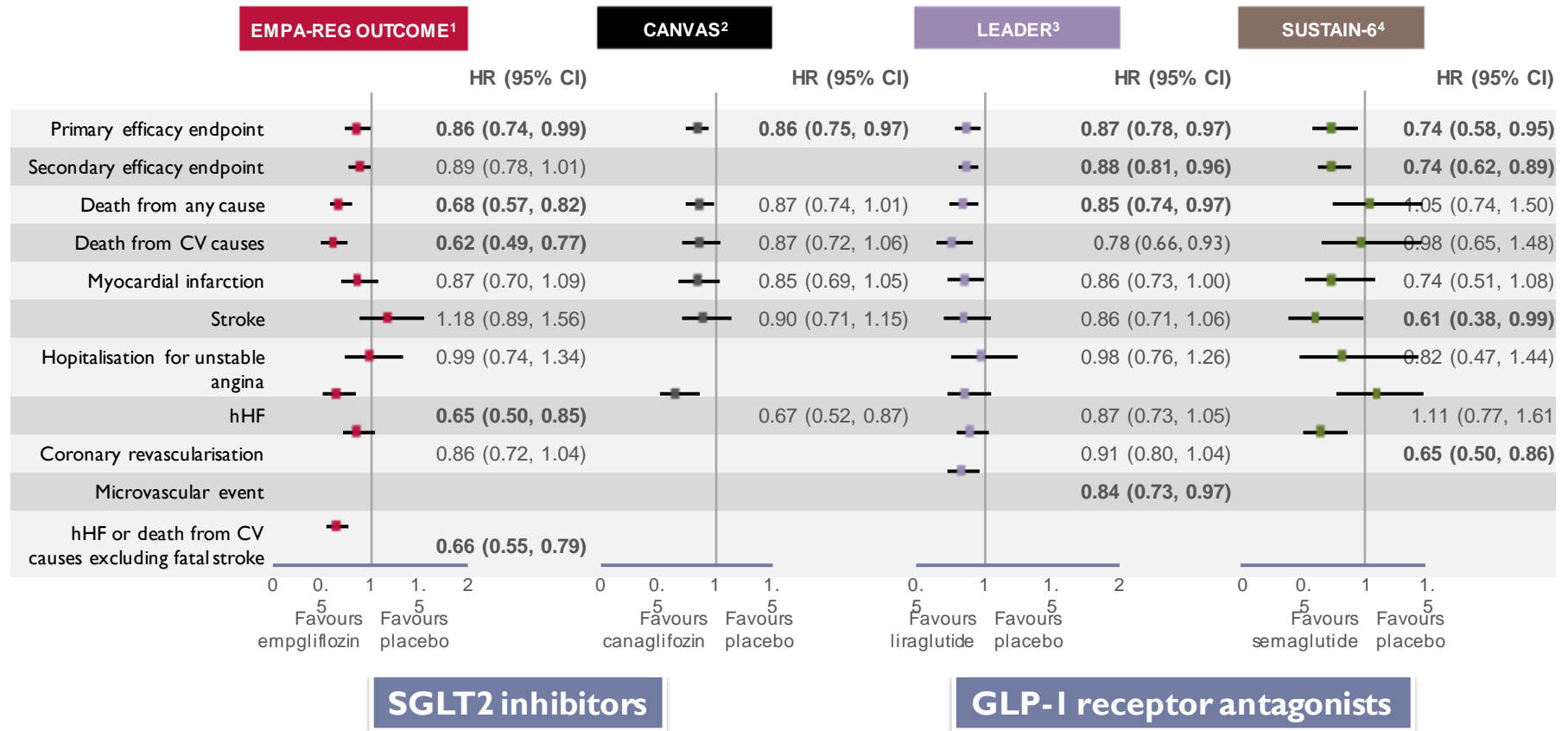
- **Δευτερογενής προφύλαξη**: Ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο, TIA/AEE: 75-162 mg/ημέρα (μέχρι 325 mg για ορισμένους ασθενείς)^[1]
 - ✓ Τεκμηριωμένο όφελος σε OEM, AEE και θάνατο από ΚΑ αίτια
- **Πρωτογενής προφύλαξη**: Συνιστάται ασπιρίνη σε δόση 75-162 mg/ημέρα σε άτομα ηλικίας ≥ 50 ετών αν ο 10ετής ΚΑ κίνδυνος $\geq 10\%$ (USPSTF) ή $\geq 20\%$ (EACS), εφόσον δεν διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας^[2]
 - ✓ Μειώνει τον κίνδυνο OEM, χωρίς να επηρεάζει την επίπτωση AEE ή ΚΑ θανάτου
 - ✓ Εκτίμηση σχέσης οφέλους – κινδύνου αιμορραγίας
- **Ασπιρίνη, HIV και OEM**: Μελέτη στη Βοστώνη, η χρήση ασπιρίνης σε HIV δεν σχετίστηκε με μείωση των OEM, αλλά υπήρχαν περιορισμοί της μελέτης^[3]

[1] Smith SC, et al. *Circulation* 2006;113:2363 – [2] Pearson TA, et al. *Circulation* 2002;106:388

[3] Suchindran S, et al. *Open Forum Infect Dis* 2014;1:ofu076

Newer glucose-lowering agents have been shown to improve CV outcomes in patients with T2DM and CV disease/risk factors

HRs for pre-specified clinical endpoints (95% CI)



CI, confidence interval; CV, cardiovascular; hHF, hypertensive heart failure; HR, hazard ratio; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

1. Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–28; 2. Matthews DR et al. The CANVAS Program (CANagliflozin cardiovascular Assessment Study). Available at: <https://www.georgeinstitute.org/sites/default/files/canvas-study-results-ada-2017.pdf> [Accessed March 2018]; 3. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:311–22; 4. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44.