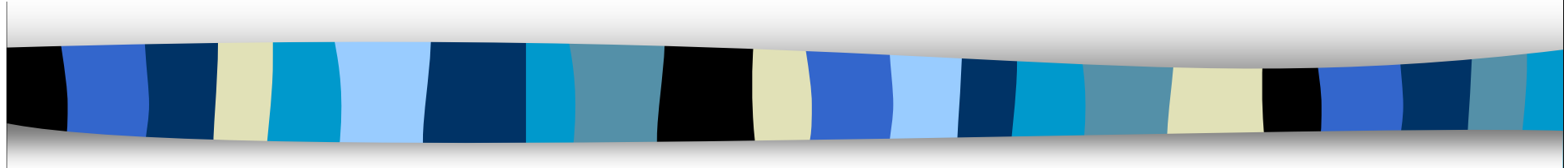


HIV



Markku Broas

15.2.2008



HIV:n hoito

■ Yleistä:

- kuuluu ihmisen retroviruksiin
- HIV 1 (alatyypit A-K,O,N) ja HIV 2
- HIV sitoutuu CD4 reseptoriin-RT-entsyymi aktivoituu-käänteiskopiointi RNA-DNA:ksi toteutuu-DNA sulautuu solun DNA:han-Provirus-DNA inaktiivi (latenssi)-aktivaatio ja syntyy lopulta säätelyproteiinien toimesta täydellinen RNA-proteaasi aktivoituu ja syntyy lopulliset virusproteiinit-virus muodostuu



HIV:n hoito

- Nykyiset lääkkeet vaikuttava
 - 1) viruksen solunmenemiseen (fuusion/entryn esto)
 - 2) käänteiskopiointiin (nukleosidi-/nukleotidianalogit)
 - 3) proteaasin toimintaan
 - 4) viruksen DNA:n integroitumiseen humaani DNA:han



HIV:n hoito

■ Taudin luonnollinen kulku:

- virustransmissio 2-3 vko:a
- ak HIV infektio 2-3 vko:a
- serokonversio 14 – 22 pv (ad 1 kk- 6kk)
- kr. / asymptomattinen vaihe n 8v
- AIDS vaihe n. 1,3 v



HIV:n hoito

- **Taudin kulku:**
- km. CD4-solujen lasku on n. 4 % jokaista virus-log:a kohti / v eli jos virusmäärä olisi 100 000 kopiota (6 log) olisi CD4:n lasku 24 % / v (J Infect Dis 2002;185:905)
- kriittinen CD4-taso on 200 solua/cm³



HIV:n hoito / opportunisti-inf.

- alle 200 Pneumocystis carinii,
histoplasmosis,
kokkidioidimykoosi, miliaari
tbc, PML(Jcvirus)
- alle 100 dis. HSV, toxoplasmosis,
kryptokokkoosi,
kryptosporidioosi,
mikrosporidioosi, candida-
esofagiitti
- alle 50 dis. CMV, dis. MAC



Diagnostiikasta

- **Diagnostiikka:**
- Diagnostiikka perustuu primääristi sekä ag että ab -ELISA-skreenaukseen ja Western blots varmistukseen (sensitiivisyys 99,7% - serol.ikkuna, seroreversio, agammaglobulinemia, N tai O tyypit, HIV2)
- HIV RNA PCR sensitiivisyys 95-98% akuutissa taudissa 100 % riippuvainen virusmäärästä



Diagnostiikasta

- HIV-tartunnassa verenkiertoon ilmaantuu ensin HIV:n RNA:ta tartuntatavan ja –annoksen mukaan n. 2-20 vrk kuluttua tartunnasta
- HIV-RNA:ta seuraa p24-antigeenin ilmaantuminen n. 4-7 vrk kuluttua
- Kokonaisvasta-aineet voidaan havaita puolestaan n. 4-7 vrk kuluttua antigeenin ilmaantumisesta, HIV p24 –jää osassa tartuntoja testin havainnointikynnyksen alle
- Vasta-aineiden ilmaantuminen voi joskus viipyä jopa 4 kuukauteen saakka



Diagnostiikasta

- Primääri diagnostiikan varmistettua HIV:n suoritetaan seuraavat diagnostiset tutkimukset:
 - CD4 –solujen määrä: kertoo potilaan immunologisentilan
 - HIV-nh kvantitatiivinen määrittäminen: virusmäärä kopio / ml
 - HIV-tyypitys:
 - HIV:n genotyyppiherkkyys: määrittellään viruksen herkkyys antiretroviraalilääkkeille



Diagnostiikasta

■ Milloin HIV-testi:

- kaikille raskaana oleville tehdään seulonta
- kaikille kiintiöpakolaisille / turvapaikanhakijoille tehdään HIV-seulonta
- verenluovuttajat
- testi tulisi ottaa aina, kun taudinkuva sopii primääri-infektioon tai HIV voi assosioitua oireistoon / tautiin: pitk. kuumeilu, lymfadeniitti, pitk ihottuma, pitk ripuli, sex-taudit aina, hankalat bakteeri/virus/sieni/parasiitti-infektiot keski-ikäisillä ja nuoremmilla (pneumoniat, ruusut, vyöruusut, kandidoosit, tbc...), tietyt neurologiset oireistot, kasvaimet ...



Diagnostiikasta

- CD4-solujen määrä määrittää lääkehoidon aloituksen ja lääkevasteen
- Virusmäärien määrittäminen on tärkeä lääkevasteen arvioimisessa – viruskopioiden tulee olla alle 40 kopiota / ml, jotta lääkevaste olisi riittävä
- ‘Hoitofailuressa’ määritellään viruksen mahd. resistenssitilanne lääkkeille (on luotettava kun kopiomäärä on yli 1000)



HIV:n hoito

- HIV:n hoito on tänään nimeomaan antiretroviraalista hoitoa (HAART) ja yhä enenevästi myös metabolisten riskien hoitamista, toissijaisesti AIDS-vaiheeseen liittyvää opportunisti-infektioiden hoitoa
- HIV:n hoitoon on nykyään käytettävissä Suomessa 18 eri lääkettä
- HAART on aina kombinaatiohoitoa (min 3 eri lääkettä)



HIV:n hoito

- Hoitopäätös tehdään pääsääntöisesti CD4-solutason perusteella ja toissijaisesti virusmäärän perusteella
- Hoidon modifikaatio tehdään virusmäärien, CD4-tason ja resistenssimäärityksen pohjalta



HIV:n hoito

- HAART potilaiden prognoosi, meta-analyysi yht 12 574 potilasta (Lancet 2002;360:119) km seuranta 2.3 v

CD4

alle 50

50-99

100-199

200-349

yli 350

AIDS/kuolema

22 %

16 %

10 %

4 %

3 %



HIV:n hoito

- HAART potilaiden prognoosi, meta-analyysi yht 12 574 potilasta (Lancet 2002;360:119) km. seuranta 2.3 v

Virusmäärä

alle 1000

1000 - 9999

10000 -99999

yli 100 000

AIDS/kuolema

4 %

6 %

6 %

13 %



HIV:n hoito

■ Hoidon päämäärät:

- elinajan pidentäminen / elämänlaadun parantaminen, virusmäärän lasku alle 40 kopiota /ml (taudin etenemisen esto, resistenssin kehittymisen esto), immunologisen responssin turvaaminen (CD4-solut)
- pyritään ylläpitämään hoitovaihtoehtoja, vähentämään lääkesivuvaikutuksia/interaktiota



HIV:n hoito

- Hoitosuositus / European Aids Clinical Society (EACS) 2007
 - CD4 < 200 hoito heti
 - CD4 < 350 hoito tulisi aloittaa
 - CD4 350-500 hiv rna > 100000, tai cd4 laskee 50 – 100 /v, henkilö > 55v, potilaalla on hepatiitti C



HIV:n hoito

- **HIV ja raskaus**
- Mikäli yleiset indikaatiot HAART:lle sitä tulee toteuttaa myös raskaudessa
- Perinataali transmission esto tulisi toteuttaa raskaana oleville – täydellinen virussuppressio raskauden viimeisen kolmanneksen aikana:
 - ART aloitetaan viim. 28 raskausviikolla, (aiemmin, jos korkea virusmäärä)



HIV:n hoito

■ Hoidon modifioiminen

- 1) sivuvaikutukset
- 2) hoitovasteen menettäminen (ei saavutetta alle 40 viruskopion/ml tasoa 16 –24 vko:n kuluessa tai virustaso nousee uudelleen yli 400 kopion/ml)
- virologinen ja kliininen epäonnistuminen eivät ole synergistisiä – vain alle 5 %:lle kehittyy AIDS-komplikaatio, jos virusmäärä saadaan pidettyä alle 5000 (AIDS 1999;13:1035)
- USA:ssa vain n 28% hoidossa olevista potilaista on virustaso alle 500



HIV:n hoito

- Toksisuus/sivuvaikutukset
 - hyperlipidemia (PI)
 - insuliini-resistenssi (PI)
 - rasvan kertyminen (PI)
 - lipoatrofia (NRTI:ddC,d4T-ZDV,ddl-ABC,3TC,TDF + PI)
 - laktaattiasidoosi (NRTI)
 - maksatoksisuus (RTV,NVP,d4T,ddC)
 - pankreatiitti (ddC,ddl,d4T)
 - ihottuma (NNRTI)
 - verenkuva muutokset (ZDV)
 - munuaisongelmat (IDV)



HIV:n hoito

- HAART:n aikana ilmaantunut virologinen ´failure´ puoltaa lääkemodifikaatiota, jotta estettäisiin resistenssin lisääntymistä mutta toisaalta ´liian aktiivisella´ hoidon modifioimisella voidaan käyttää hoitovaihtoehtot nopeasti loppuun



HIV:n hoito

- Hoidon modifikaatio
´hoitofailuessa´ edellyttää aina resistenssimäärityksen tekemistä (virologinen responssi parempi, tarkempi lääkevaihto, on kustannustehokas)
- menetelmät mittaavat joko fenotyypistä (lääkekonsentraatio) tai genotyypistä (viruksen geneettisiä muutoksia, jotka johtavat viruksen resistenssiin lääkettä vastaan)



HIV:n hoito

- Resistenssi voi kehittyä jopa yhden mutaation vaikutuksesta tai kasvaa portaittain
 - NRTI – mutaatiot: mutaatiot monentyypisiä ja ryhmän sisällä voi eri lääkkeiden herkkyys pysyä huolimatta mutaatioista toisille lääkkeille, mutta tietyt mutaatiot johtavat koko ryhmän ristiresistenssiin (tymidiinianalogimutaatiot TAM:t)
 - NNRTI-mutaatiot: ristiresistenssi yleinen
 - PI-mutaatiot: primäärimutaatiot usein lääkekohtaisia



HIV:n hoito

- Tutkimukset osoittavat, että toistuvissakin virologisissa ´failureissa´ (kaikille lääkkeille resistenssi) hoidon jatkaminen hyödyttää (vähentää villin viruksen volyymia / osittainen teho)



HIV:n hoito

■ Hoidon valinta EACS 2007

Ryhmä A

EFV

NVP

fAPV/r

LPV/r

SQV/r

Ryhmä B

ABC/3TC

TDF/FTC

Valitaan 1 A-ryhmästä ja 1 kombinaatio B-ryhmästä



HIV:n hoito

■ Nukleosidianalogit:

- lamivudiini (3TC) Epivir, (tsalsitabiini (ddC) Hivid poistettu), tsidovudiini (ZDV) Retrovir, didanosiini (ddI) Videx, (stavudiini (d4T) Zerit poistettu), abakaviiri (ABC) Ziagen, ZDV+3TC Combivir, ZDV+3TC+ABC Trizivir, 3TC+ABC Kivexa

■ Nukleotidianalogit:

- tenofoviiri (TDF) Viread



HIV:n hoito

- Non-nukleosidianalogit:
 - efavirentsi (EFV) Stocrin, nevirapiini (NVP) Viramune
- Proteaasin estäjät:
 - amprenaviiri (APV) Agenerase, indinaviiri (IDV) Crixivan, sakinaviiri gelatiini (SQV-SGC) Fortovase, sakinaviiri kovakaps.(SQV-HGC) Invirase, lopinaviiri+ritonaviiri (LPV) Kaletra, ritonaviiri (RTV) Norvir, fosamprenaviiri (fAPV) Telzir, nelfinaviiri (NFV) Viracept, tipranaviiri (Aptivus), darunaviiri
- Integraasi-inhibiittori
 - raltegraviiri (Isentress)
- Entryinhibiittori
 - maraviroc(Cellentri)
- Fuusion estäjät
 - enfuvirtide (T20) Fuzeon
- Muut:
 - hydroksiurea (HU) Hydrea



HIV:n hoito

- Antiretroviraalilääkkeisiin liittyy monen tyyppisiä sivuvaikutuksia sekä niiden yhteiskäyttöön erilaisia interaktioita (antagonismia, synergiaa, sivuvaikutusten lisääntymistä)– hoitokombinaatioita valittaessa on nämä asiat huomioitava



HIV:n hoito

- HIV – lääkkeet ja muiden lääkkeiden yhteiskäyttö
 - NRTI-ryhmä ei yleensä rajoita muiden lääkkeiden käyttöä
 - NNRTI- ja PI-ryhmä metaboloituvat P450-entsyymien kautta (CYP3A4 osittain CYP2D6, CYP 2C9): bentsodiatsepiinit, antihistamiinit, kalsium-antagonistit, lipidi-, mykobakteeri-, epilepsialääkkeet
 - lisätietoja www.hiv-druginteractions.org



HIV:n hoito

■ Opportunisti-infektiot:

- candida-esofagiitti flukonatsoli 200mgx1 14pv
- HSV systeemi-infektio asikloviiri 5mg/kg x 3
- Herpes zoster vaikea asikloviiri 10mg/kgx3
- Pneumocystis carinii pn. trim./sulf. 5mg/25mg/kgx4
- CMV-retiniitti gansikloviiri 5mg/kgx2
- muut CMV-infektiot kts yllä (+foskarnetti)
- TBC tavanomainen (interaktiot)
- atyyppiset mykob. rifabutiini+klaritr.+EMB+fluorokinol.
- toksoplasma enkefaliitti pyrimetamiini+sulfadiat.+foolihappo
- kryptokokki-meningiitti amfoterisiinB
- cryptosporidium-enter. paromomysiini+atsitromys.