

Myöhään todetun HIV-potilaan hoidon ongelmat

Jussi Sutinen

04.02.2010

”Myöhään todettu ” –määritelmä

- Määritelmä
 - CD4 < 0.200 (<0.050)
 - AIDS-tapahtuma <1-2 kk diagnoosista
 - UK CHIC AIDS 2010: ”advanced HIV disease” = CD4 <0.200 tai AIDS, ”late presentation” = CD4 <0.350 (hoidon aloitusraja)
 - Tulevaisuudessa määritelmä: pt ohittanut optimaalisen hoidon aloitusrajan?
 - NIH:n hoitosuositus 2009: hoida
 - CD4 0.351 - 0.500 (55% vahva suositus, 45% kohtalainen suositus)
 - CD4 > 0.500 (50% suosittaa hoitoa, 50% hoito harkinnainen)
- Yleisyys: 15-35%

”Myöhään todettu ” –merkitys

- Iso-Britannia: 10/2004 – 9/2005 387 HIV+ kuolemaa, näistä 24% ”liian myöhäinen diagnoosi”
- ”Myöhään diagnosoiduilla” n. 3x kuolleisuus
- ”Myöhään diagnosoiduilla” n. 2x kustannukset

- Sekundaaritapausten määrä kasvaa

Kliininen kuva

- Oireeton
- Oireinen: diagnoosin hakeminen
- Jotain pysyvää...hyvin vähän uutta diagnostiikasta tai hoidosta (TB ja IGRA testit? MMWR 2009)
- Kuume: tuberkuloosi, PCP, lymfooma, CMV ristikko (PCR:n merkitys?), cryptokokki-Ag verestä, mykobakt. viljelyt, PML likvor, vai pelkkää HIV-kuumetta?

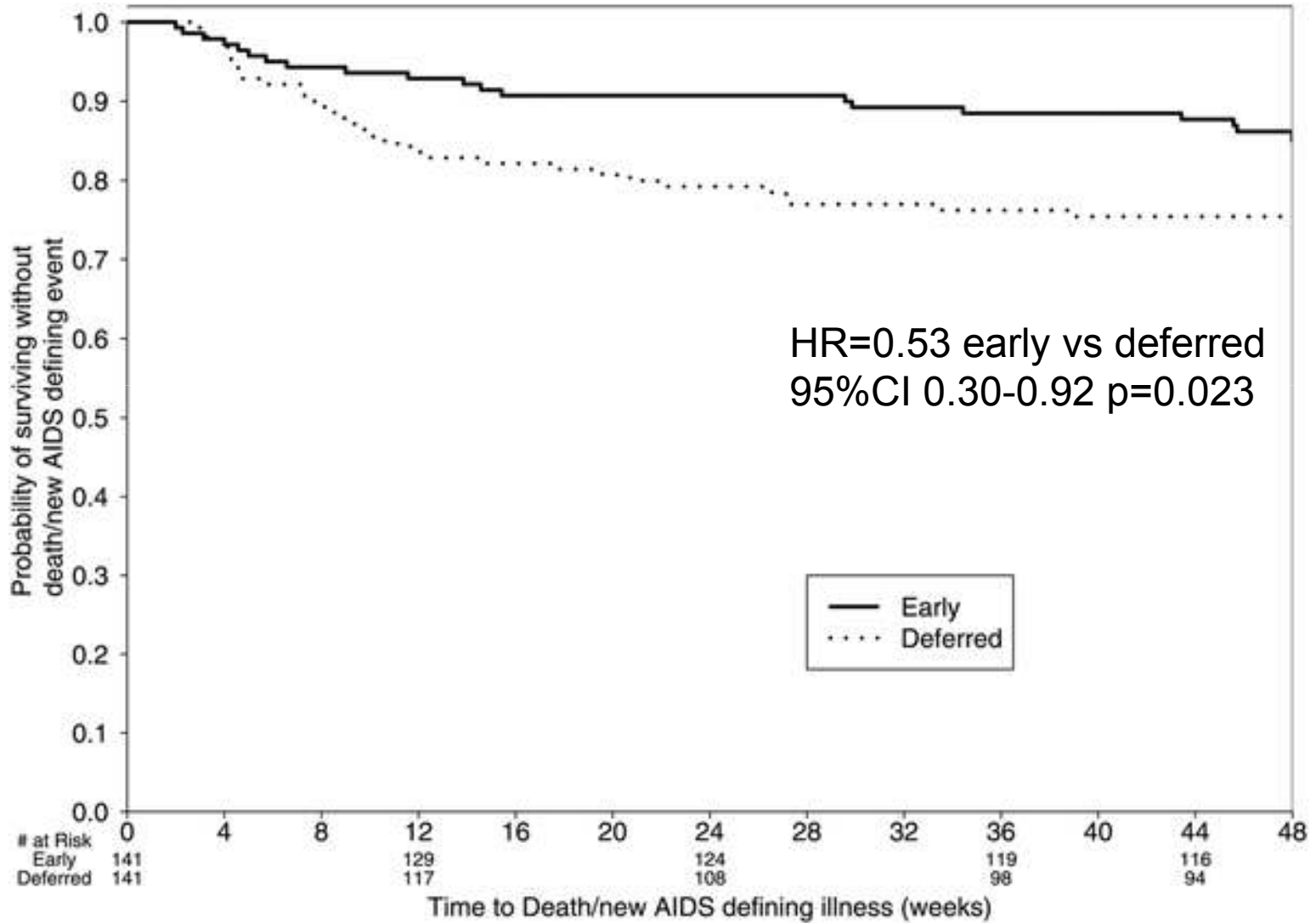
Lääkehoidon aloitus: OI vs HAART

- Komplikaatio, johon ei spesifiä hoitoa (PML, HIV-dementia, kryptosporidioosi) -> HAART heti
- OI-hoidon aloituksen jälkeen HAART:n aloitus ajankohta?
 - Liian aikaisin -> lääkeinteraktiot, päällekkäiset sivuvaikutukset, pillerimäärät, paha IRIS (immunorekonstituutio-inflammaatio sdr)
 - Liian myöhään -> imm. supressio pahenee -> uudet Oit?

ACTG 5164

- Randomoitu avoin tutkimus, USA & E-Afrikka
- HAART <14 vrk opportunistitaudin hoidosta vs. HAARTin aloitus opportunistitaudin hoidon jälkeen (>30 vrk OI hoidon alusta)
 - Tuberkuloosi poissulkukriteeri!
- N= 282, CD4 0.029 (mediaani), seuranta 48 vko
- PCP 63%, cryptokokki 12%, bakt. infektiot 12%
- HAART:n aloitus 12 vs 45 vrk (mediaani)

ACTG 5164



ACTG 5164

- Uusi AIDS tapahtuma tai kuolema
 - 14 vs 24% ($p=0.035$) varhainen vs. myöhä hoito
- IRIS 6 vs 9% ($p=0.5$) varhainen vs. myöhä hoito
 - Ei eroa yleisyydessä niillä jotka olivat saaneet kortikosteroidia OI:n hoitoon, vs. niillä, jotka eivät
- Aloita HAART <2vkoa PCP- ja cryptokokkihoidon alusta

Kryptokokkimeningiitti ja HAART

- ACTG 5164: n=35
- "fungal disease" ryhmällä pienempi kuolleisuus varhaisessa hoidossa
- N=101 HIV+, kryptokokkimening. +, Thaimaa
- IRIS 13 pt, riski ei liittynyt HAART:n aloitusajankohtaan
- N=54, Zimbabwe, HIV+ ja kryptokokki mening.+
- Randomointi: HAART (d4T+3TC+NVP) <72h vs. > 10 vkoa
- Seuranta 2vuotta
- Mortaliteetti 82 vs 37% (p=?)
- Elinajan mediaani 5 vs 39 vko (p=0.028)

Tubihoito vs HAART ajoitus

- Retrospektiivinen tutkimus, E-Afrikka
- n=160 "cases receiving TB meds at the time of ART was initiated"
- Mediaani CD4 0.068, HAART aloituksen mediaani 105 vrk TB-dg:sta
- IRIS 12%:lla (n=19), mutta 32% (n=12) jos ART aloittiin <2kk TBC-hoidon alusta
- Monimuuttuja-analyysissä IRIS riski liittyi varhaiseen ART aloitukseen ja matalaan lähtötilanteen CD4 tasoon
- Jos baseline CD4 <0.050, niin IRIS % ja ART:n "aloitusviive" olivat: 100%(0-30vrk), 33% (31-60), 14% (61-90), 7% (91-120) ja 0% (>120vrk)

Tubihoito vs HAART ajoitus

- Retrospektiivinen kohorttianalyysi, Espanja
- N=322; HIV+tuberkuloosi+ v 1996 jälkeen
- 45% aloitti HAART:n "at the time of TB-diagnosis"; näillä pienempi kuolleisuus (HR 0.38; CI95% 0.20-0.72, p=0.003)
- Monimuuttuja-analyysi: samanaikainen HAART lisäsi hengissä säilymistä
- Retrospektiivinen tutkimus, Thaimaa
- N=667 HIV+ ja tuberkuloosi+
- Kuolleisuus pienempi, jos HAART aloitettiin TB-hoidon aikana (HR 0.16; CI95% 0.07-0.36)
- Kuoleman riski sitä suurempi, mitä pidempi viive HAART:n aloittamiseen (lyhyin kategoria <30vrk)

Tubihoito vs HAART ajoitus

- Avoin randomoitu tutkimus Etelä-Afrikka
- N=645, värjäyspositiivinen TB ja CD4 <0.500
- 3 haaraa:
 - TB-hoito ja HAART ”yhtäaika” (<2kk)
 - HAART TB-intensiivihoidon jälkeen (>2kk)
 - HAART koko TB-hoidon jälkeen
- Alustava raportti (CROI): ryhmät 1 ja 2 yhdistetty HAART:n aloitus +67vrk vs +261vrk
- Kuolleisuus 55% pienempi varhaisessa ryhmässä (5.1 vs. 11.6/100 hlö-v, p=0.005) CD4 lähtötasosta riippumatta
- Tutkimuksen myöhäinen haara keskeytettiin

HAART:n ajoitus: NIH 2009

- Ei olemassa Ol spesifiä hoitoa -> aloita HAART heti
- Cryptokokki-meningiitti: "a short delay may be warranted"
- Muut Ol -taudit (ei tubi) : "HAART should not be delayed"
- TB & HAART:n aloitusviive TB-hoidon jälkeen
- CD4 <0.100 -> 2vkoa
- CD4 0.100-0.200 -> 8vko
- CD4 0.201-0.350 -> 8vko
- CD4 >0.350 -> 8-24vko

Mikä HIV-hoito: PI/r vs NNRTI

- **ACTG 5142:** n= 757, naivi, EFV vs LPV/r vs EFV+LPV/r
 - 96 vko: <50 89 vs 77%, p=0.03 (EFV vs LPV/r)
 - CD4 nousu 230 vs 287, p= 0.01 (EFV vs LPV/r)
 - Virologisen hoidon pettämisen yhteydessä EFV ryhmässä enemmän resistenssiä
- **Meksiko** N=189, randomoitu CD4 <0.200, naivi, EFV vs LPV/R
 - VL <50 48vko: 70 vs. 53 %, p=0.013, EFV vs LPV/R
- **HIV-resistenssitilanne?**
 - R-vastausta ei aina voida odottaa (kantakokoelmanäyte!)
 - Korkean R-kynnyksen hoito? (PI/r > NNRTI)

Muuta muistettavaa...

- HBV (aina mukaan TDF+FTC/3TC)
- HLA-B5701 -> abakaviiri (tai HIV > 150 000)
- Fertiili-ikäiset naiset: cave EFV
 - Kierukka esim. TB-hoidon ajaksi -> myöhemmin muista vaihtaa EFV pois
- Trofile / CCR5 -> maraviroki
 - Hyvä ottaa talteen....jos myöhemmin interaktio tai muita ongelmia, vaikka todennäköisyys CXCR4 virukselle suuri matalilla CD4 soluilla
- CNS penetraatio ? (EACS: paras penetraatio: AZT, ABC, FTC, NVP, IDV, LPV/r)

Mitä lääkkeitä? Yhteisvaikutuksia

- Monista HIV-lääketutkimuksista AIDS-vaiheiset poissuljettu
- TDF-hoito ja munuainen
 - Pentamidiini, foscarnetti, sytostaatit (hyperurikemia)
- AZT- ja luuydin: sytostaatit (d4T voi olla OK lääke alussa...)
- PCP:n sulfa ja NNRTI ihottumat
- Metadoni: EFV
- PPI ja ATV
- RMP ja PI:t kontra-indisoitu, RAL (suositus RAL 800mgx2), MRV (ei suositella, jos pakko MCV 600mg x2)
- RFB jtp ja LPV/r -> matalia RFB pitoisuuksia (kehittynyt TBC:lle RFB resistenssiä)
- INH, neuropatia ja d4T, ddl

Tehohoito

- Benigni vs. maligni HIV-tauti
- Parenteraalisesti annosteltavat HIV-lääkkeet:
AZT, enfuvirtidi
- Munuaisten vajaatoiminta: hyviä listoja esim.
Sanford
- Maksan vajaatoiminta: vähän
tietoa...(enfuvirtidi hyvä?)

4 viikkoa myöhemmin...

- Kuumetta, rauhasia, vointi huononee...
- IRIS = poissulkudiagnoosi
 - Ei yhtenäistä määritelmää..yleisyys ~15-45%
- Diff.dg: alkuperäisen OI'n paheneminen (=lääkeresistenssi? hoitofailure?), uusi OI, lääkereaktio, muu tauti?
- Ehdota radiologille (TBC, MAC, PML), oftalmologille (CMV), jne

IRIS

- 2 tyyppiä infektiota IRISessä: 1) antimikrobihoito päällä -> ART -> kliininen huononeminen tai 2) ART hoidon aikana ennen diagnosoimaton OI aiheuttaa oireita.
- Patogeneesi huonosti tunnettu
- Yl. ~4-12 viikkoa HAART:n aloittamisesta
- Riskitekijöitä: matala lähtötason CD4 ja korkea virusmäärä
- Oireet: yl. kuume ja +/- mitä tahansa paikallisoireita (imusolmukkeet, pleuriitti, hepatiitti, iho-oireet...)

IRIS

- TB: 8-43%:lle IRIS: rauhaset, keuhkoinfiltraatit, abskessit, meningiitti ja tuberkulooman turpoaminen
- Kryptokokki: 8-34%:lle IRIS: meningiitti pahenee, intra-kraniaalinen paine nousee
- Muita: JC-virus, Kaposi, MAC, CMV, HBV, HCV, iho-oireita
- DG: poissulku-diagnoosi: varsinkin MDR-tubi vs. herkkä tubi ja IRIS (=pyydä erikseen uusimaan tubi-viljelyt!)

IRIS: hoito

- Yksi prospektiivinen randomoitu 2-sokkoutettu, plasebo-kontrolloitu tutkimus
- E-Afrikka, n=109, HIV+ ja TB+
- Plasebo vs. Prednison 1.5mg/kg 2 vkoa ja sen jälkeen 0.75mg/kg 2 vkoa; seuranta 12 vkoa
- Sairaalahoido lyheni ja 5-pisteinen oirekuvaus helpottui prednisonilla
- Ei merkittäviä sivuvaikutuksia

IRIS

- Hoito: kortikosteroidit erit. CNS TB:ssa ja kryptok.meningiitissä
- PML: steroidien hyöty kyseenalainen -> vain jos aivoödeema tai tilaa vievä prosessi
- Virushepatiitti-IRIKseen ei steroidia, voi olla haitallinen
- Steroidiannos: lievä IRIS prednison 10-40mg, vaikea IRIS 1-2mg/kg , annoslasku 1-2 vkon kuluttua, joskus hoidon kesto voi olla kuukausia
- Steroidiriskit: HSV, VZV, Kaposi, Stronglyloides, CMV
- Muita hoitoja: NSAID, talidomidi (tuberkuloomassa?), pentoksifylliini, hydroklorokiini, leukotrieeni antagonistit, TNF-alfa inhibiittorit??

IRIS

- Abskeseissa mieluiten neula-aspiraatio, kryptokokkimeningiitissa toistetut lumbaalipunktiot
- ART-keskeytys harvoin?
 - maksareaktio, eikä tiedetä onko toksinen reaktio vai IRIS
- IRIS voi kestää viikkoja, kuukausia ad vuosia (!)
- Yl. hyväennusteinen
 - Cave: CNS IRIKset

Myöhään diagnosoidun pitkän aikavälin ennuste?

- Yl. hyvä akuuttien vaiheiden jälkeen
- OI sekundaariprofylaksioiden purkaminen
- Neurokognitiivinen suoriutuminen?
- Jos CD4 solut eivät nouse?
 - VL <40, onko residuaalireplikaatiota ? (pitäisikö tehostaa?)
 - PI parempi? (ei osoitettu tässä yhteydessä tutkimuksissa)
 - AZT (% osuus sama, mutta absoluuttinen nousu hitaampi?)
 - CAVE: TDF + ddl
 - IL-2 ei toimi
 - Samoilla CD4 arvoilla paremmin turvassa, jos VL <40

Myöhäisten diagnoosien ehkäiseminen

- Epidemiologinen hyöty sekä käyttäytymisen muutoksen että virusmäärän laskun kautta
- Terveystieteiden koulutus
 - HIV:tä haettava myös altistuksen, ei pelkästään oireiden perusteella
- Väestön koulutus: riskikäyttäytyminen
- Uusi HIV- testausohje
- Kontaktin jäljitys
 - www.inspot.org