

# Mitä tapahtui HIV-mediisiinassa 2010

Matti Ristola

HUS, HYKS Infektiosairauksien klinikka

# Antiretroviraalien käyttö HIV-tartuntojen ehkäisemiseksi

- Pre-exposure prophylaxis (PREP)
- Serodiskordantit pariskunnat
- Äidistä lapseen tartunnan estäminen
- “Community viral load”

# CAPRISA: Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women

- E-Afrikka: HIV-negatiivisia naisia (18-40 v)
- Tenofoviiri-geeli (N=445) vs. lume-geeli (N=444)
- Geeli 12 tunnin aikana ennen yhdyntää ja 2. annos 12 tunnin kuluessa yhdynnästä
- Seuranta ad 30 kk
- HIV-insidenssi
  - Tenofoviiri 5,6 / 100 seurantavuotta
  - Lume 9,1 / 100 seurantavuotta

# iPrEX: Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men

- Peru, Ecuador, E-Afrikka, Brasilia, Thaimaa, Yhdysvallat
- HIV-negatiivinen, yli 18 v, syntynyt mieheksi, korkean HIV-riskin käyttäytymistä
- TDF-FTC qd (N=1251) vs. lume qd (N=1248)
- Seuranta keskim. 1,2 v (maks. 2,8 v)
- HIV-tartuntoja: TDF-FTC 36 vs. lume 64
- Hoitomyöntyvyys käyntiä kohti: 81 %: ottanut vähintään 50 % annoksista
- HIV-tartunnan saaneilla ei lääkeresistenttejä kantoja
- Osalla HIV-tartunnan saaneista matalia lääkepitoisuuksia

# Heterosexual HIV-1 transmission after initiation antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis

- Analyysi Partners in Prevention HSV/HIV Transmission –tutkimuksesta / Afrikka
- 3381 serodiskordanttia pariskuntaa
- Tutkimuksen aikana 349 tutkittavaa aloitti HIV-lääkityksen

	Ilman HIV-lääk.	HIV-lääkitysellä
HIV-insidenssi / 100 seur. vuotta	2,24 (95% CI 1,84-2,72)	0,37 (95% CI 0,09-2,04)
- Riski CD4 <200	8,79 (4,40-17,58)	0 (0,00-2,80)
Seurantavuosia	4558	273

Donnell D ym. Lancet 2010;375:2092-98

# HIV Transmission Risk Among Serodiscordant Couples: A Retrospective Study of Former Plasma Donors in Henan, China

- 1927 serodiskordanttia pariskuntaa, 4918 seurantavuotta
- 80,4 %:lla pareista HIV-positiivisella lääkitys
- HIV-lääkityksen tehoa ei seurattu virologisesti
- HIV-tartunta
  - HIV-lääkityksellä 4,8 %
  - Ilman HIV-lääkitystä 3,2 %
- Todennäköisin syy tulokseen on huono sitoutuminen HIV-lääkitykseen

Wang L, JAIDS 2010;55:232-38

# Antiretroviral Regimens in Pregnancy and Breast-Feeding in Botswana (Mma Bana –tutkimus)

- Raskaana olevat HIV+ naiset, joiden CD4 >200 satunnaistettiin (AZT+3TC+ABC, n=285) tai (AZT+3TC+LOP/rtv, n=275), HIV-lääkityksen aloitus 26-34 rv.
- Kontrolliryhmä CD4 <200 (AZT+3TC+NVP)
- Imetys sallittiin, lääkitystä jatkettiin 6 kk synnytyksen jälkeen, kontrollit pysyvästi
- Lasten HIV-tartunnat
  - 3 NRTI: 6 (4 intra-uter., 2 imetys)
  - 2 NRTI + PI (1 intra-uter.)
  - Kontr. (1 intra-uter.)

Shapiro RL ym. NEJM 2010;362:2282-94

# Association of HAART coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in B.C., Canada: a population-based study

- Rekisteritutkimus Br. Kolumbiassa 1996 – 2006.  
Kattavuus n. 90 %
- Seuranta-aikana vuosittaisten uusien HIV-tapausten määrä laski 702 -> 338
- HAART-lääkitystä saavien ja uusien tapausten välillä negatiivinen korrelaatio -0,89
- Keskimääräisen veren HIV-pitoisuuden 1 log lasku vähensi tapauksia kertoimella 0,86 (0,75-0,98)



# Decreases in Community Viral Are Accompanied by Reductions in New HIV Infections in San Francisco

- Rekisteritutkimus San Franciscosta 2004 – 2008
- Maantieteellinen ja alaryhmäanalyysi
- Keskimääräinen HI-viruspitoisuus ja yhteisön HIV-pitoisuuden summa
- Uusien HIV-tapausten määrä laski 798 -> 434
- Korrelaatioiden merkitsevyys tapausten määrään
  - Keskimääräinen viruspitoisuus  $p=0,003$
  - Viruspitoisuuksien summa  $p=0,002$

- Antiretroviraalien käyttö HIV-tartuntojen ehkäisemiseksi
- Mitä uutta antiretroviraaleista
- Milloin HIV-lääkitys tulisi aloittaa
  - Seurannaistaudin yhteydessä
  - Oireettomalla potilaalla

# Mitä uutta antiretroviraaleista

- Uudet lääkeaineet
- Raltegraviirin käytöstä

# Mitä uutta antiretroviraaleista

## Uudet lääkeaineet 1

- NNRTI Rilpiviriini (ECHO + THRIVE)
  - Faasi III tulokset AIDS 2010 (THLBB206)
  - Vertailu efavirentsiin
  - NRTI TDF/FTC tai ABC/3TC
  - Rilpiviriinillä vähemmän haittavaikutuksia kuin efavirentsilla
  - Virologinen hoitotulos parempi efavirentsillä

# Mitä uutta antiretroviraaleista

## Uudet lääkeaineet 2

### Integraasineestäjät

- Elvitegraviiri: faasi 2
  - “QUAD”-pilleri (ELV+cobistat+TDF+FTC) ei ongelmia verrattaessa “Atriplaan”
- S/GSK1349572: faasi 2
  - Annosvertailu ja vertailu efavirentsiin
  - NRTI:t ABC/3TC tai TDF/FTC
  - Ei ongelmia

# Raltegraviiri

(Eron JJ ym. Lancet 2010;375;396-407)

SWITCHMRK 1+2 (yht. 848 potilasta)

- Sokkoutettu, lumekontrolloitu
- Potilaat lopinaviiri/rtv-lääkityksellä
  - HIVNh <50 vähintään 3 kk, aiemmat virologiset epäonnistumiset sallittu
- Vaihto raltegraviiriin tai jatkaa entistä lääkitystä
- Viikolla 24 HIV-Nh <50
  - Raltegraviiri 84,4% (95% CI 80,2-88,1%)
  - Lopinaviiri/rtv 90,6% (95% CI (/,1-93,5%)
  - Raltegraviiri ei saavuttanut non-inferiority kriteeriä

# Raltegraviiri 2

(Martinez E ym. AIDS 2010;24:1697-1707)

SPIRAL, Espanja (yht. 273 potilasta)

- Avoin tutkimus
- Potilaalla rtv-tehostettu proteaasineestäjä
  - HIVNh <50 vähintään 6 kk, aikaisemmat virologiset epäonnistumiset sallittu
- Vaihto raltegraviiriin tai jatkaa entistä lääkitystä
- Viikolla 48 HIVNh <50
  - Raltegraviiri 89,2% (95% CI 83-93,4)
  - Proteaasineestäjä/rtv 86,6% (95% CI 79,8-91,3)

# Raltegraviiri 3

(Vispo E ym. HIV Clin Trials 2010;11:197-204)

ODIS, Espanja (yht. 222 potilasta)

- Avoin tutkimus, eri raltegraviiri-annosteluja)
- Potilaalla aiemmin rtv-tehostettu proteaasimestäjä
  - HIVNh <50 vähintään 6 kk, aikaisemmat virologiset epäonnistumiset sallittu
- Vaihto raltegraviiriin (kerran [heti tai 3 kk kuluttua] tai 2 kertaa/vrk)
- Kerran päivässä raltegraviiri hiukan huonompi
- Aikaisempi NRTI-resistenssi ja virologinen failure 16,2%
- Ei aik. NRTI-resistenssiä ja virologinen failure 0,7%



# Milloin HIV-lääkitys tulisi aloittaa?

- Seurannaistaudin yhteydessä
- Oireettomalla potilaalla

# Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy

- HIV-positiivinen, >18 v, CD4 >500, ysköksissä värjäyspositiivinen tuberkuloosi
- 3 ryhmää (2 ensimmäistä = integroitu hoito)
  - HIV-lääkitys 4 viikon kuluessa TBC-diagnoosista
  - HIV-lääkitys 4 viikon jälkeen TBC-diagnoosista, ennen TBC-lääkityksen intensiivisen osan loppua
  - HIV-lääkitys TBC-lääkityksen (6 kk) jälkeen
- Tutkimus keskeytettiin, kun kuolemanriski
  - Integroitu hoito 5,4 /100 seurantavuotta
  - Peräkkäinen hoito 12,1 / 100 seurantavuotta
  - Integroidun hoidon hyväksi RR 0,44 (95% CI 0,25-0,79)

# Early vs. Delayed Initiation of Antiretroviral Therapy for Concurrent HIV Infection and Cryptococcal Meningitis in Sub-Saharan Africa

- HIV+, >18 v, ei aikaisempaa HIV-lääkitystä, kryptokokki-meningiitti
- Flukonatsoli 800 mg/vrk
  - 72 tunnin kuluessa kryptokokki-diagnoosista, n=28
  - 10 viikon flukonatsolihoidon jälkeen, n=26
- Välittömään hoitoon liittyi lisääntynyt kuolemanriski HR 2,85 (95% CI 1,1-7,23)

Makadzange AT ym. CID 2010;50:1532-38

# Early vs. Standard Antiretroviral Therapy for HIV-Infected Adults in Haiti

- HIV+, ei aikaisempaa HIV-lääkitystä, CD4 200 – 350, ei AIDS-diagnoosia
- Randomisaatio:
  - Välitön hoito (AZT+3TC+EFV), n=408
  - HIV-lääkitys, kun CD4 <200 tai AIDS-dg, n=408
- Kuoleman riski suurempi viivästetyssä hoidossa, HR 4,0 (95% CI 1,6-9,8)
- Tuberkuloosin ilmaantuminen: välitön hoito 18, viivästetty hoito 36

Severe P ym. NEJM 2010;363:257-65

# Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D study

- Seurantatutkimus, useita kohortteja
  - 2482 kuolemaa, 180176 seurantavuotta, 33308 potilasta
  - Kuolemanriski 13,8 /1000 seurantavuotta
    - 1999: 16,9 -> 2007/2008: 9,6
    - AIDS 743, maksa 341, kardiovaskulaari 289, syöpä (ei-AIDS) 286
  - Tupakointi -> kardiovask ja syöpäkuolemat
  - HBV/HCV -> maksakuolemat
  - Verenpainetauti -> maksa- ja kardiovask kuolemat
  - Diabetes -> kaikki kuolinsyyt
  - Korkea HIV-Nh -> AIDS-kuolemat
  - Alhainen CD4 -> kaikki kuolinsyyt

# Inflammation and Mortality in HIV-infected Adults of the FRAM Study Cohort

- 922 HIV+, seuranta 5 vuotta
- Fibrinogeeni ja hsCRP
- Korkein fibrinogeeni-tertiili: 2,57 –kertainen kuolemanriski (95% CI 1,46-4,52)
- Korkein CRP-tertiili: 2,57 –kertainen kuolemanriski (95% CI 1,46-4,93)
- Fibrinogeeniin ja CRP:hen liittyvä kuolemanriskin lisääntyminen oli havaittavissa kaikilla CD4-tasoilla

# Changes in Inflammatory and Coagulation Biomarkers: A Randomized Comparison of Immediate vs. Deferred Antiretroviral Therapy in Patients With HIV Infection

- SMART-tutkimusta potilaat, joilla ei ollut aikaisempaa HIV-lääkitystä
- Välitön hoito (n=128), viivästetty hoito (n=126)
- D-dimeeri oli merkittävästi alemmalla tasolla hoidon välittömästi aloittaneilla kuin viivästetyssä ryhmässä 2 kk ja 6 kk hoidon aloituksesta
- hsCRP:ssa ja IL-6:ssa sama trendi, mutta ei tilastollisesti merkittävä

# Evidence for the cure of HIV infection by CCR5delta32/delta32 stem cell transplantation

- Lisätutkimuksia aiemmin kuvatusta potilaasta, joka parani HIV-infektiosta luuydinsiirrolla luovuttajasta, jolla ei ollut toimivaa CCR5-reseptoria  
Allers K ym. Blood epub Dec 8, 2010
- NIH / NIAID –tavoite: Hoito, jolla HIV-infektio voidaan eradikoida potilaasta