

# HIV-potilaiden pitkäaikaisseuranta – Miten aivot voivat?

11.2.2015 Biomedicum  
Terttu Heikinheimo-Connell



# Sidonnaisuudet

- HUS neurologian klinikka, HYKS
- Professio – puheenjohtajuus
- Konferenssimatkat Bayer, Orion, Abbvie
- Apurahat evo, Maire Taponen säätiö, Orion research fund

# Oppimistavoitteet

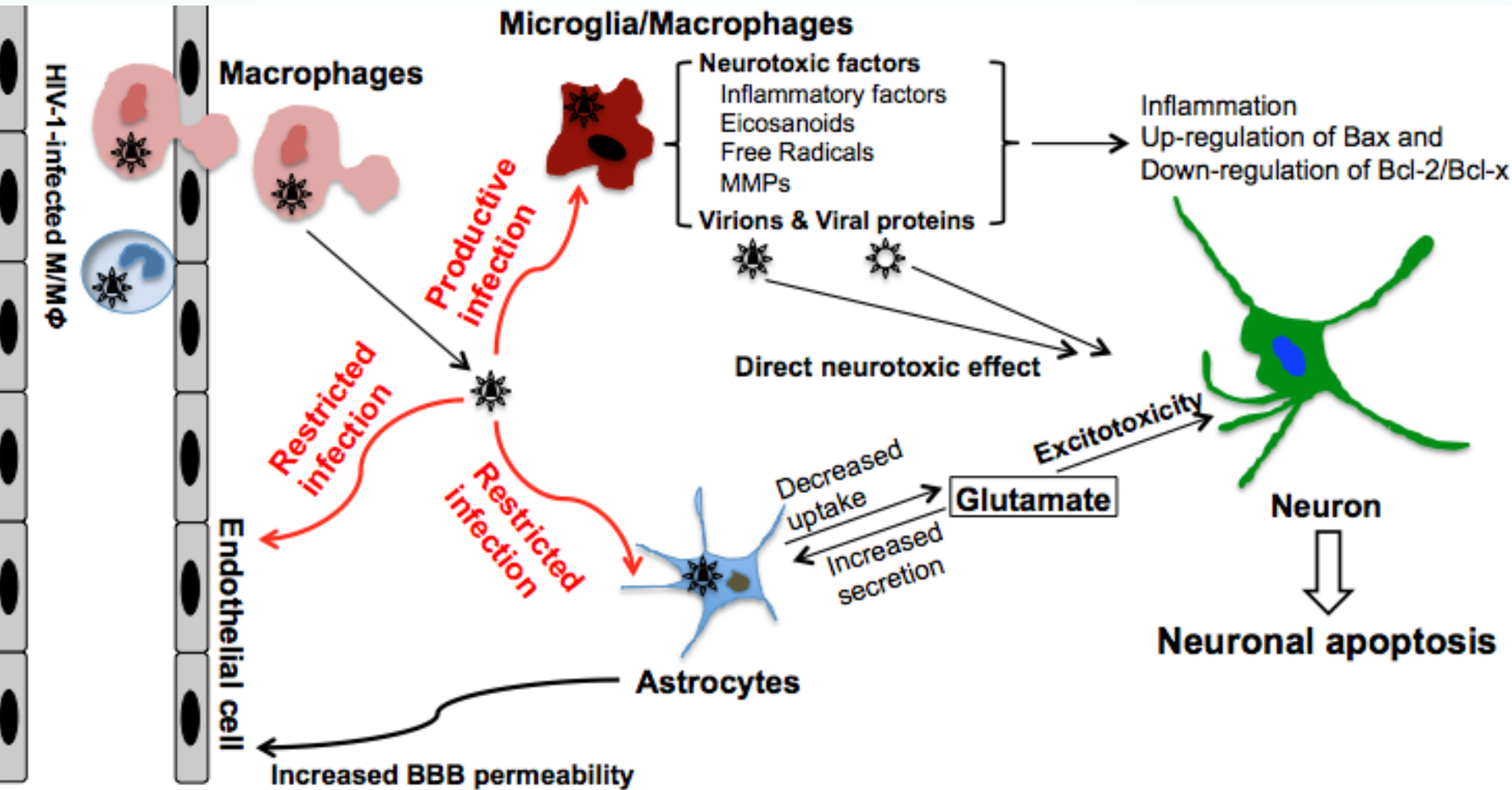
- HIV: meneekö hermot? – tunnetut vaikutukset
- HIV vaikutus keskushermostoon.
- NEUROLONG –tutkimus, suomalaisten HIV-potilaiden seuranta 1980-luvulta vuoteen 2013.



# Käsitteitä

- cART(combined antiretroviral therapy) = HAART(highly active antiretroviral therapy).
- NadirCD4 = matalin mitattu CD4-taso
- Neurokognitiiviset oireet
  - HAD = HIV associated dementia
  - HAND = HIV associated neurocognitive disorders, skaala oireettomasta kognitiivisen tutkimuksen löydöksistä dementiaan.

# Mitä kirjat kertovat?

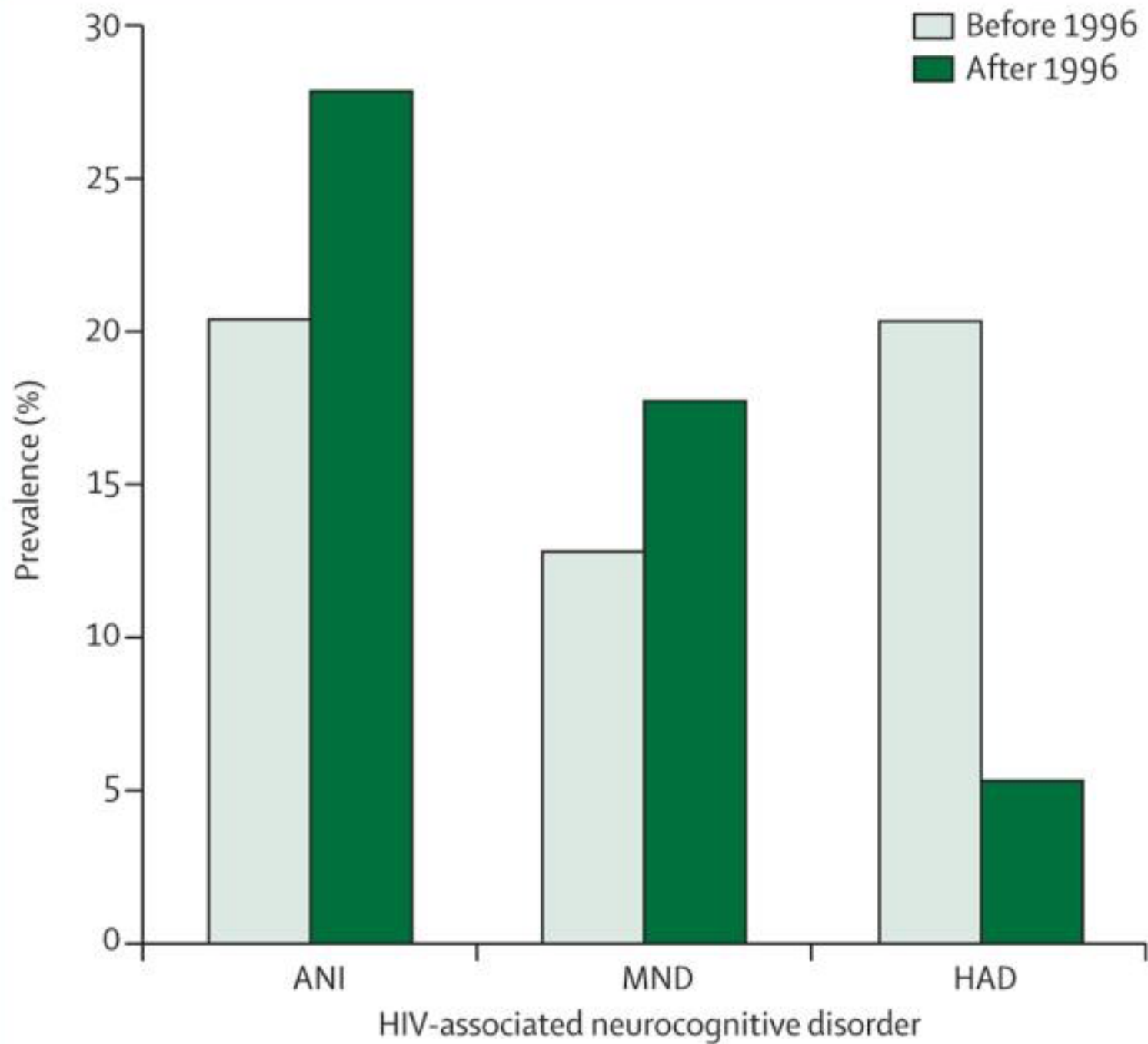


# Mitä kirjat kertovat?

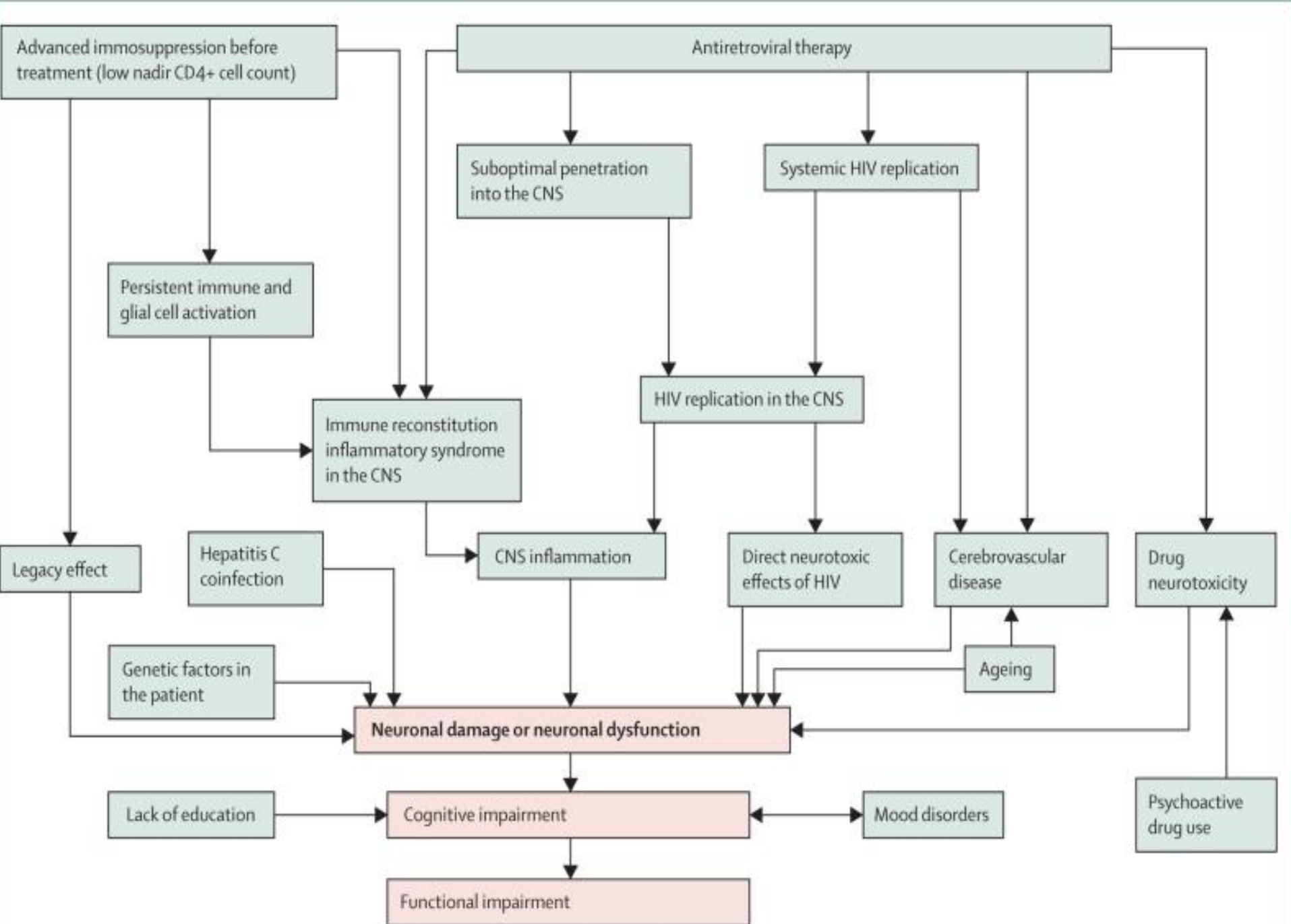
CNS	Nerve	Muscle
Encephalopathy (HAD)	Mononeuritis multiplex	Wasting syndrome
Primary CNS lymphoma	CIDP	Polymyositis
Toxoplasmosis	AIDP (G-BS)	AZT myopathy
Tuberculoma	HIV DSP	Pyomyositis
PML	ART DSP	Cardiomyopathy
CMV encephalitis		
Cryptococcal meningitis		
Myelopathy		
Syphilis		
Stroke (ACA)		

# Lehdistökatsaus

- CHARTER (Heaton, Clifford et al. Neurology. 2010;75(23): 2087–2096.)
  - 1555 yhdysvaltalaisista potilasta
  - 52% oli neuropsykologisia oireita
    - HAD harvinainen (2%)
    - Sairauskuorma riskitekijä
    - Matala nadirCD4 riskitekijä
- Katsausartikkeli. (Nightingale, Winsto et al. Lancet Neurology. Volume 13, No. 11, p1139–1151, 2014.)



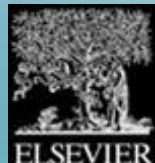
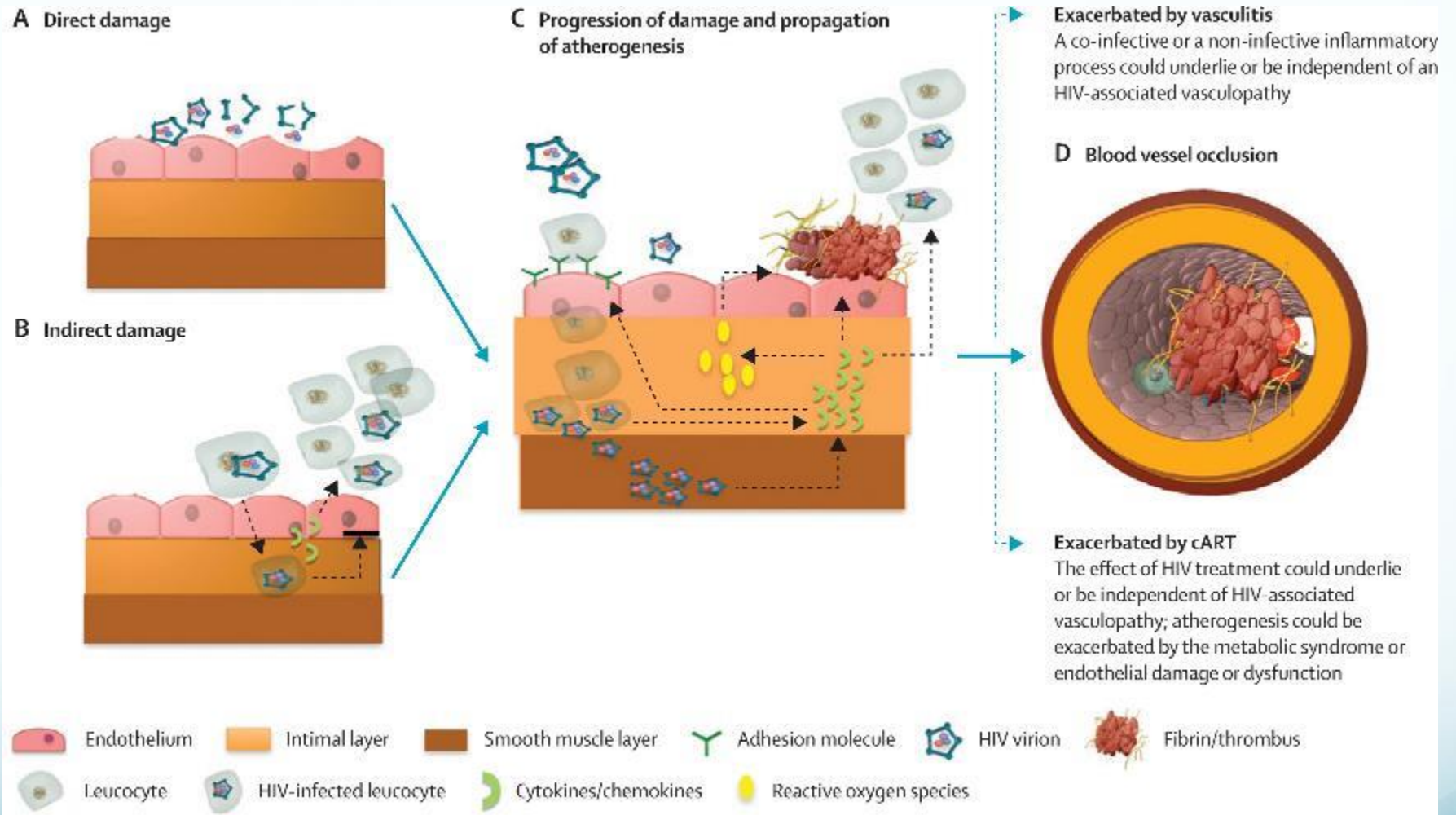




# HIV ja Stroke

- Etenkin iskeemiset aivoverenkierronhäiriöt lisääntyneet HIV-positiivisilla (Benjamin et al. Lancet Neurol 2012;11(10):878-90)
  - Merkittävä riskitekijä nuorilla potilailla

Figure 2



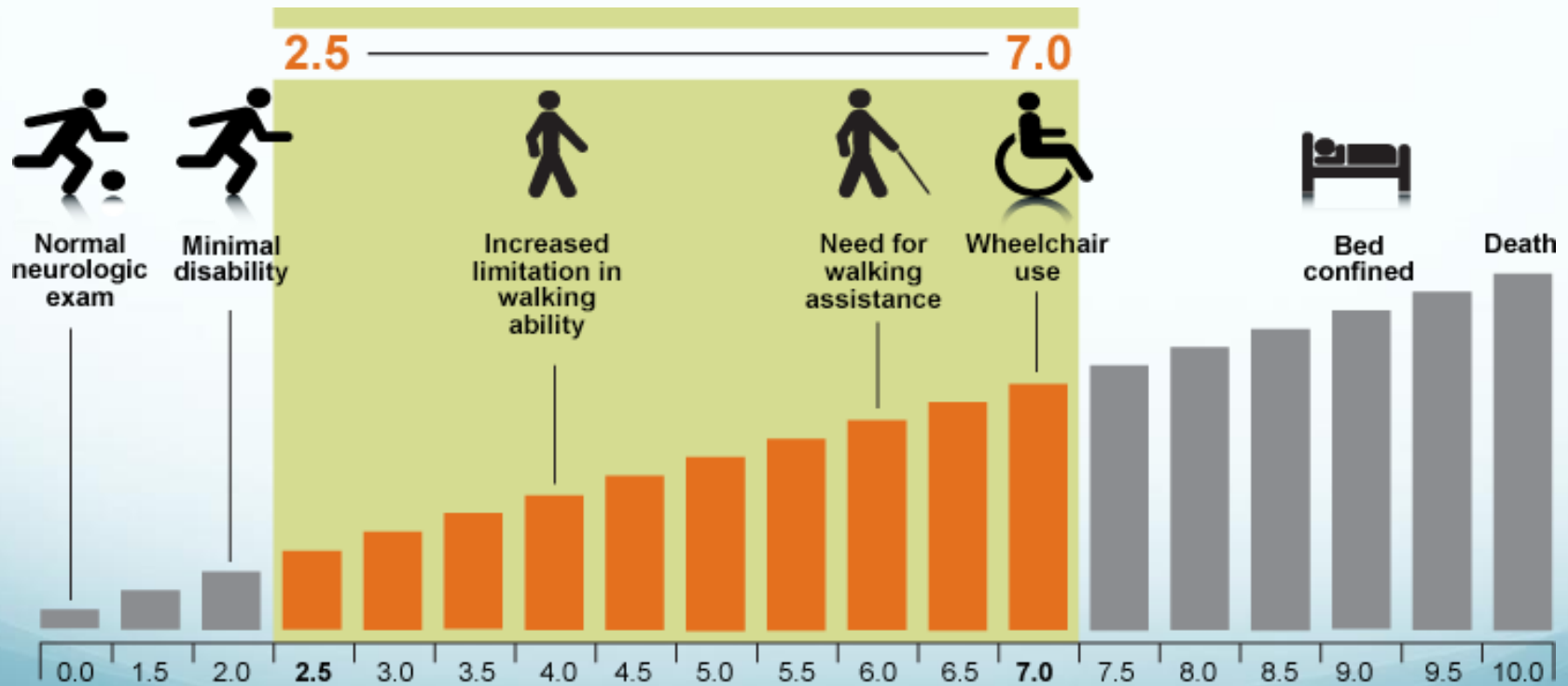
# Mitä ennustat

- Suomalaisen Neurolong - tutkimuksen potilailla, jotka ovat olleet HIV-positiivisia yli 25 vuotta, on runsaasti
  - HAND eli kognitiivisia oireita
  - Polyneuropatiaa
  - Iskeemiset aivoverenkierron häiriöt
  - Kaikkia edellä olevia

# Neurologi potilaat 1986-1990

- Tapaus-verrokki-tutkimus Aurorassa. 200 potilasta, joista 85 mukaan tutkimukseen (seurannassa 80). Verrokkeja mm HIV-tukikeskuksesta.
- Aivojen kuvantaminen, neurologinen ja neuropsykologinen tutkimus. Laboratoriotutkimukset.
- Poissulkukriteerit
  - Keskushermosto-oireet
  - Alkoholismi
  - Oppimisvaikeudet
  - kieltäytyminen

- EDSS = Expanded disability status scale

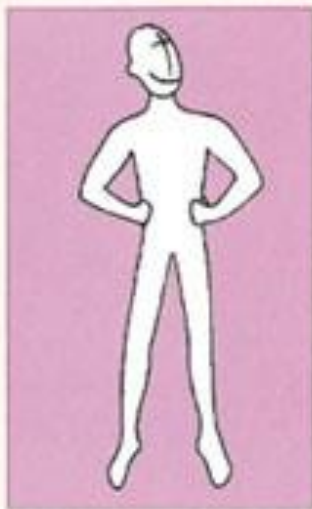


Patient criteria in clinical trials included the ability to complete two trials of the 25-foot walk in 8-45 seconds.<sup>2,3</sup>

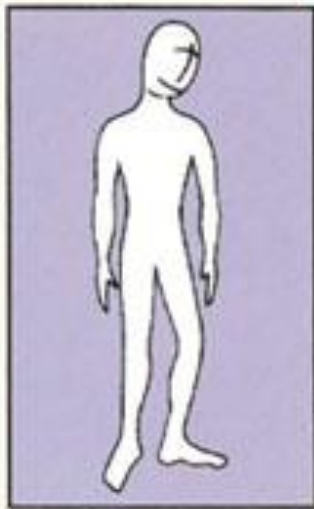
# FSS = Fatigue Severity Scale

- > 36 pistettä tulkitaan fatiikiksi, maks 63 pistettä.

How tired have you felt over the last week?



Not at all tired



A little bit  
tired



Somewhat  
tired



Moderately  
tired



Extremely  
tired

# Neuropsykologinen tutkimus

- Samat tutkimukset tehtiin kaikkina kolmena ajankohtana.
- Osia Wechsler Memory Scale –Revised (**WMS-R**) tutkimuksesta ja Wechsler Adult Intelligence Scale (**WAIS**) tutkimuksesta.
- Visuaalinen ja kielellinen päättelykyky, nopeus, joustavuus, keskittymiskyky, häiriöalttius, episodittainen muisti.



# Neurolog 1997, 2013

- 1997
  - 23 potilasta
    - 47 menehtynyt
    - 7 ei yhteyttä
    - 3 kieltäytyi
  - Kaikki miehiä
- 2013
  - 17 potilasta pitkätaiseurannassa
  - tapaus-verrokitutkimuksessa 19 potilasta ja 15 verrokkia.

# Potilaat 2013

Charasteristic (unit)	Median	Range
Age / years	58.7	46-75
HIV-infection <sup>a</sup> / years n=16	28	23-31
HIV-diagnosis <sup>b</sup> / years	27	23-30
CD4 at diagnosis <sup>c</sup> / cells/mm <sup>3</sup> n=15	610	29-870
nadir CD4 / cells/mm <sup>3</sup>	168	4-408
ARV / years	19	9-24
cART / years	13	5-17
BMI / kg/m <sup>2</sup>	23.4	17.5-34.3
EDSS	2.0	1.0-4.0
FSS	32	9-63

# Neurolog yleistä

- Verenpainetautia viidellä (29%).
- Diabetes kahdella.
- 7(41%) potilasta tupakoi, yksi satunnaista marihuanaa. Kukaan ei käyttänyt kovia huumeita.
- MRI: minimaalista aivojen atrofiaa, ikäriippuvaista.
- Ei C-hepatiittia.
- Koulutus

# Neurolong 2013, kognitio

<b>Year of examination</b>	<b>1986-90</b>	<b>1997</b>	<b>2013</b>	<b>Manova*</b>	
	mean (sd)*	mean (sd)	mean (sd)	F	p value
Cognitive function					
Memory				1.920	0.172
WMS Logical memory	11.9 (2.1)	13.8 (2.5)	10.0 (2.6)	-	-
List learning	57.9 (6.2)	61.9 (5.4)	57.3 (7.4)	-	-
Reasoning				0.895	0.496
WAIS Similarities	21.9 (1.7)	21.3 (1.8)	20.9 (2.0)	-	-
WAIS Block Design	40.9 (6.5)	41.5 (5.3)	37.9 (6.1)	-	-
Executive function				0.330	0.953
Trail-Making B	85.3 (21.5)	99.4 (29.8)	105.9 (27.2)	-	-
Stroop Interference test (time)	104.2 (24.8)	99.2 (22.6)	115.5 (34.8)	-	-
Speed of performance				1.221	0.353
WAIS Digit Symbol	59.3 (11.0)	55.4 (16.8)	48.9 (12.7)	-	-
Stroop Naming (time)	55.4 (11.6)	57.0 (11.4)	67.4 (15.7)	-	-

\* raw scores, \*\*age is used as a covariate in statistical analyses .

# Ikä, koulutus sekä itse-arvioitu alkoholin kulutus ja mieliala (BDI\*)

- 1. tutkimuksessa kaikki em.muuttajat olivat verrannollisia HIV+ ja verrokki-ryhmissä.
- 1.tutk. vs. 2013 tutkimus alkoholi ja mieliala:
  - itsearvioitu alkoholinkulutus laski HIV + ryhmässä merkitsevästi ( $p < 0.021$ ), verrokki ryhmässä ei muutosta
  - Mielialassa ei havaittu muutosta kummassakaan ryhmässä

# Kognitiivinen suoriutuminen

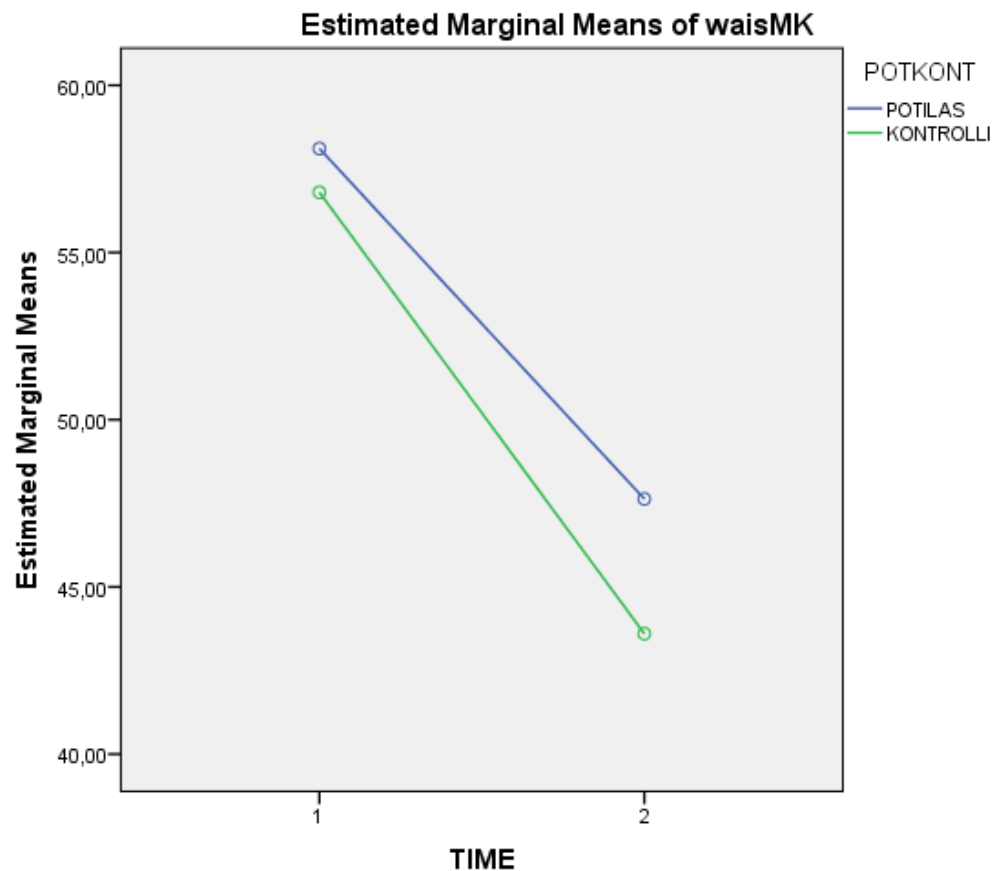
- 1986-1990: ryhmät verrannollisia.
- **HIV+ ryhmän** suoriutumisen heikkenee merkitsevästi nopeutta, joustavuutta sekä episodista muistia edellyttävissä suorituksissa, mutta ei päättelysuorituksissa.
- **Verrokkien** suoriutumisen heikkenee merkitsevästi nopeutta, joustavuutta, episodista muistia sekä joustavaa päättelyä edellyttävissä suorituksissa, mutta ei kielellisessä päättelyssä.
- **Molemmissa ryhmissä** kognitiivisen suoriutumisen muutos laadultaan varsin samanlaista ja laadullisesti vastaa normaaliin ikääntymiseen liittyvää toimintojen heikentymistä.

TULKINTA: Molempien ryhmien samankaltainen kognitiivisen suoriutumisen heikkeneminen sopii normaaliin ikääntymiseen

Visuomotorinen nopeus (WAIS-MK) heikkenee kummassakin ryhmässä 1.tutkimuksen ja v.2013 tutkimuksen välillä ( $p < 0.0001$ )

Ryhmien välinen muutos on samanlainen ( Anova  $p = 0.397$ )

Heikkeneminen selittyy normaalilla ikään liittyvällä nopeuden heikkenemisellä

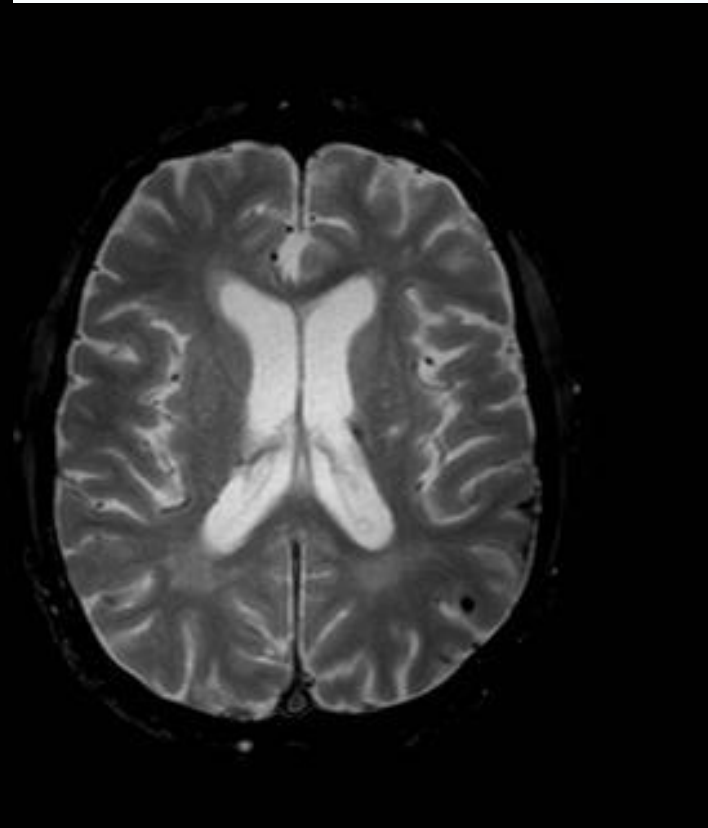
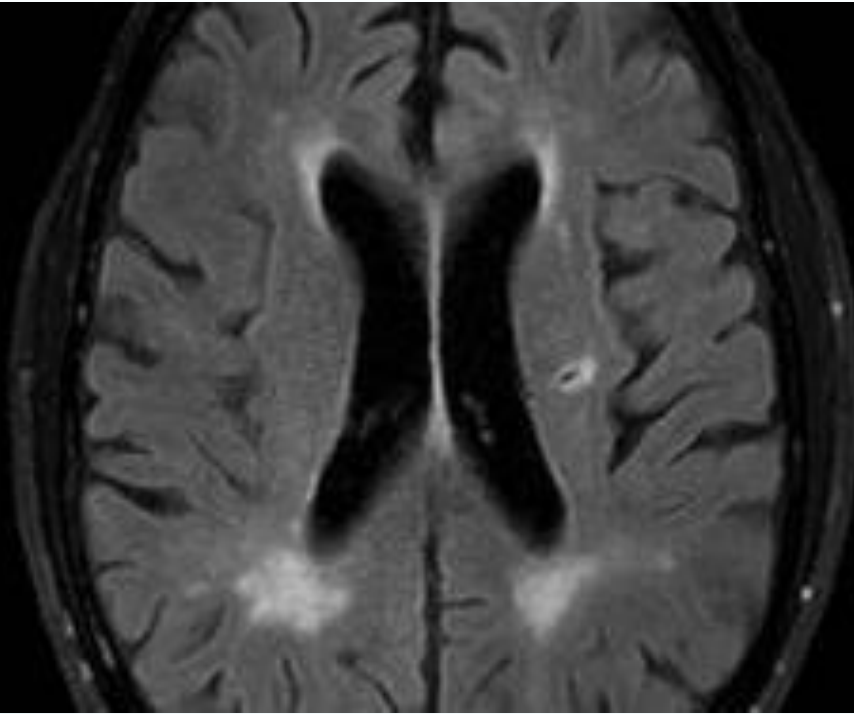


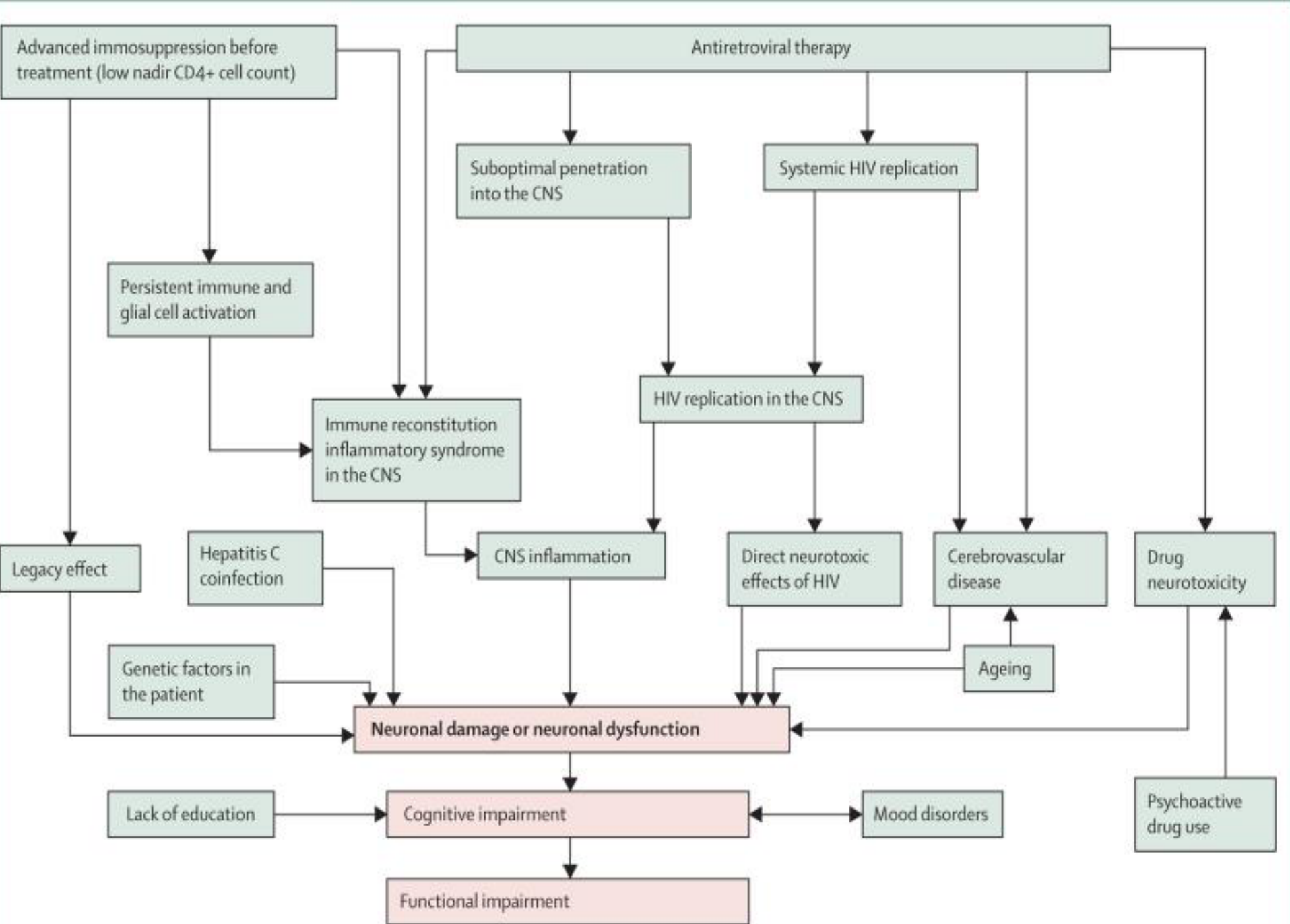
# Neurolong 2013 neurologiaa

- 6 (35%) potilaalla perifeerinen sensorinen neuropatia
- 1 potilaalla ekstrapyramidaali-oireita
- 3 potilaalla oli MRI tutkimuksessa aivoinfarktin jälki, yhdellä potilaalla mikrohemorrhagian jälki.
  - Yhdelläkään näistä potilaista ei esitiedoissa tai anamneesissa aivoverenkierronhäiriöön viittaavaa.



# Vaskulaarisen degeneraation löydöksiä HIV+ potilaalla





# Yhteenveto

- HIV-potilaiden n 25 vuoden pitkäaikaisseurannassa ei ole kehittynyt HIV:n aiheuttamaan neurokognitiiviseen oireistoon viittaavaa.
- Polyneuropatia oli yleisin neurologinen löydös.
- Puolella potilaista oli fatiikkia.
- MRI seurannassa oli normaaliin ikääntymiseen sopivaa vähäistä atrofiaa.
  - 3 potilaalla oli kliinisesti oireettomia aivoverenkierron häiriöitä.

# Kiitos!

Matti Ristola  
Erja Poutiainen  
Oili Salonen  
Outi Debnam  
Irina Elovaara

