

JUSSI SUTINEN

LT, sisätautien ja infektiosairauksien erikoislääkäri  
HUS, infektiosairauksien klinikka

# HIV-lääkehoidon HYÖDYT JA HAASTEET

Nykyhoidon ansiosta HIV-tartunta ei enää juuri lyhennä elinikää. Tehokas hoito näyttää poistavan myös tarttumisriskin jopa suojaamattomassa seksissä. Hyödyt ovat voimassa kahdella ehdolla: diagnoosi on tehtävä ajoissa, ja potilaan on sitouduttava loppuelämän lääkitykseen. Kaikkialla terveydenhuollossa on muistettava HIV-lääkkeiden interaktioriskit.

1990-luvun HIV-hoidot pitivät potilaat hengissä, mutta ne aiheuttivat runsaasti haittavaikutuksia ja tablettimäärät olivat suuria. Pahimmillaan potilaille aloitettiin ”loppuiän hoito”, jossa lääkettä piti ottaa viisi kertaa päivässä aina 3 tunnin paaston yhteydessä. Nykyään hoitojen teho ja siedettävyyden ovat täysin eri luokkaa, ja helpoimmillaan koko lääkehoito on yhdessä päivittäisessä tabletissa.

Jotta HIV-potilaat hyötyisivät nykyisestä erinomaisesta ennusteesta, diagnoosi on tehtävä ajoissa. HIV:n mahdollisuus on syytä pitää mielessä kaikilla erikoisaloilla. Samoin missä tahansa terveydenhuollossa on tärkeää huomioida lääkkeiden yhteisvaikutusriskit, kun HIV-potilaalle määrätään uusia lääkkeitä.

Lääkehoitoon sitoutuminen ratkaisee hoidon tehon. Tehokas lääkehoito hyödyttää myös uusien tartuntojen torjunnassa.

## Yhdistelmä lääkehoidosta tuli läpimurto

HIV-potilaiden lääkehoito oli 1990-luvun puoliväliin saakka käytännössä opportunistitautien estämistä ja hoitamista varsin rajallisin keinoin. Tuhoisasti etenevään immuunivajeeseen ei voitu vaikuttaa, ja tauti johti kuolemaan keskimäärin 10–12 vuoden kuluttua tartunnasta.

Ensimmäiset hoitoyritykset itse HI-virusta vastaan tehtiin 1980-luvun lopulla ja 1990-luvun alussa yhdellä tai kahdella lääkkeellä, jotka tuottivat ohimenevän hoi-

tovasteen. Vaste hävisi, koska virus muuntui käytetyille lääkkeille vastustuskykyiseksi.

1990-luvun puolivälissä saatiin käyttöön kolmen lääkkeen yhdistelmähoito, jotka saivat aikaan pitkäkestoisen hoitovasteen (Gulick ym. 1997, Hammer ym. 1997). Virusmäärän laskun myötä potilaiden CD4-soluarvolla mitattu immuunivaje korjaantui ja potilaat säilyivät terveinä. Yhdistelmähoito romahdutti hetkessä kuolleisuuden tautiin, joka oli noussut nuorten aikuisten yleisimmäksi kuolinsyiksi Yhdysvalloissa (**kuvio 1**).

## Miten HIV-lääkkeet vaikuttavat virukseen?

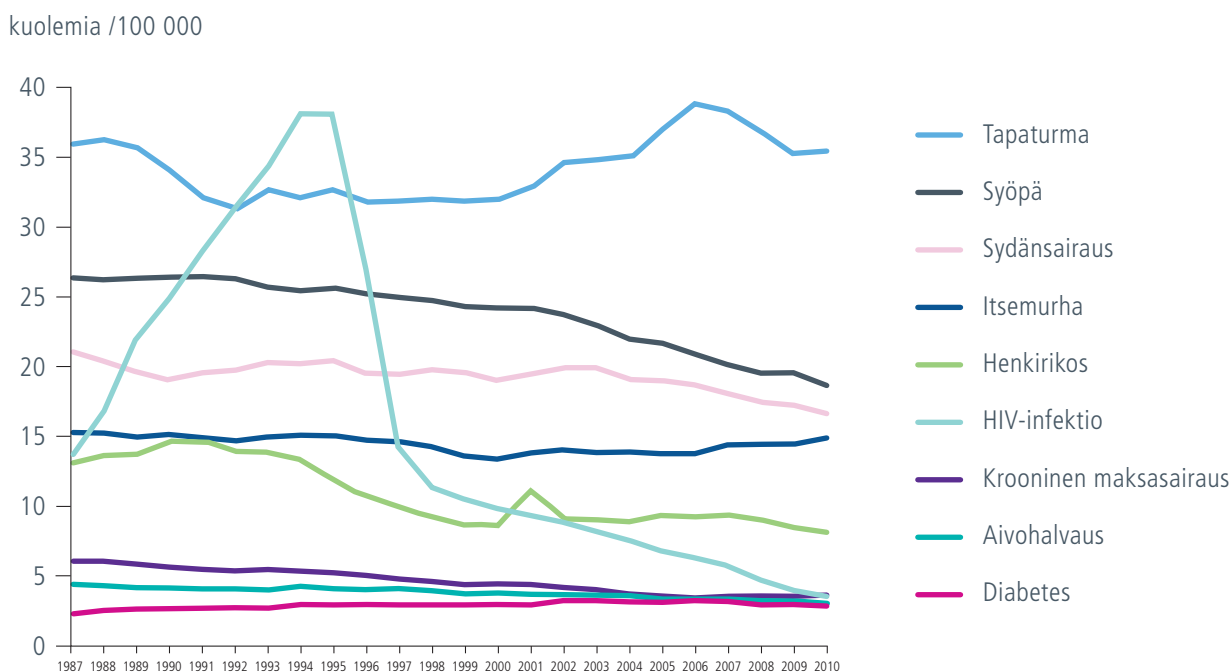
Nykyiset lääkkeet (**taulukko 1**) pystyvät estämään viruksen elinkaarta neljässä eri vaiheessa (**kuvio 2**).

Viruksen pääsy solun sisään voidaan torjua joko pysäyttämällä viruksen ja solukalvon yhteensulautuminen fuusion estäjällä (enfuvirtidi) tai estämällä viruksen tarttuminen CCR5:n (kemokiinireseptori) koreseptoriin solun pinnalla. Enfuvirtidi annostellaan ihonalaisina pistoksina, minkä vuoksi sen käyttö on nykyään vähäistä. CCR5-antagonisteista kliinisessä käytössä on maraviroki.

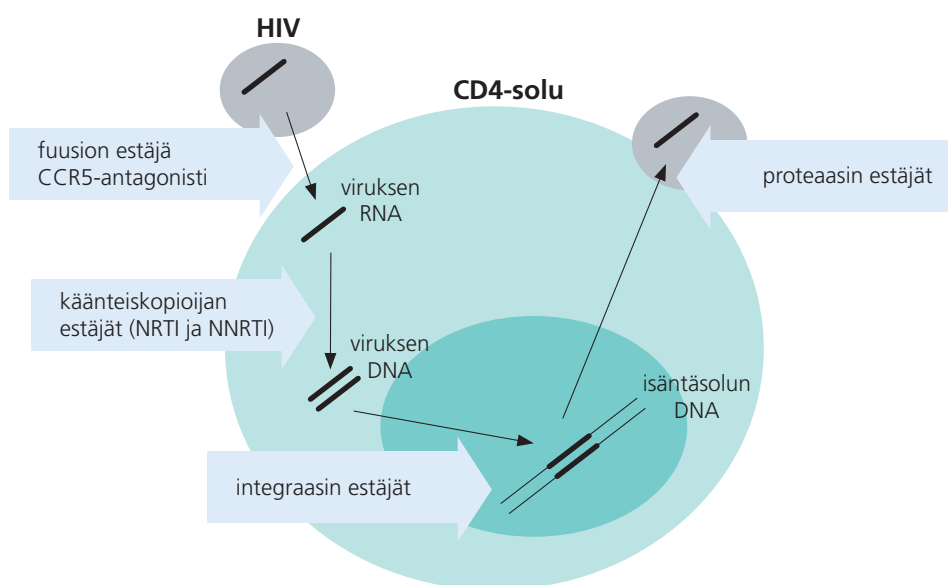
HIV:n ja muiden retrovirusten elinkaareen kuuluu käänteiskopiointi RNA:sta DNA:ksi käänteiskopioijaentsyymien (reverse transcriptase, RT) avulla. Tsidovudiini oli ensimmäinen nukleosidianaloginen käänteiskopioijan estäjä (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor, NRTI), joka ”viallisena” nukleotidina tarttuu

**Kuvio 1.** 25–44-vuotiaiden yhdeksän tavallisinta kuolinsyytä Yhdysvalloissa v. 1987–2010.

LÄHDE: CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (WWW.CDC.GOV).



**Kuvio 2.** HIV-lääkkeiden vaikutuskohtat HI-viruksen elinkaarella.



muodostuvaan DNA-ketjuun ja pysäyttää DNA-synteesin siihen. Näitä NRTI-lääkkeitä on sittemmin kehitetty useita.

Toinen RT-entsyymien toimintaa estävä lääkeyhmä on ei-nukleosidinen käänteiskopioijan estäjät (non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor, NNRTI). NNRTI-lääkkeet aiheuttavat RT-entsyymissä konformaationaalisia muutoksia, joka pysäyttää entsyymien toiminnan.

Virus saa isäntäsolun lopullisesti haltuunsa, kun sen DNA integroituu isäntäsolun DNA:han integraasiensyymien avulla. Integraasin estäjät pysäyttävät tämän askeleen viruksen elinkaaressa.

Isäntäsolun DNA:han integroitunut virus saa solun tuottamaan viraalisia proteiineja uusia viruspartikkeleita varten. Näitä prekursoriproteiineja on muokattava viraalisella proteaasiensyymillä. Tätä entsyymiä voidaan estää proteaasin estäjillä.

### Lääkehoito käytännössä

Kliinisessä työssä lääkkeitä käytetään yleensä kolmen lääkkeen yhdistelminä, jolloin tavallisesti kahteen NRTI-lääkkeeseen liitetään joko yksi NNRTI-lääke, proteaasin tai integraasin estäjä tai joissain tilanteissa CCR5-antagonisti.

Lääkehoidon tarve määritellään CD4-solutason ja muiden oheissairauksien perusteella. Euroopassa hoito suositellaan aloittamaan oireettomillekin viimeistään siinä vaiheessa, kun CD4-solut ovat laskeneet tasolle  $0,350 \cdot 10^9/l$  (EACS 2013).

Hoito voidaan aloittaa korkeammallakin CD4-solutasolla muun muassa virushepatiittien ja monien muiden

oheistautien tai raskauden takia. Yhdysvalloissa hoito suositellaan aloittamaan kaikille HIV-positiivisille CD4-solutasosta riippumatta (Melanie ym. 2012). Hyvin varhaisen hoidon (CD4 > 0,500) hyödyt ja haitat selviävät aikaisintaan vuonna 2016, kun suuren START-tutkimuksen ensimmäiset tulokset valmistuvat.

### Haittavaikutukset vähenevät

Varsinkin ensimmäisiin HIV-lääkkeisiin liittyi paljon hankalia haittavaikutuksia: gastrointestinaalisia ongelmia, veren kuvan muutoksia ja neuropatioita.

Eriyksen mielenkiinnon kohteena ovat olleet lääkkeiden aiheuttamat metaboliset haittavaikutukset. Näitä ovat muun muassa lipodystrofia (rasvakudoksen uudelleenjakautuminen), dyslipidemia, insuliiniresistenssi ja lopulta suurentunut sydäninfarktirisiki. Aluksi näitä ongelmia pidettiin pelkästään lääkkeiden haittavaikutuksina. Sittemmin on opittu, että itse virus aiheuttaa vielä suuremman sydäninfarktirisikin kuin lääkkeet. Tämän vuoksi HIV-lääkitys aloitetaan nykyään erityisen varhain suuren kardiovaskulaaririkin potilaille.

Vaikka uudempiin lääkkeisiin liittyy selvästi vähemmän haittoja, emme voi vielä olla varmoja kymmeniä vuosia jatkuvan hoidon kaikista seuraamuksista.

### Lääkkeiden yhteisvaikutukset voivat olla henkeä uhkaavia

HIV-lääkkeillä on runsaasti yhteisvaikutuksia sekä keskenään että muiden lääkkeiden kanssa. Potilaiden ikääntyessä polyfarmasia yleistyy ja lääkeinteraktioiden riski kasvaa. Yhteisvaikutuksista suurin osa on CYP3A4-välitteisiä.

**Taulukko 1.** HIV-lääkkeet Suomessa Duodecimin lääketietokannan mukaan (14.4.2014).

| NRTI   | NNRTI  | Proteaasin estäjät   | Integraasin estäjät                               | Kemokiinireseptorin (CCR5) estäjä |
|--|--|--|---|-----------------------------------|
| abakaviiri<br>didanosini<br>emtrisitabiini<br>lamivudiini<br>stavudiini<br>tenofoviiri<br>tsidovudiini | efavirensi<br>etraviriini<br>nevirapiini<br>rilpiviriini | atatsanaviiri<br>darunaviiri<br>fosamprenaviiri<br>lopinaviiri<br>ritonaviiri<br>sakinaviiri<br>tipranaviiri | dolutegraviiri<br>elvitegraviiri<br>raltegraviiri | maraviroki                        |
|  |  |  |   | <b>Fusionin estäjä</b>            |
|  |  |  |   | enfuvirtidi                       |

Käänteiskopioijaentsyymien estäjät: NRTI = nukleosidianalogit, NNRTI = non-nukleosidianalogit.

HIV:n hoidossa myös hyödynnetään interaktioita: ritonaviiriin ja uudemman kobisistaatin aiheuttamalla CYP3A4:n inhibitiolla nostetaan tiettyjen HIV-lääkkeiden pitoisuudet hoitotasolle. Erityisesti ritonaviiri vaikuttaa moneen muuhunkin CYP-isoentsyymiin joko niitä inhiboiden tai indusoiden. Monet NNRTI-lääkkeet indusivat CYP3A4:ä.

HIV-lääkkeiden aiheuttamasta entsyymi-inhibitiosta tai -induktiosta riippuen muun muassa statiinien, steroidien, epilepsialääkkeiden ja psyykenlääkkeiden pitoisuudet voivat merkittävästi nousta tai laskea. Esimerkiksi simvastatiinin AUC kasvoi yli 3 000 %, kun sitä käytettiin yhdessä sakinaviiri-ritonaviirihoidon kanssa (Fichtenbaum ja Gerber 2002).

Yhteisvaikutusriski koskee myös astman hoidossa käytettyjä steroidisuihkeita. Flutikasonin ja budesonidin yhteiskäyttö ritonaviiriin kanssa on aiheuttanut iatrogeenista Cushingin oireyhtymää ja luunmurtumia.

HIV-lääkkeillä on muitakin kuin CYP-välitteisiä yhteisvaikutuksia. Esimerkiksi atatsanaviiriin imeytyminen heikentyy protonipumpunestäjien kanssa käytettynä, mikä voi johtaa atatsanaviiriin tehon lopulliseen menetykseen lääkeresistenssin kehittymisen myötä. Vastavasti magnesiumia tai alumiinia sisältävien antasidien käyttö voi viedä integraasin estäjien tehon.

## Vain hyvä hoitoon sitoutuminen suojaa lääkeresistenssiltä

Jopa lyhytaikainen epäsäännöllisyys lääkkeiden ottamisessa voi laskea HIV-lääkkeiden pitoisuuksia siten, että virus muuntuu lääkkeille resistentiksi. Lääkeresistenssimutaatiot ovat pysyviä, joten potilas menettää käytettyjen lääkkeiden tehon lopullisesti. Tilanteen ongelmallisuutta lisää kohtalaisen runsas lääkkeiden välinen ristiresistenssi. Lääkeresistentin viruksen tarttuessa uuteen isäntään eivät kyseiset lääkkeet toimi hänelläkään.

Resistenssin välttämiseksi potilaan kuuluu sitoutua tarkasti lääkehoitoon. Tämän helpottamiseksi kullekin potilaalle valitaan hänen arkielämänsä vähiten häiritsevä hoito huomioiden samalla virologiset tekijät ja lääkkeiden haittavaikutusprofiilit.

Hoitoon sitoutumisen varmistamiseksi suositellaan lääkeannosten käyttöä, matkapuhelinmuistutusta sekä varalääkkeiden mukana kantamista. Potilaan kuuluu oppia toimimaan oikein erilaisissa ongelmatilanteissa, esimerkiksi oksentaessaan lääkkeet, matkustaessaan eri aikavyöhykkeillä tai ollessaan epävarma siitä, onko hän ottanut päivän lääkkeet vai ei.

## Tehokas lääkehoito poistaa tartuttavuuden?

Paitsi että lääkehoito hyödyttää potilaan omaa terveyttä, se näyttää hyvin toteutettuna käytännössä poistavan tartuntariskin jopa suojaamattomassa seksissä (Cohen ym. 2011, Sutinen ym. 2013). Maailmanlaajuisesti tällä on suuri merkitys uusien tartuntojen ehkäisyssä. Lääkehoidon suojassa HIV-positiiviset naiset voivat turvallisesti hankkiutua raskaaksi ja synnyttää lapset normaalisti.

## Eliniän ennuste?

HIV-lääkkeet ovat osoittaneet tehonsa hoitoon sitoutuvilla potilailla jo lähes 20 vuoden ajan. Iossa-Britanniassa vastikään julkaistun mallin mukaan HIV-potilaiden eliniän odote on yhtä hyvä kuin taustaväestöllä, jos hoito päästään aloittamaan ajoissa ja virusmäärä laskee onnistuneesti hoidon aikana (May ym. 2014). Hankitut elinvuodet ovat laadukkaita, ja potilaiden työkyky on enää harvoin uhattuna HIV:n takia.

Nykyiset lääkkeet eivät kuitenkaan paranna HIV-infektiota, joten lääkityksen tarve on pysyvä. Viime vuosina HIV-tutkimuksessa on panostettu yhä enemmän nimenomaan parantavan hoidon kehittämiseen. ■

## Kirjallisuutta

- Cohen MS, ym. *Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med* 2011; 365: 493–505.
- EACS 2013. *European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 7.0, October 2013. www.eacsociety.org.*
- Fichtenbaum CJ, Gerber JG. *Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 1195–211.
- Gulick RM, ym. *Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. N Engl J Med* 1997; 337: 734–9.
- Hammer SM, ym. *A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. N Engl J Med* 1997; 337: 725–33.
- May MT, ym. *Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy: UK cohort study. AIDS* 2014; [Epub ahead of print].
- Melanie A, ym. *Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2012. Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. JAMA* 2012; 308: 387–402.
- Sutinen J, ym. *HIV-lääkitys on mullistanut käsitykset tartuttavuudesta. Suom Lääkäril* 2013; 68: 1625.