

HIV-hoito-opas

HUS



Antiretroviraalisen hoidon ohjeistus

HIV-hoito-opas

Tämä HUS:n Infektioklinikan ylläpitämä HIV-hoito-opas on päivitetty ja muokattu versio aikaisemmasta www.arvosta.fi sivujen hoito-ohjeesta. Ohje on tarkoitettu HIV-potilaita hoitavien lääkäreiden ja terveydenhuollon yksiköiden käyttöön.

Ohjeistuksessa on keskitetty kliinisen työn kannalta keskeisimpiin seikkoihin, joten mm tarkemmat kuvaukset lääkkeitä ja niiden yhteisvaikutuksista on syytä tarkistaa Terveystietokannasta ja esimerkiksi suositelluilta lääkkeiden yhteisvaikutussivustoilta (mm Liverpoolin yliopisto, EACS).

Arvosta.fi – sivusto toteutettiin alun perin Hyks-instituutin projektina ja lääketeollisuuden tukemana. Nyt tilanteen muututtua ohjeisto on siirretty HUS:n sekä intra- että internetiin, jolloin se on edelleen valtakunnallisesti käytettävissä.

Inka Aho, erikoislääkäri, Infektiosairauksien klinikka, Tulehduskeskus, HUS

Pia Kivelä, erikoislääkäri, Infektiosairauksien klinikka, Tulehduskeskus, HUS

Satu Kekomäki, erikoislääkäri, Uusi lastensairaala, HUS

Jussi Sutinen, osastonylilääkäri, Infektiosairauksien klinikka, Tulehduskeskus, HUS

Sisällysluettelo

1.	HIV-lääkkeiden lääkeryhmät.....	5
1.1.	Käänteiskopioijaentsyymien estäjät: nukleosidijohdokset (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTI):.....	5
1.2.	Käänteiskopioijaentsyymien estäjät: non-nukleosidijohdokset (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI-lääkkeet):.....	6
1.3.	Proteaasienestäjät (protease inhibitors, PI).....	8
1.4.	Integraasienestäjät (integrase inhibitors, INI tai INSTI).....	9
1.5.	Viruksen soluun tunkeutumisen estäjät (entry-inhibiittorit)	11
	Kaikki yhdistelmävalmisteet	12
	Käytöstä poistuneet lääkkeet ja lääkeyhdistelmät	13
2.	HIV-lääkityksen indikaatiot ja aloitus.....	14
2.1.	Suositteluvat HIV-lääkkeiden yhdistelmät hoidoksi potilaille, jotka eivät ole aiemmin käyttäneet HIV-lääkkeitä	14
2.2.	HIV-lääkityksen seuranta	16
2.3.	Adherenssi	16
3.	HIV-lääkkeiden haittavaikutuksista.....	18
3.1.	Hyperlipidemia ja kardiovaskulaariset riskitekijät.....	18
3.2.	HIV-lääkkeisiin liitetty painonnousu.....	19
3.3.	Insuliiniresistenssi ja diabetes	19
3.4.	Verenpainetauti.....	20
3.5.	Lipodystrofia	20
3.6.	Luustomuutokset.....	20
3.7.	Munuaisongelmat	20
3.8.	Maksaongelmat.....	21
3.9.	Laktaattiasidoosi	21
3.10.	Gastrointestinaaliset sivuvaikutukset	21
3.11.	Unihäiriöt ja depressio	21
3.12.	Iho-oireet	21
4.	HIV-lääkeresistenssi	23
4.1.	NRTI-mutaatioista	24
4.2.	NNRTI-mutaatioista.....	24
4.3.	PI-mutaatioista.....	24
4.4.	INI-mutaatioista	24
4.5.	Milloin resistenssiä kannattaa määrittää.....	24
5.	HIV-lääkehoidon vaihtaminen	26
5.1.	Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa.....	26

5.2.	Hoidon yksinkertaistaminen	27
5.3.	Hoidon vaihtaminen sivuvaikutusten takia.....	27
5.4.	Lääkevaihto virologisesti pettävän hoidon takia	27
6.	HIV-positiivisen naisen gynekologinen seuranta	29
6.1.	Kohdunkaulan solumuutokset.....	29
6.2.	Raskaudenehkäisy.....	29
6.3.	Raskaustoive.....	29
6.4.	Menopausi	30
6.5.	HIV ja rintasyöpä	30
7.	Raskaus ja synnytys.....	31
7.1.	Hiv-positiivisen naisen hoito raskauden aikana.....	31
7.2.	Synnytys.....	32
7.3.	Imetys	33
8.	HIV-positiivisen äidin lapsen HIV-lääkitys ja seuranta.....	35
8.1	Äiti hoidossa ennen synnytystä, viimeisin virusmäärä <200 kopiota/ml	35
8.2.	Äiti hoidossa ennen synnytystä, viimeisin virusmäärä ≥ 200 kopiota/ml, äidin sitoutuminen lääkehoitoon epävarmaa tai äiti ei ole saanut lainkaan HIV-lääkitystä	35
8.3	HIV-positiivisen äidin korvikeruokitun lapsen seuranta, lapsella pelkkä Retrovir-lääkitys (2 tai 4 viikkoa)	38
8.4.	HIV-positiivisen äidin korvikeruokitun lapsen seuranta, lapsella useampi HIV-estolääke	39
8.3.	HIV-positiivisen äidin imetettävä lapsi.....	39
9.	Munuaisongelmat HIV-potilailla.....	41
9.1.	HIV-nefropatia	41
9.2.	HIV-lääkkeiden aiheuttamat munuaisongelmat	41
9.3.	HIV ja munuaissiirto	42
10.	Kognitiiviset muutokset HIV-potilaalla.....	43
11.	Potilas ei voi niellä.....	44
12.	HIV-potilaan lihavuus.....	45
13.	HBV-HIV-koinfektio	47
13.1.	HBV-rokotukset	47
13.2.	HBV-HIV koinfektion hoito.....	47
14.	HDV-HBV-HIV-koinfektio.....	48
15.	HCV-HIV-koinfektio	49
16.	PEP (post exposure prophylaxis) altistuksen jälkeen aloitettu estolääkitys.....	51
17.	PrEP (pre exposure prophylaxis) eli ennen altistusta aloitettu estolääkitys	52

1. HIV-lääkkeiden lääkeryhmät

1.1. Käänteiskopioijaentsyymien estäjät: nukleosidijohdokset (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTI):

abakaviiri, ABC; Ziagen

Voi ottaa ilman ruokaa tai ruuan kanssa. Saa käyttää vain HLA-B*5701 negatiivisilla. Menee hyvin keskushermostoon. *Sivuvaikutukset:* Pahoinvointi, päänsärky, ihottuma, lihassärky. Seurantatutkimuksissa lievästi kohonnut sydäninfarktirisiki.

emtrisitabiini, FTC; Emtriva

Voi ottaa ilman ruokaa tai ruuan kanssa. Yleensä hyvin siedetty. Menee hyvin keskushermostoon. *Sivuvaikutukset:* Allerginen ihottuma harvinainen, mutta mahdollinen. Usein ristiallergia lamivudiinin kanssa. Ihon hyperpigmentaatio tummaihoisilla. Teho myös HBV:hen.

lamivudiini, 3TC; Epivir

Voi ottaa ilman ruokaa tai ruuan kanssa. Yleensä hyvin siedetty. *Sivuvaikutukset:* Allerginen ihottuma harvinainen, mutta mahdollinen. Usein ristiallergia emtrisitabiinin kanssa. Teho myös HBV:hen.

tenofoviiralafenamidi, TAF; Vemlidy

Suosittelaaan ottamaan ruuan kanssa. TAF:lla on vähemmän munuaisiin ja luustoon kohdistuvia haittavaikutuksia kuin TDF:llä. Enemmän interaktioita kuin TDF:llä, ei suositella käytettäväksi voimakkaiden CYP 3A4 induktorien mm. rifamysiinien, karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, fenytoiinin eikä mäkikuisman kanssa. Ei vaadi erityistä munuaistoiminnan seurantaa. *Sivuvaikutukset:* yleensä hyvin siedetty. Raportoitu painon nousua TDF:n käyttäjiin verrattuna.

tenofoviiridisoproksiili, TDF; Viread

Suosittelaaan ottamaan ruuan kanssa. *Sivuvaikutukset:* proksimaalisen munuaistubuluksen vaurio mahdollinen, etenkin jos käytetään yhdessä ritonaviirin/kobisistaatin kanssa. Määritä GFR, P-fosfaatti ja U-proteiini ennen aloitusta ja seuraa hoidon aikana (ks. tarkemmin Pharmaca Fennica). Ei suositella potilaille, joilla on munuaissairaus tai käytössä munuaistoksisia lääkkeitä tai lääkkeitä, jotka häiritsevät tubulustoiminnan seuraamista eikä yhteiskäytössä ritonaviirin tai kobisistaatin kanssa. Altistaa luuston massan vähentymiselle.

tsidovudiini, AZT, ZDV; Retrovir

Voi ottaa ilman ruokaa tai ruuan kanssa. Menee hyvin keskushermostoon ja istukan läpi. Vuosien pituista hoitoa ei suositella lipoatrofian kehittymisen takia. *Sivuvaikutukset:* Anemia, makrosytoosi, leuko-/neutropenia, pahoinvointi, lihaskivut, päänsärky.

NRTI-yhdistelmävalmisteet:**abakaviiri ja lamivudiini, ABC+3TC; Kivexa**

Voi ottaa ilman ruokaa tai ruuan kanssa. Katso ABC ja 3TC.

emtrisitabiini ja tenofoviirialafenamidi, FTC+TAF; Descovy

Voi ottaa ilman ruokaa tai ruuan kanssa. Katso FTC ja TAF.

emtrisitabiini ja tenofoviiridisoproksiili, FTC+TDF; Truvada

Suosittelaa otettavaksi ruuan kanssa. Katso FTC ja TDF.

lamivudiini ja tsidovudiini, 3TC+AZT Combivir

Voi ottaa ilman ruokaa tai ruuan kanssa. Katso AZT ja 3TC.

1.2. Käänteiskopioijaentsyymien estäjät: non-nukleosidijohdokset (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI-lääkkeet):

doraviriini, DOR; Pifeltro

Voi ottaa ilman ruokaa tai ruuan kanssa. Doraviriini metaboloituu pääosin CYP 3A4:n kautta; kontraindisoituja lääkkeitä ovat voimakkaat 3A4:n induktorit kuten rifampisiini, karbamatsepiini, okskarbamatsepiini, fenytoiini. Yhteiskäyttö 3A4:n estäjien kanssa (ml. ritonaviiri ja kobisistaatti) on kuitenkin sallittua ilman doraviriinin annosmuutosta. *Sivuvaikutukset:* yleensä hyvin siedetty, tavallisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat pahoinvointi ja päänsärky.

efavirentsi, EFV; Stocrin

Ei ehdotonta ruokarajoitusta, mutta suositellaan ottamaan iltaisin tyhjään vatsaan CNS-sivuvaikutusten vähentämiseksi. Metaboloituu CYP 3A4:n ja 2B6:n välityksellä; efavirentsi indusoi ainakin seuraavia entsyymejä: CYP 3A4, 2B6, UGT 1A1.

Sivuvaikutukset: CNS-oireita (huimaus, päänsärky, epänormaalit unet, heikentynyt keskittymiskyky, masentuneisuus). Maksaentsyymien ja lipidien nousu. Voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen kannabiksen seulontatutkimuksissa.

etraviriini, ETV; Intelence

Otetaan ruuan kanssa. Metaboloituu CYP 3A4:n, 2C9:n ja 2C19:n välityksellä. 3A4:n kautta metaboloitumisen takia kontraindisoituja lääkkeitä ovat voimakkaat 3A4:n induktorit kuten rifampisiini, karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenytoiini, myös 2C9:n ja 2C19 induktorit voivat alentaa etraviriinin pitoisuutta veressä. Voi käyttää yhdessä ritonaviirin, mutta ei kobisistaatin kanssa, koska ETV laskee merkittävästi kobisistaatin pitoisuuksia.

Sivuvaikutukset: ihottuma, joka harvoin edellyttää hoidon keskeyttämistä. Maksa- ja keskushermostosivuvaikutuksia ilmaantuu harvoin.

nevirapiini, NVP; Viramune

Voi ottaa ilman ruokaa tai ruuan kanssa. Ei voida enää aloittaa uusille potilaille, sillä 200 mg aloitusvahvuutta ei enää saatavilla. Pitkäaikaiskäytössä erittäin hyvin siedetty, joten ei kannata vaihtaa pois ilman syytä. Metaboloituu pääasiassa CYP 3A4:n välityksellä. Nevirapiini indusoi CYP 3A4 entsyymiä ja mahdollisesti 2B6:ta. HCV- tai HBV-yhteisinfektiossa tai muiden maksasairauksien yhteydessä käyttöä syytä välttää. Menee hyvin keskushermostoon ja istukan läpi. *Sivuvaikutukset:* hoidon alkuvaiheessa ihottuma ja maksa-arvojen nousu.

rilpiviriini, RPV; Edurant (tabl), Rekambys (inj)

Edurant: otettava kunnon aterian yhteydessä imeytymisen varmistamiseksi. Metaboloituu pääasiassa CYP 3A4 välityksellä, mutta ei indusoi eikä inhiboi sitä. 3A4:n kautta metaboloitumisen takia kontraindisoituja lääkkeitä ovat voimakkaat 3A4:n induktorit kuten rifampisiini, karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenytoiini. Yhteiskäyttö 3A4:n estäjien kanssa (ml. ritonaviiri ja kobisistaatti) on kuitenkin sallittua ilman rilpiviriinin annosmuutosta. Ei voi käyttää protonipumpun estäjien kanssa. Ei suositella aloitushoitoon, jos virusmäärä > 100 000 kop/ml. Ennen pistoshoidon aloitusta voidaan ottaa rilpiviriini- ja kabotegraviiritabletteja 4 viikon ajan siedettävyyden varmistamiseksi. *Sivuvaikutukset:* Yleensä hyvin siedetty. Rilpiviriini voi estää kreatiniinin erittymistä munuaistubuluksista, jolloin S-krea voi hieman nousta ilman munuaisfunktion todellista heikentymistä.

Rekambys: käytetään yhdessä Vocabria (kabotegraviiri) pistosten kanssa vaihtolääkkeenä potilaille, joilla virusmäärä on aiemmalla hoidolla < 50 kop/ml. Pistoksia ei saa lopettaa ilman, että otetaan käyttöön tehokas tablettilääkitys. RPV jäännöspitoisuuksia on mitattu verestä jopa yli vuosi hoidon lopettamisen jälkeen. *Sivuvaikutukset:* pistospaikkareaktiot, päänsärky, kuume.

NNRTI- yhdistelmävalmisteet:

emtrisitabiini+tenofoviiralafenamidi+rilpiviriini; FTC+TAF+RPV; Odefsey

Katso FTC, TAF ja RPV. Otettava kunnon aterian yhteydessä.

emtrisitabiini+tenofoviiridisoproksiili+efavirentsi; FTC+TDF+EFV, Atripla

Katso FTC, TDF ja EFV. Suositellaan ottamaan tyhjään vatsaan CNS-sivuvaikutusten vähentämiseksi.

emtrisitabiini+tenofoviiridisoproksiili+rilpiviriini; FTC+TDF+RPV; Eviplera

Katso FTC, TDF ja RPV. Otettava kunnon aterian yhteydessä.

lamivudiini+tenofoviiridisoproksiili+doraviriini; 3TC+TDF+DOR;**Delstrigo**

Katso 3TC+FTC+DOR. Voi ottaa ilman ruokaa tai ruuan kanssa.

rilpiviriini+dolutegraviiri, RPV+DTG; Juluca

Katso RPV ja DTG. Otettava kunnon aterian yhteydessä. Yhdistelmätabletin indikaationa on lääkevaihto potilailla, joilla virusmäärä on ollut <50 kop/ml yli 6 kk ajan edellisen lääkehoidon aikana.

1.3. Proteaasineistäjät (protease inhibitors, PI)**atatsanaviiri, ATV; Reyataz**

Toissijainen proteaasineistäjä. Otetaan ruuan kanssa. Ei protonipumpunestäjien kanssa ja vältettävä myös H₂-salpaajia (ks. tarkemmin Pharmacia Fennica). Noudatettava varovaisuutta, jos potilaan EKG:ssa II/III asteen AV-blokki tai pidentynyt QTc-aika. Voidaan käyttää harkiten ilman ritonaviiria annoksella 200 mg 2x1, jos potilaalla ei ole aikaisempia virologisesti pettäneitä hoitoja eikä potilaalla ole käytössä tenofoviiria. Raskauden II ja III trimesterissä annostelu 200 mg 2x1 + rtv 100 mg x 1. *Sivuvaikutukset:* Hyperbilirubinemia (harvoin ikterusta), ei tarvitse lopettaa lääkitystä, jos ei kosmeettisesti haittaava. Voi aiheuttaa maksa-arvojen nousua. Ihottumaa, pahoinvointia ja muita GI-oireita voi esiintyä. Munuaiskivet (harvinainen), munuaisten vajaatoiminta.

darunaviiri, DRV; Prezista

Ensisijainen proteaasineistäjä. Otetaan ruuan kanssa. Kerran päivässä (DRV 800 mg x1 + rtv 100 mg x1/cobi 150mgx1) annostelu potilaille, joilla ei ole darunaviiriresistenssiin assosioituvia mutaatioita. Kahdesti päivässä annostelua (DRV 600 mg x2 + rtv 100 mg x2) on syytä harkita, jos proteaasineistäjäpohjainen hoito on pettänyt aiemmin eikä käytössä ole resistenssivastausta tuolta ajalta. Raskauden aikana viimeistään I trimesterin jälkeen annostellaan kahdesti päivässä (DRV 600 mg x2 + rtv 100 mg x2). Raskauden aikana ei tule käyttää yhdessä kobisistaatin kanssa liian matalien pitoisuuksien takia.

Sivuvaikutukset: Pahoinvointi, ripuli, ihottuma, maksa-arvojen nousu, hyperlipidemia, nostaa hieman sydäninfarktirisikiä. Harvinainen, mutta mahdollinen ristiallergia sulfan kanssa.

ritonaviiri, RTV; Norvir

Käytetään vain tehostajalääkkeenä. Tehostettavasta PI:sta riippuen RTV annos vaihtelee 100 mg 1x1 ja 100 mg 1x2 välillä.

Sivuvaikutukset: Yleensä vähäisiä tehostusannoksella, ripuli, hyperlipidemia, maksaentsyymien nousu, pahoinvointi/oksentelu, parestesiat (erit. suun ympärillä).

PI-yhdistelmävalmisteet:

darunaviiri+kobisistaatti, DRV+cobi; Rezolsta

Katso DRV. Otetaan ruuan kanssa. Vain potilaille, joilla ei ole darunaviiri-resistenssiin assosioituvia mutaatioita. Huomioi lisäksi, että ritonaviirilla ja kobisistaatilla on osittain erilaiset yhteisvaikutukset; tarkista esim. www.hiv-druginteractions.org -sivulta.

emtrisitabiini+tenofoviiralafenamidi+darunaviiri+kobisistaatti, FTC+TAF+DRV+cobi; Symtuza

Katso FTC, TAF ja DRV. Otetaan ruuan kanssa. Vain potilaille, joilla ei ole darunaviiri-resistenssiin assosioituvia mutaatioita. Huomioi lisäksi, että ritonaviirilla ja kobisistaatilla on osittain erilaiset yhteisvaikutukset; tarkista esim. www.hiv-druginteractions.org -sivulta.

1.4. Integraasinestäjät (integrase inhibitors, INI tai INSTI)

dolutegraviiri, DTG; Tivicay

Voi ottaa ilman ruokaa tai ruuan kanssa. Korkeampi resistenssikynnys kuin ensimmäisen polven INI-lääkkeillä. Integraasiestäjäresistenssiä epäiltäessä annosnosto 50 mg x2. Polyvalentit kationit (Al, Ca, Fe, Mg, Zn jne) heikentävät dolutegraviirin imeytymistä, jonka takia ne on otettava eri aikaan päivästä. UGT1A1 välitteinen glukuronidaatio on tärkein metaboliareitti. Epilepsialääkkeet ja mäkikuisma saattavat pienentää dolutegraviirin pitoisuutta. Rifampisiinin kanssa dolutegraviirin annos on kaksinkertaistettava. Dolutegraviiri voimistaa metformiinin vaikutusta. Dolutegraviiri estää kreatiniinin tubulaarista eritystä ja nostaa krea-arvoa ilman munuaisfunktion todellista heikentymistä. *Sivuvaikutukset:* Yleensä hyvin siedetty. Tavallisimmat haittavaikutukset ovat olleet pahoinvointi, päänsärky ja ohimenevä maksa-arvojen nousu. Osalla potilaista on raportoitu painon nousua. Yleensä hyvin siedetty.

kabotegraviiri, CAB; Vocabria tabletti ja injektio

Yhdessä Rekambys (rilpiviriini) -pistosten kanssa vaihtolääkkeenä potilaille, joilla virusmäärä < 50 kop/ml aiemmalla hoidolla. Ennen pistoshoidon aloittamista voidaan ottaa rilpiviriini- ja kabotegraviiritabletteja noin 4 viikon ajan siedettävyyden varmistamiseksi; voi ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Pistoksia ei saa lopettaa ilman, että otetaan käyttöön täysin tehoava tablettilääkitys. CAB metaboloituu UGT1A1:n ja vähäisemmässä määrin UGT1A9:n kautta. Se ei indusoi tai inhiboi tutkittuja CYP tai UGT entsyymejä (mm 3A4). CAB inhiboi OAT1:n toimintaa, joten varovaisuus esim metotreksaatin kanssa. Käyttö vasta-aiheista karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, fenytoiinin, fenobarbitaalin, rifampisiinin ja rifapentiinin kanssa; käyttöä vältettävä mm rifabutiinin kanssa. Ei estä kreatiniinin tubulaarista eritystä eikä vaikuta krea-arvoon. *Sivuvaikutukset:* pistospaikkareaktiot, päänsärky, kuume.

raltegraviiri, RAL; Isentress

Voi ottaa ilman ruokaa tai ruuan kanssa. Huomioi kerran päivässä (600 mg 2x1) ja kaksi kertaa päivässä (400 mg 1x2) annostelujen erot tablettivahvuuksissa. Polyvalentit kationit (Al, Ca, Fe, Mg, Zn jne) heikentävät raltegraviirin imeytymistä, jonka takia ne on otettava eri aikaan päivästä. UGT1A1 välitteinen glukuronidaatio on tärkein metaboliareitti. Rifampisiini voimakkaana UGT1A1

induktorina voi pienentää RAL:n pitoisuutta; yhteiskäytössä RAL:n annos kaksinkertaistettava. Ei estä kreatiniinin tubulaarista eritystä eikä vaikuta krea-arvoon.

Sivuvaikutukset: Ihottuma, pahoinvointi, päänsärky, CK-nousu, lihasheikkous. Osalla potilaista on raportoitu painon nousua. Yleensä hyvin siedetty.

INI-yhdistelmävalmisteet:

abakaviiri+lamivudiini+dolutegraviiri, ABC+3TC+DTG; Triumeq

Katso ABC, 3TC ja DTG. Voi ottaa ilman ruokaa tai ruuan kanssa.

emtrisitabiini+ tenofoviiralafenamidi+ biktegraviiri, FTC+TAF+BIC; Biktarvy

Katso FTC ja TAF. Biktegraviiri on käytettävissä vain tässä yhdistelmävalmisteessa. Korkea resistenssikynnys. Voi ottaa ilman ruokaa tai ruuan kanssa. Polyvalentit kationit (Al, Ca, Fe, Mg, Zn jne) heikentävät imeytymistä, jonka takia ne on otettava eri aikaan päivästä. Mikään Biktarvyn sisältämistä lääkeaineista ei indusoi tai inhiboi CYP3A4:ää. Biktegraviiri itse on mm CYP3A4:n, UGT1A1:n ja P-gp:n substraatti. Biktarvylla on käyttörajoituksia (osin biktegraviirin, osin TAF:n takia) mm. rifampisiinin, mäkikuisman, siklosporiinin, atatsanaviirin, karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, fenytoiinin, rifabutiinin ja sukralfaatin kanssa. Biktegraviiri voimistaa metformiinin vaikutusta, mutta vähemmän kuin dolutegraviiri. Biktegraviiri estää kreatiniinin tubulaarista eritystä ja nostaa krea-arvoa ilman munuaisfunktion todellista heikentymistä. Voi nostaa kokonaisbilirubiiniarvoja ilman maksavauriota. *Sivuvaikutukset:* yleensä hyvin siedetty, tavallisimmin raportoitu päänsärky, pahoinvointi tai ripuli. Osalla potilaista on raportoitu painon nousua.

emtrisitabiini+ tenofoviiralafenamidi+ elvitegraviiri+ kobisistaatti, FTC+TAF+EVG+cobi; Genvoya

Katso FTC ja TAF. Elvitegraviiri on käytettävissä vain yhdistelmävalmisteissa Genvoya ja Stribild. Otetaan ruuan kanssa. Polyvalentit kationit (Al, Ca, Fe, Mg, Zn jne) heikentävät elvitegraviirin imeytymistä, jonka takia ne on otettava eri aikaan päivästä. Lisäksi huomioitava kobisistaatin tuomat yhteisvaikutukset. Kobisistaatti nostaa Krea-arvoa benignillä mekanismilla vaikuttamatta munuaisten toimintaan. *Sivuvaikutukset:* Yleensä hyvin siedetty, tavallisimmin raportoitu pahoinvointia tai ripulia.

emtrisitabiini+tenofoviiridisoproksiili+elvitegraviiri+kobisistaatti, FTC+TDF+EVG+cobi; Stribild

Katso TDF ja FTC. Elvitegraviiri on käytettävissä vain yhdistelmävalmisteissa Genvoya ja Stribild. Otetaan ruuan kanssa. Polyvalentit kationit (Al, Ca, Fe, Mg, Zn jne) heikentävät elvitegraviirin imeytymistä, jonka takia ne on otettava eri aikaan päivästä. Lisäksi huomioitava kobistaatin tuomat yhteisvaikutukset. Kobisistaatti nostaa Krea-arvoa benignillä mekanismilla vaikuttamatta munuaisten toimintaan. Nykyään pyritään välttämään pitkäaikaista TDF:n käyttöä ritonaviirin tai kobisistaatin kanssa. *Sivuvaikutukset:* Yleensä hyvin siedetty, tavallisimmin pahoinvointi tai ripuli aiheuttavat subjektiivisia vaivoja.

lamivudiini+dolutegraviiri, 3TC+DTG; Dovato

Katso 3TC ja DTG. Voi ottaa ilman ruokaa tai ruuan kanssa. Dovato on ensimmäinen myös

aloitushoidoksi hyväksytty kahden lääkkeen yhdistelmätabletti. Aloitushoidossa kuuluu virusmäärän olla < 500 000 kop/ml ja primaariresistenssivastaus hyvä olla tiedossa.

rilpiviriini+dolutegraviiri, RPV+DTG; Juluca

Katso DTG ja RPV. Otettava kunnon aterian yhteydessä. Indikaationa lääkevaihto potilailla, joilla virusmäärä on ollut <50 kop/ml yli 6 kk ajan edellisen lääkehoidon aikana; ei indikaatiota hoidon aloituslääkkeenä.

1.5. Viruksen soluun tunkeutumisen estäjät (entry-inhibiittorit)

maraviroki, MVC; Celsentri

Maraviroki on CCR5-antagonisti. Ennen hoitoa on varmistettava HI-viruksen tropismitutkimuksella (P-HIV1Tro KL 6197), että potilaan HIV-kanta on pelkästään CCR5-hakuista. Tropismitutkimukseen täytyy olla HIVN_h >100 kopiota/ml. Maravirokin voi ottaa ilman ruokaa tai ruuan kanssa. Metaboloituu CYP3A4:n välityksellä, mutta ei itse indusoi tai inhiboi CYP3A4:ää. MVC:n annos, 150 mg, 300 mg tai 600 mgx2, riippuu muista samanaikaisesti annosteltavista lääkkeistä (ks. tarkemmin Pharmaca Fennica). *Sivuvaikutukset*: vatsavaivat, ihottuma, maksa-arvojen nousu. Yleensä hyvin siedetty. Ei maapähkinä-/soija-allergisille.

fostemsaviiri, FTR: Rukobia

Voi ottaa ilman ruokaa tai ruuan kanssa. Estää viruksen gp120-proteiinivälitteistä kiinnittymistä isäntäsolun pintaan. Sillä ei ole ristiresistenssiä muiden hiv-lääkkeiden kanssa, joten se on tehokas multiresistenttejä viruksia vastaan. 3A4:n kautta metaboloitumisen takia kontraindisoituja lääkkeitä ovat voimakkaat 3A4:n induktorit kuten rifampisiini, karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenytoiini. Yhteiskäyttö 3A4:n estäjien kanssa (ml. ritonaviiri ja kobisistaatti) on kuitenkin sallittua. *Sivuvaikutukset*: päänsärky, GI-oireet, ihottuma.

ibalitsumabi, IBA; Trogarzo

Suonensisäisesti kahden viikon välein annosteltava IgG4-vasta-aine, joka estää viruksen kiinnittymisen isäntäsoluun. Ei ole ristiresistenssiä muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Valmistajan pyynnöstä myyntilupa EU:ssa peruttu v 2023.

lenakapaviiri, LEN; Sunlenca

Indikaationa moniresistentin hiv-infektion hoito. Se on ensimmäinen kapsidi-inhibiittori ja vaikuttaa viruksen lisääntymiseen kolmessa eri kohdassa. Se voidaan annostella joko tabletteina tai pistoksina ihon alle kuuden kuukauden välein. Ei ristiresistenssiä muiden lääkeryhmien kanssa, joten se on hyvin tehokas multiresistenttejä viruspopulaatioita vastaan. Se on CYP3A:n, P-gp:n ja UGT1A1:n substraatti ja keskivahva CYP 3A4:n estäjä. *Sivuvaikutukset*: pistospaikkareaktiot.

Kaikki yhdistelmävalmisteet

ATRIPLA (EFV, FTC, TDF)

BIKTARVY (BIC, FTC, TAF)

COMBIVIR (AZT, 3TC)

DELSTRIGO (DOR, 3TC, TDF)

DESCOVY (FTC, TAF)

DOVATO (DTG, 3TC)

EVIPLERA (RPV, FTC, TDF)

GENVOYA (EVG/cobi, TAF, FTC)

JULUCA (RPV, DTG)

KALETRA (LPV/rtv)

KIVEXA (ABC, 3TC)

ODEFSEY (RPV, FTC, TAF)

REZOLSTA (DRV/cobi)

STRIBILD (EVG/cobi, TDF, FTC)

SYMITUZA (DRV/cobi, FTC, TAF)

TRIUMEQ (DTG, ABC,3TC)

TRUVADA (FTC, TDF)

Käytöstä poistuneet lääkkeet ja lääkeyhdistelmät

AGENERASE (amprenaviiri, APV)

APTIVUS (tipranaviiri, TPV)

CRIXIVAN (indinaviiri, IDV)

FORTOVASE (sakinaviiri, SQV-SGC soft-gel-capsule)

FUZEON (enfuvirtidi, T-20)

HIVID (tsalsitabiini, ddC)

INVIRASE (sakinaviiri, SQV)

KALETRA (lopinaviiri (LPV)+ritonaviiri (rtv))

RESCRIPTOR (delavirdiini, DLV)

TELZIR (fosamprenaviiri, fAPV)

TRIZIVIR (AZT+3TC+ABC)

VIDEX (didanosiiini, ddl)

VIRACEPT (nelfinaviiri, NFV)

ZERIT (stavudiini, d4T)

2. HIV-lääkityksen indikaatiot ja aloitus

HIV-lääkitys aloitetaan HIV-infektion toteamisen jälkeen veren CD4-solujen tasosta riippumatta, kun potilas on siihen valmis ja ymmärtää hoitoon sitoutumisen merkityksen.

Ennen lääkeyhdistelmän aloittamista potilaalta on otettava plasman kvantitatiivinen HIVN_h -näyte ja HIV-lääkeresistenssinäyte sekä tutkittava veren CD4-solujen määrä. Lisäksi on selvítettävä mahdollinen B-hepatiitin kantajuus sekä käytössä oleva muu lääkehoito interaktioiden tarkistamiseksi. Kaikkien tulosten ei tarvitse olla valmiita ennen hoidon aloittamista (esim. resistenssitutkimus), mutta tuloksen puuttuminen on huomioitava lääkeseurannassa. Alkukokeissa tyypillisesti tutkitaan paljon muutakin, kuten HCVAb, syfilis, IGRA, HLA B5701, mutta näillä on harvoin merkitystä HIV-hoidon aloittamisen ajankohtaan.

Ainoa kliininen tilanne, jossa HIV-lääkityksen nopea aloittaminen on osoitettu haitalliseksi, on kryptokokkimeningiitti. On tärkeää, että kryptokokkimeningiitin hoito on ollut käytössä vähintään 3–4 viikkoa ennen HIV-lääkityksen aloittamista henkeä uhkaavan IRIS-reaktion takia. Aktiivisen kryptokokkitaudin poissulkemiseksi HUS:ssa tarkistetaan seerumin kryptokokki-antigeeni (S-CrNeAg) ennen HIV-lääkityksen aloittamista, jos diagnoosivaiheen CD4 on alle 0,100x10⁹. Myös muiden vakavien oheissairauksien yhteydessä (tuberkuloosi, CMV-retiniitti, MPOX jne) saattaa olla parempi odottaa 1–2 viikkoa ennen HIV-lääkityksen aloittamista.

2.1. Suositeltavat HIV-lääkkeiden yhdistelmät hoidoksi potilaille, jotka eivät ole aiemmin käyttäneet HIV-lääkkeitä

Toistaiseksi HIV-lääkitys toteutetaan lääkeyhdistelmällä, johon kuuluu:

- 2 nukleosidijohdosta (NRTI) + integraasintäjä (INSTI) tai muu käänteiskopioijaentsyymin estäjä (NNRTI) tai proteaasintäjä (PI) tai
- lamivudiini + dolutegraviiri (=ainoa hyväksytty kahden lääkkeen aloitushoito, ks alla)

HIV-aloituslääkkeiden valinnan suhteen suositellaan tarkistamaan ajankohtaiset suositukset esimerkiksi EACS:n ja Yhdysvaltain terveysviranomaisen nettisivuilta:

<https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>

<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines>

Suositteltavat NRTI-yhdistelmät:

- **Tenofoviiri[^] + emtrisitabiini/lamivudiini**
- **Abakaviiri^{^^} + lamivudiini**

[^]) Tenofoviirialafenamidi (TAF) on lääketurvallisuuden kannalta suositeltavampi vaihtoehto kuin tenofoviiridisoproksiili (TDF) potilaille, joilla on munuais- tai luustosairauksia tai potilaan lääkityksessä on mukana ritonaviiri tai kobisistaatti, jotka lisäävät TDF:n haittavaikutusten riskiä. Rinnakkaisvalmisteiden tultua markkinoille TDF:n hinta on merkittävästi TAF:a halvempi ja TDF näyttää olevan hyödyllisempi lipidien ja painonnousun kannalta. Hepatiitti B:n kantajille kuuluu aloittaa yhdistelmä, jossa mukana TDF tai TAF.

^{^^}) Abakaviiria saa käyttää vain HLA-B*5701 –negatiivisille potilaille. Seurantatutkimusten perusteella abakaviirin käyttöön liittyy lievästi kohonnut riski saada sydäninfarkti.

Suositteltavat kolmannet lääkkeet:**Integraasineistäjät:**

- **Biktegraviiri[^]**
- **Dolutegraviiri**
- **Elvitegraviiri^{^^}, ^{^^^}**
- **Raltegraviiri^{^^^}**

[^]) Saatavana vain yhdistelmätablettina, joka sisältää nukleosidijohdokset

^{^^}) Saatavana vain yhdistelmätablettina, joka sisältää tehostelääkkeen ja nukleosidijohdokset

^{^^^}) Ennen elvitegraviirin tai raltegraviirin aloittamista tulee primaariresistenssitutkimuksen olla valmis

Proteaasineistäjät:

- **Darunaviiri** tehostettuna ritonaviirilla tai kobisistaatilla
- **Atatsanaviiri[^]** tehostettuna ritonaviirilla tai kobisistaatilla

[^]) Vain raskautta suunnitteleville tai raskaana oleville naisille ja tuolloin ritonaviirilla tehostettuna. Heilläkin darunaviiri on ensisijainen proteaasineistäjä.

Muu käänteiskopioijaentsyymineistäjä:

- **Doraviriini[^]**

^) Ennen NNRTI-lääkityksen aloittamista tulee primaariresistenssitutkimuksen olla valmis.

Muut lääkeyhdistelmät:

- **Lamivudiini + dolutegraviiri:** ainoa hyväksytty kahden lääkkeen aloitushoito. Aloita vain, jos P-HIVN_h <500 000 kopiota /ml ja primaariresistenssitutkimus on valmis.

2.2. HIV-lääkityksen seuranta

HIV-lääkityksen tehon tärkein mittari on plasman virusmäärä, jota mitataan nukleinihappotestillä. Tavoitteena on saada virusmäärä mittauskynnyksen alapuolelle (alle 20–50 viruskopiota /ml). Tavoitteen saavuttaminen ja ylläpitäminen estää lääkkeille resistenttien HIV-kantojen syntyminen ja takaa siten pitkäaikaisen vasteen lääkehoidolle.

HIV-lääkitystä aloitettaessa plasman virusmäärä on tarkistettava viimeistään 1 kuukauden kuluttua. Ensimmäisen hoitovuoden aikana on suositeltavaa tarkistaa plasman virusmäärä 3–4 kuukauden välein. Jos hoitovaste on hyvä, ensimmäisen hoitovuoden jälkeen voidaan siirtyä seuraamaan plasman virusmäärää noin 6 kuukauden välein.

HIV-lääkitystä vaihdettaessa on aina arvioitava, tarvitaanko vaihdon jälkeen tavallista tiheämpää virusmäärän seurantaa.

Veren CD4 -lymfosyyttien määrä tutkitaan aina ennen HIV-lääkityksen aloittamista. Myöhään diagnosoiduilta potilailta veren CD4 -lymfosyyttejä on tutkittava toistuvasti opportunistitautien profylaksin tarpeen arvioimiseksi, kunnes arvo on pysyvästi >0,200 x10⁹ /litra. Rutiininomaisesta veren CD4 -lymfosyyttien vuosittaisesta tutkimisesta voidaan luopua, kun ne ovat olleet parin vuoden ajan >0,350 x10⁹ /litra ja hoidon virologinen vaste säilyy.

HIV-lääkkeiden siedättävyys on viime vuosina parantunut. Ennen niiden aloittamista kaikilta potilailta on tutkittava verestä ainakin transaminaasit, kreatiniini ja täydellinen verenkuva. Hoitoa aloitettaessa tai sitä vaihdettaessa turvakokeita tutkitaan usein esim 2-4 vkon, 2-3 kk ja 5-6 kk kuluttua lääkitysmuutoksista ja tarvittaessa tiheämmin (ks. HIV-lääkkeiden haittavaikutuksista). Hyvin siedetyn hoidon turvakokeet otetaan n 6 (-8) kk välein.

2.3. Adherenssi

Nykyisten yhdistelmä-lääkitysten hoitovasteen ratkaisee potilaan adherenssi eli sitoutuminen lääkehoidon säännöllisyyteen. Sitoutumista helpottaa, jos potilas oikeasti ymmärtää sekä säännöllisen että epäsäännöllisen lääkkeiden ottamisen seuraukset. Adherenssia on syytä arvioida jokaisen vastaanoton yhteydessä.

Potilaalle pyritään valitsemaan virologisesti toimivista vaihtoehtoista hänen arkielämänsä vähiten häiritsevä lääkitys. Tässä huomioitavia asioita ovat esim. annostelukertojen määrä/vrk, tablettien määrä/vrk, tablettien koko, lääkityksen aiheuttamat ruokailurajoitukset, potilaan työajat ja mahdollisuudet ottaa lääkkeet työpaikalla. Erittäin tärkeää on varmistaa muiden samanaikaisten lääkkeiden sopivuus HIV-lääkkeiden kanssa ja huomioida potilaan huolet mahdollisista sivuvaikutuksista.

Lääkitystä aloitettaessa on hyvä tarkistaa, että potilas osaa toimia oikein mahdollisissa ongelmatilanteissa, esim. jos hän oksentaa lääkkeensä tai on ottanut vahingossa lomamatkalleen vajaan määrän lääkkeitä. On tärkeää, että potilas valitsee itselleen sellaisen lääkkeiden ottoajankohdan, jota on helppo toteuttaa sekä työ- että lomapäivinä. Lääkedosetin käyttö on erittäin suositeltavaa hoidon toteutumisen varmistamiseksi. Ohjelmoitu matkapuhelinhälytys on hyvä ja huomaamaton muistutustapa lääkkeiden ottamisesta. Hyvä tapa on kantaa yhden varalääkkeen aina mukana, jolloin potilaan ei tarvitse lääkeshoidon takia palata kotiinsa yllättävien tilanteiden sattuessa. Varalääkkeitä voi jättää myös esim. työpaikalle lukittavaan kaappiin.

Seurantavastaanoitoilla on syytä kysyä unohtuneiden (ja siirtyneiden) lääkkeiden määrää esim. edeltävän kuukauden aikana ja pyrkiä yhdessä miettimään ratkaisuja, miten vastaavat tilanteet olisivat tulevaisuudessa vältettävissä.

Erityisen hankalia ovat tilanteet, joissa lääkehoito ei toteudu lainkaan tai toteutuu epäsäännöllisesti, koska potilas ei jostain syystä halua ottaa lääkkeitään. Tuolloin pelkän muistamisen tukeminen ei auta, vaan kannattaa selvittää potilaan käsitys HIV-taudista ylipäätään, taudin kulusta ilman lääkehoitoa ja lääkehoidon kanssa. Lisäksi on tärkeää kuulla potilaalta hänen omat käsityksensä hoidon mahdollisista haitoista. Näille potilaille kannattaa määrätä lääkkeitä vain muutaman viikon määrä kerrallaan ja seurata tarkkaan hoitovastetta.

Joskus potilaiden adherenssi voi olla myös liiallista. Potilaiden on hyvä tietää, että yksittäinen lääkeunohdus ei tuhoa lääkeshastetta ja esim. lomamatkoilla voi hyvin siirtää lääkkeiden ottoajan lomakohteen mukaisesti helpoimpaan mahdolliseen kelloaikaan eikä lomalla tarvitse herätä ottamaan lääkkeitä Suomen aikataulun mukaisesti.

3. HIV-lääkkeiden haittavaikutuksista

HIV-lääkkeiden metabolisista sivuvaikutuksista

Metabolisten sivuvaikutusten hoidosta ja ehkäisystä on olemassa eurooppalainen hoitosuositus, katso www.eacsociety.org

3.1. Hyperlipidemia ja kardiovaskulaariset riskitekijät

HIV-infektioon ja sen lääkitykseen liittyy lisääntynyt koronaaritautitapahtumien riski. Perinteiset riskitekijät ovat kuitenkin tärkeimmässä roolissa, joten niistä (tupakointi, ylipaino, lipidit, verenpaine, diabetes, suku, dieetti, vähäinen liikunta) on syytä keskustella potilaiden kanssa. Lisäksi on tärkeää muistaa, että hoitamattoman HIV-infektion aiheuttama vaara on suurempi kuin lääkitykseen liittyvä vaara.

Monilla potilailla tupakointi on tärkein yksittäinen kardiovaskulaarinen riskitekijä. Tupakoinnin lopettamisen tukilääkkeistä varenikliinilla ei ole interaktioita HIV-lääkkeiden kanssa.

Yksittäisten HIV-lääkkeiden osuutta sydäntapahtumariskiin on vaikeaa arvioida. Suurentunut riski on liitetty abakaviirin ja vähäisemmässä määrin lopinaviirin ja darunaviirin käyttöön. Näyttö lisääntyneestä riskistä ei kuitenkaan ole yksiselitteistä. Mikäli potilaan taustariski sydäntapahtumille on merkittävä, kannattaa harkita näiden vaihtamista toisiin lääkkeisiin.

Monet HIV-lääkkeet, erityisesti proteaasinestäjät aiheuttavat hyperlipidemiaa. Useimmiten triglyseridien nousu on voimakkaampaa kuin kolesterolin nousu. NNRTI-lääkkeistä EFV näyttää nostavan LDL-kolesterolia enemmän kuin muut saman ryhmän lääkkeet, INI:t tai maraviroki. NNRTI-lääkkeet, erityisesti nevirapiini, näyttävät nostavan myös hyödyllisen HDL-kolesterolin pitoisuutta. Tenofoviiridisoproksiili (TDF) laskee jonkin verran lipidejä.

Dyslipidemian yhteydessä kannattaa ensin harkita HIV-lääkityksen muokkaamista mahdollisimman lipidiystävälliseksi. Jos tämä ei riitä, harkitaan kokonaisriskin perusteella lipidilääkkeen tarve. Reprieve-tutkimuksessa merkittävän kardiovaskulaaritapahtuman riski oli 35 % matalampi pitavastatiiniryhmässä plaseboon verrattuna henkilöillä, joilla oli vain matala tai kohtalainen kardiovaskulaaritaudin riski. Tämä riskinvähenemä oli suurempi kuin taustaväestölle tehdyissä tutkimuksissa.

Osalla statiineista on merkittäviä yhteisvaikutuksia HIV-lääkkeiden kanssa. Suurin osa statiineista metaboloituu CYP3A4-entsyymien kautta, joka on huomioitava, jos HIV-hoidossa käytetään tämän entsyymien inhibiittoreita (proteaasinestäjät) tai induktoreita (osa NNRTI-lääkkeistä). Tarkista HIV-lääkityksen ja statiinien yhteisvaikutukset esim. Liverpoolin sivulta <https://www.hiv-druginteractions.org/>. Etsetimibiä voidaan käyttää kaikkien HIV-lääkkeiden kanssa.

Joillekin potilaille kehittyä lähinnä proteaasineestäjäälääkitykseen liittyen niin voimakas hypertriglyseridemia (>10 mmol/l), että se aiheuttaa pankreatiitin vaaran. Fenofibraatilla, betsafibraatilla ja gemfibrotsiililla ei ole merkittäviä yhteisvaikutuksia HIV-lääkkeiden kanssa. Myös kalaöljyä voi kokeilla hypertriglyseridemian hoidossa.

3.2. HIV-lääkkeisiin liitetty painonnousu

HIV-potilaiden ylipaino on kasvava ongelma. On tärkeää punnita potilas vastaanotoilla säännöllisesti, jotta mahdollinen painonnousu voidaan todentaa ja siihen voidaan puuttua. Suurin osa ylipainosta selittyy elintavoilla kuten taustaväestölläkin.

Osaan HIV-lääkkeistä on epäilty liittyvän poikkeavaa painonnousua. Tätä on kuvattu erityisesti ensimmäisen 1–2 vuoden aikana integraasin estäjien (INI) (varsinkin biktegraviiri ja dolutegraviiri) aloituksen jälkeen sekä tenofoviirialafenamidilla (TAF). Näiden lääkeluokkien yhdistelmä näyttää korostavan painonnousun riskiä. Lisäksi riskiä näyttää lisäävän naissukupuoli ja musta rotu. On kuitenkin mahdollista, että vertailevissa tutkimuksissa TAF:iin ja INI-lääkkeisiin liitetty painon nousu selittyykin vertailuryhmässä käytettyjen tenofoviiri disoproksiiliin (TDF) ja efavirentsiin painonlaskua aiheuttavilla ominaisuuksilla.

Ylipainoon liittyy hiv-potilailla vähintään yhtä suuri metabolisten ongelmien riski kuin taustaväestöllä ja siksi ylipainoon kuuluu puuttua. GLP-analogeja voi käyttää hiv-lääkkeiden kanssa. GLP-analogit saattavat vähentää mahalaukun haponeritystä, joten yhteiskäytössä atatsanaviirin ja rilpiviriinin kanssa suositellaan virusmäärän tarkempaa seurantaa. HIV-potilaita voidaan hoitaa myös lihavuusleikkauksella. Tuolloin on hyvä tarkistaa hiv-lääkkeiden imeytymisasiat esim Liverpoolin yliopiston interaktiosivustolta <https://www.hiv-druginteractions.org/> kohdasta "Prescribing resources" -> "Prescribing and dosing guidance" -> "ARV absorption and gastric surgery".

3.3. Insuliiniresistenssi ja diabetes

HIV-lääkkeistä ainakin proteaasineestäjien, d4T:n ja AZT:n on kuvattu aiheuttavan insuliiniresistenssiä. Isossa kohorttitutkimuksessa myös integraasineestäjät näyttivät lisäävän diabetesriskiä ilmeisesti painonnousun kautta, mutta tapausmäärät olivat pieniä. HIV-potilaiden ikääntyessä diabetes tulee lisääntymään erityisesti HIV:stä riippumattomista syistä. HIV-potilailla HbA1c voi näyttää sokeriarvoihin nähden liian matalia arvoja mahdollisesti mm. hemolyyseistä ja punasolujen lyhentyneestä eliniästä johtuen.

HIV-potilaiden diabetesta hoidetaan kuten HIV-negatiivisillakin. Dolutegraviiri nostaa metformiinin pitoisuuksia n 70 % ja biktegraviiri n 30 %, joten metformiiniannosta voi joutua laskemaan näiden yhteiskäytössä. Valtaosa uudemmissa diabeteslääkkeistä sopii käytettäväksi yhdessä hiv-lääkkeiden kanssa, mutta yhteisvaikutukset syytä tarkistaa esim. <https://www.hiv-druginteractions.org/>. Yksityiskohtana on hyvä huomioida, että SGLT2 estäjät (ns gliflotsiinit) vaikutusmekanisminsa perusteella aiheuttavat jatkuvan glukosurian. Tämä hankaloittaa TDF:ään liittyvän munuaishaittavaikutuksen seurantaa, sillä vakavan TDF-munuaishaitan tyypillisenä ilmentymänä on pidetty glukosuriaa normaalin verensokerin aikana.

3.4. Verenpainetauti

HIV-lääkkeiden rooli hypertension suhteen on epävarmaa, mutta joissakin kohorttitutkimuksissa verenpainetaudin riski on ollut suurentunut TAF:n ja INSTI-lääkkeiden käyttäjillä. Hypertension aloituslääkkeeksi on usein valittu ACE-estäjä tai AT-reseptorin salpaaja, joilla ei ole merkittäviä yhteisvaikutuksia HIV-lääkkeiden kanssa. Valsartaanin pitoisuus voi nousta proteaasinestäjien tai fostemsaviirin kanssa käytettynä, joten se suositellaan aloittamaan pienellä annoksella. Myös kalsiumsalpaajat ovat käyttökelpoisia, joskin niiden yhteydessä on syytä tarkistaa lääkekohtaisesti yhteisvaikutusten mahdollisuus. Vasta-aiheisia monien ritonaviiria tai kobisistaattia sisältävien yhdistelmähoitojen kanssa ovat mm eplerenoni ja lerkanidipiini. Kalsiumsalpaajia on usein suositeltu ensisijaislääkkeiksi tummaihoisilla, joilla ACE-estäjien teho on alentunut. Tätä tehonalenemaa voi kumota lisäämällä ACE-estäjään tai ATII-salpaajaan pienen diureettisän.

3.5. Lipodystrofia

Vanhempien HIV-lääkkeiden aiheuttamassa lipodystrofiassa on kaksi komponenttia. Lipoatrofiassa ihonalainen rasvakudos vähenee, jonka seurauksena esim. raajojen laskimot tulevat aikaisempaa selvemmin esiin ja kasvoiltaan potilas voi näyttää hyvin sairaalta. Lipoatrofian tärkein riskitekijä on tymidiini-NRTI:n (d4T, AZT) käyttö. Lipohypertrofialla puolestaan tarkoitetaan intra-abdominaalisen rasvan lisääntymistä, lisäksi potilaalle voi kehittyä niskakyyhmy tai rinnat saattavat kasvaa. Lipohypertrofia on liitetty ensisijaisesti proteaasinestäjiin, mutta näyttö tästä ei ole yksiselitteinen. Lipodystrofiaa aiheuttavien lääkkeiden käytön vähenemisen myötä tämä ongelma on väistynyt. Yksittäisillä potilailla joudutaan edelleen käyttämään täyteaineita (lähinnä hyaluronihappoa) vanhojen lääkkeiden aiheuttaman kasvojen vaikean lipoatrofian hoitoon.

3.6. Luustomuutokset

HIV-lääkkeiden käyttäjillä on todettu luustomassan vähenemistä. On epäselvää, missä määrin muutokset liittyvät HIV-infektioon ja missä määrin HIV-lääkkeisiin. Luun tiheyden vähentymistä on kuvattu tenofoviiridisoproksiili (TDF)-hoidon alkuvaiheessa, erityisesti yhteiskäytössä ritonaviirin tai kobisistaatin kanssa. Tenofoviirialafenamidilla (TAF) muutokset ovat vähäisempiä kuin TDF:llä. TDF:ää ei kuulu käyttää potilailla, joilla on todettu luun tiheyden heikentymistä. HIV-infektiota sairastavilla on lisääntynyt riski aseptisen lonkkanekroosin kehittymiseen. Kaikille potilaille, mutta erityisesti maahanmuuttajille on hyvä suositella D-vitamiinin käyttöä vähintään talvikauden aikana ja tarvittaessa mitata D-vitamiinitaso.

3.7. Munuaisongelmat

Kts. HIV-potilaan hoitoon liittyviä erityiskysymyksiä / Munuaisongelmat, kappale 9.2.

3.8. Maksaongelmat

Hoidon alussa ja harvakseltaan myöhemminkin seurataan transaminaasiarvoja. Monien lääkkeiden aloitukseen voi liittyä transaminaasien ohimenevää nousua. Atatsanaviiri aiheuttaa hyperbilirubinemiaa, josta on osalle potilaista kosmeettista haittaa.

Maksa-arvojen nousua selviteltäessä on kroonisten virushepatiittien, alkoholin, maksatoksisien lääkkeiden jne lisäksi muistettava ylipainoon, HIV-lääkkeisiin (ja/tai lipodystrofiaan) mahdollisesti liittyvä rasvamaksan riski. Potilailla on kuvattu myös todennäköisesti lääkitykseen liittyvänä komplikaationa nodulaarista regeneratiivista hyperplasiaa, joka voi olla portahypertension taustalla. Riski näyttää olevan suurin potilailla, jotka ovat jossain vaiheessa käyttäneet didanosinia ja se voi ilmentyä myös vuosia sen lopettamisen jälkeen.

3.9. Laktaattiasidoosi

Laktaattiasidoosi on nykyään erittäin harvinainen HIV-lääkityksen komplikaatio. Se liittyy vanhojen nukleosidijohdosten käyttöön. Oireet kehittyivät vähitellen ja olivat usein epämääräisiä, esimerkiksi väsymystä, pahoinvointia ja oksentelua.

3.10. Gastrointestinaaliset sivuvaikutukset

HIV-lääkitystä aloitettaessa potilailla on melko usein lievää pahoinvointia, joka liittyy useammin proteaasienestäjien, harvemmin NRTI-lääkkeiden käyttöön. Proteaasienestäjät aiheuttavat muita lääkeryhmiä useammin ripulia. Jos ripuli pitkittyy eikä lääkevaihto ole mahdollinen, oireenmukaisena hoitona voi käyttää loperamidia.

3.11. Unihäiriöt ja depressio

Efavirensin käyttöön voi liittyä unihäiriöitä ja vilkkaita unia. Unihäiriöitä on liitetty harvinaisempana myös dolutegraviirin, raltegraviirin ja elvitegraviirin sekä rilpiviriinin käyttöön. Depressio on HIV-positiivisilla taustaväestöä yleisempää, mutta voi liittyä myös efavirensi-lääkitykseen.

3.12. Iho-oireet

HIV-lääkitykseen liittyvät iho-oireet ilmenevät hoidon alussa. Mikä tahansa lääke voi aiheuttaa ihottumaa. Suuri osa hoidon aikaisista ihottumista ei kuitenkaan johdu HIV-lääkkeistä. Jos HIV-lääkitys on aloitettu matalalla CD4-tasolla, ihottumaa voi olla vaikea erottaa immunorekonstituutioon (IRIS) liittyvästä reaktiosta. Emtrisitabiini voi aiheuttaa ihon hyperpigmentaatiota tummaihoisilla.

Abakaviirin ja nevirapiinin käyttöön liittyvä harvinainen systeeminen hypersensitiviteetti-syndrooma voi oireilla myös ihottumana (kts. kohta Lääkeryhmät, Ziagen ja Viramune).

4. HIV-lääkeresistenssi

Resistenssimäärittäminen mittaa joko genotyypistä tai fenotyypistä resistenssiä. Suomessa tehdään HIV:lle vain genotyypitykseen perustuvaa resistenssimäärittystä.

Genotyypisessä resistenssitutkimuksessa tutkitaan viruksen käänteiskopioija-, proteaasi- tai integraasientsyymien geneeissä tapahtuneita nukleotidimuutoksia, jotka saattavat johtaa aminohappomuutokseen. Tietyt aminohappomuutokset ovat kokemukseräisesti tai *in vitro* tutkimuksissa yhdistetty lisääntyneeseen fenotyypiseen resistenssiin. Muutos kuvataan ilmoittamalla aminohappo, jossa muutos on tapahtunut sekä mistä mihin aminohappo on vaihtunut. Esim. tyypillisessä lamivudiinin ja emtricitabiinin aiheuttamassa resistenssimuutoksessa aminohappo numero 184 on vaihtunut metioniinista valiiniksi – merkitään M184V.

Suomessa THL:n HIV-laboratorio tekee genotyypistä resistenssimäärittystä, jossa tutkitaan NRTI-, NNRTI-, PI- ja INI-lääkkeiden resistenssi. Näytteistä, joista on aiemmin tutkittu vain NRTI-, NNRTI- ja PI-lääkkeiden resistenssi, voidaan tarvittaessa erikseen tehdä INI-resistenssi. Resistenssivastauksessa kerrotaan myös viruksen alatyypin, jolla on merkitystä pistettäviä lääkkeitä pohdittaessa (kabotegraviiri + rilpiviriini).

Genotyypinen resistenssi pystytään määrittämään NRTI-, NNRTI-, PI- ja INI-lääkkeille, kun virusmäärä on n. 300 kopiota /ml. Eriyistapauksissa THL:n laboratorion kanssa voi neuvotella tutkimuksen tekemisestä myös hieman matalammilla virusmäärillä, mutta näiden tulosten tulkinnassa kuuluu kuitenkin olla varovainen. Kullakin yksittäisellä potilaalla on resistenssiltaan erilaisia ”virusparvia”. Määrittäminen nykyisin löytämään resistenssin viruspopulaatiosta, joka edustaa vähintään 10–20 % kokonaisvirusmäärästä. Tätä pienemmät populaatiot eivät välttämättä näy. Jotta määrittäminen olisi edustava, se on otettava tehonsa menettäneiksi epäiltyjen lääkkeiden ollessa vielä käytössä potilaalla. Aiemmin käytössä olleiden lääkkeiden aiheuttamat mutaatiot eivät välttämättä näy testinäytteessä, jos selektiopaine ei suosi niitä näytteenottohetkellä, vaikka ne olisivat olemassa. Lääketauon aikana valtapopulaatioksi hankkiutuu lääkkeitä herkkä ”villi”-tyyppi nopeamman replikoitumiskykyä ansiosta.

THL säilyttää sinne menneitä näytteitä, joten myös vanhasta näytteestä (esim. kantakokoelmanäyte) voi pyytää tekemään resistenssinäytteen, vaikka sellaista ei aikoinaan olisi tehty.

Resistenssimutaatioiden tulkinta muuttuu tiedon kertyessä ja toisaalta uusiin lääkkeisiin saattaa liittyä mutaatioita, joilla ei aiemmin ole ollut merkitystä. Siksi kannattaa pyytää THL:stä uudelleentulkinta vanhasta resistenssinäytteestä, etenkin jos siinä aiemmin on todettu resistenssimutaatioita.

HUSLAB säilyttää virusmääränäytteitä 3–5 vuotta. Jos virusmäärä on kertaalleen koholla (>300 kopiota/ml), mutta resistenssinäytettä otettaessa se on jo ehtinyt laskea ja kuitenkin epäillään mahdollista resistenssiä, voidaan pyytää resistenssinäytettä myös tällaisesta vanhemmasta, säilytetystä näytteestä. Tästä on sovittava erikseen HUSLABin kanssa. Tulosten tulkinnassa kuuluu olla varovainen, sillä näytettä ei säilytetä samalla tavalla kuin THL:ssä.

Resistenssi voi kehittyä jopa yhden mutaation vaikutuksesta (esim. 3TC, FTC, EFV, NVP, RPV, RAL, EVG) tai kasvaa portaittain sitä laajemmaksi, mitä kauemmin peittävä hoitoa jatketaan. Tämän takia virologisesti peittävä hoito kannattaa vaihtaa mahdollisimman nopeasti täysiin tehoavaan hoitoon.

4.1. NRTI-mutaatioista

- Tymidiini johdoksiin (AZT ja d4T) assosioituvien mutaatioiden (= TAMit) määrä korreloi resistenssin vahvuuteen.
- M184V/I aiheuttaa täydellisen resistenssin 3TC:lle ja FTC:lle sekä osittaisen resistenssin abakaviirille. Tämä mutaatio kuitenkin hidastaa mutatoituneen viruksen lisääntymisnopeutta ja saattaa jopa herkistää viruksen TDF:n/TAF:n ja AZT:n vaikutukselle.
- TDF:n/TAF:n tyypimutaatio on K65R.
- Multi-resistenssiä aiheuttavat 69-insertiot [69SXX (= 2 aminohapon lisäys), mikäli viruksella on myös aikaisempia AZT-mutaatioita] tai 151-mutaatio.

4.2. NNRTI-mutaatioista

- Resistenssi EFV:lle ja NVP:lle kehittyy yleensä jo yhdestä avainmutaatiosta (matala resistenssikynnys). Resistenssikynnys RPV:lle, ETV:lle ja DOR:lle on hieman korkeampi.

4.3. PI-mutaatioista

- Proteaasimestäjä menetävät harvoin tehonsa yhden mutaation vaikutuksesta (korkea resistenssikynnys).
- Primaarimutaatiot ovat osittain lääkeainekohtaisia, mutta sekundaarimutaatiot usein yhteisiä.
- Darunaviiri voi olla täysin herkkä, vaikka potilaalla olisikin useita vanhoihin proteaasimestäjiin liittyviä resistenssimutaatioita.

4.4. INI-mutaatioista

- RAL:n ja EVG:n resistenssikynnys on suhteellisen matala, lääkkeiden teho menetetään yleensä 1–2 avainmutaation vaikutuksesta. DTG:n ja BIC:n resistenssikynnys on korkeampi kuin muilla integraasin estäjillä. DTG ja BIC toimivat osaan RAL:lle ja EVG:lle resistenteistä viruksista.

4.5. Milloin resistenssiä kannattaa määrittää

1. Resistenssimääritys kannattaa tehdä aina lääkityksen virologisen tehon peittäessä mieluiten peittävän lääkehoidon aikana. Resistenssimutaatiot voivat hävitä plasmassa olevista viruksista jo 1–2 viikossa lääkityksen lopettamisen jälkeen.
2. Primaariresistenssi. Suosittelemme HIV-lääkeresistenssin tutkimista kaikista uusista HIV-potilaista.

Huom! Kun potilaalle valitaan uutta lääkitystä, resistenssivastauksen lisäksi kuuluu huomioida hänen koko lääkehistoriansa. Mahdollisista lääketauoista on erityisen tärkeää tietää, lopettiko potilas kaikki

lääkkeet kerralla vai käyttikö jonkun aikaa yhden tai kahden lääkeaineen yhdistelmiä. Aikaisemmista resistenssimäärityksistä kannattaa pyytää THL:n uusi tulkinta (THL tekee tämän ilmaiseksi pyydetessä), koska mutaatioiden tulkinta-algoritmit tarkentuvat vuosittain. Resistenssitutkimus on voitu tehdä myös muualla Suomessa potilaan aiemmassa hoitopaikassa. On tärkeää huomioida myös potilaan ulkomailla mahdollisesti saamat hoidot, niiden vasteet ja tehdyt resistenssitutkimukset. Aiemmin tehottomiksi muuttuneisiin lääkkeisiin ei yleensä kannata palata, sillä niille resistentit kannat arkistoituvat pitkäikäisiin CD4-soluihin ja ilmaantuvat takaisin lääkkeen uudelleen alkaessa.

5. HIV-lääkehoidon vaihtaminen

HIV-lääkitys vaihdetaan nykyään useammin hoidon interaktioiden, yksinkertaistamisen, sivuvaikutusten tai hinnan (rinnakkaisvalmisteet) kuin hoidon virologisen pettämisen takia. Näissä tapauksissa voidaan palata entiseen lääkitykseen, jos uudesta hoidosta ilmaantuisi ongelmia. Jos lääkitys vaihdetaan hoidon virologisen pettämisen ja resistenssin takia, entiseen lääkitykseen ei voida palata.

Potilaan aiempi lääkehistoria pitää käydä läpi mahdollisten pettäneiden lääkehoitojen varalta. Aiemmista resistenssinäytteistä kannattaa THL:stä pyytää uusi tulkinta.

Huomioi potilaan mahdollinen HBV lääkevaihdon yhteydessä. HBV:n kantajalla tulee olla käytössään aina tenofoviiri (TDF/TAF).

Ellei vaihdon syynä ole hoidon pettäminen tai vaikea akuutti sivuvaikutus, potilas voi hyvin syödä kotona olevat lääkkeet loppuun ja vaihtaa vasta sitten.

Lääkevaihdon jälkeen kuuluu potilasta seurata tiheemmin sekä mahdollisten haittavaikutusten että hoidon virologisen tehon kannalta.

5.1. Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Potilaan HIV-lääkityksen yhteensopivuus on parasta tarkistaa säännöllisesti päivitettyiltä www-sivuilta esim. <https://www.hiv-druginteractions.org/> ja <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>.

Lääkkeistä kysyttäessä on tärkeää varmistaa myös reseptivapaiden lääkkeiden, rohdostuotteiden, divalenttien kationien sekä mahdollisten internetistä tilattujen lääkkeiden käyttö. Näiltä sivustoilta löytyy tietoja myös erilaisten päihteiden ml. chemsex-aineiden yhteisvaikutuksista HIV-lääkkeiden kanssa. On muistettava, että merkittävien yhteisvaikutusten riski on olemassa paitsi suun kautta otettavien lääkkeiden niin myös esim. inhaloitavien lääkkeiden, laajalle ihoalueelle levitettyjen voiteiden, peräruiskeiden ja injektoiden kanssa. Myös pitkävaikutteisilla pistettävillä HIV-lääkkeillä on interaktioita muiden lääkeaineiden kanssa.

Yhteisvaikutukset tulee tarkistaa aina potilaalle määrättävien uusien lääkkeiden osalta. HIV-lääkkeitä vaihdettaessa on huomioitava paitsi uuden lääkkeen tuomat myös poistettavan lääkkeen vaikutukset potilaan muuhun lääkehoitoon, esim. efavirentsin vaihtaminen integraasinestäjään tulee merkittävästi nostamaan korvaushoitopotilaan metadonipitoisuutta, kun EFV:n aiheuttama entsyymi-induktio häviää.

Nykyisen HIV-lääkevalikoiman aikana on käytännössä aina mahdollista muokata HIV-lääkitys sellaiseksi, että potilas voi saada muihin sairauksiinsa tehokkainta mahdollista hoitoa. Tämä voi olla tärkeää esim. vaikeahoitoisen astman hoidossa, ja se on kriittistä mm. maligniteettien tai elinsiirtojen hoitojen yhteydessä.

Liverpoolin yliopiston sivuilta löytyy omat yhteisvaikutussivustot myös hepatiitti C:n (<https://www.hep-druginteractions.org/>) sekä Covid-19 viruksen (<https://www.covid19-druginteractions.org/>) lääkkeisiin.

5.2. Hoidon yksinkertaistaminen

Jokaisella vastaanotolla on hyvä miettiä, onko potilaan lääkitys paras mahdollinen sekä teholtaan että toteutettavuudeltaan. Yksinkertaistaminen voi tarkoittaa tablettimäärän tai ottokertojen vähentämistä tai ruokailurajoitteiden helpottamista. Diagnoosivaiheessa voidaan joutua aloittamaan lääkitys ennen primaariresistenssinäytteen vastausta monimutkaisemmalla yhdistelmällä. Vastauksen valmistuttua tulee arvioida muutoksen tarve ja mahdollisuudet.

5.3. Hoidon vaihtaminen sivuvaikutusten takia

Lääkehoitoa voidaan joutua vaihtamaan joko potilaan subjektiivisten sivuvaikutusten, laboratoriopoikkeavuuksien tai mahdollisten pitkäaikaishaittariskien takia. Yksittäisiin lääkkeisiin ja lääkeluokkiin liittyviä tavallisimpia ja merkittäviä haittavaikutuksia on kuvattu mm EACS:n hoitosuosituksessa (Adverse effects of ARVs and Drug Classes) <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>.

Sivuvaikutuksista kannattaa aktiivisesti kysyä potilailta ja tarjota mahdollisuutta lääkevaihtoon, mikäli se on mahdollista.

On järkevämpää vaihtaa HIV-lääkitystä kuin hoitaa sivuvaikutusta muulla lääkkeellä (esim. ripuli tai hyperlipidemia).

HBV:n kantajan transaminaasit nousevat usein reilustikin HIV/HBV-lääkityksen (tenofoviiri, lamivudiini, emtrisitabiini) aloittamisen jälkeen. Tämä ei ole lääkityksen lopettamisen aihe.

Tavallisimpia pitkäaikaishaittoja ovat osaan HIV-lääkkeistä liitetty kardiovaskulaarisairastuvuusriskin kohoaminen (abakaviiri, lopinaviiri, darunaviiri) ja mahdolliset munuais- tai luusto-ongelmat (tenofoviiridisoproksiili, TDF). Osa HIV-lääkkeistä saattaa altistaa painon nousulle.

5.4. Lääkevaihto virologisesti pettävän hoidon takia

Nykyiset herkät viruksen mittausten menetelmät ovat hämmentäneet hoidon virologisen onnistumisen / epäonnistumisen kriteereitä. Näillä testeillä voidaan osoittaa pieniä virusmääriä, jotka aikaisemmin jäivät toteamatta.

Matalienkin mitattavien virusmäärien yhteydessä on syytä tarkistaa seuraavat asiat: Onko lääkkeitä unohtunut? Ovatko ne olleet tauolla? Ovatko potilaan ottamat lääkeannokset varmasti oikeat? Onko

lääkkeet otettu oikein suhteessa ruokailuun? Onko ruoan määrä ollut riittävä? Onko potilaalla käytössä haitallisesti interaktioivia lääkkeitä (mm kalkki- tai rautavalmisteita tai esim. PPI-lääkkeitä)? Onko potilas voinut saada sekundaaritartunnan resistentillä viruksella? Onko potilaalla uusi ihmissuhde, työ tai jokin muu jokapäiväiseen elämään ja lääkkeiden ottoon vaikuttava asia?

Matalilla virusmäärillä (<50–100 kopiota/ml) on harvoin kliinistä merkitystä.

Joskus virusmäärä käy selvästi mitattavalla tasolla (<200–500 kopiota/ml) vain yhden kerran ja painuu sen jälkeen uudelleen mittaamattomiin ilman lääkemuutoksia. Näitä viruspilkahduksia kutsutaan nimellä ”blip”. Yksittäisillä blipeillä ei näyttäisi olevan kliinistä merkitystä. Virusmäärän korjaantuminen tulee kuitenkin varmistaa kontrollinäytteellä viremiasta riippuen noin viikon – parin kuukauden kuluttua.

Tilanteet, joissa virusmäärä jää pysyvästi tasolle 100–300 kopiota/ml ovat hankalia, koska resistenssimääritys voidaan yleensä luotettavasti tehdä vasta yli 300 kopion virusmäärillä. Erityistilanteissa voi neuvotella THL:n HIV-laboratorion kanssa resistenssitutkimuksen yrittämisestä alle 300 kopion/ml virusmäärällä.

Muutaman sadan kopion virusmäärät saattavat johtua joko lääkehoidon puutteellisesta tehosta, hetkellisestä virusreplikaation kiihtymisestä tai ns. hyvänlaatuisesta residuaaliviremiasta. Jos virusmäärä on ennen hoidon aloitusta korkea (satoja tuhansia – miljoonia kopiota/ml), voi virusmäärän laskeminen alle nykyisen mittauskynnyksen (<20 kopiota/ml) kestää yli vuoden. Residuaaliviremian ajatellaan johtuvan viruksen RNA:n ”vuotamisesta” infektoituneista soluista. Tehokkaan lääkehoidon ansiosta tuolloin ei katsota olevan riskiä resistenssin kehittymiseen, koska tehokas lääkitys estää terveiden solujen infektoitumisen ja siten myös viruksen evoluution resistenssin kehittymiseksi. Jos sen sijaan matalat virusmäärät johtuvat hoidon puutteellisesta tehosta, voi lääkeresistenssi kehittyä suhteellisen matalankin virusmäärän aikana.

Läkehoidon todellisen tehon selvittäminen näissä tilanteissa voi olla hankalaa. Tapaukset joudutaan ratkaisemaan yksilöllisesti. Joskus voidaan yrittää väliaikaista hoidon tehostamista lisäämällä (1–)2 uutta lääkettä hoitoon virusmääriä seuraten. Jos virusmäärät laskevat merkittävästi, kertoo se aikaisemman hoidon puutteellisesta virologisesta tehosta ja tuleva pysyvä hoito on suunniteltava sen mukaisesti. Jos virusmäärä ei hoidon tehostamisen aikana muutu lainkaan, lienee kyseessä hyvänlaatuinen residuaaliviremia eikä hoidon pitkäkestoisesta tehostamisesta katsota olevan hyötyä. Näissä tilanteissa hoitoon yleensä kuitenkin valitaan proteaasinestäjä tai korkean resistenssikynnyksen integraasinestäjä (dolutegraviiri, biktegraviiri) mieluummin kuin matalamman resistenssikynnyksen omaava NNRTI tai muu integraasinestäjä.

6. HIV-positiivisen naisen gynekologinen seuranta

HIV-positiivisten naisten gynekologisen seurannan tavoitteena on tunnistaa hoitoa vaativat kohdunkaulan solumuutokset. On tärkeää myös huolehtia tehokkaasta raskaudenehkäisystä ja ohjeistaa raskauden suunnittelussa.

Jokainen nainen tulee lähettää gynekologin arvioon HIV-diagnoosin jälkeen. Ensimmäisellä käynnillä kartoitetaan gynekologinen anamneesi ja status, selvitetään raskaudenehkäisyn tarve ja otetaan PAPA/HPV-näyte. Jatkossa lääkärikäyntien tarve gynekologian poliklinikalla määräytyy gynekologisten sairauksien mukaan. Valtaosa raskaudenehkäisystä sekä kuukautishäiriöiden ja vaihdevuosisoireiden hoidosta tapahtuu avoterveydenhuollossa.

6.1. Kohdunkaulan solumuutokset

Kohdunkaulan pahanlaatuiset solumuutokset ovat selvästi yleisempiä kuin HIV-negatiivisilla naisilla, mutta niiden esiintyvyys on laskenut merkittävästi nykyaikaisen HIV-hoidon aikana.

Seurantaväli alussa on yksi vuosi; toinen PAPA/HPV-kontrolli otetaan vuoden kuluttua ensimmäisestä. Mikäli kaksi ensimmäistä näytettä ovat normaalit ja naisella on käytössään HIV-lääkitys hyvällä hoitovasteella, PAPA/HPV-näyte voidaan ottaa jatkossa kolmen vuoden välein. Tätä harvemman seurannan tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu HIV-positiivisilla.

Mikäli näytteissä on muutoksia, suositellaan poikkeavan solulöydöksen jatkoselvittelyitä kuten HIV-negatiivisilla.

6.2. Raskaudenehkäisy

HIV-positiivisen naisen raskauden tulisi olla suunniteltu. Kondomin merkityksen vähennyttyä muun ehkäisyn tarve kasvaa.

Ehkäisyvalmisteiden ja HIV-lääkkeiden yhteisvaikutukset suositellaan tarkistamaan sivustolta <https://www.hiv-druginteractions.org/>. Merkittäviä yhteisvaikutuksia on vanhemmilla NNRTI-lääkkeillä ja ritonaviiria tai kobisistaattia sisältävillä yhdistelmillä.

Hormonikierukalla ja HIV-lääkkeillä ei ole yhteisvaikutuksia.

6.3. Raskaustoive

Foolihappolisää suositellaan kaikille raskautta suunnitteleville naisille; THL:n suositus on 400ug/vrk tai suurempi annos lääkärin yksilöllisen suosituksen mukaan. Aloitetaan noin kaksi kuukautta ennen ehkäisyn poisjättämistä ja jatketaan 12. raskausviikon loppuun. Monissa ilman reseptiä myytävissä foolihappovalmisteissa on mukana rautaa, mikä tulee huomioida integraasineistäjiä käyttävillä naisilla.

HIV-lääkityksellä matalaksi hoidettu virusmäärä poistaa seronegatiivisen partnerin tartuntariskin ja voi auttaa raskaaksi tuloa. Hyvän hoitovasteen yhteydessä (tartuttavuusrajana pidetään HIVN_h <200 kopiota/ml yli puolen vuoden ajan) pareja suositellaan yrittämään raskautta suojaamattomin yhdynnöin, tarvittaessa ovulaation aikaa arvioiden esimerkiksi ovulaatiotestien avulla. Puutteellisen hoitovasteen (HIVN_h>200 kopiota/ml) yhteydessä, suositellaan lykkäämään raskausyrityksiä, kunnes tilanne on korjattu.

Jotkut pariskunnat, joissa mies on positiivinen ja nainen negatiivinen, ovat päätyneet käyttämään kondomia raskauden alkamisen jälkeen poistaakseen teoreettisenkin tartuntariskin raskauden aikana. Vaikka raskauden ja imetyksen aikana HIV-tartunnan riski on hieman suurentunut, kondomin tarpeelle tässä tilanteessa hyvän hoitovasteen aikana ei ole lääketieteellistä näyttöä.

HIV-positiivisen miehen HIV-negatiiviselle raskaana olevalle kumppanille on suositeltu hiv-testiä kerran toisessa ja kolmannessa raskauskolmanneksessa ylimääräisenä varotoimena. Tämän lääketieteellisestä tarpeesta ei ole tutkittua näyttöä.

Jos raskaus ei käynnisty, lapsettomuustutkimukset ja -hoidot samoin kriteerein kuin HIV-negatiivisille. Tällä hetkellä hoitoja tarjoavat HUS, TAYS ja TYKS, jotka palvelevat kaikkia Suomen HIV-positiivisia sekä yksityisesti Felicitas Mehiläinen (entinen Väestöliitto).

6.4. Menopausi

HIV-tartunnan saaneilla naisilla menopausi saattaa aikaistua. Hormonikorvaushoito toteutetaan samoin periaattein kuin HIV-negatiivisilla.

Jotkut HIV-lääkkeet saattavat laskea estrogeenihoidon tehoa, tarvittaessa annosta nostetaan; tarkista yhteisvaikutukset <https://www.hiv-druginteractions.org/>.

6.5. HIV ja rintasyöpä

HIV-infektio ei lisää naisten rintasyöpäriskiä. Seulonta, diagnostiikka ja hoito tapahtuvat kuten HIV-negatiivisillakin. Hoidon yhteydessä lääkkeiden interaktiot on tarkistettava potilaskohtaisesti <https://www.hiv-druginteractions.org/>.

7. Raskaus ja synnytys

7.1. Hiv-positiivisen naisen hoito raskauden aikana

HIV-lääkityksen valinnassa on hyvä ottaa huomioon mahdolliset lähiajan raskaussuunnitelmat. Jos naisella on käytössään toimiva HIV-lääkitys raskauden alkaessa, suositellaan ensisijaisesti saman lääkityksen jatkamista muutamien poikkeuksien, kts seuraava kappale. Jos HIV todetaan vasta raskauden aikana, suositellaan lääkitymisen aloittamista mahdollisimman pian. Kaikille suositellaan lääkitymisen jatkamista myös raskauden jälkeen.

Virusmäärää tulee lääkitymisen aloittamisen jälkeen seurata kuukausittain, kunnes se on mittaamattomissa (<20–50 kopiota/ml) ja sen jälkeen vähintään kahden kuukauden välein raskauden loppuun asti. Pitkään hyvässä hoitovasteessa olleiden naisten virusmäärän kontrollointi raskauden aikana riittää noin 3 kk välein, jos lääkitystä ei ole muutettu eikä käytössä ole yhdistelmä, josta on niukasti kokemusta. Erityisen tärkeää on kontrolloida virusmäärä raskausviikolla 36 synnytystavan suunnittelemiseksi. Tämän jälkeen seuranta tarpeen mukaan.

Sokerirasituskoe suositellaan tehtäväksi kaikille (myös HIV-positiivisille) naisille neuvolassa raskausviikoilla 24–28.

Synnytyksen jälkeen on kuvattu suurentunutta hoidon virologisen pettämisen ja hoidosta poisjättäytymisen riskiä. Suositellaan tarkastamaan virusmäärä ensimmäistä kertaa 1–2 kk kuluttua synnytyksestä ja kutsumaan vastaanotolle 3–4 kk synnytyksen jälkeen. Jos synnytyksen jälkeen muutetaan lääkitystä (esimerkiksi annosmuutos), on hyvä tätä varten sopia vähintään etäkontakti, vaikka lääke olisi ollut käytössä ennen raskautta.

Lääkkeen valinta

Ensisijaisesti nainen jatkaa aiemmin käytössä ollutta lääkitystä, ellei sille ole estettä.

Eniten kokemusta raskauden aikaisesta käytöstä on Kivexasta (abakaviiri+lamivudiini) ja Truvadasta (tenofoviiridisoproksiili+emtricitabiini) yhdistettynä kolmanteen lääkkeeseen. Tenofoviirialafenamidin käytöstä on vähemmän kokemusta, mutta sen käyttö on sallittua myös raskautta suunnittelevalla ja koko raskauden ajan.

B-hepatiitin kantajalle valitaan jokin tenofoviiria sisältävä yhdistelmä.

Proteaasineestäjistä darunaviiria pidetään suositeltavampana sen korkeamman resistenssikynnyksen ja toisaalta atatsanaviiriin liittyvän hyperbilirubinemian takia. Darunaviiri tulee annostella kahdesti vrk:ssa 600 mg 1x2 ja Norvir 100 mg 1x2 ainakin raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen ajan. Atatsanaviiri tulee annostella 200 mg 2x1 ja Norvir 100 mg x1 raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen ajan. Raskauden aikana sekä darunaviiriin että atatsanaviiriin farmakologisen tehostajan kuuluu olla ritonaviiri, ei kobisistaatti. Proteaasineestäjien korotettua annosta suositellaan jatkamaan muutama viikko synnytyksen jälkeen, yleensä suositellaan käyttämään kotona olevat raskauden aikaiset tablettivahvuudet loppuun.

Dolutegraviiriin epäiltiin liittyvän sikiön keskushermostoputken sulkeutumishäiriö (Tsepamo tutkimuksen alkuraportti), mutta epäily on väistynyt ja hoitosuositusten mukaan sitä voidaan käyttää koko raskauden ajan ja myös raskautta suunniteltaessa. Raltegraviirista on kohtalaisen paljon

kokemusta raskauden aikana eikä sen käytölle ole estettä. Raltegraviiri kuuluu annostella raskauden aikana kaksi kertaa päivässä (400 mg x2). Koska integraasinestäjät laskevat virusmäärää hyvin nopeasti, dolutegraviiri tai raltegraviiri ovat hyödyllisiä, jos HIV todetaan raskauden loppuvaiheessa.

Rilpiviriiniä voi käyttää raskauden aikana, mutta sen pitoisuudet laskevat toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana, joten suositellaan tiheämpää virusmäärän kontrollointia (1-2kk välein), vaikka naisella olisi ollut hyvin toimiva rilpiviriinihoito pitkään käytössä. Jos nainen on käyttänyt nevirapiinia ennen raskautta, sitä voi hyvin jatkaa. Nevirapiinia ei saa aloittaa raskauden aikana.

Doraviriinin, biktegraviirin sekä kahden lääkkeen yhdistelmien raskauden aikaisesta käytöstä ei ole kokemusta. Jos niitä päädytään jatkamaan raskauden aikana, suositellaan tiheämpää virusmäärän kontrollointia (1-2kk välein), vaikka naisella olisi ollut hyvin toimiva hoito pitkään käytössä.

Kobisistaattia sisältäviä yhdistelmiä ei suositella raskauden aikana hoidon epäonnistumisen riskin takia (pitoisuudet laskevat).

7.2. Synnytys

Nainen jatkaa lääkitystään normaalisti.

Jos virusmäärä on <200 kopiota/ml, synnytystapa valitaan obstetrisin perustein. Jos virusmäärä on >200 kopiota/ml raskausviikolla 36, suositellaan elektiivistä sektiota raskausviikolla 38. Virusmäärän laskua voidaan vauhdittaa lisäämällä hoitoon raltegraviiri tai dolutegraviiri. Elektiivinen sektio obstetrisista syistä voidaan ajoittaa raskausviikolle 39.

HIV/HCV ja HIV/HBV yhteisinfektoituneiden äitien synnytystapa määräytyy kuten vain HIV-infektoituneen.

Jos hoitovaste on hyvä (<200 kopiota/ml), tsidovudiini-infuusiota ei tarvita. Jos hoitovaste ei ole hyvä (>200 kopiota/ml), tsidovudiini-infuusio synnytyksen alusta 2 mg/kg tunnin ajan, sen jälkeen 1 mg/kg napanuoran katkaisuun asti. Elektiivisen sektion yhteydessä tsidovudiini-infuusio aloitetaan 3 tuntia ennen sektiota. Kiireellinen sektio ei saa viivästyä tsidovudiini-infuusion takia. Tsidovudiini-infuusio vähentää tartuntariskiä erittäin merkittävästi, jos virusmäärä on >1000 kopiota/ml. Sitä tulee aina olla saatavissa aiemmin diagnosoimattoman tai vajaasti hoidetun synnyttäjän varalta.

Jos virusmäärä on >200 kopiota/ml ja lapselle suunnitellaan kolmanneksi lääkkeeksi nevirapiinia (katso tarkemmin lapsen ohje), suositellaan äidille nevirapiinia 200 mg kerta-annos (lasten oraalisuspensiona, koska aikuisten 200 mg tablettia ei enää saatavilla) synnytyksen käynnistyttyä vastasyntyneen lääkityksen helpottamiseksi, koska lääke siirtyy hyvin istukan kautta lapseen. Jos vastasyntynyt saa kolmanneksi lääkkeeksi raltegraviiria, äiti ei tarvitse nevirapiinia.

Jos virusmäärä on matala, <50 kopiota/ml, aika kalvojen puhkeamisesta lapsen syntymään ei vaikuta lisäävän tartuntariskiä ainakaan 24–48 tuntiin asti. Synnytystä ei tarvitse kiireellä päättää sektioon sen käynnistyessä lapsivedenmenolla. Virusmäärän ollessa matala kalvojen puhkeaminen on sallittu synnytyksen käynnistämiseksi tai jouduttamiseksi.

Rutiinimaisia invasiivisia toimenpiteitä ei suositella, mutta ohjeesta voidaan poiketa, mikäli toimenpiteet ovat synnytyksen hoidon kannalta hyvin perusteltuja. Mikroverinäytteen voi ottaa, jos se on sikiön voinnin seurannan kannalta välttämätöntä. Helppo imukuppi ("nostokuppi") on sallittu.

Metyyliergometriiniä ei suositella synnytyksen jälkeisen kohdun atonian tai verenvuodon hoitoon interaktioiden takia. Suositeltavia ovat prostaglandiinijohdokset, misoprostoli ja oksitosiini.

Perätila: mikäli äidin virusmäärä on matala (<50 kopiota/ml), ulkokäännökseen liittyvä tartuntariski on hyvin pieni. Perätilan alatiesynnytystä voidaan harkita, mikäli virusmäärä on matala, synnytys käynnistyy spontaanisti ja alatiesynnytyksen edellytykset ovat hyvät.

Lapsivesipunktio voidaan suorittaa, jos se on obstetrisesti perusteltu. Istukkanäytettä ei suositella.

Lapsiveden meno < H37: tartuntariski on suurempi kuin täysiaikaisella, mutta synnytystapa ja – ajankohta päätetään obstetrisin indikaatioin.

Ellei raskaana oleva nainen ole käynyt neuvolaseulassa, suositellaan HIV-testin **tutkimista päivystyksenä** heti synnyttämään tullessa tai jos hän hakeutuu neuvolaan vasta loppuraskaudessa. Vahvan HIV-epäilyn yhteydessä suositellaan harkitsemaan tsidovudiini-infuusion aloittamista jo ennen vastauksen saamista ja synnytyksen mahdollisimman nopeaa loppuun saattamista.

7.3. Imetys

Maailman terveysjärjestö (WHO) suosittelee imetystä myös HIV-positiivisille naisille alueilla, joilla turvallista korviketta ei ole saatavilla. Kehittyvissä maissa imetykseen on todettu liittyvän pieni tartuntariski, vaikka äidin virusmäärä olisikin matala. Näissä tutkimuksissa äidin lääkitys on aloitettu vasta raskauden aikana.

Laajaa tutkimusnäyttöä tartuntariskistä ei ole tilanteissa, joissa äidillä on pitkään ollut hyvin toimiva HIV-lääkitys.

Vähäisen tutkimustiedon takia kehittyneissä maissa imetystä ei ole suositeltu. Monissa Euroopan maissa hyvässä hoitovasteessa olevat HIV-positiiviset naiset ovat lisääntyvästi imettäneet.

Imettämiseen liittyvistä hyödyistä ja riskeistä suositellaan keskustelemaan odottavan äidin kanssa raskauden alusta alkaen. Äitiä on syytä muistuttaa, että vaikka tartuntariski on pieni, se on tapahtuessaan peruuttamaton.

Jos äiti ei imetä, hänelle annetaan synnytyksen jälkeen kabergoliinia (Cabaser) 1 mg maidontulon estämiseksi. Annoksen voi tarvittaessa uusia viikon kuluttua, jos vaste vaikuttaa puutteelliselta.

Jos äiti informaation saatuaan haluaa imettää, hänelle pitää antaa mahdollisuus siihen ja sopia yhdessä seuranta-aikataulusta. Äidin rintatulehdus, vauvan sammas ja äidin tai vauvan gastroenteriitti lisäävät tartuntariskiä imettämisen aikana ja näiden aikana suositellaan imetyksen tauottamista tai lopettamista. Kiinteiden ruokien antaminen lisää tartuntariskiä selvästi, joten imetys suositellaan lopettavaksi ennen sitä.

Imettävän äidin virusmäärä tulee kontrolloida kuukausittain koko imetyksen ajan. Jos äidin virusmäärä nousee >200 kopiota/ml imettämisen aikana, suositellaan sen välitöntä lopettamista ja lapselle kolmen lääkkeen yhdistelmän aloittamista (PEP-hoito). Tällaisessa tilanteessa on tärkeää kontrolloida äidin virusmäärä pikaisesti ja pyytää myös resistenssitutkimus, vaikka äiti lopettaakin imetyksen.

Lasta seurataan erillisen ohjeen mukaan, katso HIV-positiivisen äidin lapsen hoito.

8. HIV-positiivisen äidin lapsen HIV-lääkitys ja seuranta

Jos äidin HIV on tiedossa ennen synnytystä, suunnitellaan lapsen lääkitys moniammatillisessa äiti-lapsi-kokouksessa. Tieto lapselle suunnitellusta lääkityksestä löytyy HUS-alueella äidin sairauskertomusteksteistä. Äiti/vanhemmat käyvät tarvittaessa ennen synnytystä lasten infektioopoliinikalla, merkinnät käynnistä löytyvät äidin teksteistä.

Lapsen HIV-lääkkeet aloitetaan 2 h kuluessa synnytyksestä. Ensimmäiset lääkkeet annetaan suun kautta, ei nenämahaletkuun, jotta letkun asettamisen yhteydessä ei aiheuteta limakalvovauriota ja avata virukselle infektioporttia.

Kaikkien HIV-positiivisten äitien lapsille suositellaan HBV-rokotusta. Jos äidillä ei ole B-hepatiittia, lapsi voi saada rokotukset oman neuvolan käyttämällä aikataululla, esim. 3, 5 ja 12 kk iässä. Jos äiti on hepatiitti B:n kantaja, annetaan lapselle heti synnytyksen jälkeen B-hepatiitti-immunoglobuliini ja käynnistetään B-hepatiittirokotussarja.

HIV-positiivisen äidin vastasyntyneelle ei varata BCG-rokotusaikaa. Rokotuksesta huolehtii lasten infektio lääkäri lapsen seurannan yhteydessä.

8.1 Äiti hoidossa ennen synnytystä, viimeisin virusmäärä <200 kopiota/ml

Lapselle tsidovudiini (Retrovir) 8 mg/kg/vrk/jaettuna 2 annokseen, ensimmäinen annos 2 h sisällä syntymästä. Seuraavat annokset voi sovittaa annettavaksi aamuin illoin, toinen annos vähintään 6 h, enintään 12 h kuluttua ensimmäisestä annoksesta lääkkeenjakoajankohtiin sovittaen.

Lapsesta otetaan HIV1Nh ennen kotiutumista ensimmäisten 2 elinvuorokauden aikana.

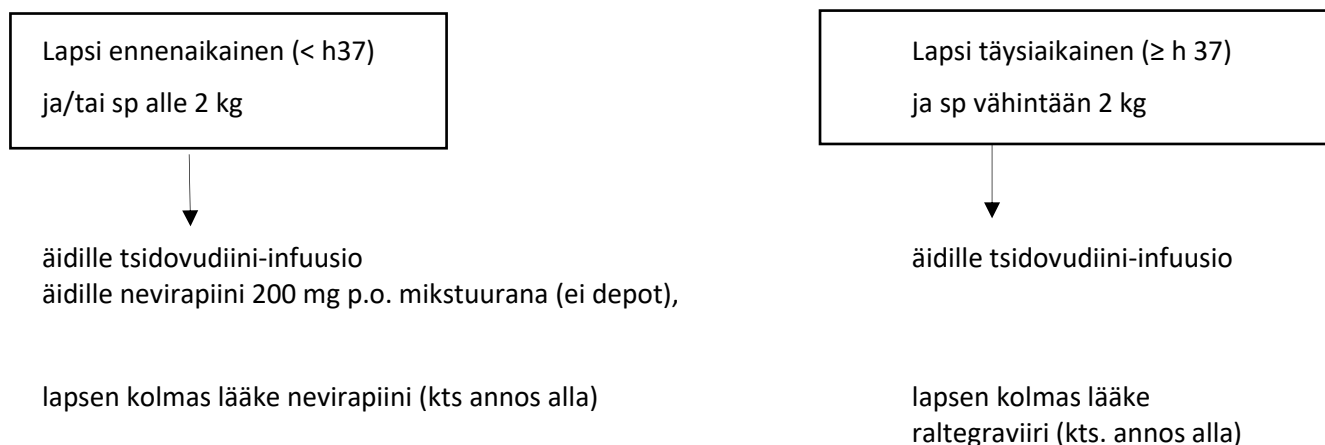
Lapselle varataan kontrolliaika 3 viikon iässä infektioopoliinikalle. Mikäli lapsi on täysiaikainen (vähintään 37+0), äiti on ollut lääkeshoidossa koko raskauden ajan, virukset ovat olleet alle 50 kopiota/ml koko raskauden ajan ja edelleen h36, äiti on hyvin sitoutunut hoitoon eikä äiti suunnittele imetystä, Retrovir-lääkityksen kesto on 2 viikkoa. Mikäli joku edellä mainituista kriteereistä ei täyty, Retrovir-lääkityksen kesto on 4 viikkoa. Lapsen lääkityksen pituus löytyy äidin sairaskertomuksesta HIV-äiti-lapsikokouksen merkinnöistä.

8.2. Äiti hoidossa ennen synnytystä, viimeisin virusmäärä ≥ 200 kopiota/ml, äidin sitoutuminen lääkeshoittoon epävarmaa tai äiti ei ole saanut lainkaan HIV-lääkitystä

Jos äidin diagnoosi on tiedossa hyvissä ajoin ennen synnytystä, lapsen ja äidin lääkitys suunnitellaan yksilöllisesti. Mikäli niitä ei löydy äidin sairauskertomusmerkinnöistä, menetellään seuraavasti:

Jos tehdään elektiivinen sektio, tsidovudiini-infuusio aloitetaan 3 h ennen sektiota (riippumatta lapsen syntymäpainosta tai gestaatioiästä).

Äiti jatkaa omaa HIV-lääkitystään. Lapsen tuleva lääkitys (johon vaikuttaa mm. lapsen ennenaikaisuus ja odotettu syntymäpaino) vaikuttaa äidin lääkitykseen.



Jos lapsi on syntymässä ennen raskausviikkoa 37+0 tai epäillään, että syntymäpaino on alle 2 kg, annetaan äidille nevirapiinia suun kautta 200 mg. Nevirapiinista on saatavilla aikuisille vain depot-tabletti, joka ei sovellu käytettäväksi tässä tilanteessa, vaan äidin nevirapiini annetaan mikstuuramuotoisena.

Lapselle aloitetaan 2 h sisällä syntymästä:

- tsidovudiini (Retrovir) 8 mg/kg/vrk/jaettuna 2 annokseen
- lamivudiini (Epivir) 4 mg/kg/vrk/jaettuna 2 annokseen, näitä jatketaan 4 viikkoa.
- sekä
 - **joko** raltegraviiri (Isentress) 1,5 mg/kg/annos kerran päivässä (ensisijainen lääke kun lapsi yli 2 kg ja yli h37) viikon ajan, sen jälkeen 3 mg/kg/annos 2 kertaa päivässä 4 viikon ikään asti
 - **tai** nevirapiini (Viramune) 2 mg/kg kerran päivässä viikon ajan, sen jälkeen 4 mg/kg kerran päivässä viikon ajan (lapsi ennenaikainen tai sp alle 2 kg), eli nevirapiinihoidon kesto on yhteensä 2 viikkoa.

Lapsesta tutkitaan HIV1N_h jo syntymäpäivänä (mikäli äidillä ei lääkitystä raskauden aikana) tai viimeistään ennen kotiinlähtöä (muut), ja lapsen syntymästä informoidaan viimeistään seuraavana arkipäivänä lasten infektio lääkäriä.

Käytettäessä nevirapiinia tai raltegraviiria on huomioitava, että molempien annostus muuttuu 7 vrk iässä, joten annostuksesta annettava tarkka ohjeistus kotiin ja ohjelmoitava ensimmäisen viikon aikana kontakti (soitto tai käynti) lasten infektio lääkäriin annosnoston toteutumisen varmistamiseksi.

Lapsen HIV-lääkkeet annetaan synnytys sairaalasta perheelle mukaan kotiin.

Tsidovudiini: Retrovir 10 mg/ml mikstuura
Lamivudiini: Epivir 10 mg/ml mikstuura
Raltegraviiri: Isentress 10 mg/ml annosrakeet
Nevirapiini: Viramune 10 mg/ml mikstuura

HIV-lääkkeistä vain tsidovudiinia on saatavilla iv-muodossa. Ennen aikaisten lasten annosteluohjeet ja ohjeet tsidovudiinin iv-annostelusta sekä muuta lisätietoa löytyy esim.

<https://www.bhiva.org/file/5f1aab1ab9aba/BHIVA-Pregnancy-guidelines-2020-3rd-interim-update.pdf>

8.3 HIV-positiivisen äidin korvikeruokitun lapsen seuranta, lapsella pelkkä Retrovir-lääkitys (2 tai 4 viikkoa)

Ikä	Laboratorionäytteet	Lääkärikäynti
Ennen syntymää		Äidin ja lapsen lääkityksen suunnittelu Perheen tapaaminen
Vastasyntynyt	tvk	Onko anemiaa? Aloita tsidovudiini 8 mg/kg/vrk jaettuna 2 annokseen + tarvittaessa muut lääkkeet
Ennen kotiutumista	P-HIV1Nh (4759)	Älä ohjelmoi BCG-rokotusta! Jos tsidovudiini (Retrovir) jatkuu 2 viikkoa, sovi lääkityksen lopetus 2 viikon iässä
3 viikkoa	tvk	Lääkärikäynti infektioykl:lla <ul style="list-style-type: none"> - Kehittykö anemiaa? - Jos tsidovudiini (Retrovir) jatkuu 4 viikkoa, sovi lääkityksen lopetus 4 viikon iässä - BCG-rokotus
2 kk	Lab etukäteen tvk, P-HIV1Nh	Lääkärikäynti
4 kk	Lab 1 vko etukäteen P-HIV1Nh, tarv. tvk	Lääkärikäynti/etäkäynti
18 kk	HIV-AgAb (4814)	Laboratoriokäynti + kirjevastaus Ovatko HIV-vasta-aineet kadonneet?

8.4. HIV-positiivisen äidin korvikeruokitun lapsen seuranta, lapsella useampi HIV-estolääke

Ikä	Laboratorionäytteet	Lääkärikäynti
Ennen syntymää		Äidin ja lapsen lääkityksen suunnittelu Perheen tapaaminen
Vastasyntynyt	tvk, P-HIV1Nh (jos tartunnan riski raskauden aikana korkea, esim. äidillä ei lääkitystä ennen lapsen syntymää)	Onko anemiaa? Aloita lapselle heti 3 lääkkeen HIV-estolääkitys
Ensimmäisenä arkena lapsen synnyttyä		Lasten infektio lääkäri konsultaatio jatkoseurannasta Tilaa lapsen kotilääkkeet kotiin annettavaksi
Ennen kotiutumista	P-HIV1Nh (4759)	Älä ohjelmoi BCG-rokotusta Varmista, että vanhemmat osaavat nevirapiinin ja raltegraviirin annosnoston viikon iässä.
1vko		Vähintään puhelinkontakti lasten infektio lääkäriille lääkityksen jatkon turvaamiseksi (lääkeannokset, nevirapiinin lopetus 2 viikon iässä)
3 viikkoa	tvk, HIV1Nh	Lääkärikäynti infektio pl:lla - Kehittykö anemiaa? - ohjelmoi lääkityksen lopetus
2 kk	Lab etukäteen tvk, P-HIV1Nh	Lääkärikäynti
4 kk	Lab 1 vko etukäteen P-HIV1Nh, tarv. tvk	Lääkärikäynti - BCG-rokotus jos HIV1Nh alle mittausrajan
18 kk	HIV-AgAb (4814)	Laboratoriokäynti + kirjevastaus Ovatko HIV-vasta-aineet kadonneet?

8.3. HIV-positiivisen äidin imetettävä lapsi

HIV-positiivisten äitien lapsille ei suositella imetystä siihen liittyvän pienen, korvikeruokinnalla täysin vältettävissä olevan tartuntariskin vuoksi. Infektio lääkäri keskustelee jokaisen HIV-positiivisen odottajan kanssa imetyksestä ja siihen liittyvästä tartuntariskistä. Myös lasten infektio lääkäri

keskustelee tavatessaan äidin ennen synnytystä. Jos äiti päättää imettää, aikuisten ja lasten infektiolääkärit ohjelmoivat kummallekin tihennetyn virusmääräseurannan, jotta imetys olisi mahdollisimman turvallista ja jotta lapsen mahdollinen HIV-infektio löytyisi mahdollisimman pian. Imettävän äidin virusmäärää seurataan kuukauden välein imetyksen ajan, kuukausi imetyksen lopettamisen jälkeen, jonka jälkeen normaali seuranta. Informoi lasten infektiolääkärää viimeistään kotiutusvaiheessa rintaruokittavasta HIV-positiivisen äidin lapsesta jatkoseurannan ohjelmoimiseksi.

Imetettävän lapsen seurantanäytteet (HIV1Nh) otetaan vastasyntyneenä, 3vk iässä, 2kk iässä ja imetyksen ajan 6 viikon välein. Tartunnan riski on hieman koholla koko imetyksen ajan, joten HIV-positiivisen äidin lapselle suositellaan mahdollisimman lyhyttä rintaruokintaa. Lapsen sekaruokintaan (kiinteiden ruokien antaminen imetyksen aikana) liittyy selvästi kohonnut lapsen HIV-tartunnan riski, joten imetys on syytä joka tapauksessa lopettaa ennen kiinteiden ruokien aloitusta. Imetyksen päätyttyä lapsesta otetaan HIV1Nh - seurantanäytteet imetyksen päättyessä, 4–6 viikon ja 2–3 kuukauden kuluttua ja sen jälkeen jatketaan lapsen HIVAgAb-seurantaa kuten muilla HIV-positiivisen äidin lapsilla.

Mikäli äidin virusmäärä nousee imetyksen aikana > 200 kopiota/ml, suositellaan imetyksen välitöntä lopettamista, lapsen ripeää HIV-testaamista (HIV1Nh) ja lapselle HIV-estolääkitystä. Näissä tilanteissa lasten infektiolääkäri suunnittelee lapsen jatkoseurannan yksilöllisesti.

9. Munuaisongelmat HIV-potilailla

HIV-positiivisilla on 3–5 kertaa enemmän munuaistoiminnan muutoksia kuin HIV-negatiivisilla. Kroonisen munuaisten vajaatoiminnan tavallisimmat syyt ovat samoja kuin HIV-negatiivisillakin: hypertensio ja diabetes.

9.1. HIV-nefropatia

HIV-infektioon liittyy erityinen munuaissairaus eli HIV-nefropatia (HIV-associated nephropathy HIVAN). Sitä on kuvattu lähes yksinomaan tummaihoisilla. Sen yhteydessä virtsan proteiini/krea - suhde on yleensä >100 mg/mmol, proteinuria yleensä >3 g/vrk, ei hematuriaa ja munuaisfunktio huononee nopeasti. HIV-nefropatian ainoa tehoava hoito on HIV-lääkityksen aloitus.

9.2. HIV-lääkkeiden aiheuttamat munuaisongelmat

Osa HIV-lääkkeistä saattaa aiheuttaa munuaistoiminnan muutoksia. NRTI-lääkkeistä tenofoviiridisoproksiili (TDF) saattaa aiheuttaa munuaisten toimintahäiriötä, ml. proksimaalista tubulopatiaa, jonka löydöksenä potilaalle saattaa ilmaantua proteinuriaa, plasman kreatiniinin nousua, hypofosfatemiaa tai glukosuriaa normaalin verensokerin aikana. Näiden löydösten yhteydessä kuuluu tehdä tarkempi arvio proksimaalisen tubulopatian mahdollisuudesta lisätestein, kts esim. <http://www.eacsociety.org>. Mahdollisen munuaistoksisuuden varalta kaikkien TDF:ää käyttävien potilaiden munuaistoimintaa on seurattava säännöllisesti (esim. eGFR, P-Pi, U-pro/kre, U-prot tai virtsan stixit). Proksimaalisen tubuluksen toimintahäiriöt ovat harvinaisia ilman samanaikaista ritonaviirin tai kobisistaatin käyttöä, jotka nostavat tenofoviiripitoisuuksia.

Mikäli epäillään lääkkeiden aiheuttamaa munuaisten toimintahäiriötä, kuuluu lääke pyrkiä korvaamaan munuaisten kannalta paremmin siedetyllä lääkkeellä, esim TDF:n korvaus tenofoviirialafenamidilla (TAF).

Atatsanaviirin käyttöön on liitetty kreatiniinipuhdistuman laskua ilman proksimaalisen tubulopatian merkkejä sekä pieni virtsatiekivitaudin riski.

Kobisistaatti, dolutegraviiri ja biktegraviiri sekä vähäisemmässä määrin myös rilpiviriini ja proteaasinestäjät nostavat plasman kreatiniiniarvoa vähentämällä kreatiniinin poistumaa munuaisten kautta ilman glomerulusfiltraation todellista huonontumista. Jos kreatiniiniarvo on ennestään koholla ja halutaan seurata tarkasti munuaisten toimintaa näitä lääkkeitä aloitettaessa, voidaan kreatiniiniarvon rinnalla käyttää kystatiini C-määrittystä.

Munuaisten vajaatoimintapotilaan lääkeannostus on tarkistettava. Annostus on muistettava tarkistaa myös ohimenevän munuaisten vajaatoiminnan korjaantuessa. NRTI-lääkkeistä ainoastaan abakaviiria voidaan annostella normaaliannoksin munuaisten vajaatoiminnasta riippumatta, muiden NRTI lääkkeiden annostus katso esim. <http://www.eacsociety.org>. NNRTI-lääkkeiden, proteaasinestäjien, raltegraviirin ja dolutegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, mutta dialyysihoidon aikainen annostelutapa (annetaanko dialyysin jälkeen jne) on syytä tarkistaa lääkekohtaisesti.

HIV-lääkkeiden yhdistelmätabletti joudutaan usein munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä purkamaan osiinsa ja kutakin lääkeainetta on annosteltava munuaistoiminnan mukaisesti.

9.3. HIV ja munuaissiirto

Vuoden 2014 alusta lähtien HIV-infektio ei ole ollut este munuaissiirrolle Suomessa, joten kroonista loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville voidaan harkita munuaissiirtoa. Viimeistään potilaan päätyessä siirtolistalle, pitää hänen HIV-lääkityksensä muokata sellaiseksi, että se tulee sopimaan hyljinnäestolääkkeiden jne kanssa.

10. Kognitiiviset muutokset HIV-potilaalla

Keskushermosto infektoituu HIV:lla ensitaudin aikana. Onnistunut HIV-lääkitys estää HIV:n replikoitumisen keskushermostossa. HIV-lääkityksen on todettu tehokkaasti ehkäisevän HIV-dementian kehittymistä. Sen sijaan onnistuneen HIV-lääkityksen aikana ilmenevien dementiaa lievempien neurokognitiivisten muutosten kehittymisen yleisyydestä ei ole olemassa laajoja, esim. väestöverrokkeja sisältäviä tutkimuksia. Valtaosassa näistä tapauksista oireiden syy ei liity HIV-infektioon.

Neurokognitiivinen häiriö voi ilmentyä: toistuvana unohteluna (kiinnitä huomiota, onko potilas unohtanut toistuvasti itselleen tärkeitä tapaamisia tai tapahtumia); ajatustoiminnan hidastumisena (päätätely, suunnittelu ja ongelmien ratkaiseminen hidasta); keskittymiskyvyn heikkenemisenä (keskustelu, kirjan lukeminen, elokuvan katselu)

Kiinnitä huomioita, kuinka varma potilas on kognitiivisista oireistaan. Oireisiin on syytä suhtautua vakavasti, jos potilas on varma oireistaan. Lisävarmistusta asialle tuo, jos myös potilaan läheiset tai työympäristö on kiinnittänyt huomiota oireisiin.

Tilanteesta riippuen voidaan ensin konsultoida neurologia tai tehdä HIV-infektion osuutta selvittävät tutkimukset, ks alla. Sulje pois muut syyt potilaan oireisiin ja huomioi joka tapauksessa: masennus (HIV-positiivisilla yleisempää kuin taustaväestöllä), muu psyykkinen sairaus, päihteiden käyttö, aiempi keskushermoston sairaus, muu somaattinen sairaus

Pään magneettitutkimus on usein tarpeen aivojen orgaanisen vaurion toteamiseksi.

Neuropsykologisella tutkimuksella saadaan tietoa, millä kognition osa-alueilla on häiriöitä ja minkä asteisia häiriöt ovat.

Jos epäillään HIV-infektion osuutta kognitiivisiin häiriöihin, tutkitaan likvor-näytteestä HIVN_h sen varmistamiseksi, että potilaalla ei ole replikoituvaa HIV:ta keskushermostossa huolimatta hyvästä virologisesta hoitotuloksesta plasmanäytteestä arvioituna. Samalla on järkevää ottaa näytettä talteen myös mahdollista likvorin HIV-lääkeresistenssitutkimusta varten.

Jos HIV-lääkkeitä käyttävällä potilaalla todetaan HIV-infektioon liittyvä neurokognitiivinen häiriö, on pyrittävä hoitamaan plasman HI-viremia alle mittauskynnyksen. Jos HIV-lääkitystä saavalla potilaalla on plasman HIVN_h alle mittauskynnyksen, mutta mitattavissa oleva viruspitoisuus likvorissa, harkitse HIV-lääkityksen tehostamista likvorin HIV-lääkeresistenssituloksen perusteella ja pyri saamaan potilaalle mahdollisimman hyvin keskushermostoon penetroitava HIV-lääkitys. Tätä varten on pyritty kehittämään vaihtelevasti validoituja CPE-scoreja (CNS penetration effectiveness).

11. Potilas ei voi niellä

Jos potilas ei voi ottaa lääkkeitään suun kautta esim. jonkin toimenpiteen takia, lääkityksen väliin jääminen yksittäisenä päivänä ei aiheuta potilaalle merkittävää riskiä.

Jos potilas ei voi ottaa suun kautta lääkkeitään useaan päivään, joudutaan arvioimaan lääkityksen toteuttaminen yksilöllisesti. Nenämahaletkuun voidaan annostella nestemäisiä lääkkeitä ja osa HIV-lääkkeistä voidaan murskata ja/tai liuottaa nesteeseen. Katso lääkekohtaiset tiedot esim. Liverpoolin yliopiston sivulta kohdasta "Prescribing information" https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/prescribing_resources/pdfs/000/000/011/original/ARV_Swallowing_2022_Oct.pdf?1666271558 tai Toronton yliopiston ylläpitämältä sivulta http://www.hivclinic.ca/main/drugs_extra_files/Crushing%20and%20Liquid%20ARV%20Formulations.pdf tai EACS:n ohjeesta <http://www.eacsociety.org>.

Jos lääkkeitä ei voida lainkaan annostella nenämahaletkuun esim. joidenkin vatsaleikkauksien yhteydessä, joudutaan useimmiten keskeyttämään koko lääkitys ja aloittamaan se uudelleen, kunhan suun kautta ottaminen on taas mahdollista. Ennen lääkityksen uudelleen aloittamista on hyvä ottaa HIVNh tutkimus hoitovasteen seuraamiseksi.

Tällaisessa tilanteessa voidaan harkita pistettävän kabotegraviiri+rilpiviriini -lääkityksen aloittamista, jos se on muuten potilaalle sopiva.

12. HIV-potilaan lihavuus

Väestön ylipaino ja lihavuus lisääntyvät maailmanlaajuisesti, niin myös HIV-positiivisilla. Lihavuus lisää sairastavuutta mm. tyypin 2 diabetekseen, sydän- ja verisuonitauteihin, tuki- ja liikuntaelinsairauksiin, rasvamaksasairauteen ja useisiin muihin lihavuuden liitännäissairauksiin. HIV-potilaiden säännöllinen seuranta mahdollistaa myös lihavuuden intervention osana potilaan hoitoa, kunhan potilaan painoa seurataan säännöllisesti.

Ylipaino (BMI yli 25) kannattaa hoitaa, jos potilaalla on suurentunut vyötärön ympäry (> 90 cm naisilla ja > 100 cm miehillä) ja etenkin, jos hänellä on lihavuuteen liittyviä liitännäissairauksia. Lihavuuden hoidosta löytyy kattavia, kotimaisia katsauksia, kuten Lihavuuden Käypä hoito.

Laihdutustavoitteen pitää olla kohtuullinen, 5–10 %:n painon pieneneminen. Tavoitteesta keskustellaan potilaan kanssa ja lähitavoite kirjataan potilaskertomukseen. Yleisesti suositeltu laihtumisnopeus on 0.5–1 kg viikossa, mikä edellyttää 500–1 000 kcal:n energiavajausta päivittäin.

Motivoivan haastattelun menetelmät ja lyhytinterventio voivat jo edistää muutosten toteutumista. Lyhytinterventioon kuuluu asian ottaminen puheeksi, lihavuuden mittaaminen (paino, pituus, BMI, vyötärön ympäry), keskusteleminen liikapainosta ja sen vaikutuksesta terveyteen, laihtumisen ja painonhallinnan keinojen esittely ja terveydenhuollon palvelujen esittely laihtumisen ja painonhallinnan toteuttamiseksi.

Virtuaalisairaala Painonhallintatalo.fi on HUS:n lihavuuden hoidon asiantuntijoiden kehittämä sähköinen terveystalvi palvelu terveellisen laihtumisen ja painonhallinnan tukemiseksi. Sivuilta löytyy paljon yleistä ja kaikille avointa tietoa painonhallinnasta. Lisäksi Painonhallintatalossa on linkki Terveyslaihdutusvalmennukseen, jonne tarvitaan lääkärin lähete.

Erittäin niukkaenerginen dieetti (ENE) sopii pääasiassa vaikean (BMI > 35) ja sairaalloisen (BMI > 40) lihavuuden hoitoon. Sitä voidaan käyttää myös merkittävässä lihavuudessa (BMI > 30), etenkin kun pelkkä ohjaus on epäonnistunut ja laihtuminen olisi erittäin tärkeää (mukana liitännäissairauksia). ENE-dieetti toteutuu turvallisesti lihavuuden hoitoon perehtyneiden terveydenhuollon ammattilaisten ohjauksessa. Ennen ENE-dieetin aloitusta tulee arvioida, tarvitseeko HIV-lääkitystä muuttaa (huom. rilpiviriinin kalorivaatimus). ENE-ryhmään tarvitaan myös lähete.

Lihavuuden lääkehoitoa voidaan harkita silloin, kun muut hoidot eivät tehoa. Lääkehoitoon tulee aina liittää elintapaneuvonta. Lääkkeiden mahdolliset interaktiot muistettava tarkistaa esim <https://www.hiv-druginteractions.org/>.

Lihavuuden leikkaushoito soveltuu valikoitujen, hyvin lihaviin hoitoon (BMI on yli 40 kg/m² tai yli 35 kg/m², jos potilaalla on liitännäissairaus). Arvio leikkaushoidon sopivuudesta tehdään erikoissairaanhoidossa. Lihavuuden leikkaushoidon edellytyksenä on terveydenhuollon ammattilaisten ohjauksessa toteutunut konservatiivinen lihavuuden hoito vähintään puolen vuoden ajan. HIV-infektio ei ole este lihavuusleikkaukselle, mutta leikkauksen vaikutus potilaan käytössä oleviin HIV-lääkkeisiin syytä tarkistaa esim Liverpoolin sivulta lehdeltä ”Prescribing resources”

(https://liverpool-hiv-hep.s3.amazonaws.com/prescribing_resources/pdfs/000/000/227/original/Gastric_Surgery_2022_Oct.pdf?1665583467). HIV-lääkitys on tarvittaessa muokattava sellaiseksi, että se sopii käytettäväksi myös lihavuusleikkauksen jälkeen.

13. HBV-HIV-koinfektio

HIV-diagnoosivaiheessa kuuluu kaikilta potilailta tutkia HBsAg, HBcAb ja HBsAb.

13.1. HBV-rokotukset

Jos kaikki tutkimukset ovat negatiiviset, annetaan potilaalle HBV-rokotussarja normaalin käytännön mukaisesti.

Jos HBcAb on positiivinen, sAg negatiivinen ja sAb positiivinen (>10 IU/ml), on potilas saanut immuniteetin HBV:lle sairastetun infektion kautta, jolloin ei tarvita rokotuksia.

Tilanteet, joissa HBcAb on positiivinen, mutta sekä sAg että sAb ovat negatiivisia (= HBcAb alone - ilmiö) ovat hankalatulkintaisia. Tuolloin on hyvä tarkistaa, mieluiten ennen HIV-lääkkeiden aloittamista HBV-Nh, jolla varmuudella poissuljetaan HBV:n kantajuus. Tämän jälkeen suositellaan antamaan potilaalle yksi HBV rokote ja tarkistamaan sen jälkeen HBsAb aikaisintaan 1–2 kk kuluttua. Jos se on <100 IU/ml, suositellaan yleensä antamaan koko rokotesarja loppuun.

13.2. HBV-HIV koinfektion hoito

Ennen HIV-lääkityksen aloittamista suositellaan kaikilta HBV:n kantajilta (sAg positiivinen) tarkistamaan eAg, eAb, ja HBV-Nh. HIV-lääkitykseen suositellaan sisällyttämään tenofoviiri (joko tenofoviiridisoproksiili tai tenofoviirialafenamidi). Useimmiten käytetään tenofoviiria yhdistelmätabletteina, jolloin mukana on lamivudiini tai emtrisitabiini, mutta nämä eivät ole välttämättömiä HBV:n takia. Pelkkää lamivudiinia tai emtrisitabiinia käytettäessä HBV-resistenssi kehityy nopeasti, 1–3 vuodessa, sen sijaan tenofoviiriresistenssin kehittyminen on erittäin harvinaista. Hoidon alussa ohimenevä maksa-arvojen nousu on tavallista.

HBV:n hoitovasteena voidaan harvakseltaan esim 1–3 vuoden välein seurata HBV-Nh:ta, sAg:ta, sekä eAg ja eAb, jos potilas oli hoitoa aloitettaessa eAg positiivinen. Muista huolehtia perheenjäsenten /asuinkumppaneiden rokotukset, ks THL:n ohje.

14. HDV-HBV-HIV-koinfektio

HBsAg positiivisilta pitää tarkistaa myös HDV-Ab ja tarvittaessa HDV_{Nh}, mahdollisen tartuntariskin jatkuessa toistetusti. HBV-HDV-HIV yhteisinfektio aiheuttaa erityisen suuren riskin maksan vaurioitumiselle. HDV:n hoitoon on saatu käyttöön uusi lääke bulevirtidi, jonka käyttöä kuitenkin rajoittaa sen korkea hinta ja vielä selkiytymätön annostelu ja hoidon kesto.

HBV:n kantajien hoidossa on muistettava, että mahdolliset HIV-lääkevaihdookset koskien tenofoviiria vaikuttavat myös potilaan HBV-infektioon. Lääkkeiden lopettaminen voi johtaa vakavaan HBV-infektion pahenemiseen (HBV-flare).

Koska krooninen HBV-infektio saattaa aiheuttaa maksasyövän jo ennen kirroosin kehittymistä, jotkut asiantuntijat suosittelevat maksan UÄ ja/tai S-AFP seuranta HBV:n kantajille esim. 6–12 kk välein pysyvästi.

15. HCV-HIV-koinfektio

Hepatiitti C:n hoidosta HIV-positiivisilla on olemassa sekä eurooppalainen hoitosuositus: <http://www.eacsociety.org/home/home.html> että aktiivisesti päivitetty yhdysvaltalainen hoitosuositus: www.hcvguidelines.org. Koinfektoituneiden hoito uusilla HCV-lääkkeillä noudattaa pääosin HCV-monoinfektion hoitolinjoja.

Koska HCV-infektio etenee HIV-positiivisilla nopeammin kuin HIV-negatiivisilla, täytyy HCV pyrkiä hoitamaan kaikilta koinfektoituneilta henkilöiltä. Hoitovaihtoehdot on arvioitava yksilöllisesti huomioiden mm. maksan fibroosiaste, HCV-alytppi (jos ei käytetä pangenotyypisiä lääkkeitä), mahdollisen aikaisemman HCV-hoidon hoitovaste, päihteiden käyttö sekä potilaan HIV- ja muu lääkitys. Fibroosiasteen määrittämisessä käytetään non-invasiivisia menetelmiä (elastografia, Fibroscan). Maksabiopsioiden ottaminen ei ole tarpeellista pelkästään fibroosiasteen määrittämiseksi.

HCV-infektion hoito on muuttunut uusien, suoraan C-hepatiittivirusta kohtaan suunnattujen lääkkeiden ansiosta (DAA = direct-acting antiviral agents). Osa DAA-lääkkeistä on HCV-alytppispesifejä, osa lääkkeitä tehoaa kaikkiin HCV-alytyppeihin. Kirroosipotilailla, sekä tietyissä muissa tilanteissa, voidaan harkita ribaviriinin lisäämistä, jolloin on muistettava ribaviriinin kontraindikaatiot ja rajoitukset (raskausyritykset sekä naisella että miehellä vasta 6 kk hoidon päättymisen jälkeen). Kirroottisen potilaan HCV:n hoito voi joskus johtaa maksan dekompensoitilanteeseen, joten potilaan mahdollinen maksansiirtokelpoisuus on hyvä selvittää jo ennen HCV-hoidon aloittamista.

HCV voidaan DAA-lääkkeillä eradioida valtaosalta potilaista lyhyillä 8–12 viikon hoidoilla. Lääkkeet ovat erittäin tehokkaita ja hyvin siedettyjä. HIV-potilaiden hoidossa niiden teho vaikuttaa olevan samaa luokkaa kuin HIV-negatiivisilla.

Osalla DAA-lääkkeistä on merkittäviä lääkeyhteisvaikutuksia sekä HIV-lääkkeiden että muiden lääkkeiden kanssa, joten hoitoa harkittaessa on syytä tarkistaa viimeisimmät yhteisvaikutustiedot esim. <http://www.hiv-druginteractions.org/> ja hepatiittilääkkeiden omalta interaktiosivulta <http://www.hep-druginteractions.org/>.

Hoito DAA-lääkkeillä ei pääsääntöisesti vaadi erityistä laboratorioseurantaa hoidon aikana päinvastoin kuin aiempi interferoni/ribaviriini -pohjainen hoito. Perusverikokeita (erityisesti maksa-arvot) voi katsoa 2–4 viikon kuluttua hoidon alusta lähinnä hoitomotivaation tukemiseksi. HCV-virusmäärä voidaan katsoa hoidon päättyessä, mutta se on välttämätöntä tarkistaa ainoastaan 12 viikkoa hoidon jälkeen lopullisen hoitovasteen määrittämiseksi.

Osa asiantuntijoista suosittelee kirroottisilla potilailla maksan UÄ:tä heptosellulaarisen karsinoman varalta säännöllisesti 6 (–12) kk välein onnistuneesta hoidosta huolimatta. Kaikille kirroosipotilaille suositellaan tehtäväksi gastroskopia esofagusvariksien toteamiseksi / poissulkemiseksi jo ennen HCV-hoidon aloittamista. Kontrolliskopiat gastroenterologin ohjeen mukaan. Kirroosipotilasta kuuluu muistuttaa pysyvistä alkoholin käyttökiellosta.

Onnistuneen hoidon jälkeen HCV-Ab jää positiiviseksi, joten uutta mahdollista tartuntaa epäiltäessä kuuluu tarkistaa HCV:n virusmäärä. Mikäli riskikäyttäytyminen jatkuu, on HCV-Nh syytä tarkistaa esim. 1–2 vuoden välein.

Akuutti HCV-infektio:

HCV-tartunnan mahdollisuus on syytä muistaa paitsi pistoshuumeiden käyttöön myös miesten väliseen seksiin liittyen.

Akuutin HCV:n diagnosoimiseksi on epäilyn herättyä katsottava HCV-virusmäärä, koska vasta-aineiden kehittyminen voi viedä jopa 6–12 kk.

Akuutin HCV:n diagnosoinnin jälkeen suositellaan HCVNh kontrollia 6 kk kuluttua. Jos se on edelleen positiivinen, suositellaan hoitoa DAA-lääkkeillä.

16. PEP (post exposure prophylaxis) altistuksen jälkeen aloitettu estolääkitys

Katso HUS:n Mikrobilääkehoito-opas:

<https://www.hus.fi/sites/default/files/2023-12/mikrobilaakehoito-opas.pdf>

17. PrEP (pre exposure prophylaxis) eli ennen altistusta aloitettu estolääkitys

PrEP:a (pre exposure prophylaxis) eli **ennen altistusta** aloitettua HIV-estolääkitystä on tutkittu paljon viime vuosina. PrEP:n teho riippuu lääkahoitoon sitoutumisesta. Oikein käytettynä sen on osoitettu ehkäisevän erittäin tehokkaasti sekä heteroseksin, miesten välisen seksin että pistoshuumeiden välityksellä leviäviä HIV-tartuntoja.

Estolääkityksenä on yleisimmin käytetty **tenofoviiridisoproksiilin (TDF) ja emtrisitabiinin (FTC) yhdistelmää** (Truvada). Eniten on tutkittu lääkkeen käyttämistä päivittäin riippumatta seksikontaktien määrästä. Yhdessä tutkimuksessa on ns. ”tarvittaessa” otettava PrEP-lääkitys osoitettu tehokkaaksi estämään miesten välisen seksin HIV- tartuntoja, kun lääkettä otettiin kaksinkertainen annos seksikontaktia edeltävänä päivänä ja jatkaen normaaliannoksella päivittäin, kunnes viimeisestä seksikontaktista oli kulunut kaksi päivää.

TDF+FTC yhdistelmävalmisteen lisäksi kahden kuukauden välein pistettävällä kabotegraviirilla on PrEP-indikaatio sekä Euroopassa että Yhdysvalloissa. Tenofoviiralafenamidin (TAF) ja emtrisitabiinin (FTC) yhdistelmällä (Descovy) on PrEP-indikaatio USA:ssa, mutta yritys ei ole hakenut sitä Euroopassa. Nämä lääkkeet ovat huomattavasti kalliimpia kuin TDF+FTC:n rinnakkaisvalmiste, mutta näitä lääkkeitä voidaan harkinta esimerkiksi henkilöille, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta.

Ennen PrEP-estolääkityksen aloitusta ja sen aikana **kuuluu säännöllisesti seurata HIV-testiä, muita seksitautikokeita sekä TDF+ FTC hoidon edellyttämiä turvakokeita.**

PrEP-lääkitykseen liittyvä huolenaihe on ollut resistenttien virusten leviäminen. Tämä on ollut hyvin harvinaista ja todettu lähes yksinomaan henkilöillä, jotka olivat saaneet HIV-tartunnan jo ennen PrEP-lääkityksen aloittamista. Lisäksi huolena on ollut riskikäyttäytymisen ja muiden seksitautien lisääntyminen. Koska PrEP-lääkitys ei suojaa muilta seksitaudeilta, **kondomin käyttöä suositellaan joka tapauksessa.**

Julkisessa terveydenhuollossa käyttäjä saa prep-lääkkeet ilmaiseksi.

Prep-hoidosta on olemassa THL:n suositus ja kotimainen katsausartikkeli:

<https://www.julkari.fi/handle/10024/137989>

Sutinen J, Hietalahti J, Hiltunen-Back E. HIVin ehkäisy lääkkein: prep nyt Suomessakin. Duodecim 2020;36:1283-90.