

HIV infekcia v Slovenskej republike

Pavol Jarčuška

Klinika infektológie a cestovnej medicíny

UN L. Pasteura, Košice

LF UPJŠ Košice



oliver



AIDS 2006

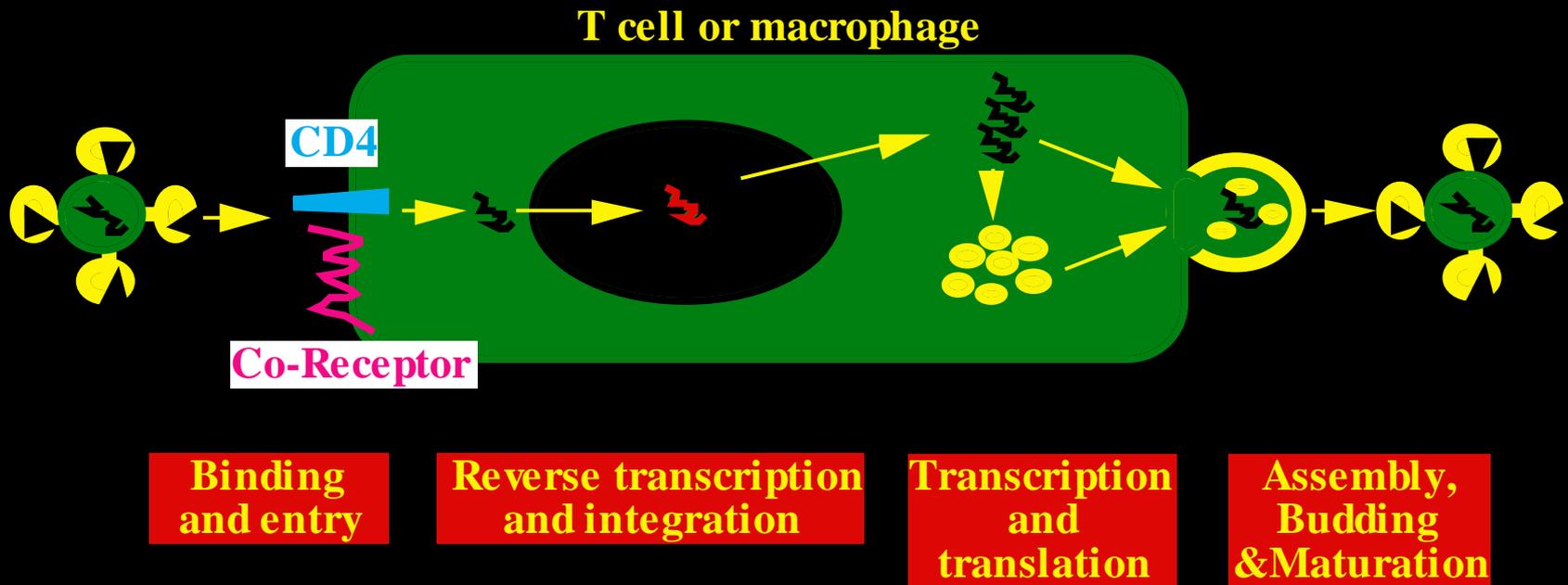


CONFERENCES INTERNATIONALES
POUR LE SIDA
AIDS 2006

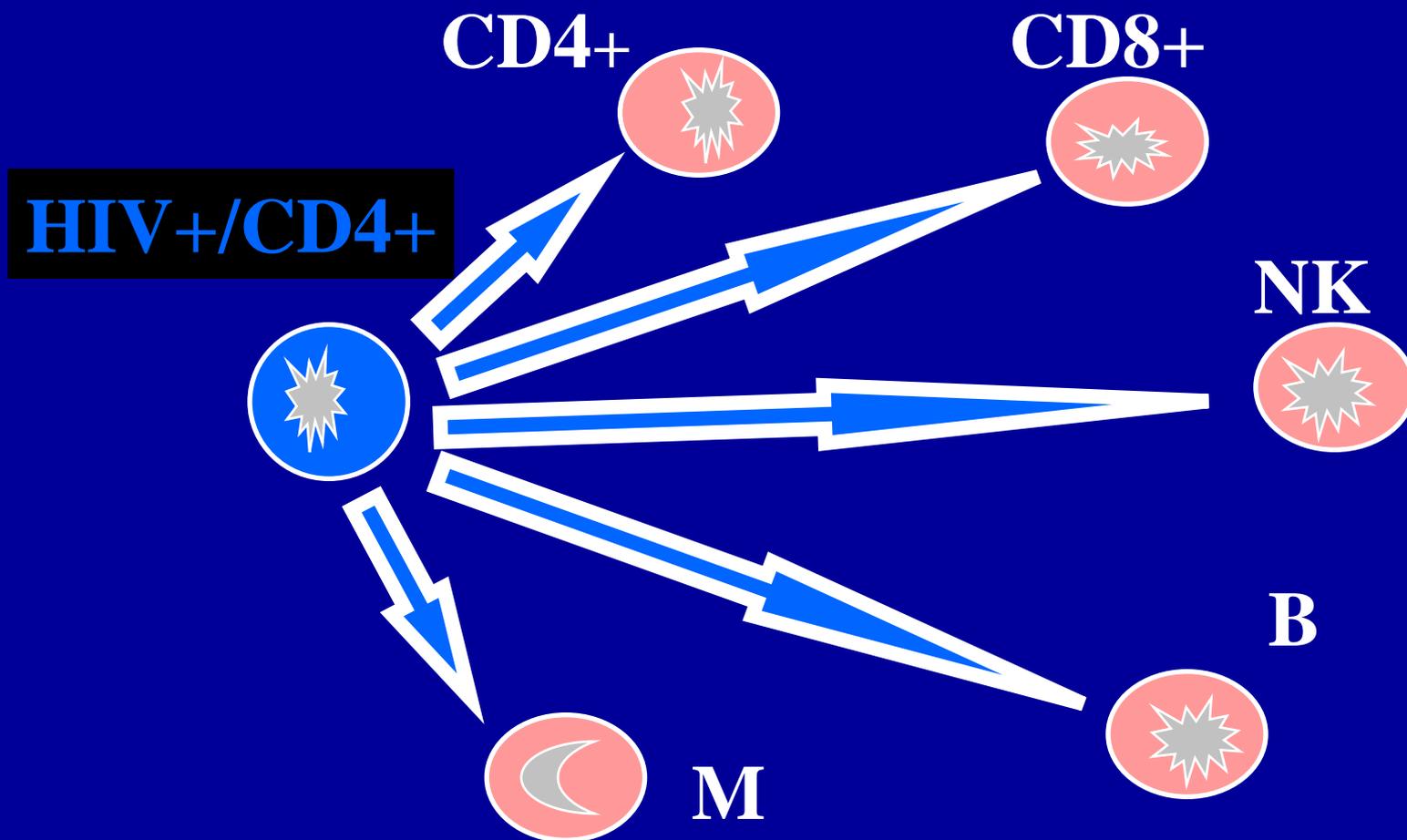
História

- 1981 - neočakávané prípady pneumocystovej pneumónie a Kaposiho sarkómu u mladých homosexuálov
- 1983 - izolácia vírusu (HIV) z lymfatického tkaniva - Montagnier
- 1985 – potvrdenie patogenicity vírusu HIV – Gallo, Popovič
- 1985 - zavedenie testov zisťujúcich protilátky anti-HIV do praxe
- 1987 - schválenie použitia prvého lieku na AIDS - zidovudínu
- 1993 - nová definícia CDC pre AIDS podľa počtu CD4 buniek
- 1996 - WHO vyhlásilo Globálny program proti AIDS
- 1996 - zavedenie inhibítorov proteázy do liečby, liečba trojkombináciou sa stala štandardným postupom - Ho
- 2004 – vyhlásená iniciatíva 3x5
- 2008 – nové skupiny liečiv

Životný cyklus vírusu HIV



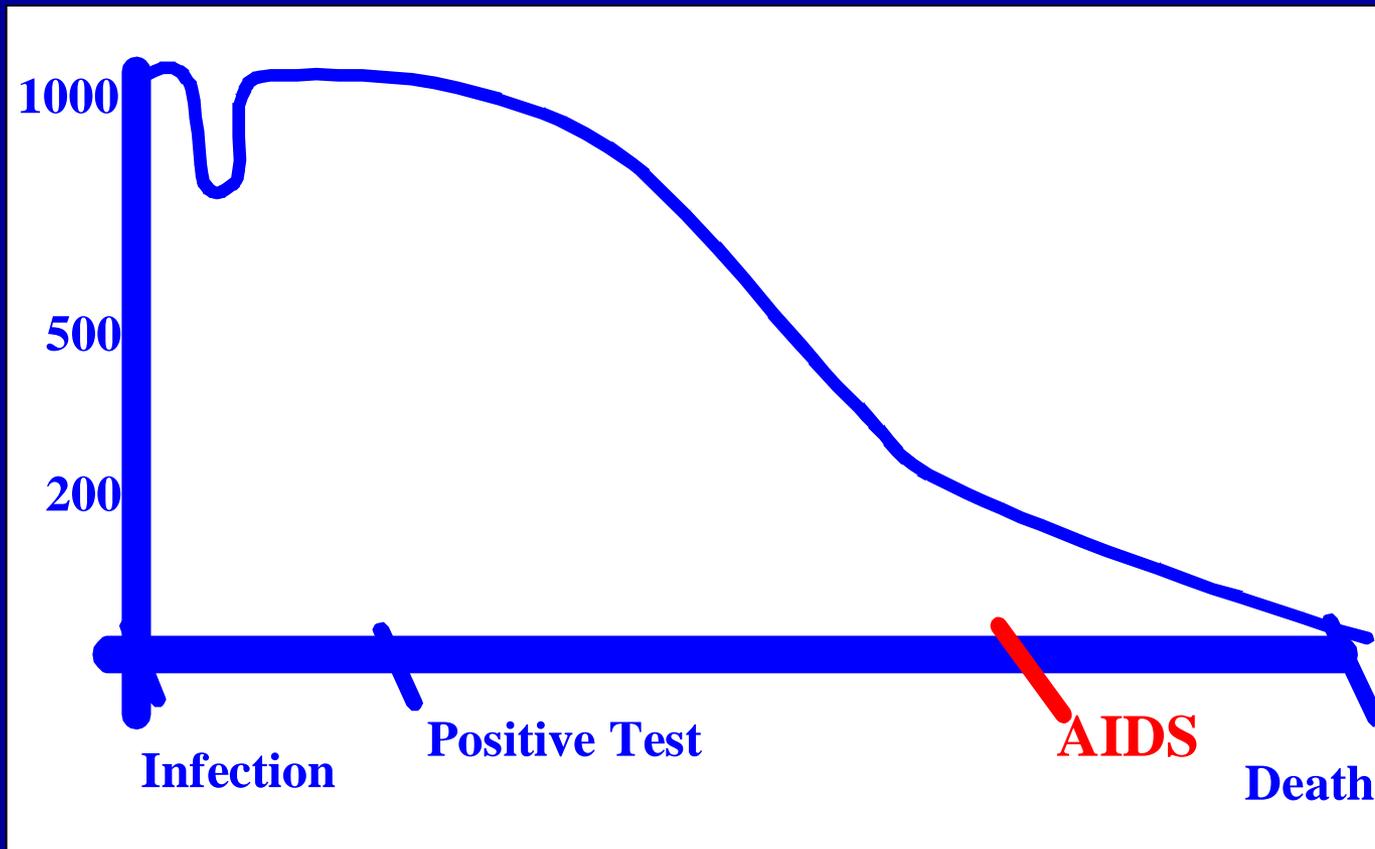
Vplyv HIV infekcie na imunitný systém



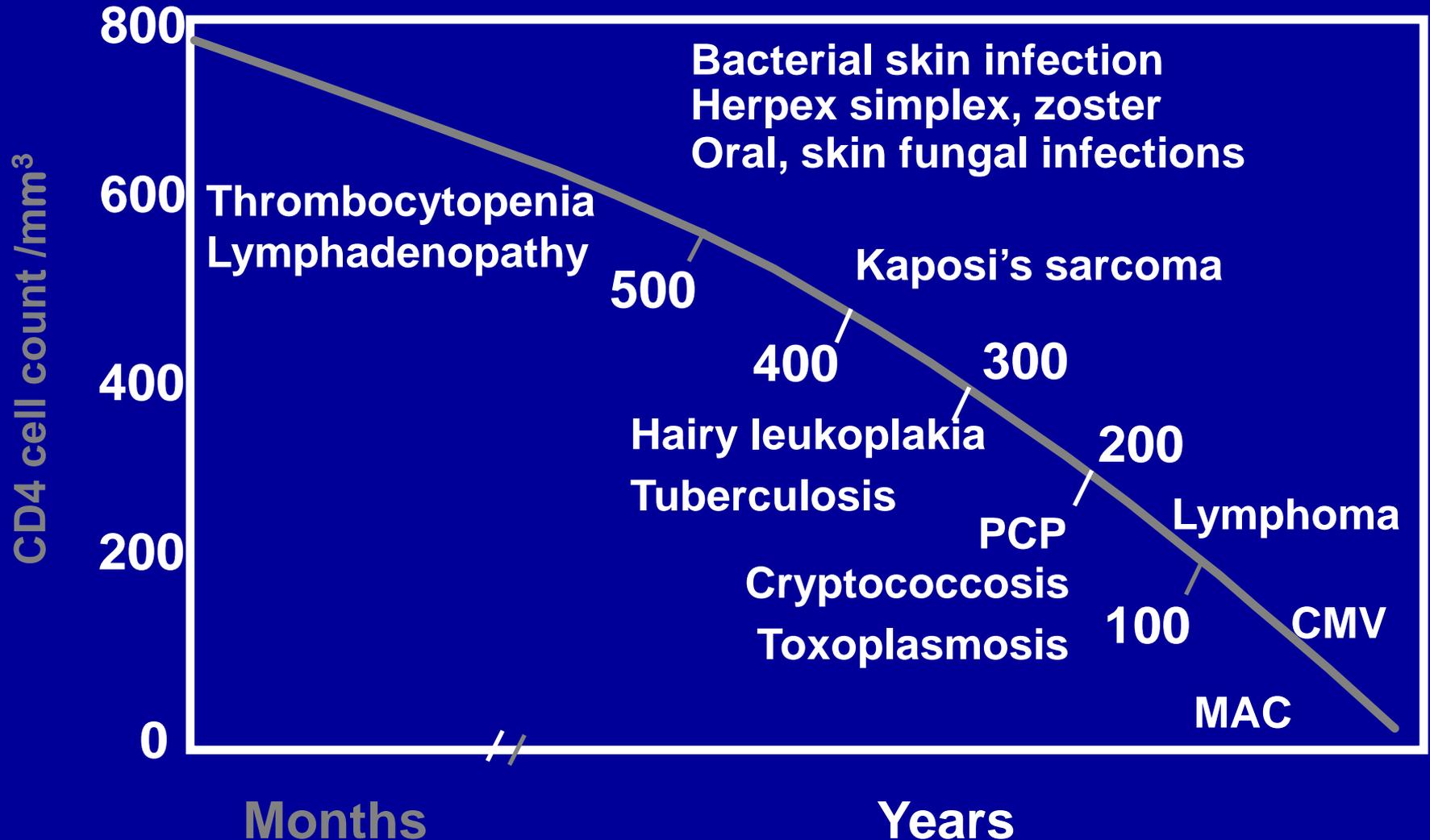
CD4 lymfocyty a infekcia HIV

- primárne infekcia buniek s CD4 receptormi
 - T4 (CD4) lymfocyty, makrofágy a monocyty
- počet CD4 lymfocytov v priebehu infekcie HIV klesá (norma 600 -1200/mm³)
- okrem poklesu počtu aj porucha funkcie
- s pokročilosťou zmien súvisí prítomnosť oportúnnych infekcií a nádorov
- AIDS - < 200/mm³

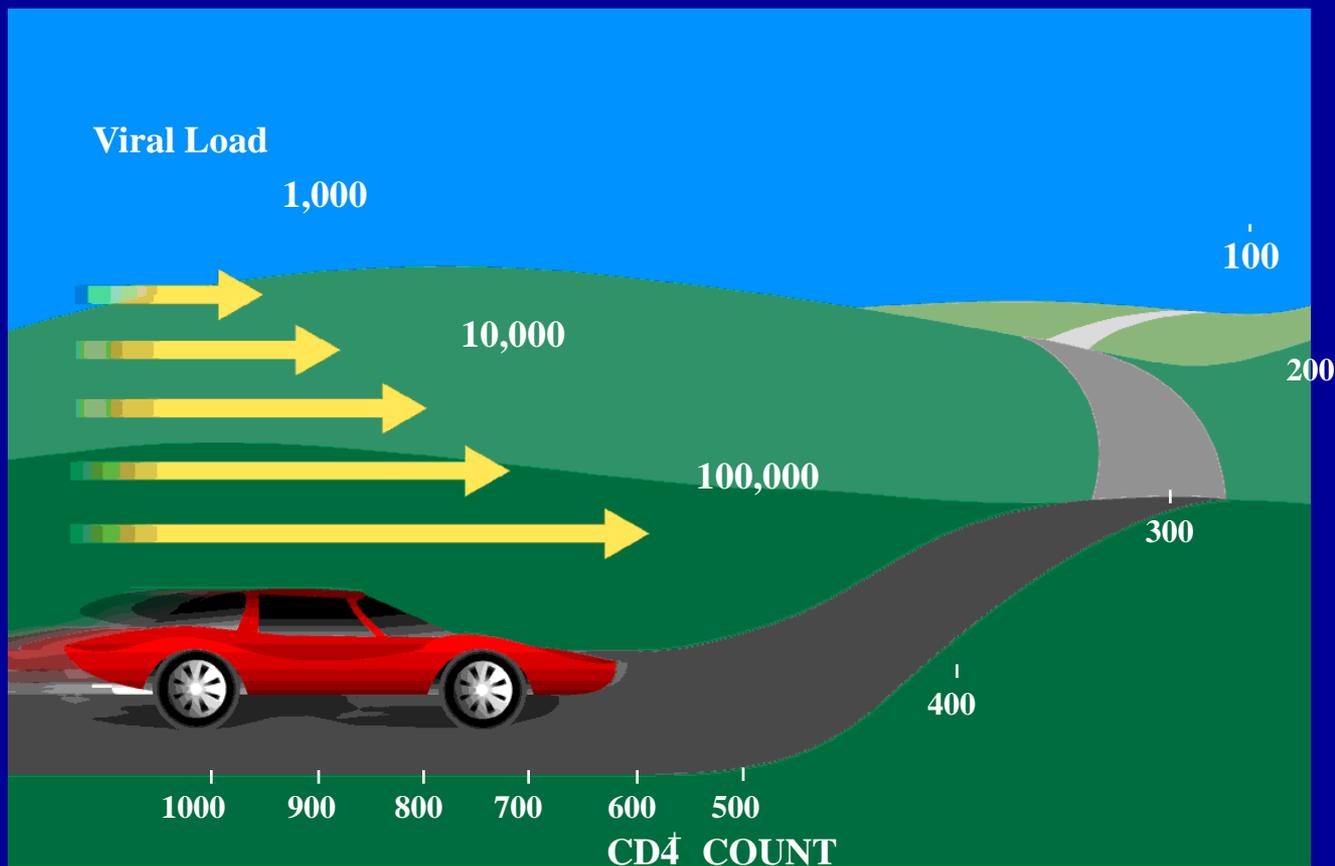
Hlavný patomechanizmus HIV: Zníženie CD4 lymfocytov



Course of HIV Disease Progression as it Relates to CD4 Lymphocyte Count



Progresia ochorenia vo vzťahu k hladine CD4 lymfocytov a vírusovej náloži



Adapted with permission from Coffin. *AIDS*. 1996;10(suppl 3):S75-S84.

Spôsoby prenosu infekcie HIV

- Parenterálny prenos krvou a inými biologickými materiálmi
 - transfúzie, spoločné ihly i.v. narkomanov, poranenie zdravotníckych pracovníkov
- Sexuálna cesta prenosu
 - homosexuálny aj heterosexuálny styk
- Prenos z matky na dieťa
 - intrauterínne, počas pôrodu, kojením po pôrode

Riziko prenosu HIV

- spoločné používanie ihlô i.v. narkomanmi: 0,6%
- poranenie ihlou u zdravotníckych pracovníkov: 0,3%
- sexuálny styk (podľa spôsobu od 0,03 do 0,3%)
- prenos z matky na dieťa: 30%

Aktuálne epidemiologické údaje

- Počet žijúcich s HIV/AIDS **vo svete: 42,6 miliónov**
 - z toho 18,6 milióna žien a 2,3 milióna detí
 - v roku 2005 novoinfikovaných 4,9 miliónov, zomrelo 3,1 milióna

IMPORTANCE OF PREVENTION

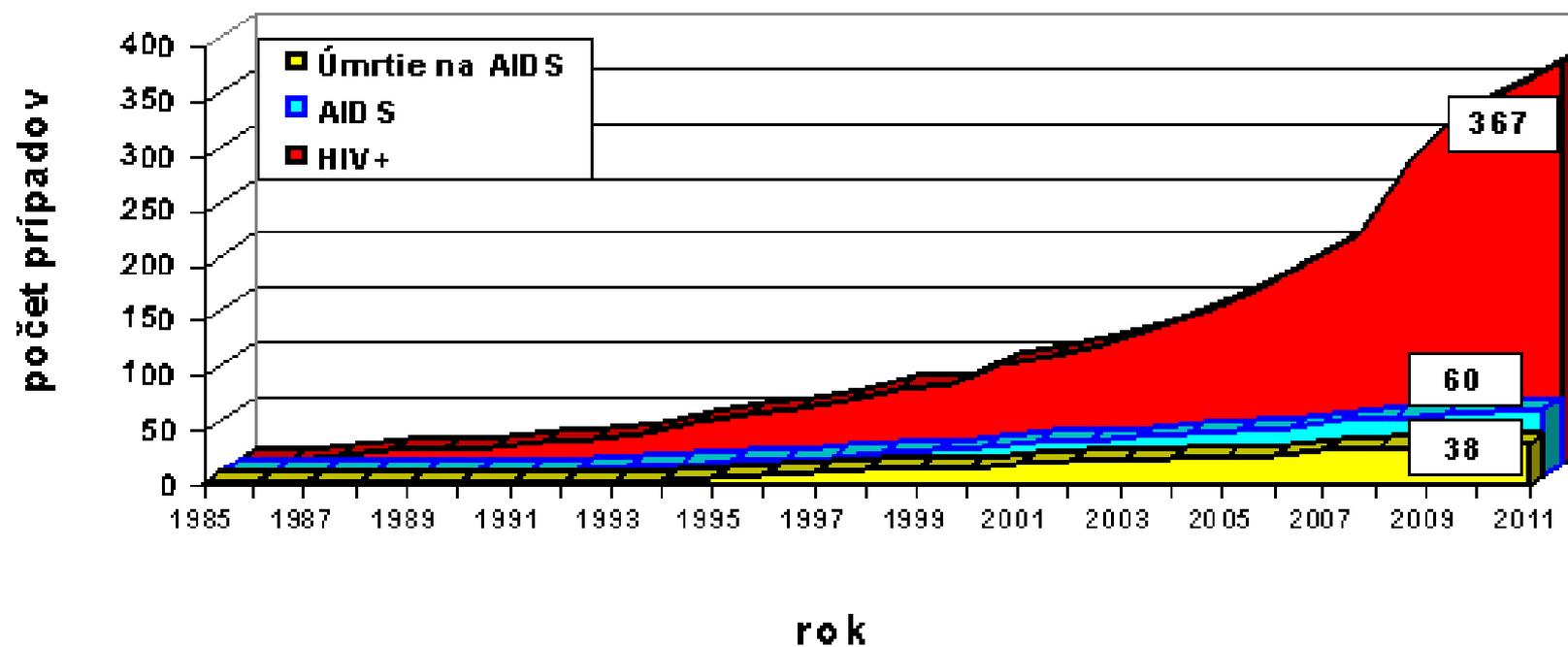
4.9 million
new HIV
infections



42.6 million
people living
with
HIV/AIDS

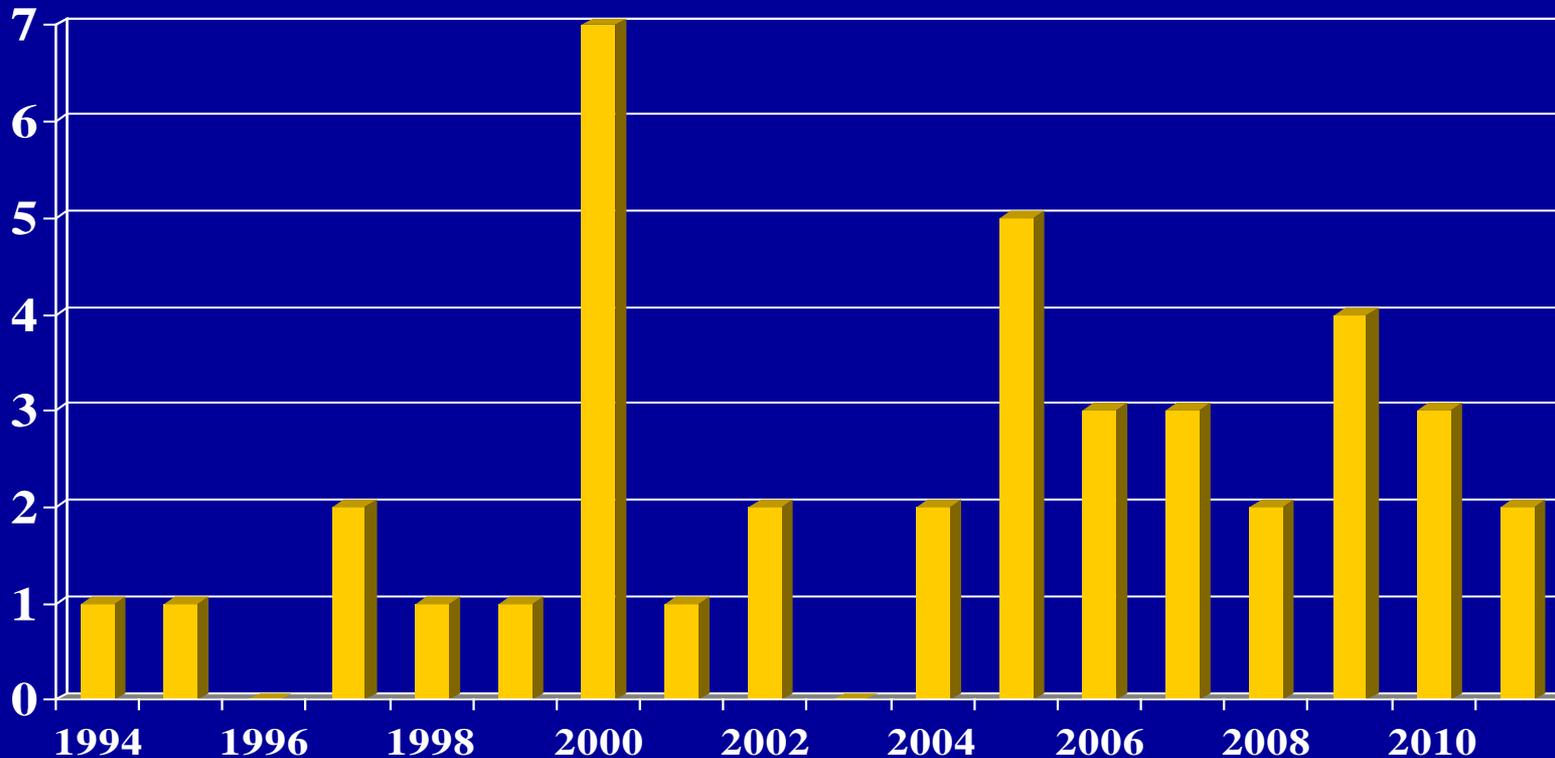
3.1 million
AIDS related
Deaths

Výskyt HIV/AIDS v SR k 30. 6. 2011

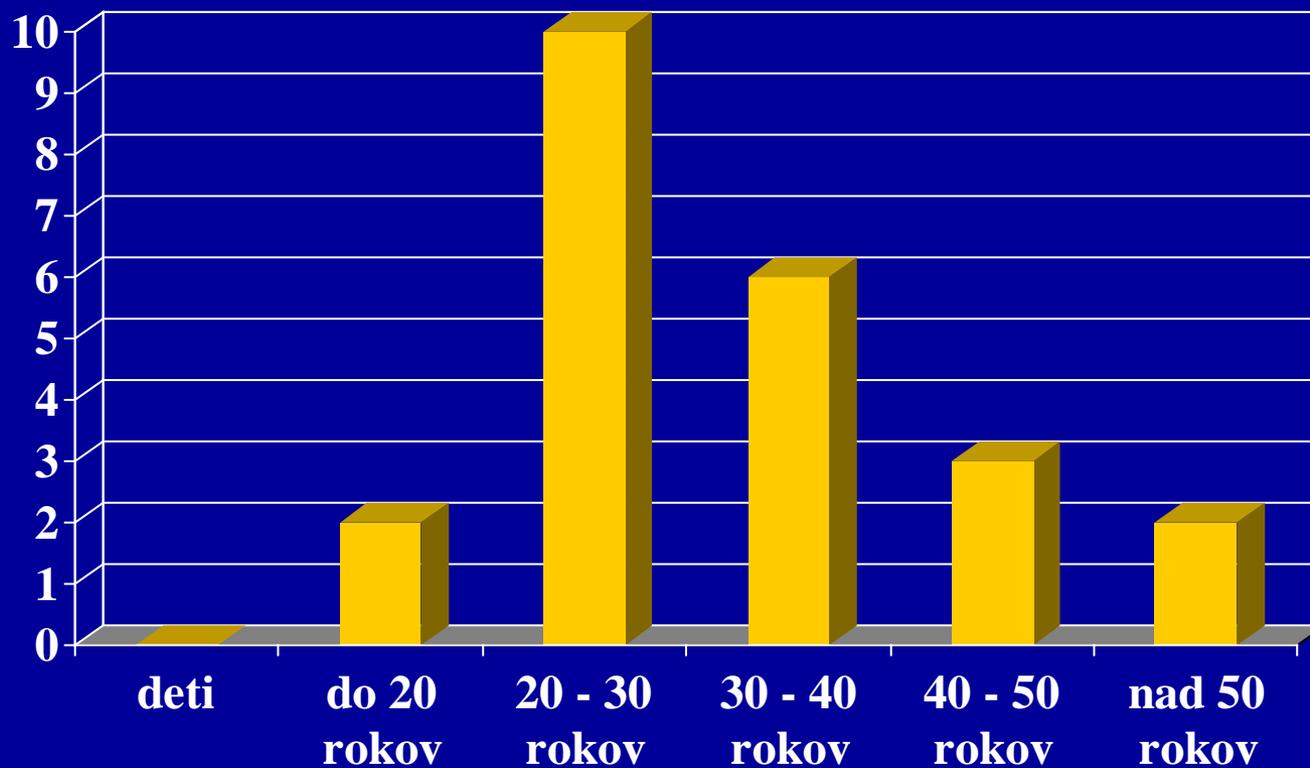


Zdroj: RÚVZ Bratislava hl. m.

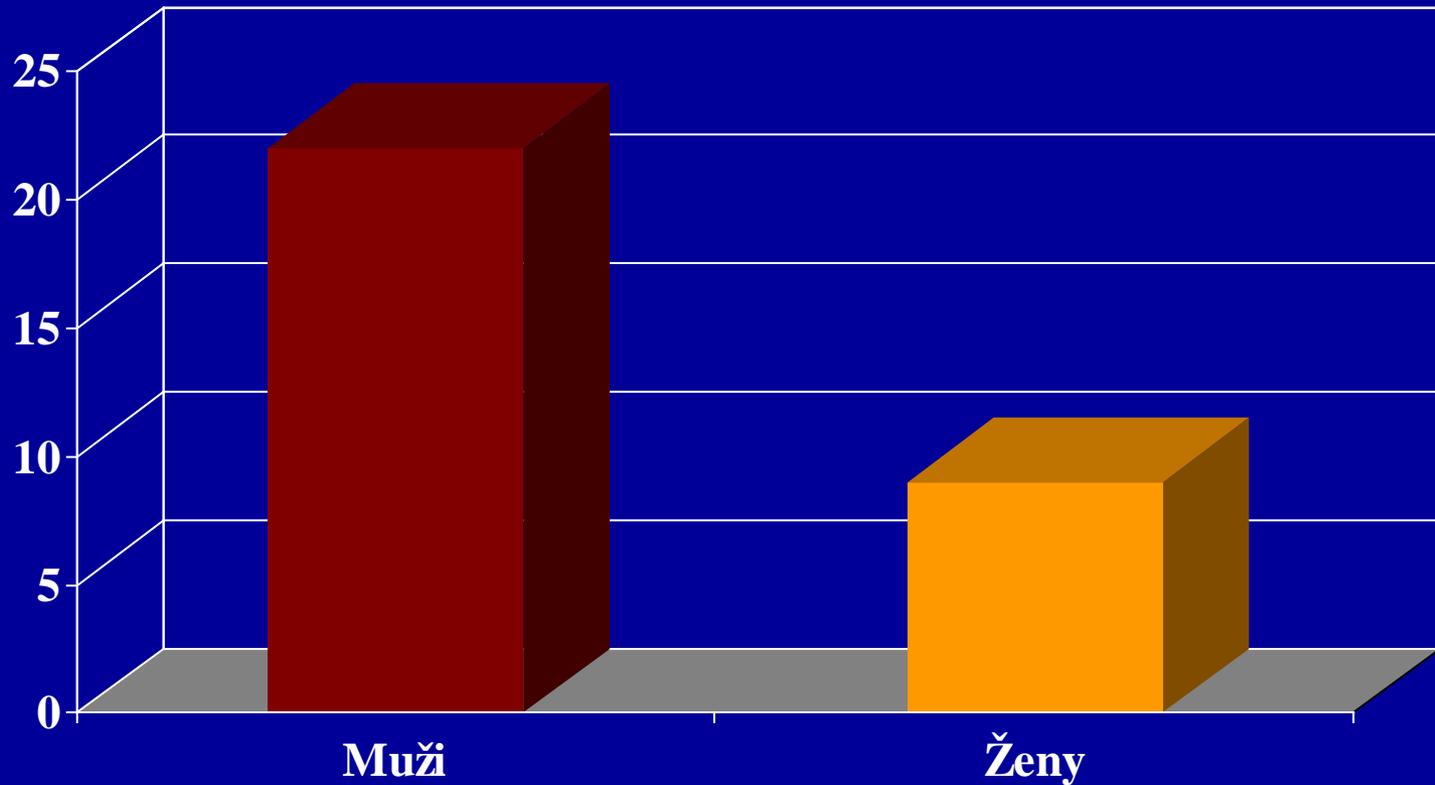
Počet novozistených pacientov v jednotlivých rokoch - Košice



Vek pacientov v čase zistenia infekcie - Košice



Podiel mužov a žien - Košice



Rizikové faktory HIV pozitívnych pacientov

Sex. orientácia / rizikové faktory	Počet pacientov
Heterosexuality	18
Homosexuality	11
Bisexuality	3
HIV pozitívny stály sex. partner	6
Promiskuita > 100 partnerov	3
Prostitúcia	2
Príjem krvných derivátov	1
I. v. narkománia	0

Priebeh infekcie HIV

Príznaky len u niektorých

Akútna infekcia

|

Sérokonverzia

|

Asymptomatická infekcia

Trvalé množenie
vírusu v organizme

|

Deštrukcia imunitného
systému

Symptomatické ochorenie

|

AIDS

Frequency of Symptoms and Findings Associated with Acute HIV-1 Infection

TABLE 1. FREQUENCY OF SYMPTOMS AND FINDINGS ASSOCIATED WITH ACUTE HIV-1 INFECTION.

SYMPTOM OR FINDING	PERCENTAGE OF PATIENTS
Fever	>80-90
Fatigue	>70-90
Rash	>40-80
Headache	32-70
Lymphadenopathy	40-70
Pharyngitis	50-70
Myalgia or arthralgia	50-70
Nausea, vomiting, or diarrhea	30-60
Night sweats	50
Aseptic meningitis	24
Oral ulcers	10-20
Genital ulcers	5-15
Thrombocytopenia	45
Leukopenia	40
Elevated hepatic-enzyme levels	21

Monitorovanie HIV infekcie

- CD4 lymfocyty – v minulosti CD4/CD8
- Vírusová nálož (viral load) – množstvo kópií HIV RNA
- Oportunistické infekcie a nádory

Kedy začať s liečbou - HAART

- **CD4 lymfocyty** – normálna hladina 700 – 1100/ul, s HAART sa začína pri CD4 pod 350 / ul, v rozmedzí 350 – 500/ul sa začína HAART iba pri klinických príznakoch ochorenia
- **Viral load** (vírusová nálož?) – množstvo RNA kópií cirkulujúceho vírusu v krvi – liečbu začíname ak je viral load vyšší ako 50 000 RNA kópií / ul
- **Akútna HIV infekcia**
- **Oporunistické infekcie, nádory** bez ohľadu na CD4+ lymfocyty a vírusovú nálož

Stačí ak je splnené jedno z kritérií

Na Slovensku je v súčasnosti liečených cca 140.

Spôsob účinku antiretrovírusových prípravkov

- Blokátory vstupu - receptorov CCR 5 / CXCR 4
- blokovanie vstupu vírusu do CD4-receptorov (inhibítory fúzie)
- zabránenie transkripcie vírusovej RNA (inhibítory reverznej transkriptázy)
- zabránenie tvorby vírusových proteínov (inhibítory proteáz)
- zabránenie integrácie vírusu (inhibítory integráz)

HIV replication cycle and sites of drug activity

NRTIs

- AZT (Zidovudine-Retrovir)
- ddI (Didanosine-Videx)
- ddC (Zalcitabine-Hivid)
- d4T (Stavudine-Zerit)
- 3TC (Lamivudine-Epivir)
- ABC (Abacavir-Ziagen)
- FTC (Emtricitabine, Emtriva)

NNRTIs

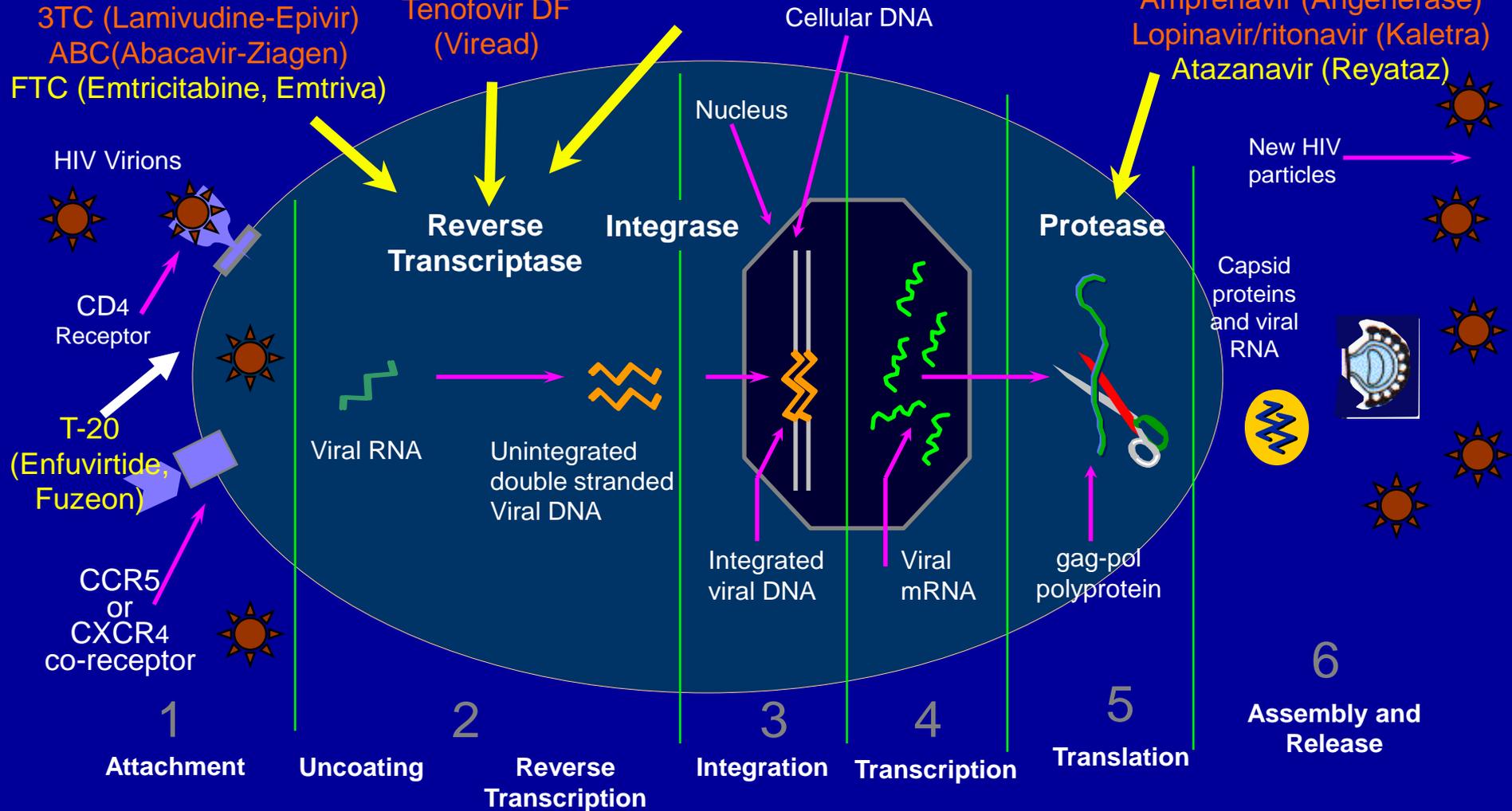
- Efavirenz (Sustiva)
- Delavirdine (Rescriptor)
- Nevirapine (Viramune)

nRTI

- Tenofovir DF (Viread)

Protease Inhibitors

- Indinavir (Crixivan)
- Ritonavir (Norvir)
- Saquinavir (Fortovase)
- Nelfinavir (Viracept)
- Amprenavir (Angenerase)
- Lopinavir/ritonavir (Kaletra)
- Atazanavir (Reyataz)



Prvolíniová liečba podľa odporúčení DHHS, BHIVA, EuroSIDA 2009

Dual-NRTI

Preferované

- **zidovudine**
plus
lamivudine
(co-formulated
as Combivir†)
- **tenofovir plus**
emtricitabine
(co-formulated
as Truvada†)
- **abacavir^a plus**
lamivudine
(co-formulated
as Epzicom†)

+

NNRTI *alebo* PI

Preferované

- **NNRTI** *or*
efavirenz^{b,c}
- **PI**
 - **lopinavir/ritonavir‡**
(co-formulated as
Kaletra)
 - **atazanavir plus**
ritonavir‡
 - **fosamprenavir plus**
ritonavir‡
 - **darunavir plus**
ritonavir

Princípom liečby je kombinácia dvoch nukleozidových inhibítorov reverznej

Transkriptázy (NRTI) + ďalšieho liečiva – inhibítora proteáz (PI) /
nenukleozidového inhibítora reverznej transkriptázy (NNRTI)

Prvolíniová liečba podľa odporúčení DHHS, BHIVA, EuroSIDA 2009

Dual-NRTI

Preferované

- **tenofovir plus emtricitabine**
(co-formulated as Truvada†)
- **abacavir^a plus lamivudine**
(co-formulated as Epzicom†)

+

NNRTI alebo PI

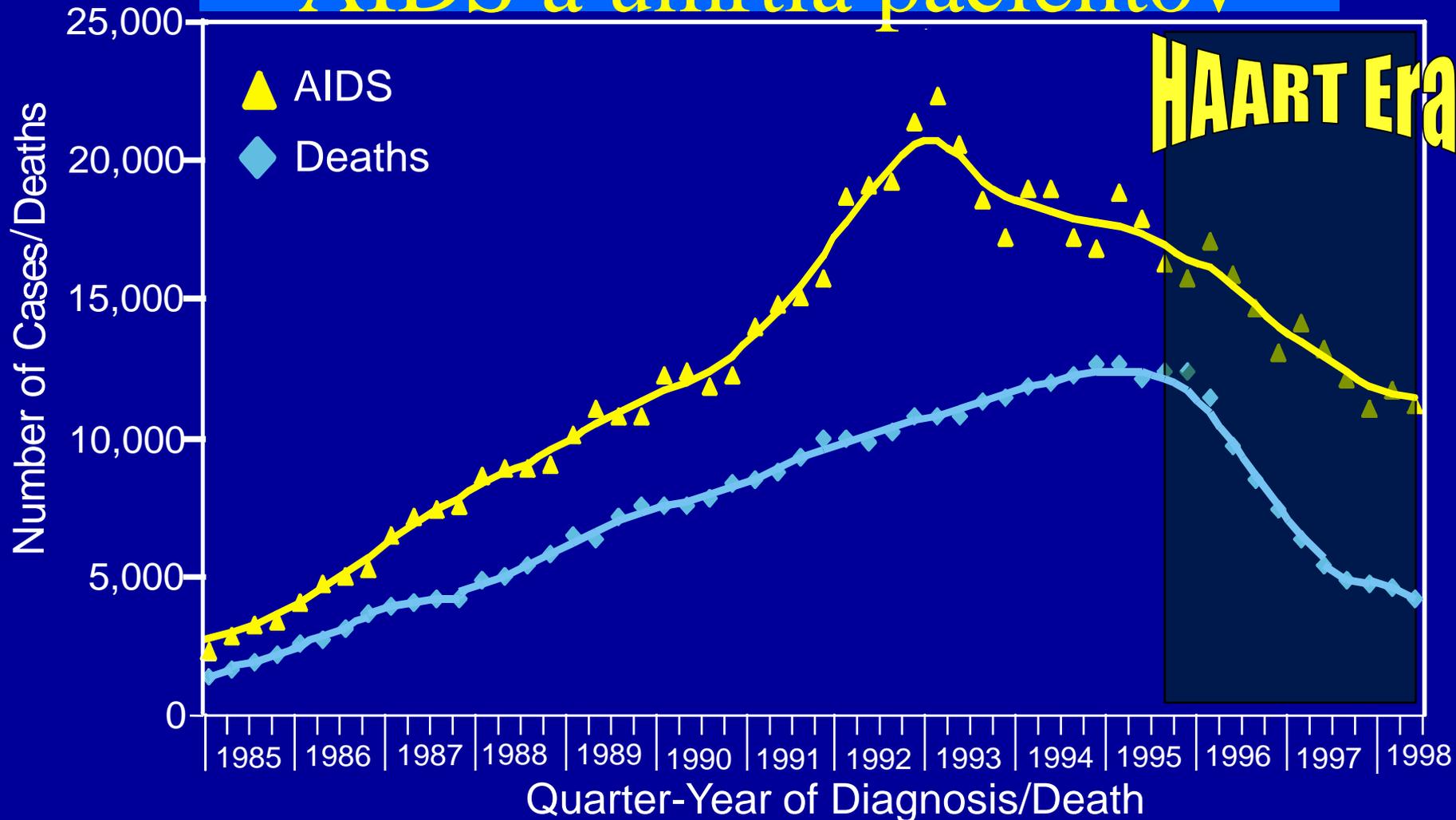
Preferované

- **NNRTI** or **efavirenz^{b,c}**
- **PI**
 - **lopinavir/ritonavir‡**
(co-formulated as Kaletra)
 - **atazanavir plus ritonavir‡**
 - **fosamprenavir plus ritonavir‡**
 - **darunavir plus ritonavir**

Princípom liečby je kombinácia dvoch nukleozidových inhibítorov reverznej

Transkriptázy (NRTI) + ďalšieho liečiva – inhibítora proteáz (PI) / nenukleozidového inhibítora reverznej transkriptázy (NNRTI)

Vplyv HAART na vznik AIDS a úmrtia pacientov



Neúspechy HAART

- rezistencia
- náklady a dostupnosť liečby
- kardiovaskulárna mortalita
- nežiadúce účinky - hypercholesterolémia, obličk. kamene ai.
- nedostupné pre 4/5 pacientov celosvetovo
- AIDS nevymizol, mení sa charakter (neurologicko - internistické ochorenie)

Antiretrovirová liečba na KICM

- **počet dispenzarizovaných pacientov : 41**
- **HAART : 32 / 24 v súčasnosti**

Pôrody HIV pozitívnych pacientiek

Celkový počet pôrodov: 11

Počet pôrodov v UNLP: 8

Počet cisárskych rezov: 8

Počet vyšetrovaných detí PCR HIV RNA: 8

Pozitivita PCR HIV RNA: 0

Deti vyradené z evidencie (> 18 mes.): 6

Oportúnne infekcie

- **Kandidóza - 15**
- **Genitálny herpes recid. - 6**
- **Salmonellová infekcia - 5**
- **TBC - 2**
- **Pneumocystová pneumónia - 2**
- **Toxoplazmóza mozgu - 1**
- **M. avium intracelulare - 1**
- **Mikrosporídiová infekcia – 1**

Centrá starostlivosti o HIV pozitívne osoby

Na Slovensku sú vytvorené 3 centrá (od marca 1996):

- Bratislava - KIGM**
- Košice - KICM**
- Banská Bystrica - Inf. odd.**
- Martin - KIGM**

Poskytujú komplexnú starostlivosť o HIV pozitívnych pacientov (dispenzarizáciu, poučenie, terapia ...)

Majú pomerne stabilný zdravotný personál a stabilnú spoluprácu s konziliárnymi lekármi

Čo ovplyvňuje voľbu HAART?

- Účinnosť – vplyv na mortalitu
 - vplyv na ochorenie
- Vedľajšie príhody
- Compliance

Genetická bariéra antiretrovirotík

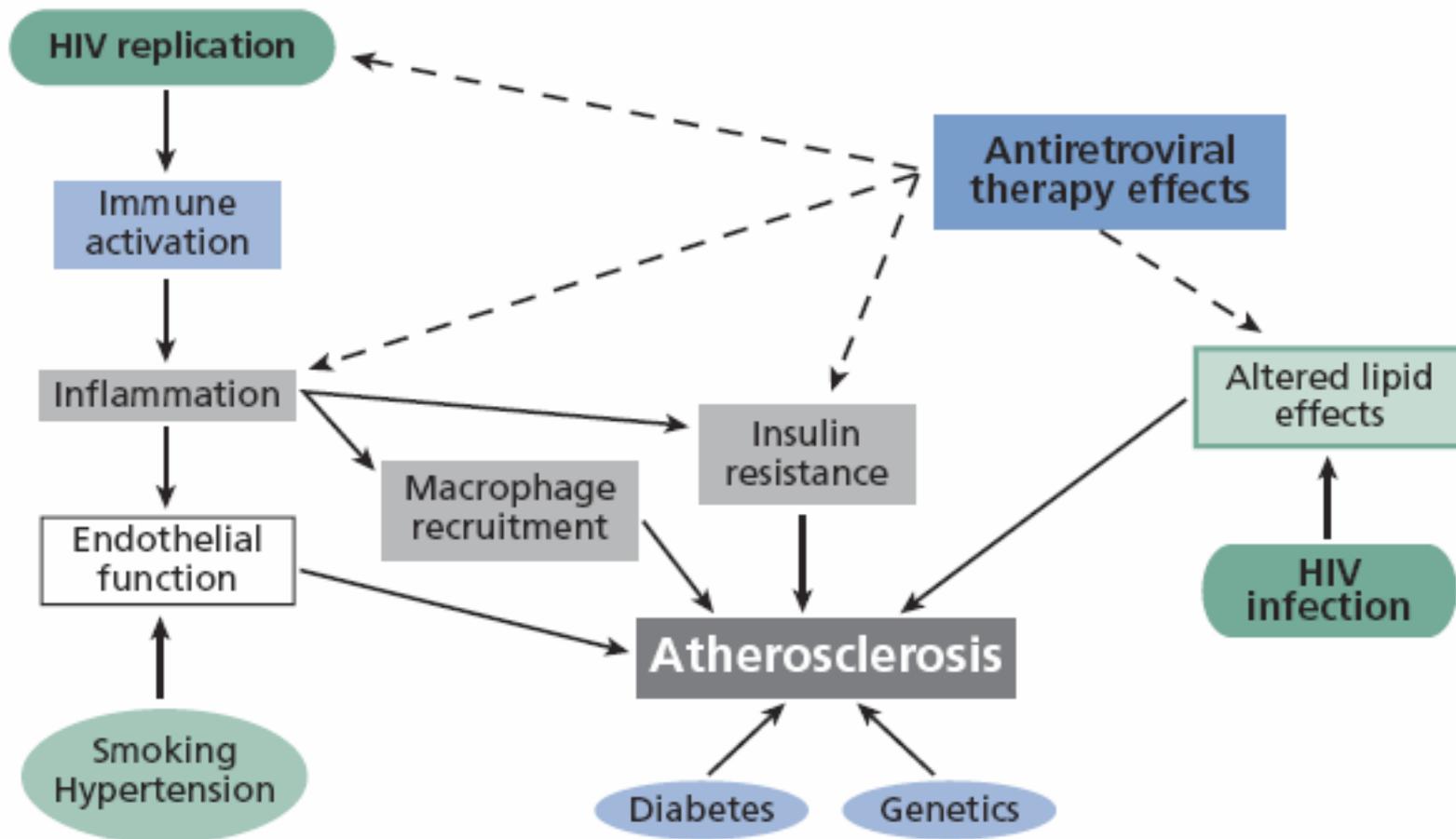
NRTI – 1-4 (tenofovir 3, emtricitabiine 4)

NNRTI – 3-4

Lopinavir 4 - 6

Darunavir 10-20

HIV, lipidy, ateroskleróza



HIV a infarkt myokardu

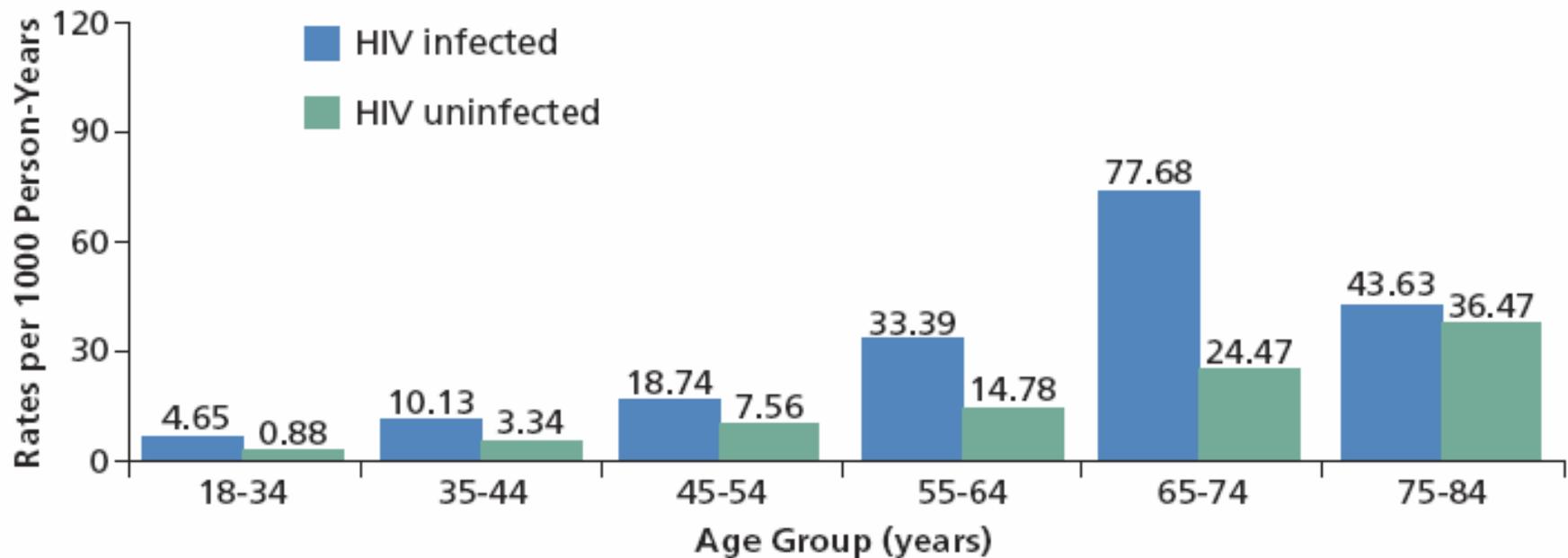


Figure 1. Myocardial infarction rates in HIV-infected (n = 3851) versus HIV-uninfected (n = 1,044,589) patients in a Massachusetts administrative hospital database, for 1996-2004. Adapted from Triant et al, *J Clin Endocrinol Metab*, 2007.

HIV a infarkt myokardu

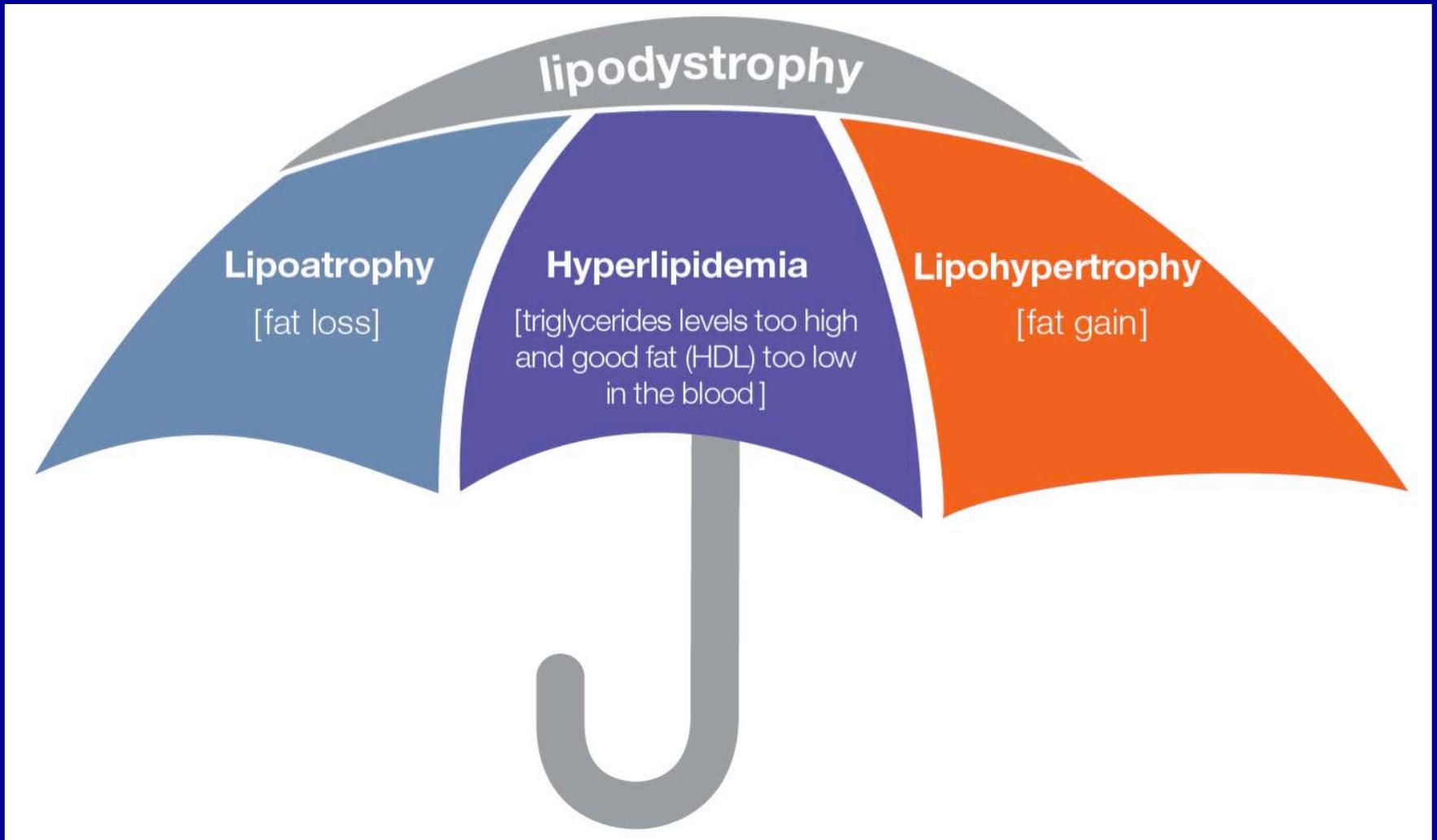
Table 1. Contribution of Traditional Risk Factors to Risk of Myocardial Infarction in HIV-Infected and HIV-Uninfected Populations

Risk Factor	Unit	HIV-Infected		HIV-Uninfected (No. of studies)
		Iloeje et al, <i>HIV Med</i> , 2005	Friis-Moller et al, <i>N Engl J Med</i> , 2003	
Age	Year increase	9%	6%	6%-9% (7)
Sex	Male vs female	--	110%	110%-160% (2)
Diabetes	Yes vs no	260%	90%	140%-252% (3)
Smoking	Yes vs no	140%	290%	70%-290% (3)
Hypertension	Yes vs no	30%	80%	80%-90% (3)

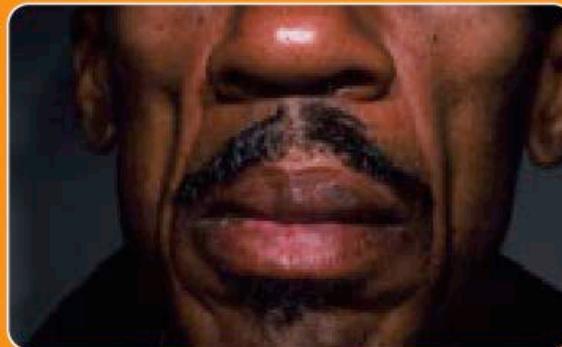
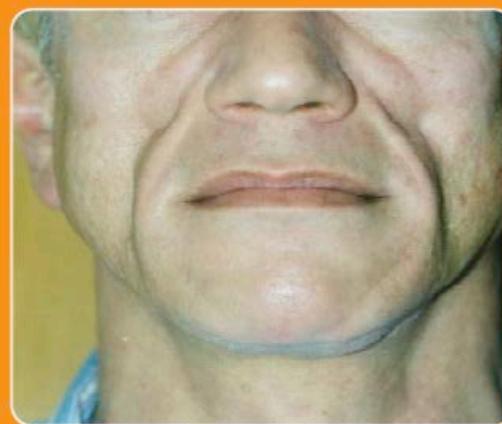
Adapted from Currier et al, *Circulation*, 2008, and Sabin and Worm, *Curr Opin HIV AIDS*, 2008.

- Štúdia D.A.D. ukazuje, že limitujúcim faktorom prežívania pacientov s dobre kontrolovanou liečbou je výskyt kardiovaskulárnych ochorení
- Výskyt kardiovaskulárnych ochorení priamo súvisí s poruchou lipidového metabolizmu, ktorá je navodená HAART

Lipodystrofický dáždnik



Lipodystrofia - muž

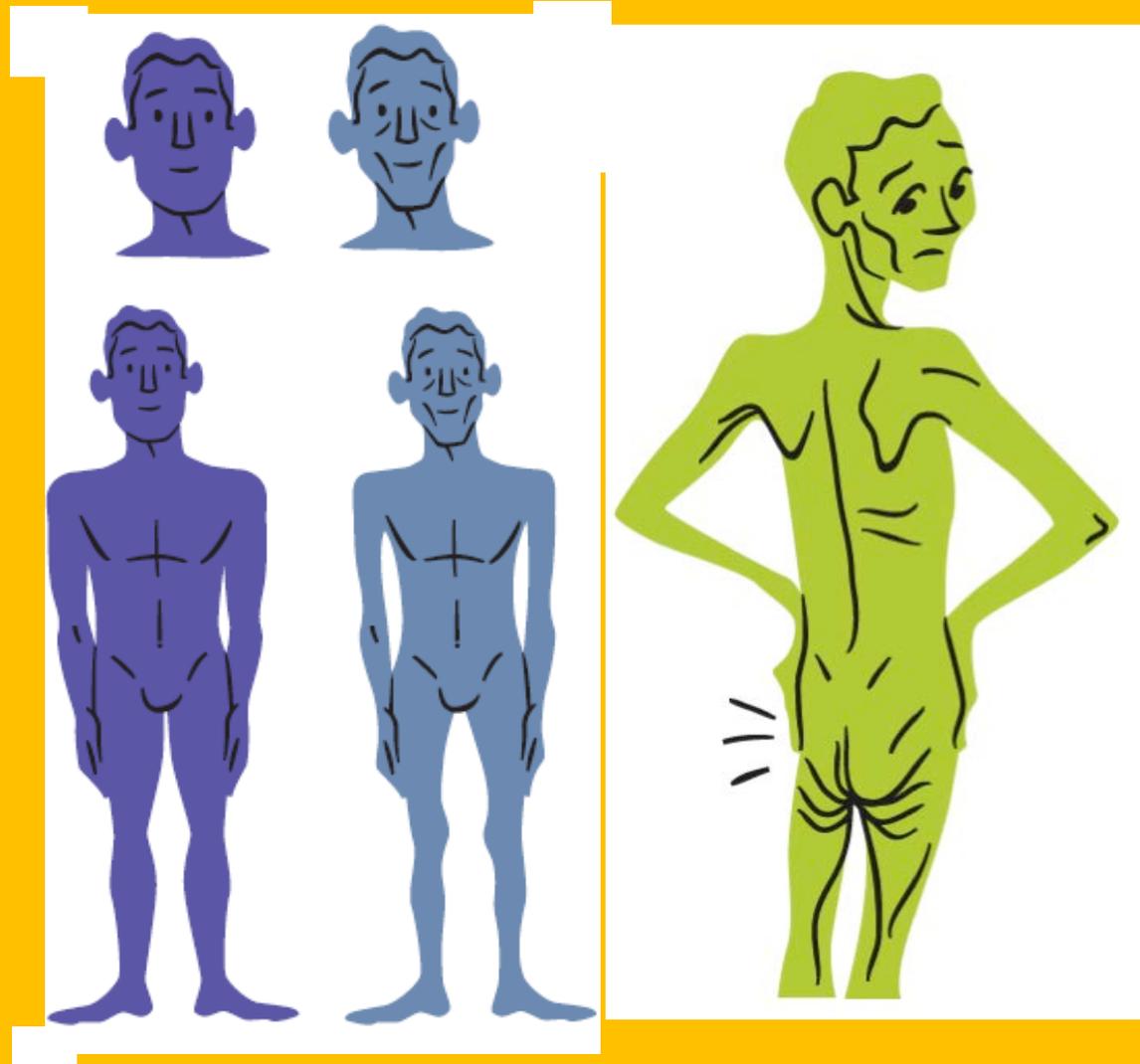


Lipodystrofia - žena

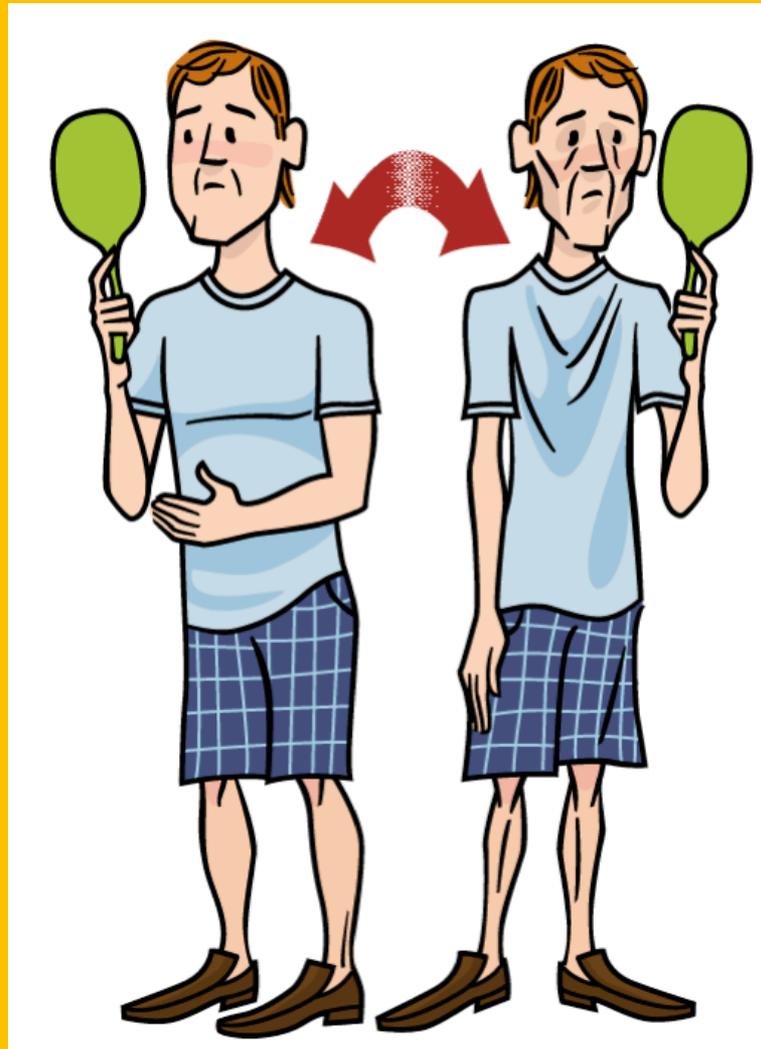


Miesta lipodystrofie

- Tvár
- Rameno
- Nohy
- Boky
- Brucho
- Chrbát



Detekcia straty tuku



Facial lipoatrophy grading



Progression of facial fat loss

- Grade 1:** Obvious only to patient
- Grade 2:** Others start to notice
- Grade 3:** Everyone notices
- Grade 4:** Mirrors become the enemy

[Grinspoon, Carr. *N Engl J Med* 2005; 352:48.]

[James J et al. *Dermatol Surg* 2002;11:979–986.]

DEXA – meranie tuku

DEXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry)

- Different amounts x-ray energy are absorbed by fat, muscle and bone
- Exposes patient to only 20% of the radiation that a regular chest x-ray uses
- Very accurate; recommended at change of HIV therapy, especially when fat loss is reason for switch
- Covered by most insurance

[Levine J et al. *J Appl Physiol* 2000;88:452.]

[Kamel E. et al *Obes Res* 2000;8:36.]

[Mitsiopoulos *J Appl Physiol* 1998;85:115.]



HAART - lipodystrofia

NRTI, NtRTI - Nucleoside and or Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (nukes)			NNRTI - Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (non-nukes)			Entry Inhibitors (including Fusion Inhibitors and CCR5 Antagonists)		
Brand name (generic name, abbreviation)	Picture	Year approved	Brand name (generic name, abbreviation)	Picture	Year approved	Brand name (generic name, abbreviation)	Picture	Year approved
Retrovir® (zidovudine, AZT)		1987	Epzicom® (Ziagen + Efavirenz)		2004	Crixivan® (indinavir, IDV)		1996
Videx® (didanosine; ddl): buffered versions		1991	Truvada® (Viread + Emtriva)		2004	Norvir® (ritonavir, RTV)		1996
Zerit® (stavudine; d4T)		1994	Atripla™ (Sustiva* + Viread + Emtriva) * Sustiva is a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)		2006	Viracept® (nelfinavir, NNFV)		1997
Epivir® (lamivudine; 3TC)		1995	Viramune® (nevirapine, NVP)		1996	Kaletra® (lopinavir + ritonavir, LPV/RTV)		2000
Combivir® (Retrovir + Epivir, CBV)		1997	Rescriptor® (delavirdine, DLV)		1997	Lexiva® (fosamprenavir, fos-APV)		2003
Ziagen® (abacavir, ABC)		1998	Sustiva® (efavirenz, EFV)		1998	Reyataz® (atazanavir, ATV)		2003
Trizivir® (Retrovir + Epivir + Ziagen)		2000	Atripla™ (Sustiva* + Viread + Emtriva), * Viread and Emtriva are non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs).		2006	Aptivus® (tipranavir, TPV)		2005
Videx® EC (didanosine; ddl): delayed-release capsules		2000	PI - Protease Inhibitors			Prezista™ (darunavir)		2006
Viread® (tenofovir DF, TDF)		2001	Brand name (generic name, abbreviation)	Picture	Year approved	Fuzeon® (enfuvirtide, T-20)		2003
Emtriva® (emtricitabine, FTC)		2003	Invirase® (saquinavir, SQV)		1995	Selzentry® (maraviroc)		2007

HIV, AIDS

Ako dlho bude prežívať pacient, ktorý je v 25 rokoch infikovaný HIV / AIDS?

Survival of Persons with and without HIV Infection in Denmark, 1995–2005

Nicolai Lohse, MD, PhD; Ann-Brit Eg Hansen, MD; Gitte Pedersen, MD, PhD; Gitte Kronborg, MD, DMSc; Jan Gerstoft, MD, DMSc; Henrik Toft Sørensen, MD, PhD, DMSc; Michael Væth, PhD; and Niels Obel, MD, DrSci, DMSc

Background: The expected survival of HIV-infected patients is of major public health interest.

Objective: To estimate survival time and age-specific mortality rates of an HIV-infected population compared with that of the general population.

Design: Population-based cohort study.

Setting: All HIV-infected persons receiving care in Denmark from 1995 to 2005.

Patients: Each member of the nationwide Danish HIV Cohort Study was matched with as many as 99 persons from the general population according to sex, date of birth, and municipality of residence.

Measurements: The authors computed Kaplan–Meier life tables with age as the time scale to estimate survival from age 25 years. Patients with HIV infection and corresponding persons from the general population were observed from the date of the patient's HIV diagnosis until death, emigration, or 1 May 2005.

Results: 3990 HIV-infected patients and 379 872 persons from the general population were included in the study, yielding 22 744 (me-

dian, 5.8 y/person) and 2 689 287 (median, 8.4 years/person) person-years of observation. Three percent of participants were lost to follow-up. From age 25 years, the median survival was 19.9 years (95% CI, 18.5 to 21.3) among patients with HIV infection and 51.1 years (CI, 50.9 to 51.5) among the general population. For HIV-infected patients, survival increased to 32.5 years (CI, 29.4 to 34.7) during the 2000 to 2005 period. In the subgroup that excluded persons with known hepatitis C coinfection (16%), median survival was 38.9 years (CI, 35.4 to 40.1) during this same period. The relative mortality rates for patients with HIV infection compared with those for the general population decreased with increasing age, whereas the excess mortality rate increased with increasing age.

Limitations: The observed mortality rates are assumed to apply beyond the current maximum observation time of 10 years.

Conclusions: The estimated median survival is more than 35 years for a young person diagnosed with HIV infection in the late highly active antiretroviral therapy era. However, an ongoing effort is still needed to further reduce mortality rates for these persons compared with the general population.

Context

The expected survival of HIV-infected patients has been difficult to measure by comparing selected HIV samples and control groups.

Contribution

Denmark carefully tracks each of its residents' vital status, which makes it possible to accurately compare survival of HIV-infected persons and uninfected persons. In 2000 to 2005, life expectancy at age 25 years was 51 years in the general population and 39 years for HIV-infected persons without hepatitis C virus infection (HCV).

Cautions

Denmark provides excellent access to HIV and HCV care, so the results may be atypical.

Implications

Persons with HIV infection have a good, but far from normal, life expectancy.