

MÄTNING AV HIV-RNA I BLOD AV STORT PREDIKTIVT VÄRDE

Mätning av mängden humant immunbristvirus typ 1-RNA i plasma kan nu utföras rutinmässigt med nya molekylärbioologiska metoder. Genom att använda dessa test för studier av virusomsättningen i samband med behandling med nya potenta HIV-läkemedel har en detaljerad kunskap erhållits om HIV-1:s intensiva förökning under hela infektionsförloppet [1, 2]. Uppskattningsvis 10^{11-12} nya HIV-virus produceras per dag, och halveringstiden för HIV-1 i plasma anges nu vara mellan sex och åtta timmar. Som ett resultat av detta sker likaledes en mycket stor omsättning av huvudmålcellen för HIV-1, den CD4-positiva lymfocyten. Halveringstiden för de infekterade CD4-positiva lymfocyterna uppskattas till omkring två dagar.

Akkumulerande data tyder på att mätning av mängden HIV-1-RNA kan ge betydelsefull information beträffande både prognos och val av HIV-1-behandling. Nya data om det prediktiva värdet av HIV-1-RNA-bestämning och lättillgängligheten av testen har resulterat i en rekommendation att använda mätning av HIV-1-RNA i plasma i klinisk praxis [3]. Även vid HIV-1-kliniker i Sverige används dessa analyser rutinmässigt sedan våren 1996.

Flera olika test

Det senaste året har kommersiella test introducerats för mätning av mängden av HIV-1-RNA i blod: »branched DNA», grenat DNA (Chiron Corporation), »reverse transcriptase-polymerase chain reaction», omvänt transkriptas-polymeraskedjereaktion (RT-PCR) (Amplicor, Roche Diagnostics) och »nucleic acid sequence based amplification», nukleinsyrasekvensbaserad amplifiering (NASBA, Organon Teknika). Branched DNA-tekniken amplifierar signalen från HIV-1-RNA med

hjälp av sekventiella hybridiseringar. NASBA och RT-PCR använder enzymatiska metoder för att amplifiera HIV-1-RNA till upptäckbar nivå.

Det föreligger en god korrelation mellan resultaten av de olika metoderna för bestämning av mängden av subtyp B-stammar av HIV-1, vilka dominerar i Sverige. För subtyperna A och E fungerar dessa test sämre på grund av sekvensvariation. Eftersom dessa subtyper förekommer i Sverige kan detta minska värdet av testen för dessa patienter.

Prediktivt värde i naturförloppet

Nivån av CD4-positiva lymfocyter har fram till helt nyligen ansetts vara den bästa prediktiva markören för risk för aidsutveckling och död, även om tidigare studier visat en stark korrelation mellan nivåerna av virus och patientens kliniska status [4]. Det senaste året har ett flertal studier tillkommit som visar att HIV-1-RNA-nivåerna i plasma är den bästa prediktiva markören för långtidsförloppet vid HIV-infektionen [5-7], åtminstone i tidigt skede. Det föreligger ingen tröskel för den virusnivå under vilken patienter klarar sig bättre; risken för att utveckla aids ökar med stigande nivåer av HIV-1-RNA, alltifrån de lägsta nivåerna.

Nivån av CD4-positiva lymfocyter är dock fortfarande den bästa prediktiva markören för korttidsrisken att utveckla en ny opportunistisk sjukdomskomplikation. Kombinationen av dessa två markörer används därför i klinisk praxis.

Betydelse för behandlingsutfall

I kliniska provningar av nya läkemedel mot HIV-1 har HIV-1-RNA-bestämning blivit ett värdefullt instrument för att snabbt kunna avgöra om ett nytt läkemedel eller en kombination av läkemedel har en signifikant anti-HIV-1-effekt. Effektiva läkemedel ger detekterbara sänkningar av HIV-1-RNA-nivåer i plasma redan efter några dagars behandling. Tidiga fas I-II-studier omfattar numera alltid sådana bestämningar. Dessa resultat är av stor betydelse för att avgöra om en fortsatt provning av läkemedlet skall göras.

Resultat från ett antal fas III-studier har visat att graden av sänkning av HIV-1-RNA-nivåerna under fasen efter initiering av anti-HIV-1-terapi korrelerar till klinisk behandlingseffekt [8-10]. En stegring av HIV-1-RNA-nivåer under pågående behandling är förknippad med en ökad risk för sjukdomsprogression. Effekter av ett HIV-1-läkemedel på HIV-1-RNA-nivåer och CD4-positiva celler är för närvarande tillräckligt för att registrera preparatet tillfälligt både i USA och i EU. Uppföljande studier av klinisk effekt krävs dock fortfarande för att läkemedlet skall registreras permanent.

Klinisk rutindiagnostik

HIV-RNA-bestämningar har blivit ett viktigt instrument för den kliniska handläggningen. Patienter som inte får anti-HIV-1-behandling kontrolleras ungefär var fjärde till var sjätte månad. Vid tecken på stigande HIV-1-RNA-nivåer med eller utan samtidig sänkning av CD4-positiva celler och/eller kliniska symtom övervägs behandling. Vid Huddinge sjukhus rekommenderas behandling av patienter med >30 000 HIV-RNA-kopior/ml. Om virusnivån ligger mellan 5 000 och 30 000 kopior/ml diskuteras behandling, och beroende på patientens medicinska och sociala situation för övrigt kan behandling påbörjas. Vid värden <5 000 kopior/ml avvaktar vi inte sällan.

HIV-1-RNA-nivåer i plasma varierar inte så mycket från vecka till vecka eller månad till månad, till skillnad från CD4-positiva celler vars nivåer varierar under dagen. HIV-1-RNA-bestämningar bör dock inte utföras i samband med andra akuta infektioner eller då immunsystemet är aktiverat av andra anledningar, exempelvis efter vaccination, eftersom nivåerna då tillfälligt kan stiga.

Fyra till åtta veckor efter påbörjad eller modifierad behandling kontrolleras behandlingseffekten med förnyad analys av HIV-1-RNA-mängden. Om resultatet är tillfredsställande, dvs helst en sänkning till icke-detekterbara nivåer (< 500 kopior/ml) eller åtminstone en sänkning på $^{10}\log$ 1,0, får patienten komma tillbaka med cirka fyra måna-

Författare

ANDERS SÖNNERBORG

docent, överläkare, avdelningarna för klinisk virologi och infektionssjukdomar, Karolinska institutet, Huddinge sjukhus.



ders intervaller för förnyade kontroller, även inkluderande bestämning av CD4-positiva celler. Målsättningen med behandlingen blir sålunda att försöka sänka mängden HIV-RNA så mycket som möjligt under så lång tid som möjligt. En sådan kontroll av HIV-förökningen minskar avsevärt risken för resistensutveckling mot HIV-läkemedel och förbättrar signifikant patientens prognos.

Referenser

1. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373: 117-26.
2. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Viral counts in HIV infection*. *Science* 1996; 267: 483-9.
3. Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR, O'Brien WA, Coombs R, Poscher ME et al. HIV viral load markers in clinical practice. *Nature Medicine* 1996; 2: 625-9.
4. Sönnnerborg A, Bergström T, Johansson B, Håkansson C, Julander I, Norkrans G et al. Demonstration of HIV-1 DNA in immunocompetent HIV-1 antibody positive, but not in seronegative, homosexual men. *Immunology and Infectious Diseases* 1991; 1: 85-9.
5. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, Todd JA, Hoo BS, Kokka RP et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122: 573-9.
6. O'Brien WA, Blattner WA, Waters D, Eyster E, Hillgartner MW, Cohen AR et al. Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the multicenter hemophilia cohort study. *JAMA* 1996; 276: 105-10.
7. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272: 1167-70.
8. Merigan TC, Hirsch RL, Fisher AC, Meyerson LA, Goldstein G, Winters MA. The prognostic significance of serum viral load, codon 215 reverse transcriptase mutation and CD4+ T cells on progression of HIV disease in a double blind study of thymopentin. *AIDS* 1996; 10: 159-65.
9. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med* 1996; 334: 426-31.
10. Phillips AN, Eron JJ, Bartlett JA, Rubin M, Johnson J, Price S et al. HIV-1 RNA levels and the development of clinical disease. *AIDS* 1996; 10: 859-65.

Sårbara medicinpatienter avslöjas med depressionstest

Flera symtom på depression tyder på särskild sårbarhet bland äldre patienter som läggs in akut på somatiskt sjukhus. Genom att screena för sådana symtom som rutin kan man identifiera dem som har särskilt dålig prognos vad gäller hälsa totalt sett, livskvalitet och möjligheter att klara det dagliga livets aktiviteter (ADL) efter sjukhusvistelsen.

Den slutsatsen dras i en undersökning av 572 akut inlagda medicinpatienter över 70 år. Trots likartad kroppslig hälsa vid inläggningen löpte individer med sex eller fler tecken på depression mer än dubbelt så stor risk att bli beroende av hjälp med ADL som de med 0-2 sådana symtom; totalt 15 symtom på depression ingick i screeningen. Brist på energi var det vanligaste, i genomsnitt hade patienterna i hela gruppen fyra tecken på depression, och en tredjedel hade sex eller fler symtom.

Konsekvenserna av depressions-tecken vid rutinbesök i primärvård har undersökts i en annan studie av 3 767 patienter över 60 år. Under två år efter besöket behövde de deprimerade mer öppen och sluten somatisk sjukvård än andra, och de utsattes också för fler diagnostiska test.

Ann Intern Med 1997; 126: 417-32, 463-5.

Symtom på depression utlösta av snabbt sänkt tryptofanhalt

En snabb minskning av hjärnans serotoninfunktion kan utlösa kliniska symtom på depression hos friska obehandlade individer som tidigare haft upprepade episoder av sjukdom. Den slutsatsen drar tre brittiska psykiatrer som i en dubbelblind överkorsningsstudie undersökt 15 kvinnor som tillfrisknat efter flera episoder av depression.

Kvinnorna fick testa två aminosyrablandningar, den ena med och den andra utan serotoninprekursorer tryptofan. Den senare blandningen ledde till 75-procentig minskning i plasmakoncentrationen av tryptofan – och de som fått den fick signifikant fler symtom på depression än de övriga.

Detta är, påpekar forskarna, ett stöd för hypoteserna om de selektiva serotoninåterupptagshämmarnas verkan, dvs att brister i serotoninfunktionen spelar en nyckelroll i depressionens etiologi. Med konventionella kostförändringar kan man inte sänka tryptofanhalt så mycket som i studien. Även en

1 000 kilokaloriers kolhydratfattig diet ändrar emellertid hjärnans serotoninfunktion hos friska kvinnor, och även små sänkningar skulle kunna få skadliga effekter hos sårbara.

Lancet 1997; 349: 915-9.

Rökning viktig riskfaktor bakom bukaortaaneurysm

Rökning är den riskfaktor som har starkast samband med aortaaneurysm, den tionde ledande dödsorsaken bland äldre män i USA. I en grupp på mer än 73 000 individer (97 procent män) mellan 50 och 79 år avslöjade ultraljudsscreening 1 031 fall (1,4 procent) av aortaaneurysm större än 4 cm.

Rökare hade sex gånger högre risk än icke-rökare, och risken för aneurysm ökade signifikant med antalet år man rök; risken minskade proportionellt till antalet år efter rökstopp. Forskarna beräknar att tre fjärdedelar av de mer än 4 cm stora aneurysm som upptäcktes kan ha samband med rökning.

Ann Intern Med 1997; 126: 441-9.

Förhöjd risk för solid tumör efter benmärgstransplantation

Seneffekterna av benmärgstransplantation har studerats hos mer än 19 000 patienter, som mellan 1964 och 1992 fick transplanterad benmärg vid 235 centrum. Patienterna löpte signifikant högre risk för nya solida tumörer än befolkningen i stort. Bland dem som levde tio år efter transplantationen var tumörrisken mer än åtta gånger högre än förväntat. Den kumulerade incidensen var 2,2 procent efter tio år och 6,7 procent efter 15. Studien tyder på att livslång uppföljning av patienterna krävs.

N Engl J Med 1997; 336: 897-904, 949-50.

Brittiskt krav: Testa läkare för HIV och alkohol

Två uppmärksammade fall av »problemläkare» har i Storbritannien lett till att patientorganisationer krävt obligatorisk testning av läkare för att avslöja HIV-smitta och alkoholbruk. Hälsomyndigheterna och brittiska läkarförbundet avvisar kraven.

En patient i Skottland dog när han opererades av en kirurg vars blodalkoholhalt troligen var mer än dubbelt så hög som gränsen för rattfylleri. Och en HIV-smittad engelsk obstetriker och gynekolog delegitimerades därför att han fortsatt behandla patienter.

BMJ 1997; 314: 841-2, 847.