

Otto Ylönen

Painon sekä rasva- ja sokeriarvojen muutokset
tenofoviirialafenamidia ja integraasiantäijää
saavilla HIV-potilailla varsinaissuomalaisessa
potilasaineistossa

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2022

Otto Ylönen

Painon sekä rasva- ja sokeriarvojen muutokset tenofoviirialafenamidia ja integraasiestäjää saavilla HIV-potilailla varsinaissuomalaisessa potilasaineistossa

Kliininen laitos, Infektiotaudit

Kevätlukukausi 2022

Vastuuhenkilö: LT, el Päivi Jalava-Karvinen

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

OTTO YLÖNEN: Painon sekä rasva- ja sokeriarvojen muutokset tenofoviirialafenamidia ja integraasiestäjää saavilla HIV-potilailla varsinaissuomalaisessa potilasaineistossa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 27 s., 3 liites.

Sisätautioppi / Infektiotaudit

Helmikuu 2022

Aikaisemmissa tutkimuksissa on havaittu tenofoviirialafenamidin nostavan painoa ja huonontavan rasva- ja sokeriarvoja erityisesti käytettynä yhdessä tiettyjen integraasiestäjien kanssa. Tämän retrospektiivisen tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, ovatko aikaisemmissa tutkimuksissa havaitut yhteydet todettavissa varsinaissuomalaisessa potilasaineistossa.

Tutkimuksen aineisto koostui varsinaissuomalaisista HIV-potilaista, jotka siirtyivät TAF-pohjaiseen lääkitykseen yhdistettynä raltegraviiriin, dolutegraviiriin tai biktegraviiriin. Osalla potilaista edeltävä lääkitys sisälsi intrgraaasiestäjän ja TDF:n, mutta tutkimukseen hyväksyttiin lääkevaihto myös muista lääkekombinaatioista. Potilaat kerättiin BCB Medical Oy:n potilasrekisteristä, jonne on kerätty tiedot alueemme 205 HIV-potilaasta. Muuten tutkimusaineiston keräämiseen hyödynnettiin TYKS:n potilastietojärjestelmiä ja potilaiden painon, BMI:n sekä rasva- ja sokeriarvojen muutoksia seurattiin kahden vuoden ajan lääkevaihdon jälkeen.

Lopullinen potilasaineisto koostui 54 potilaasta, joista 36 (67 %) oli miehiä. Potilaiden keski-ikä oli 55 vuotta. Painossa tai BMI:ssä ei tapahtunut tilastollisesti merkitsevää muutosta seuranta-aikana. Raltegraviiria saaneessa ryhmässä TDF:n vaihto TAF:iin johti tilastollisesti merkitsevään nousuun kokonaiskolesterolissa, LDL-kolesterolissa ja HDL-kolesterolissa. Dolutegraviiria saaneessa ryhmässä TDF:n vaihto TAF:iin johti vain LDL-kolesterolin nousuun. Dyslipidemian osuus koko potilasaineistossa kasvoi seuranta-aikana 48 %:sta 67 %:iin ($P<0,01$). Lisäksi pitkäaikaissokeri (Hb-A1c) nousi koko potilasaineistossa kahden vuoden aikana keskimäärin 3,4 mmol/l ($P<0,001$).

TAF-pohjaiseen lääkitykseen siirtyminen huononsi rasva- ja sokeriarvoja sekä lisäsi dyslipidemian esiintyvyyttä, kun käytössä oli myös joko dolutegraviiri, raltegraviiri tai biktegraviiri.

ASIASANAT: tenofoviirialafenamidi, integraasiestäjä, paino, dyslipidemia

Sisällysluettelo

1 Johdanto	1
2 Kirjallisuuskatsaus.....	2
2.1 HIV ja AIDS	2
2.1.1 HIV-infektion epidemiologia	2
2.1.2 HIV-infektion taudinkulku	3
2.2 HIV-infektion lääkehoito.....	4
2.2.1 HIV-lääkkeiden vaikutuskohdat.....	4
2.2.3 Lääkehoito kokonaisuutena	6
2.3 Tutkimuksissa havaitut yhteydet painoon	6
2.3.1 Dolutegraviirin ja biktograviirin yhteydet painoon	7
2.3.2 Tenofoviiralafenamidin yhteydet painoon.....	8
2.4 Tutkimuksissa havaitut yhteydet rasva-arvoihin	9
2.5 Tutkimuksissa havaitut yhteydet sokerialvoihin	11
3 Aineisto ja menetelmät	12
4 Tulokset	14
5 Pohdinta	16
Lähteet	19
Liitteet	26

1 Johdanto

HIV-infektion hoitoon käytetyn antiretroviraalisen lääkehoidon (ART, antiretroviral therapy) aloittaminen on jo pitkään yhdistetty painonnousuun. Aikaisemmin painonnousua pidettiin suotuisana asiana liittyen terveeseen normaalipainon palautumiseen, joka on tutkimuksissa yhdistetty pienempään kuolleisuuteen (1). Nykyisin HIV-hoidot ovat kuitenkin helpommin saatavilla ja HIV diagnosoidaan usein aikaisemmassa vaiheessa, joten yhä harvempi HIV-lääkitystä aloittava on alipainoinen (2). Lisäksi HIV-hoitojen kehittyminen on johtanut HIV-potilaiden kuolleisuuden pienenemiseen ja elinajanodotteen pidentymiseen, minkä vuoksi suuremmaksi huoleksi onkin nousemassa ylipaino ja sen pitkäaikaiset liitännäissairaudet, kuten metabolinen oireyhtymä, sydän- ja verisuonitaudit sekä tyypin 2 diabetes (2,3).

Viime vuosina laajat tutkimukset ovat yhdistäneet uudemmat HIV-lääkkeet, erityisesti integraasiestäjät ja käänteiskopioijaentsyymien estäjiä tenofoviirialafenamidin (TAF), suurempaan painonnousuun (4–7). Erityisen suurta painonnousu on ollut naisilla, tummaihoisilla sekä vaikeammassa HIV-tautitapauksissa (5). Pääasiassa tutkimukset ovat keskittyneet HIV-naiiveihin (aikaisemmin lääkettä saamattomiin) potilaisiin, mutta painonnousua on osoitettu myös aikaisemmin ART-hoitoa saaneilla potilailla (8).

Lisääntynyt tietoisuus tenofoviiridisoproksiilin (TDF) haittavaikutuksista johti 2010-luvun puolessa välissä laajalti kyseisen lääkeaineen toiseen johdannaiseen TAF:iin, jolla osoitettiin olevan suotuisampi vaikutus luuntiheyteen ja munuaisten biomarkkereihin (9–12). Uudemmat tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, ettei TAF ole täysin ongelmaton lääkeaine. Painonnousu ja rasva-arvojen huonontuminen ovat nousseet esille erityisesti, kun TAF:ia käytetään integraasiestäjän kanssa (12–16).

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, ovatko aiemmissa tutkimuksissa havaitut yhteydet eri integraasiestäjien ja TAF:n sekä painonnousun, rasva- ja sokeriarvojen heikentymisen välillä todettavissa varsinaissuomalaisessa potilasaineistossa.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 HIV ja AIDS

HIV-infektion aiheuttaa ihmisen immuunikatovirus HIV-1 (human immunodeficiency virus -1) tai HIV-2 (human immunodeficiency virus -2). Nämä ovat vaipallisia, lentivirusten sukuun kuuluvia retroviruksia, joiden genomi on positiivissäikeistä RNA:ta. Retroviruksille tyypillisesti ne lisääntyvät isäntäsoluissa käänteiskopioimalla RNA-genominsa DNA:ksi, integroimalla sen isäntäsolun genomiin, ja tuottamalla integroidusta DNA:sta uusia virus-RNA-partikkeleita. HI-virukset infektoivat ja käyttävät isäntäsoluinaan pääasiassa (93–99-prosenttisesti) CD4-positiivisia T-lymfosyyttejä. (17)

Hoitamattomana HIV-infektio johtaa yleensä AIDS:n (acquired immune deficiency syndrome, immuunikato) kehittymiseen, jolloin tartunnan saanut sairastuu johonkin HIV:n liitännäissairauksista elimistön heikentyneen puolustuskyvyn vuoksi. Suurin osa liitännäissairauksista on opportunistisia (alentuneesta immuniteetista johtuvia) infektioita tai tauteja, joiden riski kasvaa huomattavasti CD4-solujen määrän ollessa alle $0,200 \times 10^9/l$. Liitännäissairauksia eli AIDS-indikaattoritautoja ovat mm. pneumokystiskeuhkokuume, sytomegalovirusretiniitti, Kaposin sarkooma ja HIV-enkefalopatia. (18)

2.1.1 HIV-infektion epidemiologia

HIV voi tarttua seksiin liittyvässä limakalvokontaktissa, verialtistuksessa tai äidistä lapseen raskauden, synnytyksen tai imetyksen aikana. Eniten tartunnan riskiin vaikuttaa hoitamaton HIV-infektio sairastavan veren viruskopiomäärä. Tavallisin tartuntatapa on seksiin liittyvä limakalvokontakti, jolloin tartunnan todennäköisyyteen vaikuttaa virusmäärän ohella se, miten seksiä harrastetaan: suurimmillaan riski on reseptiivisessä anaaliyhdyntäessä ja pienimmillään suuseksissä. Verialtistuksessa tartunta edellyttää, että HIV-positiivisen verta pääsee elimistöön ihon lävistävässä pistossa tai suoraan limakalvolle. Tartunnan riski kasvaa verimäärän kasvaessa, koska tällöin myös elimistöön pääsevä virusmäärä kasvaa. Äidistä lapseen tapahtuva HIV-tartunta voidaan ehkäistä tehokkaasti HIV-lääkityksellä ja pidättäytymällä imetyksestä. HIV ei tartu syljen (esimerkiksi pureminen), virtsan, ulosteen tai hien välityksellä. HIV ei myöskään tartu seksin välityksellä silloin, kun HIV-positiivisen virusmäärä on lääkitä hoidettu alle mittausrajan. (3,19,20)

Maailman terveysjärjestö WHO:n (World Health Organization) arvion mukaan maailmassa oli vuonna 2019 noin 38 miljoonaa HIV-positiivista, joista yli kaksi kolmasosaa asui Saharan eteläpuolisessa Afrikassa (21). Suurin osa on HIV-1-kantajia ja HIV-2-kantajia arvioidaan olevan vain noin 1–2 miljoonaa (3). Globaalisti vuosittain todettujen tautitapausten määrä on puolittunut huippuvuodesta 1996 ja vuonna 2019 uusia tapauksia todettiin 1,7 miljoonaa (3,22). Tästä huolimatta HIV-positiivisten määrä jatkaa kasvuaan kuolleisuuden pienenemisen ansiosta (3). HIV aiheutti 690 000 kuolemantapausta vuonna 2020 (23).

Viime vuosina Suomessa on todettu keskimäärin 160 uutta tautitapausta vuodessa. Vuosien 1980 ja 2020 välillä on todettu yhteensä n. 4300 tautitapausta. Noin kaksi kolmasosaa tartunnan saaneista on miehiä ja n. 20–30 % tartunnoista tapahtuu miesten välisen seksin välityksellä. Veren välityksellä (pistoshuumeiden käyttäjät) tai äidistä lapseen tapahtuvia tartuntoja on molempia Suomessa alle 1 % tartunnoista. (24)

2.1.2 HIV-infektion taudinkulku

HIV-infektion taudinkuvaa määrää vahvasti potilaan CD4-positiivisten lymfosyyttien määrä. Infektion edetessä CD4-solujen määrä vähenee, jolloin potilaan riski saada liitännäissairauksia kasvaa. Suurin osa tuhoutuneista CD4-soluista ei kuitenkaan ole HI-viruksen infektoimia, eikä vielääkään tiedetä täsmälleen, mikä johtaa ei-infektoituneiden CD4-solujen tuhoutumiseen. Terveellä aikuisella CD4-solujen absoluuttinen määrä on $0,450\text{--}1,600 \times 10^9/\text{l}$ (vastaava suhteellinen osuus lymfosyyteistä on 30–60 %). Tasolla $0,200\text{--}0,450 \times 10^9/\text{l}$ (suhteellinen osuus noin 10–30 %) liitännäistautien riski on jonkin verran lisääntynyt ja CD4-solujen määrän ollessa alle $0,200 \times 10^9/\text{l}$ (suhteellinen osuus alle 10 %) AIDS-vaiheen komplikaatioiden riski on merkittävästi lisääntynyt. (18)

Noin puolet HIV-tartunnan saaneista kehittää 2–4 viikon kuluttua tartunnasta ns. ensitaudin. Oirekuva on hyvin epäspesifinen ja laaja, mikä vaikeuttaa diagnostiikkaa. Oireina voi olla kuumetta, kurkkukipua, päänsärkyä, lihas- ja nivelkipuja, imusolmukkeiden suurentumista sekä pieninäppyläistä ihottumaa. Oireet kestävät yleensä viikosta kolmeen kuukauteen. Ensitaudin aikana virusmäärä potilaan veressä on korkea ja hän on hyvin tartuttava.

Ensitautia seuraa tyypillisesti hyvinkin pitkä (5–10 vuotta) oireeton jakso, jonka aikana HIV-infektion diagnostiikka on entistäkin vaikeampaa oireiden puuttumisen vuoksi. Oireettomassakin vaiheessa potilas voi tietämättömänä infektiostaan tartuttaa virusta eteenpäin. Oireettoman vaiheen jälkeen

veren HI-virusmäärä lähtee uudelleen kasvuun ja CD4-solujen määrä alkaa vähentyä. Taudin etenemisnopeudesta riippuen potilaalle saattaa ilmaantua yleisoireita kuten väsymystä, painonlaskua, kuumeilua ja yöhikoilua ennen varsinaisen AIDS-vaiheen kehittymistä. AIDS-vaiheessa potilaan immuunipuolustus on heikentynyt niin paljon, että hän sairastuu johonkin HIV:n liitännäissairauksista eli AIDS-indikaattoritaudeista. (18)

2.2 HIV-infektion lääkehoito

HIV-infektion hoidossa käytettäviä lääkkeitä kutsutaan antiretroviraalisiksi lääkkeiksi ja HIV-infektion lääkehoitoa kokonaisuutena antiretroviraalihoidoksi. Nykyään suositellaan, että hoito aloitetaan välittömästi HIV-infektion toteamisen jälkeen riippumatta veren CD4-solujen määrästä (25). ART-hoitoa saavien henkilöiden osuus oli WHO:n arvioiden mukaan vuonna 2019 67 % kaikista HIV-infektiota sairastavista henkilöistä (26). Ajoissa aloitettuna ja asianmukaisesti toteutettuna nykyiset lääkehoidot ehkäisevät lähes täydellisesti HIV-infektion etenemisen AIDS-vaiheeseen, eikä tämän vuoksi hyvin hoidossa oleva HIV-infektio enää todennäköisesti lyhennä potilaan elinajanodotetta (25).

Lääkehoidon haasteiksi ovat osoittautuneet tietyt HI-viruksen ominaisuudet, joista merkittävimpiä ovat viruksen suuri muuntelukyky sekä viruksen genomien integroituminen isäntäsolujen DNA:han (latenssi) (25). HI-virus infektoi suuren määrän uusia T-soluja päivittäin ja lisäksi RNA-genomin käänteiskopiointi DNA:ksi on hyvin altis virheille, joten viruksen genomissa tapahtuu suuri määrä mutaatioita (17). Pahimmillaan mutaatiot johtavat resistenssin kehittymiseen tiettyä lääkeainetta ja jopa lääkeaineryhmää kohtaan, mitä yritetään ehkäistä yhdistämällä lääkehoitoon useilla eri mekanismeilla vaikuttavia lääkeaineita (25). Viruksen genomien integroituminen pitkäikäisiin isäntäsoluihin johtaa latenssin kehittymiseen (17). Koska nykyiset antiretroviraaliset lääkeaineet eivät pysty poistamaan isäntäsoluihin jo integroitunutta HI-viruksen genomia, nykyhoidoilla ei pystytä parantamaan HIV-infektiota pysyvästi ja potilaat tarvitsevat elinikäistä lääkehoitoa (25).

2.2.1 HIV-lääkkeiden vaikutuskohdat

HI-virusta vastaan on kehitetty kuudella eri mekanismilla toimivia lääkkeitä, jotka vaikuttavat neljässä eri viruksen elinkaaren kohdassa. Näitä ovat viruksen pääsy solun sisään, virus-RNA:n

käänteiskopiointi DNA:ksi, virus-DNA:n integroiminen isäntäsolun DNA:han ja DNA:n ohjeen mukaan tuotetun polypeptidin pilkkominen toiminnallisiksi proteiineiksi (25).

HI-viruksen pääsy solun sisälle voidaan estää fuusionestäjillä tai CCR5-antagonisteilla (C–C-kemokiinireseptori, tyyppi 5). CCR5-antagonisteista käytössä on maraviroki ja fuusionestäjistä enfuvirtidi. Solun sisällä RNA:n käänteiskopiointi DNA:ksi voidaan estää nukleosidijohdannaisilla (NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor) tai ei-nukleosidijohdannaisilla (NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) käänteiskopioijaentsyymien estäjillä. Tutkimuksen kohteena oleva tenofoviirialafenamidi kuuluu NRTI-lääkkeisiin. Integraasin estäjillä (INSTI, integrase strand transfer inhibitor) voidaan estää käänteiskopioituneen DNA:n integroituminen isäntäsolun DNA:han. INSTI-lääkkeisiin kuuluvat mm. tutkimuksen kohteena olevat raltegraviiri (RAL), biktegraviiri (BIC) ja dolutegraviiri (DTG). Uusien replikaatiokykyisten viruspartikkelien muodostuminen voidaan estää proteaasin estäjillä (PI, protease inhibitor), jotka estävät polypeptidin pilkkomisessa vaadittavaa proteaasientsyymiä. (25)

Taulukko 1. Nykyisin käytössä olevat HIV-lääkkeet (27)

Lääkeluokka	Vaikuttava aine
Sisäänkäynnin estäjät	Maraviroki (MCV), enfuvirtidi, fostemsaviiri, ibalitsumabi
Käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI)	Abakaviiri (ABC), emtrisitabiini (FTC), lamivudiini (3TC), tsidovudiini (ZDV), tenofoviiridisoproksiili (TDF), tenofoviirialafenamidi (TAF)
Käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI)	Doraviriini (DOR), efavirensi (EFV), etraviriini (ETV), nevirapiini (NVP), rilpiviriini (RPV)
Integraasin estäjät (INSTI)	Biktegraviiri (BIC), dolutegraviiri (DTG), elvitegraviiri (EVG), raltegraviiri (RAL), kabotegraviiri (CAB)
Proteaasin estäjät (PI)	Atansaviiri (ATV), darunaviiri (DRV), lopinaviiri (LPV), ritonaviini (r)

2.2.3 Lääkehoito kokonaisuutena

HIV-infektion aloituslääkehoitoon suositellaan lähtökohtaisesti aina yhdistämään kolme antiretroviraalista lääkeainetta. Tällä hetkellä suositeltuja yhdistelmiä ovat kaksi NRTI-lääkettä yhdistettynä yhteen INSTI-, NNRTI- tai PI-ryhmän lääkkeeseen. Ainoa poikkeus on yhdistelmä DTG + 3TC, jota voidaan käyttää, mikäli potilaan HI-virusmäärä (HIV-VL, HIV viral load) on alle 500 000 kopiota/ml ja hän on HBV-negatiivinen, eikä ole raskaana. (28) Ennen lääkehoidon aloitusta tutkitaan primaariresistenssitutkimus, jonka vastaus odotetaan, mikäli mahdollista.

NRTI-lääkkeistä suositellaan käyttämään yhdistelmiä ABC + 3TC, TAF + FTC, TDF + FTC tai TDF + 3TC. Sekä WHO, että Euroopan AIDS-järjestö (EACS, European AIDS Clinical Society) suosittelevat HIV-infektion aloituslääkehoidon pohjaksi ensisijaisesti dolutegraviiria, johon yhdistetään jokin äsken mainituista NRTI-lääkekombinaatioista. Muita mahdollisia yhdistelmiä ensilinjan lääkehoidoksi ovat BIC yhdistettynä TAF + FTC kombinaatioon (kiinteä yhdistelmätabletti) tai RAL yhdistettynä johonkin tenofoviiripohjaiseen NRTI-kombinaatioon (TAF + FTC, TDF + FTC tai TDF + 3TC). Myös doraviriini (DOR) soveltuu aloituslääkkeeksi nukleosidianalogikombinaatioon yhdistettynä. (28,29)

Lääkehoitoa valittaessa huomioidaan potilaan CD4-solujen määrä, HI-virusmäärä, lääkeresistenssit sekä mahdolliset liitännäissairaudet. Lisäksi lääkehoito vaatii aktiivista seuranta mahdollisen lääkeresistenssin tai haittavaikutusten kehittymisen vuoksi. Hyvässäkin hoitotasapainossa olevan HIV-potilaan seurantaväliksi suositellaan noin kuutta kuukautta. Hoidon aloituksen tai lääkemuutosten yhteydessä vieläkin tiheämpi seurantaväli on tarpeen. (25)

2.3 Tutkimuksissa havaitut yhteydet painoon

ART-hoidon aloittaminen on jo pitkään yhdistetty painonnousuun. Aikaisemmin painonnousua on pidetty suotuisana asiana, mikä osoittaa tervettä normaalipainoon palautumista. Se on tutkimuksissa yhdistetty pienempään kuolleisuuteen (1). Nykyisin HIV-hoidot ovat kuitenkin helpommin saatavilla ja usein HIV diagnosoidaan aikaisemmassa vaiheessa, joten yhä harvempi HIV-lääkitystä aloittava on alipainoinen (2). Lisäksi HIV-hoitojen kehittyminen on johtanut HIV-potilaiden kuolleisuuden pienenemiseen ja elinajanodotteen pidentymiseen, minkä vuoksi suuremmaksi huoleksi onkin nousemassa ylipaino ja sen pitkäaikaiset liitännäisseuraukset, kuten metabolinen syndrooma, sydän- ja verisuonitaudit sekä tyyppin 2 diabetes. (2,3)

Laajat tutkimukset ovat yhdistäneet uudemmat HIV-lääkkeet, erityisesti dolutegraviirin ja biktegraviirin sekä NRTI-lääkkeistä TAF:n, suurempaan painonnousuun (4–7). Painonnousun on osoitettu olevan suurempaa naisilla ja tummaihoisilla sekä potilailla, joiden HI-virusmäärät ovat olleet korkeita tai CD4-solumäärät matalia ennen lääkityksen aloittamista (5). Tutkimukset ovat myös osoittaneet erityisesti naisilla painonnousun taustalla olevan pääasiassa rasvan määrän lisääntyminen vyötärölle ja raajoihin (4).

Painonnousua aiheuttavia mekanismeja ei vielä ole täysin pystytty selvittämään. Terveystilan parantumisen (return-to-health -ilmiö) merkitystä ei voi ohittaa, sillä taudin korkea aktiivisuus (korkea HI-virusmäärä ja matala CD4-solumäärä) on aiheuttanut suurempaa painonnousua ART-naiveilla potilailla. Terveystilan parantuminen ei kuitenkaan voi selittää kaikkea painonnousua, sillä paino on noussut myös aiemmin ART-lääkitystä saaneilla potilailla (8) ja jatkanut joissain tutkimuksissa nousuaan vielä 96 viikon jälkeenkin, jolloin terveystilan parantumista ei enää pitäisi tapahtua (7,30). Uudempien lääkkeiden parempaa siedettävyyttä on myös esitetty painon nousun mekanismiksi, mutta INSTI-lääkkeistä kaikki eivät ilmeisesti aiheuta painonnousua ja ovat kuitenkin erittäin hyvin siedettyjä (31). Dolutegraviirin on *in vitro* -olosuhteissa osoitettu lisäävän rasvan kertymistä edistämällä lipogeneesiä ja adipogeneesiä, mutta tämän merkitys *in vivo* -olosuhteissa ei ole vielä täysin selvillä (32).

2.3.1 Dolutegraviirin ja biktegraviirin yhteydet painoon

Dolutegraviiri on viime vuosina yhdistetty monissa laajoissa tutkimuksissa painon nousuun (4,5,33,34). Painonnousua on osoitettu tapahtuvan niin ART-naiveilla (5) kuin myös aikaisemmin ART-hoitoa saaneilla henkilöillä (8,35). Biktegraviirin osalta tutkimusnäyttöä ei ole ehtinyt kertyä vielä yhtä paljon, sillä lääke on uudempi ja saanut FDA:n (U.S. Food and Drug Administration, Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto) hyväksynnän vasta vuonna 2018 (36). Biktegraviirin kohdalla näyttö painoa nostavasta vaikutuksesta on vahvimmillaan ART-naiveilla henkilöillä (5,34), eikä vaikutusta painoon ART-hoitoja jo saaneilla ole tiettävästi tutkittu kuin yhdessä tutkimuksessa (35).

Sax kumppaneineen julkaisi vuonna 2020 tähän mennessä kattavimman tutkimuksen ART-hoidon vaikutuksista painoon. Tässä meta-analyysissään he yhdistivät kahdeksan tutkimuksen tulokset,

jotka kattoivat yhteensä 5680 ART-naiivia osallistujaa. 96 viikon seurannan jälkeen biktegraviiria saaneet olivat lihoneet keskimäärin 4,24 kg ja dolutegraviiria saaneet keskimäärin 4,07 kg. Tulokset olivat molempien lääkkeiden kohdalla tilastollisesti merkitsevästi elvitegraviiria saanutta verrokkiryhmää suurempia. (5)

V. 2020 Ruderman työryhmineen julkaisi 3232 ART-naiivia potilasta kattaneen tutkimuksensa, jonka tuloksena oli biktegraviirin ja dolutegraviirin painoa nostava vaikutus. Kuuden kuukauden seurannan jälkeen DTG/TAF/FTC-lääkitystä saaneet olivat lihoneet keskimäärin 4,4 kg ja BIC/TAF/FTC-lääkitystä saaneet 3,9 kg. Molemmat tulokset olivat tilastollisesti merkitsevästi suurempia kuin EVG/TAF/FTC-lääkitystä saaneilla, mikä viittaa nimenomaan biktegraviirin ja dolutegraviirin olleen painonnousun taustalla. (34)

Dolutegraviirin painoa nostavasta vaikutuksesta ART-naiiveilla henkilöillä on ehtinyt kertyä myös monissa muissa tutkimuksissa (4,7,33,37). Lisäksi on tutkittu dolutegraviirin vaikutusta painoon ART-hoitoja jo saaneilla henkilöillä. Lake kumppaneineen tutki 972 henkilöä, joista 68 % vaihtoi PI-lääkityksestä INSTI-lääkitykseen ja 31 % NNRTI-lääkityksestä INSTI-lääkitykseen ja havaitsi molemmissa ryhmissä tilastollisesti merkitsevää painonnousua, kun INSTI-lääkkeenä oli dolutegraviiri (8).

Vaikka monoterapiaa ei suositella HIV:n hoidoksi, dolutegraviirin vaikutusta painoon on tutkittu myös henkilöillä, joiden ainoana HIV-lääkkeenä on dolutegraviiri. Tutkimukset ovat olleet hyvin pieniä, mutta niissäkin on havaittu dolutegraviiriin liittyvän painonnousua. (38,39)

2.3.2 Tenofoviiralafenamidin yhteydet painoon

TAF:n kohdalla painonnousu ei ole aivan yhtä yksiselitteistä. Monet tutkimukset ovat osoittaneet sen lisäävän painonnousua yhdistettynä INSTI-ryhmän lääkkeeseen, erityisesti dolutegraviiriin tai biktegraviiriin, mutta täysin selvillä ei ole, missä määrin painonnousu on lääkkeiden yhteisvaikutusta ja missä määrin pelkästään TAF:n vaikutusta. (4,6,34) Tulokset ovat olleet samanlaisia sekä ART-naiiveilla, että ART-hoitoja jo saaneilla. (13)

Sax työryhmineen tutki aiemmin mainitussa tutkimuksessaan myös TAF:n vaikutusta painoon ART-naiiveilla potilailla ja havaitsi sen nostavan painoa 96 viikon jälkeen keskimäärin 4,25 kg. (5)

Samanlaisiin tuloksiin tulivat Schafer kumppaneineen tutkiessaan 110 henkilön painon muutosta, kun heidän lääkityksestään TDF vaihdettiin TAF:iin ja paino nousi vuoden aikana keskimäärin 1,4 kg. (14) Myös Gomez kumppaneineen tutki painon muutosta TDF:sta TAF:iin vaihtamisen jälkeen ja havaitsi painon nousseen vuodessa keskimäärin 2,3 kg. (40)

Osassa tutkimuksista on kuitenkin havaittu painonnousua vain tietyissä potilasryhmissä. Taramasso työryhmineen tutki TDF-lääkityksen vaihtoa TAF-lääkitykseen 252 potilaalla ja havaitsi painonnousua vain naisilla, matalan CD4-tason potilailla, ylipainoisilla (BMI > 25 kg/m² (body mass index, painoindeksi)) sekä suonensisäisten huumeiden käyttäjillä (41). Lahiri kumppaneineen tutki naisten HIV-lääkityksen vaihtamista TAF-lääkitykseen ilman INSTI-yhdistelmää 529 potilaalla ja havaitsi vaihdon jälkeen painon nousua vain naisilla, joiden BMI oli alle 30 kg/m². (41) Van Wyk puolestaan tutki painon muutosta 743 potilaalla TAF-TDF-vaihdon jälkeen, eikä havainnut ryhmien välillä eroa 48 viikon aikana. (42)

Mayer kumppaneineen toteutti mielenkiintoisen tutkimuksen, jossa vertasi TAF+FTC-lääkitystä TDF+FTC-lääkitykseen HIV:n ennalta ehkäisyssä 5399 terveellä henkilöllä. He havaitsivat 48 viikon jälkeen TAF+FTC-ryhmässä painon nousseen keskimäärin 1,1 kg (TDF+FTC-lääkitystä saaneilla paino keskimäärin laski 0,1 kg). Tämä on yksi harvoista tutkimuksista, jossa painonnousu ei voi selittyä tutkimuskohteiden terveydentilan parantumisella, sillä he ovat olleet jo lähtökohtaisesti terveitä. Näin ollen kyseinen tutkimus tarjoaa vahvan näytön itse TAF:n painoa nostavasta vaikutuksesta. (12)

Todennäköisesti TAF:lla on siis itsessäänkin painoa nostavaa vaikutusta (12), mutta uutena lääkkeenä (FDA hyväksynyt vuonna 2015 (43)) tutkimusnäyttö tästä on vielä osittain ristiriitaista. Selkeimmillään tutkimusnäyttö on TAF:n ja INSTI-ryhmän lääkkeiden yhdistelmässä (erit. dolutegraviiri ja biktegraviiri), jolloin TAF:lla on osoitettu selkeimmin olevan painoa nostavaa vaikutusta. (4,6,34)

2.4 Tutkimuksissa havaitut yhteydet rasva-arvoihin

Rasva-aineenvaihdunnan häiriöillä eli dyslipidemioilla tarkoitetaan tilanteita, joissa seerumin kokonaiskolesterolin, LDL-kolesterolin tai triglyseridien pitoisuus on suurentunut tai HDL-kolesterolin pitoisuus on pienentynyt. Dyslipidemioiden merkittävin vaikutus on riski ateroskleroosin eli valtimokovettumataudin kehittymiselle sepelvaltimoihin, aivovaltimoihin,

aorttaan tai alaraajavaltimoihin. Ateroskleroosi puolestaan lisää merkittävästi riskiä sydän- ja verisuoniperäisiin kuolemiin. (44,45)

Uudempien HIV-lääkkeiden vaikutukset rasva-arvoihin eivät ole vielä täysin selvillä. Useimmat tutkimukset ovat yhdistäneet TAF-pohjaisen lääkityksen dyslipidemian lisääntymiseen (13–16), kun taas dolutegraviirillä on osoitettu olevan neutraali tai jopa positiivinen vaikutus rasva-arvoihin (46–50). Tutkimukset ovat kuitenkin olleet seuranta-ajaltaan lyhyitä, joten erityisesti dolutegraviirin painonnousun vaikutuksesta potilaiden rasva-arvoihin tarvittaisiin enemmän pitkän seuranta-ajan tutkimuksia. Biktegraviirin osalta tutkimusnäyttö on hyvin vähäistä, mutta tehdyt tutkimukset viittaisivat sillä olevan dolutegraviirin kaltainen neutraali tai jopa positiivinen vaikutus rasva-arvoihin (51).

Ainakin kolmessa tutkimuksessa on tutkittu TAF-pohjaiseen lääkitykseen siirtymisen vaikutuksia potilaiden rasva-arvoihin. Lacey (194 potilasta), Schafer (110 potilasta) ja Taramasso kumppaneineen (573 potilasta) havaitsivat kaikki tilastollisesti merkitsevää nousua kokonaiskolesterolissa, LDL-kolesterolissa sekä HDL-kolesterolissa. Lisäksi sekä Taramasso että Lacey havaitsivat nousua triglyseridiarvoissa. Merkittävää oli, että Taramasso havaitsi myös tilastollisesti merkitsevää kasvua sekä hyperkolesterolemian että hypertriglyseridemian esiintyvyydessä TAF:iin vaihtamisen jälkeen. (13–15)

Dolutegraviirin vaikutukset rasva-arvoihin eivät ole täysin yksiselitteisiä. Quercia työryhmineen yhdisti tutkimuksessaan neljän tutkimuksen tiedot, jotka kattoivat yhteensä 1118 ART-naaiivia potilasta, eikä havainnut missään rasva-arvoissa muutosta 48 viikkoa dolutegraviirin aloittamisen jälkeen (46). Pienemmissä tutkimuksissa on havaittu rasva-arvojen jopa parantuneen lyhyellä aikavälillä vaihdettaessa HIV-lääke dolutegraviiriin erityisesti, kun edeltävänä lääkkeenä on ollut proteaasi-inhibiittori (47–50,52). Nämä tutkimustulokset ovat kuitenkin osittain ristiriitaisia (48,49) ja samankaltaisia tuloksia on havaittu vaihdettaessa proteaasi-inhibiittorista muihinkin INSTI-ryhmän lääkkeisiin (52), joten tulokset saattavat ennemminkin kertoa PI-lääkkeiden haitallisista vaikutuksista ja dolutegraviirin neutraalista vaikutuksesta rasva-arvoihin.

Huomattavaa on, ettei yksikään dolutegraviiria ja rasva-arvoja käsittelevä tutkimus ole kestänyt yli kahta vuotta ja useimmat ovat kestäneet vain alle vuoden. Dolutegraviirin, biktegraviirin ja TAF:n

painoa nostava vaikutus on kuitenkin osoitettu monissa tutkimuksissa (4–6) ja painonnousu ylipainon puolelle on puolestaan liitetty vahvasti dyslipidemian esiintymiseen. (53) Tätä yhteyttä tukee myös Calmyn kumppaneineen tekemä tutkimus, jossa triglyseridi- ja kolesteroliarvot kohosivat niillä dolutegraviiria saaneilla potilailla, jotka lihoivat vähintään 10 % lähtötasosta 96 viikon aikana (7). Pidemmän seuranta-ajan tutkimukset olisivat siis tarpeen kyseisten lääkkeiden pitkäaikaisten rasva-aineenvaihdunnan vaikutusten arvioimiseksi.

2.5 Tutkimuksissa havaitut yhteydet sokeriarvoihin

Diabetes kattaa ryhmän sairauksia, joille kaikille on tyypillistä veren liiallisen korkea glukoosipitoisuus (hyperglykemia) johtuen häiriöstä insuliinin erityksessä, vaikutuksessa tai molemmissa. Insuliini on tärkein veren glukoosipitoisuuteen vaikuttava hormoni, jonka vaikutuksesta glukoosi pääsee verenkierrosta solujen sisään. Insuliiniresistenssillä tarkoitetaan tilannetta, jossa insuliinin vaikutus elimistössä on heikentynyt. Tällöin insuliinia joudutaan erittämään suurempi määrä veren glukoosipitoisuuden pitämiseksi normaalina. Pitkään jatkuneena haima ei välttämättä pysty enää erittämään tarpeeksi insuliinia ja veren glukoosipitoisuudet nousevat johtaen tyyppin 2 diabeteksen kehittymiseen. (54)

HIV-lääkkeiden yhteyksiä sokeriarvoihin ja diabeteksen kehittymiseen on tutkittu monissa tutkimuksissa, mutta tutkimusten tulokset eivät ole täysin yksiselitteisiä ja varsinkin lääkkeiden pitkäaikaisista vaikutuksista tarvittaisiin vielä lisää tutkimuksia. TAF:lla on eräissä tutkimuksissa havaittu olevan negatiivinen vaikutus sokeriarvoihin ja insuliiniresistenssiin (42,55). Venter kumppaneineen kuitenkin vertasi tutkimuksessaan TAF-pohjaista lääkitystä TDF-pohjaiseen lääkitykseen 1453 potilaalla eikä puolestaan havainnut veren glukoosipitoisuuksissa eroa (30). Dolutegraviirilla puolestaan on useissa tutkimuksissa ollut jopa positiivinen vaikutus insuliiniresistenssiin (42,49,56), mutta *in vitro* -olosuhteissa on kuitenkin osoitettu insuliiniresistenssiin viittaavien mekanismien kehittymistä (32). Itse sokeriarvoihin dolutegraviirilla on osoitettu olevan lyhyellä aikavälillä neutraali vaikutus (30,50), eivätkä suuret kohorttitutkimukset ole yhdistäneet dolutegraviiriin muita ART-lääkkeitä suurempaa diabetesriskiä (57,58). Biktegraviirin vaikutusta sokeriarvoihin ei tiettävästi ole tutkittu ollenkaan.

Painoa nostavan vaikutuksensa vuoksi dolutegraviiri, biktegraviiri ja TAF saattavat kuitenkin pitkällä aikavälillä johtaa ylipainon ja lihavuuden kehittymiseen, mikä puolestaan on liitetty yhdeksi

tärkeimmistä insuliiniresistenssin ja tyypin 2 diabeteksen riskitekijöistä (54,59). Tätä väitettä tukee myös Laken tekemä tutkimus 972 HIV-potilaalla, jossa havaittiin painon nousuun korreloiva veren glukoosipitoisuuden nousu (8). Näin ollen pidemmät tutkimukset olisivat tarpeen, jotta pystyisimme arvioimaan kyseisten lääkeaineiden pitkäaikaisvaikutuksia sokeriarvoihin ja insuliiniresistenssin kehittymiseen.

3 Aineisto ja menetelmät

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää tenofoviirialafenamidi-lääkitykseen vaihtamisen vaikutuksia potilaiden painoon sekä sokeri- ja rasva-arvoihin, kun käytössä oli samanaikaisesti raltegraviiri, dolutegraviiri, tai biktegraviiri. Tutkimus toteutettiin retrospektiivisenä hyödyntäen TYKS:n potilastietojärjestelmiä ja infektiopoliklinikalla käytössä olevaa BCB Medical Oy:n rekisteriä hoidossa olevista HIV-potilaista. Rekisterissä oli kaiken kaikkiaan tiedot 205 HIV-positiivisesta potilaasta.

Taulukko 2. Hyväksymiskriteereinä käytetyt lääkeyhdistelmät

Ryhmä	Edeltävä lääkitys	Lääkitys vaihdon jälkeen
1.	RAL + TDF + FTC	RAL + TAF + FTC
2.	Kolmen lääkkeen yhdistelmä	RAL + TAF + kolmas lääke
3.	DTG + TDF + FTC	DTG + TAF + FTC
4.	Kolmen lääkkeen yhdistelmä	DTG + TAF + kolmas lääke
5.	Kolmen lääkkeen yhdistelmä	BIC + TAF + FTC

Lääkeyhdistelmistä muodostettiin tutkimusta varten viisi ryhmää, joiden hyväksymiskriteereinä käytetyt lääkeyhdistelmät on eritelty taulukossa 2. Poissulkukriteereitä olivat kaikissa ryhmissä vaihtoa edeltäneen lääkituksen muutokset alle vuosi ennen TAF:n aloittamista ja samanaikaisesti käytössä olevat useamman kuin kolmen HIV-lääkkeen yhdistelmät (ryhmissä 2, 4 ja 5 hyväksyttiin boosterit neljäntenä lääkkeenä osana edeltävää lääkitystä). Ryhmissä 2, 4 ja 5 hyväksyttiin TAF:n aloituksen yhteydessä ryhmästä riippuen myös raltegraviirin, dolutegraviirin tai biktegraviirin aloitus uutena lääkkeenä. Potilaiden vähäisen määrän vuoksi jouduimme hyväksymään myös potilaat, joilla oli entuudestaan rasva- tai sokeriarvoihin vaikuttavia lääkeaineita käytössä.

Keräsimme tiedot niistä potilaista, jotka joutuivat seuranata-ajalla aloittamaan rasva-arvoihin vaikuttavan lääkeaineen käytön.

Infektiopoliklinikalla hoidossa olevat HIV-potilaat käyvät polikliinisillä kontrollikäynneillä tavallisesti puolen vuoden välein. Kontrollikäynneillä tarkistetaan lääkityksen tilanne sekä mahdolliset hoitoon ja sairauteen liittyvät ongelmat. Potilaiden paino mitataan ja kirjataan Uranus-potilastietojärjestelmään 100 g:n tarkkuudella. Ennen polikliinistä lääkärint vastaanottoa potilaat ovat tavallisesti käyneet laboratorikokeissa. Heistä tutkitaan puolivuositain perusverenkuva, maksa- ja munuiskokeet sekä veren HIV-kopioiden määrä, CRP ja lasko. Veren CD4-positiivisten lymfosyyttien määrää, virtsan seulonta- ja proteiininäytteitä sekä rasva- ja sokeriarvoja seurataan vuoden välein, ellei niissä ole poikkeamia, joiden johdosta tiheämpi kontrolliväli on aiheellinen.

BCB Medical Oy:n ylläpitämästä HIV-rekisteristä etsittiin potilaat, joilla oli joskus ollut käytössä sekä TAF että RAL, DTG tai BIC. Potilaiden lääkitys tarkistettiin HIV-rekisteristä ja hyväksymiskriteerit täyttävistä potilaista muodostettiin Microsoft Excel® -taulukoon potilaslista. Taulukkoon kerättiin potilaiden tiedot Uranus-potilastietojärjestelmästä sekä Tykslabin laboratoriovastauksista. Kerättäviä tietoja olivat lääkitys ennen vaihtoa TAF:iin, uusi lääkitys ja sen kesto, syy uuden lääkityksen mahdolliseen vaihtoon, potilaan sukupuoli, syntymäaika, tupakointi, pituus ja paino ennen uuden lääkityksen aloittamista, mahdollinen diabeteslääkityksen käyttö ja sen aloituspäivämäärä, mahdollinen statiinilääkityksen käyttö ja aloituspäivämäärä sekä verenpainelääkityksen käyttö. Laboratoriovastauksista etsittiin kokonaiskolesterolin, LDL-kolesterolin, HDL-kolesterolin, triglyseridin, hemoglobiini-A1c:n ja paastoverensokerin arvot. Potilaan ilmoittaman pituuden avulla laskettiin BMI-arvot.

Painon kohdalla kerättiin tiedot viidestä eri aikapisteestä (lähtöhetki, 6 kk, 12 kk, 18 kk ja 24 kk). Verikoearvojen kohdalla tiedot kerättiin kolmesta aikapisteestä (lähtöhetki, 12 kk ja 24 kk). Kaikkien arvojen osalta lähtöhetken arvoiksi hyväksyttiin enintään vuosi ennen lääkevaihtoa mitattu arvo. Painon kohdalla muihin aikapisteisiin hyväksyttiin kolmen kuukauden vaihtelu ja verikoearvojen kohdalla neljän kuukauden vaihtelu molempiin suuntiin mittaushetken ja aikapisteen välillä.

Dyslipidemian määritelmässä hyödynnettiin Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin Käypä hoito -suositusta (60). Potilaalla katsottiin olevan dyslipidemia, mikäli hänellä oli käytössä statiinilääkitys,

LDL-kolesterolipitoisuus oli yli 3,0 mmol/l, triglyseridipitoisuus oli yli 1,7 mmol/l tai HDL-kolesterolipitoisuus oli pieni (miehillä alle 1,0 mmol/l ja naisilla alle 1,2 mmol/l). Microsoft Excel -taulukkoon listattiin potilaiden dyslipidemia-tilanne aikapisteissä 0 kk, 12 kk ja 24 kk hyödyntäen kerättyjä laboratoriokoe-arvoja ja tietoa statiinilääkityksen aloittamisesta.

Mittauksia tehtiin useassa aikapisteessä, siksi sopiva analyysimetodi aineistoon oli lineaariset sekamallit, joissa aika oli toistuvana tekijänä. Sukupuoli ja ryhmä, sekä ryhmän ja ajan yhdysvaikutus sisällytettiin myös malliin. Painon ja BMI:n kohdalla mallissa käytettiin rakenteetonta (UN) kovarianssirakennetta, muiden muuttujien kohdalla tasakorrelaatorakennetta (CS). Triglyseridi-, hemoglobiini-A1c- ja paastoglukoosiarvot muunnettiin käyttäen luonnollista logaritimuunnosta ennen tilastollista analyysiä. Kaikkien muuttujien kohdalla sekamallin oletukset tarkistettiin jäännösten avulla ja jäännökset noudattivat normaalijakaumaa. Dyslipidemian osalta tulosten analysointiin käytettiin McNemarin testiä. Tilastollisen merkitsevyyden rajana käytettiin kaikissa testeissä 5 % arvoa (kaksisuuntaiset testit). Tulosten analysointiin käytettiin JMP Pro 16® -ohjelmaa.

4 Tulokset

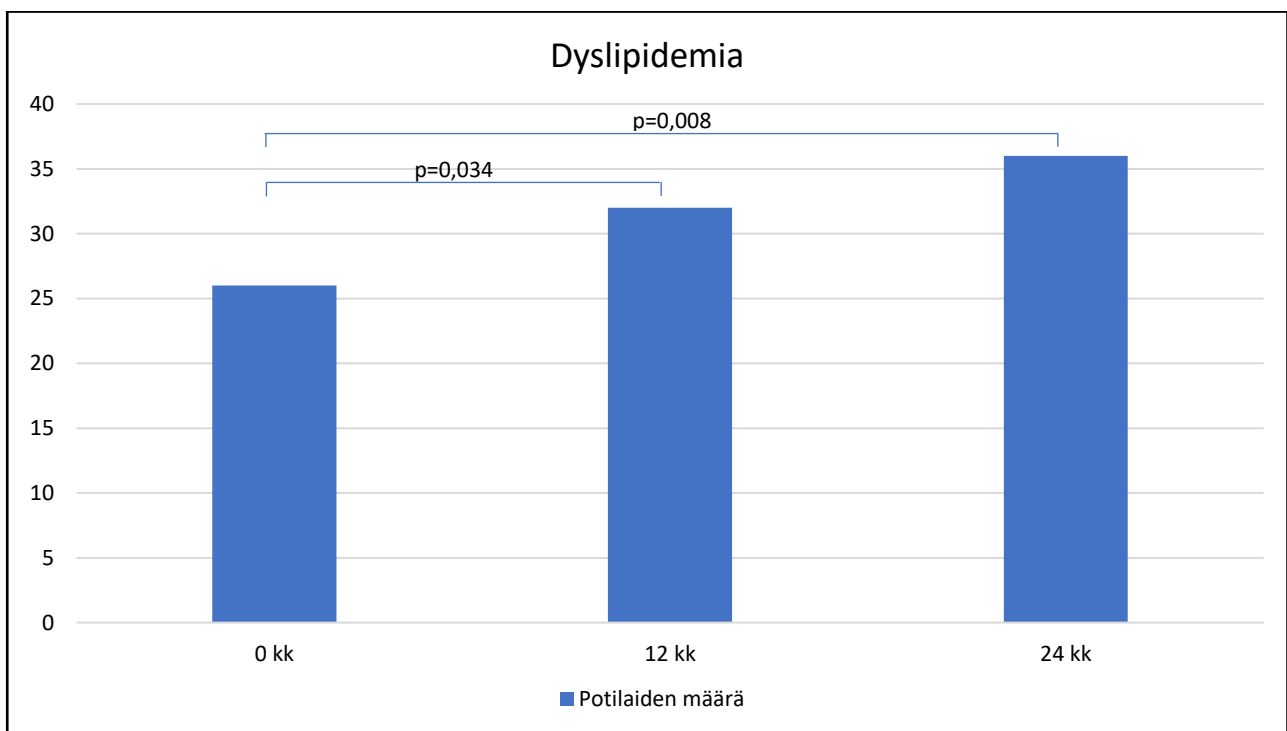
HIV-rekisterin 205 potilaasta 110:lla oli ollut käytössä TAF ja DTG, RAL tai BIC. Näistä potilaista hyväksymiskriteerit täytti yhteensä 54 potilasta. Heidän esitetönsä on esitetty liitteessä 1. Potilaista 67 % oli miehiä ja 33 % naisia. Statiinilääkitys oli 9 potilaalla (17 %) käytössä jo ennen lääkevaihtoa ja 5 potilasta (9 %) joutui aloittamaan statiinilääkityksen kahden vuoden seuranta-aikana. Potilaista 65 % tupakoi ja 46 %:lla oli käytössä verenpainelääkitys.

Liitteessä 2. on esitetty painon ja BMI:n eri ryhmien pienimmän neliösumman keskiarvot ja vaihteluvälit eri aikapisteissä sekä aikavälien p-arvot. Liitteessä 3. on esitetty vastaavat arvot kokonaiskolesterolin (kol), LDL-kolesterolin (LDL), HDL-kolesterolin (HDL), triglyseridin (Trigly) ja hemoglobiini-A1c:n (Hb-A1c) osalta. Tilastollisesti merkitsevät p-arvot (p -arvo $< 0,05$) on korostettu. Hb-A1c:n kohdalla oli lisäksi tilastollisesti merkitsevä ero koko tutkimuspopulaatiossa aikapisteiden välillä, joten taulukkoon lisättiin kyseisen muuttujan osalta myös koko tutkimuspopulaation keskiarvot ja vastaavat p-arvot.

Painossa, BMI:ssä ja paastoverensokeriarvoissa ei tapahtunut seuranta-aikana tilastollisesti merkitsevää muutosta ryhmien sisällä tai niiden välillä. LDL-kolesteroli nousi ryhmissä 1 (12 kk kohdalla +0,67 mmol/l (P=0,02)) ja 3 (24 kk kohdalla +0,64 mmol/l (P=0,04)). Ryhmässä 3 nousi lisäksi kokonaiskolesteroli (12 kk kohdalla +0,46 mmol/l (P=0,04), 24 kk kohdalla +0,62 mmol/l (P=0,009)) ja HDL-kolesteroli (24kk kohdalla +0,27 mmol/l (P=0,01)). Pitkäaikaissokeri (Hb-A1c) nousi koko potilasaineistossa (12 kk kohdalla +2,8 mmol/l (P=0,0006), 24 kk kohdalla +3,4 mmol/l (P=0,0005)).

Dyslipidemisten potilaiden määrä eri aikapisteissä on esitetty kuvassa 1. Dyslipidemisiä potilaita oli ennen lääkevaihtoa koko potilasaineistossa 26 (48 %) kappaletta, 12 kk lääkevaihdon jälkeen 32 (59 %) kappaletta ja 24 kk lääkevaihdon jälkeen 36 (67 %) kappaletta. Dyslipidemian lisääntyminen oli tilastollisesti merkitsevää ($p(0-12 \text{ kk})=0,034$ ja $p(0-24 \text{ kk})=0,008$).

Kuva 1. Dyslipidemisten potilaiden määrä eri aikapisteissä



5 Pohdinta

Tässä tutkimuksessa tenofoviiralafenamidi-lääkitykseen vaihtamisella ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta painoon tai BMI:hin kahden vuoden seuranta-aikana. Kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli ja HDL-kolesteroli nousivat, kun TDF vaihdettiin TAF:iin ja integraasiestäjänä oli raltegraviiri. LDL-kolesteroli nousi myös kahden vuoden aikana vastaavassa dolutegraviiriryhmässä (taulukko 5). Lisäksi TAF-lääkitykseen vaihtaminen mistä tahansa lääkityksestä nosti Hb-A1c-arvoa ja lisäsi dyslipidemian osuutta 12 kk ja 24 kk kohdalla.

Aikaisemmissa tutkimuksissa painonnousu on selvimmin osoitettu ART-naiiveilla henkilöillä, huonossa hoitotasapainossa olevilla potilailla sekä INSTI-ryhmän lääkkeiden (dolutegraviiri, biktegraviiri ja raltegraviiri) kohdalla (4–7,33–35,37). Tässä tutkimuksessa keskityimme potilaisiin, jotka ovat jo saaneet ART-hoitoja ja joille vaihdettiin TAF. Näin ollen dolutegraviirin ja raltegraviirin aloittamisen sekä ART-naiivien ja huonossa hoitotasapainossa olevien potilaiden ”return to health”-ilmiön painoa nostavat vaikutukset eivät tulleet tutkimuksessamme esiin. Biktegraviirin osalta otoskokomme jäi selvästi liian pieneksi (n=4), eikä sen vaikutuksia painoon pystynyt tästä syystä luotettavasti arvioimaan. Pelkästään TAF:n vaikutukset painoon ovat aikaisemmissa tutkimuksissa olleet osin ristiriitaisia, mutta ilmeisesti TAF:lla on yksinäänkin painoa nostava vaikutus (4–6,12,40–42,61), mikä ei kuitenkaan tutkimuksessamme noussut esiin. Syynä saattaa olla liian pieni potilasmäärä ja retrospektiivisenä suoritettuna tutkimuksen puutteet potilaiden seurannassa.

Painonnousun kannalta epäedullisimpana on pidetty tilannetta, jossa potilaalle aloitetaan samanaikaisesti sekä DTG että TAF (4–6,33). Ryhmässä 3 potilailla on jo lähtötilanteessa ollut DTG, joten yhteisvaihdon seuraukset jäivät näkymättä. Ryhmä 4 (n=16) edustaa parhaiten tilannetta, jossa mistä tahansa kolmen lääkkeen yhdistelmästä on siirrytty DTG:a ja TAF:ia sisältävään kombinaatioon. Tässä ryhmässä päästiin pienestä potilasjoukosta huolimatta lähimmäs tilastollista merkittävyyttä (p = 0.066 18 kk kohdalla, p=0,084 24 kk kohdalla, taulukko 4).

Tutkimuksemme tulokset ovat rasva-arvojen osalta pääosin yhdenmukaisia aikaisempien tutkimusten kanssa, joissa on havaittu TAF-lääkitykseen siirtymisen huonontavan rasva-arvoja. Aikaisemmissa tutkimuksissa on tosin havaittu kokonaiskolesterolin, LDL-kolesterolin ja HDL-kolesterolin kasvua TAF:n aloittamisen jälkeen lääkeyhdistelmistä riippumatta. (13–15)

Tutkimuksessamme LDL-kolesterolin nousua tapahtui vain, kun TDF vaihdettiin TAF:iin ja integraasiestäjänä pysyi raltegraviiri tai dolutegraviiri. Muissa ryhmissä potilailla on saattanut olla lähtötilanteessa esimerkiksi proteaasiestäjä, jolla tiedetään olevan rasva-arvojen nousua suosiva vaikutus (62). Tämä on saattanut häivyttää rasva-arvojen nousutaipumusta lääkevaihdon yhteydessä. Kokonaiskolesteroli ja HDL-kolesteroli puolestaan nousivat vain, kun TDF vaihdettiin ja TAF:iin ja integraasieatäjänä säilyi raltegraviiri. Tämä saattaa heijastella sitä, että kyseisessä ryhmässä näkyy puhtaimmillaan TDF-TAF-vaihto, kun lähtötilanteen muut lääkkeet sekoittavina tekijöinä on suljettu pois. Toisaalta tätä ilmiötä ei tullut esille vastaavassa ryhmässä 3, jossa integraasiestäjänä oli DTG. Tietyissä tutkimuksissa on lisäksi havaittu triglyseridiarvojen nousua (13,15), mitä meidän tutkimuksessamme ei tullut esiin.

Tietääksemme kyseessä oli ensimmäinen tutkimus, jossa tutkittiin suomalaisen Käypä hoito -suosituksen mukaisen dyslipidemian esiintyvyyttä TAF:n aloittamisen yhteydessä. Taramasso on havainnut hyperkolesterolemian ja hypertriglyseridemian esiintyvyyden lisääntymistä TAF:iin siirryttäessä, mutta hänen tutkimuksessaan hyperkolesterolemia määriteltiin pelkästään kokonaiskolesterolin perusteella ja hypertriglyseridemia vastaavasti triglyseridipitoisuuden perusteella (13). Määrittelimme tutkimuksessamme Käypä hoito -suosituksen mukaisesti dyslipidemian korkean LDL-pitoisuuden, korkean triglyseridipitoisuuden tai matalan HDL-pitoisuuden perusteella ja havaitsimme kasvua dyslipidemian esiintyvyydessä TAF:iin siirtymisen yhteydessä.

Dyslipidemian esiintyvyyden lisääntymisen lisäksi on huomattavaa, että tutkimusaineistossamme myös tupakoinnin ja hypertension esiintyvyys oli suurempaa kuin suomalaisessa väestössä keskimäärin (tupakointi aineistossamme 65% ja FINRISKI-aineistossa 20%, hypertensio aineistossamme 46% ja FINRISKI-aineistossa 35%) (63). Näin ollen potilailla on jo ennen TAF:iin vaihtamista korkeampi riski kardiovaskulaarisairauksiin, jota lääkevaihdon jälkeinen mahdollinen dyslipidemia lisää vielä enemmän.

Sokeriarvojen muuttumista TAF:iin siirtymisen jälkeen on tutkittu vähemmän, mutta tutkimuksemme kanssa yhdenmukaisia tuloksia on saatu myös aikaisemmissa tutkimuksissa (30,42,55). Neutraalia vaikutusta paastoglukoosiin raportoivat myös Venter kumppaneineen (30) ja HbA1c:n nousua havaitsi myös Kuo tutkimuksessaan (55).

Tämän tutkimuksen suurimmat puutteet olivat pieni otoskoko ja retrospektiivisenä tutkimuksena potilaiden seurannan hajanaisuus. HIV-lääkityksen toteutus multimodaalisena vaikeuttaa tutkimuksissa eri lääkeaineiden vaikutusten erittelemistä ja sekoittavien tekijöiden määrä kasvaa. Keskityimme tutkimuksessamme minimoimaan sekoittavien tekijöiden määrää jakamalla potilaat useampaan ryhmään samanaikaisesti käytössä olevien lääkkeiden perusteella. Tämän puolestaan johti yksittäisten ryhmien kohdilla hyvin pieniin potilasmääriin (n=4–16). Tutkimuksen otoskoko rajoitti lisäksi HIV-potilaiden määrä Varsinais-Suomen alueella ja käytössämme olevissa potilasrekistereissä (n=205).

Pienen otoskoon lisäksi tutkimusta rajoitti entisestään retrospektiivinen tutkimusmuoto, sillä mittaustuloksia ja laboratorioarvoja puuttui hyvinkin monelta potilaalta yhdestä tai useammasta aikapisteestä. Retrospektiivisessä tutkimuksessa emme myöskään voineet vaikuttaa painon mittaamisen yhdenmukaistamiseen. Osa punnitsemisista oli tehty vaatteet päällä, jolloin jouduimme arvioimaan ja vähentämään vaatteiden painon. Lisäksi kaikissa painonmittauksissa ei ollut tietoa vaatteiden vaikutuksesta. Uskomme kuitenkin, että vaikka mittaustilanteissa potilaiden välillä on ollut variaatiota, yksittäisen henkilön kohdalla tilanne on toistunut suhteellisen luotettavasti.

Pienen potilasmäärän vuoksi hyväksyimme tutkimukseemme myös ne muutamat potilaat, joilla oli rasva- tai sokeriarvoihin vaikuttavia lääkeaineita käytössä ennen tutkimusta. Samoin hyväksyimme ne yksittäiset potilaat, jotka joutuivat aloittamaan rasva-arvoihin vaikuttavan lääkityksen tutkimuksen seuranta-aikana. Emme myöskään huomioineet rasva- ja sokeriarvoihin vaikuttavien lääkkeiden käyttöä tilastollisissa analyyseissä pienen otoskoon vuoksi. Toisaalta rasva- ja sokeriarvoihin vaikuttavien lääkkeiden tiedetään laskevan kyseisiä arvoja, jolloin näiden arvojen nouseminen lääkkeitä huolimatta vahvistaa kyseisiä tuloksia. Dyslipidemian arvioinnissa pienestä otoskoosta oli puolestaan hyötyä, sillä onnistuimme arvioimaan statiinilääkitysten tarkat ajankohdat ja ottamaan tämän huomioon dyslipidemian esiintyvyyden arvioinnissa.

Kokonaisuudessaan tuloksemme ovat pääosin yhdenmukaisia aikaisempien tutkimusten kanssa ja TAF:lla vaikuttaa olevan huonontava vaikutus rasva-arvoihin ja pitkäaikaissokeriin. Vaikka TAF:n vaikutukset painoon ovat osittain ristiriitaisia, vaikuttaisi sillä kuitenkin olevan painoa nostava vaikutus, mikä ei kuitenkaan todennäköisesti pienen otoskoon vuoksi tullut tutkimuksessamme

esiin. Varsinais-Suomen potilasrekisterin rajoittaessa otoskokoa pitäisi suomalaisia potilasaineistoja yhdistää, jotta voitaisiin luotettavammin arvioida TAF:n vaikutuksia painoon suomalaisilla HIV-potilailla.

Kiitokset

Haluaisin kiittää ohjaajaani Päivi Jalava-Karvista tuesta ja neuvoista koko projektin ajalta sekä Eliisa Löyttyniemeä neuvoista ja avusta tilastollisten analyysien kanssa.

Lähteet

1. Yuh B, Tate J, Butt AA, Crothers K, Freiberg M, Leaf D, ym. Weight change after antiretroviral therapy and mortality. *Clin Infect Dis*. 2015;60(12):1852–9.
2. Shah S, Hindley L, Hill A. Are New Antiretroviral Treatments Increasing the Risk of Weight Gain? *Drugs* [Internet]. 2021; Saatavissa: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01457-y>
3. Saksela K, Ristola M, Sutinen J. HIV-infektion epidemiologia. Teoksessa: *Mikrobiologia*. Kustannusosakeyhtiö Duodecim; 2020.
4. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, ym. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med*. 2019;381(9):803–15.
5. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, McComsey GA, Orkin C, Esser S, ym. Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: Risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1379–89.
6. Taramasso L, Bonfanti P, Ricci E, Orofino G, Squillace N, Menzaghi B, ym. Factors Associated With Weight Gain in People Treated With Dolutegravir. *Open forum Infect Dis*. 2020;7(6):ofaa195.
7. Calmy A, Tovar Sanchez T, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Leroy S, Perrineau S, ym. Dolutegravir-based and low-dose efavirenz-based regimen for the initial treatment of HIV-1 infection (NAMSAL): week 96 results from a two-group, multicentre, randomised, open label, phase 3 non-inferiority trial in Cameroon. *Lancet HIV*. 2020;7(10):e677–87.
8. Lake JE, Wu K, Bares SH, Debroy P, Godfrey C, Koethe JR, ym. Risk Factors for Weight Gain following Switch to Integrase Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*.

2020;71(9):E471–7.

9. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, ym. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: Two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* [Internet]. 2015;385(9987):2606–15. Saatavissa: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60616-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60616-X)
10. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, ym. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(1):43–52.
11. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, ym. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75(2):211–8.
12. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, Anderson PL, Mounzer KC, De Wet JJ, ym. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10246):239–54. Saatavissa: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31065-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31065-5)
13. Taramasso L, Di Biagio A, Riccardi N, Briano F, Di Filippo E, Comi L, ym. Lipid profile changings after switching from rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate/ emtricitabine to rilpivirine/tenofovir alafenamide/emtricitabine: Different effects in patients with or without baseline hypercholesterolemia. *PLoS One*. 2019;14(10):1–10.
14. Schafer JJ, Sassa KN, O'Connor JR, Shimada A, Keith SW, DeSimone JA. Changes in body mass index and atherosclerotic disease risk score after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(10):1–4.
15. Lacey A, Savinelli S, Barco EA, Macken A, Cotter AG, Sheehan G, ym. Investigating the effect of antiretroviral switch to tenofovir alafenamide on lipid profiles in people living with HIV. *AIDS*. 2020;34(8):1161–70.
16. Cid-Silva P, Fernández-Bargiela N, Margusino-Framiñán L, Balboa-Barreiro V, Mena-De-Cea Á, López-Calvo S, ym. Treatment with tenofovir alafenamide fumarate worsens the lipid

profile of HIV-infected patients versus treatment with tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;124(4):479–90.

17. Saksela K, Ristola M, Sutinen J. HI-viruksen yleiset ominaisuudet ja käyttäytyminen. Teoksessa: *Mikrobiologia*. Kustannusosakeyhtiö Duodecim; 2020.
18. Saksela K, Ristola M, Sutinen J. HIV-infektion taudinkuva. Teoksessa: *Mikrobiologia*. Kustannusosakeyhtiö Duodecim; 2020.
19. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Van Lunzen J, ym. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;316(2):171–81.
20. Rodger AJ, Cambiano V, Phillips AN, Bruun T, Raben D, Lundgren J, ym. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet.* 2019;393(10189):2428–38.
21. WHO. Estimated number of people (all ages) living with HIV [Internet]. Saatavissa: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/estimated-number-of-people-\(all-ages\)-living-with-hiv](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/estimated-number-of-people-(all-ages)-living-with-hiv)
22. WHO. New HIV infections (per 1000 uninfected population) [Internet]. Saatavissa: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/new-hiv-infections-\(per-1000-uninfected-population\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/new-hiv-infections-(per-1000-uninfected-population))
23. WHO. Number of deaths due to HIV/AIDS [Internet]. Saatavissa: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/number-of-deaths-due-to-hiv-aids>
24. THL. Tartuntatautirekisteri [Internet]. Saatavissa: https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/ttr/shp/fact_shp?row=reportgroup-12342&column=time-12059&filter=reportgroup-12166
25. Saksela K, Ristola M, Sutinen J. HIV-infektion hoito ja ehkäisy. Teoksessa: *Mikrobiologia*. Kustannusosakeyhtiö Duodecim; 2020.
26. WHO. Estimated antiretroviral therapy coverage among people living with HIV (%) [Internet]. Saatavissa: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/estimated-antiretroviral-therapy-coverage-among-people-living-with-hiv-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/estimated-antiretroviral-therapy-coverage-among-people-living-with-hiv-(-))

27. EMA. European Medicines Agency [Internet]. Saatavissa: <https://www.ema.europa.eu/en>
28. Babb BA, Pruettk MK. EACS guidelines. *Fam Court Rev.* 2020;58(4):867–9.
29. World Health Organisation (WHO). Policy Brief: Update of Recommendations on First-and Second-Line Antiretroviral Regimens. WHO Libr Cat Data [Internet]. 2019;(July). Saatavissa: <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-update-2019-policy/en/>
30. Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, Moorhouse M, Fairlie L, Mashabane N, ym. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, n. *Lancet HIV* [Internet]. 2020;7(10):e666–76. Saatavissa: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30241-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30241-1)
31. Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Wong WW, Sussmann O, ym. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir disoproxil fumarate is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive adults with human immunodeficiency virus-1 infection: Week 48 results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis.* 2019;68(4):535–44.
32. Gorwood J, Bourgeois C, Pourcher V, Pourcher G, Charlotte F, Mantecon M, ym. The integrase inhibitors dolutegravir and raltegravir exert proadipogenic and profibrotic effects and induce insulin resistance in human/simian adipose tissue and human adipocytes. *Clin Infect Dis.* 2020;71(10):E549–60.
33. Bourgi K, Rebeiro PF, Turner M, Castilho JL, Hulgán T, Raffanti SP, ym. Greater Weight Gain in Treatment-naive Persons Starting Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2020;70(7):1267–74.
34. Ruderman S, Crane H, Nance R, Whitney B, Harding B, Mayer K, ym. Weight gain following antiretroviral therapy (ART) initiation in ART-naïve people living with HIV in the current treatment era. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;86(3):339–43.
35. Goldberg RN, Kania AT, Michienzi SM, Patel M, Badowski ME. Weight Gain in Incarcerated Individuals Living With HIV After Switching to Integrase Strand Inhibitor-Based Therapy. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2021;20:1–6.
36. Administration USF and D. 2018 New drug therapies approval. 2018.
37. Norwood J, Turner M, Bofill C, Rebeiro P, Shepherd B, Bebawy S, ym. Weight gain in persons with HIV switched from efavirenz-based to integrase strand transfer inhibitor-based

- regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;76(5):527–31.
38. Rizzardo S, Lanzafame M, Lattuada E, Luise D, Vincenzi M, Tacconelli E, ym. Dolutegravir monotherapy and body weight gain in antiretroviral naïve patients. *Aids*. 2019;33(10):1673–4.
39. Sculier D, Doco-Lecompte T, Yerly S, Metzner KJ, Decosterd LA, Calmy A. Stable HIV-1 reservoirs on dolutegravir maintenance monotherapy: the MONODO study. *HIV Med*. 2018;19(8):572–7.
40. Gomez M, Seybold U, Roider J, Härter G, Bogner JR. A retrospective analysis of weight changes in HIV-positive patients switching from a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)- to a tenofovir alafenamide fumarate (TAF)-containing treatment regimen in one German university hospital in 2015–2017. *Infection*. 2019;47(1):95–102.
41. Taramasso L, Berruti M, Briano F, Di Biagio A. The switch from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide determines weight gain in patients on rilpivirine-based regimen. *Aids*. 2020;34(6):877–81.
42. Van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, ym. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3-or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living with Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase. *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):1920–9.
43. Administration USF and D. Novel drugs 2015 summary. 2015.
44. Ruskoaho H. Dyslipidemia. Teoksessa: *Läketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. Kustannusosakeyhtiö Duodecim; 2018.
45. Mäkinen M. Ateroskleroosi. Teoksessa: *Patologia*. Kustannusosakeyhtiö Duodecim; 2012.
46. Quercia R, Roberts J, Martin-Carpenter L, Zala C. Comparative Changes of Lipid Levels in Treatment-Naive, HIV-1-Infected Adults Treated with Dolutegravir vs. Efavirenz, Raltegravir, and Ritonavir-Boosted Darunavir-Based Regimens Over 48 Weeks. *Clin Drug Investig*. 2015;35(3):211–9.
47. Chen GJ, Sun HY, Chang SY, Cheng A, Huang YS, Lin KY, ym. Effectiveness of switching from protease inhibitors to dolutegravir in combination with nucleoside reverse transcriptase inhibitors as maintenance antiretroviral therapy among HIV-positive patients. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2019;54(1):35–42. Saatavissa: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.03.016>

48. Palacios R, Mayorga M, González-Domenech CM, Hidalgo-Tenorio C, Gálvez C, Muñoz-Medina L, ym. Safety and Efficacy of Dolutegravir Plus Rilpivirine in Treatment-Experienced HIV-Infected Patients: The DORIVIR Study. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2018;17:1–4.
49. Capetti AF, Cossu MV, Sterrantino G, Barbarini G, Di Giambenedetto S, De Socio GV, ym. Dolutegravir Plus Rilpivirine as a Switch Option in cART-Experienced Patients: 96-Week Data. *Ann Pharmacother*. 2018;52(8):740–6.
50. Bagella P, Squillace N, Ricci E, Gulminetti R, De Socio GV, Taramasso L, ym. Lipid profile improvement in virologically suppressed hiv-1-infected patients switched to dolutegravir/abacavir/lamivudine: Data from the SCOLTA project. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1385–91.
51. Shah S, Hill A. Risks of metabolic syndrome and diabetes with integrase inhibitor-based therapy: Republication. *Curr Opin HIV AIDS*. 2021;16(2):106–14.
52. Taramasso L, Tatarelli P, Ricci E, Madeddu G, Menzaghi B, Squillace N, ym. Improvement of lipid profile after switching from efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitors to rilpivirine or once-daily integrase inhibitors: Results from a large observational cohort study (SCOLTA). *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):1–8.
53. Zhang Y, Yang J, Ye J, Guo Q, Wang W, Sun Y, ym. Separate and combined associations of physical activity and obesity with lipid-related indices in non-diabetic and diabetic patients. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):1–9.
54. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34(SUPPL.1).
55. Kuo PH, Sun HY, Chuang YC, Wu PY, Liu WC, Hung CC. Weight gain and dyslipidemia among virally suppressed HIV-positive patients switching to co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2020;92:71–7. Saatavisa: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.12.029>
56. Calza L, Colangeli V, Borderi M, Coladonato S, Tazza B, Bon I, ym. Improvement in insulin sensitivity and serum leptin concentration after the switch from a ritonavir-boosted PI to raltegravir or dolutegravir in non-diabetic HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(3):731–8.
57. Hsu R, Brunet L, Fusco JS, Mounzer K, Vannappagari V, Henegar CE, ym. Incident type 2 diabetes mellitus after initiation of common HIV antiretroviral drugs. *AIDS*. 2021;35(1):81–90.
58. Rebeiro PF, Jenkins CA, Bian A, Lake JE, Bourgi K, Moore RD, ym. Risk of Incident Diabetes

Mellitus, Weight Gain, and Their Relationships With Integrase Inhibitor–Based Initial Antiretroviral Therapy Among Persons With Human Immunodeficiency Virus in the United States and Canada. *Clin Infect Dis.* 2020;(Pub. online).

59. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009;9:1–20.
60. Duodecim SL. Dyslipidemiat [Internet]. 2020. Saatavissa: <https://www.kaypahoito.fi/hoi50025>
61. Lahiri CD, Xu Y, Wang K, Alvarez JA, Sheth AN, O’Halloran J, ym. Weight and Body Mass Index Change After Switching to Integrase Inhibitors or Tenofovir Alafenamide Among Women Living with HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2021;00(00).
62. Arvosta. HIV-lääkkeiden haittavaikutuksia [Internet]. Saatavissa: <http://arvosta.fi/hiv-laakkeiden-haittavaikutuksista/>
63. Reinikainen J, Härkänen T, Tolonen H. Projections for obesity, smoking and hypertension based on multiple imputation. *Scand J Public Health.* 2021;(November):1–6.

Liitteet

Liite 1. Koko tutkimuspopulaation ja eri ryhmien esitiedot (mediaani ja vaihteluväli tai lukumäärä ja prosenttiosuus)*

	Kaikki (n=54)	Ryhmä 1. (n=15)	Ryhmä 2. (n=9)	Ryhmä 3. (n=10)	Ryhmä 4. (n=16)	Ryhmä 5. (n=4)
Ikä (vuosia)	55 (25–79)	55 (34–79)	56 (34–65)	54 (30–78)	54 (25–68)	50 (32–65)
Pituus (cm)	177 (138–190)	177 (158–190)	176 (138–182)	180 (148–186)	174 (150–190)	181 (171–182)
Paino (kg)	81 (49–132)	85 (61–132)	86 (71–98)	77 (53–100)	83 (49–113)	74 (64–102)
BMI (kg/m ²)	27,7 (18,8–36,6)	28,4 (18,8–36,6)	27,8 (22,7–32,2)	26,4 (18,8–33,7)	27,3 (20,6–34,6)	22,3 (21,8–30,8)
Sukupuoli						
Miehiä	36 (67 %)	10 (67 %)	5 (56 %)	7 (70 %)	10 (63 %)	4 (100 %)
Naisia	18 (33 %)	5 (33 %)	4 (44 %)	3 (30 %)	6 (38 %)	0 (0 %)
Tupakointi						
Kyllä	35 (65 %)	11 (73 %)	6 (67 %)	5 (50 %)	12 (75 %)	1 (25 %)
Ei	13 (24 %)	3 (20 %)	3 (33 %)	4 (40 %)	3 (19 %)	0 (0 %)
Ei tiedossa	6 (11 %)	1 (7 %)	0 (0 %)	1 (10 %)	1 (6 %)	3 (75 %)
Statiinilääkitys						
Kyllä	9 (17 %)	4 (27 %)	2 (22 %)	0 (0 %)	3 (19 %)	0 (0 %)
Aloitti 2 v aikana	5 (9 %)	1 (7 %)	2 (22 %)	1 (10 %)	1 (6 %)	0 (0 %)
Ei	40 (74 %)	10 (67 %)	5 (56 %)	9 (90 %)	12 (75 %)	4 (100 %)
Diabeteslääkitys						
Kyllä	6 (11 %)	3 (20 %)	2 (22 %)	1 (10 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Aloitti 2 v aikana	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Ei	48 (89 %)	12 (80 %)	7 (78 %)	9 (90 %)	16 (100 %)	4 (100 %)
Verenpainelääkitys						
Kyllä	25 (46 %)	8 (53 %)	4 (44 %)	5 (50 %)	6 (38 %)	2 (50 %)
Ei	29 (54 %)	7 (47 %)	5 (56 %)	5 (50 %)	10 (63 %)	2 (50 %)

*Ryhmä 1: RAL/TDF/FTC vaihdettu RAL/TAF/FTC, Ryhmä 2: mitkä tahansa kolme lääketta vaihdettu RAL/TAF/FTC, Ryhmä 3: DTG/TDF/FTC vaihdettu DTG/TAF/FTC, Ryhmä 4: mitkä tahansa kolme lääketta vaihdettu DTG/TAF/FTC, Ryhmä 5: mitkä tahansa kolme lääketta vaihdettu BIC/TAF/FTC.

Liite 2. Paino ja BMI eri aikapisteissä ryhmien välillä (pienimmän neliösumman keskiarvo ja 95 % luottamusväli)*

Paino	0 kk	6 kk	12 kk	18 kk	24 kk	P	P	P	P
						(0–6)	(0–12)	(0–18)	(0–24)
Ryhmä 1.	84,7 (75,3–94,1)	86,4 (77,7–95,0)	86,3 (77,5–95,1)	86,3 (77,5–95,2)	84,4 (75,9–92,9)	0,228	0,418	0,415	0,869
Ryhmä 2.	74,2 (62,1–86,3)	74,3 (63,3–85,3)	77,1 (66,0–88,1)	78,6 (67,5–89,8)	75,6 (64,8–86,5)	0,953	0,247	0,093	0,604
Ryhmä 3.	74,9 (63,4–86,4)	77,2 (66,5–87,9)	78,4 (67,2–89,5)	76,8 (65,7–87,9)	78,6 (67,7–89,6)	0,192	0,201	0,459	0,213
Ryhmä 4.	80,2 (70,5–90,0)	82,8 (73,9–91,8)	82,7 (73,7–91,6)	84,2 (75,1–93,4)	84,2 (75,3–93,0)	0,075	0,211	0,066	0,084
Ryhmä 5.	70,7 (52,1–89,3)	73,0 (55,8–90,1)	72,4 (55,0–89,7)	75,1 (57,0–93,1)	78,0 (60,7–95,3)	0,311	0,625	0,300	0,088

BMI									
Ryhmä 1.	28,0 (24,5–31,5)	28,6 (25,1–32,1)	28,5 (25,0–32,0)	28,4 (24,9–32,0)	27,9 (24,4–31,4)	0,170	0,432	0,499	0,916
Ryhmä 2.	26,5 (21,9–31,2)	26,6 (21,9–31,3)	27,4 (22,8–32,1)	28,1 (23,3–32,8)	27,2 (22,5–31,8)	0,949	0,261	0,078	0,501
Ryhmä 3.	26,4 (21,8–30,9)	27,2 (22,6–31,8)	27,5 (22,9–32,1)	27,2 (22,5–31,9)	27,8 (23,1–32,5)	0,155	0,194	0,351	0,161
Ryhmä 4.	25,7 (22,2–29,3)	26,4 (22,8–30,0)	26,4 (22,9–29,9)	26,9 (23,3–30,5)	26,9 (23,3–30,5)	0,132	0,259	0,084	0,111
Ryhmä 5.	25,4 (17,5–33,3)	25,9 (18,0–33,8)	26,1 (18,2–34,0)	26,6 (18,5–34,6)	27,4 (19,4–35,3)	0,568	0,588	0,435	0,189

*Ryhmä 1: RAL/TDF/FTC vaihdettu RAL/TAF/FTC, Ryhmä 2: mitkä tahansa kolme lääkettä vaihdettu RAL/TAF/FTC, Ryhmä 3: DTG/TDF/FTC vaihdettu DTG/TAF/FTC, Ryhmä 4: mitkä tahansa kolme lääkettä vaihdettu DTG/TAF/FTC, Ryhmä 5: mitkä tahansa kolme lääkettä vaihdettu BIC/TAF/FTC.

Liite 3. Rasva- ja sokeriarvot eri aikapisteissä ryhmien* välillä (pienimmän neliösumman keskiarvo ja 95 % luottamusväli)

Kol	0 kk	12 kk	24 kk	P (0–12kk)	P (0–24kk)
Ryhmä 1.	4,36 (3,80–4,92)	4,83 (4,25–5,40)	4,99 (4,39–5,59)	0,040	0,009
Ryhmä 2.	4,37 (3,71–5,03)	4,72 (4,00–5,44)	3,94 (3,22–4,66)	0,214	0,131
Ryhmä 3.	4,41 (3,68–5,14)	4,28 (3,55–5,01)	4,85 (4,09–5,61)	0,643	0,126
Ryhmä 4.	4,66 (4,13–5,19)	4,51 (3,97–5,05)	4,42 (3,87–4,98)	0,436	0,253
Ryhmä 5.	4,12 (3,03–5,21)	4,27 (3,24–5,30)	4,09 (2,90–5,29)	0,719	0,957
LDL					
Ryhmä 1.	2,55 (2,04–3,07)	3,23 (2,61–3,85)	2,89 (2,34–3,44)	0,026	0,163
Ryhmä 2.	2,30 (1,69–2,91)	2,83 (2,21–3,46)	2,33 (1,67–2,99)	0,051	0,910
Ryhmä 3.	2,79 (2,10–3,48)	2,73 (2,06–3,39)	3,43 (2,71–4,16)	0,829	0,040
Ryhmä 4.	2,53 (2,06–3,01)	2,77 (2,26–3,29)	2,69 (2,18–3,19)	0,267	0,456
Ryhmä 5.	2,59 (1,47–3,72)	2,48 (1,56–3,41)	2,12 (0,99–3,24)	0,816	0,470
HDL					
Ryhmä 1.	1,31 (1,10–1,51)	1,50 (1,29–1,71)	1,57 (1,35–1,79)	0,061	0,013
Ryhmä 2.	1,19 (0,95–1,43)	1,21 (0,94–1,49)	1,14 (0,87–1,42)	0,852	0,730

Ryhmä 3.	1,34 (1,07–1,61)	1,33 (1,06–1,60)	1,44 (1,16–1,72)	0,963	0,433
Ryhmä 4.	1,46 (1,27–1,64)	1,33 (1,13–1,53)	1,43 (1,22–1,64)	0,161	0,770
Ryhmä 5.	1,51 (1,10–1,91)	1,41 (1,04–1,78)	1,44 (0,98–1,91)	0,593	0,793
Trigly					
Ryhmä 1.	1,00 (0,74–1,34)	1,04 (0,76–1,42)	1,09 (0,79–1,50)	0,768	0,523
Ryhmä 2.	1,97 (1,27–2,81)	2,29 (1,54–3,41)	1,60 (1,07–2,38)	0,407	0,241
Ryhmä 3.	1,01 (0,68–1,50)	1,20 (0,81–1,79)	0,92 (0,61–1,39)	0,333	0,607
Ryhmä 4.	1,64 (1,23–2,17)	1,36 (1,02–1,82)	1,09 (0,80–1,47)	0,153	0,003
Ryhmä 5.	1,01 (0,56–1,83)	1,17 (0,67–2,02)	1,04 (0,53–2,04)	0,584	0,937
Hb-A1c					
Ryhmä 1.	32,7 (28,8–37,1)	38,7 (34,0–44,0)	37,4 (32,8–42,6)	<0,0001	0,001
Ryhmä 2.	36,5 (31,3–42,6)	39,0 (33,2–45,7)	40,1 (34,1–47,2)	0,173	0,067
Ryhmä 3.	31,9 (26,9–37,8)	34,4 (29,0–40,8)	37,4 (31,6–44,3)	0,131	0,002
Ryhmä 4.	33,2 (29,2–37,6)	35,8 (31,6–40,6)	35,6 (31,3–40,4)	0,036	0,063
Ryhmä 5.	33,9 (26,4–43,5)	34,4 (27,1–43,8)	34,6 (26,5–45,0)	0,816	0,837
Kaikki ryhmät	33,6 (31,0–36,4)	36,4 (33,6–39,4)	37,0 (34,0–40,2)	0,0006	0,0005
fP-Gluk					
Ryhmä 1.	5,33 (4,78–5,94)	6,10 (5,45–6,84)	6,13 (5,41–6,95)	0,0503	0,057
Ryhmä 2.	5,46 (4,84–6,16)	5,91 (5,11–6,83)	5,91 (5,04–6,92)	0,336	0,371
Ryhmä 3.	5,50 (4,80–6,31)	6,20 (5,40–7,11)	5,54 (4,83–6,35)	0,150	0,938
Ryhmä 4.	5,65 (5,13–6,23)	6,17 (5,57–6,84)	5,77 (5,18–6,43)	0,143	0,728
Ryhmä 5.	5,50 (4,46–6,79)	5,39 (4,48–6,50)	5,17 (4,02–6,65)	0,862	0,675

*Ryhmä 1: RAL/TDF/FTC vaihdettu RAL/TAF/FTC, Ryhmä 2: mitkä tahansa kolme lääketta vaihdettu RAL/TAF/FTC, Ryhmä 3: DTG/TDF/FTC vaihdettu DTG/TAF/FTC, Ryhmä 4: mitkä tahansa kolme lääketta vaihdettu DTG/TAF/FTC, Ryhmä 5: mitkä tahansa kolme lääketta vaihdettu BIC/TAF/FTC.