



**HIV-INFEKTSIOONI
KOKKUPUUTE-EELNE
JA -JÄRGNE PROFÜLAKTIKA
NING HIV-POSITIIVSETE
ISIKUTE RAVI**

Eesti ravijuhend

RJ-A/40.1-2019

Ravijuhendi töörühma liikmed

Kai Zilmer (juht)	Nakkuskliiniku juhataja, AS Lääne-Tallinna Keskaigla
Kerstin Kase	Infektsioonhaiguste arst, AS Lääne-Tallinna Keskaigla
Natalia Nikitina	Infektsioonikontrolli teenistuse direktor, AS Ida-Viru Keskaigla
Reet Tooming	Perearst, Ahtme Perearstikeskus OÜ
Aljona Kurbatova	Narkomaania ja nakkushaiguste ennetamise keskuse juht, Tervise Arengu Instituut
Tiina Drell	Nõunik, rahvatervise osakond, Sotsiaalministeerium
Gerda Mälk	Ravimite ja meditsiiniseadmete osakonna peaspetsialist, Eesti Haigekassa
Marge Reinap	Eesti esinduse juht, Maailma Terviseorganisatsioon
Raul-Allan Kiivet	Tervishoiukorralduse professor, Tartu Ülikool
Patsientide esindaja	Juhendi koostajatele teada

Ravijuhendi sekretariaadi liikmed

Pilleriin Soodla (juht)	Arst-õppejõud infektsioonhaiguste erialal, SA Tartu Ülikooli Kliinikum
Kadri Kõivumägi	Arst-õppejõud infektsioonhaiguste erialal, SA Tartu Ülikooli Kliinikum
Karmen Jaanisoo	Arst-resident infektsioonhaiguste erialal, SA Tartu Ülikooli Kliinikum
Bruno Saar	Arst-resident infektsioonhaiguste erialal, SA Tartu Ülikooli Kliinikum
Kairit Linnaste	M.R. Therapy, Eesti Füsioterapeutide Liit
Anna Vesper	Ravijuhendite metoodikanõunik, Tartu Ülikool
Urmeli Katus	Ravijuhendite metoodikanõunik, Tartu Ülikool

Ravijuhendi metoodiline tugi

Holger Schünemann	Professor, kliinilise epidemiologia ja biostatistika osakond, McMasteri Ülikool
Kaja-Triin Laisaar	Ravijuhendite metoodikakonsultant, Tartu Ülikool

Ravijuhendi koostajate huvide deklaratsioonide koondandmed on kättesaadavad veebiaadressil www.ravijuhend.ee.

Soovituslik viitamine: HIV-infektsiooni kokkupuute eelne- ja järgne profülaktika ning HIV-positiivsete isikute ravi. RJ-A/40.1-2019. Ravijuhendite Nõukoda. 2019.

Otsingusõnad: HIV, PEP, PrEP, ARV-ravi, ravijuhend

© Eesti Haigekassa 2019
Lastekodu 48, Tallinn 10144

www.ravijuhend.ee
info@haigekassa.ee

ISBN 978-9949-585-87-8
ISBN 978-9949-585-88-5 (pdf)

HIV-infektsiooni kokkupuute-eelne ja -järgne profülaktika ning HIV-positiivsete isikute ravi

Eesti ravijuhend







RJ-A/40.1-2019

Ravijuhend on valminud vastavalt Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatule (www.ravijuhend.ee)


Teadusliku tõenduse kvaliteet (Balshem 2011)¹

Kõrge	Võib olla väga kindel, et sekkumise tegelik mõju on väga lähedane uuringutes antud hinnangutele.
Mõõdukas	Võib olla mõõdukalt kindel, et sekkumise tegelik mõju on lähedane uuringutes antud hinnangutele, kuid see võib ka oluliselt erineda.
Madal	Ei saa olla kindel sekkumise mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju võib hinnangutest oluliselt erinev olla.
Väga madal	Ei saa üldse kindel olla sekkumise mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju on tõenäoliselt hinnangutest oluliselt erinev.

Soovituse tugevus ja suund (Guyatt 2008)²

Tugev soovitus teha 	Soovituse tugevus peegeldab seda, kui kindel võib olla, et sekkumisest saadav kasu ületab võimaliku kahju.
Soovitus pigem teha 	Soovituse tugevuse määravad järgmised tegurid: <ul style="list-style-type: none">- soovitud ja soovimatu toime vahelise erinevuse suurus;- teadusliku tõenduse kvaliteet;- patsientide eelistuste varieeruvuse määr;- ressursikulu.
Soovitus pigem mitte teha 	Tugev soovitus antakse, kui on kindel, et enamik hästi informeeritud patsiente otsustaks kõnealuse sekkumise kasuks.
Tugev soovitus mitte teha 	Nõrga soovitus puhul on ette näha, et patsiendi suhtumine sekkumise valikusse sõltub isiklikest väärtustest ja eelistustest. Arst peab olema kindel, et neid on arvestatud. Tugev soovitus on väljendatud sõnadega „tehke, kasutage“, nõrk soovitus väljenditega „võib teha, kaaluge tegemist“.

Hea tava suunised

	Ravijuhend sisaldab suuniseid, mis põhinevad ravijuhendi tööühma liikmete kliinilisel kogemusel ja mis võivad olla praktikas abiks parima ravitulemuse saamisel.
---	--

1 Balshem, H., Helfand, M., Schünemann, H.J., Oxman, A.D., Kunz, R., Brozek, J., et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. April 2011; 64 (4): 401–6.

2 Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 26. April 2008; 336 (7650): 924–6.

Sisukord

Lühendid	6
Mõisted	8
Sissejuhatus	10
Ravijuhendi koostamise vajadus	10
HIV Eestis	11
Ravijuhendi käsitusala ja sihtrühm	12
Peamised soovitud	13
Ravijuhendi soovitud koos tõendusmaterjali lühikokkuvõttega	15
Kokkupuute-eelne profülaktika (PrEP)	15
Kokkupuutejärgne profülaktika (PEP)	18
ARV-ravi preparaadid	22
Üks-tablett-päevas-raviskeem	29
ARV-ravi ebaõnnestumine	31
ARV-ravi preparaadid ravi ebaõnnestumisel	33
Arstivisiitide sagedus ja ARV-ravimite väljastamine	34
ARV ravi jälgimine	36
Ravisoostumus ja ravil püsimine	37
Ravisoostumus	38
Ravil püsimine	41
Ravijuhendi koostamine	43
Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine	45
Kirjandus	47
Lisa 1	55
Lisa 2	57
Lisa 3	59
Lisa 4	60
Lisa 5	63
Märkused	65

Lühendid

3TC	lamivudiin, <i>lamivudine</i>
ABC	abakaviir, <i>abacavir</i>
ARV/ARV-ravi	antiretroviirus(ravi), <i>antiretroviral treatment – ART</i>
AZT või ZDV	sidovudiin, <i>zidovudine</i>
ATV	atasanaviir, <i>atazanavir</i>
ATV/r	atasanaviir/ritonaviir, <i>atazanavir/ritonavir</i>
BIC	biktegraviir, <i>bictegravir</i>
c	kobitsistaat, <i>cobicistat</i>
CI	usaldusvahemik, <i>confidence interval</i>
CrI	usaldusvärsuse vahemik, <i>credibility interval</i>
CTx	C-terminaalsed telopeptiidid, <i>C-terminal telopeptide – CTx</i>
d4T	stavudiin, <i>stavudine</i>
DRV	darunaviir, <i>darunavir</i>
DRV/r	darunaviir/ritonaviir, <i>darunavir/ritonavir</i>
DRV/c	darunaviir/kobitsistaat, <i>darunavir/cobicistat</i>
DTG	dolutegraviir, <i>dolutegravir</i>
EFV	efavirens, <i>efavirenz</i>
EVG	elvitegraviir, <i>elvitegravir</i>
EVG/c	elvitegraviir/kobitsistaat, <i>elvitegravir/cobicistat</i>
FTC	emtritsitabiin, <i>emtricitabine</i>
HIV	inimese immuunpuudulikkuse viirus, <i>human immunodeficiency virus</i>
HIV RNA	inimese immuunpuudulikkuse viiruse ribonukleiinhappe hulk plasmas, <i>human immunodeficiency virus ribonucleic acid levels in blood plasma</i>
HBV	viirushepatiit B, <i>hepatitis B</i>
HCV	viirushepatiit C, <i>hepatitis C</i>
IDV/r	indinaviir/ritonaviir, <i>indinavir/ritonavir</i>
INSTI	integraasi inhibiitorid, <i>integrase strand transfer inhibitor</i>
LPV	lopinaviir, <i>lopinavir</i>
LPV/r	lopinaviir/ritonaviir, <i>lopinavir/ritonavir</i>
MSM	meestega seksivad mehed, <i>men having sex with men</i>
NNRTI	mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid, <i>non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor</i>

NRTI	nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid, <i>nucleoside reverse transcriptase inhibitor</i>
NSI	narkootikume süstivad inimesed, <i>people who inject drugs – PWID</i>
NVP	nevirapiin, <i>nevirapine</i>
OKR	otseselt kontrollitav ravi, <i>directly observed treatment – DOT</i>
OR	šansside suhe, <i>odds ratio</i>
PEP	kokkupuutejärgne profülaktika, <i>post-exposure prophylaxis</i>
PI	proteaasi inhibiitorid, <i>protease inhibitors</i>
PrEP	kokkupuute-eele profülaktika, <i>pre-exposure prophylaxis</i>
r	ritonaviir, <i>ritonavir</i>
RAL	raltegraviir, <i>raltegravir</i>
RCT	randomiseeritud kontrollitud katse, <i>randomized controlled trial</i>
RJNK	ravijuhendite nõukoda, <i>guideline advisory board</i>
RPV	rilpiviriin, <i>rilpivirine</i>
RR	suhteline risk, <i>relative risk</i>
STLI	seksuaalsel teel levivad infektsioonid, <i>sexually transmitted infections – STI</i>
TAF	tenofoviiralafenamiid, <i>tenofovir alafenamide</i>
TDF	tenofoviirdisoproksiil, <i>tenofovir disoproxil</i>
VF	ravi viroloogiline ebaõnnestumine, <i>virological failure</i>
VL	viiruskoopiate arv, <i>viral load</i>
VMA	võrgustiku metaanalüüs, <i>network meta-analysis</i>
WHO	Maailma Terviseorganisatsioon, <i>World Health Organization</i>
XTC	lamivudiin või emtritsitabiin, <i>lamivudine or emtricitabine</i>

Mõisted

adoolopment-meetod	GRADE-metoodikal põhinev meetod, mille puhul kombineeritakse mõnelt olemasolevalt ravijuhendilt soovitusel muutmata kujul ülevõtmist, soovitusel kohandamist enda konteksti ja täiesti uue soovitusel sõnastamist.
AIDS	Omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (<i>acquired immunodeficiency syndrome</i>). HIV hävitab immuunsüsteemi CD4 rakud, muutes keha vastuvõtlikuks eluohtlikele ja/või oportunistlikele infektsioonidele. AIDS on HIV-infektsiooni viimane staadium, immuunpuudulikkus, mil CD4 rakkude arv on tavaliselt vähem kui 200 raku/mm ³ .
Antiretroviirusravi (ARV-ravi)	Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ravi preparaate, mis takistavad viiruse paljunemist inimkehas. Raviskeem koosneb põhikomponendist (või -komponentidest) ja lisakomponendist.
CD4 rakud	T-lümfotsüütide hulka kuuluvad T-abistajarakud ehk T4-lümfotsüüdid, mis aktiveerivad omandatud immuunsuse ja abistavad teisi immuunkaitses osalevaid rakke. CD4 rakkude arv annab informatsiooni immuunsüsteemi seisundist ja võimekusest. Pärast ARV-ravi alustamist peaks CD4 rakkude arv suurenema või püsima kõrgel tasemel.
Integraasi inhibiitorid (INSTI)	ARV-ravis kasutatav ravimiklass, mis blokeerib ensüümi nimega HIV-integraas, takistades HIV-i paljunemist.
Kokkupuuteeelne profülaktika (<i>pre-exposure prophylaxis, PrEP</i>)	ARV-ravis kasutatavate preparaatide (emtritsitabiini ja tenofoviirdisoproksiili) tarvitamine olulise nakatumisriskiga HIV-negatiivsete inimeste poolt, et vähendada ja/või vältida HIV-i ülekande riski.
Kokkupuutejärgne profülaktika (<i>post-exposure prophylaxis, PEP</i>)	ARV-ravi 28 päevane kuur, mida alustatakse kuni 72 tundi pärast kõrge riskiga kokkupuudet (vt tabel 2), et vähendada ja/või vältida HIV-i ülekande riski.
Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI)	ARV-ravis kasutatav ravimiklass, mis blokeerib ensüümi nimega HIV-pöördtranskriptaas, takistades HIV-i paljunemist.

Nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI)	ARV-ravis kasutatav ravimiklass, mis blokeerib ensüümi nimega HIV-pöördtranskriptaas, takistades HIV-i paljunemist.
Proteaasi inhibiitorid (PI)	ARV-ravis kasutatav ravimiklass, mis blokeerib ensüümi nimega HIV-proteaas, takistades uue ja ebaküpse viiruse muutumist väljutamiseks valmisolevaks küpseks viiruseks, mis on võimeline nakatama teisi CD4 rakke.
Ravil püsimine	HIV-infektsiooni ravi edukus sõltub järgmistest etappidest: HIV-i diagnoosimine, arsti juurde jõudmine, ARV-ravi alustamine ja ravil püsimine (sh ARV-ravimite pidev ja korrektne võtmine, regulaarsed arsti- ja õevastuvõtud ning enda füüsilise ja vaimse tervise eest hoolitsemine).
Ravisoostumus	Ravimite võtmine arsti antud juhiste järgi. Hea ravisoostumus aitab saavutada püsivat viiruse supressiooni, vähendab ravimiresistentsuse riski ning nakkusohtlikkust, parandab tervist ja elukvaliteeti.
Soovituse ülevõtmine (<i>adoption</i>)	Olemasolevalt ravijuhendilt soovitusel muutmata kujul ülevõtmine.
soovituse kohandamine (<i>adaption</i>)	Olemasoleva ravijuhendi soovitusel kohandamine enda konteksti.
Viiruse supressioon	Olukord, kus ARV-ravi vähendab HIV-i paljunemist tasemele, kus viiruskoopiate arv on alla laboratoorse määramispiiri. Viiruse supressioon ei tähenda, et inimene on terve. ARV-ravi lõpetamisel hakkab viirus uuesti paljunema ja VL suureneb.
Viiruskoopiate arv (VL)	HIV RNA koopiate arv ühes milliliitris veres. ARV-ravi eesmärk on pidurdada HIV-i paljunemist tasemele, kus viiruskoopiate arv on alla laboratoorse määramispiiri.

Sissejuhatus

Ravijuhendi koostamise vajadus

HIV on kroonilise kuluga viirusinfektsioon, mis viib immuunsüsteemi kahjustumiseni.

HIV-iga võib nakatuda seksuaalvahekorra ajal või otsesel kokkupuutel nakatunud inimese verega (sh süstalde jagamine). Viirus võib kanduda ka raseduse, sünnituse või imetamise käigus emalt lapsele (1).

HIV-i nakatumise peamised riskirühmad on narkootikume süstivad inimesed (NSI), prostitutsiooni kaasatud inimesed ja meestega seksivad mehed (MSM). Arvestada tuleb ka heteroseksuaalse levikuga ning paljud nakatunud ei kuulu ühtegi tavapärasesse riskirühma (2).

Tänasel päeval ei ole võimalik HIV-i välja ravida, nakatunu jääb alati viirusekandjaks, kuid ravimitega on võimalik viiruse paljunemine organismis pidurdada. Kasutatakse erinevatest toimeainetest koosnevat kombineeritud antiretroviirusravi (ARV-ravi). Hea ravisoostumuse korral ei ole inimese veres viiruskoopiate arv määratav ning ta ei ole teistele nakkusohtlik (ravi = ennetus). Kuna viirusest vabanemine ei ole võimalik, on oluline HIV-iga nakatumist vältida. Farmakoloogiline võimalus selleks on kokkupuutejärgne profülaktika (PEP). Viimastel aastatel on edukaks osutunud ka kokkupuute-eelse profülaktika (PrEP) programmid, kus kõrge nakatumisriskiga inimesed võtavad ARV-ravimeid nakatumise vältimiseks.

HIV Eestis

Esimene HIV-i nakatunu registreeriti Eestis 1988. aastal (3). Nakatunute arv tõusis oluliselt 2000. aastal Ida-Virumaal, enamasti narkootikume süstivate inimeste seas.

2019. aastal diagnoositi Eestis kokku 178 uut HIV-infektsiooni juhtu (4). Peaaegu 70% uutest HIV-infektsiooni juhtudest on avastatud meeste seas (3). HIV-infektsiooni esmashaigestumine ei ole Eestis viimaste aastate jooksul oluliselt vähenenud (4) ning Eesti on jätkuvalt Euroopas üks kõrgema HIV-infektsiooni esmashaigestumisega riike (5). Andmed võimalikust nakatumispõhjusest olid 2018. aastal olemas 58% juhtude kohta, sealjuures oli narkootikumide süstimisel nakatunuid uute juhtude seas 13%, heteroseksuaalsel teel nakatunuid 37% ja homoseksuaalsel teel nakatunud mehi 6%.

HIV-teatiste kohaselt on alates 2010. aastast 91% HIV-positiivsetest isikutest jõudnud infektsioonhaiguste arsti vastuvõtule. Kõikidest HIV-positiivsetest isikutest on 67% elus ja jõudnud ravile ning 10% elus, kuid pole ravile jõudnud. 2017. aasta lõpu seisuga on 79% (n = 4090) elus HIV-positiivsetest isikutest käinud vähemalt ühel HIV-ravi alasel visiidil. Suure tõenäosusega on HIV-raviga kaasatus Eestis alahinnatud, sest osad seni elavad inimesed on Eestist lahkunud (36).

HIV-patsientidega puutuvad kokku paljude erialade spetsialistid. Eestis puuduvad ühtsed kriteeriumid HIV-positiivsete isikute ravi ja jälgimise kohta ning riskirühmade HIV-i nakatumise vältimiseks kokkupuute-eelselt ja -järgselt kasutatava farmakoloogilise profülaktika kohta.

Ravijuhendi käsitlusala ja sihtrühm

Käesoleva ravijuhendi eesmärk on anda soovitusel antiretroviirusravimite valiku osas ravi alustamisel ja selle muutmisel ravi ebaõnnestumise korral, patsiendi jälgimise ning PrEP-i ja PEP-i kohta.

Ravijuhend on mõeldud kasutamiseks kõigile tervishoiutöötajatele. Ravijuhend hõlmab HIV-positiivseid täiskasvanuid ja riskirühma kuuluvaid isikuid. HIV-i riskirühma kuuluvad narkootikume süstivad inimesed (NSI); prostitutsiooni kaasatud isikud; MSM; eespool nimetatud isikute sekspartnerid; isikud, kellel on olnud sekskontakt HIV-positiivse isikuga; tervishoiu- ja teiste valdkondade töötajad, kellel on olnud tööalane kokkupuude potentsiaalselt nakkusohtlike kehavedelikega; isikud, kelle kallal on tarvitatud seksuaalvägivalda; korduvaid vere- või verekomponentide ülekandeid saanud isikud.








Ravijuhendis ei käsitleta järgmisi teemasid:








- HIV-i testimise algoritm laborites;
- koinfektsioonide ravi HIV-infektsiooni korral (tuberkuloos, viirushepatiitid);
- HIV-infektsiooni perinataalne profülaktika;
- laste ARV-ravi.

Käesolevas juhendis HIV-positiivsete isikute vaksineerimist eraldi ei käsitleta. Kuna vaksineerimine on HIV-positiivse patsiendi käsitluses oluline teema, soovib töörühm pöörduda järgmise Terviseameti dokumendi poole: „Immuniseerimiskava väliselt vaksineeritavate isikute sihtrühmad ja nendele näidustatud vaktsiinid“ (2017). Sotsiaalministeeriumi immunoprofülaktika ekspertkomisjoni vaksineerimissoovitused.

Ravijuhendi soovitusel lähtuvad tõendus põhiste uuringute tulemustest ja kliinilisest praktikast. Ravijuhend ei asenda tervishoiutöötaja individuaalset vastutust teha õigeid raviotsuseid konkreetsest patsiendist lähtuvalt. Kõik soovitusel ei pruugi sobida kõigile patsientidele. Ravijuhend ei anna detailset teavet ravimite kohta, praktikas tuleb lähtuda ravimi omaduste kokkuvõttest (www.ravimiamet.ee).

Peamised soovitused

Kokkupuute-eelne profülaktika (PrEP)		
1		Inimestele, kel on oluline HIV-i nakatumise risk ^a , soovitage nakatumise vältimiseks lisaks tavapärastele ennetusmeetmetele (kondoomi kasutamine) ka PrEP-i. Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste
2		Enne PrEP-iga alustamist tehke HIV-i 1,2 Ag + Ab test ja muud vajalikud analüüsid.
3		Enne PrEP-iga alustamist hinnake HIV-i nakatumise riski. Selleks võib kasutada näiteks järgnevaid küsimusi viimase kuue kuu käitumise kohta: <ul style="list-style-type: none"> • mitmel korral oled olnud seksuaalvahekorras meeste, naiste või mõlematega? • mitme mehe/naisega oled olnud seksuaalvahekorras? • mitmel korral oled olnud vaginaal- või anaalvahekorras, kus sina ega sinu partner ei kasutanud kondoomi? • mitu sinu seksuaalpartnerit olid või võisid olla HIV-positiivsed? • kui mõni neist oli HIV-positiivne, siis mitmel korral harrastasite vaginaal- või anaalseksi kondoomi kasutamata?
4		PrEP-i määramise ja patsiendi jälgimisega võib tegeleda ainult infektsioonhaiguste arst.
Kokkupuutejärgne profülaktika (PEP)		
5		Kokkupuutejuhtumi korral hinnake HIV-i ülekande riski, tehke vajalikud analüüsid ning näidustusel alustage PEP-iga. PEP-iga alustanud isikud suunake erakorraliselt infektsioonhaiguste arsti vastuvõtule.
6		Inimestel, kel on HIV-i nakatumise risk, kasutage kokkupuutejärgse profülaktikana kombinatsiooni TDF/FTC + RAL, TDF/FTC + DRV/r(c) või TDF/FTC + DTG. Alustage profülaktikat võimalikult kiiresti, eelistatult 72 tunni jooksul pärast kokkupuudet. Profülaktika kestab 28 päeva. Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste
Antiretroviirusravi (ARV-ravi)		
7		HIV-positiivsete isikute ARV-ravi esmakordsel alustamisel kasutage kombinatsiooni 2 NRTI + INSTI. Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste

8		ARV-ravi määramisel eelistage kord päevas manustatavaid ravimeid mitu korda päevas manustatavatele ravimitele. Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste
9		Ravi viroloogilise ebaõnnestumise defineerimiseks puuduvad kindlad kriteeriumid. Kui HIV RNA on üle labori määramispiiri, kuid vähem kui 200 koopiat / ml, hinnake ravisoostumust, kõrval- ja koostoimete (ravim-ravim, ravim-toit) esinemist ning psühhosotsiaalseid probleeme. Üldjuhul ei ole ravi vahetamine vajalik. Kui HIV RNA on korduvalt võrdne või suurem kui 200 koopiat / ml, suureneb ravimiresistentsuse tekkerisk, seega määrake lisaks eelnevale resistentsus ja kaaluge ravi vahetamist. Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste
10		Ravi ebaõnnestumisel hinnake ravisoostumust, ravimite koos- ja kõrvaltoimeid, vajadusel tehke resistentsustest ja -vahetage ravi võimalikult kiiresti.
11		NNRTI-põhise ravi ebaõnnestumisel muutke raviskeemi, kasutage vähemalt kahte, eelistatult kolme aktiivset toimeainet vastavalt resistentsustesti tulemusele. Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste
12		Püsivalt supresseeritud viiruskoormusega ARV-ravil olevatele HIV-positiivsetele isikutele soovitage arsti visiiti iga 6–12 kuu järel ja ravimite väljastust 3–6 kuu järel. Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste
13		HIV-positiivsetel isikutel, kel on ARV-raviga saavutatud viiruse supressioon, määrake HIV VL iga 6–12 kuu järel. Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste
14		Ravisoostumuse ja ravil püsimise parandamiseks kasutage järgmisi meetmeid: <ul style="list-style-type: none"> • psühhosotsiaalsed ja käitumuslikud sekkumised (sh juhtumikorraldus, tugiisikuteenus, motiveeriv intervjuerimine, kogemusnõustamine); • otseselt kontrollitav farmakoloogiline ravi (ARV-, Tbc- ja sõltuvusravi, viirushepatiitide ravi) kombineerituna psühhosotsiaalsete sekkumistega. Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste

^a Oluline risk esineb sagedamini meestega seksivatel meestel ning transsoolistel ja heteroseksuaalsetel meestel ja naistel, kelle seksuaalpartneriteks on diagnoosimata või ravimata HIV-infektsiooniga inimesed. Individuaalne risk varieerub lähtuvalt konkreetse isiku riskikäitumisest ja seksuaalpartneritest.

Ravijuhendi soovitused koos tõendusmaterjali lühikokkuvõttega

Kokkupuute-eelne profülaktika (PrEP)


PrEP on ARV-ravis kasutatavate preparaatide (emtritsitabiin ja tenofoviirdisoproksiil) tarvitamine olulise nakatumisriskiga HIV-negatiivsete inimeste poolt, et vähendada ja/või vältida HIV-i nakatumisriski (6).

Nakatumisriski loetakse oluliseks, kui PrEP-i mittekasutamisel on HIV-i esmashaigestumine enam kui 3 juhtu 100 inimaasta kohta. Oluline nakatumisrisk esineb MSM-idel, transsoolistel ning heteroseksuaalsetel meestel ja naistel, kelle seksuaalpartneriteks on diagnoosimata või ravimata HIV-infektsiooniga inimesed. Individuaalne risk varieerub lähtuvalt konkreetse isiku riskikäitumisest ja seksuaalpartneritest (6).

Ravimite kõrge hinna tõttu on PrEP olnud Eestis raskesti kättesaadav, kuid seoses geneeriliste ravimite turule tulemisega juba lähitulevikus, võib prognoosida PrEP-i kasutamise olulist suurenemist.

PrEP on efektiivne vaid siis, kui peetakse kinni raviskeemist. PrEP ei kaitse inimest teiste sugulisel teel levivate infektsioonide eest.

Profülaktika skeemi kuulub TDF/FTC 300 mg / 200 mg üks kord päevas. Alustada tuleb seitse päeva enne esimest kokkupuudet, lõpetada võib seitse päeva pärast viimast kokkupuudet.

1		Inimestele, kel on oluline HIV-i nakatumise risk ^a , soovitage nakatumise vältimiseks lisaks tavapärasele ennetusmeetmetele (kondoomi kasutamine) ka PrEP-i. Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste
---	--	---

Käesolevat kliinilist küsimust käsitleti WHO (2016)¹ juhendis. Uuema tõendusmaterjali leidmiseks teostati täiendav otsing (01.01.2015–12.07.2019), mille käigus korraldati WHO süstemaatilist otsingut. Täiendava otsingu käigus leiti süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs (7), mis kaasas 11 randomiseeritud kontrollitud katset (RCT). Nendest kaheksa kattus WHO allikatega ja kolm ei olnud WHO metaanalüüsis kajastatud (8–10). Mutua *et al.* (2012) ja McCormacki *et al.* (2016) uuringutes ei käsitletud meile huvipakkuvaid tulemusnäitajaid ja/või võrdlusi ning need jäeti kõrvale. Molina *et al.* (2015) tulemused on kirjeldatud allpool (9).

1 World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach – second edition. WHO; 2016.

PrEP-i kulutõhusust Eestis käsitles 2018. aastal ilmunud tervisetehnoloogiate hindamise raport „Antiretroviirusravimite kasutamise kulutõhusus HIV-negatiivsetel isikutel“.

WHO koostatud süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs tenofoviirdisoproksiili (TDF) sisaldavate PrEP-i raviskeemide kohta (11) näitas, et PrEP on riskirühmade puhul efektiivne, vähendades HIV-iga nakatumise riski. Metaanalüüsis, kuhu kaasati 10 RCT tulemused (n = 17 423 uuritavat), leiti, et PrEP-i kasutamine vähendab võrreldes platseeborühmaga HIVi nakatumise suhtelist riski (RR) 51% võrra (RR 0,49 [95% CI 0,33; 0,73]) (11).

Erineva ravisoostumusega patsiente eraldi analüüsidest leiti, et hea ravisoostumusega patsientidel (ravim verest määratav rohkem kui 70%-l juhtudest) oli võrreldes platseeborühmaga RR 0,30 (95% CI 0,2; 0,45), keskmise ravisoostumusega patsientide rühmas (ravim verest määratav 40–70%-l juhtudest) RR 0,55 (95% CI 0,39; 0,76) ja halva ravisoostumusega patsientide rühmas (ravim verest määratav vähem kui 40%-l juhtudest) RR 0,95 (95% CI 0,74; 1,23). Viimases rühmas seega kaitse puudus. Seetõttu järeldati, et kaitse efektiivsus sõltub oluliselt ravisoostumusest (11).



Kaitse efektiivsus ei sõltunud aga vanusest, soost ega PrEP-iks kasutatavast ravimist (ainult TDF või TDF koos emtritsitaabiiniga (FTC)) (11).

Riskirühmad: PrEP-i efektiivsus oli erinevate riskirühmade puhul sarnane. PrEP-i efektiivsust rektaalse ülekande puhul hindas neli RCT-d (n = 3166). HIV-i nakatumise RR PrEP-rühmas võrrelduna platseeborühmaga oli 0,34 (95% CI 0,15; 0,80). PrEP-i efektiivsust vaginaalse ülekande puhul hindas kuus RCT-d (n = 14 252). RR nakatuda oli PrEP-rühmas võrrelduna platseeborühmaga 0,54 (95% CI 0,32; 0,90). Parenteraalset kokkupuudet eraldi ei analüüsitud, kuna NSI-d olid kaasatud vaid ühte uuringusse (11).


Kõrvaltoimed: kõrvaltoimete esinemist hindas kümne RCT-d (PrEP n = 9922, kontrollrühm n = 7308). Kõrvaltoimeid esines PrEP-rühmas 77,3%-l ja kontrollrühmas 78,2%-l uuritavatest (RR 1,01 [95% CI 0,99; 1,03]) (11). III ja IV astme kõrvaltoimeid esines PrEP-rühmas 13,3%-l ja kontrollrühmas 11,9%-l uuritavatest (RR 1,02 [95% CI 0,92; 1,13]) (11).

Resistentsus: resistentsuse teket inimeste hulgas, kes olid HIV-iga nakatunud juba PrEP-iga alustades, hindas neli RCT-d. Resistentsus leiti PrEP-rühmas 28%-l ja kontrollrühmas 5,9%-l (RR 3,34 [95% CI 1,11; 10,06]). Resistentsuse teket inimeste hulgas, kes nakatusid PrEP-i tarvitamise ajal, hindas kolm RCT-d. Resistentsus leiti PrEP-rühmas 3,2%-l ja kontrollrühmas 1,7%-l (RR 2,27 [95% CI 0,48; 10,6]). Resistentsuse infektsiooni saamise riski hindas kolm RCT-d (PrEP-rühm n = 3612, kontrollrühm n = 2637). PrEP-rühmas sai resistentsuse infektsiooni 0,14% ja kontrollrühmas 0,08% inimestest (RR 1,74 [95% CI 0,36; 8,38]) (11).

Molina *et al.* (2015) uuring võrdles MSM-ide (n = 400) vajaduspõhist PrEP-i kasutamist platseeboga. Leiti, et risk nakatuda HIV-i oli PrEP-rühmas võrreldes platseeborühmaga väiksem (RR 0,14 [95% CI 0,02; 0,60]) (9).

2		Enne PrEP-iga alustamist tehke HIV-i 1,2 Ag + Ab test ja muud vajalikud analüüsid.
3		Enne PrEP-iga alustamist hinnake HIV-i nakatumise riski. Selleks võib kasutada näiteks järgnevaid küsimusi viimase kuue kuu käitumise kohta: <ul style="list-style-type: none"> • mitmel korral oled olnud seksuaalvahekorras meeste, naiste või mõlematega? • mitme mehe/naisega oled olnud seksuaalvahekorras? • mitmel korral oled olnud vaginaal- või anaalvahekorras, kus sina ega sinu partner ei kasutanud kondoomi? • mitu sinu seksuaalpartnerit olid või võisid olla HIV-positiivsed? • kui mõni neist oli HIV-positiivne, siis mitmel korral harrastasite vaginaal- või anaalseksi kondoomi kasutamata?

Töörühm pidas oluliseks, et enne PrEP-i alustamist tuleb hinnata riskikäitumist. Kuna hetkel puudub selleks eestikeelne küsimustik, võib kasutada riskikäitumise hindamiseks üldiseid küsimusi (12). Lisaks riskikäitumise hindamisele tuleb enne PrEP-iga alustamist teostada HIV 1,2 Ag + Ab test ja vajalikud analüüsid (CBC-5Diff, neerufunktsioon, viirushepatiitidid, STLI) (vt lisa 1).


4		PrEP-i määramise ja patsiendi jälgimisega võib tegeleda ainult infektsioonhaiguste arst.
---	--	--

Töörühm arvas, et PrEP-i ei pea tingimata alustama ainult infektsioonhaiguste arst, kuid ravi alustaval arstil peavad olema põhjalikud teadmised PrEP-ist, sellele eelnevatest uuringutest, nõustamisest ja järgnevast patsiendi jälgimisest. Eestis on olemas ravimresistentne HIV. Kuna HIV-i ennetuseks ja raviks kasutatavad põhikomponentravimid on samad, on oht, et range kontrolli puudumisel võib tekkida ravile allumatu HIV-infektsioon. Töörühm leidis, et alguses tuleb olla Eesti kontekstis konservatiivne. Aasta pärast PrEP-i laialdasemat kättesaadavust tuleb koostada ülevaade ja vajadusel ümber hinnata erialad, mis võivad PrEP-i määrata (näiteks uroloogia, günekoloogia, seksuaaltervise kliinikutes töötavad arstid). Nende erialade arstidele tuleb tagada vajalik koolitus.

Kokkupuutejärgne profülaktika (PEP)

PEP on ARV-ravimite kasutamine isikute poolt, kellel esineb HIV-iga nakatumise risk, et vähendada ja/või vältida HIV-i nakatumisrisiki (6).


Eestis puudub hetkel PEP-i riiklik programm. Tööõnnetuse korral kompenseerib Eestis profülaktika tööandja, seksuaalse kuritarvitamise korral on võimalik saada PEP-i riiklikult ostetud varudest.

5		Kokkupuutejuhtumi korral hinnake HIV-i ülekande riski, tehke vajalikud analüüsid ning näidustusel alustage PEP-iga. PEP-iga alustanud isikud suunake erakorraliselt infektsioonhaiguste arsti vastuvõtule.
---	---	--

Töörühma praktiline soovitus on iga kokkupuutejuhtumi puhul HIV-i ülekande riski individuaalselt hinnata. Kokkupuute tüübid, mille puhul võib kokkupuutejärgne profülaktika olla vajalik, on esitatud tabelis 1. Kõigi kokkupuudetüüpide korral tuleb enne profülaktika alustamist määrata isiku HIV-staatust ning teha B-hepatiidi ja C-hepatiidi test. Kõigil isikutel, kes alustavad PEP-iga, tuleb hinnata maksa- ja neerufunktsiooni. Seksuaalse kokkupuute järgselt tuleb isikuid testida seksuaalsel teel levivate infektsioonide (STLI) suhtes ja teha verest hCG (13). Täpne info enne profülaktika alustamist, selle ajal teostatavatest analüüsides ning nende mõõtmise sagedusest on leitav lisas 2. Võimalusel tuleb nakkust potentsiaalselt edasikandvat isikut testida (13). Kui selgub, et ta on HIV-negatiivne, võib PEP-i katkestada. Kui HIV-iga kokkupuutunud isik on juba HIV-positiivne, ei pea rakendama PEP-i, kuid isik tuleb suunata infektsioonhaiguste arsti vastuvõtule.

Tabel 1. Kokkupuutejärgse profülaktika vajadus (14)

Kokkupuudetüübid, mille puhul võib kokkupuutejärgne profülaktika olla vajalik
<ul style="list-style-type: none">• Parenteraalne või limaskestast kokkupuude (seksuaalne kokkupuude, pritsmed silma-, nina- või suuõõnde)• Kokkupuude järgmiste kehavedelikega: veri, verine sülg, rinnapiim, suguelundite sekreedid ja liikvor, lootevedelik, rektaalne eritis, peritoneaalvedelik, sünoviaalvedelik, perikardivedelik, pleuravedelik
Kokkupuudetüübid, mille puhul ei ole kokkupuutejärgne profülaktika vajalik
<ul style="list-style-type: none">• HIV-iga kokkupuutunud isik on HIV-positiivne• On tuvastatud, et potentsiaalselt nakkust edasi kandnud isik on HIV-negatiivne• Kokkupuude on olnud kehavedelikega, mis ei kujuta endast olulist riski: pisarad, vereta sülg, uriin, higi.

6		Inimestel, kel on HIV-i nakatumise risk, kasutage kokkupuutejärgse profülaktikana kombinatsiooni TDF/FTC + RAL, TDF/FTC + DRV/r(c) või TDF/FTC + DTG. Alustage profülaktikat võimalikult kiiresti, eelistatult 72 tunni jooksul pärast kokkupuudet. Profülaktika kestab 28 päeva. Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste
----------	---	---

Kokkupuudetüübid, mille korral esineb HIV-i nakatumise risk, on esitatud tabelis 2. HIV-i ülekande riski vähendamiseks ja/või vältimiseks tuleb alustada PEP-i ja suunata sellega alustanud isikud erakorraliselt infektsioonhaiguste arsti jälgimisele.

Tabel 2. HIV-i ülekande riski hinnangud ühe kokkupuute kohta kokkupuudetüübi järgi (15)

Kokkupuudetüüp	Riski hinnang ühe kokkupuute kohta (%)
vereylekande	92,50 (95% CI 89,00; 96,10)
ülekande emalt lapsele	22,60 (95% CI 17,00; 29,00)
anaalne seksuaalvahekord (vastuvõttev)	1,38 (95% CI 1,02; 1,86)
nõela jagamine narkootiliste ainete süstimiseks	0,63 (95% CI 0,41; 0,92)
nahka läbiv torkevigastus nõelaga	0,23 (95% CI 0,00; 0,46)
anaalne seksuaalvahekord (sisestav)	0,11 (95% CI 0,04; 0,28)
vaginaalne seksuaalvahekord (vastuvõttev)	0,08 (95% CI 0,06; 0,11)
vaginaalne seksuaalvahekord (sisestav)	0,04 (95% CI 0,01; 0,14)

Rahvusvahelistes PEP-i puudutavates juhendites ei ole käsitletud PEP-i alustamise vajadust, sest tegemist on tavapraktikaga. PEP-i efektiivsust käsitlevate uuringute leidmiseks teostati täiendav otsing (01.01.2014–17.07.2019), mis piiritleti viimase viie aastaga.

Töörühm võttis soovituse tugevuse tõstmisel arvesse, et PEP-i kasutamine HIV-i ülekande riski vähendamiseks ja/või vältimiseks on maailmas tavapraktika. Töörühm leidis, et kuna profülaktika kestvus on lühem kui üks kuu ja tõsiste kõrvaltoimete esinemisrisk ei erinenud oluliselt võrreldes platseeboga, kaaluvad saadavad kasud üle potentsiaalsed kahjud.

Esimene tõendus ARV-ravis kasutatavate ravimite efektiivsusest inimestel PEP-ina pärineb 1997. aastal ilmunud juhtkontrolluuringust. Uuring näitas, et tervishoiutöötajatel, kellel oli nahka läbiv kokkupuude HIV-positiivse inimese verega, oli 81% (95% CI 48%; 94%) väiksem risk haigestuda HIV-i, kui nad võtsid kokkupuutejärgselt sidovudiini (16). Eetiliste kaalutluste tõttu polnud PEP-i efektiivsuse hindamiseks võimalik teha RCT-sid. Hilisem tõendus PEP-i efektiivsusest pärineb loomkatsetest või jälgimisuuringutest.

- Mitmed väga madala tõendatuse astmega kirjeldavad jälgimisuuringud näitasid PEP-i kõrget efektiivsust. Uuringud hindasid PEP-i efektiivsust tervishoiutöötajate seas pärast kokkupuudet HIV-positiivsete või teadmata staatusega isikute kehavedelikega (17–21), pärast seksuaalkontakti (22–27), sh MSM-ide seas (25) ja pärast seksuaalvägivalda (28, 29).
- Loomkatseid kaasav süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs (n = 408) demonstreeris, et primaatidel, kes said PEP-i, oli oluliselt madalam serokonversiooni šanss (OR 0,11 [95% CI 0,05; 0,23]). Oluline seos esines PEP-i manustamise aja ja HIV-i haigestumise vahel (β koefitsent < 0,01 [95% CI <0,01; -0.01]; p = 0,03), samuti täheldati madalamat HIVi haigestumist tenofoviiri kasutajate seas (β koefitsent -0,23 [95% CI -0,42; -0,38]; p = 0,02) (30).

Tõendus PEP-is kasutatava põhikomponendi kohta pärineb WHO (2016)² juhendist. WHO otsustas antud kliinilise küsimuse 2018. aasta juhendis uuendamata jätta, sest olulisi uusi preparaate ei olnud lisandunud. Seetõttu ei teostatud ka käesolevas juhendis põhikomponentravimite kohta täiendavat otsingut.

WHO süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs kaasas kolm RCT-d. Tulemused näitasid, et HIV-positiivsetel uuritavatel, kelle raviskeem oli TDF + lamivudiin või emtritsitaabiin (XTC) (n = 804), võrreldes uuritavatega, kelle raviskeem oli sidovudiin + lamivudiin (AZT+3TC) (n = 818), oli oluliselt väiksem risk kõrvaltoimetest tingitud ravi poolelijätmiseks (RR 0,61 [95% CI 0,51; 0,72], I² 0%) (31).

WHO süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs mis kaasas neli RCT-d näitas, et TDF+FTC vs. platseebo ei põhjustanud kokkupuute-eelse profülaktikana oluliselt rohkem ravi poolelijätmist (RR 1,30 [95% CI 0,97; 1,74], n = 9001). Tõsiste kõrvaltoimete osakaal ega mistahes kõrvaltoimete osakaal ei olnud võrreldes platseeboga TDF+FTC-rühmas oluliselt suurem (tõsised kõrvaltoimed: RR 0,99 [95% CI 0,84; 1,16], n = 8939, mistahes kõrvaltoimed: RR 1,01 [95% CI 1,00; 1,03], n = 9011). TDF+FTC-rühmas esines rohkem iiveldust (RR 1,73 [95% CI 1,03; 2,89], n = 8939) ja kõhulahtisust (RR 1,13 [95% CI 0,97; 1,32], n = 8939). Kreatiniini tõusu (tase 1) esinemise osakaal oli TDF+FTC-rühmas võrreldes platseeboga oluliselt suurem (RR 1,39 [95% CI 1,05; 1,85], n = 8939) (32).

WHO koostas süstemaatilise ülevaate, mis kaasas 15 PEP-i käsitlevat jälgimisuuringut (kokku 1830 PEP-iga alustamist), millest 12 uuringus oli raviskeem AZT+3TC ja 3 uuringus TDF+XTC. Uuring näitas, et uuritavate osakaal, kes lõpetasid kogu 28-päevase ravikuuri, oli 56,6% (95% CI 50,9; 62,2%, τ^2

2 World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach – second edition. WHO; 2016.

0,25). PEP-i lõpetamise osakaal oli 78,4% uuritavate seas, kes kasutasid TDF-il baseeruvat raviskeemi (95% CI 66,1; 90,7%) ja 58,8% nende seas, kes kasutasid AZT-l põhinevat raviskeemi (95% CI 47,2; 70,4%). PEP-i poolelijätmist käsitleti 12 uuringus, mis näitasid, et PEP-i poolelijätmise osakaal oli TDF+XTC-rühmas madalam (0,3% [95% CI 0,0; 1,1%]) kui AZT+3TC-rühmas (3,2% [95% CI 1,5; 4,9%]). Ravi lõpetamise osakaal oli kõrgeim, kui seda kasutati tööga mitteseotud kokkupuute korral (65,6% [95% CI 55,6; 75,6%]) ja madalaim seksuaalvägivalla ohvrite seas (40,2% [95% CI 31,2; 49,2%]). Suurim ravi lõpetamise osakaal oli MSM-ide seas (67,2% [95% CI 59,5; 74,9%]) (33).

Tõendus PEP-is kasutatavatest preparaatidest pärineb WHO (2018)³ juhendist. Täiendavalt korraldati WHO teostatud süstemaatilist otsingut (01.01.2018–31.05.2019), mille tulemusel kaasati veel kahe jälgimisuuringu tulemused.

WHO teostatud süstemaatiline ülevaade, mis kaasas 11 jälgimisuuringut ja seitse RCT-d, näitas, et PEP-i 28-päevase kuuri lõpetamise määr varieerus raviskeemiti (vastavalt AZT + XTC + efavirens (EFV) 12,2% (95% CI 0,0; 29,7%) kuni TDF + XTC + darunaviir/ritonaviir (DRV/r) 93,3% (95% CI 89,4; 97,2%). Skeemid, mille lõpetamise määr oli enam kui 75%, olid TDF + XTC (71,6% [95% CI 53,6; 89,4%]), TDF + XTC + raltegraviir (RAL) (75,1% [95% CI 55,4; 94,7%]), TDF + XTC + DRV/r (93,3% [95% CI 89,4; 97,2%]) ja TDF + XTC + dolutegraviir (DTG) (89,6% [95% CI 83,7; 95,5%]). Enneaegselt PEP-i lõpetavate uuritavate osakaal oli väikseim TDF + XTC (0,7% [95% CI 0,0; 2,4%]), TDF + XTC + DRV/r (0,9% [95% CI 0,0; 2,4%]) ja TDF + XTC + DTG (1,4% [95% CI 0,9; 3,8%]) rühmades ja suurim AZT + XTC + EFV (87,8% [95% CI 70,3; 100,0%]) rühmas (34).

Mitme keskusega jälgimisuuring (n = 163) hindas ravi poolelijätmist ja kõrvaltoimete esinemist PEP-i saavate TDF + FTC + rilpiviriini (RPV) uuritavate seas. Kokkupuudetest 92% olid seksuaalaktiga seotud ja 8% mitte. 56,7% seksuaalaktiga seotud kokkupuudetest oli MSM-ide seas, 61,5% mittesugulise aktiga seotud kokkupuudetest oli seotud tööga ja 38,5% ei olnud. 136 (86,1%) uuritavat lõpetasid 28-päevase ravikuuri. 143-st PEP-i saanud uuritavast 31-l (21,7%) esines iiveldus, 28-l (19,6%) kõhulahtisus, 23-l (16,1%) kõhuvalu, 9-l (6,3%) oksendamine, 50-l (35,0%) väsimus, 10-l (7,0%) lihas- ja liigesvalu, 14-l (9,8%) unehäired, 13-l (9,1%) pearinglus, 16-l (11,2%) peavalu (22).

3 World Health Organization. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. WHO; 2018.

Üks jälgimisuuring hindas ravisoostumust PEP-i saavate indiviidide seas. Leiti, et 1881-st PEP-i saavast uuritavast 66,4% lõpetasid 28-päevase ravikuuri. Kõrgem ravisoostumus oli meestel (OR 2,28 [95% CI 1,83; 2,85], $p < 0,0001$) ja MSM-ide puhul (OR 1,98 [95% CI 1,60; 2,44], $p < 0,0001$) ning madalam ravisoostumus seksuaalvägivalla ohvritel (OR 0,34 [95% CI 0,26; 0,45], $p < 0,0001$). Ravisoostumus ei erinenud raviskeemide AZT+3TC+ indinaviir/ritonaviir (IDV/r) ja stavudiin (d4T) + 3TC + lopinaviir/ritonaviir (LPV/r) vahel (OR 0,89 [95% CI 0,68; 1,20] (35).


ARV-ravi preparaadid

ARV-ravi alustamine on soovitatud kõikidele HIV-positiivsetele inimestele olemata CD4 rakkude arvust. Ravi alustatakse võimalikult kiiresti pärast HIV-i diagnoosimist. Eestis kättesaadavad ARV-ravimiklassid on esitatud tabelis 3 ja võimalikud 2 NRTId + INSTI raviskeemid tabelis 4.

Eestis on ARV-ravi kõikidele HIV-positiivsetele inimestele tagatud riigieelarvest ja seda pakutakse viies haiglas (SA Tartu Ülikooli Kliinikum, AS Lääne-Tallinna Keskhaigla, SA Pärnu Haigla, SA Ida-Viru Keskhaigla, SA Narva Haigla) ja ühes erakliinikus (Linda HIV SA). Eestis määravad ARV-ravi ja jälgivad HIV-positiivsete isikute tervislikku seisundit infektsioonhaiguste arstid.

Tabel 3. Eestis kättesaadavad HIV-ravimiklassid ja nende esindajad (37)

Ravimiklass	Toimeaine (akronüüm)
nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI)	abakaviir (ABC), lamivudiin (3TC), emtritsitabiin (FTC), sidovudiin (AZT), tenofoviirdisoproksiil (TDF)
mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI)	rilpiviriin (RPV), efavirens (EFV)
integraasi inhibiitorid (INSTI)	dolutegraviir (DTG), raltegraviir (RAL), elvitegraviir (EVG)
proteasi inhibiitorid (PI)	darunaviir (DRV)

7		HIV-positiivsete isikute ARV-ravi esmakordsel alustamisel kasutage kombinatsiooni 2 NRTI + INSTI. Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste
---	---	--

Tabel 4. 2 NRTI-d + INSTI raviskeemid

Raviskeem ja annustamine	Märkused
<p>ABC/3TC + DTG 600 mg / 300 mg + 50 mg üks kord päevas</p> <p>ABC/3TC/DTG 600 mg / 300 mg / 50 mg üks kord päevas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ABC: võimalik kardiovaskulaarne risk • kasutada ettevaatusega kui esineb kõrge kardiovaskulaarne risk (> 20%) • HLA-B*57:01 testimise vajadus, kasutada ainult negatiivse tulemuse korral • enne ravi määramist välistada krooniline B-hepatiit • kõrge resistentsusbarjäär
<p>TAF/FTC 25 mg / 200 mg + DTG 50 mg üks kord päevas</p> <p style="text-align: center;">või</p> <p>TDF/FTC 300 mg / 200 mg + DTG 50 mg üks kord päevas</p> <p style="text-align: center;">või</p> <p>TDF/3TC 300 mg / 300 mg + DTG 50 mg üks kord päevas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TDF: Võimalik neeru ja luukahjustus • võimalik kaalutõus • kõrge resistentsusbarjäär
<p>TAF/FTC 25 mg / 200 mg üks kord päevas + RAL 1200 mg üks kord päevas või 400 mg kaks korda päevas</p> <p style="text-align: center;">või</p> <p>TDF/FTC 300 mg / 200 mg üks kord päevas + RAL 1200 mg üks kord päevas või 400 mg kaks korda päevas</p> <p style="text-align: center;">või</p> <p>TDF/3TC 300 mg / 300 mg üks kord päevas + RAL 1200 mg üks kord päevas või 400 mg kaks korda päevas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TDF: võimalik neeru- ja luukahjustus • RALi doseerimine: võimalik 1200 mg üks kord või 400 mg kaks korda päevas (viimane soovituslik rasedatel, tuberkuloosi ravimite, antiepileptikumide ning kaltsiumi, magneesiumi ja raua koosmanustamisel) • madal resistentsusbarjäär
<p>TAF/FTC/BIC 25 mg / 200 mg / 50 mg üks kord päevas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • kõrge resistentsusbarjäär

ARV-ravi esmavaliku preparaatide tõendust käsitleti WHO (2016)⁴ juhendis. Uuema tõendusmaterjali leidmiseks teostati täiendav otsing (01.01.2014–21.10.2019), mille käigus korraldi WHO süstemaatilist otsingut. Täiendava otsingu käigus leiti kaks RCT-d, mille tulemused lisati tõendusmaterjali ülevaatesse. WHO uuendas ARV esmavaliku ravi tõendust 2019. aastal, lisades ainult DTG võrdluse EFV-ga.

4 World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach – second edition. WHO; 2016.

Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse, et Eesti kontekstis ei ole mõistlik teha soovitust ühe preparaadi põhjal. Seetõttu ei ole ka tõenduse ülevaatesse toodud sama ravimiklassi erinevate preparaatide omavahelisi võrdlusi. Lisaks võttis töörühm soovitusel sõnastamisel arvesse Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiaste hindamise raporti „Antiretroviirusravimite kasutamise kulutõhusus HIV-negatiivsetel isikutel“ tulemusi.

WHO süstemaatilise ülevaate ja võrgustiku metaanalüüsi (VMA) (2015) eesmärk oli võrrelda ravinaivsetel patsientidel esimese rea ravis raviskeeme 2 NRTI-d + INSTI (DTG, RAL, EVG/c) ja 2 NRTI-d + EFV. Uuring kaasas 136 artiklit, mis omakorda kirjeldasid 76 RCT-d (n = 35 270). Viie sissearvamiskriteeriumitele vastanud uuringu andmeid ei kaasatud ühtegi analüüsi, seega põhinevad käesoleva VMA andmed 71 uuringul. WHO hindas uuringute üldist kvaliteeti heaks, kõige suurem tõenäosus nihkeks tuli pimendamise puudumisest (38).

Viroloogiline supressioon:

RAL-il oli võrreldes EFV-ga kõrgem šansside suhe (OR) viroloogilise supressiooni saavutamisel 48. nädalal (OR 1,40 [95% CrI 1,02; 1,96]) ja 96. nädalal (OR 1,44 [95% CrI 1,06; 1,95]).

Muutus CD4 rakkude arvus:

Keskmine erinevus CD4 rakkude arvus oli RAL-il võrreldes EFV-ga suurem 48. nädalal (20,1 [95% CrI 7,04; 33,11]) ja 96. nädalal (19,2 [95% CrI 3,30; 35,1]) ning EVG/c-l võrreldes EFV-ga suurem 48. nädalal (18,5 [95% CrI 1,27; 35,4]).

Suremus:

Suremus ei erinenud RAL-il võrreldes EFV-ga (OR 1,75 [95% CrI 0,36; 7,00]) ega EVG/c-l võrreldes EFV-ga (1,40 [95% CrI 0,23; 8,68]).

AIDS-i defineeriva haiguse esinemine:

AIDS-i defineeriva haiguse esinemine ei erinenud RAL-il võrreldes EFV-ga (OR 0,93 [95% CrI 0,31; 3,02]), kuid võrreldes EVG/c-d EFV-ga oli šanss oluliselt suurem (OR 43,8 [95% CrI 1,55; 364,1]).

Ravi poolelijätmine ja ravi poolelijätmine kõrvaltoimete tõttu:

Ravi poolelijätmine oli RAL-i puhul võrreldes EFV-ga madalam (OR 0,68 [95% CrI 0,50; 0,92]), kuid ei erinenud EVG/c EFV vahel (OR 0,74 [95% CrI 0,50; 1,06]). Ravi poolelijätmine kõrvaltoimete tõttu oli madalam RAL-i puhul võrreldes EFV-ga (OR 0,46 [95% CrI 0,25; 0,86]), kuid ei erinenud EVG/c ja EFV vahel (OR 0,69 [95% CrI 0,41; 1,17]).

Ravi ajal tekkinud tõsised kõrvaltoimed:

Ravi ajal tekkinud tõsiste kõrvaltoimete šanss ei erinenud RAL-i ja EFV vahel (OR 0,98 [95% CrI 0,57; 1,74]) ega EVG/c ja EFV vahel (OR 2,08 [95% CrI 0,28; 64,16]).

WHO süstemaatilise ülevaate ja VMA (2019) eesmärk oli võrrelda ravinaivsetel patsientidel esimese rea raviv kombinatsioone 2 NRTI-d + DTG ja 2 NRTI-d + EFV. See kaasas 151 artiklit, mis omakorda kirjeldasid 68 uuringut.

Üldiselt oli WHO süstemaatilisse ülevaatesse ja VMAsse (2019) kaasatud uuringute kvaliteet kõrge ja nihke risk väike. WHO tõi esile, et uuringute löikes esines märkimisväärseid erinevusi baastaset kirjeldavates näitajates. Näiteks varieerus metaanalüüsi kaasatud uuringute sooline struktuur ainult naistest ainult meesteni. Keskmine CD4 rakkude arv varieerus 102 rakku / mm³ (PHIDISA II) kuni 576,5 rakku / mm³ (GSUS-236-0140). HIV RNA varieerus 4,28 log₁₀ (Epzicom-Truvada) kuni 5,48 log₁₀ (ADVANZ; uus uuring). Lisaks oli märkimisväärseid erinevusi riskirühmades ja teistes haiguse raskusastet kirjeldavates näitajates. WHO tõi esile süstemaatilise ülevaate ja VMA järgmised puudused: puudub piisav info, et teha järeldus DTG mõjust neuraalitoru defektide esinemisele. Mida aeg edasi, seda enam tõenäoline on, et DTG tõstab neuraalitoru defektide tekkeriski, kuid on ka jätkuvalt võimalik, et riski ei esine. On vaja rohkem infot DTG mõjust kehakaalule, kuna tundub, et mõju on individipõhine. Osade oluliste negatiivsete tulemite kohta (nt resistentsus, teatud neuropsühhiaatrilised tulemid) oli vähe juhtusid, mis mõjutab hinnangu täpsust. Raviga seotud negatiivseid tulemeid ei raporteeritud järjepidevalt. Infot DTG pikaajalise kasutamise ohutuse kohta ei ole, sest uuringute jälgimisperiood on kuni 144 nädalat.

Viroloogiline supressioon:

DTG oli võrreldes 600 mg EFV-ga efektiivsem viroloogilise supressiooni saavutamisel 4. nädalal (OR 9,81 [95% CrI 7,83; 12,25]), 12. nädalal (OR 4,14 [95% CrI 3,36; 5,11]), 24. nädalal (OR 1,83 [95% CrI 1,32; 2,56]), 48. nädalal (OR 1,64 [95% CrI 1,35; 1,96]), 96. nädalal (OR 1,94 [95% CrI 1,48; 2,56]) ja 144. nädalal (OR 1,44 [95% CrI 1,08; 1,95]). DTG oli võrreldes 400 mg EFV-ga efektiivsem viroloogilise supressiooni saavutamisel 4. nädalal (OR 11,93 [95% CrI 7,05; 20,55]), 12. nädalal (OR 3,30 [95% CrI 2,40; 4,65]), 48. nädalal (OR 1,36 [95% CrI 1,02; 1,80]) ja 96. nädalal OR 2,03 (95% CrI 1,18; 3,45). Viroloogilise supressiooni saavutamisel puudus erinevus EFV 400 mg ja EFV 600 mg vahel 4. nädalal (OR 0,82 [95% CrI 0,45; 1,45]), 12. nädalal (OR 1,25 [95% CrI 0,85; 1,88]), 24. nädalal (OR 1,49 [95% CrI 0,76; 2,91]), 48. nädalal (OR 1,20 [95% CrI 0,90; 1,63]) ja 96. nädalal (OR 0,95 [95% CrI 0,60; 1,54]). Esitatud on VMA OR.

Muutus CD4 rakkude arvus:

Keskmine erinevus CD4 rakkude arvus oli DTG puhul võrreldes 600 mg EFV-ga suurem 24. nädalal (28,30 [95% CrI 15,24; 41,00]), 48. nädalal (32,95 [95% CrI 20,43; 45,94]) ja 96. nädalal (24,03 [95% CrI 4,45; 43,78]) ning võrreldes DTG-d 400 mg EFV-ga suurem 24. nädalal (21,99 [95% CrI 7,80; 35,51]) ja 48. nädalal (17,27 [95% CrI 2,05; 32,48]). Keskmysed erinevused CD4 rakkude arvus on küll statistiliselt olulised, aga ei pruugi olla kliiniliselt olulised. Keskmine erinevus CD4 rakkude arvu muutuses 400 mg EFV ja 600 mg EFV vahel ei erinenud 24. nädalal (6,33 [95% CrI 6,43; 19,48]) ning oli EFV 400 mg rühmas suurem 48. nädalal (15,81 [95% CrI 1,44; 30,26]) ja 96. nädalal (26,73 [95% CrI 4,21; 49,58]). Esitatud on VMA keskmine erinevus.

Ravi poolelijätmine:

Võrreldes DTG-d 600 mg EFV-ga oli DTG puhul väiksem šanss ravi poolelijätmiseks (OR 0,58 [95% CrI 0,48; 0,70]), ravi poolelijätmiseks tänu kõrvaltoimetele (OR 0,30 [95% CrI 0,19; 0,46]), raviga seotud tõsisteks kõrvaltoimeteks (OR 0,11 [95% CrI 0,02; 0,50]) ja raviga seotud kõrvaltoimeteks (OR 0,51 [95% CrI 0,42; 0,61]). Võrreldes DTG-d 400 mg EFV-ga oli väiksem šanss raviga seotud kõrvaltoimeteks (OR 0,69 [95% CI 0,53; 0,90]). Võrreldes 400 mg EFV-d 600 mg EFV-ga oli väiksem šanss ravi poolelijätmiseks tänu kõrvaltoimetele (OR 0,42 [95% CrI 0,23; 0,42]) ja raviga seotud kõrvaltoimeteks (OR 0,75 [95% CrI 0,59; 0,92]). Esitatud on VMA keskmine erinevus.

Neuropsühhiaatrilised kõrvaltoimed:

Võrreldes DTG-d 600 mg EFV-ga oli väiksem šanss pearingluseks (kõik raskusastmed) (OR 0,18 [95% CrI 0,10; 0,35]). Esitatud on VMA keskmine erinevus.

Ravi ajal tekkinud resistentsus:

Võrreldes DTG-d 600mg EFV-ga oli väiksem šanss üldiseks resistentsuseks (OR 0,13 [95% CrI 0,03; 0,60]), resistentsuseks põhikomponentravimile (OR 0,13 [95% CrI 0,04; 0,48]) ja NRTI resistentsuseks (OR 0,14 [95% CrI 0,04; 0,59]). Võrreldes DTG-d EFV-ga 400 mg oli väiksem šanss üldiseks resistentsuseks (OR 0,00 [95% CrI 0,00; 0,16]), resistentsuseks põhikomponentravimile (OR 0,10 [95% CrI 0,02; 0,42]) ja NRTI resistentsuseks (OR 0,00 [95% CrI 0,00; 0,024]). Šansside suhe võrreldes 400 mg EFV-d 600 mg EFV-ga oli kõrgem üldiseks resistentsuseks (OR 46,30 [95% CrI 0,59; 931,74]) ja NRTI resistentsuseks (OR 262,3 [95% CrI 4,14; 9471,99]).

Viiruse supressioon sünnitusel

Viiruse supressioon sünnitusel (*rate difference*) oli DGT kasutajate seas võrreldes EFV-ga, LPV/r-ga, atasanaviir/ritonaviiriga (ATV/r) ja nevirapiiniga (NVP) parem, olenemata sellest, kas võrreldi naisi, kellel oli kokkupuude ravimiga pärast rasestumist (DTG vs. EFV 210 1000 kohta [95% CrI 141; 274], DTG vs. LPV/r 381 1000 kohta [95% CrI 240; 521], DTG vs. ATV/r 312 1000 kohta [95% CrI 124; 517], DTG vs. NVP 446 1000 kohta [95% CrI 287; 599]), või nii enne kui ka pärast rasestumist (DTG vs. EFV 210 1000 kohta [95% CrI 141; 274] DTG vs. LPV/r 381 1000 kohta [95% CrI 246; 529]) DTG vs. ATV/r 310 000 kohta [95% CrI 126; 519], DTG vs. NVP 447 1000 kohta [95% CrI 286; 601]).

Erinevus neuuraaltoru defektide esinemise riskis

Neuraaltoru defektide levimuse risk erines DTG-rühmas võrreldes EFV-rühmaga (Tsepamo 01.05.2018 0,89% [95% CI 0,31; 2,34], Tsepamo 31.03.2019 0,26% [95% CI 0,05; 0,66]), Tsepamo + Botswana MoH/CDC 0,29% [95% CI 0,1; 0,68]), teiste ARV-ravimite rühmaga (Tsepamo 01.05.2018 0,82% [95% CI 0,24; 2,27], Tsepamo 31.03.2019 0,2% [95% CI 0,01; 0,59], Tsepamo + Botswana MoH/CDC 0,23% [95% CI 0,04; 0,61]) või HIV-negatiivsete naiste lastega (Tsepamo 01.05.2018 0,85% [95% CI 0,27; 2,3], Tsepamo 31.03.2019 0,22% [95% CI 0,05; 0,62], Tsepamo + Botswana MoH/CDC 0,25% [95% CI 0,07; 0,63]).

Šanss teisteks negatiivseteks sünnitulemiteks, enneaegseks sünnituseks, madala sünnikaaluga lapseks gestatsiooniaja kohta ja neonataalseks suremuseks ei olnud DTG-rühmas suurem.

WHO süstemaatiline ülevaade ja VMA (2016) analüüsis eraldi ARV toksilisust. Analüüsi kaasati 71 uuringut (126 teadusartiklit), kokku uuriti 34 032 patsienti. Uuringus võrreldi omavahel erinevaid NRTI põhikomponendil põhinevaid raviskeeme (39).

DTG-l võrreldes EFV-ga (OR 0,26 [95% CrI 0,14; 0,47]) ja RAL-il võrreldes EFV-ga (OR 0,46 [95% CrI 0,24; 0,86]) oli oluliselt väiksem šanss kõrvaltoimetest tingitud ravikatkestuseks.

RAL, DTG ega EVG/c ei põhjustanud oluliselt rohkem ravist tingitud raskeid kõrvaltoimeid kui muud ravimid (EFV, LPV/r, ATV/r, DRV/r, NVP, EFV 400, RPV).

Suremus ja rasked kõrvaltoimed: INSTI-de kasutamine ei suurenda suremust ja raviga ei kaasne rohkem raskeid kõrvaltoimeid kui teiste ravimitega (EFV ja proteaasi inhibiitorid, PI). Erand on DRV/r, mis põhjustas võrreldes RAL-iga vähem raskeid kõrvaltoimeid (OR 0,67 [95% CrI 0,42; 0,96]).

Raviga seotud kõrvaltoimed: RAL ja EVG/c põhjustavad võrreldes EFV-ga vähem kõrvaltoimeid (RAL OR 0,39 [95% CrI 0,22; 0,72], EVG/c OR 0,50 [95% CrI 0,26; 0,72]).

Ravikatkestused ja kõrvaltoimetega seotud ravikatkestused: DTG (OR 0,47 [95% CI 0,28; 0,78]) ja RAL (OR 0,70 [95% CI 0,48; 0,99]) oli seotud vähemate ravikatkestustega kui EFV. PI/r-i ravikatkestuste hulk oli võrreldav RAL-iga.

Neerukahjustus: 48. ravinädalal oli EVG/c ja RAL-i puhul eGFR madalam kui ATV/r-i ja EFV kasutamisel. DTG ja RAL-i puhul oli kreatiini kliirens madalam kui EFV ja kõigi PI/r-ide puhul. INSTI-de kasutamine tõstis võrreldes INSTI-t mittesisaldavate raviskeemidega rohkem kreatiini seerumkontsentratsiooni.

Luutihedus: RAL langetas luutihedust vähem kui EFV (MD 1,62% [95% CrI 0,33; 2,99]).

Maksatoksilisus: Statistiliselt olulisi erinevusi INSTI-t sisaldavate ja INSTI-t mittesisaldavate raviskeemide vahel ei olnud.

Düslipideemia: INSTI-d ei põhjustanud võrreldes teiste HIV-ravimitega rohkem düslipideemiat.

Ülitundlikkusreaktsioonid, lööve, depressioon: INSTI-del ei esinenud statistiliselt olulisi erinevusi teiste HIV-ravimitega, kuid on võimalik, et uuringute kvaliteet ja hulk on järelduste tegemiseks liiga väike.

Teised kõrvaltoimed: Steven-Johnsoni sündroomi, rabdomüolüüsi, hepatomegalia ja steatoosi, glükosuuria, albuminuuria, Fanconi sündroomi ja INSTI-de vahel ei ole piisavalt andmeid järelduste tegemiseks. Avaldatud on üksikud juhukirjeldused raltegraviirist ja laktatsidoosist.

Täiendava otsinguga (01.01.2014–09.10.2019), mille käigus korراتi WHO süsteemaatilist otsingut, leiti lisaks neli RCT-d ning üks süsteemaatiline ülevaade ja VMA, milles raporteeriti ARV-ravi kõrvaltoimeid ja nendega seotud tulemusnäitajaid. Allpool on kirjeldatud leitud uuringute tulemusi.

Kõrvaltoimetega seotud ravikatkestused: VMA näitas, et DTG-ravil olevate patsientide seas esineb võrreldes ATV/r, LPV/r ja EFV-ga oluliselt vähem kõrvaltoimetega seotud ravikatkestusi. DTG-l ei esinenud võrreldes teiste ARV-ravimitega (DRV/r, RPV, RAL, EVG/c, biktegraviir (BIC)) olulist erinevust kõrvaltoimetega seotud ravikatkestuste osas (40). WAVES uuringus esines naistel TDF/FTC/EVG/c-rühmas kõrvaltoimetega seotud ravikatkestusi oluliselt vähem kui TDF/FTC/ATV/r-rühmas (41). ADVANCE uuringus esines DTG-rühmas oluliselt vähem kõrvaltoimetega seotud ravikatkestusi kui EFV-rühmas (42).

Kõrvaltoimed (mistahes raskusega): VMA leidis, et DTG ja muude ARV-ravimite vahel ei esinenud olulist erinevust mistahes raskusega kõrvaltoimete esinemissageduses, v.a võrreldes DTG-d LPV/r-iga, kus DTG-l oli oluliselt vähem kõrvaltoimeid (OR 0,33 [95% CrI 0,14; 0,73]).


Luu ainevahetuse muutused: Tebas *et al.* (2015) uuring näitas, et EFV/FTC/TDF-rühmas oli luu resorptsiooni intensiivsuse hindamiseks kasutatava luu ainevahetuse markeri C-terminaalsed telopeptiidid (CTx) seerumi kontsentratsioon 144. ravinädalal oluliselt enam tõusnud kui DTG/ABC/3TC-rühmas (muutus algtasemest 39% vs. 25%, $p < 0,002$) (43). WAVES-i kohordis leiti, et TDF+FTC+ATV/r-rühma naistel oli CTx-i tõus 48. ravinädalaks oluliselt suurem kui TDF+FTC+EVG/c-rühmas (41).

Kaalutõus: DTG puhul oli kaalutõus suurem kui EFV puhul (42, 44).

Lüülsamba luutihedus: Erinevusi lüülsamba luutiheduse muutuse osas INSTI-t ja PI-d sisaldavate rühmade vahel ei leitud (41). Võrreldes EFV-d DTG-ga esines rühmadevaheline erinevus, kuid seda seostati pigem erinevusega NRTI põhi-komponendis (42).

Üks-tablett-päevas-raviskeem

ARV-ravi efektiivsus sõltub tugevalt ravisoostumusest (45). Ravisoostumuse parandamiseks on pakutud mitmeid lahendusi, näiteks üks-kord-päevas-raviskeem või fikseeritud doosiga üks-tablett-päevas-raviskeem. Fikseeritud doosiga üks-tablett-päevas-raviskeem aitab vähendada eksimisevõimalust ja vältida olukorda, kus võetakse ainult ühte ARV-ravis sisalduvat preparaati. Teisalt limiteerib fikseeritud doosiga üks-tablett-päevas-raviskeem võimalust vahetada raviskeemis välja ainult üks preparaat või muuta ainult ühe ravimi annust (46).

8		ARV-ravi määramisel eelistage kord päevas manustatavaid ravimeid mitu korda päevas manustatavatele ravimitele. Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste
---	---	--

Käesolevat kliinilist küsimust käsitlesid WHO (2016)⁵ juhendis kaks süstemaatilist ülevaadet ja metaanalüüsi (47,48). Täiendava otsingu (01.01.2013–26.05.2019) käigus korraldi WHO süstemaatilist otsingut. Leiti üks süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs, mille tulemusi on kirjeldatud allpool.

5 World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach – second edition. WHO; 2016.

Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse, et tõendus fikseeritud doosiga üks-tablett-päevas-raviskeemi efektiivsuse kohta on ebaselge. Ravimite võtmine üks kord päevas võrreldes ravimite võtmisega kaks korda päevas on ravisoostumus mõistes parem. On võimalik, et ravisoostumus ei erine üks-tablett-päevas- ja üks-kord-päevas-mitu-tabletti-raviskeemi vahel. Soovitusel tugevuse tõstmisel võeti arvesse, et ARV-ravi efektiivsus on oluliselt seotud ravisoostumusega. Kehv ravisoostumus võib viia ravi ebaõnnestumise ning resistentsuse tekkimiseni ning seetõttu kaaluvad üks-kord-päevas-raviskeemi kasud üle potentsiaalsed kahjud.

Süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs, mis kaasas neli RCT-d (n = 806 inimest), hindas fikseeritud doosi (üks tablett päevas või vähemalt kahe toimeaine kombineerimine) mõju viroloogilise supressiooni saavutamisele võrreldes raviskeemidega, mis sisaldasid rohkemate tablettide võtmist, olenemata annustamisest. Fikseeritud doosi saavatel patsientidel oli trend saavutada viroloogiline supressioon (RR 1,04 [95% CI 0,98; 1,10]) (48).

Süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs, mis kaasas viis RCT-d (n = 873 inimest), hindas fikseeritud doosi mõju ravisoostumusele võrreldes raviskeemidega, mis sisaldasid rohkemate tablettide võtmist. Fikseeritud doosi saavatel patsientidel oli trend paremaks ravisoostumuseks (RR 1,10 [95% CI 0,98; 1,22]) (48).


Süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs, mis põhines kuuel RCT-l ja kaasas 2582 patsienti, hindas üks-tablett-päevas-raviskeemi mõju viroloogilise supressiooni saavutamisele ravinaivsetel patsientidel. Leiti, et ei ole statistiliselt olulist erinevust üks-tablett-päevas- ja kaks-tabletti-päevas-raviskeemiga patsientide vahel (RR 1,01 [95% CI 0,94; 1,09]) (47).

Süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs, mis põhines seitsmel RCT-l, kaasas 3069 patsienti ja hindas üks-tablett-päevas-raviskeemi mõju ravisoostumusele ravinaivsetel patsientidel. Leiti, et üks-tablett-päevas-raviskeemiga patsientidel on parem ravisoostumus kui kaks-tabletti-päevas-raviskeemiga patsientidel (kaalutud keskmine erinevus 3,94% [95% CI 1,42; 6,47]) (47).

Täiendava otsingu tulemusel leitud süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs kaasas kuus RCT-d (n = 2997 inimest). Leiti, et üks-tablett-päevas-raviskeemiga patsiendid saavutavad sagedamini viroloogilise supressiooni (viiruskoopiate arv < 50 koopiat / ml 48. ravinädalal), kui rohkem-tablette-päevas-raviskeemidega patsiendid (RR 1,053 [95% CI 1,019; 1,087]).

ARV-ravi ebaõnnestumine

Rahvusvahelised ühtsed kriteeriumid ravi viroloogilise ebaõnnestumise (VF) defineerimiseks puuduvad (49). Kliinilistes uuringutes on kasutatud ravi VF-i defineerimiseks viiruskoopiate arvu (VL) 40 kuni 50 koopiat / ml, 200 koopiat / ml, 400 koopiat / ml ja 500 koopiat / ml (49).

9		Ravi viroloogilise ebaõnnestumise defineerimiseks puuduvad kindlad kriteeriumid. Kui HIV RNA on üle labori määramispiiri, kuid vähem kui 200 koopiat / ml, hinnake ravisoostumust, kõrval- ja koostoimete (ravim-ravim, ravim-toit) esinemist ning psühhosotsiaalseid probleeme. Üldjuhul ei ole ravi vahetamine vajalik. Kui HIV RNA on korduvalt võrdne või suurem kui 200 koopiat / ml, suureneb ravimiresistentsuse tekkerisk, seega määrake lisaks eelnevale resistentsus ja kaaluge ravi vahetamist. Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste
---	---	---

WHO (2013)¹ juhendis anti soovitus kasutada VF-i defineerimiseks VL > 1000 koopiat / ml, mis põhines statistilisel modelleerimisel. WHO (2016)² juhendis soovitus ei uuendatud, sest enamikul VL-i määravatel tehnikatel on eelpoolnimetatud tasemel hea täpsus. Et toetada süstemaatilist kirjanduse otsingut, kaardistati HIV-ravi käsitlevad ravijuhendid. Lisaks WHO (2013)⁶ ja WHO (2016)⁷ juhenditele käsitleti VF-i EACS-i (2018)⁸, DHHS-i (2018)⁹ ja BHIVA (2019)¹⁰ juhendites. VF-i kohta käiva tõenduse leidmiseks teostas käesoleva ravijuhendi sekretariaat süstemaatilise kirjanduse otsingu (01.01.2014–15.08.2019).

Väga madal tõendatuse aste tuleneb uuringute tüübist (jälgimisuuringud). Töörühm pidas oluliseks eraldi välja tuua, et ravi ebaõnnestumise kahtluse korral tuleb esimesena hinnata ravisoostumust ja vajadusel rakendada ravisoostumust parandavaid sekkumisi. Soovituse tugevuse tõstmisel arvestati, et korduvalt mõõdetud HIV RNA ≥ 200 koopiat / ml suurendab oluliselt ravimiresistentsuse tekkeriski ja nakkusohklikkust. Seetõttu ületavad soovitatud sekkumiste (resistentsuse määramine ja vajadusel ravi vahetamine) oodatavad tulemused ebasoodsaid mõjusid.

6 World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. WHO; 2013.

7 World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach – second edition. WHO; 2016.

8 European AIDS Clinical Society. European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe 2018. EACS; 2018.

9 Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. DHHS; 2018.

10 British HIV Association. BHIVA guidelines on the routine investigation and monitoring of HIV-1-positive adults (2019 interim update). BHIVA; 2019.

Hispaania kolmanda astme haiglas läbi viidud edasivaatav jälgimisuuring analüüsis madala vireemia taseme (LLV) mõju VF-ile ARV-ravi saavatel HIV-positiivsetel täiskasvanutel, kes olid vähemalt kuus kuud olnud ARV-ravil ja kelle VL oli eelnevalt olnud < 25 koopiat / ml, kuid nüüd esines LLV (VL 25–1000 koopiat / ml). VF-i risk võrreldes kontrollrühmaga oli 25–50 koopiat / ml rühmas RR 2,68 (95% CI 0,64; 11,2, $p > 0,05$), 51–200 koopiat / ml rühmas RR 2,51 (95% CI 0,51; 12,4, $p > 0,05$) ja > 200 koopiat / ml rühmas RR 73,9 (95% CI 21,4; 255,3, $p < 0,001$) (50).



Teine longituudne kohortuuring hindas püsiva HIV-i vireemia mõju VF-ile ($n = 1860$). Kohandatud riskitiheduste suhe (HR) VF-iks kuus kuud kestnud LLV korral oli võrreldes määramatu VL-rühmaga 50–199 koopiat / ml rühmas HR 2,22 (95% CI 1,60; 3,09, $p < 0,001$), 200–499 koopiat / ml rühmas HR 2,15 (95% CI 1,46; 3,17, $p < 0,001$), 500–999 koopiat / ml rühmas HR 4,85 (95% CI 3,16; 7,45, $p < 0,001$). Kohandatud HR VF-iks üheksa kuud kestnud LLV korral oli võrreldes määramatu VL-rühmaga 50–199 koopiat / ml rühmas HR 2,32 (95% CI 1,57; 3,42, $p < 0,001$), 200–499 koopiat / ml rühmas HR 2,18 (95% CI 1,37; 3,47, $p = 0,001$), 500–999 koopiat / ml rühmas HR 4,70 (95% CI 2,54; 8,71, $p < 0,001$). Kohandatud HR VF-iks 12 kuud kestnud LLV korral oli võrreldes määramatu VL-rühmaga 50–199 koopiat / ml rühmas HR 1,90 (95% CI 1,16; 3,11, $p = 0,011$), 200–499 koopiat / ml rühmas HR 1,60 (95% CI 0,81; 3,14, $p = 0,174$), 500–999 koopiat / ml rühmas HR 4,16 (95% CI 1,68; 10,29, $p = 0,002$) (51).

Tagasivaatav (2000–2011) juhtkontrolluuring analüüsis Šveitsi HIV kohortuuringu uuritavate püsiva LLV mõju. Püsiva LLV rühmas olid 179-st uuritavast 107 (60%) kohta olemas jälgimisperioodi andmed kuni 24-nädalase perioodi kohta ja 179 uuritavast 155 (87%) kohta olemas jälgimisperioodi andmed kuni 48-nädalase perioodi kohta. 48. uuringunädalal esines 102-l uuritaval 155-st (66%) jätkuvalt püsiv LLV. 19-l uuritaval 155-st (12%) oli tekkinud VF ja 34-l (22%) oli VL alla määramise piiri. Ühegi püsiva väga madala taseme vireemiaga uuritava (VLLV; defineeritud kui VL 21–49 koopiat / ml) ($n = 26$) ravi ei ebaõnnestunud 48 nädala jooksul. Uuritavatel, kelle VL oli 50–200 koopiat / ml ($n = 93$) ja kelle VL oli 201–400 koopiat / ml ($n = 36$), ebaõnnestus ravi vastavalt 12%-l ja 22%-l kuni 48 nädalat pärast viimast VL-i määramist. 179 uuritavast 51 vahetas ARV-ravi. 24. nädala jälgimisperioodi info oli olemas 51-st uuritavast 42 (82%) kohta ja 48 nädala info oli olemas 51-st uuritavast 39 (76%) kohta. 24. nädalaks oli 42-st 30 uuritava (71%) VL < 20 koopiat / ml, võrreldes 28 uuritavaga 86-st (33%), kelle ARV-ravi ei muudetud ($p < 0,001$). VF esines kahel uuritaval 42-st (5%) pärast ARV-ravi vahetust ja 10-l uuritaval 86-st (12%), kelle ARV-ravi jäi samaks ($p = 0,3$). 48. nädalaks oli 29-l uuritaval 39-st (74%), kelle ARV-ravi muudeti, VL < 20 koopiat / ml. 19-l uuritaval 74-st jäi aga (26%) ARV-ravi samaks ($p < 0,001$). VF-i ei esinenud 39-st muudetud raviga uuritavatest mitte ühelgi (0%). VF esines 74-st uuritavast 7-l (9%), kelle ravi ei muudetud ($p = 0,09$) (52).

Edasisivaatav kohortuuring, mis kaasas 18 kohordi andmed Euroopast ja Põhja-Ameerikast, analüüsis LLV mõju ravi ebaõnnestumisele. 17 902-st analüüsi kaasatud uuritavast 624-l (3,5%) esines LLV 50–199 ja 482-l (2,7%) esines LLV 200–499. LLV 200–499 tõstis riski VF-iks (HR 3,97 [95% CI 3,05; 5,17]) (53).

ARV-ravi preparaadid ravi ebaõnnestumisel

Kui HIV RNA on korduvalt ≥ 200 koopiat / ml, suureneb ravimiresistentsuse tekkerisk. Ravi ebaõnnestumise korral tuleb hinnata ravisoostumust ning ravimite koos- ja kõrvaltoimeid. Vajadusel tuleb teha resistentsustest, mille õnnestumine on tõenäolisem kõrgema viiruskoormuse korral.

10		Ravi ebaõnnestumisel hinnake ravisoostumust, ravimite koos- ja kõrvaltoimeid, vajadusel tehke resistentsustest ja -vahetage ravi võimalikult kiiresti.
11		NNRTI-põhise ravi ebaõnnestumisel muutke raviskeemi, kasutage vähemalt kahte, eelistatult kolme aktiivset toimeainet vastavalt resistentsustesti tulemusele. Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste

WHO eesmärk on olnud ühtlustada esimese, teise ja kolmanda valiku ravimite kasutamise võimalusi kõigi rahvastikurühmade seas, soovitades raviskeeme, mis on sobilikud nii täiskasvanutele, lastele, raseduse ajal kui ka kaasuvate infektsioonidega inimestele.

Töörühm leidis, et üks peamisi ravi ebaõnnestumise põhjuseid on kehv ravisoostumus, seetõttu on väga oluline ravisoostumuse hindamine ja sekkumised selle parandamiseks. WHO ei anna soovitusi teha resistentsustesti, sest see on kulukas ja ei ole enamikus riikides kättesaadav. Eesti kontekstis ei ole see oluline. Raviskeemi vahetamise vajadusel tuleb seda teha võimalikult kiiresti. Töörühm leidis, et eelneva ravi ebaõnnestumise korral, uue ARV-ravi määramisel võib raviskeemis olla ükskõik milline preparaat. Seetõttu ei ole võimalik toimeainepõhist soovitusi sõnastada.

WHO (2019) koostatud süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs sisaldas 20 artiklit, mis omakorda kirjeldasid kuut RCT-d (2 LADY/ANRS/EDCTP, NCT00928187; DAWNING, NCT02227238; EARNEST, NCT00988039; HIV STAR, NCT00627055; SECOND-LINE, NCT00931463; SELECT NCT01352715) ja ühte kohortuuringut (Laker *et al.* 2014), kaasates 3877 patsienti. Võrreldes eelmise süstemaatilise ülevaatega, eemaldati kaks uuringut, sest nendes kasutati ravimeid, mida enam vastuvõetavateks ei peeta (peamiselt saknaviir ja indinaviir). Võttes arvesse uurimisküsimust, lisandusid DAWNING-i (NCT02227238) täielikud publikatsioonid ja artiklid, mis hindasid kehakaalutulemeid (54, 55).

Viiruse supressioon:

Kombinatsioon DTG + 2 NRTI-d võrreldes kombinatsiooniga LPV/r + 2 NRTI-d oli viroloogilise supressiooni saavutamisel efektiivsem 4. nädalal (OR 6,36 [95% CrI 4,50; 9,13]), 12. nädalal OR (4,30 [95% CrI 3,06; 6,09]), 24. nädalal (OR 2,12 [95% CrI 1,46; 3,10]) ja 48. nädalal (OR 2,18 [95% CrI 1,49; 3,22]). Kombinatsioon DTG + 2 NRTI-d võrreldes kombinatsiooniga LPV/r + RAL oli viroloogilise supressiooni saavutamisel efektiivsem 12. nädalal (OR 1,96 [95% CrI 1,27; 2,94]) ja 48. nädalal (OR 2,00 [95% CrI 1,30; 3,12]). Kombinatsioon DTG + 2 NRTI-d võrreldes kombinatsiooniga DRV/r + 2 NRTI-d oli viroloogilise supressiooni saavutamisel efektiivsem 4. nädalal (OR 1,5 [95% CrI 3,45; 50]), 12. nädalal (OR 3,23 [95% CrI 1,89; 5,56]) ja 48. nädalal (OR 2,56 [95% CrI 1,45; 4,35]).


Ravi pooleli jätmine:

Kombinatsiooni DTG + 2 NRTI-d puhul oli võrreldes kombinatsiooniga LPV/r + 2 NRTI-d väiksem šanss ravi poolelijätmiseks (OR 0,61 [95% CrI 0,38; 0,96]), ravi poolelijätmiseks tänu kõrvaltoimetele (OR 0,39 [95% CrI 0,14; 0,91]), ravi ajal tekkivateks kõrvaltoimeteks (OR 0,30 [95% CrI 0,21; 0,45]) ja raviga seotud kõrvaltoimeteks (OR 0,63 [95% CrI 0,45; 0,89]).

Arstivisiitide sagedus ja ARV-ravimite väljastamine

HIV on krooniline haigus, mis vajab järjepidevat ARV-ravi ning regulaarset haiguse kulgu ja ravisoostumuse jälgimist infektsioonhaiguste arsti juures isegi siis, kui viirus on supresseeritud. Samas on leitud, et nooremaelised HIV-positiivsed isikud võivad eelistada harvemaid visiite tervishoiuteenuse pakkuja juurde, et vähem töölt puududa (56). Ka 2017. aastal ilmunud süstemaatilises ülevaates järeldati, et harvemad visiidid tervishoiuteenuse pakkuja juurde ja pikem periood ravimite väljastamisel võivad viia parema ravil püsimiseni (57) ilma ravi efektiivsust halvendamata.

Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi otsusega loodi 8. aprillil 2009. aastal Eesti HIV-positiivsete patsientide andmekogu (E-HIV). E-HIV-i eesmärk on Eestis elavate HIV-positiivsete isikute kliiniliste ja demograafiliste andmete kogumine ning analüüsimine, et saada ülevaade HIV-positiivsetest pöördujatest, haiguse staadiumist, kaasuvatest haigustest, potentsiaalsest narkootikumide kasutamisest ja rakendatud raviskeemist ning jälgida haiguse kulgu, analüüsida ravimi-resistentsuse kujunemist, prognoosida HIV-i levikut ennetavaid meetmeid ja tegeliku spetsiifilise ravi ja tervishoiuteenuste vajadust (58). E-HIV võimaldab jälgida ka arstivisiite ja ravimite väljastust ARV-ravil olevatel isikutel.

12		<p>Püsivalt supresseeritud viiruskoormusega ARV-ravil olevatele HIV-positiivsetele isikutele soovitage arsti visiiti iga 6–12 kuu järel ja ravimite väljastust 3–6 kuu järel.</p> <p>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</p>
----	---	---

Kliinilist küsimust HIV-positiivsete ARV-ravi saavate isikute arstikülastuste ja ravimite väljastuse sageduse kohta käsitleti WHO (2016)¹¹ juhendis. Uuema tõendusmaterjali leidmiseks teostati täiendav otsing (01.04.2016–17.08.2019), mille tulemusel ei tuvastatud ühtegi sobivat uut uuringut.

Potentsiaalsetest kahjudest tõi WHO oma juhendis välja, et kui arstil käiakse harvemini, võivad raviga ja ravimite väljastamisega seotud vead olla suuremate tagajärgedega ning nende tuvastamine hilineda. Lisaks võib harvema ravimite väljastamise korral patsientidel tekkida raskusi suurte koguste ravimite hoiustamisega. Siiski on WHO seisukohal, et harvemad arstikülastused vähendavad sotsiaalset, majanduslikku ja geograafilist ebavõrdsust. Sagedased arstikülastused panevad ebavõrdsesse olukorda eelkõige linnadest väljaspool elavad inimesed (ajaline ja rahaline kulu transpordile) ning madala sissetulekuga inimesed (sage arstikäimine nõuab töölt puudumist). Ühtlasi soovitas WHO ühendada arstiviisiidid ravimite kättesaamisega, et vähendada summaarsete visiitide arvu tervishoiuteenuse pakkuja juurde.

Käesoleva ravijuhendi töörühm võttis soovituse sõnastamisel arvesse, et suur osa süstemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis käsitletud uuringutest on tehtud Aafrikas ning on meie jaoks kaudne tõendus. Eestis ei ole infektsioonhaiguste arsti vastuvõtule pääsemisel pikki järjekordi ja vastuvõtule pole märkimisväärset ootejärjekorda. Ravimite väljastust toimub õe vastuvõtul ning see peaks toimuma sagedamini kui arsti vastuvõtt. Kui õe vastuvõtul selguvad probleemid ravimite võtmisega või ravisoostumusega, siis tuvastatakse probleem kiiremini ning õigeaegsel sekkumisel on võimalik parandada ravitulemit ja vähendada resistentsuse tekke riski. Kaebuste või probleemide tekkimisel on patsientidel võimalus võtta ise arstiga ühendust, mis on ka juba praegu sage praktika. Juhul, kui patsient ei pöördu ravimite saamiseks õigeaegselt haiglasse, püüavad õed ja/või kogemusnõustajad nendega ühendust saada ning korraldada visiidile ilmumine, et tagada järjepidev ravi. Rasedad, imetavad emad, lapsed ning noorukid võivad vajada sagedasemaid visiite ja selle vajadust tuleb hinnata individuaalselt.

11 World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach – second edition. WHO; 2016.

WHO ravijuhendi tõendus põhineb 2015. aastal (osaliselt) ja 2017. aastal (täies mahus) avaldatud süstemaatilisel ülevaatel ja metaanalüüsil (57), kus analüüsiti 11 uuringut kuuest erinevast riigist (USA, Uganda, Lõuna-Aafrika Vabariik, Malawi, Hispaania, Keenia).

Metaanalüüsis võrreldi arstikülastuste erineva sageduse mõju alljärgnevatele tulemusnäitajatele, kaasates kaheksa uuringut 11 804 patsiendiga.

Suremus: Arstikülastuste sagedus ei mõjutanud patsientide suremust (OR 1,12 [95% CI 0,60; 2,10]).

Haigestumus: Haigestumus oli defineeritud kui HIV III–IV staadium (WHO klassifikatsioon) või oportunistliku infektsiooni lisandumine. Arstikülastuste sagedusel ei olnud mõju haigestumisele (OR 0,61 [95% CI 0,35; 1,05]).

Ravil püsimine: Harvemad arstikülastused parandasid ravil püsimist (OR 1,90 [95% CI 1,21; 2,99]).


Ravisoostumus: Harvemad arstikülastused ei parandanud ravisoostumust (OR 2,00 [95% CI 0,53; 7,60]).

Ravi ebaõnnestumine: Arstikülastuste sagedusel ei olnud mõju ravi ebaõnnestumisele (OR 0,83 [95% CI 0,51; 1,36]).

Ravimite väljastamise sageduse: Ei leitud olulist erinevust ravimite väljastamise sageduse ja ravil püsimise vahel (OR 1,93 [95% CI 0,62; 6,04]). Analüüsi kaasatud uuringuid oli vähe ning heterogeensus suur (2 uuringut, 13 194 patsienti, $I^2 = 95,4\%$).

ARV ravi jälgimine

HIV RNA on plasmas määratav juba 10–12 päeva pärast nakatumist. HIV RNA analüüs näitab viiruskoopiate arvu ühes milliliitris veres. ARV ravi saavatel inimestel kasutatakse HIV RNA määramist haiguse kulu ja ravi tulemuslikkuse jälgimiseks. Viiruse supressiooni korral on proovimaterjalis viiruse hulk alla meetodi määramispiiri (59).

13		HIV-positiivsetel isikutel, kel on ARV-raviga saavutatud viiruse supressioon, määrake HIV VL iga 6–12 kuu järel. Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõenduse aste
----	---	--

HIV-i viiruskoopiate arvu määramise sagedust, kus võrreldi 6 kuud ja 12 kuud, käsitleti WHO (2016)¹² juhendis. WHO viis läbi süstemaatilise otsingu mille tulemusel ei leitud ühtegi uurimisküsimusele vastavat uuringut. Käesoleva ravi-juhendi raames korraldati WHO süstemaatiliselt otsingut asjakohase tõendusmaterjali leidmiseks (01.01.2015–29.05.2019), mis samuti ei tuvastanud uurimisküsimust käsitlevaid teadusartikleid.


WHO võttis soovitusel sõnastamisel arvesse töörühma seas tehtud küsitluse tulemusi. Leiti, et on oluline anda selged ja ühtsed juhised VL-i määramise sageduse kohta.

Töörühm leidis, et HIV-i VL-i määramine koos muude analüüsidega peaks toimuma kuue kuu tagant, et vähendada resistentsuse tekkeriski, tuvastada potentsiaalsete kõrvaltoimete (sh raskete) esinemist, ennetada koostoitmete esinemist teiste ravimitega (eriti juhul kui perearst pole HIV-i diagnoosist teadlik ja lisab raviskeemi ravimeid), jälgida neeru- ja maksafunktsiooni ning kolesteroolitaset, parandada ravisoostumust ja haigusest arusaamist. Püsivalt supresseeritud viiruskoormusega, ARV-ravil olevatel, kõrgelt motiveeritud ja hea ravisoostumusega HIV-positiivsetel isikutel võib HIV-i VL-i määrata harvemini (iga 12 kuu järel).

Ravisoostumus ja ravil püsimine

Lemsalu *et al.* (2018) raporti kohaselt oli viimasel neljal aastal kalendriaasta jooksul HIV-i ravile pöördunud 78% kõikidest elus olnud ja kunagi juba HIV-ravile jõudnutest (36). Tartu Ülikooli ja Tervise Arengu Instituudi teadusprojekti HIV-BRIDGE raames Eestis tehtud ravisoostumust toetava nõustamise mõju analüüs (n = 230) näitas, et ravisoostumust parandavate mõjuritena toodi enim esile ravimite võtmist toetavaid tegureid (67%), lähedaste inimeste toetust (36%) ja tervise või terviseteadlikkusega seotud tegureid (31%). Suurem ravisoostumuse šanss oli neil, kes ei olnud elu jooksul narkootikumide süstinud (OR 3,64 [95% CI 1,09; 12,21]) ja kel puudusid ravimite kõrvaltoimed (OR 2,33 [95% CI 1,20; 4,54]). Šanss väiksemaks ravisoostumuseks oli nakkuse süstimisvarustuse teel saanute hulgas (OR 0,41 [95% CI 0,20; 0,84]) (60).

12 World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach – second edition. WHO; 2016.

14		<p>Ravisoostumuse ja ravil püsimise parandamiseks kasutage järgmisi meetmeid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • psühhosotsiaalsed ja käitumuslikud sekkumised (sh juhtumikorraldus, tugiisikuteenus, motiveeriv intervjuerimine, kogemustõustamine); • otseselt kontrollitav farmakoloogiline ravi (ARV-, Tbc- ja sõltuvusravi, viirushepatiitide ravi) kombineerituna psühhosotsiaalsete sekkumistega. <p>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</p>
----	---	--

Ravisoostumust ja ravil püsimist käsitleti WHO (2016)¹³ ravijuhendis kahe erineva kliinilise küsimuse all. Uuema tõendusmaterjali leidmiseks teostati täiendavad otsingud (01.01.2014–02.10.2019 ja 01.01.2014–03.10.2019), kus korraldi WHO tehtud süstemaatilisi otsinguid.

Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse, et nii psühhosotsiaalsete kui ka käitumuslike, sh elektroonilisel seadmel põhinevate sekkumiste (tekstisõnumid, meespead) positiivne mõju ravisoostumusele ja ravil püsimisele on tagasihoidlik. Üldiselt on Eestis HIV-positiivsete isikute ravisoostumus hea ja probleemid esinevad teatud rahvastikurühmades. Töörühm otsustas soovitusel tugevust tõsta, sest psühhosotsiaalsete ja käitumuslike sekkumistega ei kaasne inimestele otseselt kahju, potentsiaalne kasu on oluliselt suurem. Töörühm leidis, et Eestis võib kasu olla otseselt kontrollitavast ravist (OKR). Kliiniline kogemus OKR-iga on Lääne-Tallinna Keskhaiglas hea. Töörühm arvas, et Eestis on vaja teostada lisauuringuid, et täpsustada, millised sekkumised on NSI subpopulatsioonis efektiivsed. Hetkel on ravisoostumust parandavad teenused kättesaadavad Harjumaal, Tartumaal ja Ida-Virumaal, OKR ainult Harjumaal. Töörühm tõi esile, et ravisoostumuse probleem esineb ka kinnipeetavate hulgas. Hetkel puudub süsteem, kes ja kuidas tekitab kontakti vanglast vabanenud isiku ja infektsioonhaiguste arsti vahel väljaspool vanglat ning sellega tuleb tegeleda tulevikus.

Ravisoostumus

WHO koostatud ravisoostumust käsitlev süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs kaasas 87 artiklit, mis kirjeldas kokku 85 RCT-d (16 271 uuritavat rannomeeriti 185 sekkumiserühma). Erineva sagedusega SMS-i saatmise puhul oli võrreldes standardraviga suurem šanss ravisoostumuseks (OR 1,70 [95% CrI 1,16; 2,49]).

13 World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach – second edition. WHO; 2016.

Šanss paremaks ravisoostumuseks oli ka kombinatsioonil tugiisik¹⁴ + telefoni-sekkumine võrreldes nii standardraviga kui ka täiustatud standardraviga¹⁵ (vastavalt OR 4,91 [95% CrI 2,05; 12,52]; OR 4,63 [95% CrI 1,78; 12,65]) (61).

Tugiisiku kaasamine tõstis šanssi viiruse supressiooni saavutamiseks (OR 1,28 [95% CrI 1,01; 1,71]). Käitumuslike oskuste treeningul ja stiimulil või ravimite võtmise treeningul ravisoostumuse parandamiseks ja stiimulil oli võrreldes täiustatud standardraviga parem šanss viiruse supressiooni saavutamiseks (OR 3,25 [95% CrI 1,13; 9,88]) (61).

Lisaotsingu tulemusel kaasati veel 14 RCT tulemused (62–75).

Nõustamist hõlmavad uuringud

Tavapärase õpetliku nõustamise (n = 150) rühmas saavutas võrreldes motiveeriva intervjuerimise (n = 147) rühmaga kuue kuu pärast sarnane hulk uuritavaid > 95% ravisoostumuse (82,9% vs. 79,5%, RR 0,96 [95% CI 0,85; 1,09], p = 0,51) (75).

Kognitiiv-käitumisteraapia (KKT) (n = 22) ja täiustatud standardravi (n = 22) ei erinenud *üksteisest* aktiivsel raviperioodil ravimite kogutarvitamise poolest (b = 1,8 [95% CI -2,8; 6,3], p = 0,35). Kolm kuud pärast sekkumist olid KKT-rühmas võrreldes täiustatud standardravi rühmaga jälgitavad olulised muutused häirunud kehatunnetuses (b = -13,6 [95% CI [-19,0, -8,3], p < 0,001), ARV-ravisoostumuses (b = 8,8 [95% CI 2,0; 15,6], p = 0,01) ja kognitiivses võimekuses (b = 12,3 [95% CI 6,1; 18,6], p < 0,001) (63).

Eesti HIV-positiivsete isikute seas tehtud RCT (n = 519) näitas, et intensiivse nõustamise rühmas, kus teostati rutiinse arstivisiidi käigus kolm nõustamis-sessiooni, mis käsitlesid HIV-i, ARV-ravi ja probleemipõhiseid oskusi ravisoostumuse parandamisel, ei erinenud ravisoostumus võrreldes kontrollrühmaga 12 kuud pärast sekkumist (76,7% vs. 67,5%, RR 1,14 [95% CI 1,00; 1,28]). Sekkumisrühmas tajuti pärast sekkumist aga kõrgemat ARV-ravi vajadust (1,32 [SD 1,22] vs. 1,08 [SD 1,12], p = 0,048) (74).

Tekstisõnumit hõlmavad uuringud

Orrell *et al.* (2015) leidsid, et teavitussõnumid ravimivõtmise 30-minutilise hilinemisel ei parandanud ravisoostumust. Ravisoostumuse mediaan oli sekkumisrühmas (n = 130) 82,1% (IQR 56,6%; 94,6%) ja kontrollrühmas (n = 130) 80,4% (IQR 52,8%; 93,8%) (OR 1,08 [95% CI 0,77; 1,52]) (71).

14 Tugiisik – sekkumine, mis hõlmas tervishoiutöötaja või patsiendi valitud tugiisiku kaasamist (sh eakaaslastepoolne tugi, koduvisiidid, raviassistent, ravimite haldur, OKR või modifitseeritud OKR)

15 Täiustatud standardravi – standardravi + intensiivne ravisoostumust tõstev nõustamine

Ingersoll *et al.* (2015) leidsid, et pärast 12-nädalast sekkumist paranes ravisoostumus tekstisõnumeid saavate patsientide rühmas ($n = 33$) (alguses 66%, pärast sekkumist 85%) oluliselt rohkem kui standardravirühmas ($n = 30$) (alguses 62%, pärast sekkumist 71%) ($p = 0,04$). Kolm kuud pärast sekkumist ravisoostumus rühmade vahel enam oluliselt ei erinenud (67).

Sabin *et al.* (2015) teostasid RCT ($n = 120$), mis koosnes sekkumiseelsest perioodist (3 kuud) ja sekkumisperioodist (6 kuud) ja mille eesmärk oli uurida ravisoostumust parandavaid sõnumeid saatva seadme efektiivsust. Optimaalseks ravisoostumuseks defineeriti olukorda, kus uuritav võttis $\geq 95\%$ ARV-ravimeid õigeaegselt. Kuus kuud pärast sekkumise algust oli sekkumisrühmas võrreldes kontrollrühmadega optimaalse ravisoostumuse osakaal suurem (87,3% vs. 51,8%, RR 1,69 [95% CI 1,29; 2,21], $p < 0,001$) ja ravisoostumus perioodil 4–6 kuud oli samuti suurem (82,5% vs. 51,8%, RR 1,59 [95% CI 1,21; 2,10], $p < 0,001$) (72).

Haberer *et al.* (2016) uurisid graafikupõhiste, korrapäraste SMS-teavituste ja hilinevad ravimivõtmise korral saadava tavapärase SMS-teavituse mõju ravi-kuulekusele võrreldes kontrollrühmaga. Leiti, et ravikuulekus oli 11,1% kõrgem ($p = 0,02$) ja üle 48-tunniseid ning üle 96-tunniseid pause oli vähem (IRR 0,6; $p = 0,02$; IRR 0,3; $p < 0,001$) ainult graafikupõhises sekkumisrühmas võrreldes kontrollrühmaga (66).

Helisõnumit sisaldavad uuringud

Üks RCT uuris indiviidile kohandatud automaatsete interaktiivsete telefoni teel edastatavate meespeade ja pildisõnumite mõju erinevatele ARV-ravi tulemitele ($n = 631$) 96-nädalase perioodi jooksul. Sekkumisrühma ja kontrollrühma vahel ei esinenud olulist erinevust ravi ebaõnnestumises (HR 0,98 [95% CI 0,67; 1,47], $p = 0,95$) ja mitteoptimaalses ravisoostumuses (IRR 1,24 [95% CI 0,93; 1,65], $p = 0,14$) (68).

Muud uuringud

Linnemayr *et al.* (2017) uurisid madala väärtusega stiimuli (US \$1,50) mõju ravisoostumusele Kampalas Ugandas ($n = 155$). Esines oluline erinevus 90% ravisoostumuse saavutamisel sekkumisrühma ja kontrollrühma vahel (23,7% [95% CI 6,7; 40,7%]). Uuringu esimese üheksa kuu jooksul suutis sekkumisrühma uuritavatest 63,3% (95% CI 52,9; 72,8%) hoida vähemalt 90% ravisoostumust võrreldes kontrollrühma 39,6% uuritavaga (95% CI 25,8; 54,7%) (70).

Bogart *et al.* (2017) analüüsisid probleemi lahendamisel põhineva sekkumise mõju ravisoostumusele. Kokku randomiseeriti 215 uuritavat sekkumisrühma ($n = 107$) ja standardravirühma ($n = 108$). Kasutati ühekuulist intensiivset sekkumist (3 korda 60 minutit nõustamist 1., 2. ja 4. nädalatel ning üks grupinõustamine esimesel kuul) ning kahte lisasessiooni 12. ja 20. nädalal. Ravikuulekus oli sekkumisrühmas võrreldes standardravirühmaga parem (ühe kuu OR = 1,30 [95% CI 1,12; 1,51] $p < 0,001$), näidates kuue kuu möödudes suurt kumulatiivset mõju (OR = 4,76, Cohen's $d = 0,86$) (64).

USA-s elavate ladinaameerika päritolu uuritavate seas tehtud RCT ($n = 494$) hindas hispaaniakeelse arvutipõhise sekkumise mõju ravisoostumusele. Ravisoostumus ja viiruskoopiate arv ei olnud sekkumisrühmas ja kontrollrühmas oluliselt erinevad (69).

Gross *et al.* (2015) uurisid modifitseeritud partneripõhise OKR-i mõju ravi ebaõnnestumisele (HIV RNA > 400 koopiat / ml) ja ravisoostumusele patsientidel kellel oli eelnev ARV-ravi ebaõnnestunud (HIV RNA > 1000 koopiat / ml). Uus ravi ebaõnnestus 48. nädalaks 26%-l (34/129) mOKR-rühmas ja 18%-l (23/128) standardravirühmas ($p = 0,13$). Ravisoostumuse mediaan oli rühmades sarnane Q1: 95% vs. 96% $p = 0,38$; Q2: 91% vs. 94% $p = 0,40$; Q3: 90% vs. 93% $p = 0,17$; Q4: 90% vs. 93% $p = 0,36$ (65).

Abdulrahman *et al.* (2017) uurisid kombineeritud sekkumise (SMS-teavitused ja kõned ning rühmanõustamine) mõju ravisoostumusele. Kuue kuu pärast oli ravisoostumus kõrgem sekkumisrühmas (95,7% [95% CI 94,39; 96,97]) võrreldes kontrollrühmaga (87,5% [95% CI 86,14; 88,81]). Sekkumisrühmas oli kõrgem (> 95%) hea ravisoostumusega uuritavate osakaal võrreldes kontrollrühmaga (92,2% vs. 54,5%), vähem arstivisiidile mitteilmumist (14,0% vs. 35,5%) ($p = 0,001$), väiksem viiruskoopiate arv ($p = 0,001$) ja suurem tõus CD4 rakkude arvus ($p = 0,017$) (62).

Ravil püsimine

WHO teostatud süstemaatiline ülevaade kaasas kuus artiklit, mis kirjeldasid viit uuringut (76). Ühe kohortuuringu valimi moodustasid alla 16-aastased lapsed ning teise täiskasvanud alates 16. eluaastast (k.a). Ülejäänud kolm uuringut kaasasid ainult täiskasvanud.

Üks RCT ($n = 350$) uuris kuus nädalat kestva eakaaslaste läbiviidava sekkumise (mOKR ja psühhosotsiaalne tugi, eakaaslaste teostatud ravi ja ravisoostumus käsitlev õpe) ja standardravi mõju ravil püsimisele. 12 kuu pärast oli sekkumisrühmas suurem tõenäosus ravil püsimiseks (RR 1,14 [95% CI 1,02; 1,27]) (77).

Lõuna-Aafrikas tehtud suuremõtmeline edasivaatav kohortuuring uuris kogukonnapõhise sekkumise (piirkondlikud tervishoiutöötajad, kes viivad läbi psühhosotsiaalsel nõustamist, teevad koduviite ja hindavad majapidamisega seotud riske) mõju ravil püsimisele laste (< 16 eluaastat, n = 3563) (78) ja täiskasvanute seas (≥ 16 eluaastat, n = 66 953) (79). Sekkumisrühmas oli suurem tõenäosus ravil püsimiseks laste seas 36. kuul (RR 1,07 [95% CI 1,03; 1,11]) ja täiskasvanute seas 60. kuul (RR 1,07 [95% CI 1,07; 1,08]). Järelkontrolli mittepöördumise risk ei erinenud lasterühmade vahel 36. kuul (RR 0,82 [95% CI 0,5; 1,35]), kuid oli täiskasvanute seas sekkumisrühmas 60. kuul madalam (RR 0,75; [95% CI 0,72; 0,78]). Risk surra vähenes oluliselt nii laste seas 36. kuul (RR 0,46 [95% CI 0,26; 0,82]) kui ka täiskasvanute seas 60. kuul (RR 0,85 [95% CI 0,81; 0,89]).

Peruus tehti edasivaatav kohortuuring (n = 120), milles rakendati mitmest komponendist koosnevat (tervishoiutöötaja jälgitud OKR koos emotsionaalse jm toega) kogukonnapõhist sekkumist. Leiti, et nii 12. kuul (RR 1,38 [95% CI 1,13; 1,70]) (80) kui ka 24. kuul (RR 1,68 [95% CI 1,29; 2,18]) (81) oli ravil püsimine sekkumisrühmas oluliselt parem. Lisaks vähenes nii 12. kuul (RR 0,4 [95% CI 0,17; 0,98]) (80) kui ka 24. kuul (RR 0,35 [95% CI 0,15; 0,83]) (81) sekkumisrühmas risk surra.

Rwandas tehtud edasivaatav kohortuuring (n = 610) uuris tervishoiutöötaja poolse OKR-i ning sotsiaalse ja toitumislase toe, rahalise toetuse transpordile ja vajadusel sotsiaalmajandusliku nõustamise mõju ravil püsimisele ja suremusele. Sekkumine parandas ravil püsimist (RR 1,06 [95% CI 1,0; 1,11]) ja suremuse või järelkontrolli mittepöördumise riski kombineeritud tulemit (RR 0,50 [95% CI 0,28; 0,90]) 12. kuul (82).

Lisaotsingu tulemusel kaasati veel viis RCT-d (83–87).

Joseph Davey *et al.* (2016) leidsid, et SMS-ide saatmine parandas ravil püsimist ainult linnas elavate inimeste seas (RR 0,54 [95% CI 0,31; 0,95]), eriti nende hulgas, kes olid ARV-ravi alles alustanud (HR 0,20 [95% CI 0,06; 0,64]) (87).

Peruus tehtud RCT-s (n = 356) ei leitud ravikavatsusanalüüsi kasutades OKR-i ja kontrollrühma vahel olulist erinevust ravil püsimisel 12. kuul (0,81 vs. 0,73) ja 24. kuul (0,76 vs. 0,68). Statistiliselt oluline erinevus leiti 12. kuul, kui kasutati protokollijärgset analüüsi või ravipõhist analüüsi (0,83 vs. 0,73, p = 0,02 protokollijärgne, p = 0,01 ravipõhine) (86).

McNairy *et al.* (2017) leidsid, et kombineeritud sekkumise rühmas (kiirendatud ARV-ravi alustamine, mobiiltelefonipõhised vastuvõtule pöördumise meespead, terviseõpetuse paketid ja mitterahaline stiimul) oli ravil püsijate osakaal 12. kuul võrreldes kontrollrühmaga (RR 1,48 [95% CI 1,18; 1,86], p = 0,002) oluliselt suurem (83).

Lõuna-Aafrikas tehtud RCT (n = 377) võrdles ARV-ravi kiiret alustamist (esimesel visiidil) ARV-ravi alustamisega standardaja jooksul (3–5 tervishoiuasutuse visiiti, 2–4 nädala jooksul). Kiirelt alustajate rühmas alustas ravi ja oli 10. kuuks saavutanud viroloogilise supressiooni suurem osakaal uuritavaid (64% vs. 51%, RR 1,26 [95% CI 1,05; 1,50]). Kiirelt alustajate rühmas oli hiljemalt 90. päevaks ravi alustanud suurem osakaal patsiente võrreldes kontrollrühmaga (97% vs. 72%, RR 1,36 [95% CI 1,24; 1,49]). Uuritavate seas, kes olid ravi alustanud hiljemalt 90. päevaks (n = 318), ei erinenud ravil püsimine sekkumis- ja kontrollrühma vahel (84).

Narkootikumide tarvitavate uuritavate (n = 120) seas läbi viidud RCT-s leiti, et väikese väärtusega kinkekaartide jagamine tõstis visiitide arvu ARV-ravi keskusesse (49 vs. 33, p = 0,002) ja ARV-ravi alustamist (HR 2,33 [95% CI 1,15; 4,73]). Rühmadevaheline erinevus viiruse supressioonis puudus (85).

Ravijuhendi koostamine

Sotsiaalministeerium algatas 2016. aastal ravijuhendi koostamise teemal „HIV-positiivsete isikute varajane avastamine, ravi ja edasine käsitus“. Vastav teema võeti 2017. aasta tööplaani ja moodustati ravijuhendi töörühm ning sekretariaat. Töörühm pidas kaks koosolekut 23. märtsil ja 24. mail 2017. Koosolekute tulemusel valmis ravijuhendi käsitusala, mis kinnitati Ravijuhendite Nõukoja koosolekul 30. mail 2017. Ravijuhendi koostamine vaibus erinevate tegurite tõttu. Seoses Tartu Ülikooli juurde ravijuhendite püsisekretariaadi moodustamisega 2018. aastal andis haigekassa üle ka pooleliolevate ravijuhendite koostamise korraldamise. HIV-i ravijuhendi koostamises osalenud isikute ja erinevate osapooltega peetud vestluste tulemusel jõuti arusaamale, et ravijuhendi koostamise edukaks lõpuleviimiseks tuleb käsitusala kitsendada ja jagada HIV-infektsiooni käsitus mitme ravijuhendi vahel. Käesolev ravijuhend käsitleb profülaktikat PrEP-i ja PEP-iga ja HIV-positiivsete isikute ravi ning on esimene koostatavatest juhenditest.

Taas moodustati ravijuhendi töörühm ja sekretariaat, kuhu kaasati erinevate asjakohaste kutsealade esindajad, Eesti Haigekassa esindaja ja patsientide esindaja. Ravijuhendi käsitusala koosneb 10 PICO-formaadis vormistatud kliinilisest küsimusest. Käsitusala kinnitas 2019. aasta aprillis Ravijuhendite nõukoda. Ravijuhendi koostamisel lähtuti „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu“ (2017) põhimõtetest. Ravijuhendi teemaalgatus, käsitusala, täisversioon, tõendusmaterjali kokkuvõtted, juhendi rakenduskava, koosolekute protokollid ja ravijuhendi koostajate huvide deklaratsioonide kokkuvõte on kättesaadavad veebiaadressil www.ravijuhend.ee.

Kliiniliste küsimuste arutamiseks ja soovitude sõnastamiseks pidas töörühm kuus koosolekut ja ühe Skype'i koosoleku. Iga koosoleku alguses vaadati läbi töörühma ja sekretariaadi liikmete võimalike huvide konfliktide deklaratsioonid ja veenduti otsustajate kallutamatuses. Koosolek oli otsustusvõimeline, kui kohal oli vähemalt 3/4 töörühma liikmetest. Koosolekute otsused olid üksmeelsed.

Soovitude koostamisel arvestati lisaks teadusliku tõendusmaterjali tugevusele ka sekkumise kasu tervisele (sh potentsiaalse kasu ja kahju vahekorda), patsientide eelistusi ja väärtushinnanguid. Samuti võeti arvesse soovitusega kaasneda võivat patsientide ebavõrdsesse olukorda jätmist ning võimalusi ja ressursse soovitatava tegevuse rakendamiseks Eesti kontekstis.

Pärast ravijuhendi kinnitamist uuendatakse seda uue asjakohase informatsiooni lisandumisel või viie aasta pärast.

Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine

Siseriiklike ravijuhendite koostamisel on tõhus ja praktiline kasutada tõendust ja sellel põhinevaid soovitusi juba olemasolevatest ravijuhenditest. Tuleb arvestada, et kuigi kliiniline tõendusmaterjal on alati rahvusvaheline, siis sihtrühma väärtused ja eelistused, kulud ja soovitude rakendamine on alati riigispetsiifiline (88). Ravijuhendi koostajatel on tavaliselt kolm valikut: 1) olemasolevate soovitude ülevõtmine (*adoption*) muutmata kujul 2) olemasolevate soovitude kohandamine (*adaption*) oma oludesse või 3) saadaoleva tõenduse põhjal uue soovitude sõnastamine (*de novo*) (89). Aina rohkem on hakatud usaldusväärsete ravijuhendite koostamiseks kasutama eelnimetatud kolme kombineerimist ühtseks GRADE-metoodikal põhinevaks meetodiks nimega *adolopment* (89).

Käesolevas ravijuhendis kasutati valdavalt *adolopment*-meetodit. Aluseks võeti tõendus kahest WHO koostatud ravijuhendist „Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection“ (2016) ja „Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV“ (2018) ning WHO koostatud kahest süstemaatilise ülevaatest ja VMA-st soovitude uuendamiseks (2019) (tabel 5). WHO HIV-i ravijuhendite meeskond tegi Eesti HIV-i ravijuhendi koostajatele kättesaadavaks WHO ravijuhendite täistekstid, süstemaatiliste ülevaadete ja metaanalüüside otsinguprotokollid ja täistekstid koos GRADE-tabelitega, samuti EtD-formaadis (*Evidence to Decision*) soovitude koostamise argumentid ja langetatud otsuste põhjendused.

WHO ravijuhendite kvaliteeti hinnati tööriistaga AGREE II. Mõlemat ravijuhendit hindas teineteisest sõltumatult kaks sekretariaadi liiget. Ravijuhendite kvaliteedi hinnangutes ei erinenud olulisi lahknevusi, kui võeti arvesse WHO antud ligipääsu olulistele dokumentidele. Töörühm pidas vajalikuks kaasata töösse mõlemad ravijuhendid. Kuna Eestis kasutatakse kliinilises praktikas ka EACS-i (European AIDS Clinical Society) ravijuhendit „European Guidelines for the treatment of HIV-positive adults in Europe“ (2018) hinnati seda samuti tööriistaga AGREE II. EACS-i ravijuhendit ei olnud võimalik töösse kaasata, sest juhendis puuduvad selged viited kasutatud tõendusele ja juhendi koostajad ei ole nõus otsuste taga olevat tõendust kolmandate osapooltega jagama.

Tabel 5. Eesti HIV-i ravijuhendi töösse kaasatud ravijuhendid ja süstemaatilised ülevaated koos võrgustiku metaanalüüsiga

Aasta	Väljaandja	Pealkiri
2016	WHO	Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection
2018	WHO	Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV
2019	WHO	Systematic literature review and network meta-analysis to assess first-line ART treatments to inform the WHO consolidated ARV guidelines
2019	WHO	Systematic Review to inform the World Health Organization Consolidated Antiretroviral Therapy Guidelines: Which ART regimen to switch to when failing first-line treatment

Kui WHO ravijuhendi soovitus põhines tõendusmaterjalil, mille süstemaatiline otsing oli tehtud rohkem kui aasta tagasi, korraldas WHO koostatud otsingut andmebaasis Pubmed. Täiendava tõendusmaterjali kokkuvõtte koostamiseks otsiti süstemaatilisi ülevaateid, metaanalüüse ning üksikuuringuid, eelistades juhuslikustatud võrdlusrühmaga uuringuid. Täiendavate otsingutega leitud ja ravijuhendi koostamisel kasutatud teadusartiklid on juhendi tekstis viidatud. Iga kliinilise küsimuse täiendavate otsingute kohta koostas sekretariaat tõendusmaterjali kokkuvõtte, kasutades veebipõhist tööriista GRADE. Töörühm koostas ja kinnitas lõplikud soovitused koos suuna ja tugevusega. Ravijuhendite soovitude aluseks oleva tõendusmaterjali kokkuvõtted koos otsingustrateegiatega on kättesaadavad veebiaadressil www.ravijuhend.ee.

Kirjandus

1. Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2015/16. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2015.
2. Soodla P, Simmons R, Huik K, Pauskar M, Jõgeda E-L, Rajasaar H, et al. HIV incidence in the Estonian population in 2013 determined using the HIV-1 limiting antigen avidity assay. *HIV Med* 2018; 19: 33–41.
3. Rützel K, Epštein J, Kaur E. HIV-nakkuse ja kaasuvate infektsioonide epidemioloogiline olukord Eestis, 2010–2018. Tallinn: Tervise Arengu Instituut, Terviseamet; 2019.
4. Terviseamet. 2019. aastal Eestis diagnoositud HIV-positiivsed. Link: <https://www.terviseamet.ee/et/nakkushaigused-menuu/tervishoiutootajale/nakkushaigustesse-haigestumine/hiv-ja-aids> [vaadatud 14.01.2020].
5. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2017 data. ECDC, WHO Europe; 2018.
6. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach 2nd ed. WHO; 2016.
7. Chou R, Evans C, Hoverman A, Sun C, Dana T, Bougatsos C, et al. Pre-Exposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality; 2019.
8. Mutua G, Sanders E, Mugo P, Anzala O, Haberer JE, Bangsberg D, et al. Safety and adherence to intermittent pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV-1 in African men who have sex with men and female sex workers. *PLoS ONE* 2012; 7: e33103.
9. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2237–46.
10. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016; 387: 53–60.
11. Fonner VA, Dalgligh SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS* 2016; 30: 1973–83.
12. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2017 Update: a clinical practice guideline. CDC, DHHS; 2018.

13. Dominguez KL, Smith DK, Vasavi T, Crepaz N; Lang K, Heneine W, et al. Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV – United States, 2016. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services; 2016.
14. World Health Organization. Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach: 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. WHO; 2014.
15. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS* 2014; 28: 1509–19.
16. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med*; 337: 1485–90.
17. Abubakar S, Iliyasu G, Dayyab FM, Inuwa S, Tudun Wada RA, Sadiq NM, et al. Post-exposure prophylaxis following occupational exposure to HIV and hepatitis B: an analysis of a 12-year record in a Nigerian tertiary hospital. *J Infect Prev* 2018; 19: 184–9.
18. Burmen BK, Mogunde J, Olilo P. Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis B Virus Infection Prevention Following Occupational Exposure among Staff at a Regional Referral Hospital in Western Kenya. *Int J Prev Med* 2018; 9: e43.
19. Nwaiwu CA, Egro FM, Smith S, Harper JD, Spiess AM. Seroconversion rate among health care workers exposed to HIV-contaminated body fluids: The University of Pittsburgh 13-year experience. *Am J Infect Control* 2017; 45: 896–900.
20. Sheth SP, Leuva AC, Mannari JG. Post Exposure Prophylaxis for Occupational Exposures to HIV and Hepatitis B: Our Experience of Thirteen Years at a Rural Based Tertiary Care Teaching Hospital of Western India. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: OC39–44.
21. Sin WW, Lin AW, Chan KC, Wong KH. Management of health care workers following occupational exposure to hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus. *Hong Kong Med J* 2016; 22: 472–7.
22. Chauveau M, Billaud E, Bonnet B, Merrien D, Hitoto H, Bouchez S, et al. Tenofovir DF/emtricitabine/rilpivirine as HIV post-exposure prophylaxis: results from a multicentre prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74: 1021–7.
23. Beymer MR, Kofron RM, Tseng C-H, Bolan RK, Flynn RP, Sayles JM, et al. Results from the post-exposure prophylaxis pilot program (P-QUAD) demonstration project in Los Angeles County. *Int J STD AIDS* 2018; 29: 557–62.

24. Inciarte A, Leal L, González E, León A, Lucero C, Mallolas J, et al. Tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine plus ritonavir-boosted lopinavir or cobicistat-boosted elvitegravir as a single-tablet regimen for HIV post-exposure prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2857–61.
25. Chomchey N, Woratanarat T, Hiransuthikul N, Lertmaharit S, Lohsoonthorn V, Teeratakulpisarn N, et al. Factors associated with intention to take non-occupational HIV post-exposure prophylaxis among Thai men who have sex with men. *J Virus Erad* 2017; 3: 128–39.
26. Mayer KH, Jones D, Oldenburg C, Jain S, Gelman M, Zaslowsky S, et al. Optimal HIV Postexposure Prophylaxis Regimen Completion With Single Tablet Daily Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Compared With More Frequent Dosing Regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 75: 535–9.
27. Thomas R, Galanakis C, Vézina S, Longpré D, Boissonnault M, Huchet E, et al. Adherence to Post-Exposure Prophylaxis (PEP) and Incidence of HIV Seroconversion in a Major North American Cohort. *PLoS ONE* 2015; 10: e0142534.
28. Ebert J, Sperhake JP, Degen O, Schröder AS. The use of HIV post-exposure prophylaxis in forensic medicine following incidents of sexual violence in Hamburg, Germany: a retrospective study. *Forensic Sci Med Pathol* 2018; 14: 332–41.
29. Kumar T, Sampsel K, Stiell IG. Two, three, and four-drug regimens for HIV post-exposure prophylaxis in a North American sexual assault victim population. *Am J Emerg Med* 2017; 35: 1798–803.
30. Irvine C, Egan KJ, Shubber Z, Van Rompay KKA, Beanland RL, Ford N. Efficacy of HIV Postexposure Prophylaxis: Systematic Review and Meta-analysis of Nonhuman Primate Studies. *Clin Infect Dis* 2015; 60: S165–169.
31. Shubber Z, Ford N. Adverse events associated with tenofovir compared to zidovudine as part of antiretroviral therapy: a systematic review. WHO; 2014.
32. Beanland R, Irvine C, Ford N. Reported adverse events of tenofovir + emtricitabine as pre-exposure prophylaxis for HIV: a systematic review and meta-analysis. WHO; 2014.
33. Ford N, Irvine C, Shubber Z, et al. Adherence to HIV post-exposure prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. WHO; 2014.
34. Shubber Z, Ford N. Safety and efficacy of antiretroviral drugs for post-exposure prophylaxis. In: Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. WHO; 2018.

35. Malinverni S, Gennotte A-F, Schuster M, De Wit S, Mols P, Libois A. Adherence to HIV post-exposure prophylaxis: A multivariate regression analysis of a 5 years prospective cohort. *J Infect* 2018; 76: 78–85.
36. Lemsalu L, Rüütel K. HIV-diagnoositud inimeste arv ja raviga kaasatus Eestis aastatel 2000–2017. Tervise Arengu Instituut; 2018.
37. Soodla P, Kõivumägi K, Jaaniso K, Lemsalu L, Lutsar K, Juus E, Kiivet R-A. HIV-infektsiooni esmavaliku ravimite kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2018.
38. World Health Organization. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines - systematic literature review report – What ART regimen to use as first-line. Web Supplement B. WHO; 2015.
39. KanTERS S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2016; 3: e510–20.
40. Snedecor SJ, Radford M, Kratochvil D, Grove R, Punekar YS. Comparative efficacy and safety of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naive patients infected with HIV-1: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2019; 19: e484.
41. Squires K, Kityo C, Hodder S, Johnson M, Voronin E, Hagins D, et al. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *Lancet HIV* 2016; 3: e410–20.
42. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med* 2019; 381: 803–15.
43. Tebas P, Kumar P, Hicks C, Granier C, Wynne B, Min S, et al. Greater change in bone turnover markers for efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus dolutegravir + abacavir/lamivudine in antiretroviral therapy-naive adults over 144 weeks. *AIDS* 2015; 29: 2459–64.
44. NAMSAL ANRS 12313 Study Group, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, Eymard-Duvernay S, Leroy S, et al. Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1. *N Engl J Med* 2019; 381: 816–26.
45. Lamiraud K, Moatti J-P, Raffi F, Carrieri M-P, Protopopescu C, Michelet C, et al. Adherence to and effectiveness of highly active antiretroviral treatment for HIV infection: assessing the bidirectional relationship. *Med Care* 2012; 50: 410–8.
46. Llibre JM, Arribas JR, Domingo P, Gatell JM, Lozano F, Santos JR, et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS* 2011; 25: 1683–90.

47. Nachega JB, Parienti J-J, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1297–307.
48. Ramjan R, Calmy A, Vitoria M, Mills EJ, Hill A, Cooke G, et al. Systematic review and meta-analysis: Patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health* 2014; 19: 501–13.
49. Llibre JM, Álvarez H, Yzusqui M. Clinical Impact of Virological Failure and Resistance Analysis Definitions used in Pivotal Clinical Trials of Initial Antiretroviral Treatment: A Systematic Review. *AIDS Rev* 2018; 20: 158–70.
50. Navarro J, Caballero E, Curran A, Burgos J, Ocaña I, Falcó V, et al. Impact of low-level viraemia on virological failure in HIV-1-infected patients with stable antiretroviral treatment. *Antivir Ther* 2016; 21: 345–52.
51. Laprise C, de Pokomandy A, Baril J-G, Dufresne S, Trottier H. Virologic failure following persistent low-level viremia in a cohort of HIV-positive patients: results from 12 years of observation. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1489–96.
52. Boillat-Blanco N, Darling KEA, Schoni-Affolter F, Vuichard D, Rougemont M, Fulchini R, et al. Virological outcome and management of persistent low-level viraemia in HIV-1-infected patients: 11 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2015; 20: 165–75.
53. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), Vandenhende M-A, Ingle S, May M, Chene G, Zangerle R, et al. Impact of low-level viremia on clinical and virological outcomes in treated HIV-1-infected patients. *AIDS* 2015; 29: 373–83.
54. Boyd MA, Amin J, Mallon PWG, Kumarasamy N, Lombaard J, Wood R, et al. Body composition and metabolic outcomes after 96 weeks of treatment with ritonavir-boosted lopinavir plus either nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors or raltegravir in patients with HIV with virological failure of a standard first-line antiretroviral therapy regimen: a substudy of the randomised, open-label, non-inferiority SECOND-LINE study. *Lancet HIV* 2017; 4: e13–20.
55. Cournil A, Diouf B, Eymard-Duvernay S, et al. Metabolic Changes and Second Line ART in Africa (2LADY/ANRS 12169). Conference for Retroviruses and Opportunistic Infections; 2015.
56. Alamo ST, Wagner GJ, Ouma J, Sunday P, Marie L, Colebunders R, et al. Strategies for optimizing clinic efficiency in a community-based antiretroviral treatment programme in Uganda. *AIDS Behav* 2013; 17: 274–83.
57. Mutasa-Apollo T, Ford N, Wiens M, Socias ME, Negussie E, Wu P, et al. Effect of frequency of clinic visits and medication pick-up on antiretroviral treatment outcomes: a systematic literature review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc* 2017; 20: e21647.

58. Eesti Infektsioonhaiguste Selts. Eesti HIV-positiivsete patsientide andmekogu põhikiri. EIS; 2009.
59. Ühendlabori Käsiraamat. Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) uurin-gud. SA Tartu Ülikooli Kliinikum; 2019.
60. Kallavus K. HIV-positiivsete inimeste antiretroviirusravi soostumus ja seda mõjutavad tegurid (magistritöö). Tartu Ülikool; 2017.
61. Mills E, Kanters S, Socias ME, Global Evaluation Services. Systematic literature review report: which interventions enhance adherence to ART for people living with HIV? 2015. Web Supplement B. WHO; 2015.
62. Abdulrahman SA, Rampal L, Ibrahim F, Radhakrishnan AP, Kadir Shahar H, Othman N. Mobile phone reminders and peer counseling improve adherence and treatment outcomes of patients on ART in Malaysia: A randomized clinical trial. *PLoS ONE* 2017; 12: e0177698.
63. Blashill AJ, Safren SA, Wilhelm S, Jampel J, Taylor SW, O’Cleirigh C, et al. Cognitive behavioral therapy for body image and self-care (CBT-BISC) in sexual minority men living with HIV: A randomized controlled trial. *Health Psychol* 2017; 36: 937–46.
64. Bogart LM, Mutchler MG, McDavitt B, Klein DJ, Cunningham WE, Goggin KJ, et al. A Randomized Controlled Trial of Rise, a Community-Based Culturally Congruent Adherence Intervention for Black Americans Living with HIV. *Ann Behav Med* 2017; 51: 868–78.
65. Gross R, Zheng L, La Rosa A, Sun X, Rosenkranz SL, Cardoso SW, et al. Partner-Focused Adherence Intervention for Second-line Antiretroviral Therapy: A Multinational Randomized Trial (ACTG A5234). *Lancet HIV* 2015; 2: e12–9.
66. Haberer JE, Musiimenta A, Atukunda EC, Musinguzi N, Wyatt MA, Ware NC, et al. Short message service (SMS) reminders and real-time adherence monitoring improve antiretroviral therapy adherence in rural Uganda. *AIDS* 2016; 30: 1295–300.
67. Ingersoll KS, Dillingham RA, Hetteema JE, Conaway M, Freeman J, Reynolds G, et al. Pilot RCT of bidirectional text messaging for ART adherence among nonurban substance users with HIV. *Health Psychol* 2015; 34: S1305–15.
68. Kalichman SC, Kalichman MO, Cherry C, Eaton LA, Cruess D, Schinazi RF. Randomized Factorial Trial of Phone-Delivered Support Counseling and Daily Text Message Reminders for HIV Treatment Adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 73: 47–54.
69. Kurth AE, Chhun N, Cleland CM, Crespo-Fierro M, Parés-Avila JA, Lizcano JA, et al. Linguistic and Cultural Adaptation of a Computer-Based Counseling Program (CARE+ Spanish) to Support HIV Treatment Adherence and Risk Reduction for People Living With HIV/AIDS: A Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res* 2016; 18: e195.

70. Linnemayr S, Stecher C, Mukasa B. Behavioral economic incentives to improve adherence to antiretroviral medication. *AIDS* 2017; 31: 719–26.
71. Orrell C, Cohen K, Mauff K, Bangsberg DR, Maartens G, Wood R. A Randomized Controlled Trial of Real-Time Electronic Adherence Monitoring With Text Message Dosing Reminders in People Starting First-Line Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 70: 495–502.
72. Sabin LL, Bachman DeSilva M, Gill CJ, Zhong L, Vian T, Xie W, et al. Improving Adherence to Antiretroviral Therapy With Triggered Real-time Text Message Reminders: The China Adherence Through Technology Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 69: 551–9.
73. Shet A, De Costa A, Kumarasamy N, Rodrigues R, Rewari BB, Ashorn P, et al. Effect of mobile telephone reminders on treatment outcome in HIV: evidence from a randomised controlled trial in India. *BMJ* 2014; 349: g5978.
74. Uusküla A, Laisaar K-T, Raag M, Lemsalu L, Lõhmus L, Rütel K, et al. Effects of Counselling on Adherence to Antiretroviral Treatment Among People with HIV in Estonia: A Randomized Controlled Trial. *AIDS Behav* 2018; 22: 224–33.
75. Van Loggelenberg F, Grant AD, Naidoo K, Murrman M, Gengiah S, Gengiah TN, et al. Individualised motivational counselling to enhance adherence to antiretroviral therapy is not superior to didactic counselling in South African patients: findings of the CAPRISA 058 randomised controlled trial. *AIDS Behav* 2015; 19: 145–56.
76. Penn A, Azman H, Horvath A, Taylor K, Hickey M, Rajan J et al. Interventions for improving retention in antiretroviral therapy (ART) programs for people with HIV infection in resource-limited settings: a systematic review. *WHO*; 2015.
77. Pearson CR, Micek MA, Simoni JM, Hoff PD, Matediana E, Martin DP, et al. Randomized control trial of peer-delivered, modified directly observed therapy for HAART in Mozambique. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46: 238–44.
78. Grimwood A, Fatti G, Mothibi E, Malahlela M, Shea J, Eley B. Community adherence support improves programme retention in children on antiretroviral treatment: a multicentre cohort study in South Africa. *J Int AIDS Soc* 2012; 15: 17381.
79. Fatti G, Meintjes G, Shea J, Eley B, Grimwood A. Improved survival and antiretroviral treatment outcomes in adults receiving community-based adherence support: 5-year results from a multicentre cohort study in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61: e50–58.
80. Muñoz M, Finnegan K, Zeladita J, Caldas A, Sanchez E, Callacna M, et al. Community-based DOT-HAART accompaniment in an urban resource-poor setting. *AIDS Behav* 2010; 14: 721–30.

81. Muñoz M, Bayona J, Sanchez E, Arevalo J, Sebastian JL, Arteaga F, et al. Matching social support to individual needs: a community-based intervention to improve HIV treatment adherence in a resource-poor setting. *AIDS Behav* 2011; 15: 1454–64.
82. Franke MF, Kaigamba F, Soggi AR, Hakizamungu M, Patel A, Bagiruwigize E, et al. Improved retention associated with community-based accompaniment for antiretroviral therapy delivery in rural Rwanda. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1319–26.
83. McNairy ML, Lamb MR, Gachuhi AB, Nuwagaba-Biribonwoha H, Burke S, Mazibuko S, et al. Effectiveness of a combination strategy for linkage and retention in adult HIV care in Swaziland: The Link4Health cluster randomized trial. *PLoS Med* 2017; 14: e1002420.
84. Rosen S, Maskew M, Fox MP, Nyoni C, Mongwenyana C, Maletle G, et al. Initiating Antiretroviral Therapy for HIV at a Patient’s First Clinic Visit: The RapIT Randomized Controlled Trial. *PLoS Med* 2016; 13: e1002015.
85. Solomon SS, Srikrishnan AK, Vasudevan CK, Anand S, Kumar MS, Balakrishnan P, et al. Voucher incentives improve linkage to and retention in care among HIV-infected drug users in Chennai, India. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 589–95.
86. McLaughlin MM, Franke MF, Muñoz M, Nelson AK, Saldaña O, Cruz JS, et al. Community-Based Accompaniment with Supervised Antiretrovirals for HIV-Positive Adults in Peru: A Cluster-Randomized Trial. *AIDS Behav* 2018; 22: 287–96.
87. Joseph Davey D, Nhavoto JA, Augusto O, Ponce W, Traca D, Nguimfack A, et al. SMSaúde: Evaluating Mobile Phone Text Reminders to Improve Retention in HIV Care for Patients on Antiretroviral Therapy in Mozambique. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 73: e23-30.
88. Püsisekretariaat. Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamat. Tartu Ülikool; 2017.
89. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol* 2017; 81: 101–10.

LISA 1

Tabel 6. PrEP-iga alustamine ja ravi jälgimine¹⁶

	Meestega seksivad mehed	Heteroseksuaalsed mehed ja naised	Narkootikumide süstivad inimesed
Oluline HIV-i nakatumise risk	<ul style="list-style-type: none"> • HIV-positiivne seksuaalpartner • Hiljutine bakteriaalne STLI • Suur seksuaalpartnerite arv • Ebajärjekindel või puuduv kondoomi kasutamine • Prostitutsioon 	<ul style="list-style-type: none"> • HIV-positiivne seksuaalpartner • Hiljutine bakteriaalne STLI • Suur seksuaalpartnerite arv • Ebajärjekindel või puuduv kondoomi kasutamine • Prostitutsioon • Elukohas või suhtlusringkonnas on kõrge HIV-i levimus 	<ul style="list-style-type: none"> • Narkootikumide „süstimissõber“ on HIV-positiivne • Süstimisvahendite jagamine
Kliiniliselt sobivad	<ul style="list-style-type: none"> • Enne profülaktika alustamist tehtav HIV 1,2 Ag + Ab test on negatiivne • Puuduvad ägeda HIV-infektsiooni sümptomid • Normaalne neerufunktsioon (Crea, eGFR) • Ei võta teisi ravimeid, mis on vastunäidustatud või omavad koostoimeid • Dokumenteeritud B-hepatiidi viirusinfektsiooni staatus (HBsAg, HBsAb, HBcAb) ja vaktsineerimise staatus 		
Ravimid ja väljastamine	<ul style="list-style-type: none"> • Profülaktikaskeemi kuulub TDF / FTC 300 mg / 200 mg üks kord päevas. Tuleb alustada seitse päeva enne esimest kokkupuudet ja võib lõpetada seitse päeva pärast viimast kokkupuudet. • Korruga väljastada kuni 90 päeva ravimid 		

Teised teenused	Regulaarsed kordusvisiidid vähemalt iga 3 kuu tagant: <ul style="list-style-type: none"> • teosta HIV 1,2 Ag + Ab test • hinda STLI sümptomite esinemist, iga 3–6 kuu tagant testida bakteriaalsete STLI-de suhtes • vii läbi nõustamine ravisoostumuse parandamiseks • hinda kõrvaltoimete esinemist • toeta käitumusliku riski vähenemist Kolm kuud pärast ravi alustamist ja seejärel iga kuue kuu tagant tuleb hinnata neerufunktsiooni (Crea, eGFR).leb hinnata neerufunktsiooni (Crea, eGFR).		
	<ul style="list-style-type: none"> • Testi STLI suhtes 	<ul style="list-style-type: none"> • Hinda soovi rasestuda • Teosta iga kolme kuu tagant verest hCG 	<ul style="list-style-type: none"> • Ligipääs süstla/nõela-vahetus-programmile ja narkootikumidest loobumise tugiteenustele

STLI – sugulisel teel leviv infektsioon

16 Tabel kohandatud: Centers for Disease Control and Prevention & US Department of Health and Human Services. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States – 2017 Update: a clinical practice guideline. CDC & DHHS; 2018.

LISA 2

Tabel 7. PEP-iga alustamine ja ravi jälgimine¹⁷

Test	Potent- siaalselt nakkust edasi kandnud isik	Isik, kellel esineb HIV-i nakatumise risk			
	Kokku- puute- järgselt	Kokku- puute- järgselt	4–6 nädalat pärast kokku- puudet	3 kuud pärast kokku- puudet	6 kuud pärast kokku- puudet
Kõikide kokkupuudetüüpide korral					
S-HIV1,2 Ag + Ab ^a	✓	✓	✓	✓	✓ ^b
B-hepatiidi viiruse pinnaantigeen (HBsAg); B-hepatiidi viiruse pinnaantigeeni vastaste antikehade hulk (HBsAb); B-hepatiidi viiruse tuuma antigeeni vastased antikehad (HBcAb)	✓	✓	–	–	✓ ^c
C-hepatiidi viiruse vastased antikehad (HCV Ab)	✓	✓	–	–	✓ ^d
Seksuaalse kokkupuute järgselt					
<i>Treponema pallidum</i> vastased antikehad (<i>T.</i> <i>pallidum</i> Ab) ^e	✓	✓	✓	–	✓
<i>N. gonorrhoeae</i> DNA ^f	✓	✓	✓ ^g	–	–
<i>C. trachomatis</i> DNA ^f	✓	✓	✓ ^g	–	–
hCG verest	–	✓ ^h	✓ ^h	–	–

¹⁷ Tabel kohandatud: Centers for Disease Control and Prevention & US Department of Health and Human Services. Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV – United States, 2016. CDC & DHHS; 2016.

Isikutel, kes alustasid PEP-iga					
Kreatiini seerumis/plasmas, hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR)		✓	✓	–	–
Alaniini aminotransferaas (ALAT), Aspartaadi aminotransferaas (ASAT)		✓	✓	–	–
Kõigil isikutel, kellel diagnoositi ükskõik millisel vastuvõtul HIV					
HIV-i viiruskoopiate arv (HIV RNA)	✓		✓		
HIV-i resistentsuse määramine	✓		✓ ⁱ		

- ^a positiivne tulemus vajab alati kinnitavat uuringut
- ^b ainult kui esmase ekspositsiooni käigus nakatuti C-hepatiiti
- ^c kui eksponeeritud inimene oli kokkupuutejärgselt vastuvõtlik B-hepatiidile
- ^d kui eksponeeritud inimene oli kokkupuutejärgselt vastuvõtlik C-hepatiidile
- ^e kui süüfilis diagnoositi ja alustati ravi, peaks kuus kuud pärast ravi uuesti testima
- ^f kui gonorröa või klamüdioos diagnoositi, peaks kolm kuud pärast ravi uuesti testima
- ^g kui pärast kokkupuudet ei alustatud ennetavat ravi või järelkontrollis esinevad kaebused
- ^h reproduktiivses eas naine, ei kasutatud efektiivset rasestumisvastast vahendit ja oli vaginaalne kokkupuude
- ⁱ ravi ebaõnnestumise korral

LISA 3

Tabel 8. ARV-ravis kasutatavad preparaadid ravimiklassi kaupa ja nende annustamine¹⁸

Toimeaine	Annus
Nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI)	
Abakaviir (ABC)	300 mg kaks korda päevas või 600 mg üks kord päevas
Emtritsitabiin (FTC)	200 mg üks kord päevas
Lamivudiin (3TC)	150 mg kaks korda päevas või 300 mg üks kord päevas
Sidovudiin (AZT)	250–300 mg kaks korda päevas
Nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NtRTI)	
Tenofoviirdisoproksiil (TDF)	300 mg üks kord päevas
Tenofoviir alafenamiid (TAF)	10 mg või 25 mg üks kord päevas olenevalt ravimikombinatsioonist
Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI)	
Efavirens (EFV)	400–600 mg üks kord päevas
Rilpiviriin (RPV)	25 mg üks kord päevas
Doraviriin (DOR)	100 mg üks kord päevas
Integraasi inhibiitorid (INSTI)	
Dolutegraviir (DTG)	50 mg üks kord päevas
Raltegraviir (RAL)	400 mg kaks korda päevas või 1200mg üks kord päevas
	<p><u>Kaalutlused indiviididel, kes saavad samaaegset tuberkuloosiravi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ravi korral rifampitsiiniga tuleb võtta DTG-d 50 mg kaks korda päevas ja RAL-i 800 mg kaks korda päevas ning ravi tähelepanelikult jälgida • Ravi korral rifabutiiniga ei ole annuse kohandamine vajalik
Biktegraviir (BIC)	50 mg üks kord päevas
Proteasi inhibiitorid (PI)	
Darunaviir + ritonaviir (DRV/r)	800 mg + 100 mg üks kord päevas või 600 mg + 100 mg kaks korda päevas
Darunaviir + kobitsistaat (DRV/c)	800 mg + 150 mg üks kord päevas

¹⁸ World Health Organization. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. WHO; 2018.

LISA 4

Tabel 9. ARV-ravis kasutatavate ravimite võimalikud kõrvaltoimed ja nende käsitus¹⁹

ARV-ravim	Peamised võimalikud kõrvaltoimed	Riskitegurid	Soovitatav käsitus
Abakaviir (ABC)	Ülitundlikkusreaktsioon	HLA-B*5701 geeni olemasolu	<ul style="list-style-type: none"> Mitte kasutada ABC HLA-B*5701 geeni olemasolul Asendada AZT või TDF-iga
Sidovudiin (AZT)	<p>Aneemia, neutropeenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Laktatsidoos või raske hepatomegalia steatoosiga Lipoatroofia, lipodistroofia, müopaatia 	<ul style="list-style-type: none"> Ravi alustades aneemia või neutropeenia CD4 rakkude arv ≤ 200 rakku / mm³ BMI > 25 kg / m² või kehakaal > 75kg Pikaajaline ekspositsioon NRTI-dele 	<ul style="list-style-type: none"> Asendada TDF-i või ABC-ga Kaaluda madala annusega sivovudiini kasutamist <p>Asendada TDF-i või ABC-ga</p>
Biktegraviir (BIC)	Seerumi bilirubiini ja kreatiniini väärtuse suurenemine (tegelik eGFR ei ole mõjutatud)	Esinevad väga harva	
Dolutegraviir (DTG)*	<ul style="list-style-type: none"> Hepatotoksilisus Ülitundlikkusreaktsioon <p>Unetus</p>	<ul style="list-style-type: none"> Kaasuv B-hepatiit või C-hepatiit Kaasuv maksahaigus <p>Vanus rohkem kui 60 eluaastat</p> <ul style="list-style-type: none"> Naisugu 	<p>Asendada mõnda teise raviklassi kuuluva ravimiga (EFV-ga või võimendatud PI-ga)</p> <p>Kaaluda hommikust doseerimist või asendada EFV, võimendatud PI või RAL-iga</p>
Doraviirin (DOR)	<p>Hepatotoksilisus</p> <p>Naha ülitundlikkusreaktsioon</p>	<ul style="list-style-type: none"> Kaasuv B-hepatiit või C-hepatiit Kaasuv maksahaigus 	<p>Kliiniliselt mitteoluline</p> <p>Ravi katkestamisel pöörduv</p>

19 World Health Organization. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. WHO; 2018.

Darunaviir + ritonaviir (DRV/r)	Hepatotoksilisus Rasked naha- või tundlikkusreaktsioonid	<ul style="list-style-type: none"> • Kaasuv maksahaigus • Kaasuv B-hepatiit või C-hepatiit • Samaaegne hepatotoksiliste ravimite kasutamine Tundlikkus sulfoonamiidile	<ul style="list-style-type: none"> • Kui seda kasutatakse kolmanda rea valikuna, on valikuvariantid limiteeritud • Ülitundlikkusreaktsioonide korral asendada mõnda teise raviklassi kuuluva ravimiga
Efavirens (EFV)	Püsiv kesknärvisüsteemi toksilisus (pearinglus, unetus, härrunud unenäod) või psüühikahäire sümptomid (ärevus, depressioon, segadus seisund) Krambid	<ul style="list-style-type: none"> • Varem esinenud või kaasuv depressioon või muu psüühikahäire • Ravimi päevane annustamine Varem esinenud krambihoog <ul style="list-style-type: none"> • Kaasuv maksahaigus • Kaasuv B-hepatiit või C-hepatiit • Samaaegne hepatotoksiliste ravimite kasutamine Riskitegurid ei ole teada	<ul style="list-style-type: none"> • Kesk-närvisüsteemi sümptomite puhul proovida õhtust annustamist. Kaalu vähendada EFV annust 400 mg-le • Kui EFV annuse vähendamine ei vähenda sümptomeid, tuleb kaaluda DTG-le üleminekut Raske hepatotoksilisuse või ülitundlikkusreaktsiooni korral asendada mõnda teise raviklassi kuuluva ravimiga (INSTI või võimendatud PI-d)
Raltegraviir (RAL)	Rabdomüolüüs, müopaatia ja müalgia <ul style="list-style-type: none"> • Hepatiit ja maksapuudulikkus • Rasked naha- ja tundlikkusreaktsioonid 	Samaaegne teiste müopaatia ja rabdomüolüüsi riski tõstvate ravimite kasutamine (sh statiinid) Riskitegurid ei ole teada	Asendada mõnda teise raviklassi kuuluva ravimiga (INSTI-ga või võimendatud PI-ga) <ul style="list-style-type: none"> • Katkesta ARV ravi • Sümptomite möödudes asendada teise raviklassi kuuluva ravimiga (etraviirin, võimendatud PI-d)

	Maksatsükliisus	Kaasuv maksahaigus	Asendada mõne teise klassi ravimiga
Rilpiviin (RPV)	Depressiooni kerged sümptomid III faasi uuringutes		Hinnata depressiooni esinemist ja süvenemist, vajadusel asendada teiste preparaatidega
	Kardiotsükliisus, QT-aja pikenedamine	Kaasuv südamehaigus või ravimid, mis pikendavad QT-ägega	Vältida ravimite koostoimete, vajadusel asendada teiste preparaatidega
Tenofoviir, alafenamiid (TAF)	Neerukahjustus	Kaasuv neeruhaigus	Kliiniline olulisus ei ole teada
Tenofoviirdisoproksil (TDF)	Krooniline neeruhaigus	<ul style="list-style-type: none"> • Kaasuv neeruhaigus • Vanus rohkem kui 50 eluaastat • KMI < 18,5 kg/m² või kehakaal < 50 kg, eriti naiste puhul • Ravimata diabeet või hüpertensioon 	Mitte alustada ravi TDF-iga kui eGFR on < 50 ml / min, kui on diabeet, ravimata hüpertensioon või esineb neerupuudulikkus
	Luutiheduse vähenemine	<ul style="list-style-type: none"> • Samaaegne nefrotoksiliste ravimite või võimendatud PI-de kasutamine • Anamneesis osteomalaatsia või patoloogiline luumurd • Osteoporoosi riskitegurid • D-vitamiini puudus 	
	Laktatsidoos või raske hepatomegalia steatoosiga	<ul style="list-style-type: none"> • Pikaajaline eksponeeritus nukleosiidi analoogidele • Rasvumine • Maksahaigus 	

*DTG – kahtlus neuuraaltoru defektide kõrgemale riskile lastel, kes olid eksponeeritud raseduse I trimestril.

LISA 5

Tabel 10. ARV-ravi saava HIV-positiivse patsiendi jälgimine²⁰

Teostamise sagedus		Edasine jälgimine
	4–8 nädalat pärast ARV-ravi alustamist või muutmist	
Infektsioon- haiguste arstile pöör- dumisel*		
CD4 rakkude arv	✓	<p>3–6 kuu tagant: Esimese kahe aasta jooksul pärast ARV-ravi alustamist. Kui ARV-ravi olles areneb viiremia või kui CD4 rakkude arv on < 300 rakku / mm³ Pärast kahte aastat ARV-ravi olemist ja pideva viiruse supressiooni korral</p> <p>12 kuu tagant: CD4 rakkude arv 300–500 rakku / mm³</p> <p>Valikuline: CD4 rakkude arv > 500 rakku / mm³</p> <p>Muud olukorrad: Ravi ebaõnnestumisel Kliinilisel näidustusel</p>
HIV-i viirus- koormus	✓	<p>6–12 kuu tagant: Juhul kui on saavutatud viiruse supressioon</p> <p>Muud olukorrad: Kliinilisel näidustusel</p>
Resistentsuse testimine		<p>Muud olukorrad: Ravi ebaõnnestumisel</p>
HLA-B*57:01 määramine	✓ Kui kaalutakse ravi ABC-ga	
B-hepatiidi seroloogia (HBsAg, HBsAb, HBcAb seerumist)	✓	<p>12 kuu tagant: Võib korrata, kui patsiendil puudub immuunsus ja ei esine kroonilist HBV-d. Kui HBsAg, HBsAb ja HBcA on negatiivsed, on soovitatav arutada patsiendiga B-hepatiidi vastast vaktsineerimist.</p> <p>Muud olukorrad: Enne C-viirushepatiidi ravi alustamist viirusvastaste ravimitega</p>

C-hepatiidi skriining (HCV antikehad või vajadusel HCV RNA)	✓	<p>12 kuu tagant: Korda HCV-skriiningut riskirühma patsientidel (narkootikumide süstivad inimesed, isikud, kes on olnud vangs, HIV-positiivsetel meestel, kes seksivad meestega, inimestel, kellel on olnud nahka läbiv või parenteraalne kokkupuude verega).</p> <p>Muud olukorrad: Kliinilisel näidustusel</p>
Põhilised kliinilise keemia analüüsid	✓	<p>3–6 kuu tagant: Na, K, HCO₃, Urea, Crea ja eGFR Fosforit hinnata patsientidel, kellel on krooniline neeruhaigus ja kelle raviskeem sisaldab tenofovir alafenamiidi (TAF) või tenofoviirisoproksiili (TDF)</p> <p>Muud olukorrad: Kroonilise neeruhaigusega patsientidel võib olla vajadus sagedasemaks hindamiseks (vt ravijuhendit „Kroonilise neeruhaiguse ennetus ja käsitlemine“) kliinilisel näidustusel</p>
Maaksa-näitajad	✓	<p>3–6 kuu tagant: ALAT, ASAT, bilirubiin</p> <p>Muud olukorrad: Kliinilisel näidustusel</p>
Hemato- loogilised analüüsid	✓	<p>6 kuu tagant: Hemogramm viicosalise leukogrammiga</p>
Lipiidiprofiil	✓	<p>6 kuu tagant: Kui eelmisel mõtmisel ei jäänud normi piiresse</p> <p>12 kuu tagant: Kui eelmisel mõtmisel jät normi piiresse</p> <p>Muud olukorrad: Kliinilisel näidustusel</p>
Paastu- glükoos või HbA1c	✓	<p>3–6 kuu tagant: Kui eelmisel mõtmisel ei jäänud normi piiresse</p> <p>12 kuu tagant: Kui eelmisel mõtmisel jät normi piiresse</p> <p>Muud olukorrad: Kliinilisel näidustusel</p>
Uriinianalüüs	✓	<p>6 kuu tagant: Kui raviskeem sisaldab tenofovir-alafenamiidi (TAF) või tenofoviirisoproksiili (TDF)</p> <p>12 kuu tagant: Teiste raviskeemide puhul</p> <p>Muud olukorrad: Kliinilisel näidustusel</p>
hCG verest viljakas eas naistel (soovituslik)	✓	<p>Kliinilisel näidustusel</p>

^a kui ARV-ravi alustamine viibib, võib olla vajadus korrata ravi alustamise

20 Tabel kohandatud: Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. DHHS; 2019.

