

UNAIDSi kriteeriumid HIV-infektsiooni monitoorimiseks: olukord Eestis 2017. aastal E-HiVi põhjal

Irja Lutsar¹, Radko Avi¹, Pilleriin Soodla^{1,2}, Kristi Huik¹, Karolin Toompere^{1,5}, Margus Jääger³, Kersti Kink⁴, Kaisa Kirs⁴, Heli Rajasaar¹, Svetlana Semjonova⁶, Kai Zilmer⁴

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) epideemia ülemaailmseks likvideerimiseks on Ühinenud Rahvaste Organisatsioon (ÜRO) seadnud 2020. aastaks 90 : 90 : 90 eesmärgi, mis tähendab, et kõigist HIVga nakatunutest oleksid teada 90%, neist 90% saaksid retroviirusvastast (ARV) ravi ning viimastest 90%-l oleks HiVi koormus veres (VK) alla määratavuse piiri.

Eesmärk. Kirjeldada Eesti olukorda 90 : 90 : 90 eesmärgi saavutamisel 2017. aastal kahe viimase kriteeriumi osas ning teha kindlaks viiruse supressiooni mõjutavad tegurid.

Meetodid. Eesti HIV-positiivsete andmekogus E-HiVi analüüsi 2017. aasta 1. oktoobri seisuga ARV-ravi saavaid elus olevad isikud. Viiruse supressioon on esitatud minimaalse (kõik ARV-ravi saajad) ja maksimaalse (ARV-ravi saanud üle 6 kuu ja VK olemasolu 18 kuu jooksul) ravitoimega haigete rühmana. Isikud, kelle kohta andmed puudusid, liigitati esimeses rühmas ebaõnnestunud ravi saajate hulka ja teises eemaldati analüüsist. Ravi õnnestumiseks peeti viiruskoormust alla 1000 viiruskoopia 1 ml-s vereplasmas.

Tulemused. E-HiVi sisestatud 4870 isikust oli elus 4300 (suremus 11,7%), ARV-ravi sai 3985 (92,7%; teine 90% kriteerium) ja 2937 (68,3%) kuulus maksimaalse ravitoimega haigete rühma. Viiruse täieliku supressiooni (viiruskoormus alla 100 viiruskoopia/ml) saavutas 2218 (56% minimaalse ja 76% maksimaalse ravitoime rühmast) ning osalise (viiruskoormus 100–1000 viiruskoopiat/ml) 274 isikut. Seega õnnestus ravi (viiruskoormus vähem kui 1000 viiruskoopiat/ml) 63%-l minimaalse ning 85%-l maksimaalse toime ravirühmast. Viiruse supressiooni mittesaavutanud olid sagedamini ravil Ida-Virumaal, C-hepatiidi viirusega patsiendid, alustanud ARV-ravi enne 2014. aastat, neil oli väiksem CD4⁺ rakkude arv ja suurem viiruskoormus veres ARV-ravi alustamisel.

Järeldused. Eestis oli 2017. aastaks ÜRO 90 : 90 : 90 teine kriteerium täielikult saavutatud ning kolmanda kriteeriumi saavutamisele ollakse pidevalt ravi saavate isikute hulgas lähedal. Edasised tegevused peavad olema suunatud HIV-positiivsete isikute varajasele avastamisele, nende meditsiinilise järelevalve püsimisele ja ühtlase meditsiiniabi tagamisele kogu Eestis.

Aastal 2014 püstitas Ühinenud Rahvaste Organisatsioon (ÜRO) ja ÜRO HiVi-AIDSi programm (UNAIDS) ambitsioonika eesmärgi likvideerida ülemaailmne HIV-nakkuse epideemia, nimetades selle 90 : 90 : 90 eesmärgiks (1). Lahtiseletatult tähendab see, et 2020. aastaks peaks olema

teada 90% kõigist HiVi nakatunutest, neist omakorda 90% saaksid retroviirusvastast (ARV) ravi ning viimastest 90%-l oleks HIV-infektsioon kontrolli all ehk viiruskoormus veres (VK) oleks alla määratavuse piiri. ÜRO eesmärk 2030. aastaks on 95 : 95 : 95, mis tähendab, et ülalnimetatud näitajad

Eesti Arst 2018; 97(10):527–534

Saabunud toimetusse: 12.09.2018
Avaldamiseks vastu võetud: 19.11.2018
Avaldatud internetis: 28.11.2018

¹ Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituut,
² TÜ Kliinikumi sisekliinik,
³ AS Queretec,
⁴ Lääne-Tallinna Keskaigla nakkuskeskus,
⁵ Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervise instituut,
⁶ Ida-Viru Keskaigla sisekliinik

Kirjavahetajaautor:
Irja Lutsar
irja.lutsar@ut.ee

Võtmesõnad:
HIV, ARV-ravi, viiruskoormus

oleks saavutatud 95%-l isikutest. Seega on viimastel aastatel paljud maailma riigid, sealhulgas ka Eesti, hakanud üle vaatama oma HIV-infektsiooni ennetamise ja ravi strateegiaid ning püüdnud hinnata nende tulemuslikkust.

Varem on ÜRO 90 : 90 : 90 kriteeriumi saavutamist Eestis uurinud Laisaar jt 2013. aasta läbilõikeuuringus (2). Sellest selgus, et Eestis oli registreeritud 8605 HIV-positiivset isikut, kellest meditsiinisüsteemi oli jõudnud 4373. ARV-ravi edukuse kohta koguti andmeid Eesti HIV-positiivsete isikute andmekogust E-HIV (www.hiv.ut.ee/e-hiv), kus 1021-l registreeritud ravisaavast isikust oli VK alla 200 viiruskoopia/ml 712-l (70%).

ÜRO püstitas küll eesmärgi likvideerida HIV-infektsioon, aga samas ei määranud ühtset meetodikat selle saavutamise hindamiseks. Mitmes juhendmaterjalis on püütud meetodikaid ühtlustada, kuid siiski esineb erinevat tõlgendamist (3, 4). Näiteks kasutatakse ravi kestuse hindamisel mitmesuguseid ARV-ravi katkestamise ja viiruse supressiooni hindamise kriteeriume, seetõttu tuleb ka riikidevahelisse võrdlusesse suhtuda teatud ettevaatusega.

Viimastel aastatel on ilmunud mitmeid publikatsioone, mis viitavad, et kriteerium 90 : 90 : 90 on juba saavutatud. Uuringute detailsemal analüüsil aga selgub, et ainuüksi VK alampiirid kõiguvad alla 200 viiruskoopia/ml kuni alla 1000 viiruskoopia/ml (5). Hiljuti avaldatud 53 riigi andmeid hõlmavas süstemaatilises ülevaates leiti, et 14 riigis oli viimane 90% ehk viiruse supressioon saavutatud. Samas on oluline märkida, et VK alumiseks piiriks oli 500 viiruskoopiat/ml ning andmed olid enamasti esitatud mitte kõigi HIV-positiivsete, vaid pelgalt nende isikute kohta, kes käisid regulaarselt arsti juures (6).

Kõige raskemini hinnatavaks on osutunud HIV-positiivsete isikute koguarv, mis enamasti põhineb oletuslikul arvutusel ja ekspertide arvamusel. See kehtib ka Eesti kohta. Laisaare jt andmetel oli 2013. aastaks HIV-positiivsete hinnanguline koguarv vahemikus 6242 kuni 8164, neist oli elus 5077–7424 isikut (2), Terviseametis aga oli 2017. aasta 31. detsembri seisuga registreeritud 9711 HIV-positiivset isikut (www.terviseamet.ee). Eesti HIV-ekspertide arvates ei pruugi see arv tõele vastata, kuna aastani 2009 testiti isikuid

osaliselt anonüümselt ja kõik positiivsed testid registreeriti eraldiseisvate isikutena. On hästi teada, et HIV-positiivsed isikud testisid end korduvalt ning sellega kaasnes ka korduv registreerimine. Hinnanguliselt on Eesti HIV-positiivsete koguarv seega 1/3 võrra üle hinnatud (vt joonis 1). Viimast kinnitab ka äsjane Eesti Haigekassa andmebaasidel põhinev uuring (7). Samas on aga oluline lisada, et kõiki HIV-positiivsed isikuid pole võimalik kiiresti tuvastada, kuna varase infektsiooni korral kliinilised sümptomid kas puuduvad või on ebaspetsiifilised (8).

Eestis kehtiv HIV-strateegia on koostatud aastateks 2017–2025. Strateegia tõhususe hindamiseks on oluline saada ülevaade praegusest olukorrast; võrrelda Eesti olukorda teiste riikidega; hinnata, kuidas kasutusel olev ARV-ravi töötab; ning tuua välja süsteemi kitsaskohad. Viimaste likvideerimisele ongi edasine HIV-strateegia suunatud.

Artiklis on antud lühiülevaade E-HIVst ning püütud hinnata ÜRO teise ja kolmanda eesmärgi saavutamist.

MEETODID

E-HIVi meetodikat ja andmete struktuuri on 2015. aastal kirjeldanud Soodla jt (9). Lühidalt, E-HIV on andmekogu, mis kuulub Eesti Infektsioonhaiguste Seltsile ja andmeid sisestavad HIV-positiivsete isikute raviga tegelevad arstid ja õed. E-HIVi lisatakse kõik üle 18aastased HIV-positiivsed isikud, kes on allkirjastanud nõusoleku E-HIVis osaleda. Alates 2009. aastast on andmeid sisestatud prospektiivselt, enne seda aga retrospektiivselt haiguslugudest või ambulatoorsetelt kaartidelt.

Uuringus käsitleti E-HIVis registreeritud isikud, kes 2017. aasta 1. oktoobri seisuga olid elus (vt joonis 2). Hinnati isikute osakaalu, kes saavad ARV-ravi (ÜRO teine eesmärk), ja isikute osakaalu, kellel on saavutatud viiruse supressioon (ÜRO kolmas eesmärk). ÜRO esimest kriteeriumit (HIV-positiivsete isikute hulk, kes on meditsiinisüsteemis jälgimisel) E-HIV hinnata ei võimalda, kuna erinevatel põhjustel pole kõik Eesti HIV-positiivsed isikud E-HIVis kirjas ja teiseks pole Eesti HIV-positiivsete isikute koguarvu määratud ega selle arvutamise meetodikat täpselt kokku lepitud.

Viiruse supressiooni hinnati vaid ARV-ravi saanud isikutel VK väärtuste alusel ja

tulemused on esitatud minimaalse (halvim võimalik tulemus) ja maksimaalse (parim võimalik tulemus) toimena. Minimaalse toimega haigete rühm koosnes isikutest, kes olid saanud vähemalt ühe doosi ARV-ravi. Maksimaalse toime hindamiseks pidi ARV-ravi olema kestnud vähemalt 6 kuud ning lisaks pidi viimase 18 kuu jooksul pärast ravi alustamist olema registreeritud vähemalt üks VK väärtus. Kui registreeritud oli rohkem kui üks väärtus, siis võeti arvesse neist viimane. Isikud, kelle kohta VK või ravi andmed ülalnimetatud ajavahemikul puudusid, liigitati meditsiinisüsteemist kadunudeks ja jäeti maksimaalse toime analüüsist välja. Samuti toimiti nendega, kes olid ravi saanud vähem kui 6 kuud. Minimaalse toime hindamisel kuulusid mõlemad ülalnimetatud rühmad viiruse supressiooni mittesaavutanute hulka.

Tulemuste hindamisel kasutati järgmisi mõisteid: viiruse täielikuks supressiooniks (VS) peeti VK väärtust < 100 viiruskoopia/ml, kuna see väärtus on kõige lähedasem praegu kasutusel olevate testide hinnatavuse piirmäärale; viiruse osaliseks supressiooniks oli VK 100 kuni ≤ 1000 viiruskoopiat/ml ja isikud, kelle viiruskoormus oli > 1000 viiruskoopia/ml, nimetati viiruse supressiooni mittesaavutanuteks. Kahe esimese rühma puhul peeti ravi õnnestunuks ja viimases rühmas ravi ebaõnnestunuks.

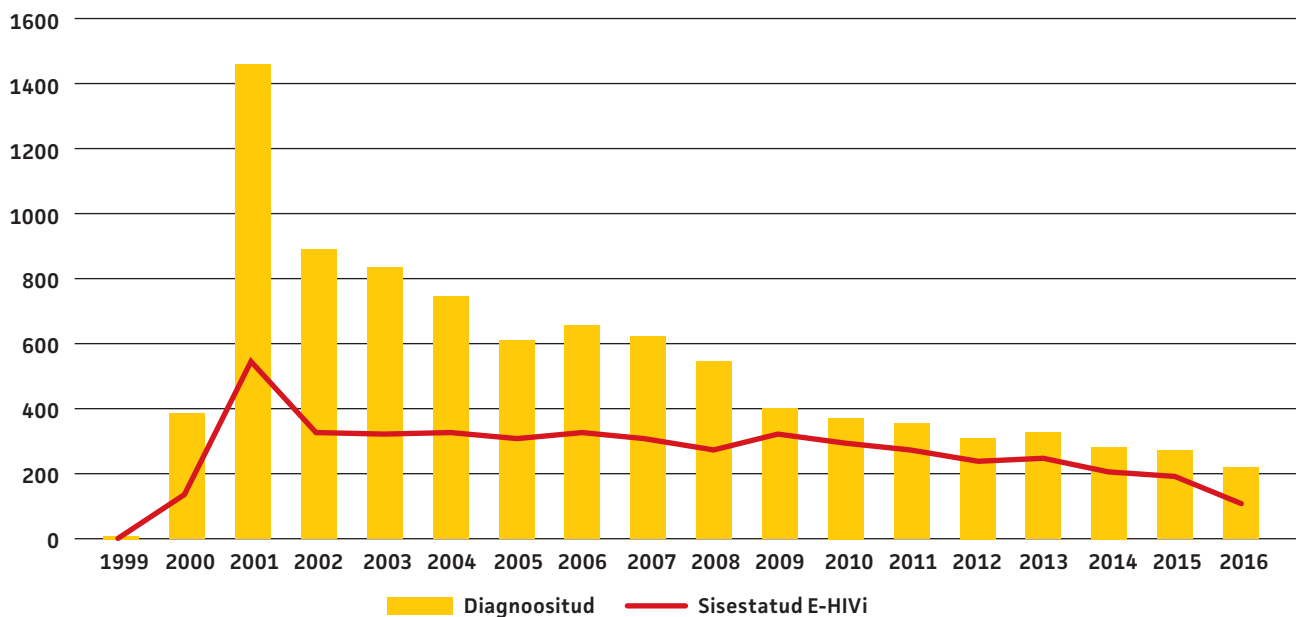
Viiruse supressiooni mõjutavaid tegureid hinnati, lähtudes eelnevates uuringutes välja toodud teguritest (10, 11).

Statistilises analüüsis kasutati programmi Stata 14.2. Ravi vastust mõjutavate tegurite hindamisel kasutati arvuliste tunnuste korral Kruskali-Wallise testi ja rühmitavate tunnuste korral Fisheri täpset testi.

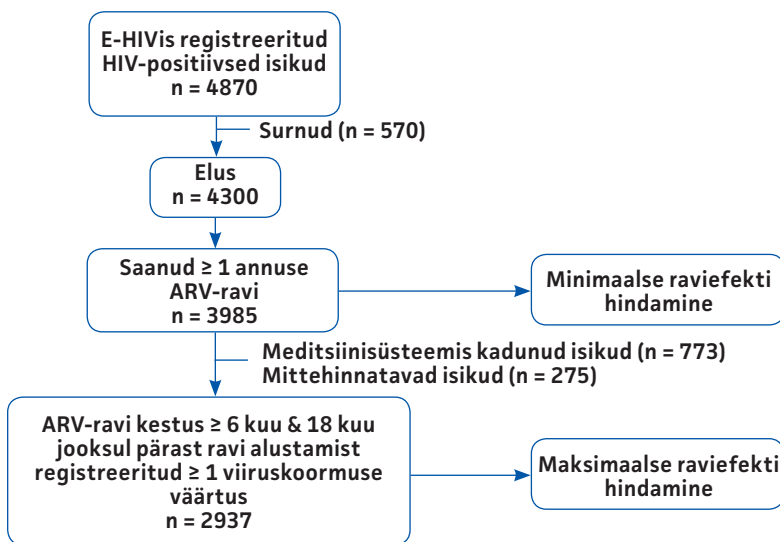
TULEMUSED

2017. aasta 1. oktoobri seisuga oli E-HIVis registreeritud 4870 HIV-positiivset isikut, kellest 4300 olid elus; suremus oli seega 11,7% ja selle jaotus aastate kaupa on näidatud joonisel 1. Vähemalt ühe annuse ARV-ravi oli saanud 3985 (92,7%) patsienti elusolevatest isikutest, kes moodustasid minimaalse toime hindamise rühma. Maksimaalse toime hindamise rühmast eemaldati 773 (19,4%) meditsiinisüsteemi poole mittepöördunut ja 275 (6,9%) isikut, kes ei saanud ARV-ravi või keda ei jälgitud uuringu kriteeriumite alusel (vt joonis 2). Seega hinnati maksimaalset toimet 2937 isikul (68,3% kõigist E-HIVi sisestatud elusolevatest isikutest ehk 73,7% kõigist ARV-ravi saajatest).

Nagu näidatud tabelis 1, õnnestus ravi maksimaalse toime rühmas 84,8%-l isikutest ning minimaalse toime rühmas 62,5%-l. Kui vaadata viiruse täielikku supressiooni



Joonis 1. Terviseametis registreeritud HIV-juhud (kollane tulp) ja HIV andmekogusse (E-HIV) kantud juhud (punane joon).



Joonis 2. Uuringu populatsioon. Mittehinnatavate isikute hulka kuuluvad need, kes ei vastanud maksimaalse raviefekti hindamise kriteeriumitele.

(VK < 100 viiruskoopia/ml), siis olid vastavad näitajad 55,6% ja 75,5% (keskmine 65,6%).

Järgnevalt võrdlesime erinevatesse viiruse supressiooni rühmadesse kuuluvate isikute demograafilist struktuuri ja HIV-infektsiooni prognoosi mõjutavaid tegureid (vt tabel 2). Nagu näha, mõjutasid viiruse supressiooni vanus HIV-infektsiooni diagnoosimisel (suurem keskmine vanus oli seotud parema ravivastusega) ja ARV-ravi alustamise aasta (parem tulemus neil, kes alustasid ravi pärast 2014. aastat). Samas oli ka CD4⁺ rakkude hulk ravi alustamisel täieliku supressiooni saavutanutel suurem kui osalise supressiooni saavutanutel ja

samamoodi oli viiruskoormus täieliku supressiooni saavutanutel väiksem kui teistel rühmadel. Ravi ebaõnnestus oluliselt suurema sagedusega neil, kes elasid Ida-Virumaal, omasid C-hepatiidi viiruse (HCV)-vastaseid antikehi (HIV ja HCV koinfektsioon) või kellel polnud HCV-testi tulemust registreeritud.

ARUTELU

2017. aasta oktoobri lõpu seisuga korraldatud läbilõikeuuringu eesmärk oli hinnata Eesti olukorda ÜRO poolt HIV-infektsiooni likvideerimiseks püstitatud 90 : 90 : 90 kriteeriumite saavutamisel. Uuringus kasutati E-HIVI andmeid ning hinnati vaid teist ja kolmandat kriteeriumi. Selgus, et E-HIVis osalevad isikud on saavutanud ÜRO teise kriteeriumi (ARV-ravil olevate isikute %). Samas kõikus aga kolmanda kriteeriumi (VK alla määratavuse piiri) tulemus 55,6% ja 84,8% vahel ning polnud üheski uuritud rühmas saavutatud. Viiruse supressiooni mittedaavutamisel osutusid sarnaselt eelnevate uuringutega oluliseks CD4⁺ rakkude väike hulk, mis kaudselt viitab ravi hilenemisele (10), ja suur VK ravi alustamisel (12), kuid ka HCV-seropositiivsus (13). Varem mittekirjeldatud teguritest osutusid oluliseks noorem vanus ravi alustamisel ja elukoht Ida-Virumaal, ehkki piirkondlikud erinevused ARV ravivastuses on eelnevalt kirjeldatud (14).

ARV-ravile vastamise näitajad kõiguvad riigiti väga suurtes piirides ning sõltuvad suures osas kasutatud meetodikast. EUROCOORD konsortsiumi 2013. aasta

Tabel 1. HIVi ravi saavate isikute vastus antiretroviirusravile väljendatuna viiruse supressioonina (Ühinenud Rahvaste Organisatsiooni kolmas kriteerium)

	Minimaalse efekti rühm n = 3985 % (95% uv)	Maksimaalse efekti rühm n = 2937 % (95% uv)	Keskmine
Ravi õnnestumine			
Täielik viiruse supressioon (VK < 100 viiruskoopia/ml)	2218; 55,6% (54,1–57,2%)	2218; 75,5% (74,0–77,1%)	65,6%
Osaline viiruse supressioon (VK 100 kuni < 1000 viiruskoopia/ml)	274; 6,9% (6,1–7,7%)	274; 9,3% (8,3–10,4%)	8,1%
Ravi ebaõnnestumine			
Viiruse supressioon puudub (VK > 1000 viiruskoopia/ml) või ravilt kadunud / mittehinnatav	1493; 37,5% (36,0–39,0%)	445*; 15,2% (13,9–16,4%)	26,4%

Minimaalne – hõlmab kõiki isikuid, kes olid saanud vähemalt ühe doosi antiretroviirusravi. Maksimaalne – hõlmab isikuid, kes olid saanud antiretroviirusravi vähemalt 6 kuud ja kellel oli E-HIVis vähemalt üks VK väärtus viimase 18 kuu jooksul.

* Ei sisalda isikuid, kes meditsiinisüsteemi pole pöördunud s.t mittehinnatavad
n – isikute arv; uv – usaldusvahemik; VK – viiruskoormus

uuringus, mis hõlmas valdavalt Lääne-Euroopa riike, saavutas viiruse supressiooni (VK < 200 viiruskoopiat/ml) 81–93% vähemalt ühe doosi ARV-ravi saanud isikutest (5) vs. 55,6% (vt tabel 1) meie E-HIVil põhinevas uuringus, kus VK piirväärtuseks oli < 100 viiruskoopiat/ml. 82 riiki (sealhulgas arengumaid) hõlmavas metaanalüüsis kõikus vastav näitaja suuremates piirides (46% kuni 96%), samas olid ka VK kriteeriumid laiemad (< 200 kuni < 500 viiruskoopiat/ml) (6).

Nagu eespool öeldud, pole riikide erinevused omavahel otseselt võrreldavad, kuna ühtne meetodika puudub. Seega on oluline rõhutada, et selle uuringu tulemused võimaldavad kirjeldada olukorda vaid uuritud populatsioonis.

Viiruse supressiooni mittaasaavutamise võimalike põhjustena on välja toodud HIV-positiivsete isikute rühmade erinevused. On näidatud, et süstivad narkomaanid, kes Eestis moodustavad vähemalt poole HIV-

Tabel 2. HIV-positiivsete isikute demograafiline struktuur vastavalt ARV-ravi vastusele (ainult maksimaalse ravitoimega isikute rühm)

	Täielik supressioon n = 2218	Osaline supressioon n = 274	Ravi ebaõnnestumine n = 445	p väärtus
Meessugu (n = 1700)	1321 (77,7%)	151 (8,9%)	228 (13,4%)	0,387
Naissugu (n = 1064)	814 (76,5%)	88 (8,2%)	162 (15,2%)	
Keskmine vanus diagnoosimisel, aastat (SD)	27,0 (9,9)	26,4 (8,9)	25,2 (8,4)	0,007
Nakatamise teed				
- süstitavate narkootikumide kasutamine (n = 1194)	902 (75,5%)	115 (9,6%)	177 (9,7%)	NS
- heteroseksuaalne kontakt (n = 1149)	908 (79%)	88 (7,6%)	153 (13,3%)	
- meestega seksivad mehed (n = 24)	22 (91,6%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	
- muu (n = 37)	25 (67,5%)	4 (10,8%)	8 (21,6%)	
- määramata (n = 533)	361 (67,7%)	66 (12,3%)	106 (20%)	
Elukoht				
- Harjumaa (n = 1159)	947 (81,8%)	80 (6,9%)	132 (11,4%)	< 0,0001
- Ida-Virumaa (n = 1636)	1155 (70,6%)	187 (11,4%)	294 (18%)	
- Mujal Eestis (n = 115)	95 (82,6%)	4 (3,4%)	16 (13,9%)	
Diagnoosimise aasta				
- < 2009 (n = 1717)	1326 (77,2%)	146 (8,5%)	245 (14,3%)	NS
- > 2009 (n = 1047)	809 (77,3%)	93 (8,9%)	145 (7,8%)	
HCV-seropositiivsus				
- Jah (n = 1616)	1218 (75,4%)	156 (9,6%)	242 (15%)	<0,0001
- Ei (n = 655)	563 (86%)	32 (4,9%)	60 (9,2%)	
- Teadmata (n = 666)	437 (65,6%)	86 (12,9%)	143 (21,5%)	
TBC-positiivsus				
- Jah (n = 118)	85 (72%)	8 (6,8%)	25 (21,8%)	0,149
- Ei (n = 0)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
- Teadmata (n = 2133)	1447 (67,8%)	266 (12,5%)	420 (19,7%)	
ARV-ravi alustamise aasta				
- < 2014 (n = 974)	690 (71%)	100 (10,3%)	184 (18,9%)	<0,0001
- ≥ 2014 (n = 1963)	1528 (77,8%)	174 (8,9%)	261 (13,3%)	
Mediaan (kvartiilide vahe) CD4 ⁺ rakkude hulk ravi alguses (rakku/ml)	240 (140; 331)	208 (102; 311)	214,5 (131; 319)	0,007
Mediaanviiruskoormus ravi alguses (kvartiilide vahe) (Log ₁₀ viiruskoopiat/ml)	4,8 (4,1; 5,3)	5,0 (4,5; 5,7)	5,0 (4,3; 5,4)	0,0001

NS – statistiliselt mitteoluline; SD – standardhälve; n – isikute arv; HCV – C-hepatiidi viirus; TBC – tuberkuloos; ARV – antiretroviirus

positiivsetest (9), vastavad halvemini ravile kui hetero- või homoseksuaalsel teel nakatunud (14, 15). Meie siiski nakatumise teed olulise riskitegurina ei tuvastanud. Samas tuleb aga märkida, et E-HIVis näidatud nakatumise tee põhineb enesehinnangul ja seega ei pruugi 100% täpne olla, kuna isikul on raske hinnata, kas nakatumine toimus seksuaalsel teel või infitseeritud süstalde vahendusel. Huvitav on märkida, et HCV-infektsiooni olemasolu, mis kaudselt viitab süstitavate narkootikumide tarvitamisele, osutus oluliseks mõjutavaks teguriks. Enamik eksperte on arvamusel, et HCV-infektsioon levib valdavalt (mõnede autorite arvates ainult) infitseeritud vere või tema komponentide kaudu ja on seega süstitavate narkootikumide tarvitamise surrogaatmarker (16, 17). Teiseks oluliseks teguriks viiruse supressiooni saavutamisel on välja toodud meditsiiniabi ja ARV-ravi kättesaadavust (14). Eestis on HIV-infektsiooni ravi täielikult riiklikult kompenseeritud, seetõttu ei tohiks ravi kättesaadavus ravivastuses olulist rolli etendada. Samas ei saa välistada, et meditsiinipersonali hulk ja seega arstiabi kättesaadavus erineb regiooniti (18). Sarnaselt eelnevate uuringutega osutasid olulisteks riskiteguriteks nii väike CD4⁺ rakkude arv kui ka suur VK ravi alustamisel (14). Esimene viitab kaudselt asjaolule, et haiged satuvad meditsiinisüsteemi vaatevälja hilja ja seega ARV-ravi hilineb. Viimane omakorda viib ebapiisava ravivastuseni. 2013. aastal tehtud uuringus näitasime, et vaid 40% Eesti esmasdiagnostitud HIV-positiivsetest isikutest on äsja nakatunud (9, 19). Ravi varase alustamise olulisusele parema ravivastuse saavutamisel on viidanud just viimasel ajal tehtud uuringud, mistõttu on ka ravijuhendeid oluliselt muudetud (20, 21). Andmed ravirežiimi järgimise kohta on vastukäivad. Osas uuringutes on rõhutatud, et ravirežiimi peaaegu 100%-line järgimine on viiruse supressiooni saavutamisel kriitilise tähtsusega. Uusküla jt poolt Eestis korraldatud uuring seda aga ei kinnitanud (22). Viiruse supressiooni saavutamist mõjutab nii ülekantav kui ka ravi käigus tekkiv HIVi ravimiresistentsus. Ülekantavat ravimiresistentsust on Eestis uuritud üle 10 aasta ja see on püsunud alla 10%, kuigi täheldatud on pidevat suurenemistrendi (23, 24). Ravi käigus tekkiva resistentsuse olemus aga vajab täiendavaid uuringuid.

Siin kirjeldatud uuringu läbiviimisel on väga oluline valimi kvaliteet ja piisava suurusega inimrühmade olemasolu. Andmed on kõige usaldusväärsemad riikides, kus neid kogutakse HIV-infektsiooni kohort-uuringutes ehk registrites (25). Eestis on üle 10 aasta tegutsenud E-HIV, mis hinnanguliselt hõlmab 2/3 HIV-positiivsetest isikutest (9). Samas on E-HIVil mitmeid vajakajäämisi, mis omakorda võisid ka meie uuringu tulemusi mõjutada. Esiteks, E-HIVi sisestatakse vaid need isikud, kes on andnud nõusoleku andmekogus osaleda. Keeldujaid ei registreerita, kuid hinnanguliselt pole neid palju, mistõttu selle teguri mõju on ilmselt minimaalne. E-HIVi representatiivsust kinnitas ka Lemsalu ja kaasautorite äsja korraldatud uuring (7), kus omavahel võrreldi Eesti Haigekassa ja E-HIVi andmeid. Teiseks, vaatamata e-riigi kuvandile toimub andmete sisestamine E-HIVi endiselt algdokumentidest ümberkirjutamisena ja on väga ressursimahukas. Lisaks on selle protsessi käigus vigade tekkimine paratamatu. Autorid usuvad, et suuremad vead on E-HIVis tänu automaatsetele kontrollisüsteemidele kõrvaldatud, aga andmete sisestamata jätmist pole kuidagi võimalik vältida. Seega ei saa täie kindlusega väita, kas meditsiinisüsteemist kadunud isikud on need, kes on meditsiinasutustega sideme kaotanud, või on nende hulgas ka neid, kelle andmed on andmekogus mittetäielikud. Eesti olukorras oleks ainsaks lahenduseks andmete kvaliteedi parandamisel E-HIVi linkimine raviasutuste andmebaasidega ja andmete liikumine otse ühest andmekogust teise nende ümberkirjutamise asemel. Vastavad vahendid selleks on X-tee näol Eestis olemas. Praegu on E-HIVi andmete sisestamine ressursside puudumise tõttu häiritud. Samas oleme veendunud, et E-HIVi kasutamine on ka tulevikus ainuke moodus hinnata HIV-positiivsetele isikutele osutatava arstiabi edukust. E-HIV võiks olla ka prototüübiks teiste analoogsete andmekogude loomisel.

Mida oleks Eestis tarvis teha, et saavutada ÜRO kolmas kriteerium, s.t viiruse täielik supressioon? Esiteks tuleks nakatunud võimalikult varakult kindlaks teha ja allutada ARV-ravile, kuna efektiivne ravi vähendab nakkusohtu ja uute juhtude lisandumist ning on seega oluline rahvatervisese eesmärk (26). HIV-positiivsete varasel kindlakstegemisel on kriitilise tähtsusega

tõhustatud testimine ning seda enne-koike osas piirkondades (nt Ida-Virumaa ja Tallinn) ja isikutel (HIV-infektsioonile viitavate sümptomite või riskikäitumise olemasolul), kellel nakatumise risk on väga suur. Teiseks oleks edasistes uuringutes vaja aru saada, mille poolest isikud, kes on saavutanud viiruse supressiooni, erinevad neist, kes seda saavutanud pole. E-HIV on potentsiaalselt hea allikas taoliste uuringute korraldamiseks ning täiendavate tegurite kindlakstegemiseks. Neist tulemustest lähtuvalt saaks välja töötada ka edasised strateegiad, näiteks parima ravirežiimi leidmine ja haigete jälgimise optimaalse süsteemi väljatöötamine. Samuti väärib äramärkimist meditsiinisüsteemile nn kadunud isikute suur hulk, mille peamiseks põhjuseks on kas haigete kadumine meditsiinisüsteemist või probleemid andmete sisestamisel andmekogusse. Kui teine probleem võiks olla lahendatav ülalmainitud otselinkide abil, siis esimese lahendamisel võiks lahenduse tuua otseselt kontrollitava ravi laialdane kättesaadavus, kogemustajajate, psühholoogi või sotsiaaltöötaja teenus, opioidide asendusravi võimaluste pakkumine sõltlastele, haigete teadlikkuse parandamine ARV-ravist, selle tulemuslikkusest ja kõrvalnähtudest.

JÄRELDUSED

ÜRO 90 : 90 : 90 kriteeriumidest on E-HIVi populatsioonis 2017. aasta lõpuks saavutatud täielikult teise kriteeriumi täitmine ning kõigile arsti juures käivatele HIV-positiivsetele isikutele on ARV-ravi kättesaadav. ÜRO kolmanda kriteeriumi saavutamisele oleme Eestis lähedal eeldusel, et haiged on saanud ARV-ravi kauem kui 6 kuud ning pole meditsiinisüsteemi jaoks kaduma läinud. Ravitulemuste edasiseks parandamiseks tuleks tõhustada HIV-positiivsete isikute kindlakstegemist, aga ka mõista põhjuseid, miks HIV-positiivsed meditsiinisüsteemist välja langevad ja millest on tingitud piirkondlikud erinevused. Hästi toimiv HIV-positiivsete andmekogu (E-HIV) on väga tähtis Eesti HIV-strateegia teaduspõhiseks juhtimiseks, mille lõppeesmärk peaks olema HIV-epideemia likvideerimine.

TÄNUAVALDUS

Uuringu valmimist on toetatud institutsionaalse uurimistoetuse grandist IUT34-24. E-HIVi pidamist toetab Sotsiaalministeerium.

SUMMARY

The UNAIDS criteria for monitoring HIV infection: situation in Estonia 2017

Irja Lutsar¹, Radko Avi¹, Pilleriin Soodla^{1,2}, Kristi Huik¹, Karolin Toompere^{1,5}, Margus Jääger³, Kersti Kink⁴, Kaisa Kirs⁴, Heli Rajasaar¹, Svetlana Semjonova⁶, Kai Zilmer⁴

The targets of 90-90-90 UNAIDS envisage that in case 90% of the people with HIV were tested, 90% of those tested would be initiated on antiretroviral therapy (ART), and 90% of those receiving ART would achieve viral suppression. High population-level viral suppression would be attained — the key to the test-and-treat strategy to eliminate the HIV epidemic.

We aimed to describe the situation in Estonia in terms of the goals of UNAIDS 90 : 90 : 90 in 2017 and to identify the factors that prevent achievement of these goals.

Methods: We included all patients in the Estonian HIV-database (E-HIV) who, as of 01. October 2017, were alive and were receiving ART. The patients who had received at least one dose of ART conformed to the minimal effect population and those who received ART for at least 6 months and had viral load measurements within last 18 months conformed to maximal effect population. Viral suppression was expressed as total (viral load (VL) <100 copies/ml) and partial (VL 100-1000 copies/ml). Those with missing VL values were categorized as failures in minimal effect and were excluded from analysis of the maximal effect population.

Results: E-HIV contained the data of 4870 subjects of whom 4300 were alive; mortality rate 11.7%. In total, 3985 patients were receiving ART and thus 92.7% achieved the UNAIDS second 90% goal. The maximal effect population consisted of 2937 (68.3%) subjects. Altogether 2218 and 274 patients achieved total and partial viral suppression, respectively. Thus the UNAIDS third goal was achieved by 63% and 85% of the minimal and maximal effect population, respectively. The

¹ Department of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, Estonia, ² Internal Medicine Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia, ³ Querevec, Tartu, Estonia, ⁴ Infectious Diseases Clinic, West Tallinn, Central Hospital, Tallinn, Estonia, ⁵ Department of Family Medicine and Public Health, University of Tartu, Estonia, ⁶ Internal Medicine Clinic, East Viru Central Hospital, Kohtla-Järve, Estonia

Correspondence to: Irja Lutsar irja.lutsar@ut.ee

Keywords: HIV, antiretroviral therapy, viral load

patients who did not achieve VL suppression were more likely treated in Ida-Virumaa, were HCV positive, were initiated on ART before 2014 or had lower CD4+ count and higher VL at ART initiation.

Conclusion: In Estonia the UNAIDS second 90-90-90 goal has been achieved; more than 90% of the HIV-positive patients are receiving ART. In terms of the third goal, Estonia is close to achieving it among the maximal effect population but not among all treated patients. Further action should be taken to improve early identification of HIV infection, to ensure continuity of care and to provide equal opportunities in medical services across Estonia.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. (UNAIDS) JUPoHA. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva, Switzerland http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf. 2014.
2. Laisaar KT, Raag M, Lutsar I, Uuskula A. People living with HIV in Estonia: engagement in HIV care in 2013. *Euro Surveill* 2016;21:30380.
3. (IAPAC) IAOPoAC. Guidelines for Optimizing the HIV Care Continuum for Adults and Adolescents. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*. <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2325957415613442>. 2015.
4. (WHO) WHO. Consolidated Strategic Information Guidelines for HIV in the health sector. Geneva, Switzerland. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/164716/1/9789241508759_eng.pdf?ua=1&ua=1. 2015.
5. Gourlay A, Noori T, Pharris A, et al. The Human Immunodeficiency Virus Continuum of Care in European Union Countries in 2013: Data and Challenges. *Clin Infect Dis* 2017;64:1644-56.
6. Granich R, Gupta S, Hall I, Aberle-Grasse J, Hader S, Mermin J. Status and methodology of publicly available national HIV care continua and 90-90-90 targets: A systematic review. *PLoS Med* 2017;14:e1002253.
7. Lemsalu L, Rice B, Uuskula A, Raag M, Lutsar I, R  utel K. How to ascertain an accurate number of people living with diagnosed HIV and fill data gaps from the past - lessons learned from a high prevalence setting in Europe. Poster session at: the 22nd International AIDS Conference, Amsterdam, the Netherlands, 23-27 July 2018. 2018.
8. Sabin CA, Lundgren JD. The natural history of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2013;8:311-7.

9. Soodla P, Rajasaar H, Avi R, et al. Design and structure of the Estonian HIV Cohort Study (E-HIV). *Infect Dis (Lond)* 2015;47:768-75.
10. Bisson GP, Ramchandani R, Miyahara S, et al. Risk factors for early mortality on antiretroviral therapy in advanced HIV-infected adults. *AIDS* 2017;31:2217-25.
11. Kan W, Teng T, Liang S, et al. Predictors of HIV virological failure and drug resistance in Chinese patients after 48 months of antiretroviral treatment, 2008-2012: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2017;7:e016012.
12. Raffi F, Hanf M, Ferry T, et al. Impact of baseline plasma HIV-1 RNA and time to virological suppression on virological rebound according to first-line antiretroviral regimen. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:3425-34.
13. Sohrab SS, Suhail M, Ali A, Qadri I, Harakeh S, Azhar El. Consequence of HIV and HCV co-infection on host immune response, persistence and current treatment options. *Virusdisease* 2018;29:19-26.
14. May M, Sterne JA, Sabin C, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007;21:1185-97.
15. van Asten LC, Boufassa F, Schiffer V, et al. Limited effect of highly active antiretroviral therapy among HIV-positive injecting drug users on the population level. *Eur J Public Health* 2003;13:347-9.
16. Kang W, Tong H, Sun Y, Lu Y. Hepatitis C virus infection in patients with HIV-1: epidemiology, natural history and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8:247-66.
17. Wiessing L, Ferri M, Grady B, et al. Hepatitis C virus infection epidemiology among people who inject drugs in Europe: a systematic review of data for scaling up treatment and prevention. *PLoS One* 2014;9:e103345.
18. Eesti elanike hinnangud tervisele ja arstiabile 2016; http://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/Ministeerium_kontaktid/Uuringu_ja_analusiid/Tervisevaldkond/arstiabi_uuringu_aruanne_2016_kantar_emor.pdf.
19. Soodla P, Simmons R, Huik K, 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.
20. Group ISS, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of Antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373:795-807.
21. May M, Gompels M, Delpech V, et al. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *BMJ* 2011;343:d6016.
22. Uuskula A, Laisaar KT, Raag M, 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.
23. Avi R, Huik K, Pauskar M, et al. Transmitted drug resistance is still low in newly diagnosed human immunodeficiency virus type 1 CRF06_cpx-infected patients in Estonia in 2010. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014;30:278-83.
24. Avi R, Pauskar M, Karki T, et al. Prevalence of drug resistance mutations in HAART patients infected with HIV-1 CRF06_cpx in Estonia. *J Med Virol* 2016;88:448-54.
25. Swiss HIVCS, Schoeni-Affolter F, Ledergerber B, et al. Cohort profile: the Swiss HIV cohort study. *Int J Epidemiol* 2010;39:1179-89.
26. Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009;23:1397-404.