

HIV-läkemedelsbehandling – nytta och utmaningar

Tack vare dagens behandlingar förkortar en HIV-smitta inte längre nämnvärt livstiden. Effektiv behandling ser ut att avlägsna smittorisken till och med vid oskyddat sex. Nyttan är i kraft på två villkor: diagnosen ska göras i tid och patienten måste förbinda sig vid att ta medicinering livet ut. Det är viktigt att interaktionsriskerna med HIV-medicinerna tas i beaktande inom hälso- och sjukvården som helhet.

HIV-behandlingarna på 1990-talet höll patienterna vid liv men orsakade en stor mängd biverkningar och tabletmängderna var stora. I värsta fall inleddes en behandling för resten av livet där patienten skulle ta medicin fem gånger om dagen och samtidigt vara 3 timmar utan att äta. Idag är behandlingarnas effekt och tolererbarhet av ett helt annat slag och i bästa fall består läkemedelsbehandlingen av en tablett som tas dagligen.

För att HIV-patienterna ska kunna dra nytta av den nuvarande utmärkta prognosen måste diagnosen göras i tid. Det är viktigt att möjligheten till HIV beaktas inom alla specialområden. Likaså är det viktigt inom hela hälso- och sjukvården att ta i beaktande riskerna med interaktioner mellan läkemedel när nya läkemedel skrivs ut till HIV-patienter.

Det är av avgörande vikt för behandlingens effekt att patienten förbinder sig vid läkemedelsbehandlingen. Effektiv läkemedelsbehandling bidrar även till att förebygga nya smittor.

Kombinationsläkemedelsbehandling ledde till ett genombrott

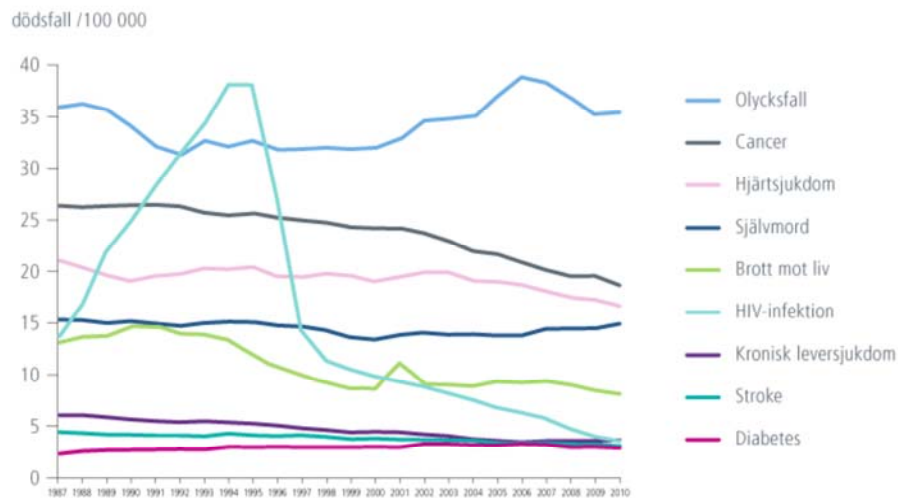
Fram till mitten av 1990-talet gick läkemedelsbehandlingen av HIV-patienter i praktiken ut på att förhindra och behandla opportunistiska sjukdomar med mycket begränsade medel. Det var inte möjligt att inverka på immunbristen som framskred med skadlig verkan och sjukdomen ledde till döden i genomsnitt 10–12 år efter att patienten fått smittan.

De första försöken att behandla själva HI-viruset gjordes i slutet av 1980-talet och början av 1990-talet med ett eller två läkemedel som gav ett övergående behandlingssvar. Svaret försvann eftersom viruset omvandlades och blev resistent mot läkemedlen som användes.

I början av 1990-talet togs i användning kombinerade behandlingar med tre läkemedel som åstadkom ett långvarigt behandlingssvar (Gulick et al. 1997, Hammer et al. 1997). När virusmängden sjönk korrigerades patienternas immunbrist mätt med CD4-cellvärdet och patienterna förblev friska. Den kombinerade behandlingen ledde mycket snabbt till att dödligheten minskade dramatiskt i sjukdomen som hade blivit den vanligaste dödsorsaken bland unga vuxna i USA (figur 1).

Figur 1. De nio vanligaste dödsorsakerna bland 25–44-åringar i USA 1987–2010.

KÄLLA: CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (WWW.CDC.GOV).



På vilket sätt inverkar HIV-medicinerna på viruset?

Dagens mediciner (tabell 1) kan förhindra virusets livscykel under fyra olika faser (figur 2).

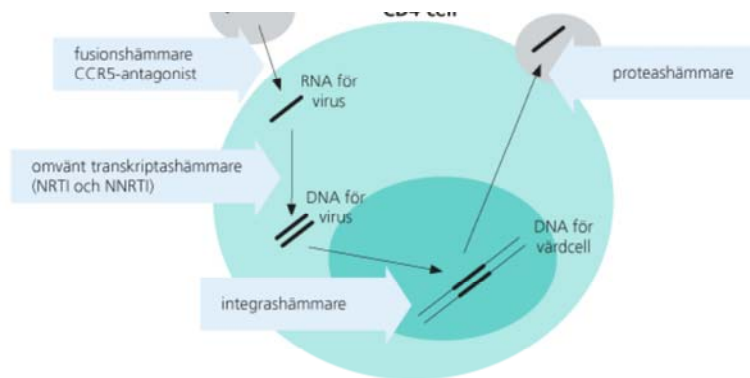
Tabell 1. HIV-mediciner i Finland enligt Duodecims läkemedelsdatabas (14.4.2014).

| NRTI | NNRTI | Proteashämmare | Integrashämmare | Hämmare av kemokin-receptor (CCR5) |
|--|---|---|---|------------------------------------|
| abakavir didanosin emtricitabin lamivudin stavudin tenofovir zidovudin | efavirenz etravirin nevirapin rilpivirin | atazanavir darunavir fosamprenavir lopinavir ritonavir sakinavir tipranavir | dolutegravir elvitegravir raltegravir | maravirok |
| | | | | Fusionshämmare |
| | | | | enfuvirtid |

Omvänt skriptishämmare: NRTI = nukleosidanaloger, NNRTI = non-nukleosidanaloger.

Figur 2. HIV-medicinernas verkningsställen i HI-virusets livscykel.





Det är möjligt att förhindra viruset från att komma in i en cell antingen genom att stanna upp sammansmältningen av viruset och cellmembranen med hjälp av en fusionsförhindrare (enfuvirtid) eller genom att förhindra att viruset fastnar på ytan av CCR5:s (kemokininreceptor) koreceptor. Enfuvirtid doseras som injektioner under huden och därför används det inte mycket nuförtiden. Av CCR5-antagonister används maravirok kliniskt.

Omvänd transkription från RNA till DNA med hjälp av omvänt transkriptas (reverse transcriptase, RT) ingår i HIV:s och andra retrovirusars livscykel. Zidovudin var den första nukleosidanaloga omvänt transkriptashämmaren (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor, NRTI) som i egenskap av en "felaktig" nukleotid fastnar i en DNA-kedja som håller på att bildas och stoppar DNA-syntesen. Senare har flera NRTI-läkemedel utvecklats.

En annan läkemedelsgrupp som förhindrar RT-enzymens funktion är icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor, NNRTI). NNRTI-medicinerna ger upphov till en konformationell förändring i RT-enzymet som stannar enzymets funktion.

Viruset tar slutgiltigt över värdcellen när dess DNA integreras i värdcellens DNA med hjälp av integrasenzymet. Integrashämmare stoppar detta steg i virusets livscykel.

Ett virus som är integrerat i värdcellens DNA får cellen att producera virala proteiner för nya viruspartiklar. Det är nödvändigt att bearbeta dessa prekursorproteiner med ett viralt proteasenzym. Enzymet kan förhindras med proteashämmare.

Läkemedelsbehandling i praktiken

I det kliniska arbetet används läkemedel i allmänhet som kombinationer av tre mediciner varvid man vanligen kombinerar antingen en NNRTI-medicin, en proteas- eller integrashämmare eller i vissa situationer en CCR5-antagonist med två NRTI-mediciner.

Behovet av läkemedelsbehandling fastställs utifrån CD4-cellnivån och övriga associerade sjukdomar. I Europa rekommenderas att behandlingen inleds även på patienter utan symtom senast i det skedet när CD4-cellerna har sjunkit till nivån 0,350 109/l (EACS 2013).

Behandlingen kan inledas redan vid en högre CD4-cellnivå bland annat på grund av virushepatit och många andra associerade sjukdomar eller graviditet. I USA rekommenderas att behandlingen inleds på alla HIV-positiva oberoende av CD4-cellnivån (Melanie et al. 2012). Nyttan och biverkningarna av behandling i ett mycket tidigt skede (CD4 > 0,500) klarnar tidigast 2016 när de första resultaten av den omfattande START-undersökningen blir färdiga.

Färre biverkningar

Särskilt de första HIV-medicinerna hade många besvärliga biverkningar: gastrointestinala problem, förändringar av blodbildningen och neuropatier.

Metabola biverkningar orsakade av läkemedel har varit föremål för särskilt intresse. Till dessa hör bland annat lipodystrofi (omfördelning av fettvävnad), dyslipidemi, insulinresistens och slutligen ökad risk för hjärtinfarkt. Dessa problem ansågs till en början vara endast läkemedelsbiverkningar. Senare har man upptäckt att själva viruset orsakar en ännu större risk för hjärtinfarkt än medicinerna. Av denna orsak inleds HIV-medicinering nuförtiden speciellt tidigt på patienter med stor kardiovaskulär risk.

Även om de modernare medicinerna har tydligt färre biverkningar kan vi inte ännu vara säkra på följderna av behandlingen som pågår i tiotals år.

Interaktioner mellan läkemedel kan vara livshotande

HIV-mediciner har många interaktioner såväl med varandra som med andra mediciner. När patienterna åldras blir polyfarmasi vanligare och risken för läkemedelsinteraktioner ökar. Största delen av interaktionerna är CYP3A4-medierade.

I behandlingen av HIV utnyttjas också interaktioner: genom inhibition av CYP3A4 som orsakas av ritonavir och nyare cobicistat höjs halterna av vissa HIV-mediciner till värdnivå. Speciellt ritonavir har antingen en inhiberande eller inducerande inverkan även på många andra CYP-isoenzymer. Många NNRTI-mediciner inducerar CYP3A4.

Beroende på enzyminhibition eller -induktion som orsakas av HIV-mediciner kan bland annat halterna av statiner, steroider, epilepsimediciner och psykemediciner märkbart stiga eller sjunka. Till exempel AUC för simvastatin växte med över 3 000 % när simvastatin användes tillsammans med sakvinavir-ritonavibehandling (Fichtenbaum och Gerber 2002).

Interaktionsrisken gäller även steroidsprayer som används vid behandling av astma. Samtidig användning av flutikason och budesonid tillsammans med ritonavir har orsakat iatrogen Cushings syndrom och benbrott.

HIV-medicinerna har även andra än CYP-medierade interaktioner. Till exempel upptagningen av atazanavir försvagas när medlet används tillsammans med protonpumphämmare vilket kan leda till att atazanavir förlorar slutgiltigt effekten när läkemedelsresistens utvecklas. På motsvarande sätt kan användningen av antacida som innehåller magnesium eller aluminium förstöra effekten hos integrashämmare.

Endast hög motivation att få behandling skyddar mot läkemedelsresistens

Till och med en kortvarig oregelbundenhet i intaget av mediciner kan sänka halterna av HIV-mediciner så att viruset blir resistent mot medicinerna. Läkemedelsresistensmutationer är bestående vilket innebär att patienten går miste om de använda medicinernas effekt för alltid. Korsresistens förekommer ganska mycket mellan mediciner vilket gör situationen mer problematisk. När ett läkemedelsresistens virus angriper en ny värd fungerar medicinerna inte heller på denne.

I syfte att undvika resistens bör patienten vara motiverad att förbinda sig vid läkemedelsbehandlingen. I syfte att göra detta lättare väljs för varje patient en behandling som stör vardagslivet så litet som möjligt men samtidigt beaktar de virologiska faktorerna och medicinernas biverkningsprofiler.

I syfte att garantera att patienten förbinder sig vid behandlingen rekommenderas användning av medicindosett, mobiltelefonpåminnelse och att patienten bär med sig reservmediciner. Patienten ska lära sig att handla på rätt sätt i olika slags problemsituationer, till exempel om han eller hon kastar upp medicinerna, reser i olika tidszoner eller är osäker på om han kommit ihåg att ta medicinerna den dagen.

Effektiv läkemedelsbehandling gör att sjukdomen inte smittar?

Läkemedelsbehandling är inte bara till nytta för patientens egenhälsa utan verkar att i praktiken, om den genomförs väl, avlägsna smittorisken till och med vid oskyddat sex (Cohen et al. 2011, Sutinen et al. 2013). Globalt betraktat är detta av stor betydelse i förebyggandet av nya smittor. Med skydd av läkemedelsbehandling kan HIV-positiva kvinnor tryggt bli gravida och föda barn normalt.

Prognos för livslängd?

HIV-medicinerna har redan i nästan 20 år bevisat sin effekt på patienter som är motiverade att få behandling. Enligt en modell som nyligen gavs ut i Storbritannien är HIV-patienters förväntade livslängd lika lång som för bakgrundsbefolkningen om behandlingen kan inledas i tid och virusmängden minskar tillräckligt under behandlingen (May et al. 2014). De levnadsår som läkemedelsbehandlingen ger är av hög kvalitet och idag utgör HIV sällan ett hot mot patienternas arbetsförmåga.

Dagens mediciner botar dock inte HIV-infektionen och därför är behovet av medicinering bestående. Under de senaste åren har HIV-forskningen i allt högre grad satsat på utveckling av en behandling som botar.

Jussi Sutinen
Med. dr, specialist i invärtesmedicin och infektionssjukdomar
HNS, kliniken för infektionssjukdomar

Denna artikel har publicerats i Sic!-tidskriftens och -webbtidskriftens nummer 2/2014.

[Takaisin](#)

LITTERATUR

Cohen MS, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 493–505.

EACS 2013. European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 7.0, October 2013. www.eacsociety.org.

Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 1195–211.

Gulick RM, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 734–39.

Hammer SM, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997; 337: 725–33.

May MT, et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy: UK cohort study. *AIDS* 2014; [Epub ahead of print].

Melanie A, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2012. Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA* 2012; 308: 387–402.

Sutinen J, et al. HIV-lääkitys on mullistanut käsitkset tartuttavuudesta. *Suom Lääkäril* 2013; 68: 1625.