

Rationel FARMAKOTERAPI

Antiretroviral behandling



Det første lægemiddel med dokumenteret anti-HIV effektivitet, zidovudin, blev introduceret i 1987. Siden er mange lægemidler, dels inden for samme gruppe, nukleosid revers transkriptase-hæmmere (NRTI), dels inden for andre stofklasser – non-NRTI (NNRTI), protease-hæmmere (PI) og fusions-hæmmere – kommet til (Tabel 1), og flere er på vej. De nyere antiretrovirale midler er udviklet, efter at viden om hiv-proteiner, herunder især antiretrovirale enzymeres struktur og funktion er blevet klarlagt.

I midten af 90'erne blev det vist, at kombinationsbehandling med minimum 3 antiretrovirale stoffer, såkaldt HAART (highly active antiretroviral therapy) var behandling med 2 lægemidler overlegen, som igen havde bedre effektivitet end monoterapi. De tidligst udførte studier af terapi med 3 stoffer versus behandling med 2 NRTI havde kliniske endepunkter, morbiditet og mortalitet, medens senere studier benytter virologisk og immunologisk respons som markør for klinisk respons. Siden har HAART været standard-of-care.

Introduktionen af HAART har medført et markant fald i sygelig-

heden og dødeligheden blandt HIV-smittede. Således er antallet af diagnosticerede AIDS-tilfælde i Danmark faldet stødt, fra ca. 200 om året i perioden 1990-1995, til 39 i 2002. AIDS-dødsfald er faldet fra 150-250/år i perioden 1990-1995 til 24 i 2002.

Behandlingsindikationer

Kronisk HIV-infektion

Indikationerne for at starte antiretroviral behandling er HIV-relateret sygelighed og/eller fald i CD4-celler til $200-300 \times 10^6/l$ (Box 1). Danmark har i forhold til bl.a. USA haft en restriktiv holdning til, hvornår der skulle initieres antiretroviral behandling. Således har man i USA indtil for relativt nyligt initieret behandling ved næsten intakt immunsystem ($CD4 350-500 \times 10^6/l$). Da dokumentationen viser meget lille eller ingen effekt på kliniske endepunkter af at starte behandling så tidligt, er bl.a. de nordamerikanske retningslinjer ændret og kommet på linje med de danske.

Akut HIV-infektion

Patienter, som diagnosticeres i forbindelse med HIV-serokonversion, tilbydes i mange tilfælde at starte antiretroviral behandling, om end dokumentationen for et bedre klinisk udkomme mangler. Det er dog vist, at patienter, som starter behandling umiddelbart efter, at de er blevet smittet, bevarer en del af den HIV-specifikke immunitet, medens patienter, som først starter behandling senere, uigenkaldeligt har mistet denne. Den kliniske be-

April 2004

Antiretroviral behandling side 1

Ordprax side 4

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

Box 1. Indikationer for initiering af antiretroviral behandling.

- $CD4$ -celletal $< 200-300 \times 10^6/l$ og / eller HIV-relaterede symptomer
- Akut HIV-infektion
- Graviditet
- Som postexposure profylakse ved smitteudsættelse (se tekst)

tydning af dette er dog uafklaret. Der hersker uenighed om, hvor længe behandlingen skal opretholdes.

I forbindelse med graviditet

Ubehandlet har HIV-positive gravide en risiko på 20-25 % for at overføre smitten til deres barn. Behandling med zidovudin under sidste del af graviditeten, under fødslen og til barnet i de første 6 levedøgn reducerer risikoen med $\frac{2}{3}$. Med HAART kan risikoen reduceres til formentlig < 1 %. HIV-smittede kvinder, som på planlægnings-/konceptionstidspunktet er i HAART-behandling, fortsætter denne dog med modifikation for at undgå potentielt teratogene lægemidler. Kvinder, som ved graviditetens start ikke opfylder de gældende kriterier for antiretroviral behandling, tilbyder man behandling under graviditeten. Man kan overveje at udsætte behandlingsstart til efter første trimester, da størsteparten af smitteoverførsel finder sted i sidste del af graviditeten samt i forbindelse med fødslen.

Post-ekspositions profylakse (PEP)

Der findes ingen randomiserede undersøgelser af effekten af antiretroviral behandling til at forhindre smitte efter udsættelse ved stikuheld, i.v. stofmisbrug eller efter seksuel smitteudsættelse. Et case-control studie af sundhedspersonale udsat for stikuheld har vist, at smitterisikoen var ca. 80 % mindre ved PEP med zidovudin end blandt det sundhedspersonale, som ikke modtog PEP-behandling. Disse data støttes af data fra dyreeksperimenter og mor-barn smittestudier. Eftersom HAART er mere effektiv til behandling af etableret HIV-infektion end mindre potente regimer, antager man, at det samme gør sig gældende i forbindelse med PEP. PEP er mest effektiv, hvis den initieres hurtigt. PEP består af én måned HAART. Behandling tilbydes efter en konkret vurdering af index-personens HIV-status/HIV-ri-siko, typen af stikuheld/seksuel

eksposition og den smitteudsattes holdning til HAART-behandling.

Behandlingsregimer

Initiale behandling

De første HAART regimer, som blev introduceret, var sammensat af 2 NRTI og 1 PI. Siden er det vist, at regimer med 2 NRTI samt 1 NNRTI er ligeværdige eller i nogle tilfælde bedre. Samtidig er det vist, at mange PI'er har en lav biotilgængelighed med hurtig nedbrydning i leveren. Ritonavir har vist sig at kunne hæmme nedbrydningen af de andre PI'er og dermed øge plasmakoncentrationerne af disse. De fleste PI-indeholdende regimer består derfor i dag af såkaldt »boosted« PI-behandling, hvor den benyttede PI kombineres med små doser ritonavir. På baggrund af den tilgængelige viden om effektivitet anbefaler Dansk Selskab for Infektionsmedicin zidovudin og lamivudin samt efavirenz som førstevalg. Som andet valg angives flere forskellige kombinationsmuligheder. Ved valg af behandling tages først og fremmest hensyn til dokumenteret virologisk og immunologisk effekt samt kliniske endepunkter i de tilfælde, hvor sådanne data foreligger, men også de forskellige lægemidlers bivirkningsprofiler og antallet af tabletter, der indgår i regimet.

Induktion – vedligeholdelse

Flere studier har vist, at det virologiske respons, som kan opnås med HAART, ikke kan vedligeholdes, hvis man reducerer den antiretrovirale behandling til kun 2 NRTI. Dette fik ideen om induktion – vedligeholdelse til at glide i baggrunden. Det er dog fortsat muligt, at andre vedligeholdelsesregimer vil kunne benyttes.

Behandling ved virologisk svigt

Der foreligger yderst sparsom litteratur omkring den optimale second-line behandling. Der er ej heller konsensus om, hvad der repræsenterer virologisk svigt, og hvornår behandlingsskift er

påkrævet. Ved vurdering af optimale second-line regimer indgår overvejelser om compliance, tidligere behandling samt oftest en undersøgelse af virus genotypiske resistensprofil. Sidstnævnte kan være svær at gennemskue, og undersøgelser har vist, at ekspertvejledning i tolkning af resultaterne bedrer det virologiske resultat af second-line (eller third-line) behandling.

Struktureret behandlingspause

For nogle år siden opstod på baggrund af kasuistiske meddelelser om vedvarende supprimeret virusmængde under pause med antiretroviral behandling ideen om strukturerede behandlingspauser. Teorien var, at der i forbindelse med pause i behandlingen var virusreplikation, som stimulerede immunsystemet, og at man efter gentagne runder af behandling/behandlingspause havde stimuleret immunsystemet til at kunne kontrollere virusreplikationen. Flere studier har ikke fundet holdepunkter for en sådan effekt. Det undersøges dog stadig, om man ved fx at alternere mellem en uge med behandling og en uge uden behandling kan opretholde virologisk suppression og samtidig »spare« på såvel kumulative bivirkninger, fx metaboliske, som de økonomiske udgifter til antiretroviral behandling.

Monitorering af behandlingsrespons

Patienter, som følges for deres kroniske HIV-infektion, monitoreres med HIV-RNA og CD4-cellemålinger hver 3. måned. Når behandling initieres, sker det på baggrund af HIV-relaterede symptomer eller oftere pga. et vigende CD4-celletal (Box 1).

Virusmængden, målt ved plasma HIV-RNA, er den primære effektparameter. Virusmængden bør være væsentlig reduceret efter 4 ugers behandling og helst udetekterbar efter 3 måneders behandling. Ydermere følges CD4-celle udviklingen.

I de fleste tilfælde er der parallelitet mellem faldet i viræmi og stigningen i CD4-cellerne, om end det ved initiering af behandlingen ved meget lave CD4-niveauer kan tage lang tid, før stigningen indtræder. Nogle patienter opnår flotte CD4-stigninger til trods for vedvarende viræmi, årsagen til dette er ikke helt klar. Men hos en del af de patienter, som har udtømt deres muligheder for at opnå fuld virologisk suppression med de pt. tilgængelige lægemidler, er et ikke-supprimerende behandlingsregime stadig gavnligt, både virologisk og klinisk.

I forbindelse med kontrol af effektparametrene undersøges også for biokemiske tegn på toksicitet, typisk indgår hæmatologi, leverparametre, laktat, amylase og lipidprofil.

Komplians

Om end det synes indlysende, at god komplians er vigtig for behandlingsresponset, er det først i de allerseneste år, at dette emne har fået den opmærksomhed, det fortjener. For at opnå et fuldgodt resultat skal > 95 % af de ordinerede doser indtages. Der er vist at være en klar sammenhæng mellem hvor meget af den ordinerede medicin, der indtages, og det viro-

logiske respons. Mange af de tidligst benyttede HAART regimer var 3×daglig regimer. I dag benyttes overvejende 2×daglig regimer. Der arbejdes fra mange sider på at sammensætte regimer, som kan gives 1×daglig.

Flere antiretrovirale lægemidler er nu tilgængelige som kombinationstabletter fx Combivir, Trizivir og Kaletra (Tabel 1), hvilket reducerer antallet af tabletter.

Viden om hindringerne for god komplians er endnu mangelfuld.

Bivirkninger

Mange af de benyttede antiretrovirale behandlingsregimer medfører bivirkninger. Nogle optræder næsten udelukkende tidligt efter behandlingsinitiering og svinder ofte under pågående behandling (fx kvalme efter start på zidovudin-behandling eller søvnforstyrrelser efter initiering af efavirenz). Andre optræder hyppigst efter langvarig behandling, fx ændring i kropsfedt, lipodystrofi/lipoatrofi. Nogle er ufarlige, mens andre er potentielt livstruende fx laktatacidose, en NRTI-bivirkning, og hypersensibilitetsreaktion over for abacavir. Nye data bl.a. fra det danskstyrede D:A:D studie (Data collection on adverse events of anti-HIV drugs) har påvist en let øget risiko for al-

vorlige hjertekarlidelser som bivirkning til antiretroviral behandling.

På trods af at mange antiretrovirale lægemidler medfører bivirkninger, kan det næsten altid lade sig gøre at sammensætte et regime, som er tolerabelt. Dette gælder dog overvejende de initiale regimer. For patienter, som har oplevet svigt på talrige regimer, kan det være svært at sammensætte et effektivt bivirkningsfattigt regime med et lavt antal tabletter.

Interaktioner

Mange antiretrovirale midler, især tilhørende NNRTI og PI-klasserne, har indvirkning på cytochrom P450 systemet med deraf følgende mulighed for påvirkning af omsættningen af andre lægemidler. Af klinisk væsentlige interaktionsproblestillinger kan nævnes interaktion mellem NNRTI og PI og tubekulostatika af gruppen rifamyciner samt mellem NNRTI og metadon. NNRTI medfører øget nedbrydning af metadon, og dette kan medføre abstinenssymptomer og behov for øgning af metadondosis.

Ovennævnte eksempler er langt fra udtømmende.

Konklusion

Den antiretrovirale behandling er bedret markant inden for de seneste år. Dette har resulteret i drastiske fald i sygelighed og dødelighed blandt danske HIV-inficerede patienter. HIV-infektion kan nu sammenlignes med andre kroniske sygdomme, der kræver regelmæssig kontrol og kontinuerlig behandling. Behandlingen er dog langt fra bivirkningsfri, og især sekundære og tertiære behandlingsregimer kan være vanskelige at sammensætte. Ydermere er der for mange af de antiretrovirale lægemidler mange interaktioner, hvilket samlet gør antiretroviral behandling til en specialistopgave.

Terese L. Katzenstein
 Infektionsmedicinsk afd., Hvidovre Hospital
 AIDS-laboratoriet, Rigshospitalet

Tabel 1. Antiretrovirale præparater.

Stofklasse	Generisk navn	Handelsnavn
Nukleosid RT-hæmmere	Zidovudin	Retrovir
	Lamivudin	Epivir
	Didanosin	Videx
	Stavudin	Zerit
	Abacavir	Ziagen
	Zalcitabin	Hivid
	Tenofovir	Viread
Non-nukleosid RT-hæmmere	Nevirapin	Viramune
	Efavirenz	Stocrin
Protease-hæmmere	Ritonavir	Norvir (ofte benyttet til boostning)
	Lopinavir/Ritonavir	Kaletra (boosted)
	Amprenavir	Agenerase
	Indinavir	Crixivan
	Saquinavir	Invirase og Fortovase
	Atazanavir	Reyata
Fusions-hæmmer	Enfuvirtide	Fuzeon
Kombinationspræparater	Zidovudin + lamivudin	Combivir
	Zidovudin + lamivudin + abacavir	Trizivir

ORDIPRAX

ORDIPRAX er et internetbaseret præsentations- og feedback-værktøj for lægemiddelstatistik udviklet af Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) og Afdelingen for Lægemiddeløkonomi (LØK), Lægemiddelstyrelsen, i samarbejde med et IT-firma. Webadressen er www.ordiprax.dk

Konceptet med at vise lægemiddelordinationsdata via internettet blev oprindeligt udviklet af FUAP (Faglig Udvikling i Almen Praksis) i Storstrøms Amt i form af WOPS-2000 – den webbaserede udgave af dialogværktøjet OPS-2000 fra IT-firmaet Ops-Pro I/S.

Hovedformålet med udviklingen af ORDIPRAX har været at kunne præsentere data fra Lægemiddelstyrelsens Lægemiddelstatistikregister på en overskuelig og informativ måde. Datagrundlaget i ORDIPRAX består af apotekernes indberetninger til Lægemiddelstyrelsens Lægemiddelstatistikregister om salg af receptpligtige lægemidler. Såvel tilskudsberettigede som ikke-tilskudsberettigede lægemidler indgår i datamaterialet. Lægemidler uden fastlagt DDD-værdi (definerede døgn doser) indgår ikke. Data præsenteres kvartalsvis for den seneste tre-årsperiode. Lægemidlerne kan vises på 2. 4. og 5. ATC-niveau (dvs. på såvel overordnet terapigruppeniveau som på enkeltpræparatniveau). Beregningerne baseres på den ATC-klassifikation og de DDD-værdier, som var gældende i det seneste kvartal.

ORDIPRAX indeholder i sin nuværende version to hovedmenuer: Den ene hovedmenu (»amts-menuen«) præsenterer data på amts-

niveau og viser variationerne i lægemiddelforbrug amterne imellem. Den anden hovedmenu (»lægepraksismenuen«) viser variationerne i ordinationsadfærd mellem lægepraksis i det enkelte amt. Amtsmenuen er tilgængelig for alle, medens menuen for de praktiserende læger kræver en ydernummer-relateret PIN-kode for adgang til at se egne ordinationsdata. Lægepraksismenuen har hidtil omfattet praksis i de to test-amter Storstrøm og Roskilde, men forventes at blive tilgængelig for alle alment praktiserende læger i april 2004.

Amtstallene bygger på samtlige ekspederede receptpligtige lægemiddelordinationer i de enkelte amter. I menuen for de praktiserende læger er kun ordinationer til egne patienter medtaget i opgørelserne (hvilket dog svarer til ca. 90%

af den enkeltes praksis' samlede ordinationer). Således medtages ikke ordinationer til patienter uden for eget patientgrundlag fx i forbindelse med lægevagter.

Ved hjælp af ordiprax kan man relatere egne ordinationer af lægemidler til gennemsnittet og variationerne i amtet, og man kan følge evt. forbrugsændringer over tid.

For demonstration af lægemenuen: besøg www.ordiprax.dk, følg vejledningen og brug ydernummer 012345 og PIN-koden 1234.

Institut for Rationel Farmakoterapi varetager administrationen af adgangskoderne for de praktiserende læger. Alle praktiserende læger vil i april 2004 modtage brev fra IRF med ydernespecifikke PIN-koder.

Keld Vægter, Hans Klarskov Madsen, Annette Anker Nielsen, Lasse Larsen og Jens Peter Kampmann

