

Antiviral behandling av kronisk HIV-infeksjon hos voksne



Tema:
Infeksjoner

Antiviral behandling av HIV-infeksjon har endret seg mye siden zidovudin ble introdusert som det første antiretrovirale middel i 1987.

Basert på gjennomgang av litteratur og egen erfaring angis anbefalinger om antiviral behandling ved kronisk HIV-infeksjon. Behandling av primær HIV-infeksjon, gravide med HIV-infeksjon og posteksposisjonell profylakse av personer utsatt for smitte omtales ikke.

Behandling skal alltid gis med minst tre forskjellige medikamenter. Det beste tidspunktet for innsetting av behandling og hvilke medikamenter som utgjør den beste kombinasjonen, er ikke klarlagt. Vi anbefaler å starte antiviral behandling ved CD4-tall $\leq 0,2 \cdot 10^9/l$. Initial behandling bør være enten to nukleosidanaloger sammen med en eller to proteasehemmere eller to nukleosidanaloger og efavirenz. Det er viktig å gjennomføre behandlingen nøyaktig for å unngå resistensutvikling og behandlingssvikt.

Humant immunsviktvirus (HIV) infiserer celler som har CD4-antigen. Klinisk er infeksjonen av CD4-positive lymfocytter (T-hjelpeseller) viktigst. HIV inkorporeres i cellens arvestoff. Etter en latenstid, som kan være så kort som ett til to år, men som gjennomsnittlig er 7–12 år etter smitte, fører infeksjonen til svikt i det cellulære immunforsvar. Klinisk fører dette til økt infeksjonstendens, og ved langt kommet immunsvikt (AIDS) utvikles livstruende opportunistiske infeksjoner og visse kreftformer.

Fra HIV-epidemiens start i begynnelsen av 1980-årene og frem til i dag har det skjedd en betydelig bedring av behandlingsresultatene. I 1987 kom zidovudin på markedet som det første aktive legemiddel mot HIV. Effekten var forbigående på grunn av resistensutvikling, og det er blitt klart at vedvarende effekt er avhengig av kontinuerlig behandling med minst tre effektive medikamenter. Slik behandling omtales ofte som «highly active antiretroviral treatment», forkortet HAART.

Største endring i behandlingsresultatene kom etter introduksjonen av medikamentklassen proteasehemmere, og resultater fra kliniske studier og epidemiologisk overvå-

Vidar Ormaasen

vidar.ormaasen@ioks.uio.no

Johan N. Bruun

Infeksjonsmedisinsk avdeling

Medisinsk divisjon

Ullevål sykehus

0407 Oslo

Ormaasen V, Bruun JN.

Antiretroviral therapy in HIV-infected adults.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3414–20.

Background. Great progress has been made in antiviral treatment of HIV disease over the last few years.

Material and methods. The paper is based on relevant literature and our own experience in the largest HIV clinic in Norway.

Results and interpretation. Generally speaking, therapy with at least three active drugs is necessary in order to obtain maximum viral suppression. It is not established what constitutes the best starting-point for therapy, or what combination of drugs is the most efficacious. Treatment should be initiated before clinical immunodeficiency develops. All patients with CD4 counts $\leq 0,2 \cdot 10^9/l$ should be offered treatment. The initial regimen should be either two nucleoside-analogues and one or two protease inhibitors, or two nucleoside-analogues and efavirenz. In order to avoid resistance and treatment failure, the patient should be thoroughly informed before and during treatment about the importance of good compliance.

☞ Se også side 3363

king har vist et betydelig fall i dødelighet av HIV-infeksjon etter 1996 (1–3). Vi kan nå si at HIV-infeksjonen har endret seg fra å være 100 % dødelig til å bli en kronisk sykdom med livslangt behandlingsbehov. Samtidig har tilgjengeligheten på medikamenter og mulige kombinasjoner av slike gjort behandlingen komplisert. Kunnskapen om hvilke medikamentkombinasjoner som er mest effektive, og ikke minst har færrest bivirkninger, er i stadig utvikling. Vi vil beskrive nåværende retningslinjer for behandlingsoppbygget ved vår avdeling.

Medikamenter

Til rutinebehandling av HIV-infeksjon har man i dag tilgjengelig tre forskjellige medikamentklasser med ulike karakteristika (tab 1–3).

I Tidsskriftet nr. 26–29/2001 publiseres en serie artikler om mikrobiologiske og infeksjonsmedisinske emner. Serien er redigert av Petter Jensen Gjersvik i samarbeid med de andre fagredaktørene

Nukleosid revers transkriptase-inhibitorer

Disse midlene omtales ofte som nukleosid-analoger (tab 1). De hemmer enzymet revers transkriptase og dermed transkriberingen av viralt RNA.

Denne gruppen av medikamenter har vært lengst på markedet. Brukt i monoterapi er de de minst potente med henblikk på hemming av virusreplikasjonen. Medikamentene oppkonsentreres intracellulært og må aktiveres inne i cellen før de kan utøve sin effekt. De metaboliseres lite, utskilles hovedsakelig renalt og har ingen effekt på cytokrom P450-systemet. Det siste betyr at det er relativt få interaksjonsproblemer knyttet til klassen. Med unntak av lamivudin skjer resistensutviklingen gradvis, og det kreves flere mutasjoner i revers transkriptase-genet før full resistens opptrer. Det er få klassespesifikke bivirkninger, men mitokondrietoksitet kan være årsak til noen av dem, så som laktacidose og leversvikt (4). De antas også å medvirke til de forandringer i fettfordeling og lipider som man ser ved kombinasjonsbehandling sammen med proteasehemmere.

Ikke-nukleosid revers transkriptase-inhibitorer

Disse medikamentene kalles også ikke-nukleosidanaloger og hemmer enzymet revers transkriptase (tab 2).

I monoterapi er disse medikamentene mer potente enn nukleosidanalogene. Tendensen til resistensutvikling er stor, fordi kun én punktmutasjon i revers transkriptase-genet er nødvendig for høygradig resistens. Medikamentene utøver sin effekt uten noen form for intracellulær aktivering. Nevirapin gir en viss induksjon av cytokrom P-450 og kan gi nedsatte konsentrasjoner av medikamenter som metaboliseres via dette systemet. Efavirenz kan virke både som induktor og hemmer av cytokrom P-450, og effekt på medikamenter som omsettes via dette systemet, kan derfor være uforutsigbar. Medikamentene i denne klassen har tendens til å fremkalle utslett, men synes ikke å være forbundet med risiko for utvikling av lipodystrofi.

Proteaseinhibitorer

Proteaseinhibitorer (proteasehemmere) (tab 3) hemmer proteaseenzymet som er nødvendig for danning av nytt komplett virus in vivo.

Sammen med ikke-nukleosidanalogene er disse de mest potente hemmere av virusreplikasjonen. Medikamentene har relativt kort halveringstid, og doseres to til tre ganger daglig. Midlene trenger ikke aktiveres intracellulært. Utvikling av resistens skjer gradvis, og det kreves flere mutasjoner i protease-genet før høygradig resistens opptrer. Alle midlene metaboliseres i betydelig grad og brytes ned via cytokrom P-450-systemet. Samtidig er alle hemmere av det samme enzymsystem, spesielt isoenzym CYP3A4. Dette fører til en rekke interaksjoner med

Tabell 1 Medikamenter i klassen nukleosidanaloger

Medikament-navn	Normaldose	Viktigste bivirkninger
Zidovudin	300 mg × 2	Beinmargssuppresjon (anemi og nøytropeni), gastrointestinal intoleranse, tretthet, myalgi, hodepine
Lamivudin	150 mg × 2	Tolereres vanligvis godt. Sjeldne bivirkninger: hodepine, kvalme, diaré, hårtap
Didanosin	400 mg × 1, tas fastende	Pankreatitt, perifer nevropati, særlig i kombinasjon med stavudin, gastrointestinal intoleranse
Stavudin	Vekt > 60 kg: 40 mg × 2 Vekt < 60 kg: 30 mg × 2	Perifer nevropati, særlig i kombinasjon med didanosin. Andre bivirkninger (sjeldne): Hodepine, gastrointestinal intoleranse
Abacavir	300 mg × 2	Hypersensitivitetsreaksjon med feber og utslett. I tillegg kan gastrointestinale symptomer, artralgi og dyspné forekomme. Dødelige reaksjoner er beskrevet, og medikamentet må aldri gjeninnsettes hos pasient som har hatt hypersensitivitetsreaksjon

andre legemidler som metaboliseres i leveren. Ritonavir er den sterkeste hemmer av cytokrom P-450-enzymene, og dette utnyttes terapeutisk ved å kombinere lavdose ritonavir med andre proteasehemmere, med til dels betydelig økning av plasmakonsentrasjonen av disse. Bruk av proteasehemmere er assosiert med utvikling av lipodystrofi og forstyrrelser i lipid- og glukosemetabolismen som likner det man ser ved såkalt metabolsk syndrom.

I tillegg benyttes hydroksyurea, som ikke har noen antiviral effekt alene.

Interaksjoner

Behandling med proteasehemmere og ikke-nukleosidanaloger medfører fare for interaksjoner med en rekke andre medikamenter. Interaksjonene medfører at man ved kombinasjoner av medikamenter innenfor disse grupper ofte må foreta dosejusteringer.

Ved kombinasjon med andre medikamenter som omsettes via P-450-systemet må alltid faren for interaksjon undersøkes, f.eks. ved å benytte Internett-siden <http://hiv.medscape.com/Medscape/HIV/DrugInteractions/index.cfm>.

Tabell 2 Medikamenter i klassen ikke-nukleosidanaloger

Medikament-navn	Normaldose	Viktigste bivirkninger
Nevirapin	200 mg × 1, økes til 200 mg × 2 etter to uker	Alvorlig hypersensitivitetsreaksjon med hepatitt og utslett med dødelig utgang er beskrevet. Utslett alene forekommer ofte og kan forsvinne selv om medikamentet ikke seponeres. Ikke øk dosen så lenge utslettet vedvarer
Efavirenz	600 mg × 1 Tas om kvelden	Utslett, ofte morbilliformt, kan forsvinne selv om medikamentet ikke seponeres. Alvorlige hudreaksjoner er sjeldne. Sentralnervøse bivirkninger forekommer hyppig, vanligst er mareritt, nedsatt konsentrasjonsevne, svimmelhet. Forvirring og depersonalisering forekommer. Bivirkningen forsvinner vanligvis etter 2–4 uker, og reduseres når medikamentet tas om kvelden

Tabell 3 Medikamenter i klassen proteasehemmere

Medikament	Dosering som eneste proteasehemmer	Dosering sammen med ritonavir 100 mg × 2	Viktige forholdsregler	Kombinasjonsbehandling som gir sikre terapeutiske konsentrasjoner av begge medikamenter		
				Dose	Sammen med	Bivirkninger
Indinavir	800 mg × 3	800 mg × 2	Pasienten må drikke rikelig for å unngå nyrestein. Tatt som eneste proteasehemmer må medikamentet tas en time før eller to timer etter måltid, tatt i kombinasjon med andre proteasehemmere kan det tas til mat	400 mg × 2	Ritonavir 400 mg × 2	Gastrointestinal intoleranse. Nyrestein. Nefrotoksisitet. Asymptomatisk økning av bilirubin. Hårtap. Paronyki. Insulinresistens, hyperlipidemi, fettredistribusjon
Saquinavir	1 200 mg × 3 eller 1 600 mg × 2	1 000 mg × 2	Tas til mat	400 mg × 2 1 200 mg × 2	Ritonavir 400 mg × 2 Nelfinavir 1 250 mg × 2	Gastrointestinal intoleranse. Insulinresistens, hyperlipidemi, fettredistribusjon
Ritonavir	600 mg × 2	–	Dosen trappes gradvis opp fra 100 mg × 2 til 600 mg × 2 i løpet av 2 uker	–	–	Hyppig: Gastrointestinal intoleranse. Circumorale parestesier. Levertoksisitet. Ellers: Insulinresistens, hyperlipidemi, fettredistribusjon
Nelfinavir	750 mg × 3 eller 1 250 mg × 2	Ikke aktuelt	Tas til mat	1 250 mg × 2	Indinavir 1 200 mg × 2	Gastrointestinal intoleranse. Insulinresistens, hyperlipidemi, fettredistribusjon
Amprenavir	1 200 mg × 2	600 mg × 2	Ingen matrestriksjoner	600–750 mg × 2	Lopinavir/ ritonavir 400/ 100 mg × 2	Gastrointestinal intoleranse. Insulinresistens, hyperlipidemi, fettredistribusjon
Lopinavir	400 mg × 2, lages i kapsler sammen med ritonavir 100 mg × 2	400 mg × 2	Tas til mat	–	–	(Gastrointestinal intoleranse.) Insulinresistens, hyperlipidemi, fettredistribusjon

Lipodystrofi og hyperlipemi

Ved kombinasjonsbehandling blir det ofte endret fettfordeling og betydelige biokjemiske forandringer, blant annet med tendens til hyperlipemi og et diabetisk stoffskifte. Dette antas å kunne gi fare for uheldige langtidseffekter. Lipodystrofi gir økning av sentralt fettlag (abdomen, nakke, bryster) og svinn av subkutant fett på ekstremiteter og i ansikt. Disse endringene er spesielt assosiert med kombinasjonen av nukleosidanaloger (særlig stavudin?) og proteasehemmere.

Behandlingsindikasjoner

Målsettingen med antiviral behandling er å hindre kompliserende sykdommer som opportunistiske infeksjoner og kreft. Ut fra observasjonsstudier vet vi at risikoen for dette først og fremst øker når CD4-tallet faller til under $0,2 \cdot 10^9/l$. Etter at proteasehemmerne kom på markedet, er det i kliniske forsøk hos

pasienter med langtkomet immunsvikt vist betydelig nedsatt risiko for opportunistiske infeksjoner og død med behandling med to nukleosidanaloger og proteasehemmer sammenliknet med to nukleosidanaloger (5, 6).

Imidlertid er det optimale tidspunkt for iverksettelse av behandling ikke fastslått. Eldre studier med zidovudin i monoterapi, som Concorde-studien, viste ingen klinisk nytte av tidlig innsatt behandling (7). Data fra kohortstudier har vist at det ikke er forskjell på antall pasienter som oppnår full virussuppresjon eller grad av CD4-positiv økning ved oppstart av behandling ved et nivå av CD4-positive celler på $> 0,5 \cdot 10^9/l$ i forhold til oppstart ved et nivå på mellom $0,2 \cdot 10^9/l$ og $0,35 \cdot 10^9/l$ (8, 9). Nye amerikanske retningslinjer anbefaler ikke oppstart hos asymptotiske pasienter med et nivå på $> 0,35 \cdot 10^9/l$ (10). Moderne antiviral behandling medfører ofte inntak av mange tab-

letter, gir matrestriksjoner og kan ha til dels omfattende bivirkninger. Det er derfor viktig at man ikke utsetter asymptotiske HIV-smittede for unødvendig behandling.

For å unngå resistensutvikling og derav følgende behandlingssvikt er det særs viktig at pasienten har god medikamentetterlevelse. Dårlig etterlevelse er den viktigste årsak til behandlingssvikt, og det er vist at man må ha en medikamentetterlevelse på $> 90\%$ for å oppnå optimalt behandlingsresultat (11). Pasienten må derfor være motivert og godt informert om hva behandlingen innebærer.

Våre indikasjoner for start av antiviral behandling ved kronisk HIV-infeksjon er vist i tabell 4.

Hva skal man starte med – behandlingsregimer

Det er i senere tid gjort kontrollerte kliniske forsøk hvor to nukleosidanaloger og en

ikke-nukleosidanalogue eller tre nukleosidanalogue er direkte sammenliknet med bruk av to nukleosidanalogue og en proteasehemmer (12–14). Generelt har studiene kort observasjonstid, og kliniske endepunkter anvendes ikke. Basert på pseudomarkører som fall i HIV-RNA og økning i CD4-positive celler er trippelregime med to nukleosidanalogue og efavirenz minst likeverdig med trippelregime med proteasehemmer for alle pasientgrupper, mens tilsvarende trippelregime med nevirapin og rent trippel nukleosidregime er noe mindre potent hos pasienter med høyt HIV-RNA ved start av behandlingen, men likeverdig i alle andre pasientgrupper.

Fra observasjonsstudier er det foreløpig kun publisert resultater som gjør at man kan vurdere kliniske endepunkter for behandling med to nukleosidanalogue og en proteasehemmer (2). Som ventet viser resultatene betydelig nedsatt morbiditet og mortalitet ved trippelbehandling.

De siste år er det blitt økende oppmerksomhet omkring bruk av to proteasehemmere, hvorav den ene er ritonavir i lav dose. Hensikten er å utnytte ritonavirs hemming av særlig isoenzym 3A4 i cytokrom P-450-systemet, og dermed forsinke nedbryting av den andre proteasehemmeren. Konsentrasjonen av ritonavir gitt i doser på opptil 100 mg × 2 vil være så lav at man ikke regner med noen antiviral effekt av denne. Plasmakonsentrasjonen av den samtidig gitte proteasehemmer vil da øke. Saquinavir, amprenavir og lopinavir vil først og fremst få økt maksimumskonsentrasjon, mens for indinavir vil minimumskonsentrasjonen øke. Nelfinavir brytes ned hovedsakelig via andre isoenzymer enn de som hemmes av ritonavir, og samtidig bruk av ritonavir vil derfor ikke i særlig grad øke mengden av nelfinavir. Lopinavir lages i en fast kombinasjonstablett sammen med ritonavir.

Ved kombinasjon med ritonavir kan antall tabletter av den andre proteasehemmer reduseres, samtidig som behovet for matrestriksjoner stort sett bortfaller.

Teoretisk ville man anta at den økte medikamentkonsentrasjonen man oppnår med enzymhemming ville kunne føre til både økt effekt og økte bivirkninger. Preliminære data fra bruk av kombinasjonen lopinavir/ritonavir versus nelfinavir hos behandlingsnaive pasienter viser signifikant bedre effekt av lopinavir/ritonavir vurdert etter antall pasienter med full virussuppresjon etter 60 uker (15). Visse data angående bruk av kombinasjonen indinavir/ritonavir kan tyde på noe økt bivirkningsfrekvens, særlig nyrestein, ved økte konsentrasjoner av indinavir (16). Det er mulig at dette skyldes unødvendig høy dosering av indinavir. Vi må avvente resultatet av flere kliniske undersøkelser før spørsmålet om effektiviteten og bivirkningsprofilen av ritonavir kombinert med annen proteasehemmer er nærmere avklart.

Tabell 4 Indikasjoner for antiviral behandling av kronisk HIV-infeksjon

Symptomer på immunsvikt	CD4-tall	HIV-RNA
Ja	< 0,400 · 10 ⁹ /l i to prøver med fire ukers mellomrom	Uansett nivå
	< 0,200 · 10 ⁹ /l i to prøver med fire ukers mellomrom	Uansett nivå
Nei	> 0,200 < 0,350 · 10 ⁹ /l i to prøver med fire ukers mellomrom og som viser raskt fall i CD4 kan vurderes med tanke på start av behandling, så sant pasienten er motivert	> 50 000 kopier/ml

Hvilke nukleosidanalogue starter man med?

I alle godt klinisk utprøvede behandlingsregimer hos behandlingsnaive pasienter inngår to nukleosidanalogue. Det er utført få kliniske prospektive undersøkelser med tanke på hvilke to nukleosidanalogue som er mest effektive i kombinasjonsbehandlingen. Kombinasjonen zidovudin/stavudin er kontraindisert, fordi medikamentene konkurrerer om

samme intracellulære enzym for å omdannes til sin aktive form. I START-studiene (17, 18) var det en tendens til bedre effekt av kombinasjonen stavudin/didanosin i forhold til kombinasjonen zidovudin/lamivudin. Ved behandlingssvikt viser det seg at bruk av enten zidovudin eller stavudin medfører utvikling av samme resistensmønster, som gir stor grad av kryssresistens også mot andre nukleosidanalogue, men antall pasien-

Tabell 5 Fordeler og ulemper med forskjellige behandlingsregimer

Behandlingsregime	Fordeler	Ulemper
To nukleosidanalogue + en proteasehemmer	<ul style="list-style-type: none"> Resultater fra randomiserte kliniske studier med kliniske endepunkter foreligger Dokumentert effekt ved langt kommet immunsvikt Lang oppfølgingstid Behandlingssvikt fører ikke nødvendigvis til kryssresistens innen klassen 	<ul style="list-style-type: none"> Bivirkninger vanlig, spesielt gastrointestinale, lipodystrofi, og endret lipidprofil med ukjente konsekvenser på lang sikt Stor tablettmengde Interaksjoner med andre legemidler
To nukleosidanalogue + to proteasehemmere	<ul style="list-style-type: none"> Bedre medikamentetterlevelse Bedre farmakokinetisk profil Bedre utfall målt med surrogatmarkører for lopinavir/ritonavir versus nelfinavir 	<ul style="list-style-type: none"> Ingen data med kliniske endepunkter Mulig økt toksisitet og økte interaksjoner
To nukleosidanalogue + en ikke-nukleosidanalogue	<ul style="list-style-type: none"> Ekvivalent eller bedre (efavirenz) enn to nukleosidanalogue + en proteasehemmer målt med surrogatmarkører Bedre medikamentetterlevelse 	<ul style="list-style-type: none"> Ingen data med kliniske endepunkter En punktmutasjon kan føre til kryssresistens mot en hel medikamentklasse
Tre nukleosidanalogue	<ul style="list-style-type: none"> Sparer to medikamentklasser til ev. senere bruk ved behandlingssvikt Få interaksjoner Relativt liten tablettmengde 	<ul style="list-style-type: none"> Ingen data med kliniske endepunkter Kort oppfølgingstid i publiserte studier Dårligere effekt hos pasienter med høy virusmengde

Tabell 6 Forslag til behandlingsregimer etter primær behandlingssvikt basert på vanligst forekommende resistensmønster.¹ Minst to medikamenter i det sviktende regimet må alltid skiftes

Medikamenter i sviktende regime		Medikamenter i nytt regime		
		Alternative regimer		
Proteasehemmer	Indinavir	Ny proteasehemmer + efavirenz eller nevirapin – Amprenavir ² – Lopinavir/ritonavir	Ny(e) proteasehemmer(e) – Amprenavir – Lopinavir/ritonavir	Ikke-nukleosidanalogue – Efavirenz
	Nelfinavir	– Amprenavir ² – Lopinavir/ritonavir	– Saquinavir/ritonavir – Amprenavir – Lopinavir/ritonavir	– Efavirenz
	Saquinavir	– Indinavir – Amprenavir ² – Lopinavir/ritonavir	– Indinavir/ritonavir – Amprenavir – Lopinavir/ritonavir	– Efavirenz
Ikke-nukleosidanalogue	Efavirenz	Ny(e) proteasehemmer(e) – Ritonavir sammen med indinavir eller saquinavir – Lopinavir/ritonavir – Amprenavir		
	Nevirapin	– Ritonavir sammen med indinavir eller saquinavir – Lopinavir/ritonavir – Amprenavir		
Nukleosidanalogue	Zidovudin + lamivudin	Ny(e) nukleosidanalogue(er) – Didanosin (+ stavudin)		
	Zidovudin + didanosin	– Lamivudin + abacavir – Lamivudin (+ stavudin) – Abacavir (+ stavudin)		
	Stavudin + lamivudin	– Didanosin (+ zidovudin) – Abacavir (+ zidovudin)		
	Stavudin + didanosin	– Lamivudin (+ zidovudin) – Abacavir + lamivudin – Abacavir (+ zidovudin)		

¹ Nukleosidanalogue i parentes angir alternativer hvor resistens kan forekomme

² Nevirapin anbefales ikke sammen med amprenavir på grunn av manglende erfaring

ter som utvikler slik resistens, kan synes mindre ved bruk av stavudin (19).

Nukleosidanalogue har ulik bivirkningsprofil. Stavudin synes å være assosiert med lipodystrofi, zidovudin er assosiert med beinmargsdepresjon, mens stavudin og didanosin er assosiert med utvikling av nevropati. Abacavir er assosiert med hypersensitivitetsreaksjon med feber og utslett, som kan være livstruende. Preparatet må aldri gjeninnsettes hos noen som har hatt en slik reaksjon, fordi dødsfall hos slike pasienter er beskrevet. Zalcitabin er det minst potente medikament mot HIV, og har i tillegg bivirkninger som gjør at vi ikke anbefaler preparatet brukt hos behandlingsnaive pasienter. Valget av nukleosidanalogue vil derfor i stor grad avgjøres av hvilke bivirkninger det er viktig å unngå hos den aktuelle pasient.

Hvilken ikke-nukleosidanalogue starter man med?

For valg av ikke-nukleosidanalogue som del av trippelregime vil vi ut fra den dokumenterte kliniske effekt anbefale efavirenz. Hos pasienter med lavt virustall (< 30 000) kan også nevirapin vurderes.

Hvilke(n) proteasehemmer(e) starter man med?

Dette valget må ta utgangspunkt i flere overveielser: Hvilket medikament er mest potent, minst toksisk, gir færrest subjektive bivirkninger og lavest risiko for resistensutvikling? Bortsett fra effektstudien mellom nelfinavir og kombinasjonen lopinavir/ritonavir (15) er det ikke gjort sammenliknende studier i samme pasientpopulasjon. I observasjonsstudier har man ikke kunnet påvise forskjeller i effekt mellom de forskjellige

proteasehemmere. Ut fra effekthensyn har man derfor ikke grunnlag for å anbefale noen bestemt proteasehemmer, selv om dataene fra studien med nelfinavir versus lopinavir/ritonavir sannsynliggjør at dobbel protease med lavdose ritonavir er mest potent. Ritonavir i terapeutiske doser som eneste proteasehemmer synes å være mer beheftet med bivirkninger.

Visse data tyder på en viss forskjell i kryssresistens ved behandlingssvikt. Det kan synes som bruk av både ritonavir og indinavir ved behandlingssvikt i noe større grad medfører kryssresistens, mens bruk av nelfinavir i mindre grad medfører kryssresistens mot andre proteasehemmere (20). Det finnes data fra sekundærbehandling med saquinavir/ritonavir etter primær behandlingssvikt med nelfinavir som gir så høy behandlingssuksess at det kan tale for å anven-

de nelfinavir primært (21). Behandlingssvikt etter amprenavir ser ut til å gi liten utvikling av kryssresistens (19). Det er ikke påvist resistensutvikling hos behandlingsnaive pasienter som får behandlingssvikt med kombinasjonen lopinavir/ritonavir (22).

Det er det første behandlingsregimet det er særlig viktig å lykkes med, fordi sannsynligheten for optimal virologisk respons forringes hver gang man mislykkes med et regime. Et medikament som ikke gir resistensutvikling fordi konsentrasjonene er for lave, vil selvsagt være for lite potent. Dette taler for å starte med et mest mulig potent regime med stor sannsynlighet for høye medikamentkonsentrasjoner. Det vil si amprenavir, lopinavir/ritonavir eller en liten dose ritonavir kombinert med saquinavir eller indinavir. Oppstart med nelfinavir, som ikke er spesielt egnet i kombinasjon med ritonavir, vil først og fremst være begrunnet med liten tendens til kryssresistens ved behandlingssvikt.

Behandlingsregimene ved start av behandling hos behandlingsnaive pasienter er vist i tabell 5.

Vårt første valg vil vanligvis være: To nukleosidanaloger og en eller to proteasehemmere eller to nukleosidanaloger og efavirenz.

Hos pasienter med høye HIV-RNA-verdier bør man vurdere å starte med minst fire medikamenter: To nukleosidanaloger og to proteasehemmere, eller to nukleosidanaloger, en til to proteasehemmere og en ikke-nukleosidanalog.

Hos pasienter med relativt lave HIV-RNA-verdier kan det ved fare for bivirkninger og interaksjoner være aktuelt å starte med kombinasjoner som ikke inneholder proteasehemmere. Aktuelle kombinasjoner er: To nukleosidanaloger og nevirapin eller tre nukleosidanaloger, best dokumentert er kombinasjonen zidovudin, lamivudin og abacavir.

Når man har oppnådd full virussuppresjon, kan det være aktuelt å endre behandlingsregime for å minske antall bivirkninger eller antall tabletter. Vi mener at alle de skiserte regimer er fullverdige i en situasjon hvor man allerede har oppnådd full virussuppresjon.

Behandlingsmål og oppfølging

Målet med den antivirale terapi er å forhindre immunsvikt med derav følgende komplikasjoner. Vellykket antiviral behandling vil svært ofte helbrede eller i det minste begrense en opportunistisk infeksjon og hindre at nye oppstår.

For å måle effekten av den antivirale behandling utover den åpenbare kliniske effekt benyttes målinger av CD4-positive celler og måling av HIV-RNA i plasma. Økningen i CD4-positive celler kommer senere enn fallet i virusmengde. Behandlingsmålet for CD4-positive celler vil være minimum $0,2 \cdot 10^9/\text{ml}$. Noen få pasienter oppnår virus-

suppresjon under metodens deteksjonsgrense, men liten eller ingen økning i antall CD4-positive celler. Observasjonsstudier viser at disse pasientene likevel har klinisk nytte av behandlingen, og de unngår i stor grad å få opportunistiske infeksjoner. Tilsvarende er det vist klinisk nytte av trippelterapi med proteasehemmer hos pasienter som verken oppnår full virussuppresjon eller økning i antall CD4-positive celler.

Ved optimal behandling tilstrebes reduksjon av plasmaviremi til < 50 kopier/ml. Effektiv behandling gir vanligvis 2,5–3 log fall i viremien etter åtte uker og 3,5–4 log fall etter 12–16 uker (23). Dette gir vanligvis en virusmengde på < 400 kopier/ml etter åtte til 12 uker og < 50 kopier etter 24 uker. I kohortstudier oppnås dette målet hos 50–60% av pasientene, og i vårt materiale har ca. 70% behandlingssuksess (egne upubliserte data).

Det er viktig både å ta blodprøver og ha regelmessige konsultasjoner for å fange opp bivirkninger, for å sikre god medikamentetterlevelse og for på et tidlig tidspunkt å fange opp eventuell behandlingssvikt. Vi anbefaler initialt to kontroller med to ukers mellomrom, deretter to kontroller med fire ukers mellomrom, etterfulgt av rutinekontroller hver tredje måned.

Behandlingssvikt – sekundære behandlingsregimer

Hvis ikke virussuppresjon oppnås, vil man oppfatte dette som en primær behandlingssvikt, og man må først forsikre seg om at pasienten tar medikamentene som foreskrevet. En årsak til dårlig medikamentetterlevelse er bivirkninger, og man bør da skifte til en medikamentkombinasjon som tolereres bedre. Andre viktige årsaker til behandlingssvikt er resistensutvikling og individuelle farmakokinetiske variasjoner som medfører suboptimale medikamentkonsentrasjoner.

Endringer i behandlingen som følge av svikt vil enten være intensivering eller full endring av regimet. Intensivering er spesielt aktuelt ved primær behandlingssvikt, og innebærer at man legger til ett eller flere medikamenter, for eksempel ritonavir, som forsterker av proteasehemming, eller et medikament fra en ny klasse. Forutsetningen for intensivering vil være at man ikke har vesentlige bivirkninger og at det ikke er påvist vesentlig resistens mot pågående regime.

Ved sekundær stigning av virusmengden må man mistenke resistensutvikling, og omlegging til nytt regime må vanligvis styres etter en resistensbestemmelse. Hovedprinsippet vil være at man skifter ut minimum to av de tidligere medikamentene. For at et sekundærregime skal bli potent nok, vil dette som regel innebære økning av antall medikamenter. Oppfølgingsstudier etter primær behandlingssvikt angir en suksessrate på 30–40% (24). Hos pasienter som har opplevd svikt under flere behandlingsregimer

og som har utviklet høygradig og bred resistens, kan det være aktuelt å kombinere opptil seks til åtte ulike medikamenter.

Forslag til medikamentendringer etter primær behandlingssvikt er vist i tabell 6.

Bruk av resistenstesting

Vedvarende effekt av antiviral behandling mot HIV-infeksjon er avhengig av best mulig undertrykking av virusreplikasjonen. HIV har stor tendens til å lage mutasjoner som kan medføre resistens overfor ulike antivirale midler. Sviktende behandlingseffekt har ofte sammenheng med slik resistensutvikling. Resistensutviklingen kan skyldes én enkelt mutasjon, men som oftest kreves det en rekke ulike mutasjoner for at virus skal bli klinisk resistent.

Hos pasienter som på tross av behandling har påvisbart virus i blod, vil det ofte foreligge resistente mutanter. Hos pasienter som står på antiviral behandling og hvor effekten ikke er tilfredsstillende, bør man gjøre en resistenskartlegging som grunnlag for endring av behandlingsregimet. Resultater fra kliniske studier hvor man systematisk har utført genotypisk resistenskartlegging, viser at dette fører til mer effektiv behandling enn om man bare endrer behandling på tradisjonelt vis uten å kjenne til resultater av resistensutredning (25–27). Når det oppstår behov for endring i behandlingen på grunn av manglende respons, bør dette skje raskest mulig. Fortsatt behandling med midler som ikke virker eller delvis seponering av behandlingen på grunn av bivirkninger, gir betydelig økt fare for ytterligere resistensutvikling.

Før start av behandling ved kronisk HIV-infeksjon er kartlegging av resistensforhold ikke indisert. Resistente virus er ofte mindre replikasjonsdyktige enn villvirus, slik at ev. resistente virus forekommer i så lavt antall at de ikke lar seg påvise.

Resistensbestemmelse kan enten skje ved genotypiske metoder, hvor man kartlegger mutasjoner som man vet har betydning for resistensforholdene, eller ved fenotypiske metoder, hvor resistensen blir undersøkt i viruskultur. Den siste metoden er ikke tilgjengelig i Norge. Tolkningen og anvendelsen av genotypisk resistensbestemmelse krever grundig kjennskap til både mutasjonenes betydning og pasientens kliniske tilstand og tidligere behandling.

Det vil ofte skje et tilsynelatende skifte til ikke-resistent virus hvis man avbryter en sviktende antiviral behandling. Det er fordi seleksjonspresset som medikamentene representerer forsvinner. Imidlertid vil de resistente mutasjonene fortsatt være til stede hos pasienten i små mengder og vil kunne påvises på nytt dersom behandling gjeninnsettes. For å gi et mest mulig korrekt bilde av den foreliggende resistens må prøve til resistensbestemmelse derfor alltid tas under det sviktende regimet.

Litteratur →

Litteratur

1. Palella FJ jr., Delancy KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853–60.
2. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F et al. AIDS across Europe, 1994–98: the Euro-SIDA study. *Lancet* 2000; 356: 291–6.
3. Nilsen Ø, Aavitsland P. HIV-situasjonen i Norge per 31. desember 2000. MSIS-rapport 2001; 29: 12.
4. Moore R, Keruly J, Chaisson R. Differences in anion gap with different nucleoside TRI combinations. Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, January 30–February 2, 2000. Abstract 55. <http://www.retroconference.org/2000/abstracts/55.htm> (3.9.2001).
5. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 counts of 200 per cubic millimetre or less. *N Engl J Med* 1997; 337: 725–33.
6. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* 1998; 351: 543–9.
7. Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994; 343: 871–81.
8. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V et al. Viral load changes in response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 lymphocyte count and viral load. *AIDS* 2000; 14 (suppl 4): S3.
9. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Armino Monforte A. When to start HAART in chronically HIV-infected patients? A collection of pieces of evidence from the ICONA study. *AIDS* 2000; 14 (suppl 4): S3.
10. US Department of Health and Human Services and Henry J. Kaiser Family Foundation Panel on clinical practices for treatment of HIV-infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. <http://www.hivatis.org> (24.4.2001).
11. Friedland G. Adherence to medication: adherence to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14 (suppl 4): S1.
12. Podzamczar D, Ferrer E, Consighio E, Gatell JM, Perez P, Perez JL et al. A randomised, open, multicenter trial comparing Combivir plus nelfinavir or nevirapine in HIV-infected naïve patients (The Combine Study). Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Chicago, January 30–February 2, 2001. <http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/327.htm> (3.9.2001).
13. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachis A, Skiest D, Stanford J et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1865–73.
14. Staszewski S, Keiser K, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *JAMA* 2001; 285: 1155–63.
15. Ruane P, Mendonca J, Timerman A. Kaletra vs nelfinavir in antiretroviral-naïve subjects: week 60 comparison in a phase III blinded, randomised clinical trial. 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Buenos Aires July 2001. Abstract 6. http://www.ias.se/abstract/show.asp?abstract_id=6 (3.9.2001).
16. Podzamczar D, Arrizabalaga J, van Wanzeel P, Harris M, Pedersen C, Cahn P et al. Continued indinavir (800 mg tid) versus switching to indinavir + ritonavir (800/100 mg bid) in HIV patients having achieved viral load suppression. A randomised study: the BID efficacy and safety trial (BEST). *AIDS* 2000; 14 (suppl 4): S8.
17. Squires KE, Gulick R, Tebas P, Santana J, Mulanovich V, Clark R et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naïve individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS* 2000; 14: 1591–1600.
18. Eron JJ jr., Murphy RL, Peterson D, Pottage J, Parenti DM, Jemsek J et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *AIDS* 2000; 14: 1601–10.
19. Soriano V. Sequencing antiretroviral drugs. *AIDS* 2001; 15: 547–51.
20. Kemper CA, Witt MD, Keiser PH, Dube MP, Forthal DN, Leibowitz M et al. Sequencing of protease inhibitor therapy: insights from an analysis of HIV phenotypic resistance in patients failing protease inhibitors. *AIDS* 2001; 15: 609–15.
21. Tebas P, Patick AK, Kane EM, Klebert MK, Simpson J, Erice A et al. Virologic responses to a ritonavir-saquinavir containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir. *AIDS* 1999; 13: F23–28.
22. White C, Brun S, King M, Murphy R, Hicks C, Eron J et al. Lopinavir/ritonavir (Kaletra) in antiretroviral naïve HIV+ patients: 144 week follow up. 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Buenos Aires July 2001. Abstract 217. http://www.ias.se/abstract/show.asp?abstract_id=217 (3.9.2001).
23. Cozzi-Lepri A, Miller V, Phillips A, Rabenau H, Sabin CA, Staszewski S. The virological response to highly active antiretroviral therapy over the first 24 weeks of therapy according to pre-therapy viral load and the 4–8 weeks viral load. *AIDS* 2001; 15: 47–54.
24. Montaner JSG, Harrigan PR, Jahnke N, Rabond J, Castillo E, Hogg RS. Multiple drug rescue therapy for HIV-infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens. *AIDS* 2001; 15: 61–9.
25. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 2195–9.
26. Baxter JD, Douglas LM, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA et al. A randomised study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. *AIDS* 2000; 14: F83–93.
27. Brun-Vezinet F. HIV drug resistance and response to therapy. *Antivir Ther* 2001; 6: S13. ○



Summaries in English

- 3369 Bjørngaard JH, Heggstad T
Can case-mix explain differences in involuntary admissions to Norwegian psychiatric hospitals?
- 3375 Færden A
Rehabilitation of the severely mentally ill. Experience drawn from an outpatient team in a community psychiatric centre
- 3383 Cohn J
Torture survivors in Norway: the responsibility of medical doctors
- 3387 Herigstad A, Michler RP, Sand T, Todnem K
Electroencephalography after sleep deprivation in patients with suspected epilepsy
- 3391 Hallstensen RF, Svartberg J, Isaksen V, Bajic R, Løchen M-B, Hansen J-B
Anaemia and neutropenia associated with primary empty cella syndrome
- 3396 Moum B, Hauge T, Lerang F, Sandvei P, Henriksen M, Pettersen T
Assessment of the need for round-the-clock endoscopy in upper gastrointestinal bleeding
- 3399 Skogseid IM, Gerds R, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Bakke SJ
The usefulness of SPECT and MRI in the diagnosis of atypical parkinsonian syndromes
- 3406 Finsen V, Sandbu H
Corticosteroid injection for trigger finger
- 3408 Holck P
Alf Brodal – the great Norwegian brain scientist
- 3414 Ormaasen V, Bruun JN
Antiretroviral therapy in HIV-infected adults
- 3421 Åsjø B, Ulvestad E
HIV-1 resistance to antiretroviral drugs
- 3425 Ormaasen V, Mæland A
Tuberculosis among HIV-infected persons in Norway