



Verdens helse

Internasjonal medisin

Antiretroviral behandling av HIV-infeksjon i fattige land

På tre år er prisen på antiretroviral behandling ved HIV-infeksjon redusert med 98 % for de fattige lande. Den billigste trippelbehandlingen kan nu gjennomføres for ca. 300 amerikanske dollar per patient per år. Er det billigst nok?

Utdanning i internasjonal helse

Interessen for å arbeide i u-land er stor blant leger og medisinstudenter. Hvilke utdanningstilbud finnes innen internasjonal helse?

Internasjonal helse er en egen disiplin rettet mot å bedre helsesituasjonen i fattige land. Faget omfatter helsefremmende tiltak, forebygging og behandling av sykdom og rehabilitering. Internasjonal helse dreier seg bl.a. om de store endemiske sykdommene i u-land. Tilgrensende fag som helsesystemforskning, helseøkonomi og helsepolitikk er viktige støttesdisipliner. Tropemedisin er en del av internasjonal helse.

Troped er et koordineringsorgan for høyere utdanning i internasjonal helse i Europa. Over 20 utdanningsinstitusjoner deltar. Gjennom nettverket får studenter tilbud om mange gode kurs. Studiepoeng kan godkjennes ved andre læresteder. Om ønskelig kan kursene sys sammen til en mastergrad i internasjonal helse. En oppdatert oversikt over *Troped* og tilgjengelige kurs finnes på www.troped.org.

Bernt Lindtjøm

bernt.lindtjorn@cih.uib.no
Senter for internasjonal helse
Universitetet i Bergen

I Afrika syd for Sahara har nu 30 millioner mennesker HIV/AIDS. Det er anslått at kun ca. 1 % af patienterne som har behov for antiretroviral behandling, modtager slik behandling (1). For bare tre år siden var prisen på den billigste trippelbehandling over 10 000 amerikanske dollar per patient per år og dermed helt uopnåelig for patienterne i fattige lande. Vil en behandlingspris på 300 amerikanske dollar øge andelen af patienter i behandling væsentligt?

Undertegnede har nylig arbejdet seks uger på et mindre, irsk, katolsk missions-sygehus i et nokså fattigt halvøkenområde i den østre del af Kenya, udsendt af Skandinaviske Lækarbanken (2). Her kunne man ved selvsyn konstatere AIDS-epidemiens ufattelige omfang idet ca. to tredeler af indeliggende medisinske patienter var HIV-positive eller havde AIDS, svært ofte med tuberkulose som AIDS-definerende sygdom. Prævalensen af HIV i Kenya er nu ca. 14 % (3). 700 kenyanere dør hver dag pga. AIDS, og ca. en million børn er blevet forældreløse (4). Før min ankomst havde én patient på sygehuset påbegyndt behandling med høyaktiv antiretroviral terapi (HAART), og i de seks uger jeg var der, blev ydeligere to patienter sat i behandling. Alle HIV-positive patienter blev informeret om muligheden for trippelbehandling med stavudin, lamivudin og nevirapin, som er den billigste kombinasjonsbehandling, til en årlig pris på ca. 325 amerikanske dollar.

Prisfaldet på antiretrovirale medikamenter

Antiretroviral behandling har kun eksistert i få år og de fleste medikamentene vil derfor være patentbeskyttede i endnu en årrække. Dette betyr at høje priser vil gjøre disse medikamenter helt uten for rekkevidde for fattige lande. Verdens handelsorganisation (WTO) tillod derfor på sit møte i Doha i Qatar i november 2001 at medlemslandene kunne udstede tilladelse til produktion af bl.a. antiretrovirale midler for nasjonalt bruk uden hensyn til patentet, men med økonomisk kompensasjon for patentindehaveren, såkaldt «compulsary licensing» (5). Problemet har været at hovedparten av de

fattigste lande ikke har haft et produksjons-system som har gjort det mulig for dem at udnytte denne nye regel. Dette har også været tilfældet i Kenya. Mission for Essential Drugs and Supplies (MEDS) i Kenya, som er en slags grossist for legemidler primært til missions-sygehuse, og Læger Uden Grænser (MSF) har imidlertid klart at manøvrere udenom kravet om nasjonal produktion ved at importere kopipræparater fra Indien (6). I 1994 fik WTO med den såkaldte TRIPS-avtalen (trade-related aspects of intellectual property rights) indført krav om at medlemslandene forpligtet sig til at beskytte patenter på bl.a. lægemidler, men inderne præsterede at få indført, at for dem skulle aftalen først gælde fra 2006. Det har haft den konsekvens, at man i Indien ikke har givet patenter til antiretrovirale midler, men i stedet produceret billige kopipræparater selv. Priserne i Indien har vedvarende faldet på grund konkurrence mellem flere indiske medicinalfirmaer. Da der i følge Kenyansk lov ikke gives patenter til medikamenter som importeres fra lande hvor disse medikamenter allerede lovligt er i brug, har denne trafik fra Indien til Kenya været mulig (6).

30. august 2003 vedtog medlemslande i WTO at ophæve kravet om nasjonal produktion og dermed tillade eksport til de fattigste lande af medicin produceret under «compulsary licensing», hvilket burde gøre det lettere at anskaffe billigere medicin, især i lande som har andet regelværk end for eksempel Kenyas (7). I tillegg til pris-faldet på baggrund af kopipræparater, primært fra Indien, har flere vestlige medicinalvirksomheder også redusert sine priser på enkelte af deres HIV-mediciner i fattige lande, ud fra kriterier de selv kan fastsatte. Som hovedregel er priserne på nukleosidanaloger og non-nukleosidanaloger betydelig billigere for kopipræparaterne, medens det endnu ikke er tilfældet for proteaseinhibitorerne (8).

HAART-behandling i Kenya

I dag lever mer enn halvparten af Kenyas 30 millioner indbyggere i ekstrem fattigdom, dvs. for mindre enn 1 ameri-

kansk dollar per dag, som er den af Verdensbanken definerede fattigdomsgrense. Det er derfor ikke overraskende at under 1 % af de patienter i området hvor jeg arbejdede, som havde behov for antiretroviral behandling kunne betale for denne. Ved Nazareth Hospital nær Nairobi, hvor en betydelig større del af patienterne har lønnet arbejde, har man nu klaret at få op mod 20 % af AIDS-patienterne i behandling. Det er vanskelig at give et præcist tal for hvor stor en del af Kenyas AIDS-patienter der nu kan betale for HAART-behandling (årlig pris 325 amerikanske dollar), særlig fordi man i Kenya har tradition for at skraabe penge sammen hos mange familiemedlemmer ved for eksempel sygdom. Et kvalificeret gæt er, at det vil være under 10 % (Thomas Machuina, Nazareth Hospital, Nairobi, personlig meddelelse).

Der er ikke megen hjælp at hente fra det offentlige helsevesen, som kun bruger 6 amerikanske dollar per år per kenyaner (9). Der har derfor, forståelig nok, samlet sig interesse om internationale donationer. Det globale fond til bekæmpelse af AIDS, tuberkulose og malaria har netop doneret 129 millioner amerikanske dollar til Kenya over en femårig periode udelukkende til AIDS. Det er planen at en del af pengene skal bruges til at sætte 6 000 patienter i behandling, resten skal bruges til forebyggelse. I tillæg er det planen at USA, delvis udenom dette fondet, vil donere betydelig beløb til AIDS-behandling. Det er foreløpig uafklaret hvordan pengene skal fordeles internt i landet, til hvem og ad hvilke kanaler. I et land som er berygtet for omfattende offentlig korruption, er der betydelig frygt at pengene igen skal havne i de forkerte lommer. Der har også været udtrykt bekymring for at mange fattige lande ikke har den infrastruktur der skal til for at absorbere så store beløb og få dem fordelt på en fornuftig måde (10).

Er det rigtigt at indføre HAART-behandling?

I en kontroversiel artikel publiceret i Lancet i 2002 (11) blev det beregnet, at selv med en årlig behandlingspris for HAART-behandling på 350 amerikanske

Tabell 1 WHO's anbefalinger vedrørende blodprøver før initiering af høyaktiv antiretroviral behandling (HAART)

Absolut minimum	HIV-antistoftest og hemoglobin
Basale anbefalede	I tillæg leukocytter med differentialtelling, ASAT, kreatinin og glucose
Ønskværdige	I tillæg CD4-tal, bilirubin, amylase og lipider
Eventuelt	Plasmaviræmi og resistensbestemmelse

dollar, ville det være mindst 28 gange mer kosteffektivt at bruge pengene på preventive tiltag, herunder testing af alt blod, frivillig testing og rådgivning i befolkningen, intensiveret kontrol av seksuelt overførbare sygdomme og bedre forebyggelse af HIV-transmission fra mor til barn. På baggrund af disse beregninger tog forfatterne det radikale standpunkt at HAART-behandling foreløpig ikke burde indføres i Afrika syd for Sahara (11).

Det er en betydelig bekymring for, at introduktionen af antiretroviral behandling vil gjøre det endnu vanskeligere at bremse spredningen af HIV-epidemien med preventive tiltag, når det går op for folk at sykdommen ikke lenger er dødelig med behandling. Det er også en stor og velbegrunnet frygt for, at patienter med marginal økonomi i perioder ikke vil have råd til behandlingen og derfor ufrivillig tager pause fra denne eller kun tager en del af medikamentene. Sidstnevnte er det absolut værste scenario, fordi det raskt vil føre til resistensutvikling som let kan blive særdeles vanskelig at håndtere i fattige lande. Bestemmelse af virusmængde koster i Kenya ca. 95 amerikanske dollar og er i praksis utilgjengelig for de fleste. Udvikling af resistens vil dermed først vise sig ved klinisk forverring, altså på et betydelig senere, og måske irreversibelt tidspunkt. I tillæg vil et nyt trippelregime måtte inneholde en proteaseinhibitor som foreløpig er ganske betydelig dyrere end nukleosidanaloger og non-nukleosidanaloger og være for dyr for hovedparten af patienterne. Det billigste HAART-regime som kan erhverves via MEDS i Kenya og som inneholder en proteaseinhibitor, koster ca. 940 amerikanske dollar årligt (12). Endelig vil spredningen av resistente stammer kunne føre til at behandlingsnaive patienter oplever behandlingssvigt på det primære billigste behandlingsregime.

Der har nylig i en artikel i Tidsskriftet (13) været en nyanceret gjennomgang af de dilemmaer indførelsen af HAART-behandling i Afrika syd for Sahara kan innebære. Uanset de problemer og risici der er ved at indføre en sådan behandling i de fattigste land, er det likevel vanskelig at komme udenom, at vi i den rige vestlige verden har et sterkt moralsk imperativ til at bidrage til at en sådan behandling bliver inført i væsentlig omfang. Dette synspunkt er nu også offisiell WHO-politik (14).

HAART-behandling i praksis

Der har fra mange hold været en opfattelse av, at slik behandling er særlig komplisert og ikke kan gjennomføres forsvarlig uten kendskab til patientens CD4-tal og virusmængde. I Kenya koster måling af CD4-tal 20 amerikanske dollar og vil derfor være realistisk for en del patienter. Bestemmelse av virusmængde koster som ovenfor anført 95 amerikanske dollar og vil foreløpig være urealistisk for de fleste. WHO har erkendt, at vi er nødt til at ændre vores mentale paradigme, i den forstand at det væsentligste er at få medisinen ut til patienterne. CD4-tal og virusmængde ansees derfor ikke lenger som absolut nødvendige. Blodprøver som ansees som absolut nødvendige, begrenser sig nu til HIV-antistoftest og hemoglobin (tab 1).

WHO anbefaler initiering av HAART-behandling hos patienter med klinisk stadium 4-sykdom uafhængig av CD4-tal; hvis CD4-tal ikke er tilgjengelig, også ved stadium 2 og 3 og samtidig total lymfocytall mindre enn 1 200 (15). Problemet med sidstnevnte cut-off er en relativ beskjeden sensitivitet og sensitivitet. I et nylig publiceret studium med mer enn 3 000 HIV-positive patienter var sensitiviteten 70,7 % og specificiteten 81,7 % for at forudsige CD4-tal under 200 (16). I Afrika er co-infeksjoner med særlig parasitter svært hyppige og vil utvivlsomt påvirke totalt lymfocytall (16). Min egen erfaring fra relativt primitive forhold i Kenya var at lymfocytverdiene var alt for variende hos patienter med åbenbar AIDS til at de var til væsentlig nytte.

Som forholdene er nu, er altså den helt overvejende del av HIV-patienterne syd for Sahara behandlingsnaive. Dette vil i praksis betyde at resistensproblemerne endnu må antages at være minimale. Dette giver en enestående mulighet for behandlings-succes, såfremt man evner at sikre optimal compliance. En strategi med direkte obser-veret terapi (DOT-behandling) vil her være en mulighet, og det vil være attraktivt at udnytte den logistik der mange steder er oppbygget for DOT-behandling av tuberkulose. I Kenya vil det desværre for øyeblikket antagelig ikke være mulig. Med en årlig tuberkuloseincidens på svimlende 450 per 100 000 indbyggere pga. HIV-epidemien klarer man ikke engang at gjennomføre DOT-behandling for tuberkulose (17). En anden og viktig mulighet er at bruke kombinationspreparater for at sikre sig mod at patienterne kun tager dele av behandlingen. Det aktuelt billigste regime

! Hovedbudskap

- Antiretroviral behandling er selv med en årlig behandlingspris på ca. 300 amerikanske dollar fremdeles for dyr for hovedparten av patienterne i de fattigste landene
- Antiretroviral behandling kan og skal gjennomføres i de fattigste lande til trods for ofte svært begrensede monitoreringsmuligheter

med stavudin, lamivudin og nevirapin produceres nu som ét kombinationspræparat af flere indiske firmaer (8).

De antiretrovirale medikamenterne vil til trods for det betydelige prisfald fremdeles være for dyre for de fleste patienter i Kenya og i hovedparten av de øvrige lande i Afrika syd for Sahara. Tilførsel af meget betydelige økonomiske ressourcer fra de rige lande til Afrika er derfor tvingende nødvendig hvis man skal lykkes med etablering av HAART-behandling i den helt store skala. Samtidig er det åbenbart, at det ikke vil blive let i praksis at få fordelt og effektivt udnyttet disse store beløb. WHO har erkendt at HAART-behandling kan og skal gennemføres til trods for de oftest svært begrænsede monitoreringsmuligheder. Det kan aldrig blive perfekt på denne måde, men ved at indse at man alligevel, til trods for de betydelige mangler der er, kan redde titusindvis af menneskeliv vil meget være opnået.

Arne Nørgaard Eskesen

arne.eskesen@ahus.no

Infektionsmedicinsk Sektion
Akershus Universitetssykehus
og
Skandinaviska Läkarbanken
Malmö

Litteratur

1. A commitment to action for expanded access to HIV/AIDS treatment. Genève: WHO, 2002.
2. Skandinaviska Läkarbanken. www.rotarydoctorbank.org (13.10.2003).
3. Global fund against Aids, tuberculosis and malaria. www1.theglobalfund.org/eu (13.10.2003).
4. Acrimony won't help case against pandemic. Wangusi J. East African Standard. 20. august 2003.
5. World Trade Organization, Declaration on the TRIPS Agreement and Public Health. www.wto.org (13.10.2003).
6. Drug patents under the spotlight. MSF May 2003. www.msf.org (13.10.2003).
7. WTO, TRIPs, Decision of 30. august 2003 IP/C/W405. Implementation of paragraph 6 of the Doha Declaration on the TRIPS Agreement and public health. www.wto.int (13.10.2003).
8. Sources and prices of selected medicines and diagnostics for people living with HIV/AIDS. June 2003. A Joint UNICEF – UNAIDS – WHO – MSF Project. www.who.int (13.10.2003).
9. WHO, Statistics Office. www.who.int (13.10.2003).
10. Hanson S. The problems of allocating large sums of money for AIDS. Lancet Infect Dis 2003; 3: 464–5.
11. Marseille E, Hofmann PB, Kahn JK. HIV prevention before HAART in sub-Saharan Africa. Lancet 2002; 359: 1851–6.
12. Mission for essential drugs and supplies, Nairobi Kenya. www.chak.or.ke/meds.php (13.10.2003).
13. Lien L. Er legemidler mot HIV redningen for fattige land? Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1714–6.
14. Address to the fifty-third session of the WHO Regional Committee for Africa, Johannesburg, september 2003. www.who.int (13.10.2003).
15. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: guidelines for a public health approach. Genève: WHO, 2002.
16. Spacek L, Griswold M, Quinn TC, Moore R. Total lymphocyte count and hemoglobin combined in an algorithm to initiate the use of highly active antiretroviral therapy in resource-limited settings. AIDS 2003; 17: 1311–7.
17. Corbett E, Watt CJ, Walker N, Maher BM, Williams BG, Ravigione M et al. The growing burden of tuberculosis. Arch Intern Med 2003; 163: 1009–21.