

HIV-behandling – en uppdatering

Det lätta arbetet är gjort – det svåra återstår

Sedan 1995 har sjuklighet och dödlighet till följd av humant immunbristvirus, HIV, minskat dramatiskt, huvudsakligen till följd av nya och bättre läkemedel. När beslutet att påbörja behandling har fattats ska läkemedelskombinationen vara maximalt virushämmande och följsamheten nära nog 100-procentig för att förhindra resistensutveckling. Behandlingen kan förväntas bli livslång, eftersom det för närvarande tycks osannolikt att infektionen kan botas.

Viktiga målceller och intensiv virusförökning

T-hjälparlymfocyter med ytantigen CD4 (CD4-positiva celler) och makrofager är primära målceller för HIV. Nedbrytningen av immunförsvaret börjar omedelbart efter överföring av smitta [1]. HIV infekterar även tymus, och alltmer intresse riktas mot detta organs möjligheter att regenerera T-lymfocyter under behandling.

Den mycket kraftiga virusförökningen och den höga mutationsfrekvensen resulterar i en genetisk mångfald [1]. Stammar som är resistenta mot antivirala läkemedel selekteras därför snabbt fram om behandlingen endast ger ofullständig virushämning [2].

HIV återkommer snabbt i blodet efter utsättning av en till synes helt virus-hämmande behandling [3]. Reservoiren utgörs av integrerat HIV-DNA i CD4-positiva minneslymfocyter. Strategier för att eliminera denna viruspopulation diskuteras, men ännu har man inte lyckats med detta i praktiken, vilket

Författare

ANDERS SÖNNERBORG

överläkare, infektionskliniken, och kliniskt virologiska laboratoriet

PEHROLOV PEHRSSON

överläkare, infektionskliniken, Huddinge sjukhus.

innebär att hoppet om bot av HIV-infektion är litet.

När ska behandling påbörjas?

Idag används fyra grupper av läkemedel omfattande elva registrerade och fyra licenspreparat. Nukleosidanaloger, nukleotidanaloger och icke-nukleosidanaloger hämmar virusets omvända transkriptas. Proteashämmare hämmar proteasenzymet, varvid icke-infektiosa viruspartiklar bildas.

Två mycket viktiga beslut gäller när behandling ska påbörjas och med vilka preparat [4]. Mängden HIV i blod varierar mellan individer, och höga nivåer korrelerar starkt till en sämre prognos. Beslutet att påbörja behandling baseras därför oftast på nivåerna av virus och lymfocyter med CD4. Vinsten för patienter med mindre avancerad immunbrist och låg virusmängd är ännu inte klarlagd, även om mycket talar för tidig behandling.

Den mest använda initiala kombinationen är två nukleosidanaloger och en proteasahämmare. Även andra regimer används, men den vetenskapliga basen för detta är begränsad. En kombination med endast två preparat rekommenderas inte på grund av risken för snabb resistensutveckling [2].

Varför är följsamhet viktig?

Betydelsen av stor följsamhet till ordinationen vid antiretroviral behandling är odiskutabel. Dels krävs det för att individen skall få så god effekt av läkemedlen som möjligt, dels innebär det för samhället mer kostnadseffektiv terapi och mindre risk för spridning av resistenta HIV-stammar.

Trots att ingen annan behandling i öppen vård är lika komplicerad, och trots att det rör sig om en okänd behandlingstid för unga människor, har vi en tendens att undervärdera problemet. Vi har också ofta en övertro på att problemet med bristande följsamhet kan informeras bort eller elimineras ge-

nom att man begränsar antalet tabletter och doseringstillfällen.

Viktigt är hög kunskapsnivå hos såväl patienter som personal, kontinuitet i vården, ömsesidig respekt och förtroendet samt en känsla av delaktighet i beslutet om behandlingen. Tillgång till ett socialt nätverk och en positiv inställning till behandling, kännedom om dess mål, effekter och biverkningar är positiva faktorer, medan tidigare psykisk sjukdom, depression eller bristande acceptans av HIV-infektionen är faktorer som kan försämra följsamheten.

Försök har gjorts att i förväg gissa graden av följsamhet utifrån hur patienten passat besökstider och genom »provbehandling» med t ex vitaminer. Bedömning av följsamheten under behandling har skett utifrån självrapportering i skriftliga eller muntliga enkäter, räkning av tabletterna i återlämnade förpackningar, slumpvis tagna prov för analys av läkemedelskoncentration eller med hjälp av mikrochips som registrerar när läkemedelsförpackningen öppnats. Samtliga metoder har låg sensitivitet men tämligen hög specificitet.

Åtgärder för att förbättra följsamheten

För att förbättra följsamheten har olika åtgärder prövats. Patientens kunskapsnivå kan ökas genom utbildning, individuellt eller i grupp, så att patienten förstår syftet med behandlingen, för- och nackdelarna samt konsekvenserna av bristande följsamhet. Behandling av eventuell depression, hjälp och stöd med stresshantering, åtgärder mot alkohol och drogeroende är andra viktiga åtgärder. Diverse minneshjälpmedel har tillämpats, t ex »väckarklocka», dagbok och dosett.

Det är nödvändigt att koppla intaget av läkemedel till fasta rutiner i det dagliga livet. Extra lätt är det att glömma bort medicineringen vid avvikelser från den vardagliga rutinen i samband med ledighet, ändrade arbetstider, skolstart etc.

Hos personalen krävs förutom en

hög kunskapsnivå också förmåga att ta ställning till den enskilde patientens behandling utifrån just dennes livssituation och att i samband med denna diskussion försöka identifiera hinder mot god följsamhet och i förväg lösa problemen.

Behandlingen bör vara så enkel och patientvänlig som möjligt vad gäller antal medel och doseringstillfällen, och om det finns medicinskt likvärdiga behandlingsalternativ bör patienten få välja mellan dem.

Täta kontakter med vården och god tillgänglighet per telefon, diskussioner kring behandling i samband med varje provtagning och uppmuntran när det visar sig att behandlingen fungerar (speglat i analys av HIV-RNA och CD4-positiva lymfocyter) är andra sätt att stödja följsamheten.

På sina håll har andra yrkeskategorier involverats, framför allt dietister och farmaceuter, men även icke-professionella kamratundervisare (peer educator) eller närstående.

Biverkningar och interaktioner

Information om biverkningar och förskrivning av medel mot illamående och diarré minskar risken för att patienten avbryter behandlingen utan att meddela personalen.

Nukleosidanaloger kan ge allvarliga myopatii och metabola störningar, men detta har inte uppmärksammats på samma sätt som de »fettomsättningsrubbingar» som förknippats med proteashämmare, vilket diskuteras i en artikel av Linda Morfeldt och medarbetare i detta nummer.

Proteashämmare och icke-nukleosidanaloger metaboliseras via cytochrom P450-systemet [5]. Andra läkemedel som metaboliseras via detta system är därför kontraindicerade eller måste dosjusteras.

Denna egenskap kan dock utnyttjas genom att kombinationer av olika proteashämmare och/eller icke

En viktig fråga är hur mycket följsamhet som är nödvändig för att man skall uppnå tillräcklig effekt och samtidigt undvika resistens. Att förbättra följsamheten utmanar allas våra förmågor och fordrar inte bara teknisk läkemedelskunskap utan också förståelse för mänskligt beteende och skicklighet i att stödja beteendeförändringar. Vi skall behandla patienten, inte viruset, men bästa sättet att öka livskvaliteten på sikt är att hålla viruset under kontroll.

nukleosidanaloger kan ge förhöjda läkemedelskoncentrationer och bättre antiviral effekt.

Resistensutveckling huvudproblem

En viktig fråga är hur mycket följsamhet som är nödvändig för att man skall uppnå tillräcklig effekt och samtidigt undvika resistens. Att förbättra följsamheten utmanar allas våra förmågor och fordrar inte bara teknisk läkemedelskunskap utan också förståelse för mänskligt beteende och skicklighet i att stödja beteendeförändringar. Vi skall behandla patienten, inte viruset, men bästa sättet att öka livskvaliteten på sikt är att hålla viruset under kontroll. Detta lyckas inte alltid utan en andel (omkring 20–40 procent) av patienterna uppvisar trots behandlingen stigande virusnivåer i serum. Det är då viktigt att diskutera orsaken till behandlingssvikt; det är inte självklart att det måste leda till byte av preparat.

Få studier ger vägledning om hur behandlingen ska modifieras vid svikt. Om orsaken bedöms vara resistensutveckling baseras valet av ny terapi på teoretiska överväganden, där man tar hänsyn till patientens pågående och tidigare läkemedelsanvändning och ibland även resistensanalyser. Korsresistens förekommer mellan nukleosidanaloger, men problemet är störst för icke-nukleosidanaloger och proteashämmare. Detta gör att det ibland – framför allt efter flera terapibyten – inte finns några nya läkemedel att ta till. Inte sällan behålls behandlingen ändå, och åtminstone på kort sikt ses en bibehållen klinisk och immunologisk effekt trots bristande hämning av virusförökningen.

Immunrekonstitution

Effektiv HIV-behandling hindrar försämring av immunförsvaret och minskar risken för opportunistiska infektioner och tumörer. Nybildningshastigheten för immunförsvarsceller och

dessas kvalitet varierar från individ till individ [6]. Åldern och graden av immundefekt vid behandlingsstarten spelar en stor roll. Hos vissa patienter förefaller CD4-positiva lymfocyter nybildas i tymus, medan detta hos andra sker i extratymal lymfoid vävnad med förmodligen en sämre möjlighet att uppnå immunrekonstitution [7].

Ökning av den HIV-specifika immuniteten har nyligen iakttagits hos patienter som immuniserats med HIV-p24-antigen samtidigt med lyckosam antiretroviral behandling [8]. Förhoppningsvis kan detta ge immunförsvaret möjligheter att kontrollera de få virusinfekterade celler som återstår. Vid en sådan »remission» av HIV-infektionen skulle på sikt den antiretrovirala behandlingen kunna sättas ut [9].

Framtida utmaningar

Trots att vi nu har tillgång till potentia antiretrovirala läkemedel behövs förbättringar för att öka följsamheten. Vi behöver även nya läkemedel som har effekt på resistent virusstammar och medel som stöder en rekonstitution av immunsystemet.

Vi får inte heller glömma att endast en liten andel av världens HIV-infekterade har tillgång till dagens (eller ens gårdagens) HIV-läkemedel. En framgångsrik behandling i fattiga länder kräver inte enbart billiga (eller gratis) medel mot HIV utan också den infrastruktur som behövs för att genomföra behandlingen. HIV-problemet måste ses i ett större politiskt och ekonomiskt sammanhang.

Referenser

1. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emami EA, Deutsch P et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373:117-22.
2. Hirsch M, Conway B, D'Aquila R, Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults with HIV infection. *JAMA* 1998; 279: 1984-91.
3. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth

LM, Buck C, Chaisson RE et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997; 278: 1295-300.

4. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998: Updated recommendations of the International AIDS society-USA panel. *JAMA* 1998; 280: 78-86.
5. Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. *JAMA* 1997; 277: 145-53.
6. Gorochov G, Neumann AM, Kereveur A, Parizot C, Li T, Katlama C et al. Perturbation of the CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4+ repertoire during antiviral therapy. *Nature Med* 1998; 4: 215-21.
7. McCune JM, Loftus R, Schmidt DK, Carroll P, Webster D, Swor-Yim LB et al. High prevalence of thymic tissue in adults with human immunodeficiency virus-1 infection. *J Clin Invest* 1998; 101: 2301-8.
8. Valentine FT, DeGruttola V, Kaplan M, See D, Flynn N, Maenza J et al. Effects of HAART compared to HAART plus an inactivated HIV immunogen on lymphocyte proliferative responses (LPR) to HIV antigens. 12th World AIDS Conference, Geneva, June 28-July 3 1998. Abstract 31227, late breaker session LB9.
9. Ho DD. Toward HIV eradication or remission: the tasks ahead. *Science* 1998; 280: 1866-7.

Se även artikel på sidan 4616 i detta nummer.



MISSÖDEN MISSTAG MISSBRUK

i sjukvården

Vad händer i slutna rum då läkare blir problem? Hur löser man konflikter vid missöden i vården? Vem kan ge ett bra stöd till anmälda läkare?

Under 1994-95 publicerade Läkartidningen 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen. De har nu samlats i ett 80-sidigt häfte, som kan beställas med kupongen nedan.

Pris 75 kronor. Vid 11-50 ex 67 kronor, vid högre upplagor 63 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Missöden, Misstag,
Missbruk

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

Insändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk kuvertet »Missöden»
Telefax 08-20 76 19