

NYTT OM HIV

Kombinationsbehandling med nya läkemedel inger hopp

Förbättrad behandling av opportunistiska infektioner och tumörsjukdomar har ökat både överlevnadstid och livskvalitet hos HIV-patienter. Däremot har behandling med läkemedel som hämmar HIVs virusenzym omvänt transkriptas endast haft en begränsad bromseffekt. Monoterapi med nukleosidanaloger – såsom zidovudin (AZT), didanosin (ddI) och zalcitabin (ddC) – har använts, på senare år även i kombination. Detta har tidigare belysts i en medicinsk kommentar i Läkartidningen [1].

Det senaste året har denna pessimism om möjligheterna att påverka infektionsförlopp vänts i en viss optimism. Kombinationer av nya HIV-läkemedel har visats ha bättre korttidseffekt. Nyligen har det också för första gången visats i en stor fas III-studie, Deltastudien, att kombinationsbehandling med zidovudin och ddI eller ddC ger längre överlevnad än monoterapi med zidovudin hos patienter som tidigare inte behandlats. Nya rön om virusreplikation och patogenes har framkommit och gett kunskap som nu utnyttjas i behandlingsforskningen [2, 3].

Ytterligare en positiv nyhet är att transmissionen av HIV från mor till barn kan minskas med zidovudinbehandling. I en studie var transmissionen i behandlingsgruppen endast 8,3 procent, jämfört med 25,5 procent i kontrollgruppen [4].

Kampen mellan HIV och immunförsvaret

Redan under 1980-talet visades att cellfritt HIV förekommer i blodet inte bara hos aids-patienter utan även hos in-

Författare

ANDERS SÖNNERBORG

docent, överläkare, infektionsklinik och avdelningen för klinisk virologi

INGER JULANDER

docent, överläkare, infektionsklinik; båda vid Huddinge sjukhus.

Tabell 1. Läkemedel med effekt mot HIV som för närvarande är tillgängliga eller under utprövning i Sverige.

| Läkemedel | Verkningsmekanism ¹ | Status |
|----------------------|--------------------------------|--|
| Zidovudin (AZT) | NRTI | Registrerat |
| Didanosin (ddI) | NRTI | Registrerat |
| Zalcitabin (ddC) | NRTI | Kräver licens |
| Stavudin (d4T) | NRTI | Kräver licens |
| Lamivudin (3TC) | NRTI | Kräver licens, i prövning |
| 1592U89 | NRTI | I prövning |
| Delavirdin | NNRTI | I prövning |
| Lovirid (zalcitabin) | NNRTI | I prövning |
| Saquinavir | Proteashämmare | I prövning |
| Ritonavir | Proteashämmare | I prövning |
| Fosfonomysyra | Pyrofosfat analog | Endast registrerat för herpesvirus, ej HIV |

¹ NRTI = nukleosidanalog som hämmar HIVs enzym omvänt transkriptas; NNRTI = icke-nukleosidanalog som hämmar omvänt transkriptas; proteashämmare = hämmar HIV 1:s proteasenzym

divider med asymtomatisk HIV-infektion [5]. HIV-viruset är sålunda aktivt under hela infektionsförloppet. Virusomsättningen har nu visats vara mycket stor och snabb. Ca 10⁹ viruspartiklar produceras i medeltal per dag, åtminstone hos patienter i senare stadier av sjukdomen, och halveringstiden är omkring sex timmar [2, 3, 6]. Parallellt sker en mycket stor omsättning av T-hjälparceller, i medeltal 2×10⁹ per dag.

Det pågår sålunda en kontinuerlig kamp mellan HIV och immunförsvaret som under en lång tid inte märks – då föreligger balans mellan nyproduktion och eliminering av virus respektive T-hjälparlymfocyter med konstanta nivåer i blodet.

Resistens reducerar effekten av monoterapi

Denna enormt snabba virusförökning i kombination med HIV-virus höga mutationshastighet är orsakerna till den snabba resistensutvecklingen. Vid varje omvänd transkription från HIV-RNA till DNA sker minst en punktmutation. Varje dag uppstår därmed tusentals gånger alla tänkbara punktmutationer i HIV-virusets arvsmassa.

Om resistens beror på en enda punktmutation, till exempel hos proteashämmare, innebär det att resistent HIV-varianter snabbt selekteras fram på grund av den överlevnadsfördel mutationerna innebär.

Om resistens kräver mer än en mutation, som vid zidovudinbehandling, sker detta avsevärt långsammare, eftersom risken för att två specifika punktmutationer uppträder på samma HIV-genom är mycket lägre. Detta stämmer också i praktiken, då resistens mot proteashämmare uppstår redan efter två till fyra veckor, medan zidovudinresistens uppträder efter flera månader, ibland år.

Nya markörer för behandlingseffekt

Det prediktiva värdet av T-hjälparlymfocytbestämning för behandlingseffekt har ifrågasatts. Mätning av mängden HIV-RNA i plasma med molekylärbioologiska tekniker har blivit allt viktigare. Kunskapen om det prediktiva värdet av denna markör är begränsad, men

Medicinsk kommentar är Läkartidningens forum för signerade medicinska ledare. Merparten av dessa är beställda av redaktionen, och vi välkomnar förslag om aktuella frågor som bör tas upp i denna form. Vi vill där även fånga in och belysa aktuella medicinska rön presenterade annorstädes.

Finns något i din specialitet att kommentera? Ta kontakt med redaktionen innan du börjar skriva för att undvika dubbelarbete!

vetenskapligt stöd börjar nu komma [7]. Även andra virusmarkörer används alltmer. Biologiska egenskaper hos HIV som anses bidra till sämre behandlingssvar kan bestämmas.

Resistensbestämning har tidigare utförts med en tidsödande odlingsprocedur. Vi kan nu rutinemässigt bestämma de punktmutationer som är associerade till resistens. Det är dock viktigt att påpeka att tolkningen av mönstret hos punktmutationerna vid kombinationsbehandling är komplex.

Kombination ökar effekten

Monoterapi med de »gamla» HIV-läkemedlen zidovudin, ddI och ddC används numera sällan. De kommer dock att utnyttjas i nya kombinationsbehandlingar (Tabell I). Stavudin (d4T) och lamuvidin (3TC) är nya nukleosidanaloger. Dessa preparat kan idag erhållas på licens i Sverige och kan komma att registreras. Nyligen har lamuvidin registrerats i USA för kombinationsbehandling med zidovudin. 1592U89 är ytterligare en ny nukleosidanalog.

De två övriga huvudgrupperna av HIV-läkemedel är andra hämmare av omvänt transkriptas (»non-nucleoside RT inhibitors», NNRTI) och proteas-hämmare. Den sistnämnda gruppen hämmar HIV 1-virus specifika proteas-enzym som spjälkar prekursorproteiner till mindre proteiner. Dessa läkemedel har en uttalad virushämmande effekt. Effekten är dock övergående på grund av snabb resistensutveckling.

Kombinationsterapi har flera potentiella fördelar framför monoterapi. Läkemedlen kan ha additiva eller synergistiska anti-viruseffekter. Utvecklingen av resistens mot de enskilda läkemedlen kan fördröjas. Substanser kan tänkas komplettera varandra genom att ha optimal effekt i olika typer av celler eller vävnader. Det mest intressanta aspekten är dock att läkemedel ingående i en kombination kan inducera multipla mutationer som är relaterade till respektive läkemedel, vilket kan leda till att virus försvagas.

Aktuella studier i Sverige

Kombinationsbehandling med zidovudin och lamuvidin är ett exempel på hur resistensassocierade mutationer orsakade av ett läkemedel kan påverka effekten av ett annat. Korttidseffekterna av denna kombination är bättre än de vid monoterapi med endera läkemedlet, trots att resistens utvecklas snabbt mot lamuvidin [8]. En sannolik förklaring är att lamuvidinresistent virus har nedsatt

förmåga att replikera. Dessutom utvecklas resistens mot zidovudin långsammare.

Svenska centra medverkar för närvarande i en studie av de kliniska långtidseffekterna, där även NNRTI-läkemedlet lovirid ingår. Eftersom vissa patienter dessutom behandlas med ddI är studien ett exempel på kombinationsbehandling med tre, alternativt fyra HIV-läkemedel.

Den nya nukleosidanalogen 1592U89 har in vitro en synergistisk effekt med zidovudin. Korttidseffekten av 1592U89 som monoterapi och i kombination med zidovudin studeras i en fas I-II-studie i Sverige.

NNRTI-läkemedlen har ofta en mycket god HIV-hämmande effekt in vitro, men på grund av snabb resistens har ibland vidareutvecklingen avbrutits. Andra preparat, exempelvis delavirdin, provas nu i större studier, bland annat i Sverige.

Proteshämmarna provas nu i stor skala. Korttidseffekten är god med en uttalad virussänkande effekt. Även här är snabb resistensutveckling ett faktum och monoterapi är knappast en framkomlig väg. I Sverige pågår undersökningar av långtidseffekten med proteas-hämmarna ritonavir och saquinavir. Ytterligare ett flertal intressanta proteas-hämmare är under prövning internationellt. Preliminära data är så pass fördelaktiga att det är rimligt att tro att proteas-hämmare kommer att användas inom rutinbehandling av HIV-patienter.

Individualiserad HIV-terapi

Vår ökade insikt om HIV-virus oerhörda replikationsförmåga har medfört ett intresse för att tidigare och mer kraftfullt försöka hämma virusförökningen. De ökade möjligheterna att monitorera patienterna med virusanalyser i kombination med det ökade antalet tillgängliga HIV-läkemedel skapar förutsättningar för en mer aktiv och individualiserad terapi. Läkaren kan nu få information om balansen mellan virussyntes och immunförsvar.

Det är möjligt att ta reda på om en försämring beror på resistensutveckling, ändrat biologiskt beteende hos HIV eller andra komplikationer. I sådana situationer kan en initiering av behandling eller en ändring av pågående terapi övervägas med byte eller tillägg av läkemedel. Studier pågår eller planeras för att utröna värdet av en sådan strategi, och på vissa håll har denna behandlingsmodell redan kommit i kliniskt bruk.

Litteratur

1. Julander I, Britton S. Anti-HIV-behandling. Monoterapi med bromsmedicin har begränsad effekt. *Läkartidningen* 1994; 91: 2759-63.
2. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373: 123-6.
3. Coffin JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995; 267: 483-9.
4. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.
5. Ehrnst A, Sönerborg A, Bergdahl S, Stranegård Ö. Efficient isolation of HIV from plasma during different stages of HIV infection. *J Med Virol* 1988; 26: 23-32.
6. Nowak MA. AIDS pathogenesis: From models to viral dynamics in patients. *J AIDS* 1995; 10(Suppl 1): S1-5.
7. O'Brien WA, Hartigan PM, McCreedy B, Hamilton JD. Plasma HIV RNA and beta 2 microglobulin as surrogate markers. *Int Conf AIDS* Aug 7-12 1994, 10(1) p 75. Abstract 254B.
8. van Leeuwen R, Katlama C, Kitchen V, Boucher CA, Tubiana R, McBride M et al. Evaluation of safety and efficacy of 3TC (lamuvidine) in patients with asymptomatic and mildly symptomatic human immunodeficiency virus infection: a phase I/II study. *J Infect Dis* 1995; 171: 1166-71.