

# HIV, behandling og resistensutvikling mot medikamentene som brukes.

5. års oppgave i Stadium IV – Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i  
Tromsø.

Skrevet av Heikki Niskanen Hansen, MK-05

[knh025@post.uit.no](mailto:knh025@post.uit.no)

Veileder: Professor/overlege Georg Sager

[georg.sager@uit.no](mailto:georg.sager@uit.no)

26.08.10 Tromsø

**Bakgrunn:** Forekomsten av HIV er stadig økende, og i noen deler av verden er HIV et stort problem. Gjennom denne oppgaven ønsket jeg å finne ut om resistensutvikling er en realitet som skaper problemer og om det eventuelt foreligger planer over hvordan man i størst mulig grad kan unngå resistensutvikling ved behandling av HIV.

**Materiale og metode:** Litteraturstudie. Har gjort omfattende litteratursøk i PubMed, samt brukt de nettbaserte oppslagsverkene UpToDate og felleskatalogen. Har i tillegg brukt forskjellige lærebøker som kilder.

**Resultater og fortolkning:** Siden HIV ble oppdaget i 1983 har det vært en rivende utvikling innen antiretrovirale medikamenter og behandlingregimer for HIV. Resistensutvikling spiller en stor rolle når det kommer til valg av behandlingsregimer, og det kan ofte skape store utfordringer. Utviklingen av medikamenter foregår stadig, og selv om det stadig dukker opp nye resistensmutasjoner så har det aldri vært flere muligheter for behandling av HIV-infeksjon enn det er i dag.

# Innholdsfortegnelse

Forkortelser.....	4
Innledning.....	5
Medikamenter.....	6
Nukleotid reverstranskriptasehemmere.....	6
Nukleosid reverstranskriptasehemmere.....	6
Ikke-nukleotid reverstranskriptasehemmere.....	7
Proteasehemmere.....	7
Fusjonshemmere.....	7
Integrasehemmere.....	7
Bivirkninger.....	9
Behandling.....	12
Resistens.....	16
Diskusjon/Konklusjon.....	19
Referanseliste.....	21

## **Forkortelser**

AIDS – Aquired Immunodeficiency Syndrome

(HA)ART – (Highly Active) Antiretroviral terapi DNA – Deoksyribonukleinsyre

CCR-5 – Chemokine receptor 5

HIV – Human Immunodeficiency Virus

HSV – Herpes Simplex Virus

NNRTI – Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer

NRTI – Nukleosid reverstranskriptasehemmer

NtRTI – Nukleotid reverstranskriptasehemmer

RNA – Ribonukleinsyre

TH-celler – Undergruppe av T-lymfocytter, kalles T-hjelperceller

## Innledning

I 1981 ble det registrert en markant økning av tidligere friske individer som trengte behandling for alvorlige tilfeller av blant annet *Pneumocystis jiroveci*, *Candida albicans*, HSV og toxoplasmapneumoni, mikroorganismer som vanligvis ikke gir alvorlige infeksjoner i friske individer. Kaposi sarcom forekom også uvanlig hyppig. Ved testing oppdaget man at det de hadde felles var sterkt nedsatt immunforsvar, med sterkt redusert antall CD4<sup>+</sup> T-celler som hovedproblem. Tilstanden ble etterhvert beskrevet som AIDS (acquired immunodeficiency syndrome), men den bakenforliggende årsaken var fortsatt ukjent.

To år senere, i 1983, ble HIV (human immunodeficiency virus) isolert fra lymfocytter i blodet hos individer som allerede hadde AIDS. Det ble raskt klart at dette var viruset som lå bak det hele. HIV er et lentivirus (karakterisert av lang inkubasjonsperiode) som hører til i retrovirus familien. Retrovirus inneholder en revers transkriptase som er i stand til å lage DNA av virus RNA, noe som fører til at virus RNA blir inkorporert som DNA i vertscellens DNA.

Ubehandlet vil nye virus dannes i infiserte celler for deretter å slippes fri ved budding, sånn at de igjen kan infisere enda flere celler.

Det antas at HIV har sin opprinnelse fra Afrika, og at infeksjon hos mennesker startet allerede på 1950-tallet. Viruset har antakelig utviklet seg fra lignende virus hos primater. Det finnes to typer HIV virus, HIV-1 og HIV-2. HIV-1 er det vanligste, og det som sees rundt omkring i hele verden. Det er mer virulent og infeksiøst, og sprer seg derfor lettere fra vert til vert. HIV-2 finner man stort sett bare i et relativt avgrenset område vest i Afrika. Det er antatt at spredningen fra Afrika til resten av verden startet på 1970-tallet en gang på grunn av økt reiseaktivitet mellom verdensdeler. Nå finner man HIV over hele verden.

HIV angriper hovedsaklig celler som presenterer CD4 antigen på overflaten. Det inkluderer TH-celler, monocytter, dendritiske celler og mikroglia. Den cellen som spiller størst rolle i HIV prosessen er TH-cellen. Når HIV infiserer TH-celler, inkorporeres HIV-DNA i cellens DNA, og når cellen da deler seg vil den nye cellen som dannes allerede være infisert. Det betyr at når kroppen setter i gang en immunrespons mot HIV eller andre mikroorganismer når HIV allerede har infisert TH-celler, vil man få en veldig rask virusreplikasjon.

I begynnelsen av en HIV infeksjon vil man få en immunrespons som er ganske effektiv ved at cytotoxiske T-celler tar livet av virusinfiserte celler. Dette vil gi et fall i HIV load, men også et fall av antall TH-celler på grunn av at det i hovedsak er de som er infiserte. Etterhvert som

infeksjonen utvikler seg vil man få mangel på TH-celler fordi de blir terminert av cytotoxiske T-celler, HIV tar livet av de direkte, de blir programmert til å gjennomgå apoptose og det antas at der også er flere årsaker, men de er ikke alle kjente. Til slutt vil tapet av TH-celler overstige kapasiteten kroppen har til å produsere nye celler, og viral load vil stige igjen. Immunforsvaret vil bli mer eller mindre satt ut av spill, og man utvikler AIDS. Ubehandlet så er 5-års overlevelsen etter konstatert sykdom under 20 %.[1,2,3]

## **Medikamenter**

De to hovedklassene av medikamenter som brukes i behandling av HIV har i mange år vært reverstranskriptasehemmere og proteasehemmere. De siste årene har det også dukket opp noen alternativer i form av fusjonshemmere og integrasehemmere, men det er bare snakk om noen få medikamenter. Reverstranskriptasehemmere kan deles inn i 3 underklasser: nukleosid reverstranskriptasehemmere (NRTI), nukleotid reverstranskriptasehemmere (NtRTI) og ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI).[4,5,6]

### **Nukleosid reverstranskriptasehemmere**

Det første medikamentet som ble godkjent for bruk ved behandling av HIV, Zidovudine, tilhører denne klassen.[6,7] NRTI virker ved at medikamentet fosforyleres gjennom 3 steg og virker som en kompetitiv inhibitor for deoxynucleosidtrifosfat som kreves for å komplettere den voksende DNA kjeden under kopieringsprosessen. Ved å hemme inkorporeringen av det nødvendige substratet i DNA kjeden fungerer nukleosid reverstranskriptasehemmere som terminatorer av kjeden. Grunnen er at de mangler en 3'-hydroxyl gruppe som kreves for at kjeden skal fortsette å vokse.

### **Nukleotid reverstranskriptasehemmere**

Disse stoffene virker på samme måte som nukleosid reverstranskriptasehemmere ved at de fosforyleres til kompetitive inhibitorer for det vanlig substratet som kreves for at DNA kopieringsprosessen skal gå som normalt. Hovedforskjellen mellom nukleotid og nukleosid reverstranskriptasehemmere er at NtRTI bare trenger å gjennomgå to fosforyleringer for å komme fram til den aktive komponenten.

### **Ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere**

Disse medikamentene er ikke en kompetitiv inhibitor for substratet slik som de to andre typene reverstranskriptasehemmere, men binder til et allosterisk sete som ligger tett inntil det aktive setet. Man regner med at dette gir forstyrrelser i substrataktiviteten i det aktive setet, noe som fører til at revers transkriptase ikke får utført oppgaven sin.

### **Proteasehemmere**

Denne medikamentgruppen hemmer HIV-proteasen ved å etterligne en normal peptidbinding. Mens en normal peptidbinding kan kløyves av HIV-proteasen, så kan ikke denne bindingen kløyves, og dermed forhindres modningen av viruset. Det fører til dannelse av umodne, ikke-infeksiøse viruspartikler.

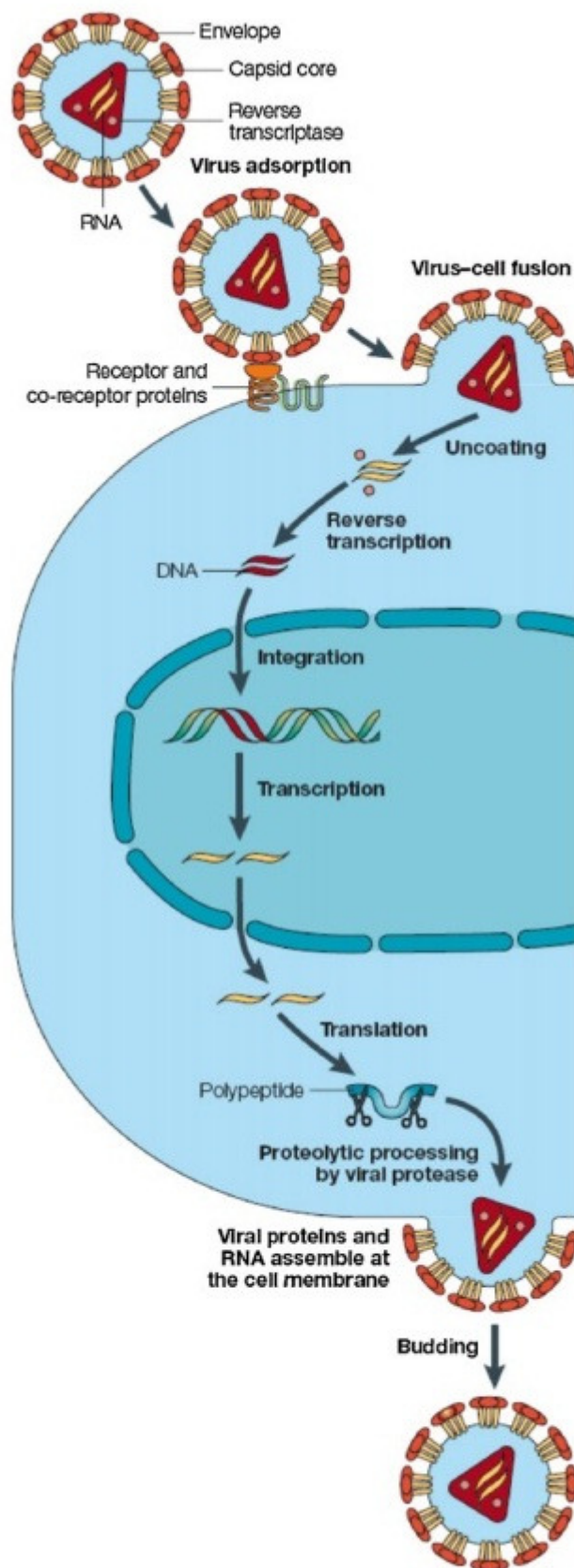
### **Fusjonshemmere**

Foreløpig finnes det bare to godkjente medikamenter i denne gruppen, og det er Enfuviritide (Fuzeon) og Maraviroc (Celsentri).[6] Enfuviritide er litt spesielt ettersom det må gis som en subkutan injeksjon, og bare hos hiv-1 infiserte pasienter der behandling med minst ett medikament i hver av de følgende medikamentklasser har mislyktes: proteasehemmere, ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere og nukleoside transkriptasehemmere. Maraviroc fås som tablett, men skal bare brukes når det er påvist kun CCR-5 tropisk virus.

Medikamentene i denne klassen fungerer ved spesifikt å binde seg til virusproteinet ekstracellulært og dermed hindre fusjon mellom virusets cellemembran og vertscellemembranen slik at viralt RNA forhindres fra å komme seg inn i vertscellen.

### **Integrasehemmere**

Foreløpig bare et godkjent stoff i denne klassen, Raltegravir (Isentress). Virker ved å hemme katalytisk aktivitet av integrase, et HIV-kodet enzym som er nødvendig for virusreplikasjon. Integrasehemming hindrer kovalent integrering av hiv-genomet i vertscellens genom. HIV-genom som ikke integreres, kan ikke styre produksjonen av nye infeksiøse viruspartikler, og hemming av integrasjon hindrer derfor spredning av virusinfeksjon.



**Fig. 1.** Replicative cycle of human immunodeficiency virus (HIV), highlighting the principal targets for therapeutic intervention: (co-)receptor interaction; virus-cell fusion; reverse transcription (by reverse transcriptase); integration; and proteolytic processing (by viral protease). According to De Clercq [6].

*Figur hentet fra "Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV, Erik De Clercq"*



## **Bivirkninger**

Antiretrovirale medikamenter har dessverre en betydelig tendens til å gi en rekke bivirkninger. Kortvarige bivirkninger, altså slike som går over etter noen uker/måneder er såpass vanlig at de må man regne med, mens langvarige bivirkninger, altså de som ikke gir seg, er et større problem. Ettersom behandlingen for HIV kommer til å vare livet ut, vil disse langvarige bivirkningene som ikke gir seg gjøre det vanskelig for pasienten å følge et gitt regime.

De aller fleste antiretrovirale medikamenter vil i tiden etter oppstart kunne gi bivirkninger i form av gastrointestinale symptomer (magesmerter, kvalme, diaré), hodepine og ufarlige utslett [5]. Disse vil, som oftest, gi seg etterhvert som kroppen venner seg til medikamentene. Hvis det ikke gir seg, blir man nødt til å vurdere om det er noe annet som kan ligge bak eller om det kan lønne seg å skifte medikamentregime.

## **Langsiktige/alvorlige bivirkninger**

Dyslipidemi er en relativt vanlig uønsket effekt av ART behandling. Dyslipidemi er en forstyrrelse av lipidmengde og sammensetning i blod. Som oftest vil man få en hyperlipidemi. Det har hovedsaklig blitt rapportert ved bruk av proteasehemmere, samt NRTI og NNRTI.

Glukoseintoleranse/diabetes mellitus er også en ikke helt uvanlig uønsket effekt av ART behandling. Det rapporteres hovedsaklig ved bruk av proteasehemmere.

Lipodystrofi (endret fettfordeling) kan opptre på to forskjellige måter: tap av perifert fett (ansikt, ekstremiteter, rumpe) eller økning av den sentrale fedmen. Man kan også oppleve kombinasjoner av disse to variantene. Lipoatrofi knyttes vanligvis til stavudine (NRTI) mens lipohypertrofi som oftest sees i forbindelse med bruk av proteasehemmere.

Perifer nevropati, som hovedsaklig er sensorisk og involverer underekstremitetene, har blitt rapportert ved bruk av didanosine og stavudine (NRTI). Perifer nevropati er et symptom som også kan skyldes selve HIV infeksjonen.

Ved bruk av NRTI har det blitt beskrevet mitokondriell toksisitet. Dette kan skyldes medikamentenes interferens med DNA-polymerasens funksjon. Dette kan føre til alvorlig laktacidose. Medikamentene med høyest risiko for dette er didanosine, stavudine og zidovudine (NRTI).

Alle antiretrovirale medikamenter kan være levertoksiske, men det er i stor grad ved bruk av NNRTI og proteasehemmere at det rapporteres tilfeller med levertoksisitet. Av ukjente grunner så kan nevirapine gi alvorlig levertoksisitet hos kvinner med relativt høye CD4 tall. Derfor anbefales det å ikke bruke nevirapine hos kvinner med CD4 tall over 250 celler/mm<sup>3</sup> mens grensen hos menn settes på 400 celler/mm<sup>3</sup>.

Nefrotoksisitet kan oppstå ved bruk av tenofovir (NRTI) og indinavir (PI). Et Fanconilignende syndrom med hypofosfatemi, glykosuri og hypokalemi, samt metabolsk acidose med normalt anion gap har blitt beskrevet ved bruk av tenofovir.

Zidovudine (NRTI) kan gi depresjon av beinmargen, med påfølgende nøyтроpeni og moderat til alvorlig anemi.

Proteasehemmere har dessuten en betydelig tendens til å gi langvarige gastrointestinale plager i form av diaré og oppkast. Det spekuleres også i at det er en assosiasjon mellom bruken av proteasehemmer og økt risiko for koronar sykdom.[5,8]

**Table 1**  
Approved antiretroviral drugs in the USA and Europe.

Generic name	Brand name	Manufacturer	Date of FDA approval
Zidovudine	Retrovir	GlaxoSmithKline	19 March 1987
Didanosine	Videx (tablet)	Bristol-Myers Squibb	9 October 1991
	Videx EC (capsule)	Bristol-Myers Squibb	31 October 2000
Zalcitabine	Hivid	Hoffmann-La Roche	19 June 1992
Stavudine	Zerit	Bristol-Myers Squibb	24 June 1994
Lamivudine	Epivir	GlaxoSmithKline	17 November 1995
Saquinavir	Invirase (hard gel capsule)	Hoffmann-La Roche	6 December 1995
	Fortovase (soft gel capsule)	Hoffmann-La Roche	7 November 1997
Ritonavir	Norvir	Abbott Laboratories	1 March 1996
Indinavir	Crixivan	Merck	13 March 1996
Nevirapine	Viramune	Boehringer Ingelheim	21 June 1996
Nelfinavir	Viracept	Agouron Pharmaceuticals	14 March 1997
Delavirdine	Rescriptor	Pfizer	4 April 1997
Efavirenz	Sustiva (USA)	Bristol-Myers Squibb	17 September 1998
	Stocrin (Europe)	Merck	17 September 1998
Abacavir	Ziagen	GlaxoSmithKline	17 December 1998
Amprenavir	Agenerase	GlaxoSmithKline	15 April 1999
Lopinavir + ritonavir	Kaletra	Abbott Laboratories	15 September 2000
	Aluvia (developing world)	Abbott Laboratories	15 September 2000
Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	Viread	Gilead Sciences	26 October 2001
Enfuvirtide	Fuzeon	Hoffmann-La Roche & Trimeris	13 March 2003
Atazanavir	Reyataz	Bristol-Myers Squibb	20 June 2003
Emtricitabine	Emtriva	Gilead Sciences	2 July 2003
Fosamprenavir	Lexiva (USA)	GlaxoSmithKline	20 October 2003
	Telzir (Europe)	GlaxoSmithKline	20 October 2003
Tipranavir	Aptivus	Boehringer Ingelheim	22 June 2005
Darunavir	Prezista	Tibotec, Inc.	23 June 2006
Maraviroc	Celsentri (Europe)	Pfizer	18 September 2007
	Selzentry (USA)	Pfizer	18 September 2007
Raltegravir	Isentress	Merck & Co., Inc.	12 October 2007
Etravirine	Intelence	Tibotec Therapeutics	18 January 2008
Fixed dose drug combinations			
Lamivudine and zidovudine	Combivir	GlaxoSmithKline	27 September 1997
Abacavir, zidovudine and lamivudine	Trizivir	GlaxoSmithKline	14 November 2000
Abacavir and lamivudine	Epzicom (USA)	GlaxoSmithKline	2 August 2004
	Kivexa (Europe)	GlaxoSmithKline	2 August 2004
TDF and emtricitabine	Truvada	Gilead Sciences	2 August 2004
Efavirenz, emtricitabine and TDF	Atripla	Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences	12 July 2006

FDA, US Food and Drug Administration; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

**Nukleoside og nukleotide reverstranskriptasehemmere**

**Proteasehemmere**

**Ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere**

**Fusjonshemmere**

**Integrasehemmer**

Tabell over godkjente antiretrovirale medikamenter, hentet fra "Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV, Erik De Clercq"

## Behandling

I Norge påvises 250-300 nye HIV tilfeller i året.[9] Når diagnosen stilles, tas blodprøver for å sjekke immunstatus (spesielt telling av CD4-celler) og kvantitering av HIV-RNA. Deretter gjøres det en vurdering av om det skal startes opp med behandling eller ikke. Det er forskjellige retningslinjer for oppstart av behandling hvis det er snakk om symptomgivende HIV-infeksjon i forhold til hvis det er snakk om en asymptomatisk HIV-infeksjon.

### Norske HIV retningslinjer ved symptomgivende HIV-infeksjon:

Hentet fra: "Norske retningslinjer for behandling av HIV positive, Bente Magny Bergersen, 2009"

- HIV-relaterte hendelser (hendelser klassifisert som gruppe B eller C etter den gamle CDC klassifikasjonen(CDC klassifikasjon kommer lenger ned)) er klar indikasjon for oppstart av antiretroviral terapi (ART).
- Enkelte manifestasjoner har en mer usikker relasjon til HIV-relatert immunsvikt (for eksempel økende plager med seborreisk dermatitt evt. dermatomykoser). Her er det ingen klar behandlingsindikasjon, men man må etter skjønn vurdere om dette skal senke terskelen for oppstart av ART.
- Ved alvorlige opportunistiske infeksjoner var man tidligere mest innstilt på å vente med oppstart av ART til man hadde kontroll over aktuell infeksjon. De fleste vil i dag imidlertid starte opp ART relativt tidlig under behandling av aktuelle infeksjoner.
- På samme måte som for infeksiøse hendelser er det klar indikasjon for oppstart av ART ved AIDS-relatert malignitet.

### CDC Category B Symptomatic Conditions

They are attributed to HIV infection or indicate a defect in cell mediated immunity. They are considered to have a clinical course or management that is complicated by HIV infection. Examples include, but are not limited to, the following:

**Bacillary angiomatosis**

**Oropharyngeal candidiasis (thrush)**

**Vulvovaginal candidiasis, persistent or resistant**

**Pelvic inflammatory disease (PID)**

**Cervical dysplasia (moderate or severe)/cervical carcinoma in situ**

**Hairy leukoplakia, oral**

**Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)**

**Constitutional symptoms, such as fever (>38.5°C) or diarrhea lasting >1 month**

**Peripheral neuropathy**

**Herpes zoster (shingles), involving ≥2 episodes or ≥1 dermatome**



## CDC : Category C AIDS-Indicator Conditions

Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987;36(no. 1S).

- Bacterial pneumonia, recurrent
- Candidiasis of the bronchi, trachea, or lungs
- Candidiasis, esophageal
- Cervical carcinoma, invasive, confirmed by biopsy
- Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary
- Cryptococcosis, extrapulmonary
- Cryptosporidiosis, chronic intestinal (>1-month duration)
- Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes)
- Encephalopathy, HIV-related
- Herpes simplex: chronic ulcers (>1-month duration), or bronchitis, pneumonitis, or esophagitis

- Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary
- Isosporiasis, chronic intestinal (>1-month duration)
- Kaposi sarcoma
- Lymphoma, Burkitt, immunoblastic, or primary central nervous system
- *Mycobacterium avium* complex (MAC) or *M kansasii*, disseminated or extrapulmonary
- *Mycobacterium tuberculosis*, pulmonary or extrapulmonary
- *Mycobacterium*, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary
- *Pneumocystis jiroveci* (formerly *carinii*) pneumonia (PCP)
- Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)
- *Salmonella* septicemia, recurrent
- Toxoplasmosis of brain
- Wasting syndrome due to HIV (involuntary weight loss >10% of baseline body weight) associated with either chronic diarrhea ( $\geq 2$  loose stools per day  $\geq 1$  month) or chronic weakness and documented fever  $\geq 1$  month

”Norske retningslinjer for behandling av HIV positive, Bente Magny Bergersen, 2009”

CDC (U.S. Centers for Disease Control and Prevention) er et amerikansk klassifiseringssystem for alvorligheden av en HIV infeksjon. CDC baserer seg på CD4 – tall og tilstedeværelsen av spesifikke HIV – relaterte tilstander. Den deles inn i 3 stadier A, B og C. A er asymptomatisk, eller akutt HIV infeksjon. B er symptomatisk HIV infeksjon, mens kategori C vil si at pasienten har utviklet AIDS. Tabellene ovenfor lister opp de forskjellige kriteriene for at man skal kunne klassifisere en HIV infeksjon som gruppe B eller gruppe C.[11]

#### Norske retningslinjer ved asymptomatisk HIV infeksjon:

*Hentet fra: "Norske retningslinjer for behandling av HIV positive, Bente Magny Bergersen, 2009"*

- **CD4 celler 300-400 x 10<sup>6</sup>/l i 2 påfølgende prøver i løpet av 1-2 mnd**
- Under graviditet evt. under amming
- Evt. post-eksposisjonell profylakse

Følgende forhold må også tillegges betydning med tanke på oppstart av behandling:

- Betydelig forhøyet (250.000-500.000 kopier per ml/plasma) evt. markert stigning i virusload.
- Raskt fall i antall CD4 celler i perifert blod, for eksempel >150-200 x 10<sup>6</sup>/l per år
- Høy alder (>55 år)
- Behandlingskrevende hepatitt B infeksjon
- Hepatitt C infeksjon
- Betydelig kardiovaskulær risiko/sykdom
- Ikke-HIV relatert malignitet

**Motivasjon og etterlevelse må tillegges særlig betydning**[10,12]. Grunnen til det er at behandling av HIV i de aller fleste tilfeller varer resten av pasientens liv og pasienten skal ta medisinene sine daglig og til faste tidspunkter for at de skal ha optimal effekt, samt redusere sannsynligheten for resistensutvikling. Det er derfor enklere å sette i gang behandling hos en pasient som virkelig er motivert for oppgaven, da det øker compliance og sannsynligheten for at behandlingen har ønsket effekt.

Den vanlig "oppbyggingen" av medikamenter ved behandling av nyoppdaget HIV er to NRTI kombinert med enten et NNRTI eller en proteasehemmer. Eventuelle andre valg vil kunne tas hvis en resistenstest viser at de vanligste regimer ikke vil ha noe for seg. Det er bred enighet om at antiretroviral behandling bør bestå av minst 3 forskjellige antiretrovirale medikamenter,

for å oppnå tilfredsstillende suppresjon av viral load, og for å minimere muligheten for resistensutvikling. Bruk av 4-medikament regimer anbefales i grunn ikke, da det ikke har vist bedre effekt når det kommer til suppresjon av viral load, samtidig som det gjerne innebærer flere bivirkninger. Valg av medikamenter bør skje etter at det er gjort en resistenstest, slik at man er sikker på å velge medikamenter som effektivt kan redusere viral load hos pasienten.

Målene ved antiretroviral behandling er:

- Varig supprimering av HIV viral load til under 40-50 kopier/mL
- Forbedring av livskvalitet
- Bevare framtidige terapimuligheter
- Gjennoppbygning av immunforsvar (økning av CD4-celler)
- Forebygge videre spredning av HIV

Etter oppstart med behandling skal HIV RNA < 400 kopier/ml etter 12 uker og < 40-50 kopier/ml etter 24 uker. Hvis det etter den tid er stor avstand mellom aktuelle tall og ønsket behandlingsmål, vil man kalle det for terapisivikt. Hvis terapisivikt oppstår er det viktig med en grundig gjennomgang av pasienten. Det er viktig få en fullstendig medikamenthistorie for å kunne sjekke om det har oppstått noen interaksjoner som kan forlære terapisivikten. Det er også viktig å forhøre seg om compliance, endringer i psykososial situasjon, rutiner ved medikamentinntak samt kostvaner og reisevaner.[10,13,14,16]

Dette medfører at man må begynne å vurdere andre medikamentregimer, samt vurdere å ta en ny resistenstest mens pasienten enda står på det gamle regimet. Hvis HIV RNA > 500 kopier/ml så er det nødvendig å skifte regime så raskt som mulig. Det nye regimet bør ha minst 2, helst 3 aktive medikamenter. Når man har oppnådd sine behandlingsmål, holder det med kontroll 2-4 ganger i året. Det er da aktuelt med blodprøver for å sjekke immunstatus og kvantitering av HIV RNA, samt anamnese om hvordan det går, om pasienten har opplevd noen symptomer, evt. plagsomme bivirkninger som ikke gir seg /blir verre.[10]

## Resistens

Resistens er når et virus eller en bakterie kan fortsette å formere seg selv om det er i nærvær av et medikament som er ment å skulle hemme dette. Utviklingen av resistens hos virus er en dynamisk prosess med samtidig nærvær av mange virusvarianter (quasispecies) med ulik grad av sensitivitet/resistens mot medikamentet.[15]

Både i Norge og internasjonalt blir det påvist resistensassosierte mutasjoner i ca. 10 % av nydiagnostiserte HIV-pasienter.[15,17] Det vil si at de har blitt smittet av et virus som er resistent mot enkelte medikamenter, før de selv mottar behandling. I Norge skal det, som et ledd i epidemiologisk overvåkning i regi av Folkehelseinstituttet, tas resistenstest av alle nydiagnostiserte HIV-pasienter. Prøven skal tas så snart som mulig etter diagnosetidspunkt.[10]

Selv om det tas en resistenstest av alle nydiagnostiserte HIV-pasienter, så finner man ikke alle som er smittet av resistente virusstammer. Pasienter kan være infisert av flere quasispecies, der bare en liten del inneholder en mutasjon som vil kunne føre til resistens mot medikamenter. Dessuten, når pasienten ikke behandles med antiretrovirale medikamenter, så vil den ville typen virus, altså virus uten mutasjoner, replikere raskest. Den ville typen vil fortrenge muterte virusstammer, slik at de bare finnes i svært lave antall, og ikke nødvendigvis fanges opp av en resistenstest. Når så behandling initieres, vil den ville typen virus effektivt supprimeres, mens stammer med resistensmutasjoner vil kunne replikere fritt igjen da de ikke hemmes av medikamentet samtidig som den ville virustypen ikke lenger er i stand til å replikere videre.[18,19]

Sannsynligheten for et slikt scenario er imidlertid ikke stor, ettersom behandlingen består av tre forskjellige medikamenter, fra minst to forskjellige klasser. Dermed må en virusstamme inneholde mutasjoner mot flere medikamenter for å fritt kunne replikere.

Hos de ca. 10 % som har resistensmutasjoner ved diagnosetidspunkt, har de aller fleste resistensassosierte mutasjoner mot bare en medikamentklasse. De vanligste mutasjoner som ble funnet i studier knyttet til dette var mutasjoner mot nucleoside reverstranskriptasehemmere og non nucleoside reverstranskriptasehemmere.[20] For NRTI sin del så skyldes dette i stor grad at det var den første klassen medikamenter som ble tatt i bruk som behandling mot HIV. I starten ble det nemlig gitt som Zidovudine monoterapi, ettersom det ikke fantes andre medikamenter, og som vi i ettertid har lært er dette suboptimal



behandling, med relativt høy risiko for resistensutvikling.[7,18,25] For NNRTI sin del skyldes det at flere av medikamentene i denne klassen krever bare en mutasjon fra HIV sin side for å miste effekten.[20]

I tillegg til at vel 10 % av alle nydiagnostiserte HIV-pasienter kan vise til resistensassosierte mutasjoner ved diagnosetidspunkt, vil 20-40 % av pasienter kunne vise til en eller annen form for resistensassosiert mutasjon innen to år etter at de har begynt med antiretroviral terapi. Dette betyr at den største delen av resistensutvikling er sekundær til ART, og skyldes som oftest at HIV ikke blir tilstrekkelig suppressert, og dermed får tid på seg til å utvikle mutasjoner mot de aktuelle medikamenter som inngår i behandlingen.[21,25]

Ettersom at HIV er et retrovirus, har det enkelte egenskaper som gjør at resistensutvikling kan finne sted. Det inneholder RNA-polymerasen revers transkriptase, et enzym som kopierer den genetiske informasjonen. RNA-polymerase har ingen korrekturlesningsmekanisme, så innimellom vil det oppstå feilkopier av den genetiske informasjon, altså mutasjoner. HIV – genomet består av to RNA-molekyl som via den reverse transkriptasen omskrives til en DNA-kopi. Med hjelp fra det HIV-spesifikke enzymet integrase bygges dette provirale DNA inn i ett av cellens kromosomer. Ikke nok med at revers transkriptase er upålitelig i sin kopieringsfunksjon eller at det savner korrekturlesning, kopieringen av RNA starter på den ene RNA-strengen for deretter å fortsette på den andre. Dermed øker virusvariabiliteten ytterligere og dette kan gi opphav til enda flere nye virusvarianter.[15]

I tillegg til HIV-virusets forskjellige egenskaper når det kommer til resistensutvikling, er det en del andre faktorer som spiller inn. Dagens ART regime, som skal bestå av 3 medikamenter, er utviklet for å redusere resistensutvikling, sammelignet med monoregimer. Man får raskere reduksjon i viral load, og selv om viruset skulle utvikle resistens mot ett av medikamentene, så er det to andre aktive medikamenter som fortsatt har effekt. Den viktigste og mest utslagsgivende faktoren for fremgangsrisk behandling er allikevel at pasientene slavisk følger medisineringsen og at de tar alle doser ved riktige tidspunkter. Man går ut i fra at > 95 % av dosene må tas for å minimere risikoen for resistensutvikling. Når man har begynt med antiretroviral terapi mot HIV, så er det en livslang behandling.[15,22,23]

Medikamentene har også forskjellige egenskaper når det kommer til resistensutvikling. Det er kjent at non-nukleoside revers transkriptasehemmere er de mest følsomme medikamentene, det kreves bare en enkelt mutasjon hos HIV-viruset for å utvikle resistens, og til og med

kryssresistens innad i medikamentgruppen.[20,22] De fleste andre medikamenter krever multiple mutasjoner fra virusets side for å miste effekten.

Det største problemet er når det dukker opp HIV-stammer som er resistente mot flere medikamentklasser. Det har vist seg vanskelig å oppnå tilfredsstillende suppressjon av virus hos slike pasienter. De siste 2-3 årene har det dukket opp noen nyheter på medikamentfronten, i form av CCR5-coreseptor hemmeren Maraviroc og integrasehemmeren raltegravir, som har effekt mot multiresistente virusstammer. Dermed er det økt mulighet for å oppnå tilfredsstillende suppressjon av viral load også hos disse pasientene.[24]

## Diskusjon/Konklusjon

Helt siden HIV ble oppdaget i 1983 har det blitt brukt store ressurser på utvikling av medikamenter som skal bekjempe infeksjonen. Når det første medikamentet ble godkjent for bruk mot HIV i 1987, så ting veldig lovende ut en stund. Det viste seg imidlertid raskt at Zidovudin monoterapi hadde en tendens til å miste effekten etter relativt kort tid. Etterhvert som flere medikamenter kom til, ble det oppdaget at hvis man kombinerte flere medikamenter i behandlingen, så fikk man en bedre og mer langvarig suppresjon av viral load. Dette var noe man hadde erfaringer om igjennom behandlingen av for eksempel tuberkulose. Behandlingen kalles (HA)ART og består av tre forskjellige medikamenter.

Etter at ART fikk sitt gjennombrudd økte livslengden hos pasienter med HIV betraktelig, og lengden fra HIV diagnose til utbrudd av AIDS økte også mye. Initial ART behandling har i mange år bestått av to NRTI kombinert med en proteaseinhibitor. For å kunne bevare framtidige terapimuligheter, har dette regimet stort sett blitt beholdt helt fram til nå. I noen tilfeller byttes imidlertid proteasehemmeren ut med et NNRTI. Begge kombinasjoner har vist seg effektive når det kommer til suppresjon av viral load, og det er fordeler og ulemper ved begge behandlingalternativer.

Resistensutvikling ble tidlig en bekymring i den antiretrovirale behandlinghverdagen, og i begynnelsen var det slettes ikke uvanlig at terapien sviktet etter en stund. Studier viste etterhvert at HIV i stor grad evner å skape mutasjoner som gjør det resistent mot medikamenter, spesielt hvis suppresjon av viral load ikke er tilstrekkelig. Etter at ART ble innført, har resistensutviklingen holdt seg relativt stabil, da man som tidligere nevnt oppnår bedre og mer langvarig suppresjon av viral load. Resistensutviklingen minimeres dermed på en ganske tilfredsstillende måte.

I flere år fantes det bare 3 forskjellige klasser antiretrovirale medikamenter NRTI, NNRTI og proteasehemmere. De siste årene har det imidlertid dukket opp noen nye alternativer. To nye medikamentklasser, fusjonshemmere og integrasehemmere, er godkjent for bruk mot HIV. Dermed er kombinasjonsmulighetene betraktelig større når det kommer til ART. I dagens medisinske hverdag er det rundt 10 % av pasientene som får stilt HIV-diagnosen som allerede har en eller flere mutasjoner mot antiretrovirale medikamenter. De fleste mutasjoner som overføres fra en pasient til en annen ved smittetidspunkt er mot de tidligste klassene av

medikamenter. Dette skyldes sannsynligvis at behandlingen i begynnelsen var suboptimal, og det ble dannet HIV-stammer med permanent medikamentmutasjoner.

Ved hjelp av de nye medikamentklassene er det i dag mulig å oppnå tilfredsstillende suppresjon av viral load hos de aller fleste pasienter med HIV. Det er heller ingen ting som tyder på at utviklingen av antiretrovirale medikamenter skal stoppe her, da det i de nye klassene bare er noen få medikamenter som er godkjent, og flere som gjennomgår kliniske tester.

Ved hjelp av resistenstesting er det i dag mulig å tilpasse et relativt individuelt medikamentprogram helt fra starten av hos pasienter som får diagnostisert HIV, og dermed vil man sjeldnere behøve å skifte medikamentregime på grunn av utilfredsstillende suppresjon av viral load. Fortsatt vil man kunne oppleve terapivikt, men på grunn av de siste årenes gjennombrudd på medikamentfronten, har man flere valgmuligheter selv om et regime skulle feile. Med bedre kontroll over virusreplikasjon synker sannsynligheten for å utvikle resistens. Når behandling mot HIV er startet, regnes den som livslang. Man går ut i fra at HIV-infiserte pasienter kan oppnå tilnærmet normal livslengde hvis man greier å holde HIV replikasjonen supprimert, og det kan bety at noen pasienter blir stående på ART regimer i 20-30 år. Det jobbes derfor mye med å forenkle medikamentdoseringen så mye som mulig, slik at det blir lettere for pasienter å følge sine regimer. Studier har vist at det kreves svært høy compliance for å unngå resistensutvikling, det er derfor viktig at pasienter tar sine medisiner når de skal og i riktige mengder.

Det er et håp om at man en gang i framtiden vil finne en måte å helbrede HIV på, men foreløpig er det et godt stykke unna. De siste års forskning har fokusert på å finne mest mulig effektive måter å hemme HIV replikasjon, slik at man utsetter utviklingen av AIDS så lenge som mulig hos infiserte pasienter. Fremtiden ser lysere ut for HIV-pasienter enn den har gjort på lenge, men det er fortsatt nok å ta tak i innenfor feltet i all uoverskuelig framtid.

## Referanseliste

1. **Cederic Mims, Hazel M. Dockrell, Richard V. Goering, et al.** *Medical Microbiology, updated third edition*. Elsevier Mosby, 2004.
2. **John G. Bartlett, MD.** *The stages and natural history of HIV infection*.  
[http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hiv\\_inf/2128&selectedTitle=17~150&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hiv_inf/2128&selectedTitle=17~150&source=search_result).
3. **Amy E. Colson, Paul E. Sax.** *Primary HIV-1 infection: Pathogenesis; epidemiology and clinical manifestations*.  
[http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hiv\\_inf/8031&selectedTitle=1~55&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hiv_inf/8031&selectedTitle=1~55&source=search_result).
4. Norsk legemiddelhåndbok, 2007.
5. [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no)
6. **Erik De Clercq.** *Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV*. Elsevier B.V. and the International Society of Chemotherapy, 2008.
7. **Mitchell H. Katz, MD.** *HIV/AIDS 2010, Better Drugs, Better Technologies, and Lingering Problems*. American Medical Association, 2010.
8. **Todd M. Pollack, Howard Libman.** *Primary care of HIV-infected adults*.  
[http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hiv\\_inf/5991&selectedTitle=17~150&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hiv_inf/5991&selectedTitle=17~150&source=search_result).
9. <http://nhi.no/sykdommer/blod/hiv-og-aids/hiv-infeksjon-forekomst-11543.html>
10. **NFIMs referansegruppe for HIV, ledet av Bente Magny Bergersen.** *Norske retningslinjer for behandling av HIV positive*. Utarbeidet høsten 2009 og våren 2010.
11. [http://www.aids-ed.org/aidsetc?page=cm-105\\_disease#S6X](http://www.aids-ed.org/aidsetc?page=cm-105_disease#S6X)
12. **John G. Bartlett, MD.** *When to initiate antiretroviral therapy in HIV-infected patients*.  
[http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hiv\\_trea/17039&selectedTitle=1~150&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hiv_trea/17039&selectedTitle=1~150&source=search_result).
13. **John G. Bartlett, MD.** *Selecting antiretroviral regimens for the treatment naive HIV-infected patient*.  
[http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hiv\\_trea/15439&selectedTitle=1~150&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hiv_trea/15439&selectedTitle=1~150&source=search_result).

14. **Scott M. Hammer, Joseph J. Eron Jr., Peter Reiss, et al.** *Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2008 Recommendations of the International AIDS Society USA Panel.* JAMA. 2008;300(5):555-570.
15. **Birgitta Åsjö, Nina Langeland.** *Medikamentell resistens vid HIV-infektion.* Tidsskr Nor Legeforen nr. 22, 2008; 128: 2593-6.
16. **Mark W. Hull, Viviane D. Lima, Robert S. Hogg, et al.** *Epidemiology of treatment failure: a focus on recent trends.* Current Opinion in HIV and AIDS 2009, 4:467-473.
17. **Martin R. Jakobsen, Martin Tolstrup, Ole S. Søgaard, et al.** *Transmission of HIV-1 Drug-Resistant Variants: Prevalence and Effect on Treatment Outcome.* Clinical Infectious Diseases 2010;50:566-73
18. **Michael J. Kozal, MD.** *Drug resistance testing in the clinical management of HIV infection.*  
[http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hiv\\_trea/10360&selectedTitle=1~150&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hiv_trea/10360&selectedTitle=1~150&source=search_result).
19. **Annemarie M.J. Wensing, Noortje M. van Maarseveen, Monique Nijhuis.** *Fifteen years of HIV Protease Inhibitors: raising the barrier to resistance.* Antiviral Research 85 (2010) 59-74.
20. **Isaac Bogoch and Sharon Walmsley.** *First-line regimen failure of antiretroviral therapy: a clinical and evidence-based approach.* Current opinion in HIV and AIDS 2009, 4:493-498.
21. **Peter K. Cheung, Brian Wynhoven and Richard Harrigan.** *2004: Which HIV-1 Drug Resistance Mutations are Common in Clinical Practice?.* AIDS Reviews 2004;6:107-16.
22. **Patricia A. Cane.** *New developments in HIV drug resistance.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2009 64(Supplement 1):i37-i40.
23. **Lindi M. Wahl and Martin A. Nowak.** *Adherence and drug resistance: predictions for therapy outcome.* The Royal Society, 2000.
24. **Anne-Genevieve Marcelin, Francesca Ceccherini-Silberstein, Carlo-Federico Perno and Vincent Calvez.** *Resistance to novel drug classes.* Current Opinion in HIV and AIDS 2009, 4:531-537.
25. **Paul D. Griffiths.** *A perspective on antiviral resistance.* Journal of Clinical Virology 46 (2009) 3-8.