

Utvikling og effekt av antiretroviral behandling ved HIV/AIDS

Fra et historisk perspektiv

Stud.med Tor G. Simonsen

Veileder: Prof. Stig S. Frøland



OBLIGATORISK PROSJEKTOPPGAVE

UNIVERSITETET I OSLO

29.09.2009

2. Innhold

1. Tittel/forside s. 1
2. Innholdsfortegnelse s. 2
3. Abstract s. 3
4. Bakgrunn for oppgavevalg s. 4
5. HIV-virusets struktur, livssyklus og bruk av vertscellen s. 4
6. HIV-infeksjonens ulike stadier s. 7
7. Surrogatmarkører for vurdering av behandlingseffekt s. 14
8. Oversikt over antiretrovirale medikamenter og ulike behandlingsstrategier s.15
9. Søkemetode og utvalg av materiale s. 18
10. Resultater s. 20
11. Diskusjon s. 33
12. Profylakse mot vertikal HIV-smitte s. 40
13. Konklusjon s. 41
14. Litteraturlister s. 43

3. Abstract

Background

For the last 22 years, HIV treatment has developed from monotherapy to multiple drug regimens. Different approaches for optimizing treatment for the HIV-positive patient have been tried out. This review describes the development of HIV therapy, and shows the efficiency of different drug regimens and how different treatment strategies have influenced disease development.

Method

The text is based on information found through a systematic search for articles in PubMed, Cochrane Library, New England Journal of Medicine, The Lancet and British Medical Journal.

Results

Different drugs and drug strategies for treatment of HIV infection have emerged through the last 22 years. Due to an improved insight and understanding of the pathophysiology of the HIV-infection and properties of the HIV virus, the effectiveness of treatment has changed dramatically in reducing clinical manifestations and increasing long-time survival.

Conclusions

HIV-treatment has since the introduction of HAART been safe and effective for most HIV-positive patients. Still there are many challenges in this field. Treatment failure often associated with viral resistance is still occurring, due to failing compliance and also several other factors. Complete eradication of the virus is not possible with available drug treatments. Side effects and drug interactions may still represent serious problem. Novel treatment strategies and development of new classes of antiretroviral drugs will hopefully contribute to safer and more efficient regimens in the future.

4. Bakgrunn for oppgavevalg

HIV/AIDS er en sykdom med mange sider, en kronisk infeksjonssykdom og samtidig en pandemi. Av alle aspekter valgte jeg å fokusere på den antiretrovirale terapi ved HIV. Oppgaven er et litteraturstudium. Jeg ville her sette fokus på hvordan utviklingen av antiretroviral terapi har vært fra innføring av de første medikamentene til i dag. Poenget var å trekke linjene gjennom historiens løp og vurdere de ulike fremskrittene i lys av sin samtid. Oppgaven omfatter derfor:

Den historiske utvikling av antiretroviral terapi ved HIV-infeksjon, og hva man har oppnådd med denne terapi.

Jeg vil i påfølgende avsnitt først gjennomgå de sentrale aspekter ved HIV-virusets struktur, livssyklus og kinetikk. Dette danner bakgrunnen for forståelse av medikamentelle angrepspunkter. Et kapittel om monitorering av surrogatmarkører, laboratoriemarkører for HIV-infeksjon, følger deretter. Videre kommer en oversikt over de aktuelle antiretrovirale medikamenter som er tilgjengelig for behandling av HIV.

Hoveddelen av oppgaven er presentering av resultater fra vitenskapelige artikler som omhandler effekt av antiretroviral terapi ved HIV, med påfølgende drøfting av resultatene i en diskusjonsdel.

5. HIV-virusets struktur, livssyklus og bruk av vertscellen

5.1 HIV-VIRUSETS STRUKTUR

HIV tilhører gruppen retrovirus, og er igjen med i undergruppen lentivirus. HIV kan inndeles i HIV-1 og HIV-2. Viruset kjennetegnes som andre retrovirus ved dets egenskap til å omdanne viralt RNA til DNA ved hjelp av enzymet revers

transkriptase. Denne omdanningen er nødvendig for at viruset skal kunne inkorporere seg som DNA i det humane genom. Dette skjer ved hjelp av enzymet integrase (1) (2).

Viruset består ytterst av en membran med dobbelt lag lipoproteiner. Inkorporert i yttermembranen er glykoproteiner, som viruset trenger for å entre vertscellen. De viktigste er gp120 og gp41. Videre finner vi en proteinkappe (kapsid) som omfavner to enkeltrådige og identiske RNA. Inne i proteinkappen finner vi også en rekke enzymer viruset trenger i sin livssyklus, kalt revers transkriptase, integrase og protease (3, 4).

Som andre retrovirus koder genene i HIV-genomet for strukturelle proteiner. Av disse strukturelle genene koder *gag*-genet for kjerneproteiner, *pol*-genet koder for enzymene revers transkriptase og integrase, mens *env*-genet koder for glykoproteinene i yttermembranen. I tillegg til disse strukturelle genene har HIV-viruset også funksjonelle gener (*nef*, *tat* mm). Disse kan regulere genekspressjon i vertscellen. Etter en integrasjon i humant genom kan altså viruset med disse genene styre vertscellens fenotype egenskaper, eksempelvis grad av uttrykking av overflatemolekyler eller evne til å indusere apoptose. Dette vil fremme overlevelse av viruset, og også gjøre det vanskelig for immunforsvaret å oppdage infiserte celler (2).

5.2 HIV-VIRUSETS LIVSSYKLUS

Mekanismen for virusets vei inn i T-cellen kan deles i tre steg. Første steg begynner med at Gp120 på virusets overflate binder seg til CD4-molekylet på T-cellens overflate. Andre steg er at Gp120 gjennomgår en konformasjonsendring, slik at det bindes til T-cellens koreseptor, enten kjemokinreseptor CCR5 eller CXCR4. Dette medfører igjen en konformasjonsendring i gp120 som gjør at gp41 gjennomgår strukturell forandring, og eksponerer sine hydrofobe molekyler mot celleoverflaten. Dette medfører at gp41 induserer fusjon. Denne fusjonen mellom virusmembranen og vertscellemembranen betegnes tredje steg.

Etter at viruset er kommet innenfor cellemembranen, blir HIV-RNA og enzymer frigjort fra capsid. (2). Revers transkriptase begynner transkripsjonen av virus RNA til virus DNA. Etter fullført transkripsjon transporteres HIV-DNA inn i cellekjernen ved hjelp av integrase, som bygger det inn i det humane genom. Når HIV integreres med vertscellens DNA, ligger det enten latent for å kunne aktiveres ved et senere tilfelle, eller det kan starte nydannelse av viruspartikler ved hjelp av cellens egen translasjons og transkripsjonskapasitet (1).

HIV DNA (provirus) finnes primært integrert i T-cellens DNA, og er skjult for kroppens immunforsvar så lenge den forblir i denne hvilende tilstanden. Ved senere aktivering av T-cellen, vil produksjon av virus igangsettes. Først da vil immunforsvaret kunne oppdage, via overflatemolekyler, at cellen er infisert og har en pågående virusreplikasjon (1).

Når så nye viruspartikler skal dannes, må et annet enzym, protease, være med for å danne funksjonelle og strukturelle proteiner (1). Viruset induserer så sin egen frigjørelse, og forsvinner gjennom cellemembranen ut i det extracellulære rom. Viruset kan nå infisere nye celler (4). (Se HIV-virusets livssyklus i figur 3)

Også andre celletyper enn T-hjelpecellen kan infiseres, eksempelvis monocytter, makrofager, langerhanske celler og mikroglia (4).

5.3 VIRUSETS CYTOTOKSISKE EFFEKTER PÅ VERTSCELLEN

På hvilken måte HIV-viruset kan destruere eller ødelegge T-celler er fremdeles ikke forstått i sin helhet, men man har innsikt i visse mekanismer (2, 4). In vitro kan man påvise T-celledød ved infisering med HIV-virus. Dette ble i 1995 også bevist in vivo, ved studier av viruskinetikken under HIV-infeksjon (5). Man kan også finne at T-celler blir dysfunksjonelle noen dager etter infeksjon med HIV.

Til tross for dette er det fortsatt uklart hva slags mekanismer eller kombinasjon av mekanismer som primært er ansvarlige for T-cellenes tap og funksjonsnedsettelse in vivo under en HIV-infeksjon (2).

6. HIV-infeksjonens ulike stadier

6.1 SMITTEVEIER

HIV kan overføres mellom individer hovedsakelig via tre ulike mekanismer. Den første er ved seksuell kontakt via slimhinner. Den andre er gjennom blodsmitte, for eksempel gjennom urene sprøyter eller gjenbruk av medisinsk forbruksmateriell. Den tredje er fra mor til barn, enten intrapartum, perinatalt eller via morsmelk. Av disse tre smittemåtene er seksuell kontakt den klart vanligste i verden. I slimhinnene blir virus fanget opp av dendritiske celler, som presenterer virus til CD4+ celler som deretter blir infisert. Skjer smitte via blodbanen, blir viruset fjernet fra sirkulasjonen over i milten eller andre lymfoide organer, der det infiserer CD4+ celler (2).

6.2 VIRUSKINETIKK VED HIV-INFEKSJON

I Nature ble det i 1995 utgitt en artikkel der forskere gikk nøyere inn på forståelse av viruskinetikken til HIV. Andre studier fra samme tid viste at en økende virusmengde førte til redusert antall CD4+ celler, og dermed økt sykdomsprogresjon (5, 6). Det var lite kjent hvordan turnover av virus og celler foregikk in vivo.

Forsøket ble utført ved måling av CD4+ tall og HIV-RNA etter å ha gitt forsøkspersonene en proteasehemmer, ABT-538 (medikamentet ble senere kjent under navnet retrovir).

Alle pasientene hadde en dramatisk nedgang av HIV-RNA i plasma etter to uker. Det ble bevist med matematiske modeller at virusturnover var meget rask, bare et par dager, og at in vivo replikasjon av HIV-1 var aktiv allerede ved infeksjonsstart (5). Fallet i HIV-RNA hadde direkte sammenheng med CD4+ tallet, som også steg hos samtlige pasienter under behandling.

Det ble også vist at tapet av CD4+ celler etter HIV-infeksjonen trolig var en konsekvens av HIV-indusert destruksjon, ikke en mangel på produksjon. Antallet CD4+ celler som daglig ble destruert var det samme antallet som daglig ble infisert av HIV. HIV-infeksjonen førte i en ubehandlet pasient til en meget rask turnover av T-lymfocytter. Tapet ble kompensert med en stor nydannelse (5).

På grunnlag av disse funnene, konkluderte forskergruppen med at behandlingsstart burde finne sted så tidlig som mulig i sykdomsstadiet, at suppresjon av HIV-RNA målt i plasma ved hjelp av antiretrovirale medikamenter tidlig måtte initieres for å forhindre drap på T-lymfocytter (5). Tempoet i virusreplikasjonen var utslagsgivende for graden av T-celledestruksjon (7). Strategien for behandling ble herved ”hit early, hit hard” (8).

Ved antiretrovirale medikamenter kan HIV-RNA i plasma reduseres til <50 kopier/ml. Dette med høysensitive PCR kvantiteringsteknikker (se kapittel 7). Det betyr imidlertid ikke at organismen er kvitt infeksjonen. I tillegg til virusturnover i henholdsvis virusproduserende CD4+ T-celler, monocytter og makrofager, etableres det allerede i primærinfeksjonen også såkalte latentinfiserte ”hvilende” CD4+ celler. I disse cellulære reservoarer ligger viruset arkivert i cellens arvemateriale uten å replikere seg. Viruset er her beskyttet så lenge cellen er inaktiv og forblir i sin ”hvilende” tilstand, og heller ikke uttrykker aktiv produksjon av virus. Dette gjelder i første rekke CD4+ celler, men også andre celler som makrofager og monocytter (9).

I tillegg til cellulære reservoar, kan tilgjengeligheten for immunforsvar og medikamenter være sterkt redusert i ulike anatomiske reservoar. Eksempel på dette er sentralnervesystemet og genitalt vev. De ulike antiretrovirale medikamentene har varierende og til dels manglende grad av penetrasjonsevne i disse vevene. Her kan det derfor foregå en aktiv virusproduksjon under den kroniske fasen av infeksjonen, til tross for antiretroviral behandling (7).

Dermed gir viruset en kronisk infeksjon til tross for optimalisert medikamentell behandling. Fra disse reservoarer kan virusreplikasjon og frigjøring oppstå senere i sykdomsforløpet, eksempelvis etter forsøk på seponering av medikamenter (2).

6.3 PRIMÆRINFEKSJONEN

I denne fasen er det ikke kommet noen spesifikk immunrespons mot HIV. Viruset kan derfor replikere seg uten immunforsvarets angrep. Dette fører til et utbrudd av viremi. Omlag 50 % av pasientene opplever i de første ukene etter smitte et såkalt ”akutt HIV-syndrom” med mononukleoseliknende symptomer og ekstremt høye HIV- RNA konsentrasjoner i blodet. Dette varer normalt i noen dager, eventuelt få uker. Hvordan immunforsvarets celler angripes under primærinfeksjonen er ufullstendig kartlagt.

Samtidig kan man registrere en kronisk immun hyperaktivitet i kjølvannet av primærinfeksjon. Det er flere hypoteser hva dette skyldes. Nyere forskning tyder på at et stort antall hukommelsesceller av typen CD4 + CCR5 + T-celler, spesielt i tarmmukosa, ødelegges i denne fasen. Dette vil kunne føre immunforsvaret inn i en ubalanse der kroppen prøver å erstatte den reduserte cellepopulasjonen. Tap av immunceller i tarmmukosa kan også tillate transport av bakterietoksiner og antigener som LPS (lipopolysakkarid) over i blodbanen lettere enn før. Disse vil igjen virke på andre deler av kroppens forsvarsystem, eksempelvis makrofager, som vil skille ut inflammasjonsinduserende cytokiner. I tillegg har HIV-viruset selv mekanismer for direkte påvirkning og aktivering av immunforsvaret. Disse mekanismene er ufullstendig kartlagt (10).

6.4 KRONISK HIV-INFEKSJON

Etter primærinfeksjonen følger en cellulær og humoral immunrespons med produksjon av antistoffer mot HIV. Dette fører til en markant nedgang av HIV-RNA målt i plasma. Ved overgang til den kroniske fasen av infeksjonen vil viruskonsentrasjonen som måles i plasma være relativt konstant over tid. Dette tallet,

som representerer et ”set point” for viruskonsentrasjonen, vil variere svært fra en pasient til en annen. Man kan snakke om ”set point” fra omlag ett års infeksjon. Jo høyere ”set point”, desto raskere tap av T-celler og utvikling av sykdom. Man anser altså dette tallet som en prognostisk faktor for sykdomsutviklingen. Det kliniske bildet i denne fasen kan også vise store individuelle variasjoner fra pasient til pasient (2, 7).

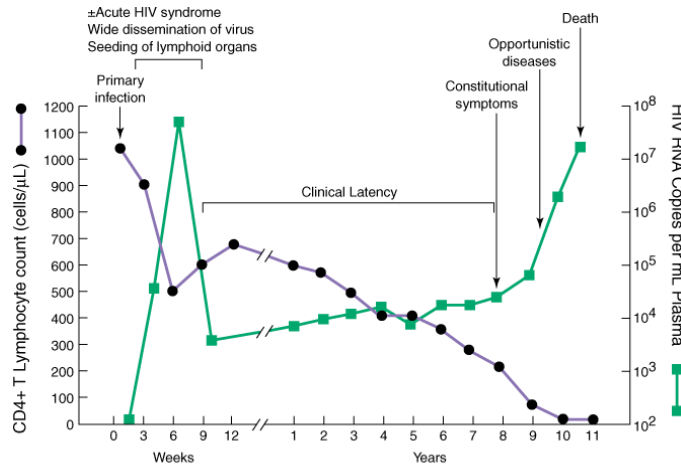
I denne fasen er det altså en konstant høy turnover av virus, i størrelsesorden 10^{10} til 10^{11} per dag, som hver dag produseres og fjernes fra sirkulasjonen. Mesteparten av virus i plasma kommer inn i sirkulasjonen fra infiserte virusproduserende CD4+ lymfocytter (93-99 %) (Se figur 2). CD4+ lymfocytene har under en ubehandlet HIV-infeksjon levetid og turnover på om lag 2 dager. (De resterende 1-7 % av virusmengden i plasma kommer fra makrofager og monocytter, som har lang levetid). Det skjer altså en konstant nyproduksjon av CD4-celler, men parallelt også et tilsvarende tap. Generelt kan man si at turnover av lymfocytter øker dramatisk under en HIV-infeksjon. Ved antiretroviral behandling reduseres konsentrasjonen av HIV-RNA i plasma kraftig. Dette medfører igjen redusert tap av CD4+ celler, og turnover av CD4+ celler går dramatisk ned. Man får i de aller fleste tilfeller også en stigning av CD4+ celler under antiretroviral behandling (2).

Mens har lenge først og fremst har konsentrert seg om immunsvikten ved HIV. Det viser seg imidlertid også å pågå en inflammatorisk prosess, som betyr mye for de ikke-HIV-relaterte sykdomskomplikasjoner. Pasienter med lave CD4-tall er assosiert med høyere forekomst av cancer, leversykdom og kardiovaskulære hendelser (11). Nyere studier indikerer at ved seponering av antiretroviral behandling, vil HIV-pasienten utvikle patologisk høye nivåer av visse inflammatoriske parametre (blant andre IL-6 og D-dimer) i blodet. Det ser ut til å være en sammenheng mellom denne kroniske immunaktiveringen og økt dødelighet hos disse pasientene (12).

6.5 UTVIKLING AV AIDS

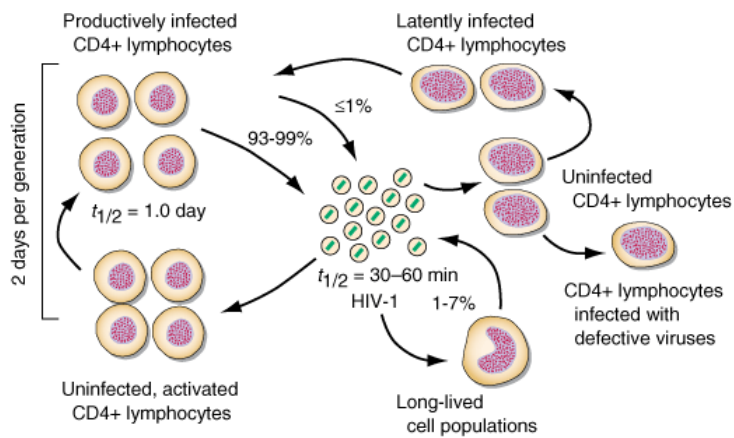
Ved utvikling av AIDS skjer noe man kan karakteriseres som en ”utmattelse” av immunforsvaret hos en HIV-positiv. Årsaken til dette er ikke fullstendig kjent, men medfører fallende CD4+ tall (Se figur 1). Det ser ut til å være en sammenheng mellom sykdomsprogresjon og virusets valg av koreseptor. Mens bruk av CCR5-reseptor dominerer i tidlig fase av infeksjonen, er det hos mange pasienter et betydelig skifte av virus som benytter CXCR4-reseptor i senere sykdomsfase. Dette gjelder ikke alle pasienter, men økende antall virus som bruker CXCR4-reseptor er likevel assosiert med en økende sykdomsutvikling (2)

Ved celletall på mindre enn 200 per mm³ vil faren for opportunistiske infeksjoner være overhengende grunnet et sterkt nedsatt immunforsvar, og i USA bruker man da betegnelsen AIDS for sykdomstilstanden, uansett klinikk. I Norge, og Europa for øvrig, karakteriseres AIDS på klinisk grunnlag ved tegn på alvorlig immunsvikt hos en HIV-positiv. Man ser da etter tilstedeværelse av feber, diaré > fire uker og vekttap >10 % kroppsvekt. I tillegg må man også ha visse spesielle opportunistiske infeksjoner og ikke-opportunistiske infeksjoner, og eventuelt enkelte typer cancere (13). Den gjennomsnittlige tid for utvikling av AIDS er for ubehandlede HIV- positive pasienter om lag 10 år, for dem med effektiv behandling betraktelig lenger (2).



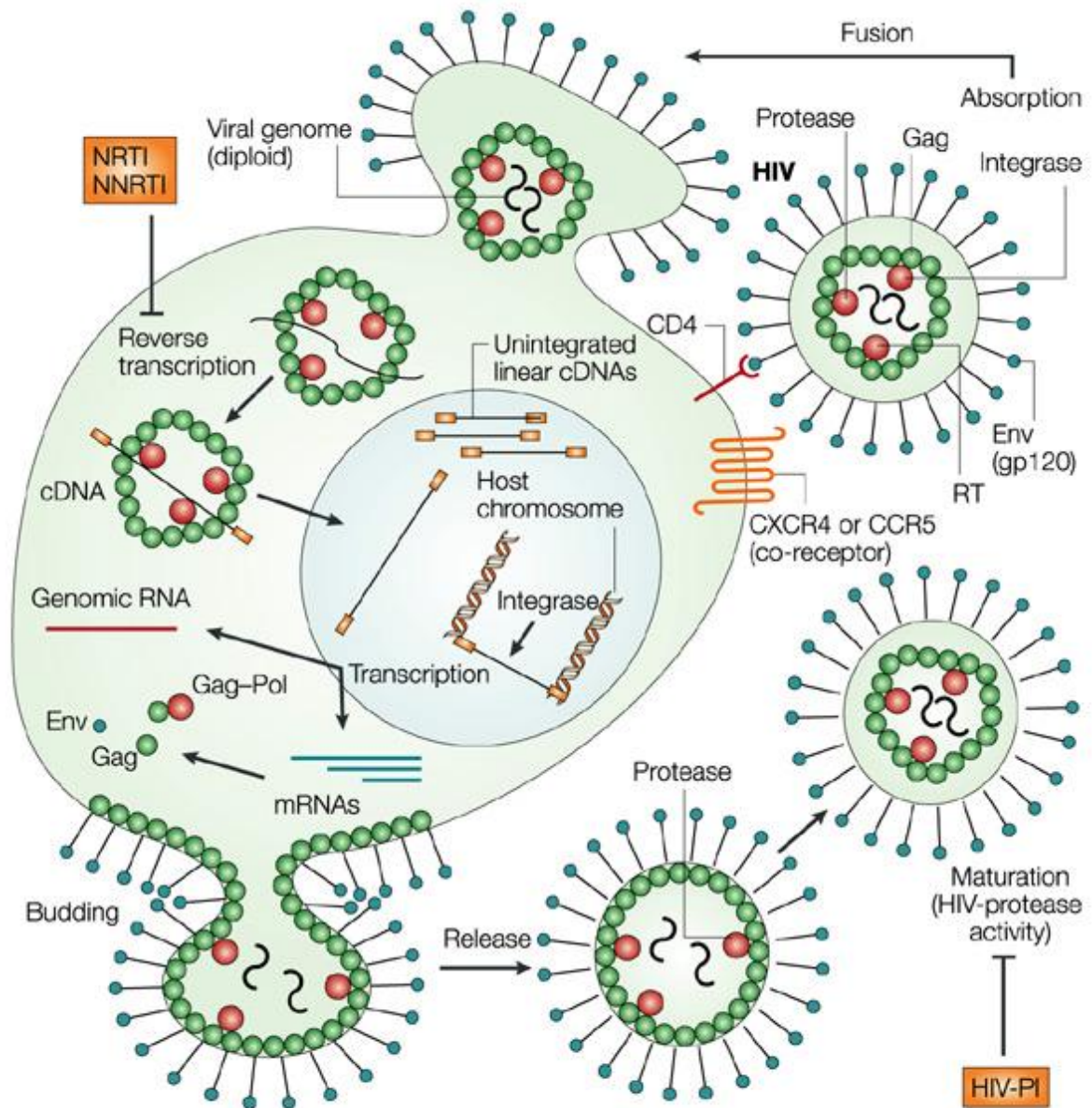
Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figur 1: HIV-infeksjonens ulike stadier



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figur 2: Dynamikken av HIV-infeksjonen in vivo



Nature Reviews | Cancer

Figur 3: HIV-virusets struktur og livssyklus

7. Surrogatmarkører for vurdering av behandlingseffekt

Surrogatmarkører er laboratoriemarkører som brukes for monitorering av sykdomsutvikling, dette som erstatning for kliniske endepunkter. Hos HIV-pasienter er vanlige kliniske endepunkter kliniske tegn på immunsvikt og død. Potensielle surrogatmarkører for beregning av respons på medikamentell behandling ved HIV har omfattet virologiske (p24 antigen, HIV-RNA i plasma, proviral DNA) eller immunologiske (CD4+ lymfocytter, neopterin, beta 2-mikroglobulin, interleukin-2 reseptorer, immunoglobulin A) markører. Opptil 1993 hadde CD+4 tallet og p24 antigen vært de markørene som oftest ble benyttet som indikatorer i vurdering av behandlingseffekt (14).

På slutten av 90-tallet kom nye teknikker for kvantifisering av HIV-RNA i plasma (15, 16, 17). Disse teknikkene skulle vise seg å bety mye for vurderingen av surrogatmarkører og prognose. En kohortstudie fra 1997 (Mellors og medarbeidere) sammenlignet kliniske, immunologiske og virologiske markører i en pasientgruppe på 1604 HIV-1 positive menn fulgt over en ti års periode (6). Her ble det konkludert med at HIV-RNA-konsentrasjonen i plasma, målt med PCR kvantifiseringsteknikker, er den beste prognostiske markør for tap av CD4+ celler og progresjon til AIDS og død. Prognosen hos HIV-infiserte ble best vurdert ved å følge plasmakonsentrasjonen av HIV-RNA. En klar statistisk sammenheng mellom konsentrasjon av HIV-RNA og tap av CD4+ celler over tid ble vist. De andre tidligere virologiske og immunologiske markørene, som neopterin, β 2-mikroglobulin og p24, ble vurdert som prognostiske markører med mindre pålitelighet. Forfatterne konkluderte med at mer individuell terapi og behandling kunne tilpasses den enkelte pasient ved å benytte HIV-RNA som prognostisk markør. I dag har HIV-RNA i praksis erstattet alle de tidligere benyttede surrogatmarkører og er det mest relevante og direkte mål på infeksjonsstatus. I tillegg til konsentrasjonen av HIV-RNA, er antallet CD4-lymfocytter i blod et viktig mål for vurdering av immunsvikt.

8. Oversikt over antiretrovirale medikamenter og behandlingsstrategier

Jeg vil i det følgende presentere de ulike klasser av antivirale medikamenter gruppert etter angrepspunkt i HIV-virusets livssyklus. For oversikt over de ulike registrerte antiretrovirale medikamenter, se <http://www.legemiddelhandboka.no/xml/> under legemiddelkapitler, kapittel L1.4.

Klasse 1: Hemmere av revers transkriptase

1a. Nukleosid/nukleotidanaloger

Nukleosid/nukleotidanalogene har klare strukturelle likheter med nukleotidene som bygger opp RNA og DNA. Denne egenskapen brukes til å hindre virusets omforming av RNA til DNA. Medikamentene konkurrerer med virusets enzym revers transkriptase ved selv, etter først å ha gjennomgått fosforylering for å aktiveres, inkorporeres i viralt DNA og dermed forhindrer videre syntese av viralt DNA (13).

1b. Nonnukleosidanaloger:

I motsetning til nukleosid/nukleotidklassen, trenger ikke disse å gjennomgå fosforylering for å bli aktivert, og de blir heller ikke inkorporert i virus DNA. Disse preparatene har kun effekt mot HIV-1, det har ingen effekt mot HIV-2. Deres virkningsmekanisme er en direkte og ikke-konkurrerende binding til enzymet revers transkriptase, og hindrer DNA polymerase-aktivitet på det katalytiske område av enzymet. (13).

Klasse 2: Hemmere av protease

Protease har sin virkning ved å kløyve større, nydannede virale proteiner til mindre, og umodne partikler. Hemming av protease resulterer i dannelsen av virale partikler som er ufunksjonelle og ikke-infeksiøse (13).

Klasse 3: Hemmere av fusjonsprosessen

Viruset bruker sine glykoproteiner i lipidmembranen for å feste seg og gjøre sin entre i vertscellen. Det er utviklet flere preparater i denne klassen, men det er hittil kun markedsført ett preparat, enfuvirtide (T-20). Virkningsmekanismen til preparatet er å interferere med virusets gp41 og dermed virusets fusjon med cellemembranen (13).

Klasse 4: Kjemokinreseptorantagonister

Preparater i denne klassen binder seg hemmende til den humane kjemokinreseptoren CCR5 og hindrer derved CCR5-tropiske HIV-1-stammer i å bruke CCR5 som koreseptor for virusets entré etter adhesjon av HIV til CD4-molekylet. Maraviroc er det hittil eneste registrerte preparat i denne gruppen. Preparatet har ingen effekt på HIV-varianter som bruker andre kjemokinreseptorer for å komme seg inn i vertscellen, slik som CXCR4-tropiske virus (7).

Klasse 5: Hemmere av integrase

Preparater i denne klassen hindrer virusenzymet integrase fra å utgjøre sin funksjon. Integrasehemmingen hindrer integreringen av HIV-genomet i vertscellens genom. HIV-genom som ikke integreres, kan ikke styre produksjonen av nye infeksiose viruspartikler, og en hemming av integrasjonen hindrer derfor spredning av virusinfeksjonen. Det er bare registrert ett preparat, raltegravir, av denne klassen i Norge.

ULIKE BEHANDLINGSSTRATEGIER VED ANTIRETROVIRAL TERAPI

a. Den vanlige antiretrovirale behandlingstrategi er behandling av den kroniske infeksjonen etter at ”set point” for viruskonsentrasjon er satt. Det dreier seg da om kombinasjonsbehandling med ulike antiretrovirale medikamenter, såkalt HAART (Highly active antiretro viral therapy). Målet for HAART er klinisk respons med forhindring av immunsvikt (tilstrebe normalisering av CD4+ tall), samt supprimering av HIV-RNA til <50 kopier/ml. Utviklingen av antiretroviral behandling ved den kroniske infeksjonen vil omtales i de påfølgende kapitler. Ulike årsaker til behandlingssvikt ved HAART vil også drøftes. I tillegg vil følgende alternative strategier bli gjennomgått:

b. Behandling av primærinfeksjonen

c. Strukturerte behandlingsavbrudd

d. Induksjonsbehandling

9. Søkemetode og utvalg av materiale

Søkemetode

Dataene i oppgaven er primært fra to kilder:

1. Lærebøker i medisin (se litteraturliste)
2. Originalartikler samt systematiske oversikter funnet gjennom medisinske databaser. Litteratursøk i PubMed, Cochrane Library, New England journal of medicine, The Lancet eller British medical journal med søkeord 'HIV' kombinert med 'antiretroviral', 'therapy' OR 'treatment', 'strategies', eller 'effect'.
 - + Søk ved navn på de enkelte medikamentene eller kombinasjonspreparatene kombinert med søkeord allerede nevnt.
 - + Søk vedrørende tidsaspekter (årstall, uketall osv) for effekt av behandling kombinert med søkeord allerede nevnt.

Kun engelskspråklige eller skandinaviske artikler ble inkludert. Seleksjonen av artiklene ble valgt på grunnlag av oppgavens formål og tittel, nemlig å lage en oversikt over den historiske utviklingen av medikamentene ut fra effektstudier.

Krav til studiedesign, innhold og vurdering av effekt

KRAV TIL STUDIEDESIGN:

Inklusjonskriterier for utvalgte studier var at de enten var enkeltstudier for vurdering av effekt av medikament ved randomiserte kontrollerte forsøk, eller at de var systematiske oversikter av effektstudier ("reviews"). Studiene måtte være randomiserte og dobbelt blinde. Videre har jeg vurdert deres kvalitet på grunnlag av antall forsøkspersoner, pasientenes sykdomstilstand og studienes lengde i forhold til behandlingseffekt. Ekskluderte studier tilfredsstiller ikke kravene som nevnt over. Skulle det likevel være god grunn til å ta med materiale fra slike artikler, vil deres metoder og innhold kommenteres spesifikt.

I tillegg er oppsummerende artikler om HIV-historie brukt for å sette det hele i en historisk sammenheng.

KRAV TIL INNHOLD:

Studiene som er inkludert, er publisert mellom 1985 og 2009.

Inklusjonskriterier for innhold er at forsøkspersonene utelukkende er personer over 18 år som er HIV-1 positive, studier på pasienter som er HIV-2 positive er ikke inkludert. Videre må det være behandling kun med antiretrovirale medikamenter som tilhører en av gruppene nevnt i kapittel 8. Studier basert på andre behandlingsmetoder enn antiretrovirale medikamenter vil ekskluderes.

HVA MENES MED EFFEKT AV BEHANDLING?

Følgende spørsmål vil berøres ved vurdering av effekt:

1. Hvordan angis effekten? (HIV-RNA-konsentrasjon og CD4+ tall, eller kliniske endepunkter)
2. Hvor signifikant er effekten?
3. Forskjell i effekt basert på behandlingsstrategi?
 - a. Behandling av kronisk infeksjon med HAART.
 - b. Behandle primærinfeksjonen
 - c. Strukturerte behandlingsavbrudd
 - d. Induksjonsbehandling

10. Resultater

Del 1: 1987 – 1995: Introduksjonen av nukleosidanaloger og monoterapi

Denne perioden begynner med lanseringen av AZT, senere kalt zidovudin, som var det første medikament som viste gunstig effekt på sykdomsutviklingen ved HIV-infeksjonen (7).

Påvisning av effekt med zidovudin

I 1985 ble det utført en studie (Mitsuya og medarbeidere) som viste effekten av zidovudin på HIV in vitro (19). Kulturer av klonede T-hjelpeceller ble infisert med HIV-virus, samtidig som en hemmer av revers transkriptase ble tilsatt. Resultatene var lovende og viste nedsatt ekspresjon av virusantigen, nedsatt cytotoxisk effekt og produksjon av revers transkriptase. Forfatterne understreket behovet for videre studier av klinisk effekt på forsøkspersoner.

En dobbelt blind randomisert kontrollert studie (Fischl og medarbeidere) tok i februar 1986 for seg 282 pasienter der deltagerne enten hadde AIDS med PCP (Pneumocystis carinii pneumoni) alene, eller symptomatisk ARC (AIDS-relatert kompleks) (20).

Pasientene ble randomisert i to grupper på henholdsvis 145 som fikk zidovudin, samt 137 som fikk placebo. Studien ble satt til 24 uker. 27 pasienter fullførte 24 uker, 152 personer 16 uker og de resterende åtte uker.

Resultatene var at 19 personer i placebogruppen døde, mot én i AZT-gruppen. Etter 12 uker var opportunistiske infeksjoner klart hyppigere i placebogruppen, og antallet CD4+ T-celler var signifikant høyere i medikamentgruppen. Nivået av p24 antigen, en surrogatmarkør for HIV-replikasjon, var lavere i medikamentgruppen enn i placebogruppen (21). Blant de som fikk zidovudin/AZT ble det observert betydelige bivirkninger i form av beinmargssuppresjon, kvalme, myalgi, søvnløshet og kraftig hodepine. Graden av bivirkninger var større hos pasientene som gikk inn i studien med lave CD4+ tall (22). Studien ble stanset allerede etter syv måneder grunnet markant forskjell mellom gruppene, noe som ledet til lansering av zidovudin i 1987 (23).

Samme gruppe forskere utførte også en oppfølgingsstudie i 1989 på samme pasientgrunnlag der man studerte **langtidsoverlevelsen** av intervensjon med zidovudin. Forsøksgruppen ble sammenlignet med gruppen som opprinnelig fikk placebo, men som 12 måneder senere også ble satt på zidovudin. Nye ni måneders oppfølging viste ingen signifikant forskjell i langtidsoverlevelse mellom de to gruppene (24).

På grunnlag av de uttalte bivirkningene ved zidovudin ble en studie (Fischl og medarbeidere) utført i 1990 for å se effekt av **lavere dose** (forsøksgruppen) zidovudin sammenlignet med standard dose (kontrollgruppen). Deltagerne i studien var pasienter med utviklet AIDS og et førstegangstilfelle med PCP (Pneumocystis carinii pneumoni), og gjennomsnittlig oppfølging var på 25,6 måneder. Overlevelsesraten etter 24 måneder var 34 % i gruppen med lavest dose, mot 27 % for dem med standard dose. Resultatet viste nedsatt bivirkningsprofil i lavdosegruppen sammenlignet med høydosegruppen (25).

Effekt av tidlig intervensjon med zidovudin

Fram til 1990 hadde studiene av zidovudin kun vært på pasienter med symptomatisk HIV eller utviklet AIDS. Tidlig intervensjon ble først prøvet ut i en studie (Fischl og medarbeidere) på HIV-pasienter med relativt høye CD4+ tall (fra 200 per mm³ og oppover) og mild symptomatisk infeksjon. Dette ble sammenlignet med en placebogruppe av tilsvarende pasienter. Resultatet var klar reduksjon av dødelighet og opportunistiske infeksjoner i forsøksgruppen etter en gjennomsnittlig oppfølging på 11 måneder (21, 26).

Andre studier (Volberding og medarbeidere) (23, 27, 28) studerte også effekten av tidlig intervensjon med zidovudin på asymptomatiske HIV-positive. Dette var på pasienter med CD4-tall over 500 per mm³. Etter en oppfølging på seks år (1989-1995), viste resultatet en forskjell i form av forsinket fall av CD4+ tall for dem med tidlig intervensjon, men ingen signifikant forskjell på kliniske endepunkter i form av utvikling til AIDS eller overlevelse (28).

Concorde-studien (23, 29) foregikk mellom 1988 og 1991 og hadde et pasientmateriale på 1749 personer fra Storbritannia, Irland og Frankrike. Studien var den hittil største som hadde sammenlignet effekten av tidlig intervensjon ved asymptomatisk infeksjon. Studien sammenlignet effekt av tidlig versus utsatt behandling. Mål på effekt var kliniske endepunkter, altså utvikling av AIDS eller død, for pasienter med mer enn 500 CD4+ celler og asymptomatisk HIV-infeksjon. Dette var en randomisert, kontrollert dobbelblind studie med en forsøksgruppe og en placebogruppe. Forsøksgruppen fikk zidovudin like etter randomiseringen. Placebogruppen fikk preparatet først ved utviklet AIDS eller symptomatisk infeksjon. Concorde konkluderte med at tidlig intervensjon med zidovudin ikke forsinket utvikling av AIDS eller død sammenlignet med utsatt behandlingsstart (29).

Det disse studiene viste, var at zidovudin ikke ga effekt på overlevelse over tid (23).

Resistens mot zidovudin

I 1989 ble det påvist at HIV-viruset utviklet **resistens** hos pasienter som var behandlet med zidovudin i mer enn seks måneder. Årsaken var mutasjoner i virusets enzym revers transkriptase. Dette medførte at zidovudin ikke lenger kunne inkorporeres i viralt DNA og dermed utøve sin antivirale effekt (21, 30, 31).

Zidovudin-resistens så ut til å opptre hyppigere hos pasienter med symptomatisk HIV-infeksjon. Graden av resistensutvikling så ikke ut til å være korrelert til dosen av medikamentet (32).

Andre nukleosidanaloger i monoterapi

To **nye medikamenter** ble også introdusert i denne perioden, didanosin (DDI) i 1989, og zalcitabin (DDC) i 1991 (7). De var begge nukleosidanaloger og hemmere av revers transkriptase, og skulle i første rekke være alternativ til zidovudin (33). De nye nukleosidanalogene ble i studier sammenlignet med zidovudin uten at man med sikkerhet kunne fastslå noen bedre effekt (7, 8). Bivirkningsprofilen skilte seg i midlertidig mellom de tre preparatene. Perifer nevropati og stomatitt var vanlige

bivirkninger ved zalcitabin, mens diaré, abdominalsmerter og pankreatitt inntraff ved didanosin (34).

I en studie ble effekten av medikamentbytte fra zidovudin til enten didanosin eller zalcitabin utført, der pasientene enten hadde CD4+-tall under 300 per mm³ eller allerede utviklet AIDS. Oppfølging i 16 måneder viste liten forskjell på medikamentene, men akkurat som ved behandling med zidovudin var dødeligheten høy (over 50 %) i begge gruppene over tid (35).

Resistens ble siden også observert blant disse preparatene. Blant pasienter med utviklet AIDS, ble det i en retrospektiv studie sett på hvor mange av dem som etter å ha skiftet fra zidovudin til didanosin, utviklet resistens mot det nye medikamentet. Etter 24 uker hadde halvparten av pasientgruppen på 64 utviklet resistens. Det var også her en klar relevans mellom utvikling av resistens og tap av CD4+ celler (35).

Del 2: 1995 – 1996: Kombinasjon av to nukleosidanaloger

Allerede i 1993/1994 kom de første studier som sammenlignet monoterapi med kombinasjonsregimer av nukleosidanaloger (36). En metaanalyse fra 2002 viste de samlede resultatene av forskjell i behandlingseffekt fra en rekke slike studier. Undersøkelsene konkluderte med bedre overlevelse/mindre sykdomsprogresjon, samt bedre resultater for surrogatmarkører ved kombinasjonsbehandlings (36).

Eksempelvis ble Caesar-studien utført i tidsrommet 1995-1997 (37). Studien inneholdt 1895 pasienter med CD4+ celletall mellom 25 og 250 CD4+celler som allerede gikk på standardiserte zidovudin-regimer. Formålet var å undersøke om kombinasjonsterapi med to nukleosidanaloger (lamivudin og zidovudin) forsinket progresjonen av symptomatisk HIV-infeksjon til AIDS, sammenlignet med zidovudin kombinert med placebo. Resultatene av Caesar-studien ble målt etter 52 uker. Forfatterne konkluderte med at ved å tilsette lamivudin til et standard zidovudin-regime, førte det både til signifikant økt overlevelse og redusert progresjon til AIDS ved denne pasientgruppen (37).

Også andre studier viste økt behandlingseffekt ved å kombinere to nukleosidanaloger. Deltastudien (1996) sammenlignet zidovudin alene med zidovudin i kombinasjon

med enten didanosin eller zalcitabin. Endepunktene var økt overlevelse og senere sykdomsprogresjon for forsøksgruppen etter 30 måneders oppfølging (38). En annen studie senere i 1996 viste bedret effekt av kombinasjon av to nukleosidanaloger for grupper av pasienter som nylig hadde startet på zidovudin, men ingen økt overlevelse på pasienter som hadde blitt behandlet i monoterapi med zidovudin over 12 måneder i forveien (39). En tredje studie viste også en bedret overlevelse for zidovudin i kombinasjon med enten didanosin eller zalcitabin sammenlignet med monoterapi med zidovudin (40).

Del 3: 1996 - 2000: HAART og kombinasjon av 3 preparater

Introduksjonen av Highly active antiretroviral therapy (HAART)

I 1996 skjedde en stor omveltning i behandlingen av HIV-infeksjonen. Ved lanseringen av en ny klasse medikamenter, proteasehemmerne, ble kombinasjonsterapi med to nukleosidanaloger og én proteasehemmer standard behandling for HIV (7).

En pilotstudie i vurderingen av trippelbehandling undersøkte effekten etter ett år med trippelbehandling. Behandlingsregimet bestod av de to nukleosidanalogene zidovudin og lamivudin, samt proteasehemmeren indinavir (41). Studien omfattet pasienter som tidligere hadde benyttet monoterapi med zidovudin i minst seks måneder med CD4+tall mellom 50 og 400, samt hadde serumverdier på minst 20,000 kopier/ml HIV RNA. Det ble undersøkt effekt av trippelbehandling sammenlignet med enten duobehandling med de to nukleosidanalogene, eller monoterapi med proteasehemmeren.

Etter 52 uker viste resultatene sterkt reduserte HIV-RNA i plasma for over 90 % av gruppen som fikk trippelregime, de fleste oppnådde mindre enn 50 kopier/ml HIV-RNA, betraktelig lavere nivåer enn i de to andre gruppene. CD4+ tallet hadde en jevn stigning frem til 24 uker, mens ytterligere økning fram mot ett år var beskjeden. Slik sett var nedgangen av plasmakonsentrasjonen av HIV-RNA betraktelig større enn oppgangen at CD4+celler. Studien målte ikke kliniske endepunkter i form av

overlevelse utover ett år, men refererer til sammenhengen mellom nivået av HIV-RNA og sykdomsutvikling. Resistens mot preparater i dobbeltregimet ble observert hos flere pasienter, mot ingen resistens ved trippelkombinasjon.

Et tilsvarende forsøk fra 1997 bekreftet resultatene fra denne studien (42). Her ble det i tillegg til dramatisk reduserte virusmengder i plasma funnet en moderat stiging av CD4+ celler også etter 48 uker.

Det ble gjort en rekke sammenligninger mellom bruken av dobbeltregimer sammenlignet med trippelregimer (36). Resultatene var entydige i overlegen behandlingseffekt for trippelregime, både ved økt langtidsoverlevelse og surrogatmarkører som indikerte redusert sykdomsprogresjon.

Den nye kombinasjonsbehandlingen ble døpt HAART (highly active antiretroviral therapy). Disse behandlingsresultatene førte til stor forventning hos mange aidsforskere og klinikere, og mange snakket om muligheten for komplett eliminering av viruset fra organismen etter få års behandling (7).

Erkjennelse av latent HIV-infeksjon

En studie av viruskinetikken (Chun og medarbeidere) i 1997 la imidlertid en demper på entusiasmen (9). I en studie av 14 asymptomatiske HIV-positive pasienter, ble CD4+ celler isolert fra blodprøver og fra lymfeknutebiopsier. Tilstedeværelse av HIV-DNA og andre virusantigener ble funnet i såkalte "hvilende" CD4+ celler. Dette var celler hvor man ikke kunne påvise noen aktiv produksjon av virus. Studien viser at selv etter trippelbehandling vil pasienter fremdeles ha en infeksjon bestående av ekstremt lave tall med infiserte hvilende CD4+ celler. Dette ble kjent som latent HIV-infeksjon. (Se kapittel 6.2).

I denne tilstanden er viruset upåvirkelig av så vel HAART som pasientens immunforsvar (7). HAART utrydder derfor på ingen måte viruset. I stedet må pasienter settes på livslang behandling (7). Forsøker man seponering av medikamenter, kan infiserte CD4+ celler reaktiveres. Da risikerer man økt virusreplikasjon med sykdomsprogresjon til følge.

Hva slags trippelkombinasjon av medikamenter?

Fra 1995 til 1999 hadde det skjedd en eksplosjon i tilgangen på nye antiretrovirale medikamenter for HIV, og det forelå totalt 15 preparater fordelt på tre klasser (43). Den første klassen var nukleosidanalogene, som hadde vært i bruk helt siden innføringen av zidovudin i 1987 (20). Den andre klassen var proteasehemmerne som kom og innledet perioden med HAART i 1996. I starten var alltid en proteasehemmer en del av HAART. Også en tredje klasse, nonnukleosidanalogene, hadde vært tilgjengelig i over ti år. På grunn av rask utvikling av resistens ved monoterapi hadde deres bruksområde vært svært begrenset (43).

En studie i 1999 (Staszewski og medarbeidere) sammenlignet effekten av trippelregime med to nukleosidaloger (lamivudin og zidovudin), sammen med enten en proteasehemmer (indinavir) eller en nonnukleosidalog (efavirenz) (44). Resultatet viste etter 48 uker en større andel pasienter med nivåer av HIV-RNA under 50 kopier/ml, samt en mer tolerabel bivirkningsprofil hos pasientgruppen som fikk efavirenz. Det ble ikke observert noen signifikant forskjell i CD4+ tall, som hadde steget betraktelig i begge grupper.

En annen studie viste i 1999 ingen signifikant forskjell i virussuppresjon med andre trippelkombinasjoner av to nukleosidaloger (stavudin og didanosin), her kombinert med enten en proteasehemmer (indinavir) eller nonnukleosidalog (nevirapin).

Studien foregikk over 48 uker. Det ble også i samme forsøk bekreftet at trippelkombinasjon med tre nukleosidaloger (tillegg av lamivudin) ikke ga samme effekt på virussuppresjonen (45).

Ut fra disse studiene ble det konkludert med at effekten av trippelregimer bestående av to nukleosidaloger og én nonnukleosidalog, var minst like god som to nukleosidaloger og én proteasehemmer, selv hos pasienter med høye serumkonsentrasjoner av virus (43).

Atlantic-studien var en stor internasjonal studie fra 1999 som sammenlignet trippelleregimer med henholdsvis tre nukleosidaloger mot to standard HAART-regimer bestående av en proteasehemmer og to nukleosidaloger. Pasientgruppene besto av til sammen 298 pasienter som ikke før hadde fått antiretroviral behandling.

Disse ble randomisert i tre grupper som hver fikk et av medikamentregimene. Resultatet etter 48 uker viste at det proteasesparende alternativet med tre nukleosidanaloger hadde en signifikant dårligere evne til å holde plasmakonsentrasjonen av HIV-RNA under 50 kopier/ml (46).

Del 4: Inn i det nye årtusen: behandlingssvikt, nye medikamenter og nye behandlingsstrategier.

Antiretroviral behandling ved årtusenskiftet

I år 2001 var det 20 år siden oppdagelsen av de første tilfellene av AIDS. Terapeutisk var nå trippelkombinasjoner av medikamenter standard behandling. Med mange tilgjengelige preparater kunne man bruke alternative kombinasjoner for å oppnå best effekt av behandling og mer pasientvennlige regimer, det vil si lav bivirkningsprofil og enklere medikamentregimer (8). Nye preparater i de allerede eksisterende medikamentklassene var kommet til, og også nye generasjoner av nonnukleosidanaloger og proteasehemmere.

Blant nukleosid/nukleotidanalogene er tre kombinasjoner nå de vanligste ved førstelinjebehandling (47); enten tenofovir og emtricitabin, abacavir pluss lamivudin, eller zidovudin pluss lamivudin.

Blant nonnukleosidene er efavirenz (evt nevirapin) blant de mest brukte, mens proteasehemmerne har flere likeverdige alternativer (47).

Pasientens motivasjon og compliance er også viktige faktorer å ta hensyn til ved behandlingstart, og ved forventet effekt av behandling. Behandlingsstans grunnet manglende etterlevelse kan både komplisere og forverre pasientens tilstand, men også være med på å utvikle resistente virusstammer. Også bivirkningsprofil samt interaksjoner mellom ulike medikamenter, står sentralt for å velge riktig kombinasjon av preparater for den enkelte pasient (47).

Multiresistens ved HIV-infeksjon

Til tross for gode resultater av trippelbehandling finnes det i dag pasienter med multiresistente virus. Disse har oftest blitt behandlet med suboptimale behandlingsregimer med nukleosidanaloger siden tidlig på nittitallet, først monoterapi, deretter kombinasjonspreparater etter hvert som de kom på markedet. Dette gav en infeksjon bestående av virus med resistens mot diverse medikamenter og kombinasjonspreparater, i første rekke nukleosidanaloger (48). Har pasienten utviklet resistens mot et tidligere medikament, vil pasienten ha arkivert disse virus i livslange cellulære reservoar (Se kapittel 6.2). Settes pasienten på dette preparatet igjen, vil det resistente virus få en overlevelsesfordel, og etter hvert bli det dominerende virus (47).

En annen viktig årsak til utvikling av multiresistens er dårlig etterlevelse (compliance) fra pasientenes side. Overgangen til en livslang behandling med flere medikamenter daglig og uttalte bivirkninger, førte hos mange til dårlig etterlevelse. Dette kunne igjen føre til utvikling av multiresistente virusstammer (47).

Endring av førstelinjebehandling ved resistens

Det er flere grunner til å endre en igangsatt førstelinjebehandling, for eksempel uakseptabel grad av bivirkninger, men også redusert effekt av preparat med eller uten utvikling av resistens. Det finnes internasjonale og nasjonale guidelines av behandlingsregimer for de forskjellige pasientgruppene (47).

I Norge utføres rutinemessig genotypisk testing med tanke på resistens hos alle nysmittede pasienter. Man kan dermed tilpasse behandlingen dersom det foreligger virus med medikamentresistens.

Kombinasjoner av fire eller flere preparater

Det ble i en systematisk oversikt over tilgjengelige kombinasjonsregimer i 2002 slått fast at det forelå utilstrekkelig forskning for å si noe sikkert om effekten av kombinasjoner av fire eller flere preparater, sammenlignet med trippelregime (36). En studie i 2003 tok for seg hvor lang tid det tok før terapivikt inntraff ved initial behandling med fire preparater, kontra initial trippelkombinasjon. Kombinasjonen

med fire preparater viste ingen utsettelse av terapivikt, tvert i mot (49). Det finnes riktignok kombinasjoner av fire preparater som er i bruk. Et eksempel er trippelregimer med kombinasjonspreparatet Kaletra. Det består av to proteasehemmere, lopinavir og ritonavir. Ved å tilsette en liten dose ritanovir forsinkes metabolismen av lopinavir og effekten av lopinavir blir større, såkalt ”boosting” (50).

Medikamentinteraksjoner og bivirkninger

Det finnes en lange lister over potensielle interaksjoner relatert til de antiretrovirale medikamentene. Store oversikter over de ulike medikamentinteraksjonene finnes oppdatert på nettet (www.hivinsite.ucsf.edu) (47). Spesielt er nonnuklesidanaloger og proteasehemmere grupper av medikamenter med betydelig interaksjon med andre legemidler. Før behandlingsstart må interaksjoner mellom medikamenter vurderes, både i forhold til andre antiretrovirale stoffer, men også andre legemidler. Dette kan være en kompleks affære, og følgelig en spesialistoppgave. Interaksjoner er først og fremst assosiert med en rekke negative effekter, men brukes også for å oppnå større behandlingseffekt, såkalt ”boosting” av medikamenter (Se forrige avsnitt).

I de første ukene av behandlingen ses ofte uspesifikke bivirkninger, eksempelvis dyspepsi og hodepine. Disse er som oftest forbigående. Videre kan man på sikt få mer alvorlige bivirkninger, som varierer fra medikament til medikament. For denne gruppen bivirkninger finnes store oversikter på internett (47). Her følger en oversikt over de vanligste bivirkningene assosiert med de ulike medikamentgruppene (47):

- a. Nukleosid/nukleotidanaloger (laktoacidose, steatohepatitt og lipodystrofi)
- b. Nonnukleosidanaloger (diverse exanthema, Steven-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrose)
- c. Proteasehemmere (dyslipidemi, hyperglykemi, insulinresistens, lipodystrofi og økt blødningstendens hos blødere)
- d. Fusjonshemmere (enfuvirdtide) (lokalreaksjon ved infeksjon, neutropeni, mulig økt hyppighet av pneumoni)

e. Kjemokinreseptorhemmere (maraviroc) (diare, levertoksisk, øvre luftveisinfeksjoner, hodepine, slapphet, muskelsmerter)

f. Integrasehemmere (raltegravir) (kvalme, diare, hodepine, kløe, muskelsmerte)

Nye medikamentelle angrepspunkter

I tillegg til nye generasjoner av medikamenter i allerede eksisterende medikamentklasser, har medikamenter med helt nye angrepspunkter de siste årene blitt lansert. Dette i håp om å møte utfordringene hos pasienter der trippelbehandling ikke er tilstrekkelig. Dette kan skyldes multiresistente virusstammer, eller en uakseptabel stor grad av bivirkninger (51).

Det første medikament, **fusjonshemmeren** enfuvirtide, ble lansert i 2003 (52).

Virkningsmekanismen går ut på å hindre prosessene som medfører sammensmeltningen av virus og mottakercelle. Enfuvirtides bruksområde som antiviralt medikament har først og fremst vært rettet mot pasienter som tidligere har vært utsatt for diverse standardiserte regimer, der effekten har vært avtagende eller redusert. I kombinasjon med ulike proteasehemmere har enfuvirtide vist lovende resultater i denne pasientgruppen. I studier på 48 uker hadde man hos pasienter allerede optimaliserte medikamentregimer av foreliggende medikamenter, men likevel ikke tilfredsstillende virussuppresjon (51). Effekten ved tilsetning av fusjonshemmeren, ble testet for evnen til å senke konsentrasjonen av HIV-RNA til under 50 kopier per ml plasma. Resultatene fra disse studiene viser at en signifikant større andel av dem som fikk enfuvirtide oppnådde dette målet (51). Enfuvirtide må administreres to ganger per dag som subkutan injeksjon, noe som ofte gir lokalreaksjon ved innstikksted. Denne bivirkning er hyppig, men sjelden så plagsom at den forhindrer videre behandling (51). Administrasjonsformen kan imidlertid være en kilde til dårlig etterlevelse blant pasienter (7).

Allerede i 1996 ble det oppdaget at HIV-viruset trengte **koreseptorer** for å entre målcellen. Disse kjemokinreseptorene var av to typer, CCR5 og CXCR4. Dette la grunnlaget for utvikling av antiretroviral effekt gjennom antagonistisk hemming av

disse aktuelle reseptorene. Allerede i 1999 var den første antagonist utviklet og utprøvd i cellekulturer (51).

I 2007 ble maraviroc lansert, det første medikamentet av CCR5-antagonister. Medikamentet er først og fremst anbefalt for pasienter med multiresistente virusstammer. Foreløpige studier har vist god behandlingseffekt med akseptable bivirkninger.

Andre CCR5-antagonister, eksempelvis vicraviroc, blir i skrivende stund testet ut i fase-III studier. Dette preparatet er foreløpig ikke godkjent utenfor kliniske studier (51).

Også CXCR4-antagonister forsøkes utviklet, men har vist betydelige problemer så langt (51).

En tredje klasse medikamenter er **integrasehemmerne**. Fra denne gruppen ble raltegravir lansert i 2007. Også for dette preparatet er det pasienter med resistente virusgrupper og sviktende respons på tradisjonelle medikamenter som er målgruppen. Ved å tilsette raltegravir til et optimalisert behandlingsregime, ble det vist betydelig økt virussuppresjon sammenlignet med placebo. Graden av bivirkninger var marginal (53). Også i denne medikamentgruppen forskes det på utviklingen av andre potente preparater (51).

Ulike alternative behandlingsstrategier

Behandling av primærinfeksjonen er en strategi basert på at jo tidligere i sykdomsforløpet man kommer til med behandling, jo bedre vil prognosen være. Målet var her å senke ”set point” for viruskonsentrasjon hos pasienten, samt forhindre drap av hukommelses CD4+ lymfocytter tidlig i forløpet (se kapittel 6.2). En systematisk oversikt over effekten av dette viser ingen bedret langtidsoverlevelse for pasienter med antiretroviral intervensjon allerede i primærinfeksjonen. Studiens forfattere oppfordrer til tidlig intervensjon dersom det oppstår symptomatisk infeksjon med surrogatmarkører som viser klar sykdomsprogresjon. Hos asymptomatiske pasienter med infeksjon med CD4+ tall over 350 finnes ingen data som tilsier økt langtidsoverlevelse ved tidlig oppstart av behandling (54). Foreløpig

kan man derfor ikke si det foreligger klare data som indikerer noen bedret langtidsoverlevelse eller bedret sykdomsprogresjon ved behandling av primærinfeksjon.

Strukturerte behandlingsavbrudd er en strategi som går ut på å stanse et trippelregime i en periode, for så å starte opp igjen. Målet er først og fremst å utvikle sterkere immunrespons mot HIV, som gir større fall i virusmengde. En studie i 2003 undersøkte effekten av et raskt bytte av innholdet i et trippelregime, mot et bytte først etter et fire måneders opphold i behandling. I begge gruppene var det pasienter med multiresistente virusstammer (55). Resultatene gav like stor dødelighet i begge grupper, men økt HIV-RNA, synkende CD4+ tall, samt symptomer assosiert med økte sykdomskomplikasjoner i gruppen med behandlingsavbrudd.

En systematisk oversikt fra 2006 sammenfatter resultater fra mange tilsvarende forsøk, og konkluderer med at en slik behandlingsstrategi kun skal benyttes i forskningssammenheng (56).

Også for pasienter uten multiresistent infeksjon har strukturerte behandlingsavbrudd vært prøvd ut, da med tanke på å unngå den store graden av bivirkninger ved medisinerer med trippelregime, samt økonomiske aspekter. Heller ikke her kan det vises til overbevisende resultater fra systematiske oversikter (56).

Smart-studien fra 2006 tok for seg strukturelle behandlingsavbrudd, og sammenlignet dem med fortsatt behandling. 5472 pasienter ble randomisert til enten å opprettholde behandling, eller ha perioder med behandlingsavbrudd. I begge grupper hadde pasientene CD4+ tall over 350 mm³ ved oppstart. Forsøksgruppen skulle kun få behandling når CD4+ tall sank til under 250 mm³, for så å avslutte behandling etter ny stigning til 350 mm³. Målet for studien var å sammenligne kliniske endepunkter med utvikling av AIDS eller død. Resultatene var entydige, og viste større risiko for mortalitet i gruppen med behandlingsavbrudd. Forekomsten av sekundære kliniske endepunkter, som hjerte/karsykdom, lever eller nyresykdom, var også signifikant høyere hos dem avbrudd i behandlingen. Heller ikke graden av bivirkninger var mindre uttalt i forsøksgruppen (57). Samlet viser disse studiene at strukturelle behandlingsavbrudd gir økt sykdomsprogresjon og økt dødelighet sammenlignet med kontinuerlig antiretroviral behandling.

Induksjonsterapi er en strategi som går ut på at man ved behandlingsstart har en induksjonsperiode med intensiv kombinasjonsterapi bestående av en rekke preparater. Målet for behandlingsstrategien er å redusere virusmengden ved kortvarig aggressiv antiretroviral behandling. Dette etterfølges av vedlikeholdsterapi med færre medikamenter, først og fremst i håp om at man vil holde på den nedsatte virusmengde i remisjon, men også for å redusere graden av bivirkninger (7, 58).

Effekt av denne behandlingsformen har per dags dato ikke blitt dokumentert nok i litteraturen til å trekke noen konklusjon, men dens behandlingsprinsipp er velkjent fra behandling av andre sykdommer som endokarditt, tuberkulose og ikke minst i onkologien (58).

11. Diskusjon

Del 1: 1987 – 1995: Introduksjonen av de første preparatene og monoterapi

Den første studien som ledet til lanseringen av zidovudin, viste signifikant bedret behandlingseffekt sammenlignet med placebo etter 24 uker. Senere oppfølgingsstudier viste at effekten av zidovudin var avtagende over tid, der klinisk endepunkt ofte var død i løpet av få år. Dette til tross for behandling. Monoterapi med zidovudin viste seg derfor utilstrekkelig for å stoppe utvikling av HIV til AIDS. Concorde-studien konkluderte med at monoterapi med zidovudin ikke var nok til å bedre de kliniske endepunktene, heller ikke ved tidlig oppstart av behandling.

Men unntak av den første kliniske effektstudien av zidovudin (20), baserte i stor grad studiene fra denne perioden resultatene sine på målinger av diverse surrogatmarkører i pasientens blod. Man hadde ingen sikker kunnskap om hvilken markør som ga det beste målet på infeksjonsstatus. I ettertid har en rekke av disse markørene, eksempelvis neopterin og beta 2-microglobulin, vist seg å være upålitelige for monitorering av sykdomsutvikling og kliniske endepunkter.

Man hadde heller ikke i denne perioden de samme sensitive kvantifiseringsteknikker for måling av plasmakonsentrasjon av HIV-RNA som man har i dag. I dag vet man også at HIV-RNA er den surrogatmarkør som sier mest om sykdomsutvikling, og er den mest relevante markør på infeksjonsstatus.

Studier i denne perioden presenterte sin behandlingseffekt ved reduserte CD4+ tall og nedsatt virusreplikasjon. Studiene var oftest for korte til å vise noen effekt på langtidsoverlevelsen. I de studiene som tok for seg kliniske endepunkter, kunne man se at sykdomsprogresjon og utvikling av AIDS var ekvivalent i forsøksgruppene sammenlignet med kontrollgruppene.

Når i sykdomsforløpet man skulle igangsette behandling i forhold til grad av immunsvikt, visste man lite om. Dette skyldtes blant annet at man hadde manglende kunnskap om virusets kinetikk og replikasjon under infeksjonen. Flere studier støttet behandling kun for symptomatiske pasienter med lave CD4+ tall, altså ved en uttalt grad av immunsvikt. Senere studier (23, 29) viste at tidlig behandling, altså for asymptomatiske pasienter med høye celletall, ikke ga noen bedret prognose i form av langtidsoverlevelse eller progresjon til AIDS.

Det var også viktig å ta med i betraktning den uttalte bivirkningsprofilen nukleosidanalogene representerte, hos zidovudin blant annet den hematologiske toksisiteten man observerte i tidlige studier. Bivirkningene var i høy grad doseavhengig, og likeverdig effekt på overlevelse ved bruk av lavere dose zidovudin ble påvist. Dermed kunne pasientene skånes mot de tidligere doseringene, som ga en større grad av toksisitet.

Resistens ved monoterapi med zidovudin ble observert allerede i 1989 og skapte naturlig nok store skuffelser for både pasienter og klinikere. Etter hvert som flere preparater av nukleosidanaloger ble tilgjengelige, hadde man alternativer til monoterapi med zidovudin. Dette åpnet for nye behandlingsmuligheter. Effekten for disse preparatene var ekvivalent med zidovudin, men også disse hadde uttalte bivirkningsprofiler. Senere fant man også resistens mot de nye preparatene. Dette har

bidratt til at man i dag har pasienter som i denne perioden utviklet multiresistente virus. De representerer i dag en terapeutisk utfordring.

Generelt kan vi si at til tross for omfattende forskning på området, hadde man på ingen måte oppnådd et tilfredsstillende behandlingstilbud for HIV-infeksjon i denne perioden.

Del 2: 1995 – 1996: Kombinasjon av to nukleosidanaloger

Såkalt duoterapi med to nukleosidanaloger ble forsøkt ut i denne perioden. Resultatene var lovende og viste en klar forbedring sammenlignet med monoterapi. Pasientene hadde senere progresjon til AIDS og lavere dødelighet. Likevel var duoterapi ingen optimal behandlingsform, til tross for redusert sykdomsutvikling. Det ble også her påvist resistente virusstammer hos pasienter under behandling.

Innføringen av nye teknikker for måling av konsentrasjonen av HIV-RNA i plasma ledet til en ny forståelse av viruskinetikken, og dermed også til ny innsikt i hvordan man kunne forstå og forutsi sykdomsforløpet. Det var første gang man så en klar sammenheng mellom utvikling av sykdommen og monitorering av de beste prognostiske markørene. Ved å måle konsentrasjonen av HIV-RNA og CD4+ tallet (representerer graden av immunsvikt), hadde man funnet det hittil beste verktøy for å forutsi prognosen til pasientene.

Med anvendelse av den nye kvantifiseringsteknikken og de nye proteasehemmerne kom kartleggingen av virusets livssyklus og kinetikk. Det ble klart at allerede fra første stund etter infeksjon har HIV-viruset en meget høy replikasjonsrate og turnover. Man så behovet for en rask og effektiv behandling i håp om å stanse den progressive virusreplikasjonen og utviklingen av immunsvikt.

Del 3: 1996 - 2000: HAART og kombinasjon av tre preparater

Innføringen av HAART førte til det som kan betegnes som en revolusjon i effekt av antiretroviral behandling. Hos pasienter under behandling gikk viruskonsentrasjonen i plasma kraftig nedover og CD4+ tallet gikk oppover. En rekke av disse studiene

baserte riktignok sine resultater på endringer i surrogatmarkører, ikke kliniske endepunkter som død og sykdomsutvikling (41, 42).

Man så likevel klare resultater også klinisk, og de oppløftene resultatene gjorde at man spekulerte i muligheten for en kur for HIV (7). Målet kunne derfor anses for å være komplett eradikering av viruset fra pasientene.

Trippelterapi viste seg klart overlegen duoterapi der man observerte signifikant forskjell i surrogatmarkører og CD4+ tall, men også en klart bedret langtidsoverlevelse.

Med HAART kunne man senke viruskonsentrasjonen til nivåer som med moderne PCR-teknikker ikke var målbare. Ny forståelse av virusets kinetikk viste imidlertid at HIV-terapi med HAART ikke eradikerte viruset fra organismen, men at viruset til tross for behandling kunne ligge latent i cellulære og anatomiske reservoarer. I disse oppholdsstedene har hverken immunforsvaret eller medikamenter tilstrekkelig penetrasjonsevne til å kunne true viruset.

HIV-infeksjonen var derfor ikke lenger en sykdom med rask dødelig utgang, men en sykdom som man kunne supprimere, dog ikke eliminere. Det ble nå klart at man sto ovenfor en kronisk infeksjon som trengte livslang behandling.

I årene fremover kom mange flere preparater på markedet innen nukleosidaloger og proteasehemmere. Dette var på mange måter fordelaktig. Til tross for bedret behandling, var bivirkninger av medikamenter naturligvis et problem ved trippelkombinasjon. Ved å velge ut de preparater som passer best for den enkelte pasient, kunne man oppnå en optimalisert terapi for den enkelte. Pasienter som hadde utviklet nukleosidresistens fra tidligere behandling var her en utfordring, og flere av de mest brukte nukleosidalogene kunne ikke brukes på denne gruppen.

Enkelte preparatkombinasjoner var vanligere enn andre, og standard ble to nukleosidaloger kombinert med enten en proteasehemmer eller en nonnukleosidalog. Viktigst var derfor at kliniker og pasient sammen fant frem til et

optimalt regime med lav toksisitet. Se for øvrig behandlingsmål for HAART i kapittel 8.

Del 4: Inn i det nye årtusen: behandlingssvikt, nye medikamenter og nye behandlingsstrategier

Til tross for suksessen ved trippelkombinasjonsbehandling, er det fremdeles nye terapeutiske utfordringer inn i det nye årtusen.

Mange sentrale terapeutiske utfordringer er fremdeles uløst: Når skal man starte behandling i forhold til CD4+ tall? Hvilken preparatkombinasjon skal man starte med? Når skal det eventuelt byttes regime, og hva det skal byttes til?

Når det gjelder CD4+ tall, har man tradisjonelt vært tilbakeholdne med å starte tidlig terapi grunnet blant annet bivirkninger. Selv om det ikke er etablert noe sikker kunnskap om at tidlig intervensjon er gunstig for sykdomsforløpet, kan det likevel tenkes at graden av immunsvikt dermed ville reduseres. Her trengs det mer forskning til for å si noe sikkert (47).

Årsaker til behandlingssvikt

Det finnes en rekke faktorer som gir grunnlag for behandlingssvikt hos pasienter med HIV.

Mange av de antiretrovirale medikamentene har en uttalt grad av bivirkninger, og dette henger ofte sammen med dårlig compliance hos en del pasienter. Dårlig compliance kan skyldes at pasienter selv seponerer eller unnlater å ta visse medikamenter, man tar seg såkalte ”drug holidays”. Interaksjoner mellom medikamenter fører med seg vanskeligheter i form av dosering og bivirkninger hos dem som går på trippelkombinasjoner. Antiretrovirale medikamenter kan også interagere med legemidler rettet mot andre tilstander enn HIV. Et annet problem er gastrointestinale sykdommer som kan hindre opptaket av medikamenter. Dette hindrer en ønskelig konsentrasjon av medikamenter i blodet.

Behandling av pasienter som primært er smittet med resistente virus er en terapeutisk utfordring. Her kan genotypisk testing benyttes for å bestemme graden av resistens. Behandleren må så vurdere hvilke preparater som er best egnet til å gi en optimal behandlingseffekt, basert på resistente virus og muligheten for at det kan finnes arkiverte virusstammer. Her må resultatene tolkes med stor varsomhet.

I tillegg finnes det trolig også en rekke ukjente og hittil uoppdagede faktorer som påvirker medikamentomsetningen. Disse kan også bidra til behandlingssvikt.

Nye medikamentklasser

Nyere grupper antiretrovirale medikamenter er kommet inn som alternativ til de tradisjonelle medikamentklassene. Disse kan bidra til å redusere graden av behandlingssvikt.

Tre nye medikamenter har kommet på markedet de seneste år, integrasehemmeren raltegravir, kjemokinreseptorantagonisten maraviroc og fusjonshemmeren enfuvirtide. I tillegg til disse allerede markedsførte medikamentene, er flere nye preparater i disse gruppene under klinisk utprøving. Disse medikamentene er først og fremst ment å være et alternativ til de pasientene som har multiresistente virusstammer. For denne gruppen pasienter gir ikke konvensjonelle preparater nok virussuppresjon. Her har de nye preparatene sitt bruksområde. De nye medikamentene kan også brukes som alternativ dersom tradisjonelle preparater gir uakseptable bivirkninger.

Av de nye medikamentene, kan fusjonshemmeren enfuvirtide vise til gode resultater. Videre forskning og utvikling av preparater i denne klassen vil trolig komme, noe som vil klargjøre hva som blir indikasjon for bruk av fusjonshemmere. Det har vært problemer med compliance hos pasienten ved bruk av enfuvirtide, fordi den må administreres intrakutant to ganger daglig.

Hemmere av T-cellens koreseptorer er forskjellige fra alle andre antiretroviral medikamenter i den forstand at det er vertcellen som er målet, ikke viruset. Disse preparatene har derfor indirekte antiviral effekt. Man må teste pasienten rutinemessig

før bruk, for å se om pasienten har virus som benytter seg av CXCR4 eller CCR5-koreseptorer. Dette fordi man har sett at virus har en tendens til å skifte koreseptor fra CCR5 til CXCR4 i løpet av den kroniske infeksjonsfasen. Virus som bruker CXCR4-reseptoren til å infisere vertscellen har vist seg å være mer patogene.

Integrasehemmerne, representert ved raltegravir, er den siste av de tre nye klassene av medikamenter. Resultatene fra studier viser økt virussuppresjon hos multiresistente grupper, og preparatet er dermed et godt alternativ til tradisjonell HAART ved behandlingssvikt.

Nye behandlingsstrategier

Mange nye alternative behandlingsstrategier er prøvd ut, de fleste med skuffende resultater. Jeg har tidligere omtalt behandling av primærinfeksjonen, strukturelle behandlingsavbrudd samt induksjonsbehandling.

Forsøk der pasienter er **behandlet for primærinfeksjon** kan ikke påvise bedre prognose senere i sykdomsforløpet (54)

Strukturelle behandlingsavbrudd kan ikke hittil vise til lovende resultater, til tross for omfattende forskning (55, 56, 57) Det har også blitt påvist stor økning i inflammatoriske parametre, som IL-6 og D-dimer, under behandlingavbrudd. Nyere studier tyder på denne immunaktiveringen er relatert til en høyere grad av dødelighet hos pasienter med HIV (11,12). Ut fra dette er det trolig at HIV-infeksjonen ikke bare gir en immunsvikt, men også er med på å gi pasienten er kronisk inflammasjonstilstand. Begge deler ser i midlertidig ut til å kunne begrenses med kontinuerlig antiretroviral behandling.

Induksjonsbehandling med høydose fulgt av lavere dose medikamenter er under utprøving. Denne metoden har som mål å begrense graden av bivirkninger over tid, men spørsmålet blir da hvor mye det oppveier for belastningen pasienten får i oppstartsfasen, der man vil bli utsatt for en høydose preparater som gir høy toksisitet. Hittil er resultatene skuffende, og induksjonsbehandling er forløpig ikke en del av etablerte behandlingsregimer ved HIV-infeksjon (58).

Den globale utfordring

Totalt lever 33 millioner mennesker med HIV i verden i dag. Majoriteten av HIV-positive har ikke tilgang på trippelbehandling med antiretrovirale medikamenter. WHO slår fast at kun 3 av til sammen 30 millioner smittede i utviklingsland mottar optimal behandling. Minst 9,7 millioner flere trenger i følge WHO antiretroviral behandling (<http://www.who.int/hiv/topics/treatment/en/index.html>). Dette utgjør en betydelig utfordring i den globale bekjempelsen av HIV.

12. Profylakse mot vertikal HIV-smitte

Denne oppgaven omfatter behandling av etablert HIV-1 infeksjon. Det finnes i tillegg tilgjengelig medikamentell profylakse for å forhindre vertikal smitte fra mor til barn. Siden 1994 er det benyttet antiretrovirale medikamenter for å redusere risiko for overføring av HIV fra mor til barn. Den originale studie fra 1994 viste en relativ risikoreduksjon på 4,03 ved bruk av zidovudin som profylakse til mor og barn. Det var en reduksjon fra 25,5% til 8,3% i risiko for smitte (59).

I dag har man redusert risikoen til <2% for vertikal smitte ved optimalisert medikamentell profylakse. Et slikt regime vil omfatte full HAART til mor, og zidovudin som monoterapi per oralt til barnet de første 6 uker etter fødselen (60, 61).

13. Konklusjon

De første årene etter erkjennelsen av HIV-infeksjonen hadde man ingen effektiv behandling rettet mot viruset. Først i 1987 viste monoterapi med zidovudin med de første nukleosidanalogene tegn til effekt mot viruset.

Kombinasjoner av nukleosidaloger ga i påfølgende år bare marginalt forbedrede behandlingsresultater.

Med introduksjon av trippelregimer i 1996, bestående av ulike typer antiretrovirale medikamenter, fikk man en revolusjonerende bedring i langtidsoverlevelsen som en følge av markant reduksjon i virusmengde og bedring av immunforsvaret.

Likevel står vi fremdeles overfor utfordringer knyttet til antiretroviral behandling ved HIV-infeksjon. Terapisvikt forekommer, og kan skyldes en rekke faktorer, deriblant dårlig compliance som fører til utilstrekkelig virussuppresjon, økt sykdomsprogresjon og død.

Nye klasser antiretrovirale medikamenter kan være et alternativ for de pasientene der de tradisjonelle preparatene ikke gir god nok behandlingseffekt, samt ved uakseptabel grad av toksisitet. Alternative behandlingsstrategier har hittil vist skuffende resultater som behandling av primærinfeksjon, strukturelle behandlingsavbrudd og induksjonsbehandling.

Majoriteten av HIV-positive i verden har ikke tilgang på trippelbehandling med antiretrovirale medikamenter. Dette utgjør en betydelig utfordring i den globale bekjempelsen av HIV.

Det er fremdeles en rekke ubesvarte spørsmål knyttet til behandling av HIV. Tidspunktet for igangsetting av behandling er fortsatt uavklart. Det er også en viss uenighet ved valg av medikamentkombinasjoner, som i for seg synes å være likeverdige med tanke på behandlingseffekt.

Likevel er det slik av hver enkelt kliniker og pasient må finne frem til den kombinasjonen av preparater, med eventuelle justeringer i forløpet, som gir den beste

virussuppresjon, og de beste utsikter med tanke på god compliance, sykdoms- og bivirkningsfrihet, samt overlevelse. Antiretroviral terapi ved HIV representerer et av de mest kompliserte felter i moderne infeksjonsmedisin.

14. Litteraturlister

Referanser for artikler

1. M.Gisslen. Kapittel 16: HIV og AIDS. I: Iwarson-Norrby. Infeksjonsmedicin. 4 utgave. Sävedalen. Säve forlag, 2007 s. 277-278
2. Fauci AS, Clifford Lane H et al. Section 14: Infections due to human immunodeficiency virus and other human retroviruses. Harrison's principles of internal medicine. 16th edition. McGrawHill Medical , 2004, s. 1071-1139
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. Kapittel 46: Antiviral drugs I: Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. Pharmacology. 5th edition. Churchill Livingstone, 2003 s. 654-665
4. Murray P, Rosenthal K, Phaller M. Kapittel 65: Retroviruses I: Murray P, Rosenthal K, Phaller M. Medical microbiology. 5th edition. Elsevier Mosby, 2005 s. 657-665
5. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature. 1995 Jan 12;373(6510):123-6.
6. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med. 1997 Jun 15;126(12):946-54.
7. Frøland SS. Aidsepidemien 25 år. Tidsskr Nor Laegeforen 2006; 23: 3140-3143
8. Kent A. Sepkowitz. AIDS — The First 20 Years. New England Journal of Medicine Volume 344:1764-1772 June 7, 2001 Number 23.
9. Chun TW, Carruth L, Finzi D et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. Nature. 1997 May 8;387(6629):183-8.

-
10. M. Cadogan A.G Dagleish HIV immunopathogenesis and strategies for intervention *The Lancet Infectious diseases* Volume 8, Issue 11, November 2008, Pages 675-684
 11. 58. S. Deeks, A. Philipps. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ* 2009;338:a3172
 12. Kuller LH, Tracy R, Belloso W et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 2008 October; 5(10): e203.
 13. Bruun JN. Kapittel T1.8: HIV-infeksjon og AIDS. *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell* 2007, s. 57-62.
 14. Rathbun RC. Surrogate markers for assessing treatment response in HIV disease. *Ann Pharmacother.* 1993 Apr;27(4):450-5.
 15. Pahl C, Todd JA, Kern DG et al. Rapid and precise quantification of HIV-1 RNA in plasma using a branched DNA signal amplification assay. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995 Apr 15;8(5):446-54.
 16. Mulder J, McKinney N, Christopherson C et al. Rapid and simple PCR assay for quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma: application to acute retroviral infection. *J Clin Microbiol.* 1994 Feb;32(2):292-300.
 17. Kievits T, van Gemen B, van Strijp D et al. NASBA isothermal enzymatic in vitro nucleic acid amplification optimized for the diagnosis of HIV-1 infection. *J Virol Methods.* 1991 Dec;35(3):273-86.
 18. Warnke D, Barreto J, Temesgen Z. Antiretroviral drugs. *The journal of clinical pharmacology* 2007; 47; 1570-1579

-
19. H Mitsuya, K J Weinhold, P A Furman et al. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985 October; 82(20): 7096–7100.
20. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1987 Jul 23;317(4):185-91
21. Rachlis AR. Zidovudine (Retrovir) update. *CMAJ*. 1990 December 1; 143(11): 1177–1185
22. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH et al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1987 Jul 23;317(4):192-7
23. John G. Bartlett, M.D. Zidovudine Now or Later? *New England Journal of Medicine* Volume 329:351-352 July 29, 1993 Number 5.
24. Fischl MA, Richman DD, Causey DM et al. Prolonged zidovudine therapy in patients with AIDS and advanced AIDS-related complex. AZT Collaborative Working Group. *JAMA*. 1989 Nov 3;262(17):2405-10
25. Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 1990 Oct 11;323(15):1009-14.
26. Fischl MA, Richman DD, Hansen N et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. A double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group. *Ann Intern Med*. 1990 May 15;112(10):727-37.
27. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer

than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *N Engl J Med.* 1990 Apr 5;322(14):941-9.

28. Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM et al. A comparison of immediate with deferred zidovudine therapy for asymptomatic HIV-infected adults with CD4 cell counts of 500 or more per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 1995 Aug 17;333(7):401-7.

29. Aboulker, J -P; Babiker, A G et al. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *The Lancet.* London: Apr 9, 1994. Vol. 343, Iss. 8902; p. 871

30. Larder BA, Kemp SD, Purifoy DJ. Infectious potential of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase mutants with altered inhibitor sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 Jul;86(13):4803-7.

31. Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science.* 1989 Mar 31;243(4899):1731-4

32. Fahey JL, Taylor JM, Detels R et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med.* 1990 Jan 18;322(3):166-72.

33. Martin S. Hirsch, and Richard T. D'Aquila. Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection. *New England Journal of Medicine* Volume 328:1686-1695. June 10, 1993. Number 23.

34. Abrams DI, Goldman AI, Launer C et al. A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med.* 1994 Mar 10;330(10):657-62.

35. Kozal MJ, Kroodsma K, Winters MA et al. Didanosine resistance in HIV-infected patients switched from zidovudine to didanosine monotherapy. *Ann Intern Med.* 1994 Aug 15;121(4):263-8.
36. Rachel Jordan, Lisa Gold, Carole Cummins et al. Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in antiretroviral combination therapy. *BMJ* 2002;324:757 (30 March)
37. D A Cooper, C Katlama, J Montaner et al. Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loviride to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: The CAESAR trial. *The Lancet.* London: May 17, 1997. Vol. 349, Iss. 9063; pg. 1413, 9 pgs.
38. Delta Coordinating Committee. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet.* 1996 Aug 3;348(9023):283-91.
39. Saravolatz LD, Winslow DL, Collins et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the acquired immunodeficiency syndrome or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med.* 1996 Oct 10;335(15):1099-106.
40. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med.* 1996 Oct 10;335(15):1142-4
41. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 1997 Sep 11;337(11):734-9.

-
42. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*. 1997 Sep 11;337(11):725-33.
43. Nathan Clumeck. Choosing the Best Initial Therapy for HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*. Volume 341:1925-1926 December 16, 1999 Number 25.
44. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med*. 1999 Dec 16;341(25):1865-73.
45. van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2003 May 2;17(7):987-99.
46. van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2003 May 2;17(7):987-99.
47. Steven G Deeks. Antiretroviral treatment of HIV infected adults. *BMJ* 2006;332:1489 (24 June).
48. Hiroyu Hatano, Steven G Deeks, associate professor of medicine. Drug resistant HIV. *BMJ* 2007;334:1124-1125 (2 June), doi:10.1136/bmj.39205.386609.80.
49. Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2003 Dec 11;349(24):2304-15.
50. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2003;63(8):769-802.

- 51 . Esté JA, Telenti A. HIV entry inhibitors. *Lancet*. 2007 Jul 7;370(9581):81-8.
52. Fletcher CV. Enfuvirtide, a new drug for HIV infection. *Lancet*. 2003 May 10;361(9369):1577-8.
53. Beatriz Grinsztejn MDa, Dr Bach-Yen Nguyen MDb, Prof Christine Katlama MD et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Apr 14;369(9569):1261-9.
54. Fidler, Saraha; Fox, Julia; Porter, Kholoud et al. Primary HIV infection: to treat or not to treat? *Curr Opin Infect Dis*. 2008 Feb;21(1):4-10
55. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH et al. Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28;349(9):837-46.
56. N. Pai¹, J.P Tulsy, J. Lawrence et al. Structured treatment interruptions (STI) in chronic suppressed HIV infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4.
57. W.M. El-Sadr [cochair], Harlem Hospital Center and Columbia University, New York; J.D. Lundgren [cochair], Hvidovre University Hospital, Denmark; J.D. Neaton [cochair], et al. CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *New England Journal of Medicine* Volume 355:2283-2296 November 30, 2006 Nummer 22.
58. Curlin ME, Iyer S, Mittler JE. Optimal Timing and Duration of Induction Therapy for HIV-1 Infection. *PLoS Comput Biol*. 2007 Jul 13;3(7):e133.

59. Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Group Protocol 076 Study. New England Journal of Medicine. 1994 Nov 3;331(18): 1173-80.
60. Anderson BL, Susan Cu-Uvin. Pregnancy and Optimal Care of HIV-Infected Patients. HIV/AIDS. 2009;48:449-55.
61. Volmink J, Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD003510. DOI: 10.1002/14651858.CD003510.pub2.

Referanser for figurer

1. Prosjektoppgave i profesjonsstudiet I medisin. Universitetet i Oslo. Det medisinske fakultet, 24/11. 2008. <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2904877>
2. Prosjektoppgave i profesjonsstudiet I medisin. Universitetet i Oslo. Det medisinske fakultet, 24/11. 2008. <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=2904877>
3. Prosjektoppgave i profesjonsstudiet I medisin. Universitetet i Oslo. Det medisinske fakultet, 19/01. 2008. <http://www.nature.com/nrc/journal/v4/n11/images/nrc1479-i1.jpg>