
Proteashämmare - mirakelmedicin mot HIV-infektion?

REDAKSJONELT

ÅSJÖ B

Den första stora framgången i kampen mot AIDS var identifieringen och isoleringen av HIV som etiologiskt agens. Därmed öppnades möjligheterna till blodtestning men också till utveckling av antivirala medel och förhoppningsvis ett vaccin. För antiviral behandling var en naturlig angreppspunkt det virusspecifika enzymet omvänt transkriptas (RT). Nukleosidanalogen 3'-azidothymidin (AZT) var den första RT-inhibitor som godkändes för behandling av symptomatiska HIV-positiva patienter (1) och i början verkade behandlingen lovande. Ett välkänt problem i behandling av mikroorganismer (bakterier såväl som virus) är utveckling av resistens. HIV är inget undantag och med tiden utvecklade RT både dubbel och trippel drogresistens. Försök med behandling tidigt under asymptomatisk fas höll inte heller, vilket den stora Concorde-studien visade (2). Tidig behandling med AZT hade ingen positiv effekt. Asymptomatiska personer som fick behandling progredierade till AIDS och dog lika fort som de vilka fick AZT först när symptom på allvarlig immunsvikt utvecklat sig. Ett antal nukleosidanaloger (ddC, ddI, d4T, 3TC) utvecklades som RT-inhibitorer. Resistent virus uppstod olika fort mot samtliga droger i kliniska försök. För de HIV-positiva patienterna innebar detta mycken emotionell berg och dalbana mellan hopp och förtvivlan. Frustrationerna kulminerade vid den internationella AIDS-konferensen i Berlin 1993 då AIDS-aktivister demonstrerade och protesterade mot att de förgiftades med nukleosidanaloger. Forskare och läkemedelsindustrin anklagades också för att inte göra tillräckligt för att hjälpa desmittade.

Nytt hopp

Bara tre år efter Berlin-mötet har det skett en helomvändning i synen på HIV-infektionen och dess terapimöjligheter. Det magiska "trollspöet" i denna process är behandlingen med proteashämmare. I deras artikel (3) ger Grinde och Jonassen en bakgrund till dessa hämmare, vilka är ett utmärkt exempel på det nya sättet att "skraddarsy" medicin genom att kombinera modern bioteknologi och datamodellering (4). Hämmarnas stora potential och effekt på HIV-replikationen framkom tydligt under

den experimentella behandlingen av ett litet antal patienter. Plasmavirusnivåerna sjönk dramatiskt och antalet CD4 T celler ökade. Därmed blev det möjligt att studera dynamiken mellan HIV och CD4 lymfocyterna och man kunde visa att det är en massiv omsättning (turnover) var dag av nyproducerade viruspartiklar och rekrytering av CD4 T celler (5, 6). Proteashämmare har förändrat vår syn på betydelsen av HIV i plasma (viral load) för sjukdomsutvecklingen. I en stor studie med 180 män som följts under 10 år var plasmaviremien en bättre prognostisk markör för progression till AIDS än CD4-talet, som brukas idag (7). Plasmaviremien säger något om den aktuella situationen och vad som kommer ske med CD4 cellerna de närmaste dagarna. CD4-talet däremot är ett resultat av virusreplikation som skett en tid tillbaka.

Medaljens baksida

Är proteashämmare undermedicinen som kan stoppa utvecklingen till AIDS? Kanske! I likhet med alla tidigare antivirala medel utvecklas resistens också mot proteashämmare. Monoterapi resulterar i uttalad resistens inom 6-12 månader. Detta virus är även resistent mot andra proteashämmare (8). Kombinationsbehandling med RT-inhibitorer är därför vägen att gå. Icke publicerade rapporter talar om att trippelterapi resulterat i eliminering av HIV från blodbanan (icke detekterbara nivåer i plasma och i lymfocyter).

Helt avgörande frågor i behandlingen av HIV-patienter är när skall man börja behandlingen och hur länge skall den pågå; är det ekonomiskt möjligt och kommer personerna orka många års tung medicinering; kan HIV helt elimineras från individen och personen bli HIV negativ igen? Ännu obekräftade rykten säger dock att det blir en snabb och kraftig "rebound" effekt när behandlingen avbryts vilket talar för att integrerat provirus ligger slumrande och det kan bli nödvändigt med livslång behandling med ett stort antal tabletter dagligen. Det blir därför viktigare än tidigare (medkombination av olika RT-inhibitorer) att patienterna kan sköta sin medicinering noga. Ett ytterligare observandum vid behandling med proteashämmare är den stora risken för droginteraktioner. Dessa varierar för olika nukleosidanaloger och för de olika proteashämmarna.

Behandling och uppföljning av HIV-positiva patienter

Med dagens kunskap om de goda effekter som fås med kombinationsbehandling är monoterapi av HIV-infektion icke långreförsvärbar. Patientens kliniska tillstånd får avgöra om behandlingen blir dubbel- eller trippelterapi med eller utan proteashämmare. Det finns idag flera protokoll för kombination av olika RT-inhibitorer. Tillägg av proteashämmare får också ekonomiska konsekvenser då kostnaden kan öka med upp mot 100 000: -/år och patient. Med så potenta antivirala medel måste uppföljningen av patienterna ske med känsligare metoder än CD4-talet, dvs bestämning av plasmaviremi vilket är en dyrbar analys (ca 1300: -/analys).

Sammanfattningsvis innebär tillgången på proteashämmare ett genombrott i behandlingen av HIV-infektion. Kontrollerade studier med tidig behandling och olika drogekombinationer kommer visa om HIV-infektionen kan elimineras eller om personerna förblir asymptomatiska "non-progressors" med kontinuerlig terapi. Behandlingen är mycket dyrbar och kommer ta en avsevärd del av sjukvårdsbudgeten.

Patienterna måste följas noggrant och det ställes stora krav påbehandlande läkare. Opublicerade observationer talar för att patienter, som vårdas av medicinare med erfarenhet av många patienter och därför är mer observanta på variationerna i "AIDS-terapi", har bättre prognos än patienter som behandlas av icke så erfarna doktorer. Ett tankekors är också att denna form av behandling begränsas till personer i de rika länderna, vilka utgör en bråkdel av världens uppskattningsvis 21 miljoner HIV-smittade

Birgitta Åsjö

LITTERATUR

1. Yarchoan R, Klecker RW, Weinhold KJ, Markham PD, Leyerly HK, Durack DT et al. Administration of 3'-azido- 3'-deoxycythymidin, an inhibitor of HTLV-III/LAV replication, to patients with AIDS or AIDS-related complex. Lancet 1986; 1: 575-80.
2. Aboulker JP, Swart AM. Preliminary analysis of the Concorde trial. Lancet 1993; 329: 889-90.
3. Grinde B, Jonassen TØ. HIVs proteinase - et mål for antivirale midler. Tidsskr Nor Lægeforen 1996; 116: 2908-11.
4. West ML, Fairlie DP. Targeting HIV-1 protease: a test of drug-design methodologies. TiPS 1995; 16: 67-75
5. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature 1995; 373: 117-22.
6. Ho DD, Neumann AU, Parelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995; 373: 123-6.
7. Mellors JW, Rinaldo CR jr., Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 1996; 272: 1167-70.
8. Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, Gabryelski LJ, Graham DJ, Quintero JC et al. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. Nature 1995; 374: 569-571.

Publisert: 10. oktober 1996. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 21. juli 2026.