

Antiretroviral hivbehandling i Poipet

Røyking er en årsak til sosial ulikhet i dødelighet

Det er store forskjeller i dødelighet mellom sosiale klasser, noe som i stor grad skyldes at røyking er vanligst blant dem med lav utdanning og lav inntekt. Dette viser en analyse av data fra Storbritannia, USA, Canada og Polen. Studien er nylig publisert i *The Lancet* (1).

I hvert av disse landene var dødeligheten i 1996 omtrent dobbelt så høy hos voksne menn i de laveste sosiale lag som hos menn i de øvre sosiale lag. Om lag to tredeler av denne forskjellen skyldtes død av sykdom forårsaket av røyking. Død relatert til røyking sto for nesten halvparten av dødeligheten i de laveste sosiale lag.

Studien tyder på at utbredt røykeavvenning blant menn med lav utdanning og lav inntekt kan føre til en halvering av den absolutte klassebestemte forskjellen i dødelighet.

Petter Gjersvik

petter.gjersvik@legeforeningen.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Jha P, Peto R, Zatonski W et al. Social inequalities in male mortality, and in male mortality from smoking: indirect estimation from national death rates in England and Wales, Poland, and North America. *Lancet* 2006; 368: 367–70.

HAART-behandling kan gi svært gode resultater, også i utviklingsland. Det viser erfaringer Leger Uten Grenser har gjort i Kambodsja. Gratis behandling og standardiserte behandlingsprogrammer er viktige faktorer for å lykkes. Bedre tilgang til annenlinjemedikamenter, bedre diagnostikk og behandling av koinfeksjon med tuberkulose og en drastisk bedring i tilbudet til hivpositive barn må prioriteres.

Selv om antiretroviral behandling (høyaktiv antiretroviral terapi, HAART) har gjort hiv til en kronisk sykdomstilstand i Vesten, har flertallet av verdens hivpasienter ikke tilgang til denne livsforlengende behandlingen. Problemstillingen ble omtalt i Tidsskriftet for noen år siden (1, 2), men mye er skjedd siden da. Nylig publiserte studier tyder på at antiretroviral behandling kan være svært effektivt også i utviklingsland, men det gjenstår mye når det gjelder global tilgang til slik behandling. Spesielt er hivpositive barn en neglisjert gruppe.

Jeg jobber for tiden med HAART-behandling i byen Poipet, Kambodsja, i regi av Leger Uten Grenser. Poipet ligger på grensen til Thailand, i Banteay Mencheay-provinsen. Hivforekomsten hos gravide i Kambodsja var 2,2 % i 2003, den høyeste i Asia (3). Tilsvarende tall for Banteay Mencheay var 4,4 %, altså det dobbelte av landet for øvrig (3). Det finnes ingen offisielle tall for Poipet, men det er flere risikofaktorer til stede som taler for at forekomsten er relativt høy. Befolkningen er fattig og svært mobil, og et stort kasinoområde på grensen til Thailand bidrar til en blomstrende sexindustri.

HAART-behandling i utviklingsland

Leger Uten Grenser gir per i dag HAART-behandling til rundt 60 000 pasienter – dette er kun 1 % av de seks millioner som har behov det. Leger Uten Grenser følger derfor en ny strategi, såkalt desentralisering, der målet er å bygge opp prosjekter, lære opp lokale leger og helsearbeidere og etter hvert overlate oppfølgingen til det offentlige helsevesen og lokale frivillige organisasjoner. Poipet er eksempel på et slikt desentraliseringsprosjekt.

Det har inntil nylig vært få større studier fra utviklingsland med gode effektmål, som viral suppressjon og overlevelsesdata. En metaanalyse basert på ti studier med til sammen 2 464 HAART-behandlede pa-



sienter fra ulike utviklingsland, hovedsakelig fra Afrika, er nylig publisert (4). Andelen pasienter uten detekterbar virusmengde (effektmaßet) var 57–70 % etter 6–18 måneders oppfølgingstid. Behandlingsprogrammer med rutinemessig bruk av ikke-nukleosid-reverstranskriptasehemmere (NNRTI) hadde en suksessrate på 76–79 %. Dette er på linje med tall fra studier gjennomført i industrialiserte land (5), med det forbehold at ulike deteksjonsgrenser for viral suppressjon ble benyttet. De som fikk gratis HAART-behandling, hadde 30 % større sjanse enn de som måtte betale behandlingen selv for å ha ikke-målbar virusmengde (4). Kun fem av de ti studiene hadde overlevelsesdata, og aidsfri overlevelse i disse studiene varierte fra 82 % til 89 % etter 6–24 måneders oppfølgingstid.

Resultatene fra prosjektene til Leger Uten Grenser i ulike land er gjennomgående gode (Calmy og medarbeidere, XV International AIDS Conference, Bangkok 2004). I vårt største prosjekt i Kambodsja, i Siem Reap, er overlevelsestallene henholdsvis 89 % (n = 888) og 85 % (n = 374) etter 12 og 24 måneders oppfølgingstid. Da er pasienter som man ikke har kunnet

følge opp («lost to follow-up») inkludert (Brian Raleigh, personlig meddelelse). I gruppen med CD4-tall $> 50 \cdot 10^6/l$ er overlevelsestallene henholdsvis 93 % og 91 % etter 12 og 24 måneder, i gruppen med CD4-tall $< 50 \cdot 10^6/l$ er de henholdsvis 85 % og 79 % på de samme tidspunktene ($p < 0,001$ for begge tidspunktene) (Jitendra Gupta, personlig meddelelse). Dette er sammenliknbart med tall fra USA og Canada for gruppen med lavest CD4-tall (6). I disse resultatene er imidlertid ikke dødsfall blant pasienter som venter på HAART-behandling tatt med – det samme gjelder overlevelsestall fra de fleste studier. Dette er, med rette, blitt kritisert av flere (7).

I Poipet har vi prioritert å starte behandling av de sykeste så tidlig som mulig. Rundt 40 % i vår HAART-kohort har ved behandlingsstart CD4-tall $< 50 \cdot 10^6/l$. Likevel har vi foreløpig (ultimo juli 2007) sett kun to dødsfall blant våre 160 pasienter under HAART-behandling (observasjonstid 0–6 måneder), mens seks pasienter døde i den korte ventetiden før behandling kunne startes (7). Samtlige dødsfall inntraff hos pasienter med ekstremt lavt CD4-tall eller hos pasienter der vi aldri rakk å undersøke CD4-tallet.

Foruten gratis behandling tilbyr vi NNRTI-baserte kombinasjonstabletter (fixed dose combination, FDC) i henhold til retningslinjer fra Verdens helseorganisasjon, for å begrense pillemengden og øke etterlevelsen (compliance) (8). Erfaringer fra flere prosjekter i Leger Uten Grenser er at standardiserte oppfølgingsprogrammer før start av behandling og de første månedene etterpå er viktige faktorer for å lykkes (Calmy og medarbeidere, XV International AIDS Conference, Bangkok 2004). Transportkostnader er et stort hinder for effektiv tilgang til behandling. Begrenset tilgang til effektiv annenlinjebehandling, i praksis ritonavirforsterkede proteasehemmere, er et annet problem. Disse medikamentene krever som regel oppbevaring i romtemperatur eller i kjøleskap, noe som er vanskelig når gradestokken ofte passerer 40 °C. Den nye utgaven av Kaletra i tablettform er svært velegnet for annenlinjebehandling i tropiske strøk og bør gjøres tilgjengelig også utenfor den vestlige verden.

Tuberkulose – et hovedproblem

Omtrent 40 % av våre HAART-pasienter får samtidig behandling mot tuberkulose. I Banteay Mencheay-provinsen i 2005 døde 25 % av dem som både hadde hivinfeksjon og tuberkulose under pågående tuberkulosebehandling (3). HAART-behandling ser ut til å være svært viktig for å øke overlevelsen i denne gruppen (9). Konsekvensen av å overse tuberkulose er stor, da HAART-behandling ofte gir en kraftig immunologisk respons ved ubehandlet sykdom. Diagnostikken er imidlertid vanskelig, da mer enn halvparten av våre pasienter har



Få medikamenter mot hivinfeksjon er tilpasset barn. Særlig er det vanskelig å dele kombinasjonstabletter på en forsvarlig måte. Det kan være fare for både over- og underdosering. Foto Leger Uten Grenser

sputumnegativ tuberkulose og en stor andel er uten klare tuberkuloseforandringer på røntgen (10).

Vi har begynt å screene alle pasienter med røntgen thorax før start av HAART-behandling. I tillegg har vi lav terskel for sputumundersøkelse, ultralyd abdomen og aspirasjon av lymfeknuder for direkte mikroskopi. Ved mistenkt resistent tuberkulose sender vi sputumprøver for dyrking og resistensundersøkelse i Phnom Penh, men dette er logistisk krevende, ettersom prøvene må sendes langt – turen tar sju timer med drosje. Det er ofte vanskelig å overbevise personalet ved tuberkuloseklinikker om å behandle ut fra det kliniske bildet

alene. Direkte observert behandling (DOT) er ofte lite egnet for denne pasientgruppen, da mange ikke har tid og penger til å oppsøke klinikken daglig. Dette kan igjen gå utover HAART-behandlingen.

Diagnostikk og behandling av barn

Det andre hovedproblemet vi blir konfrontert med, er den store mangelen på adekvat diagnostikk og behandling av barn. Barn født av hivpositive vil ha maternelle hivantistoffer frem til 18 måneders alder. Sikker diagnose avhenger derfor av genteknologisk påvisning av hiv-RNA, noe som ikke er tilgjengelig rutinemessig i de fleste utviklings-



Tarut er ni år gammel, hivpositiv og eneforsørger for familien etter at faren døde av aids og moren ble hivsyk og arbeidsledig. Her blir hun undersøkt av Marius Trøseid, som arbeider for Leger Uten Grenser i Kambodsja. Foto Leger Uten Grenser

Ramme 1

Tarut, ni år gammel og hivpositiv

- Tarut er ni år gammel og hivpositiv. Faren er død av aids, moren er arbeidsledig og syk av hiv. Tarut er eneforsørger for familien, og skaffer seg et utkomme ved å samle tomflasker og be om penger fra turister på grensen til Thailand
- Vi henviste henne nylig til behandling i Siem Reap. Da hun og moren kom tilbake til Poipet, var de blitt kastet ut av det lille skuret de leide. Tarut måtte tilbringe flere uker i Thailand for å skrape sammen nok penger til et nytt bosted for familien

land (8). Selv om barn i utgangspunktet kan behandles med de samme medikamentene som voksne, er det kun et fåtall midler som finnes i doseringer tilpasset barn i ulik alder og forskjellig kroppsvekt. Dessuten er det vanskelig å dele kombinasjonstabletter på en forsvarlig måte – man kan risikere både over- og underdosering (8).

Vi henviser våre hivpositive barn til et sykehus i Siem Reap, fem timers biltur fra Poipet. Behandlingen er kombinasjonstabletter for voksne – oppdelt. Erfaringene herfra er så langt gode, med en 12-måneders-overlevelse på 90 % (inkludert dem man ikke har kunnet følge opp) og god virologisk respons (n = 165) (Raleigh og medar-

beidere, XVI International AIDS Conference, Toronto 2006). Det ser imidlertid ut til at virologisk respons er betydelig dårligere etter observasjonsperioden, og langtidsresultatene er usikre (Brian Raleigh, personlig meddelelse). Årsakene er sammensatte.

De sosiale problemene, risikoen for utnytelse av sårbare familier, avstanden til behandlingsstedet og tabletter som må deles opp – alt dette gjør effektiv behandling av hivpositive barn vanskelig (ramme 1). Svært tett oppfølging er nødvendig. Leger Uten Grenser samarbeider med andre frivillige organisasjoner for å legge en helhetlig strategi for behandling av disse barna, som i høy grad en neglisert gruppe. Av 540 000 barn som på verdensbasis ble smittet av hiv i 2005, kom kun 700 fra Europa eller Nord-Amerika (11). Det finnes få eller ingen kommersielle incentiver for å drive frem forskning. Men forskning om diagnostikk, tilpassede medikamenter og bedre tilgang til behandling for barn er tvingende nødvendig.

Marius Trøseid

troseid@hotmail.com
Leger Uten Grenser – Norge
Poipet
Kambodsja
og
Infeksjonsmedisinsk seksjon
Akershus universitetssykehus
1478 Lørenskog

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Manuskriptet ble godkjent 27.7. 2006.
Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.

Jeg vil takke Brian Raileigh, som lot meg referere upubliserte resultater, og Jitendra Gupta, som gjorde de statistiske analysene.

Litteratur

1. Lien L. Er legemidler mot HIV redningen for fattige land? Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1714–6.
2. Eskesen A. Antiretroviral behandling av HIV-infeksjon i fattige land. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 3255–7.
3. Vannarith C, Kanara N, Qualls M et al. Screening HIV-infected persons for tuberculosis – Cambodia January 2004 – February 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54: 1177–80.
4. Ivers LC, Kendrick D, Doucette K. Efficacy of antiretroviral therapy programs in resource-poor settings: a meta-analysis of the published literature. Clin Infect Dis 2005; 41: 217–24.
5. Rio C, Priddy F. Outcomes for patients receiving antiretroviral therapy in the developing world appear to be not much different from those in the developed world. Clin Infect Dis 2005; 41: 225–6.
6. Chan KC, Yip B, Hogg RS et al. Survival rates after the initiation of antiretroviral therapy stratified by CD4 cell counts in two cohorts in Canada and the United States. AIDS 2002; 16: 1693–5.
7. Lawn SD, Myer L, Wood R. Efficacy of antiretroviral therapy in resource poor settings: are outcomes comparable to those in the developed world? Clin Infect Dis 2005; 41: 1683–4.
8. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: guidelines for a public health approach. Genève: WHO, 2003.
9. Dheda K, Lampe FC, Johnson MA et al. Outcome of HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 2004; 190: 1670–6.
10. Harries AD, Banda HT, Boeree MJ et al. Management of pulmonary tuberculosis suspects with negative smears and normal or minimally abnormal chest radiographs in resource poor settings. Int J Tuberc Lung Dis 1998; 2: 999–1004.
11. Children and HIV/AIDS. MSF Facts sheet. July, 2006. Genève: Médecins sans frontières, 2006.