

# Gennembrud inden for farmakoterapi

Afdelingslæge Ole Kirk, professor Jan Gerstoft,  
professor Jens D. Lundgren & overlæge Niels Obel

Rigshospitalet, Epidemiklinikken og  
Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Center for Virussygdomme, og  
Panum Institutttet, Copenhagen HIV Programme

Forud for introduktionen af ny medicinsk behandling går oftest en langvarig proces. Den strækker sig fra udviklingen af et nyt medikament over den kliniske afprøvning af den nye behandling til godkendelsesprocessen ved de regulatoriske myndigheder og implementeringen af behandlingen i klinisk praksis. Denne proces er oftest resultatet af mange års målrettet arbejde, men kan undertiden være forårsaget af en tilsyneladende tilfældig opdagelse. Enkelte gange er der tale om markante og epokegørende gennembrud.

Vores eget speciale, infektionsmedicinen, har oplevet en række af sådanne gennembrud – lige fra opdagelsen af penicillin og andre antibiotika, der revolutionerede behandlingen af bakterielle sygdomme, til introduktionen af vacciner – for eksempel mod kopper, en sygdom som nu er udryddet.

Nedenfor gennemgås et andet af de store gennembrud inden for det infektionsmedicinske speciale – nemlig introduktionen af den antiretrovirale kombinationsbehandling til patienter med hiv-infektion. Dette gennembrud illustrerer baggrunden for samt de forskellige faser af et sådant gennembrud.

## Medicinsk behandling af hiv-infektion

Selve gennembruddet i hiv-behandlingen var undervejs i flere år, men de kliniske konsekvenser indtrådte inden for få år i midten af 1990'erne. Kort efter de første tilfælde af aids i 1981 og påvisningen af det tilgrundliggende hiv-virus i 1983 kom den første virksomme behandling i form af zidovudin, der er en nukleosid reverstranskriptase-inhibitor (NRTI) [1]. På det tidspunkt var erfaringen med antiviral behandling sparsom, men det stod hurtigt klart, at monoterapi med zidovudin kun havde kortvarig virkning på hiv. Senere blev andre NRTI'er lanceret, og ved den europæiske hiv-konference i København i 1995 kom et gennembrud, idet flere studier viste, at kombinationsbehandling med 2 NRTI'er var monoterapi overlegen, om end også tostofbehandling havde en tidsbegrænset virkning [2, 3].

Sideløbende med disse behandlingsmæssige fremskridt udvikledes forståelsen af selve hiv-infektionens naturhistorie herunder udvikling af de kliniske symptomer, som først blev opfattet som en relativt sjælden aberrant manifestation af en virusinfektion og siden – da det viste sig, at patienter først blev

syge flere år efter infektionen – som en reaktivering af en latent infektion. Imidlertid blev det midt i 1990'erne teknisk muligt at kvantitere hiv, og man kunne påvise store mængder virus i blodet i hele forløbet af infektionen – der blev produceret omkring en milliard nye viruspartikler daglig, selv når patienterne var raske [4, 5]. Hiv etablerede sig som en kronisk infektion hos næsten alle smittede, og den virale replikation blev omdrejningspunktet for forståelse af infektionens naturhistorie, idet virusmængden blev vist at have afgørende betydning for både prognosen og smitsomheden.

Frem til midten af 1990'erne havde man målt virusmængden i blodet på de behandlede patienter flere måneder/år efter behandlingen var påbegyndt i overensstemmelse med opfattelsen af, at der var tale om en latent infektion. Og på det tidspunkt virkede monoterapi ikke længere på grund af resistensudvikling – og virusmængden var uforandret i forhold til niveauet, før behandlingen startede. Den overraskende dynamik af replikationen kom først frem, da man undersøgte virusmængden efter dages/ugers behandling.

Samtidig viste to nye stofgrupper, proteasehæmmere og non-NRTI, effekt på klinisk progression, og de første, meget lovende resultater af kombinationsbehandling med tre stoffer, som omfattede to NRTI'er samt en proteasehæmmer eller en non-NRTI, kom frem. Behandlingen fik hurtigt betegnelsen *highly active antiretroviral therapy* (HAART) og blev præsenteret ved konferencer i 1996 og publiceret i 1996-1997 [6]. Sideløbende hermed skete der et markant behandlingsskifte, således at hovedparten af hiv-patienterne i løbet af ganske

### Faktaboks

Med mellemrum ses store, epokegørende gennembrud inden for medicinsk behandling af en bestemt sygdom, således at behandlingens effekt markant forbedres inden for kort tid.

Antiretroviral kombinationsbehandling af patienter med hiv-infektion udgør et sådant klinisk gennembrud. Gennembruddet var muligt på grund af en samtidig udvikling inden for flere forskellige forskningsfelter som virologi, immunologi og molekylærbiologi.

En bedre forståelse af de patogenetiske forhold for en sygdom synes af stor betydning for et behandlingsmæssigt gennembrud.

Andre specialer har oplevet tilsvarende kliniske gennembrud – for eksempel baseret på udvikling af lægemidler ved *rational drug design* og biologisk targetteret behandling.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

kort tid modtog den nye kombinationsbehandling (Figur 1). Denne hurtige implementering i klinisk praksis blev yderligere faciliteret af, at de regulatoriske myndigheder indførte en accelereret godkendelsesproces, således at nye stoffer i grupperne af proteasehæmmere og non-NRTI blev godkendt på baggrund af relativt kortvarige randomiserede studier med surrogatmarkører som primære endepunkter, specielt ændringer i virusmængden (hiv-ribonukleinsyre) over typisk 24-48 uger.

Behandlingen ændrede med et slag patienternes prognose radikalt. I Vesteuropa faldt mortaliteten således brat fra over 25 pr. 100 personår i 1995 til under fem i slutningen af 1998 [7]. Effekten illustreres også tydeligt af et markant fald i antallet af dødsfald blandt danske hiv-patienter (Figur 1). Mange indlagte patienter med svære aids-sygdomme oplevede markante forbedringer og kunne udskrives til en normal tilværelse.

Der var en betydelig synergi mellem den stigende forståelse af hiv's virologi og patofysiologi og udviklingen af mere potent behandling. De molekylærbiologiske teknikker leverede værktøjet til monitorering af virusmængde og bestemmelse af resistensmutationer, ligesom rationalet for trestofsbehandlingen blev klarlagt. Patienterne huser små mængder virus, som hver især er resistente over for et enkelt lægemiddel. Men kombineres tre stoffer, bliver det usandsynligt, at mutationerne mod stofferne alle sidder på samme genom, og yderligere resistensudvikling finder ikke sted, forudsat at virusreplikationen forbliver fuldt supprimeret. Den molekylærbiologiske udvikling tillod også intensivering af stofscreeningen, og nogle af præparaterne var designerstoffer, der var baseret på krystallografisk analyse af bl.a. proteaseenzymet. På den anden side leverede den effektive medicin-

ske behandling et effektivt redskab til den patofysiologiske afklaring [4, 5].

Det behandlingsmæssige gennembrud for hiv-patienterne bidrog også til større immunologisk indsigt, selv om forståelsen af hiv's interaktion med immunsystemet fortsat er mangelfuld. Det er stadig uklart, hvorfor CD4-cellerne forsvinder i forløbet af infektionen, og hvor og i hvilken form hiv gemmer sig under behandling. En forståelse af disse forhold kunne måske lede til yderligere et gennembrud i form af vaccineudvikling og/eller eradikation af virus hos inficerede.

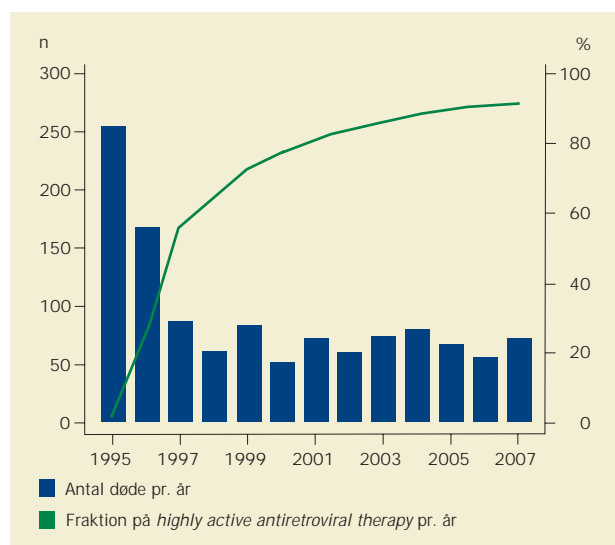
Holdningen til kombinationsbehandlingen undergik en række faser fra en nærmest euforisk forventning initialt om helbredelse af patienter med hiv/aids til en udtalt bekymring for udvikling af både resistens- og behandlingslimiterende bivirkninger, specielt den stigmatiserende lipodystrofi, som man frygtede ville ramme en stor del af patienterne. I løbet af de første 5-10 år syntes der dog at være indtrådt en mere balanceret holdning til behandlingens virkning og bivirkninger og en bedre forståelse af, hvordan de antiretrovirale midler anvendes optimalt.

Primært på grund af industriens innovative indstilling er der i dag mere end 20 antiretrovirale præparater til rådighed, og i stedet for 1990'ernes bivirkningstunge medicin, som skulle gives tre gange daglig og ofte indebar føderestriktioner, kan man nu i mange tilfælde nøjes med en pille om dagen og oftest udgå bivirkninger.

I en matematisk model på baggrund af danske data fandtes medianoverlevelsen for en 25-årig dansker, der blev diagnosticeret med hiv-infektion efter år 2000, at være 33 år – og 39 år blandt patienter uden kendt kronisk hepatitis C-infektion, mens den mediane overlevelse for baggrundsbefolkningen var 51 år efter det fyldte 25. år [8]. Om forskellen skyldes den livsstil, som kan være forbundet med at blive smittet med hiv frem for hiv-infektionen per se eller behandlingen heraf, er fortsat uafklaret [9], men en stor del af de cirka 50 dødsfald om året, der fortsat ses blandt hiv-patienter i Danmark, er forårsaget af sygdomme, der ikke hidtil har været anset for at være hiv-relaterede. Specielt sårbare patientgrupper er ofte præget af dårlig kompliance, forekomst af bivirkninger eller resistens og koinfektion med hepatitis B og C samt tuberkulose. Nogle få patienter er helt afhængige af fortsat lancering af nye præparater med væsentligt ændrede resistensforhold eller nye angrebepunkter i hiv's replikationscyklus. Nye stoffer, blandt andet fusionshæmmere og integrasehæmmere, er kommet på markedet de senere år, men om denne udvikling kan fortsætte er usikkert.

### Andre gennembrud

I et ikkestandardiseret rundspørge har vi bedt videnskabelige medicinske selskaber angive det største gennembrud inden for deres speciale i løbet af de sidste 20-30 år. Det er interessant, at der er fællestræk mellem det oven for beskrevne gen-



Figur 1. Antallet af dødsfald blandt danske hiv-patienter og fraktionen af patienter (%) i behandling med highly active antiretroviral therapy pr. kalenderår (data er fra det danske hiv-kohortestudium).

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

nembrud inden for hiv-behandlingen og flere af nedenstående eksempler. Specielt synes en bedre forståelse af de patogenetiske forhold ved en sygdom at være en vigtig forudsætning for et behandlingsmæssigt gennembrud.

Flere specialer angiver introduktionen af nye medicamina, der er udviklet baseret på *rational drug design*, som markante gennembrud – eksempelvis tyrosinkinasehæmmere, der anvendes som behandling for både kronisk myeloid leukæmi og gastrointestinal stromal tumor. For førstnævnte betød det et fald fra en fireårs mortalitet på 50% til et niveau ikke langt fra raske personer.

Også indførelsen af den biologiske targetterede behandling som for eksempel TNF-alfa-hæmmere for reumatoid arthritis fremhæves på grund af den målrettede, effektive virkning og begrænsede bivirkninger.

Et epokegørende gennembrud har været opdagelsen af sammenhængen mellem *Helicobacter pylori* og ulcus ventriculi, ulcus duodeni og ventrikeltumor. For ulcusbehandlingen betød det en målrettet antibakteriel eradikationsbehandling i stedet for kirurgi.

Det er også interessant, at kirurgi kan opfattes som en del af et gennembrud inden for den medicinske behandling – først og fremmest organtransplantation, som baseret på kombinationen af sofistikeret kirurgi og avanceret medikamentel immunsuppression har forbedret prognosen markant for en række svært syge patientgrupper. Også epilepsioperationer og operationer for Parkinsons sygdom har ændret den medicinske behandling af disse grupper.

Af andre store forbedringer nævnes behandlingen af astma med inhalationssteroid, som har medført en kraftig reduktion i hospitaliseringen for akut, svær astma og meget få astmarelaterede dødsfald i den vestlige verden, brug af erythropoietin, der har forbedret livskvaliteten markant og minimeret transfusionsbehovet for nyrepatienter, samt behandlingen af blødende øsofagusvaricer, hvor rettidig diagnostik og behandling reducerer mortaliteten og forekomsten af blødningsepisoder.

Endelig fremhæver flere specialer mere overordnede tiltag, så som indførelsen af specielle hospitalsafsnit/afdelinger – koronarafsnit og geriatriske afdelinger – som markante fremskridt inden for medicinsk behandling.

Korrespondance: Ole Kirk, Epidemiklinikken M5132, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: oki@cphiv.dk

Antaget: 15. januar 2009  
Interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

1. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH et al. The efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:185-91.
2. 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;335:1081-90.
3. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-

- infected individuals. Delta Coordinating Committee. *Lancet* 1996;348:283-91.
4. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123-6.
5. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996;271:1582-6.
6. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus zalcitabine 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;337:725-33.
7. Mocroft A, Vella S, Benfield TL et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998;352:1725-30.
8. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007;146:87-95.
9. Hansen AB, Gerstoft J, Kronborg G et al. Mortality in siblings of patients coinfected with HIV and hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2007;195:230-5.