

Enfuvirtid

Overlæge Jan Gerstoft

H:S Rigshospitalet, Finsenscentret, Epidemiklikken

Yderligere et lægemiddel rettet mod hiv er føjet til de 15 markedsførte præparater, som samlet radikalt har ændret prognosen og tilværelsen for hiv-smittede. Enfuvirtid, tidligere kaldet T-20, adskiller sig imidlertid væsentligt fra de andre antiretrovirale stoffer. Hidtil har de antivirale stoffer mod hiv virket ved intracellulært at hæmme viralt kodede enzymer. Enfuvirtid er det første af en række af adgangsblokerende stoffer, der virker ekstracellulært ved at hindre hiv adgang til cellen.

Hiv's indtrængen i værtscellen

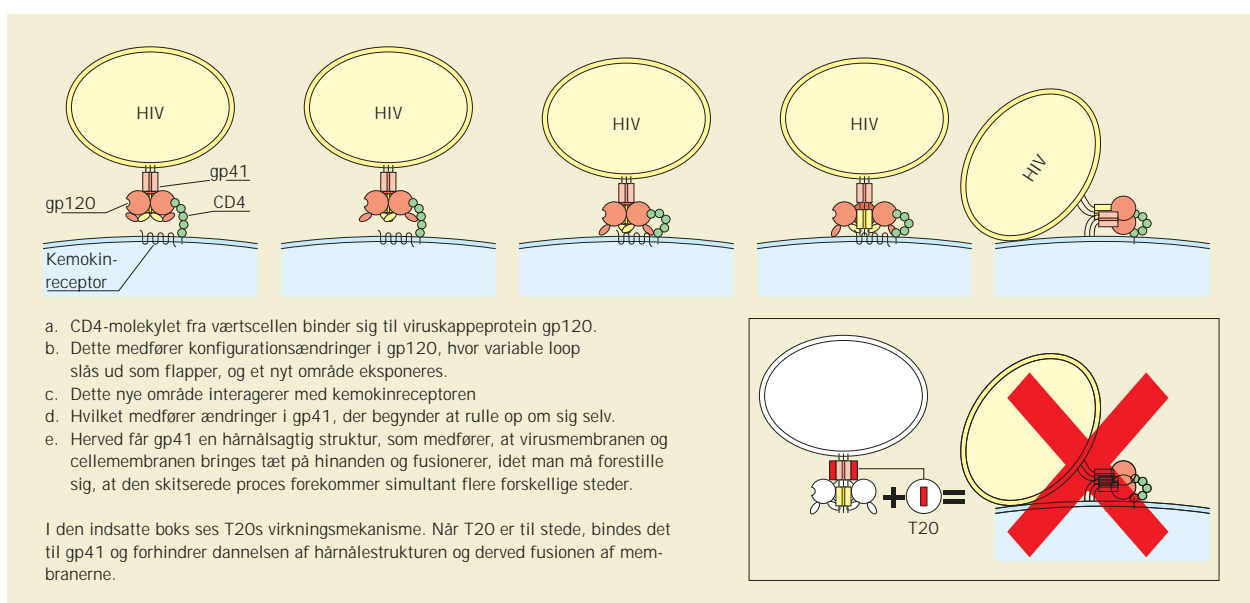
Hiv's komplicerede indtrængen i cellen er i løbet af de senere år blevet kortlagt. Hiv er udstyret med to kappeproteiner; det transmembrane gp41, og det dertil løst bundne gp120 (Figur 1). Kappeproteinerne er på gp41-niveau bundet sammen tre og tre i såkaldte trimere. Hiv's første kontakt med cellen foregår via gp120, der binder sig til CD4-receptoren. Denne binding medfører konformatoriske ændringer i gp120, og områder, der tidligere har været skjult (for antistoffer), bliver nu tilgængelige for næste receptor, en kemokinreceptor – enten CCR5 eller CXCR4. Bindingen til disse receptorer medfører, at gp41 – der indtil da har været »låst« – begynder at

rulle op om sig selv for derved at bringe viruskappen og cellemembranen i kontakt med hinanden og få dem til at fusionere. Denne rullen op om sig selv involverer to komplementære dele af gp41.

Hiv's indtrængen i værtscellen kan blokeres på flere niveauer [1]. Bindingen af gp120 til CD4 kan forhindres med rekombinant CD4 [2], ved modificerede antistoffer mod CD4 [3] eller ved, at lavmolekylære stoffer bindes til gp120 på en sådan måde, at CD4 ikke kan bindes [4]. Det første princip har ikke vist sig effektivt, hvorimod de to sidste tilgange har vist sig effektive og er i fase 2-forsøg. Der er også udviklet lavmolekylære stoffer, der kan blokere de to kemokinreceptorer [5, 6]. Nogle af disse har udvist antiviral aktivitet efter peroral behandling.

Endelig kan fusionen hæmmes ved at interferere med de to komplementære dele af gp41, der ruller op om hinanden [1]. Dette gøres typisk ved at bruge et peptid, der er analogt til en del af den komplementære del af gp41. Peptidet vil så binde sig til den komplementære del og forhindre oprulning og dermed fusion og i sidste ende infektion (Figur 1). Enfuvirtid er et sådant peptid og dermed en fusionshæmmer.

Kortlægningen af hiv's ekstracellulære livscyklus var a priori et forskningsområde, man ville forvente boostede den humorale del af vaccineudviklingen med identifikation af immunogener og antigener. Det kan synes paradoksalt, at kortlægningen i stedet primært ser ud til at give yderligere an- grebspunkter for den medikamentelle behandling.



Figur 1. Hiv's indtrængen i værtscellen.

Enfuvirtid

Fremstilling og administration

Enfuvirtid er et peptid på 36 aminosyrer. Peptidet har været svært at syntetisere, hvilket har virket forsinkende på de kliniske studier og ydermere har gjort, at lægemidlet forventes at få en pris, der er særdeles høj – ca. 150.000 kr. pr. år (til sammenligning er prisen på en gennemsnitlig 3-stofskombinationsbehandling ca. 55.000 kr. pr. år). Enfuvirtid administreres subkutant i en dosering på 90 mg to gange daglig. Dosis til børn justeres efter vægt.

Klinisk effekt

I to parallelle publikationer med stort set identiske inklusionskriterier, opsætninger og resultater er der nøje redegjort for den kliniske virkning på kort sigt [7, 8]. I alt inkluderedes 995 patienter, som alle havde svigt af kombinationsbehandling mod hiv, inkluderende stoffer fra alle tre antivirale klasser. Svigtet blev defineret som hiv-RNA >5.000 kopier pr. ml under pågående behandling. Patienterne havde gennemsnitligt modtaget behandling i syv år med 12 forskellige stoffer. Mere end 80% havde aids, og CD4-cellerne var median ca. 90 celler pr. mm³ som udtryk for middelsvær immundefekt. Ved indgang i studiet blev der udført resistensbestemmelse, og på baggrund heraf blev den bedste kombinationsbehandling med de markedsførte stoffer valgt, hvorefter patienterne blev randomiseret til ± tillæg af enfuvirtid. Virus mængden faldt i begge grupper, men signifikant mere i den gruppe, der fik enfuvirtid, og ydermere må det skønnes, at forskellen i faldet på 0,7 log er klinisk relevant. Det absolutte fald i virus mængden var – ikke overraskende – størst hos de patienter, der havde en virus, som var følsom for flere medikamenter; men forskellen mellem de to arme var af samme størrelsesorden uanset antallet af stoffer, som der ikke var resistens imod. Forskellen i antiviral effekt mellem de to arme var den samme og signifikant forskellig over en lang række andre strata. Det er dog bemærkelsesværdigt, at kun ca. 15% i enfuvirtidgruppen opnåede, at virus mængden kom under detektionsgrænsen på 50 kopier pr. ml. Også med hensyn til CD4-celler var der en stigning i begge grupper; men igen var der en signifikant større og klinisk relevant øgning på yderligere 40 celler/mm³ i enfuvirtidarmen. Resultaterne efter et års behandling er stort set identiske med de ovenfor beskrevne.

Der er således ikke tvivl om, at enfuvirtid er et effektivt antiretroviralt middel. Hvis man sammenligner med andre stoffer, er effekten isoleret set relativt moderat; men præparatets værdi skal sammenholdes med, at det i den givne patientpopulation er svært at opnå nogen effekt overhovedet på grund af krydsresistens mellem de tilgængelige præparater.

Bivirkninger

Bivirkningerne var hovedsagelig lokale reaktioner på injektionsstedet – disse forekom hos næsten alle [7, 8]. Reaktionen kan være svært generende, men det var kun få af

disse formentlig højt motiverede patienter, der afbrød behandlingen, som de selv administrerede. Andre bivirkninger var pneumoni, der overraskende forekom signifikant hyppigere i enfuvirtidgruppen. Det undersøges nærmere, om der er tale om et tilfældigt fund, eller om der er en kausal sammenhæng. Mange patienter fik en asymptomatisk eosinofili, og en del fik en generaliseret lymfeknudesvulst. Kun i enkelte tilfælde er der set klinisk alvorlige hypersensitivitetsreaktioner (verificeret ved re-eksposition).

Resistensudvikling

Der er beskrevet resistensudvikling over for enfuvirtid [9]. Resistensudvikling er primært observeret hos personer fra fase 2-forsøg, som havde et forbigående respons. Ikke overraskende var resistensmutationerne lokaliseret til den komplementære del af gp41. En sådan resistensudvikling må siges at bekræfte virkningsmekanismen. Men der er for nuværende meget få data, der systematisk beskriver resistensudvikling og dens prædiktive betydning for et senere respons. Ligeledes er det uklart, om man kan præscreenne patienter inden behandling for at afgøre deres respons. Der synes nemlig at være væsentligt større individuel forskel i følsomhed over for enfuvirtid, end det sædvanligvis ses ved antiviral behandling af ikke tidligere eksponerede patienter [10]. Baggrunden herfor kan være, at det tidsmæssige vindue, som enfuvirtid har at virke i, er kort: Fra konformationsændringerne efter CD4- gp120-interaktionen har fundet sted, til fusionen er sket. Enfuvirtid er derfor meget afhængig af hastigheden af selve indtrængningsprocessen.

Anvendelsesområde

Enfuvirtids pris og administrationsmåde gør det klart, at stoffet ikke skal bruges i en kombinationsbehandling til hiv-patienter, der påbegynder antiviral behandling. Dets plads skal, indtil yderligere data foreligger, findes hos patienter med svær eller middelsvær immundefekt, der har svigtet en og oftest flere kombinationsbehandlinger, og hos hvem det efter resistensbestemmelse ikke er muligt at opstille en kombinationsbehandling med udsigt til succes uden at inkludere enfuvirtid. Det er et problem, at størstedelen af de patienter, der svigter kombinationsbehandling i dag, er resurssvage personer med dårlig kompliance samt personer, der finder bivirkningerne helt uacceptable: I disse grupper er det naturligvis svært at forestille sig enfuvirtid anvendt med succes.

Hos en del patienter vil det ikke på grund af resistens – trods muligheden for enfuvirtidbehandling – være muligt at fremkomme med et regimen, der kan gøre hiv-RNA umåleligt. En samlet vurdering af klinik, immundefekt og mulighed for senere at få adgang til aktive stoffer vil være afgørende for, om enfuvirtid skal anvendes. Hos svært immundefekte patienter med kliniske symptomer – selv uden andre stoffer tilgængelige, som der ikke er resistens imod – kan der være grund til at tilbyde enfuvirtid, idet et mindre fald i virus mængden og en

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

mindre – men klinisk betydningsfuld – CD4-stigning vil ses hos over halvdelen. Men responset vil oftest være beskedent, og kun omkring 5% vil opnå at få umåleligt hiv-RNA.

Enfuvirtid vil være et supplement til den antivirale behandling mod hiv, som ud fra de foreliggende data vil få en relativt begrænset anvendelse; men stoffet skal hilses velkomment primært som den første repræsentant for en ny gruppe af lægemidler og som et antiviralt princip, der også vil kunne appliceres på andre virus sygdomme.

Korrespondance: *Jan Gerstoft*, Epidemiklikken, Finsenscentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: gerstoft@rh.dk

Antaget: 25. juni 2004

Interessekonflikter: Forfatteren har modtaget honorar for konsulenttjeneste eller undervisning fra Abbott, GlaxoSmithKline, Pharmacia, Bristol-Myers Squibb, Roche, Merck og Astra Zeneca.

Litteratur

1. Kilby JM, Eron JJ. Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. *N Engl J Med* 2003;348:2228-38.
2. Fischer RA, Bertonis JM, Meier W et al. HIV infection is blocked in vitro by recombinant soluble CD4. *Nature* 1988;331:76-8.
3. Jacobson JM, Lowy I, Fletcher CV et al. Single-dose safety, pharmacology, and antiviral activity of the human immunodeficiency virus (HIV) type 1 entry inhibitor PRO 542 in HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2000;182:326-9.
4. Lin P-F, Gong YF, Rose B, et al. Generation and characterization of HIV-1 variants resistant to BMS 806, a novel HIV-1 entry inhibitor [abstract]. *Antivir Ther* 2002;7(suppl 1):S8.
5. Trkola A, Kuhmann SE, Strizki JM et al. HIV-1 escape from a small molecule, CCR5-specific entry inhibitor does not involve CXCR4 use. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:395-400.
6. Zhang L, Yu W He T et al. Contribution of human alpha-defensin 1, 2, and 3 to the anti-HIV-1 activity of CD8 antiviral factor [abstract]. *Science* 2002;298:995-1000.
7. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003;348:2186-95.
8. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003;348:2175-85.
9. Wei X, Decker J, Liu H et al. Emergence of Resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Patients Receiving Fusion Inhibitor (T-20) Monotherapy [abstract]. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1896-905.
10. Reeves JD, Gallo SA, Ahmad N et al. Sensitivity of HIV-1 to entry inhibitors correlates with envelope/coreceptor affinity, receptor density, and fusion kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:16249-54.

Kirurgisk behandling af parastomale hernier

Reservelæge Ismail Gögenur, overlæge Bo Jacobsen, overlæge Anders Fischer & professor Jacob Rosenberg

Amtssygehuset i Gentofte, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling

Forløbet efter et abdominalkirurgisk indgreb med permanent eller temporær stomi varierer fra et fuldstændig ukompliceret forløb med velfungerende stomi til det komplicerede forløb med akutte eller kroniske komplikationer relateret til stomien, herunder udvikling af stomihernie (**Figur 1**). Generne ved stomihernie kan være milde, med intermitterende smerter, hudirritation og kosmetiske klager, eller alvorligere med macereret hud, fistler til andre tarmsegmenter, vanskelig stomipleje pga. stort parastomalt hernie, stomiprolaps, ileus og sårbebet sepsis.

Det er indlysende, at kirurgisk intervention er indiceret ved de akutte livstruende tilstande, der oftest skyldes mekanisk forhold, men generelt tilrådes en konservativ strategi, da reoperation ofte er et stort indgreb med betydelig perioperativ risiko og høj frekvens af recidiv. Det kan dog også være nødvendigt at operere i de tilfælde, hvor patienten har meget besværlig stomipleje, hvis patienten har kroniske smerter eller svære intermitterende smerter, hvis huden bliver truet pga. tryk fra det parastomale hernie, eller hvis det er kosmetisk

beskæmmende i en sådan grad, at patienten bliver psykisk påvirket af det.

Der er enkelte kirurgiske behandlingsmuligheder, og ofte inkluderer indgrebet laparotomi med deraf følgende postoperativ morbiditet. Inden for de seneste par år er der kommet flere kasuistiske meddelelser med lovende resultater efter laparoskopisk herniotomi med isætning af méche til behandling af parastomale hernier [1-3]. Herved opnås de velkendte fordele ved laparoskopisk kirurgi med nedsat kirurgisk stressrespons resulterende i forkortet indlæggelsestid og færre



Figur 1. Parastomalt hernie hos en 54-årig mand tre år efter anlæggelse af sigmoideostomi.