

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

- implications of increased prescribing. *J Paediatr Child Health* 1998;34:508-12.
22. Hamilton RJ, Perrone J, Hoffman R et al. A descriptive study of an epidemic of poisoning caused by heroin adulterated with scopolamine. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:597-608.
23. Goldfrank L, Flomenbaum N, Lewin N et al. Anticholinergic poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982;19:17-25.
24. Hooper RG, Conner CS, Rumack BH. Acute poisoning from over-the-counter sleep preparations. *Jacep* 1979;8:98-100.
25. Thakkar MK, Lasser RP. Scopolamine intoxication from nonprescription sleeping pill. *NY State J Med* 1972;72:725-6.
26. Le Couteur DG, Fisher AA. Chronic and criminal administration of Nerium oleander. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:523-4.
27. Sundhedsstyrelsens meddelelse af 19. april 1999, j.nr. 187-1-1999/kka.

Emtriva (emtricitabin, FTC)

Afdelingslæge Gitte Kronborg

H:S Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling

Emtriva (emtricitabin, FTC) er sidste skud på stammen af godkendte nukleosid revers transkriptasehæmmere til behandling af hiv-infektion.

Kemi

Det kemiske navn for emtricitabin er 5-fluoro-1-(2R, 5S)-(2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl) cytosine. Emtricitabin adskiller sig fra andre cytosinanaloger ved at have flourin i 5-positionen (**Figur 1**).

Virkemåde

Revers transkriptasehæmmere hæmmer replikationen af hiv-virus ved at inhibere revers transkriptase og forhindrer dermed den provirale DNA-kædes forlængelse. Emtricitabin er en syntetisk nukleosid (cytosin)-analog, som fosforyleres af cellulære enzymer til emtricitabine 5-trifosfat. Emtricitabin 5-trifosfat hæmmer aktiviteten af hiv-revers transkriptasen ved at konkurrere med det naturlige substrat deoxycytidin 5-trifosfat og bliver derved indbygget i det virale DNA, hvilket resulterer i blokering af DNA-syntesen.

Farmakodynamik

Emtricitabin har en dosisrelateret antiviral effekt ved monoterapi med et median fald i plasma HIV-RNA på 1,3 log₁₀ ved en dosis på 25 mg × 1 daglig og 1,7 log₁₀ ved 200 mg × 1 daglig.

Farmakokinetik

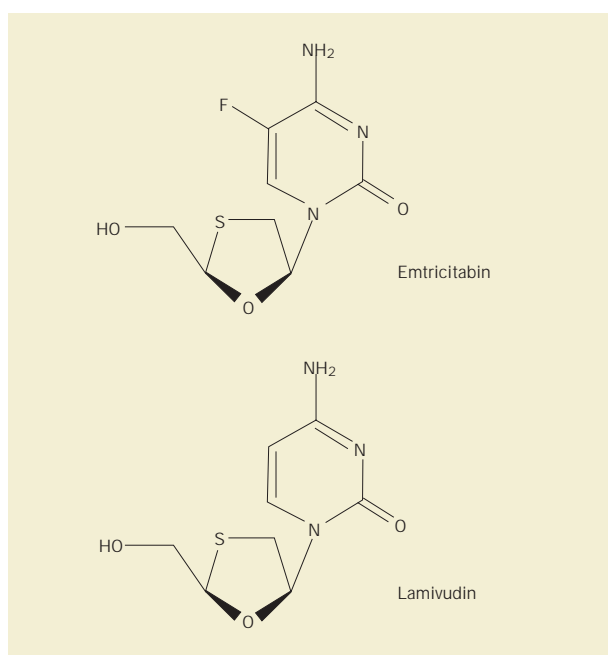
Biotilgængeligheden ved peroral indgift er 93% med *peak*-plasmakoncentrationer 1-2 timer efter tabletindtag. Absorptionen er uafhængig af fødeindtag. Emtricitabin hæmmer ikke CYP450-enzymet og udskilles primært renalt (86%). Dosisreduktion anbefales ved kreatinin-clearance <50 ml/time. Halveringstiden er ca. 10 timer.

Interaktioner

Som anført hæmmer emtricitabin ikke CYP450-enzymet, hvorfor der ikke forventes interaktioner med medikamenter, der metaboliseres via dette enzymesystem. Der er lavet undersøgelser på raske frivillige forsøgspersoner med emtricitabin i kombination med andre anti-retrovirale medikamenter (tenofovir, indinavir, famciclovir og stavudin). Der blev ikke fundet nogen ændringer i de farmakokinetiske parametre for hverken emtricitabin eller de øvrige medikamenter, når præparaterne blev indgivet sammen.

Resistens

Genotypiske analyser af emtricitabinresistente hiv-isolater har vist, at nedsat følsomhed for emtricitabin er relateret til mutationer i hiv-revers transkriptase-genet codon 184. Det er de samme mutationer, som ses ved lamivudin-resistens. Reduceret følsomhed er også set hos isolater med K65R-mutationen.



Figur 1. Den molekylære struktur af emtricitabin og lamivudin.

Indikation

Emtricitabin er i kombination med andre antiretrovirale medikamenter godkendt af det amerikanske Food and Drug Administration (FDA) og det europæiske lægemiddelagentur (EMA) til behandling af hiv-infektion hos voksne.

Kontraindikationer

Ingen ud over erkendt hypersensibilitet. Dosisreduktion ved nyreinsufficiens.

Dosis

200 mg \times 1 daglig.

Pris

252,83 USD for en æske med 30 tabletter. Prisen i Danmark er endnu ikke fastsat.

Kliniske studier

Et åbent sikkerheds/effektivitetsstudie på 40 behandlingsnaive hiv-positive patienter er publiceret [1]. To sammenlignende studier er foretaget på henholdsvis en behandlingsnaiv og en behandlingserfaren population (studie 301A og studie 303) [2].

Molina et al undersøgte effekten af emtricitabin i kombination med didanosin og efavirenz givet som daglig engangsdosering til behandlingsnaive patienter. 93% af patienterne havde plasma HIV-RNA <50 kopier pr. ml efter 24 ugers behandling. En patient ophørte med behandlingen efter 14 uger pga. gastrointestinale bivirkninger. Disse blev tilskrevet didanosin. De hyppigst rapporterede bivirkninger var symptomer fra centralnervesystemet i form af søvnløshed, abnorme drømme, svimmelhed og depression. Dette optrådte hos 73% af patienterne, hvilket er hyppigere end vanligt for efavirenz. Bivirkningerne optrådte primært i den første behandlingsmåned. Der er planlagt 64 ugers followup.

Et behandlingsstudie er publiceret i juli måned i år. I alt 571 behandlingsnaive patienter blev randomiseret til at få emtricitabin, didanosin og efavirenz \times 1 daglig eller d4T \times 2 daglig sammen med didanosin og efavirenz \times 1 daglig. Virologisk svigt, defineret som: aldrig at opnå plasma HIV-RNA <400 kopier/ml eller at have plasma HIV-RNA >400 kopier/ml på to på hinanden følgende besøg med fire ugers interval, optrådte hos 22% i d4T-gruppen og hos 12,5% i emtricitabin-gruppen ($p=0.002$) [2].

Hos behandlingserfarne patienter er emtricitabin undersøgt over for lamivudin. I alt 440 patienter, som var velbehandlede på lamivudin i kombination med enten AZT eller d4T og en proteasehæmmer eller en nonnukleosidanalogue, blev randomiseret i forholdet 1:2 til enten at fortsætte med lamivudin 150 mg \times 2 daglig eller skifte til emtricitabin 200 mg \times 1 daglig. Efter 48 uger var der ingen forskel i antallet af patienter med virologisk svigt mellem de to grupper. Dette studie er ikke publiceret.

Emtricitabin er ikke undersøgt som del af et »svigtregimen«.

Konklusion

Emtricitabin er et nyt antiretroviralt lægemiddel, som både mht. virkningsmekanisme, farmakokinetik og resistensudvikling ligner flere af de øvrige tilgængelige antiretrovirale midler og i særlig grad lamivudin. Sammenlignet med lamivudin er halveringstiden dog næsten dobbelt så lang. Emtricitabin har også effekt over for hepatitis B, men er på nuværende tidspunkt ikke godkendt til behandling på den indikation. Hvis prisen på det danske marked ikke adskiller sig væsentligt fra den amerikanske vil behandlingsprisen pr. døgn være stort set ens for emtricitabin og lamivudin (ca. 60 kr.). Om præparatet adskiller sig mht. bivirkningsprofil synes det p.t. at være vanskeligt at udtale sig om. Fremstillingen af et kombinationspræparat, der indeholder emtricitabin og tenofovir er ifølge *Gilead* undervejs.

På nuværende tidspunkt er det uvist, om emtricitabin har en plads i den fremtidige behandling af hiv-infektion.

Korrespondance: *Gitte Kronborg*, Infektionsmedicinsk Afdeling, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: gkronborg@dadlnet.dk

Antaget: 6. februar 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Molina J-M, Ferchal F, Rancinan C et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine and efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 2000;182:599-603.
2. Saag MS, Cahn P, Raffi F et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients. *JAMA* 2004;292:180-90.