

BAKGRUNDSMATERIAL FUZEON

VAD ÄR INTRÄDESHÄMMARE?

Fuzeon (enfuvirtid), som godkändes i Sverige i den 27 maj 2003 innebär att patienter får tillgång till en helt ny grupp hiv-läkemedel, s.k. inträdeshämmare. Fuzeon är det första i denna grupp och som blockerar hiv-viruset före det tagit sig in i cellen.

Förenklat kan man dela in virusets replikationsprocess i fyra faser:

Anslutning och fusion - då viruset ansluter och skickar in sitt RNA i den mänskliga cellen

Översättning - hiv översätter sin arvs massa från RNA till DNA

Integration - DNA-kopian av hiv klipps in i cellens DNA

Klyvning – viruset producerar proteas (ett enzym) som klyver kedjor av proteiner så att nytt hivvirus kan bildas.

Inträdeshämmare angriper en fas i virusets livscykel som ligger utanför den kroppsegna cellen. Hittills tillgängliga läkemedel angriper och försöker hindra replikation efter att viruset har infekterat cellen.

VERKNINGSMEKANISM

Fusionen i cellen inträffar efter viruset har anslutit till en värdcell och skickat ut två proteiner – gp120, som håller fast viruset vid värdcellens CD4-receptor, och gp41, som tränger igenom cellens membran likt en harpun. När detta skett sammansmälter, fusionerar, virusets membran med värdcellens membran och virusets RNA kan infektera värdcellen.

Fuzeon innehåller en syntetisk peptid (aminosyror) som motsvarar en del av proteinet gp41 hos hiv. Detta gör att Fuzeon binder till gp41 och blockerar den del av strukturen hos gp41 som krävs för att hiv ska kunna ansluta till en värdcell i kroppen. På så sätt hämmas virusets fusion med värdcellen och då kan inte heller virusets infektera cellen med RNA.

KLINISKA RESULTAT

TORO-1 (genomfördes i USA, Kanada och Brasilien) och TORO 2 (genomfördes i Europa inklusive Sverige och Australien), är två studier med liknande utformning omkring 1 000 patienter inkluderade. Inkluderade patienter hade sviktat i behandlingssvar på minst ett läkemedel i varje grupp hivpreparat och testades för resistens för att kunna ta fram optimerad bakgrundsbehandling (optimised background therapy). 2/3-delar av deltagarna slumpades till Fuzeon-behandling. I båda studierna visade sig patienter med Fuzeon signifikant större reduktion av viral load (virusmängd i blodet) efter 96 veckors behandling³.

Studier visar att bäst effekt med Fuzeon uppnås om man inte väntar tills alla andra behandlingsalternativ uttömts innan man sätter in Fuzeon. TORO-studierna visar att patienter får bättre hjälp av Fuzeon i kombination med minst två andra fungerande läkemedel.

¹ Lalezari JP et al. Enfuvirtide, an HIV-1 Fusion Inhibitor, for Drug-Resistant HIV Infection in North and South America. NEJM May 2003.

² Clotet B et al. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs. OB alone in patients with prior experience or resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals in Europe and Australia (TORO 2). Fourteenth International AIDS Conference, Barcelona, abstract LbOr19A, 2002.

³ Arasteh, K. et al. XV IAC 2004, Bangkok, Thailand. Oral MoOrB1058.

ADMINISTRATION, TILLBEHÖR

Fuzeon tas via en subkutan (under huden) injektion 2 gånger per dygn. För att kunna injicera Fuzeon förbereder man i fem steg;

Med en engångsspruta drar man upp sterilt vatten från en behållare

Man sprutar in sterilt vatten i en ampull med Fuzeon i pulverform

Man ska föra runt ampullen i cirklar så att pulvret upplöses i vattnet (inte skakas)

Efter tio minuter (kan i vissa fall ta upp till 45 minuter) tar man en andra steril spruta och drar man ut vätskan med Fuzeon

Man injicerar subkutan i huden på mage, arm eller ben

Sprutor med Fuzeon-lösning kan ställas i ordning på kvällen före morgonen man ska injicera eller på morgonen före kvällen man ska injicera. Fuzeon bör tas med 12 timmars mellanrum.

Trots en viss oro för att patienterna ska uppleva besvär med att iordningställa sprutan och injicera sig själva, visar en undersökning med 638 personer att de allra flesta klarar av det. De flesta i undersökningen, 67 %, upplevde självinjektion som lätt eller mycket lätt, medan 22 % var neutrala i sin åsikt och 11 % angav att injektion var svårt eller mycket svårt (Green⁴). En annan studie (Cohen⁵) visade att 13 % angav sig uppleva svårigheter med processen.

VEM BÖR FÅ FUZEON?

Fuzeon ska ges till de HIV-patienter som inte har tillräcklig effekt av idag tillgänglig behandling och som har behov av ytterligare behandlingsalternativ. Det kan vara patienter som har behandlats med flera olika kombinationer av läkemedel utan tillfredsställande resultat, som utvecklat resistens och/eller biverkningar och som har dåligt immunförsvar. Kliniska studier visar att effekten är bäst när Fuzeon kombineras med två andra fungerande HIV-läkemedel.

Alltså:

Flera olika kombinationer utan tillfredsställande resultat

Resistens och/eller biverkningar

Dåligt immunförsvar

Två andra fungerande läkemedel

Behov av ny behandling

Det är alltid behandlande läkare som efter individuell bedömning tillsammans med patienten avgör vilken behandling som skall komma ifråga.

INDIKATION FÖR FUZEON

Fuzeon är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av patienter infekterade med HIV-1 som har fått behandling med och inte svarat på behandlingar som innefattar minst ett läkemedel från vardera av följande antiretrovirala klasser; proteashämmare, icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTI) och nukleosid omvänt transkriptashämmare (NRTI), eller som varit intoleranta mot tidigare antiretrovirala behandlingar.

Vid beslut om ny behandling för patienter som inte svarat på en antiretroviral behandling ska den enskilda patientens behandlingshistorik och mutationsmönster förknippade med olika läkemedel noggrant övervägas. Resistenstestning kan vara lämpligt då det finns tillgängligt.

⁴ Green J et al. Patient survey on injection of enfuvirtide (T-20): ease of use and impact on activities. Fourteenth International AIDS Conference, Barcelona, abstract TuPeB4480, 2002.

⁵ Cohen C et al. Long-term treatment with subcutaneous T-20, a fusion inhibitor, in HIV-infected patients: patient satisfaction and impact on activities of daily living. AIDS Patient Care and STDS 16(7):327-35, 2002.

BIVERKNINGAR

Fuzeon tas med injektion subkutant (under huden) 2 gånger per dygn. Lokal reaktion på injektionsstället var den vanligaste biverkningen med Fuzeon. I TORO-studierna uppgav 98 procent av patienterna att de fick lokala reaktioner på injektionsstället. I denna behandlingserfarna grupp var det endast 3 procent av patienterna som under 24 veckors behandling avbröt behandlingen på grund av lokala reaktioner på injektionsstället.

En ökad frekvens av bakteriella infektioner, främst lunginflammation, har påträffats hos patienter behandlade med Fuzeon. Det har inte visats att detta beror på behandlingen med Fuzeon. Tillägget av Fuzeon till optimerad bakgrundsbehandling ökade inte frekvensen på eller svårigheten av de vanligaste biverkningarna. De flesta av dessa reaktioner var milda eller av moderat karaktär. Överkänslighet (allergi) har i ett fåtal fall rapporterats vid behandling med Fuzeon och har i sällsynta fall återkommit vid återupptagen behandling.

HIV-LÄKEMEDEL I GRUPPER

Det har fram till 2003 funnits tre grupper av HIV-läkemedel tillgängliga för behandling av HIV – proteashämmare (PI), omvänt transkriptashämmare (NRTI) samt icke-nukleosida omvända transkriptashämmare (NNRTI). Alla dessa läkemedel verkar inne i cellen efter att den infekterats med viruset.

I och med att Fuzeon finns tillgängligt har patienterna fått en ny grupp läkemedel, s.k. inträdeshämmare, som slår mot viruset utanför cellen och före viruset kunnat infektera cellen. Kombinationsbehandling med tre eller flera preparat (cocktails) har visat sig vara den effektivaste behandlingen mot HIV. Kombinationsbehandling med flera preparat har visat på kliniska förbättringar i immunförsvaret hos HIV-infekterade.