

Supplement till ”Antiretroviral behandling av HIV-infektion 2016 – *Behandlingsrekommendation*”

Mer om valet mellan abakavir och tenofovir

Vid jämförelse av effekten mellan abakavir/lamivudin och tenofovir/emtricitabin är beaktandet av risken för behandlingssvikt, inklusive resistensutveckling, av störst klinisk relevans.

Vid sambehandling med PI/r och integrashämmarna raltegravir och dolutegravir är risken mycket låg för svikt med resistensutveckling med både abakavir/lamivudin och tenofovir/emtricitabin [1-3].

När abakavir/lamivudin eller tenofovir/ emtricitabin gavs tillsammans med efavirenz i den enda studien som jämfört NRTI-paren blindat (ACTG5202) var effekten och risken för resistensutveckling likvärdig hos patienter med virusnivåer < 100 000 kopior/ml före behandlingsstart [2]. Vid högre virusnivåer sågs dock en högre frekvens virologisk svikt och resistensutveckling för de som fick abakavir/lamivudin. Denna skillnad drevs av en mycket låg frekvens svikt och resistensutveckling med tenofovir/emtricitabin + efavirenz i gruppen med hög virusmängd (betydligt lägre än för samma behandling i gruppen med låg virusmängd, vilket var oväntat) [2, 4]. Däremot var frekvensen svikt och resistensutveckling med abakavir/lamivudin + efavirenz inte markant ökad vid hög virusmängd jämfört med vid låg. Mot denna bakgrund bedöms fyndet avseende nämnda skillnad som mindre trovärdigt och kan vara orsakat av slump eller annan faktor. NRTI-paren har även jämförts, båda i kombination med efavirenz, i en oblindad studie (ASSERT) [5]. Effektsresultaten var genomgående låga i denna studie, och andelen avhopp hög. En cirka 10% högre andel responders sågs i tenofovir-armen, oavsett virusmängd före behandlingsstart. Antalet patienter som uppfyllde definitionen virologisk svikt och där nytillkommen resistens hittades var låg och likvärdig mellan armarna. Ur ett farmakodynamiskt perspektiv skulle en skillnad mellan abakavir och tenofovir vara svår att förklara annat än med eventuell pre-existerande resistens eftersom den antivirala potensen är likvärdig eller högre för abakavir. Farmakokinetiskt kan man konstatera att abakavir, som har kortare halveringstid än tenofovir och initialt doserades två gånger dagligen, uppvisade samma effekt givet en gång som två gånger dagligen i kombination med efavirenz [6].

Frekvensen subjektiva biverkningar är låg för båda NRTI-paren, men ur säkerhetssynvinkel har framför allt två aspekter diskuterats avseende abakavir och tenofovir.

Det har debatterats intensivt huruvida abakavir ger en ökad risk för hjärtinfarkt och andra kardiovaskulära händelser. En sådan koppling beskrevs i den observationella D:A:D-kohorten [7], medan motstridiga resultat har rapporterats från andra observationella studier. Detta kan bero på metodologiska skillnader eller på att associationen mellan abakavir och hjärtinfarkt beror på icke-kontrollerade störfaktorer [8]. För att sätta resultaten från D:A:D-studien i ett perspektiv, sågs inom gruppen med hög kardiovaskulär riskprofil (skattad risk > 20% för kardiovaskulär händelse kommande 10 år) tre hjärtinfarkter per 100 patientår under behandling med abakavir, jämfört med 1.5 hjärtinfarkter per 100 patientår hos de utan abakavir. Den rapporterade riskökningen drevs helt av patienterna med hög riskprofil för kardiovaskulär sjukdom [7]. I en större metaanalys av randomiserade studier fann Food and Drug Administration (FDA) inte någon skillnad i risk för hjärtinfarkt mellan abakavir och jämförelsepreparat. Analysen innefattade cirka 5000 patienter per grupp, följda i minst sex månader (median 1.5 år) [9]. Detta motsäger inte fyndet i D:A:D-studien, då andelen patienter med hög riskprofil är låg i randomiserade studier. Sammanfattningsvis anser expertgruppen att fyndet av en eventuell riskökning för hjärtkärlhändelser med abakavir är osäkert och inte har någon relevans vid valet mellan abakavir och tenofovir för det stora flertalet patienter.

Den huvudsakliga toxicitet som ses med tenofovir är en dosberoende effekt på proximala njurtubuli. Till följd av detta ses ofta en subklinisk påverkan på kalcium-fosfat-homeostasen med potentiell förlust av benmassa. Vid långtidsuppföljning av patienter som behandlats med tenofovir i kombination med efavirenz ses en liten initial nedgång i benmassa som sedan förblir stationär [10] och sannolikt inte är kliniskt relevant. Vid sambehandling med PI/r eller cobicistat ökar exponeringen av tenofovir (Truvada Produktresumé och Stribild EPAR - Public Assessment Report som nås via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002574/human_med_001654.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) och andelen patienter med tubulär påverkan blir betydligt

högre. I ACTG5202 sågs också en större påverkan på benmassa över tid med kombinationen tenofovir/emtricitabin och PI/r (här i form av atazanavir/r), än vad som sågs med abakavir/lamivudin och PI/r, respektive med endera NRTI-paren givet med efavirenz. Med kombinationen tenofovir/emtricitabin + PI/r fanns tecken på fortsatt nedgång i benmassa jämfört med den stationära bild som sågs med övriga kombinationer. Tenofovir/emtricitabin + atazanavir/r medförde cirka 5% minskning av bentäthet efter fyra års behandling medan minskningen var drygt 1% vid behandling med abakavir/lamivudin + atazanavir/r [11]. Dessutom var patienterna som studerades i alla nämnda studier företrädesvis unga män med normal njurfunktion. Exponeringen för tenofovir stiger markant redan vid måttligt nedsatt njurfunktion (GFR < 80 ml/min) [12] och detta bör ses som en extra riskfaktor för benförlust, speciellt när tenofovir kombineras med PI/r.

Lipoatrofi och dess handläggning

Lipoatrofi, förlust av subkutant fett som är mest framträdande i ansikte och på extremiteter, är en stigmatiserande biverkan som ses efter längre tids behandling med stavudin, zidovudin (evidensgrad 1) och didanosin. Den huvudsakliga mekanismen bakom lipoatrofi är mitokondriell toxicitet [13]. Övriga nukleosidanaloger är inte associerade med denna biverkan.

En återbildning av det subkutana fettet kan i vissa fall ske efter byte från stavudin, zidovudin och didanosin, men graden varierar mellan individer och är ofta inte kliniskt iakttagbar [14-17]. Redan uppkommen lipoatrofi, särskilt i ansiktet, är stigmatiserande och psykosocialt belastande. Förlust av fett i glutealregion och fotsulor kan orsaka funktionshinder. Den behandling som idag kan erbjudas vid fettförlust i ansiktet är upprepade injektioner av fettsubstitut. Lipoatrofi i fotsulan kan behandlas med inlägg av gelkudde i skorna. Det finns ingen adekvat behandling för behandling av fettatrofi i glutealregionen. Injektioner av fettsubstitut sker lämpligen efter specialistbedömning av plastikkirurg eller av läkare med motsvarande kompetens.

Tidigare ansågs även att andra kroppsfettsförändringar var direkt orsakade av HIV-läkemedel. Ackumulation av bukfett och extraviscerala fettansamlingar i nacke (buffalo hump) etcetera kopplades till PI-behandling. Detta anses inte längre troligt [17].

Referenser

1. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009,**23**:1547-1556.
2. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, *et al.* Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* 2011,**204**:1191-1201.
3. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, *et al.* Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013,**13**:927-935.
4. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, *et al.* Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009,**361**:2230-2240.
5. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M, *et al.* Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010,**55**:49-57.
6. Moyle GJ, DeJesus E, Cahn P, Castillo SA, Zhao H, Gordon DN, *et al.* Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults: results of the Ziagen Once Daily in Antiretroviral Combination Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005,**38**:417-425.
7. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, *et al.* Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008,**371**:1417-1426.

8. Costagliola D, Lang S, Mary-Krause M, Boccard F. Abacavir and cardiovascular risk: reviewing the evidence. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010,**7**:127-133.
9. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, *et al*. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012,**61**:441-447.
10. Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Cheng AK, *et al*. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2007,**8**:164-172.
11. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, *et al*. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011,**203**:1791-1801.
12. Kearney BP, Flaherty JF, Shah J. Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2004,**43**:595-612.
13. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999,**354**:1112-1115.
14. McComsey GA, Ward DJ, Hesselenthaler SM, Sension MG, Shalit P, Lonergan JT, *et al*. Improvement in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *Clin Infect Dis* 2004,**38**:263-270.
15. Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S, *et al*. Reversibility of lipodystrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004,**18**:1029-1036.
16. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, *et al*. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipodystrophy. *AIDS* 2006,**20**:2043-2050.
17. EMA. Updated advice on body fat changes and lactic acidosis with HIV medicines. In: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/10/WC500195982.pdf. Edited by EMA/688896/2015: European Medicines Agency; 2015.