

Bör proteasinhäbitorer användas som bromsmedicin till HIV - bieffekter och resistens

Sara Karlson

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2010
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Allt sedan de började användas har proteasinhäbitorer haft stor framgång och har används flitigt som bromsmedicin mot HIV. De har haft en negativ verkan på viruset och en positiv verkan för de drabbade. Resultat har visat att immunförsvaret har stärkts och mängden viruspartiklar har minskat efter användning av proteasinhäbitorer.

Med tiden har dock komplikationer dykt upp, som har kopplats till användning av proteasinhäbitorer. I början trodde man att komplikationerna berodde på utvecklingen av HIV och AIDS, forskning och studier har visat att komplikationerna har uppkommit i samband med användning av proteasinhäbitorer. Bieffekter som insulinresistens och åderförkalkning är vanliga symptom vid användning av proteasinhäbitorer. Kan proteasinhäbitorerens positiva effekt vägas upp mot bieffekterna och resistensutveckling?

Framstegen börjar ta form

Det är ett stort framsteg när man utvecklar en medicin som gör en livsfarlig infektion till en mer kontrollerad. Även om man har blivit smittad så vet man att ett normalt liv är möjligt och att ens liv inte är över. När bromsmedicinerna började utvecklas såg hela världen hur en livsfarlig infektion som hade spridit sig till alla världens hörn och kanter började nu dras tillbaka inom kontrollramarna. HIV var inte lika okänt och mystiskt längre som vid dess upptäckt.

Proteasinhäbitorer var inte de första bromsmedicinerna men dock de första som visade stor effektivitet och som började användas flitigt vid bland annat HAART, en behandling som kombinerar olika bromsmedicin för att få bättre effekt. Där är proteasinhäbitorn en huvudkomponent.

Anledningen till att proteasinhäbitorer är så viktiga och så verksamma beror på att de verkar på ett tidigt stadium i virusets livscykel och på så sätt stoppar bildandet av nya virus. Detta bromsar sjukdomsförloppet och ger patienten ett längre liv och nytt hopp. Det finns väldigt många exempel på proteasinhäbitorer, Saquinavir godkändes 1995 och var den första godkända proteasinhäbitorn i USA.

Bromsmediciner:

Bromsmediciner är mediciner mot HIV och AIDS som bromsar sjukdomsförloppet genom att sakta ner virusets utveckling. Detta sker genom att nya viruspartiklar inte utvecklas eller genom inhibering av olika proteiner, enzymer. Dessa enzymer är nödvändiga för att de nya virusen ska kunna vara aktiva och infektera nya friska celler. Proteasinhäbitorer är en av dessa mediciner.

Komplikationernas uppkomst

Med tiden började olika komplikationer dyka upp. Bieffekter som man först trodde var följder av sjukdomen visade sig, genom vidare studier, att de hade dykt upp i samband med användningen av proteasinhäbitorer. Nu var det inte bara symptomen från HIV man var tvungen att handskas med, även bieffekter som insulinresistens och åderförkalkning började dyka upp. Studier har även visat att

Proteasinhäbitor:

medicin som hämmar proteasets aktivitet.

Proteas: enzym som klyver proteiner som nya viruspartiklar använder sig av för att mogna och bli aktiva.

proteasinhibitorer ökar halten fri kolesterol i blodet som kan leda till åderförkalkning. Dessa är inga symptom som kan kopplas som ett resultat av en HIV infektion. Insulin är ett ämne som kroppen behöver för att hålla blodsockret i schack. Insulinresistens innebär att cellerna inte kan ta upp socker. Åderförkalkning försämrar blodflödet genom inlagringar i de blodkärl som leder blodet från hjärtat ut till kroppens olika delar.

När virusen började utveckla resistens mot bromsmedicinerna försämrades proteasinhibitorernas verkan drastiskt. Om en smittad person blir resistent mot en medicin kan det inte användas igen för att motverka HIV. Både uppkomsten av bieffekter och resistens skapade stora problem för bromsmedicinerna och speciellt för proteasinhibitorerna eftersom dessa är huvudkomponenten vid behandling av HIV. Detta orsakade många avbrutna behandlingar och många frågetecken dök upp. Hur skulle man kunna bibehålla proteasinhibitorernas effektivitet om det fanns en risk att virusen kunde utveckla resistens mot varje inhibitor?

Hur mutationer uppstår

Resistens utvecklas då mutationer sker. För proteasinhibitorerna är det främst mutationer på proteaset som gör att viruset blir resistent mot medicinen. Detta på grund av att när en mutation sker kan inte proteasinhibitorerna binda till proteaset och på så sätt kan de inte hämma enzymets aktivitet. Detta leder till att fler aktiva viruspartiklar utvecklas och sjukdomstillståndet försämras. Resistensutveckling har uppkommit för olika mediciner, men att en person smittad med HIV har utvecklat resistens mot alla bromsmediciner har fortfarande inte inträffat. Även om HIV är väldigt snabb på att replikera sig med en replikationshastighet på 10^{10} nya viruspartiklar per dag, är det inte så att det sker en ny mutation per ny viruspartikel. Man får dock inte glömma att mutationer sker mycket oftare hos HIV än hos människor och därför är risken fortfarande stor för att mutationer ska uppstå. Många mutationer som sker är inte så föränderliga för själva viruset och påverkar därför inte medicinerna. Emellanåt kan vissa mutationer uppstå som förändrar viruset och på så sätt medicinens verkan.

Mutation:

Bestående och ärftliga förändringar i cellers eller virus genetiska material (DNA/RNA).

Enzym: protein som ökar eller minskar reaktionshastigheten av kemiska reaktioner.

Avvägning

Är det rätt av oss att förkasta en medicin på grund av dess bieffekter och resistensutveckling? Det är viktigt att komma ihåg att alla mediciner har någon form av bieffekter, vissa mildare än andra, och resistensutveckling är något som vi kan betrakta som oundvikligt. Det finns inte en enda bipacksedel i någon medicinförpackning som inte varnar för bieffekter. Det är upp till oss att avgöra om medicinens verkan väger upp bieffekterna. Det är en självklarhet att man inte kan jämföra proteasinhibitorer med vanliga ipren som man hittar på apoteket, men det är viktigt att komma ihåg att alla mediciner kommer med lite skavanker. Dessutom får man inte glömma att väldigt många människor har återfått ett normalt liv efter proteasinhibitorernas introduktion och utveckling. Vi kanske kan stå på läktarplatsen och vara dömande men det är egentligen de drabbade vi ska fråga om vad de tycker om proteasinhibitorer. Kan deras effekt väga upp deras komplikationer? Är det värt att leva med några extra "sjukdomar" om man vet att ens liv hade kunnat vara kortare och sämre? Som utomstående kan jag tycka att ska man lägga ner så mycket pengar på en medicin bör den fungera. Alla människor har inte råd med fler bieffekter eller

att byta medicin på grund av resistensutveckling. Sedan får man inte glömma vilka framsteg som har gjorts vid utvecklingen av proteasinhistorer. För en sjuk person kan detta betyda ett förlängt liv på 10-20 år.

Drabbade idag

Idag lever 33 miljoner människor med smittan, därav 22,5 miljoner lever söder om Sahara. 7000 människor infekteras varje dag av HIV runt om i världen och 1000 av dessa är barn under 15 år. Även om HIV är en livslång infektion som kan leda till AIDS är smittovägarna väldigt få och man kan inte bli infekterad vid sociala vardagliga händelser. Oskyddat samlag, kontakt med kroppsvätskor så som blod, sperma, bröstmjölk och slidsekret samt från mor till barn vid graviditet, kan överföra smittan. När en person utvecklar AIDS från en HIV infektion kan antalet T-celler sjunka till 50 stycken i hela kroppen. Ett drastiskt fall om man jämför med en frisk person som kan ha upp till 1200 T-celler per kubikmillimeter av blod.

T-celler: En typ av vita blodkroppar.

Om antalet smittade per dag ska minska måste man sprida kunskapen om HIV till de drabbade länderna. Människor måste lära sig om smittovägarna och hur man undviker att bli smittad, man måste förstå infektionens konsekvenser. Okunnighet är en stor orsak till varför HIV har spridit sig och AIDS har utvecklats till en epidemi.

Framtida mediciner

För att framtida mediciner ska kunna bli framgångsrika måste de kunna motverka mutanterna. Mutationerna är det främsta anledningen till varför medicinerna mister sin effektivitet. Resistens är ett stort problem vid användningen av bromsmediciner. När en person smittad med HIV utvecklar resistens mot en av medicinerna kan den aldrig användas igen för att försöka hejda infektionen. Bieffekter är ett annat problem som måste motverkas, bland annat åderförkalkning är något som kan ha ödesdigra konsekvenser. Man måste även försöka göra medicinerna neutrala mot varandra så att det inte mister sin effekt vid kombinationsbehandling med olika mediciner. Vid kombinationsbehandling kan medicinerna reagera mot varandra och mista sin effektivitet.

Att hitta andra vägar för att motverka viruset samt ökad kunskap om virusets replikation och uppbyggnad är också ett steg på vägen mot ett botemedel. Forskare måste även komma överens om mängden dos man ska ge till varje patient. Vissa säger att ökad dos ger bättre effekt medan studier har visat att ökad dos kan göra bromsmedicinerna giftiga. Låga doser å andra sidan ökar risken för resistens. Tankarna är många och de finns fortfarande frågor som måste besvaras.

Vad har man kommit fram till efter att ha tagit upp nackdelarna och fördelarna? Det viktigaste är enligt mig är att vi måste lägga ner tid och pengar på att forska fram mediciner som gör det möjligt för de drabbade att leva ett så normalt liv det går. Försöka att minska eller lindra bieffekterna och resistensutvecklingen samt sprida kunskap till resten av befolkningen om att HIV är något som borde stå först i prioriteringslistan mot infektionssjukdomar. HIV är nämligen en infektion som kommer att finnas och bli större i världen om vi inte börjar sprida kunskapen om hur man motverkar infektionen.