

# HIV infectie en apothekers

**Eric Florence**

**Instituut voor Tropische Geneeskunde, Antwerpen**

**[eflorence@itg.be](mailto:eflorence@itg.be)**



# Inhoud

- Epidemiologie van HIV infectie
- Fysiopathologie van HIV infectie
- Behandeling van HIV infectie (HAART)
- Praktische organisatie van de zorg
- Rol van de apotheker(es) in de zorg van HIV positieve patienten
- Vragen/commentaren



# 1. Epidemiologie van HIV infectie

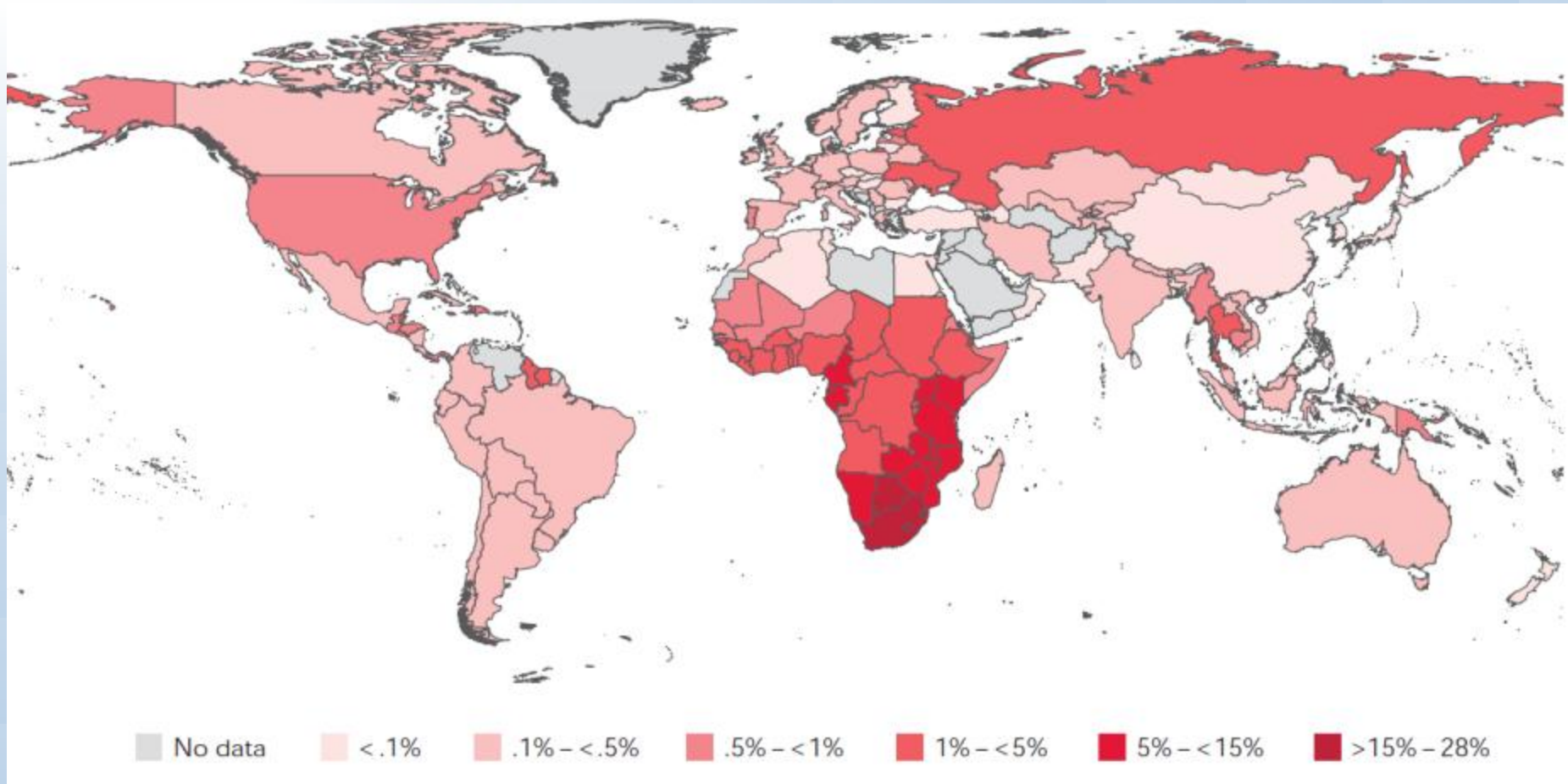


# Epidemiologie van hiv infectie

		Adults and children living with HIV	Adults and children newly infected	% Adult prevalence (15–49 years)	AIDS-related deaths among adults and
<b>TOTAL</b>	2009	33.3 million [31.4–35.3 million]	2.6 million [2.3–2.8 million]	0.8 [0.7–0.8]	1.8 million [1.6–2.1 million]
	2001	28.6 million [27.1–30.3 million]	3.1 million [2.9–3.4 million]	0.8 [0.7–0.8]	1.8 million [1.6–2.0 million]



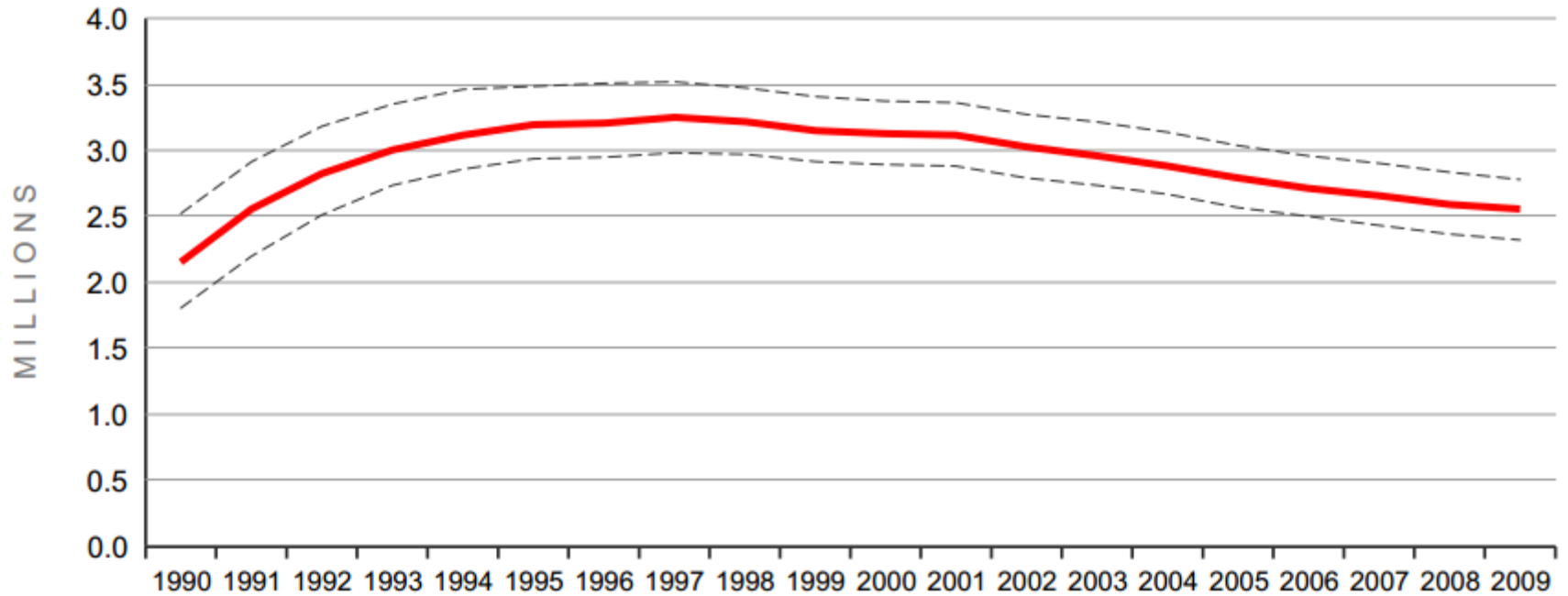
# Globale prevalentie van hiv infectie (2009)



Bron: Global AIDS epidemic report, UNAIDS 2010



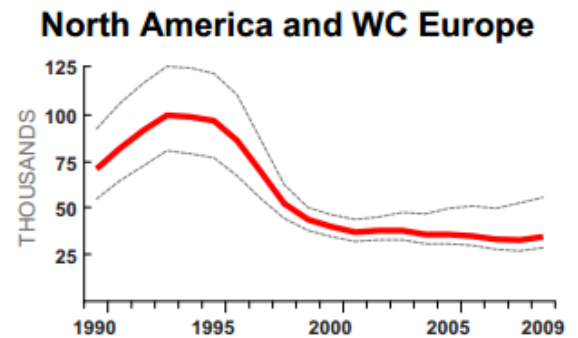
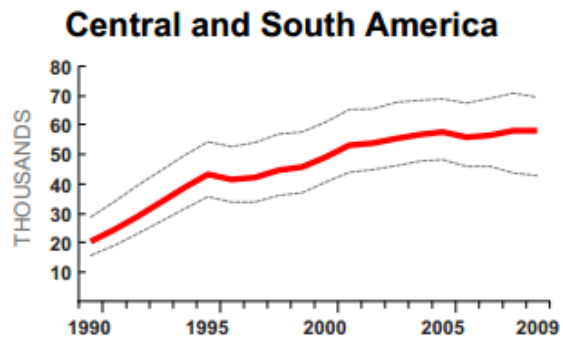
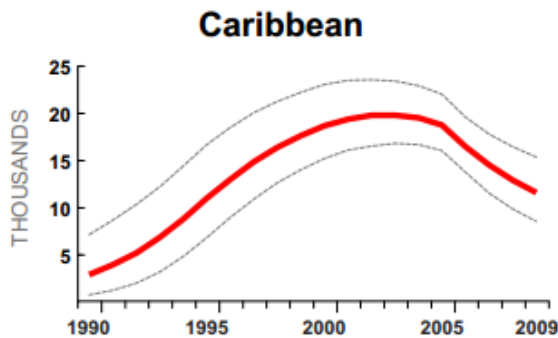
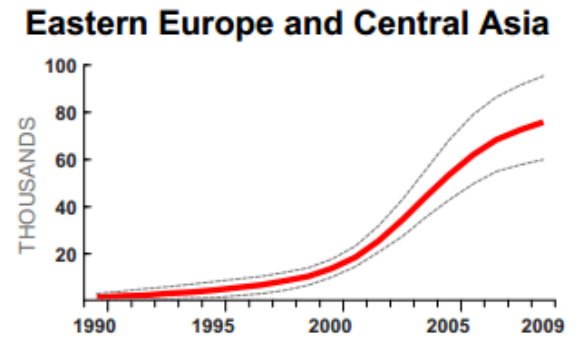
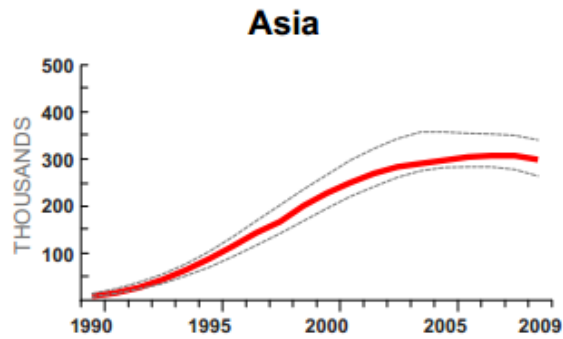
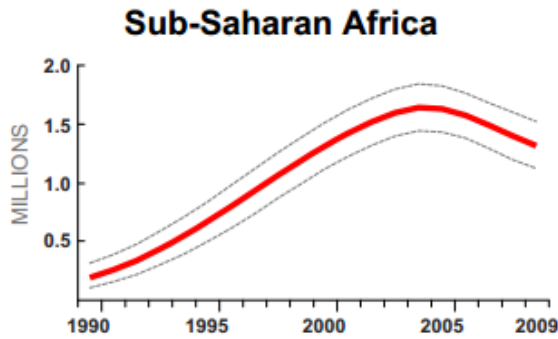
# Nieuwe hiv infecties



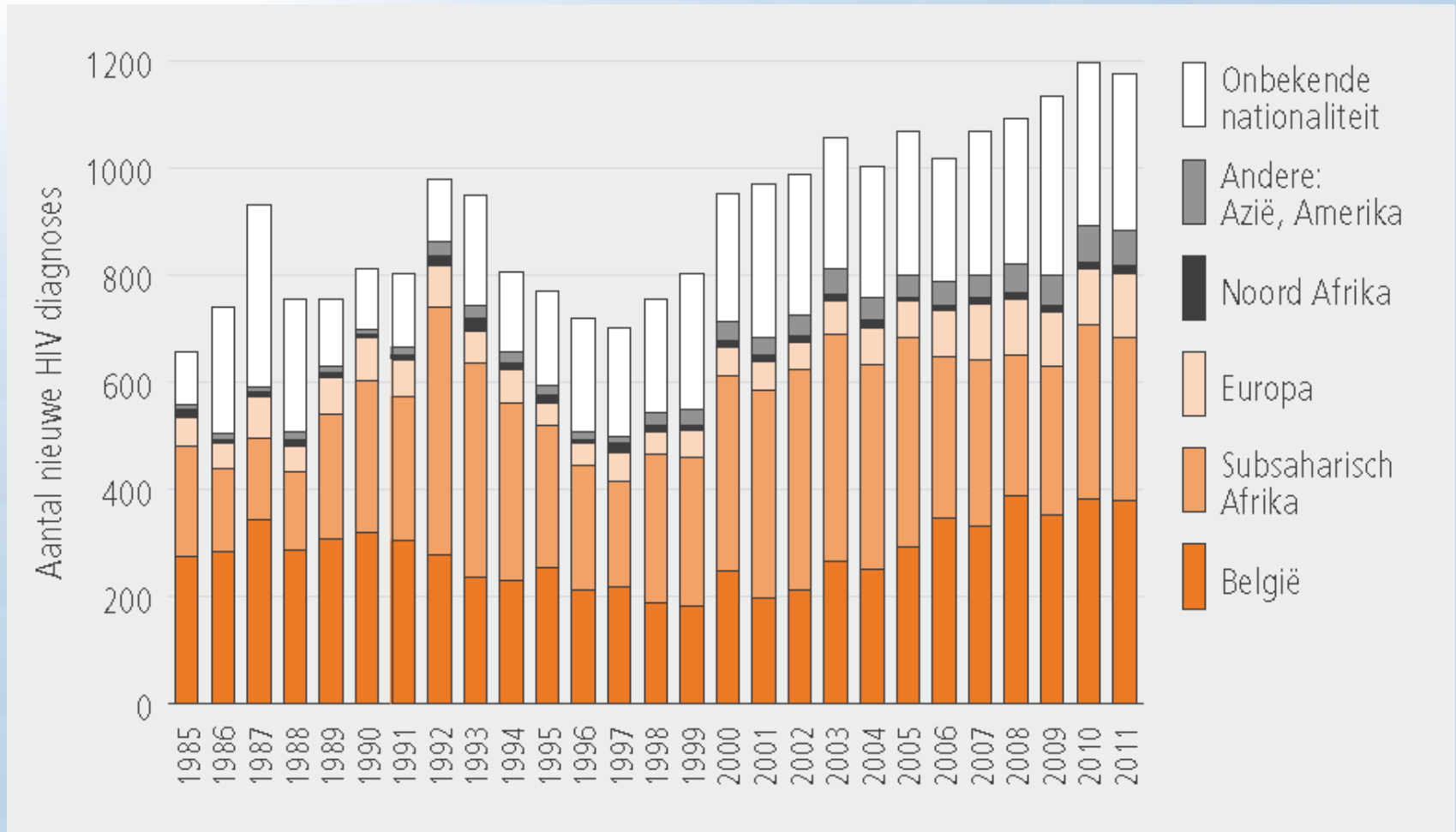
Bron: Global AIDS epidemic report, UNAIDS 2010



# Hiv mortaliteit



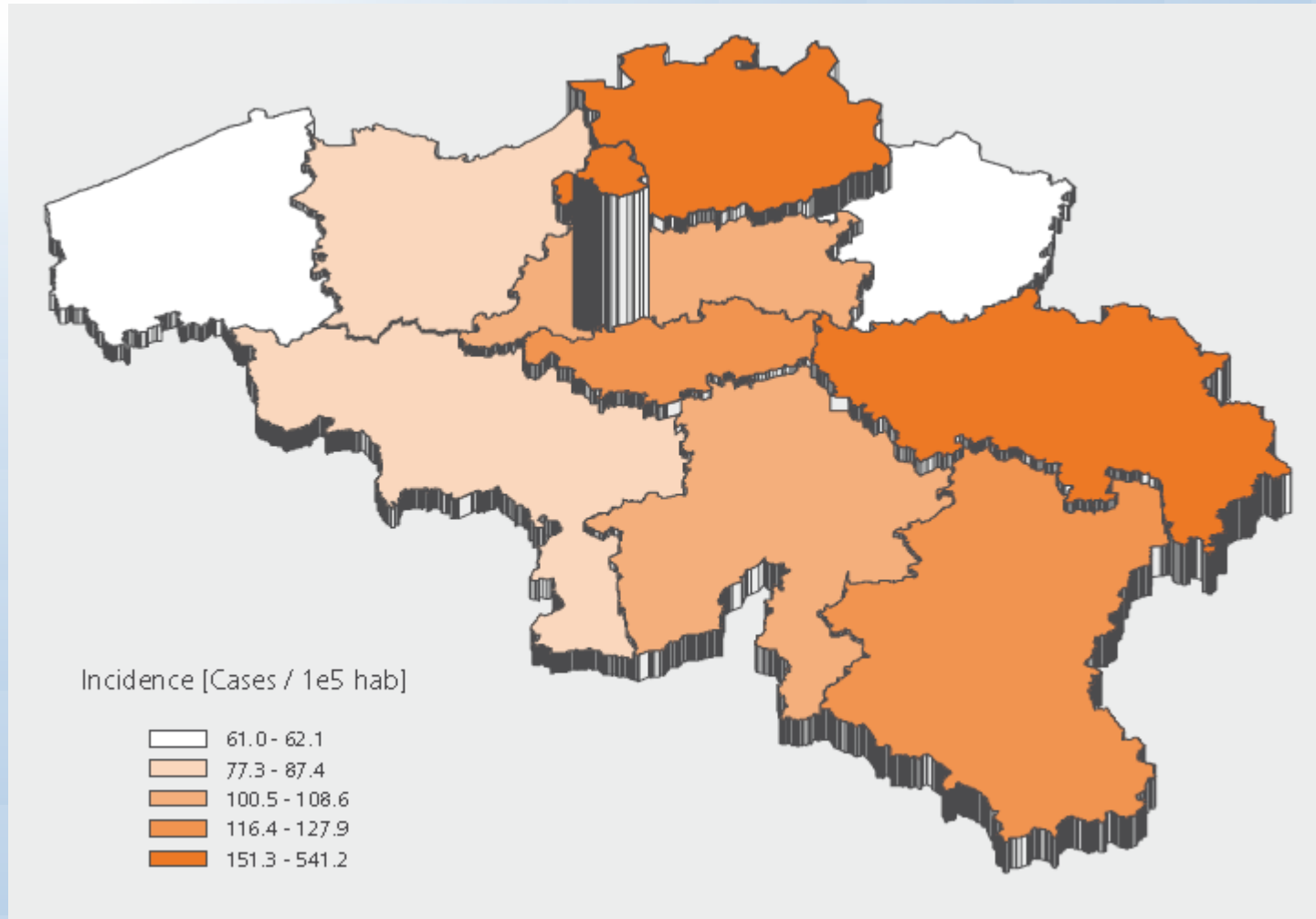
# Aantal nieuwe HIV infecties in België



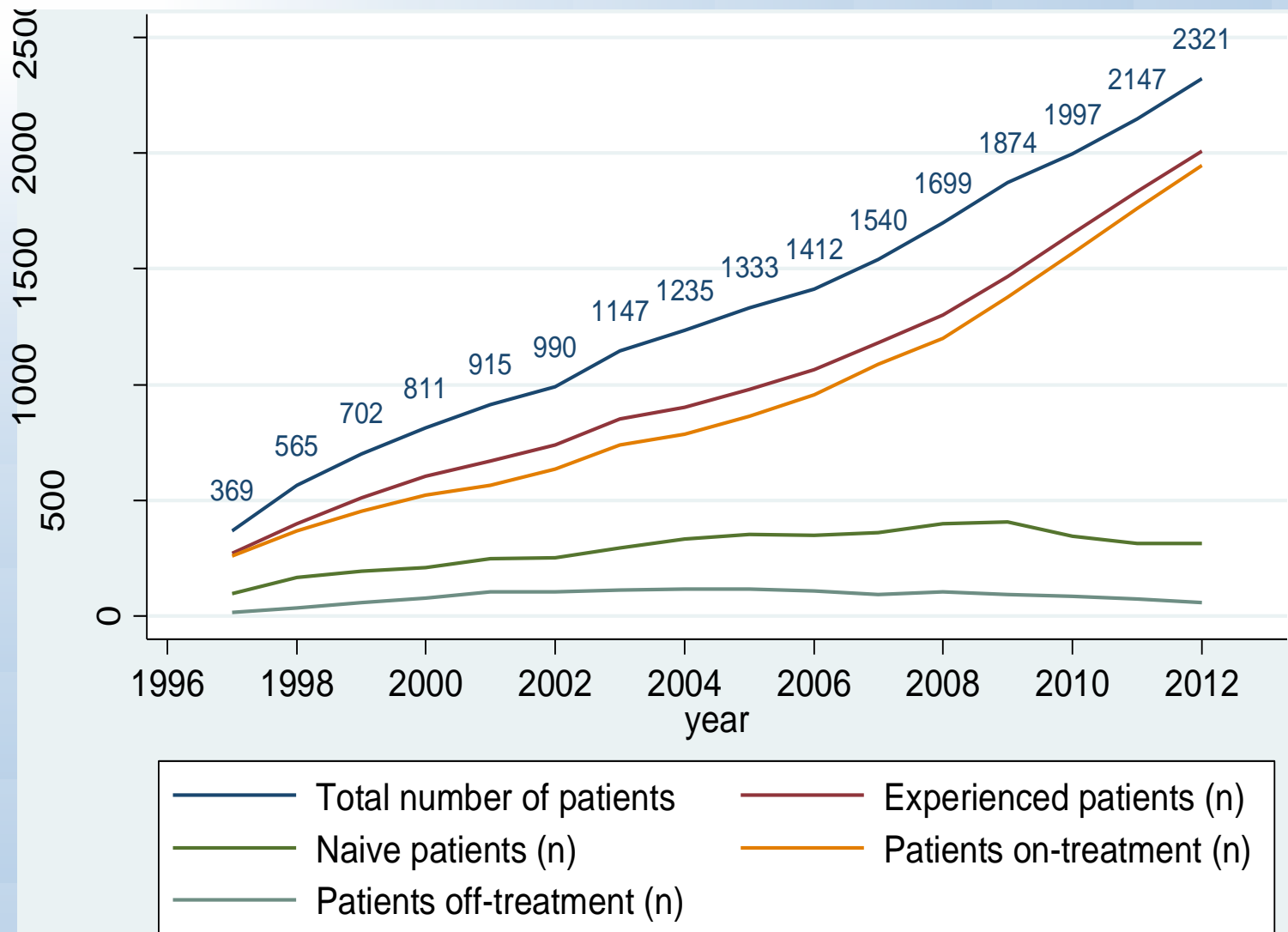
Bron WIV verslag 2012



# Geografische spreiding



# Situatie op het ITG



# Samenvatting 2012

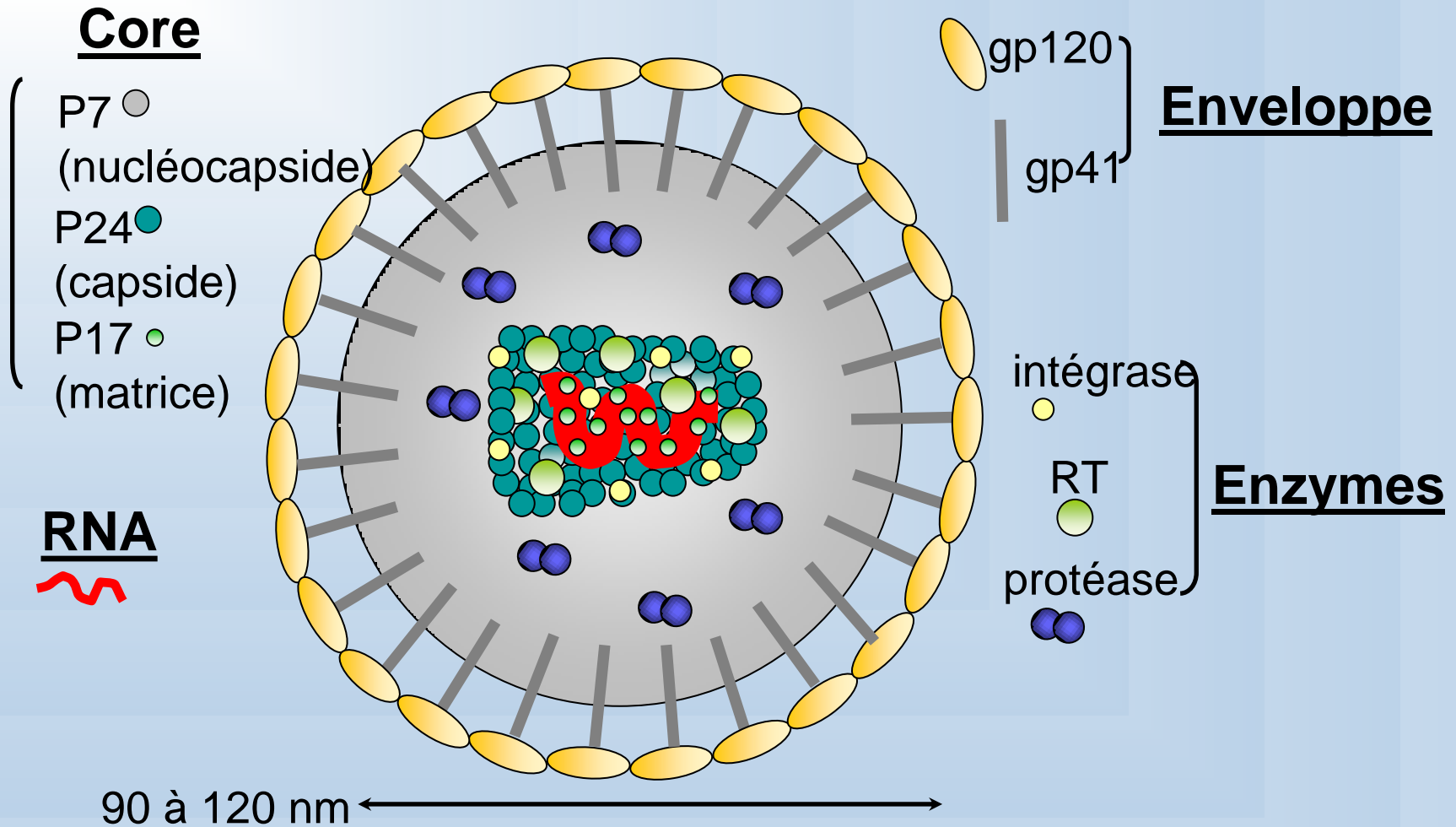
- Total: 2321 patiënten (wv 270 nieuwe)
- Sex Ratio (M:F): 2,7
- Leeftijd (j.): 44 (36-51)
- Oorsprong: 56% België, 27% Afrika
- Risico groep: 52% MSM, 43% heteroseksueel
- 76% wonen in de provincie Antwerpen
- 93% hebben verzekering



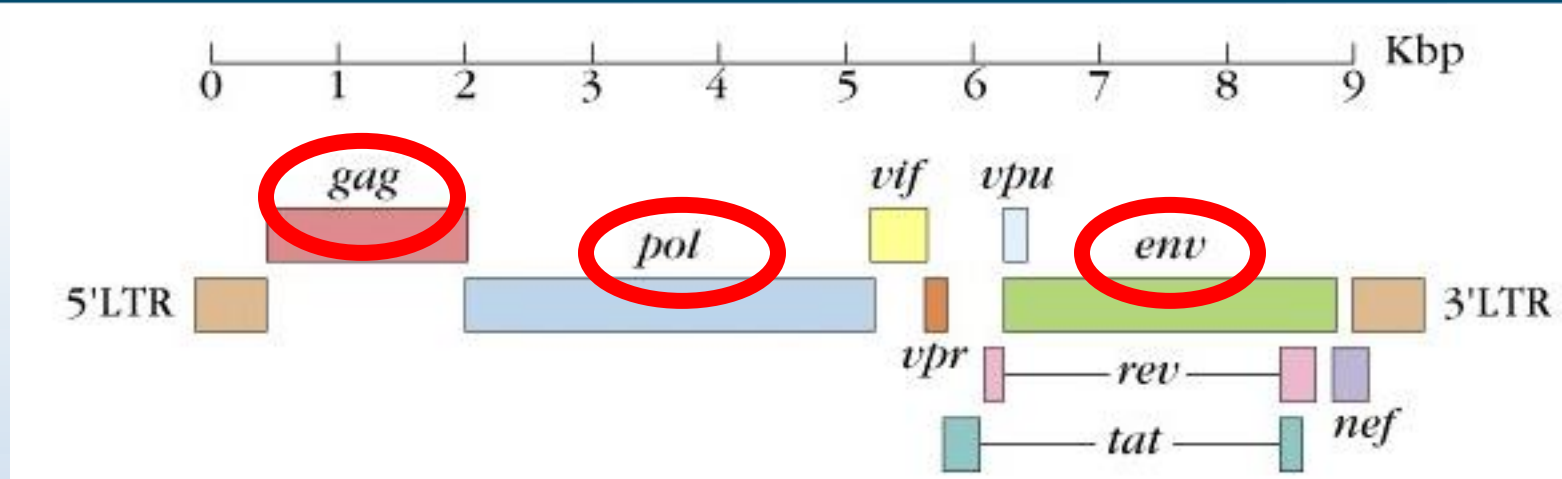
# 2. Fysiopathologie van HIV infectie



# Structuur van HIV



# HIV Genom



Gene	Protein product	Function of encoded proteins
<b>gag</b>	53-kDa precursor ↓ p17 p24 p9 p7	<i>Nucleocapsid proteins</i>  Forms outer core-protein layer Forms inner core-protein layer Is component of nucleoid core Binds directly to genomic RNA
<b>env</b>	160-kDa precursor ↓ gp41  gp120	<i>Envelope glycoproteins</i>  Is transmembrane protein associated with gp120 and required for fusion Protrudes from envelope and binds CD4



# Er bestaan 2 types van HIV

## HIV-1

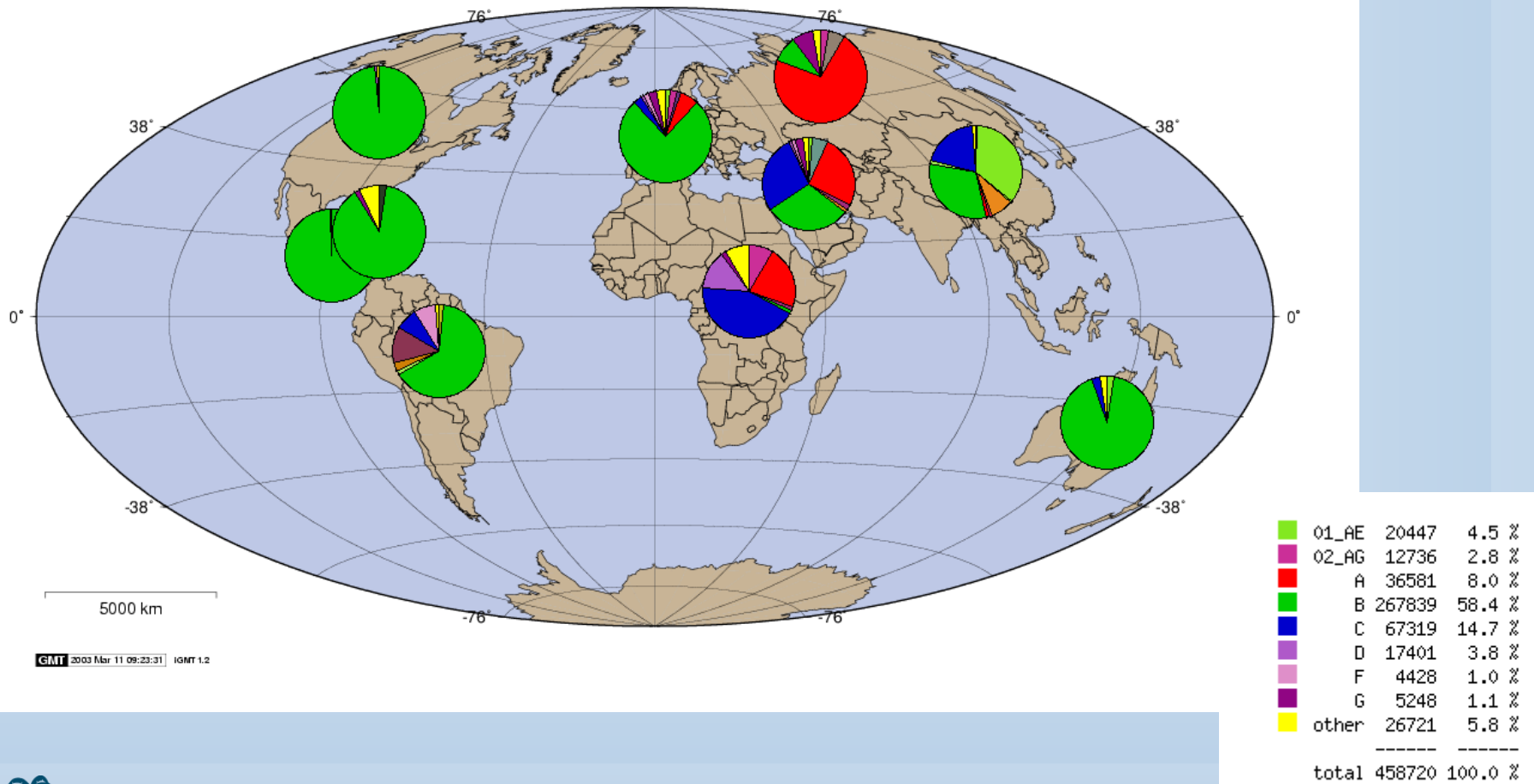
- <Chimpansee (SIVcpz)
- Meest verspreid

## HIV-2

- <Mangabey (Cercopithecus atys)
- minder aggressief

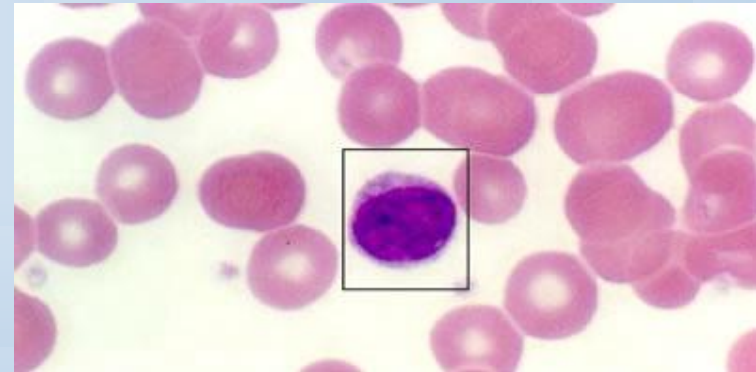
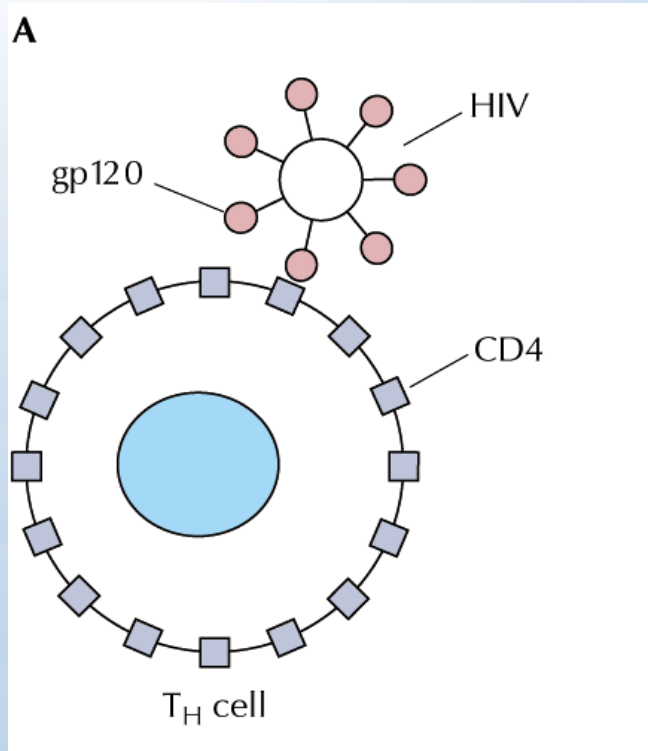


# HIV-1 subtypes

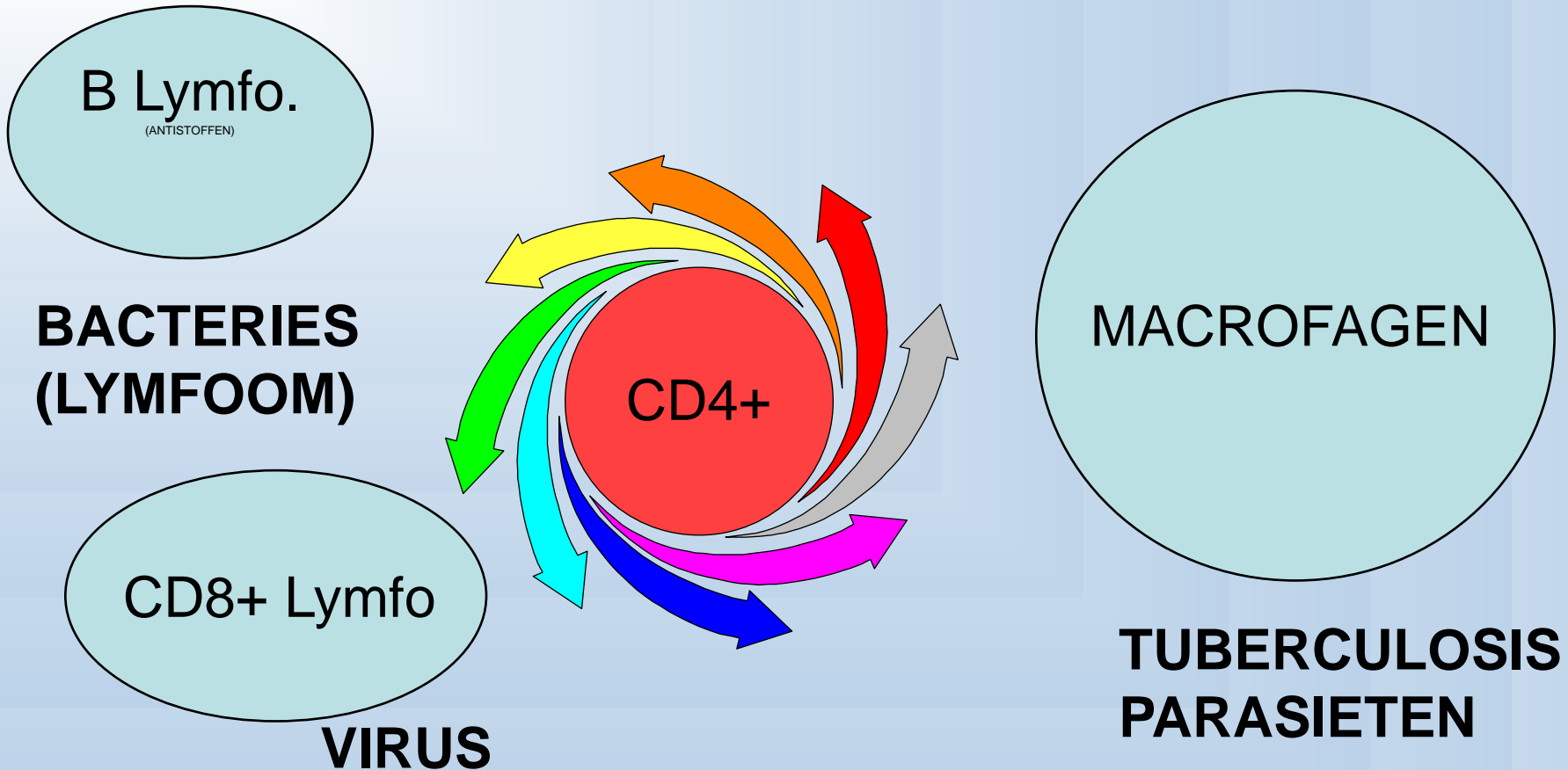




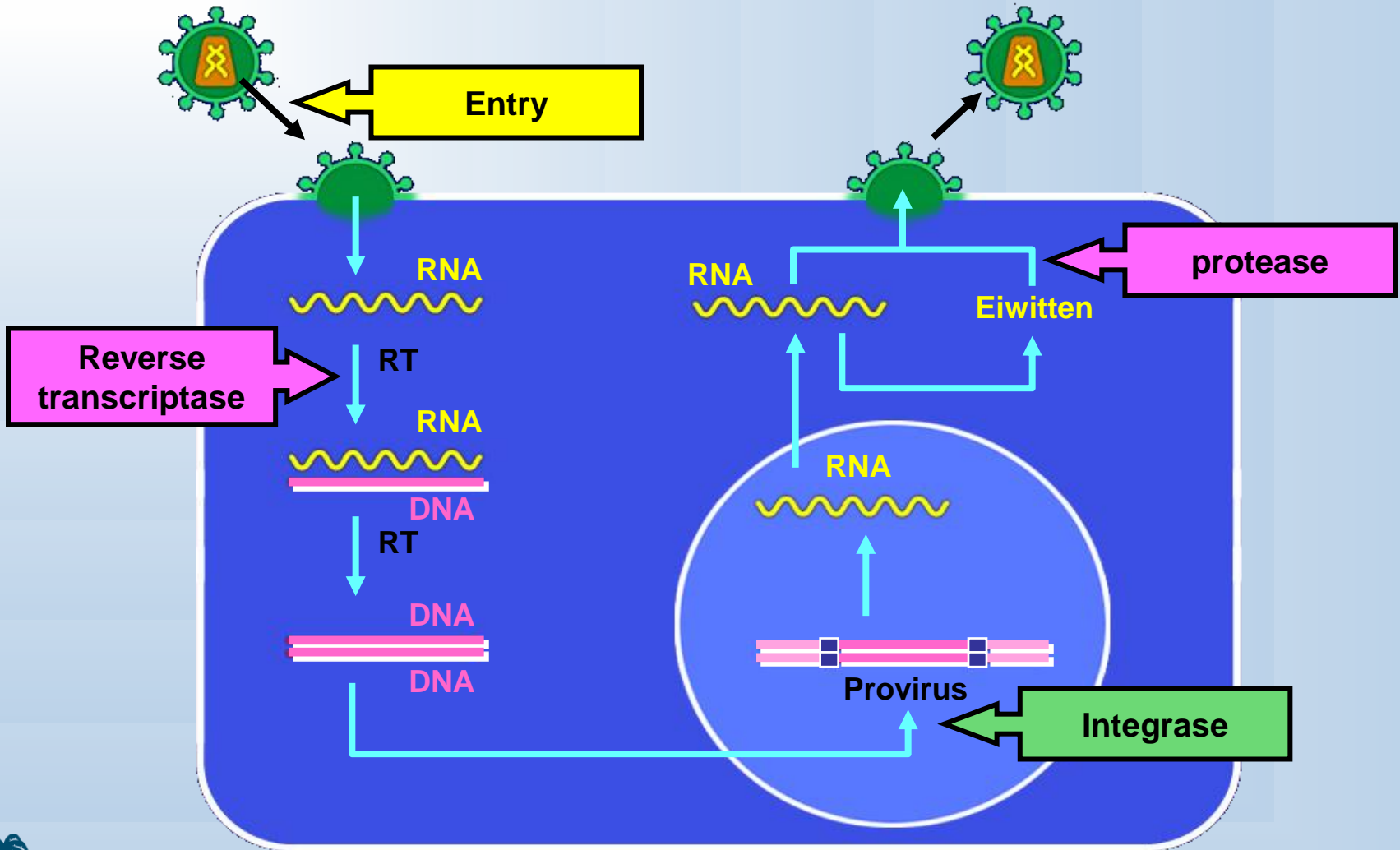
# Immuun systeem is de target van het HIV



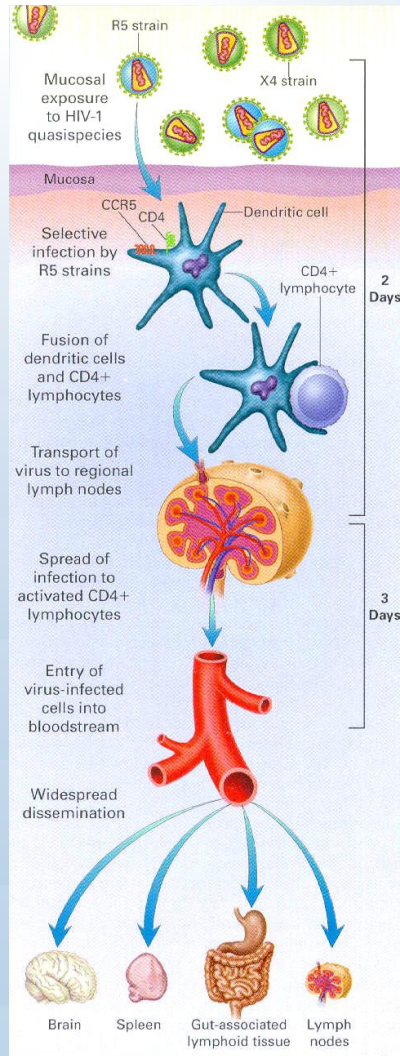
# CD4 Lymfocyte is de « dirigent » van het immuun systeem



# Levenscyclus van HIV



# Virus verspreiding



Infectie van dendritische cellen

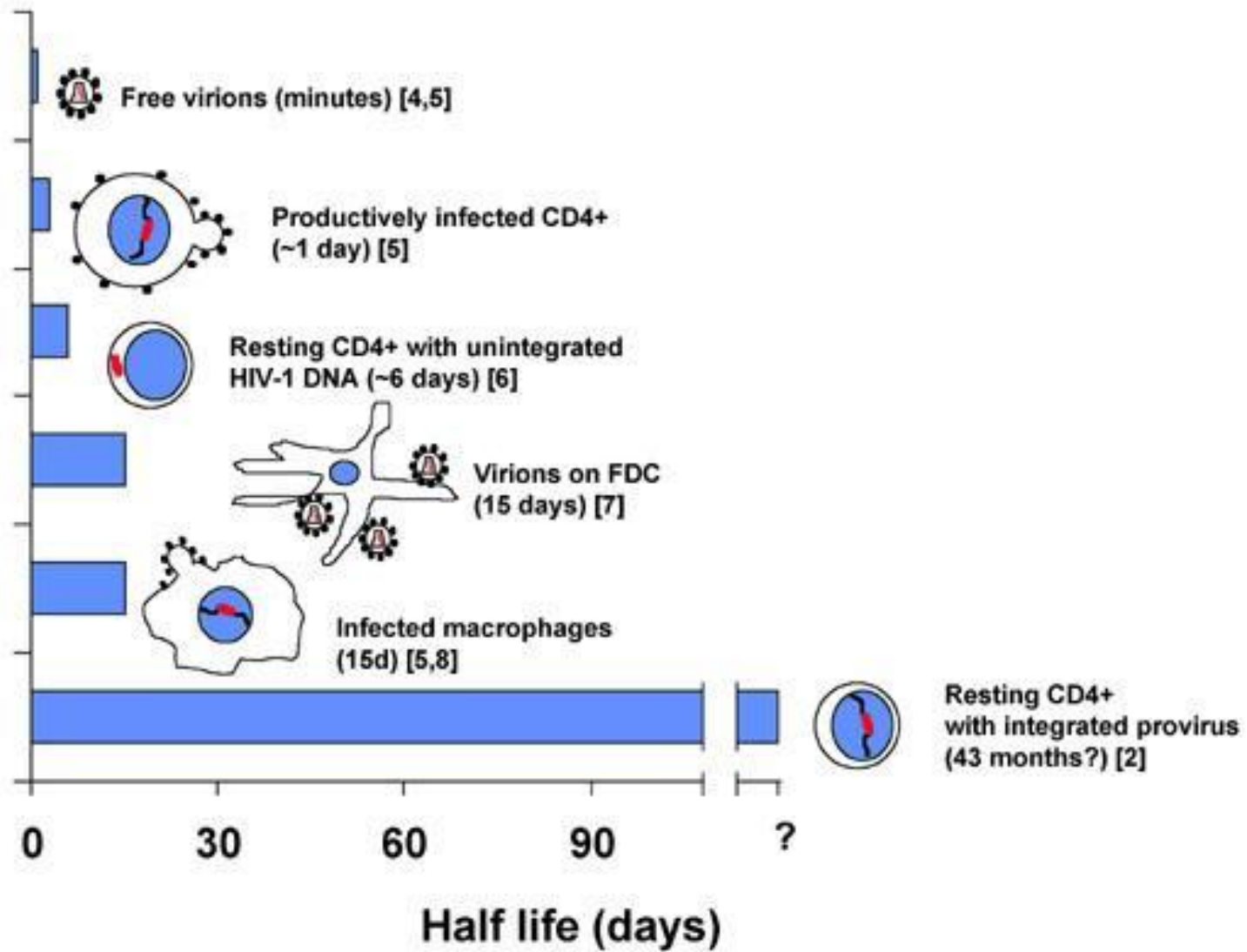
Verspreiding naar CD4+ lymfocyten

Colonisatie van lymfklieren

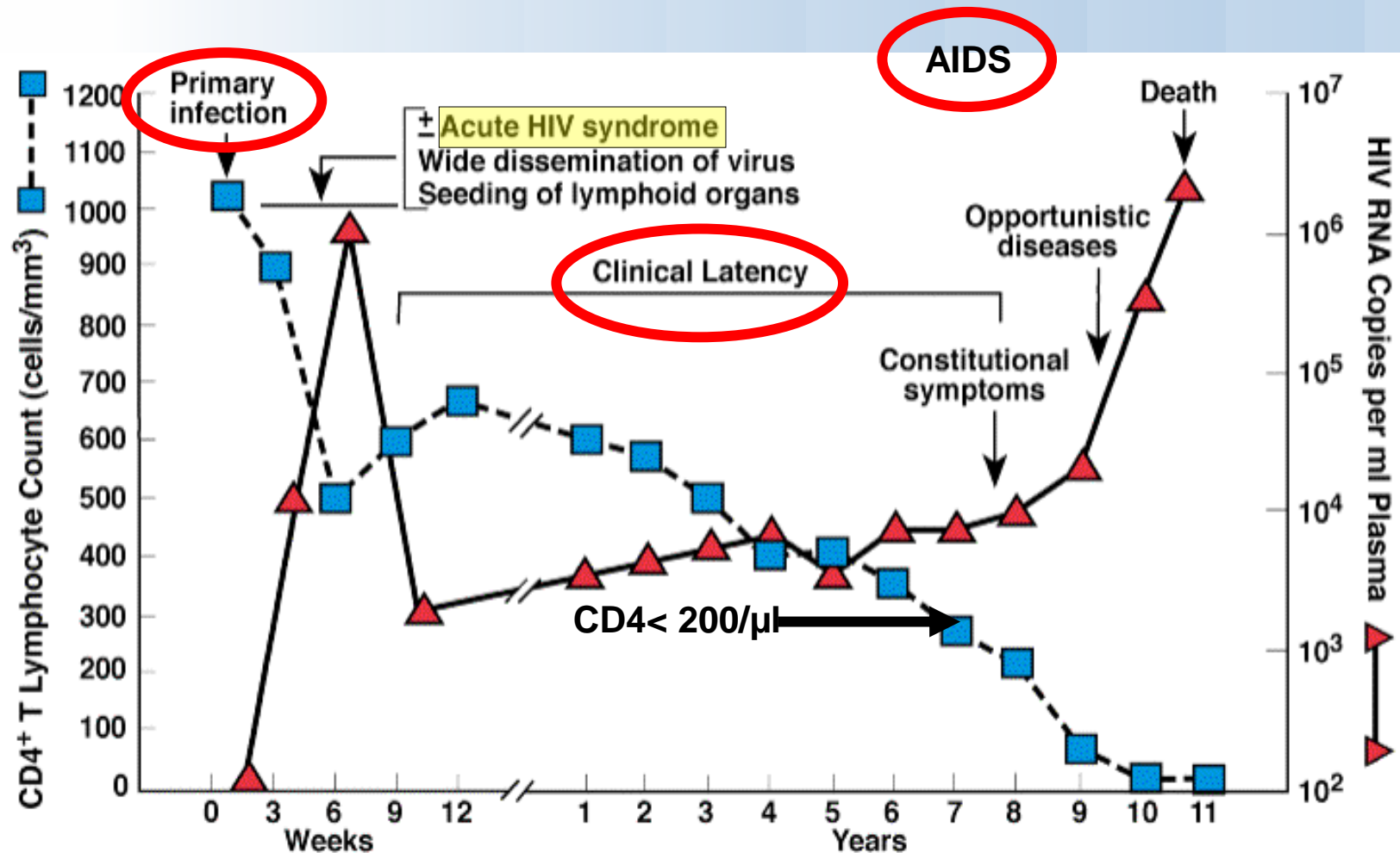
Verdere dissiminatie



# Verschillende virus reservoirs



# Evolutie van Hiv infectie



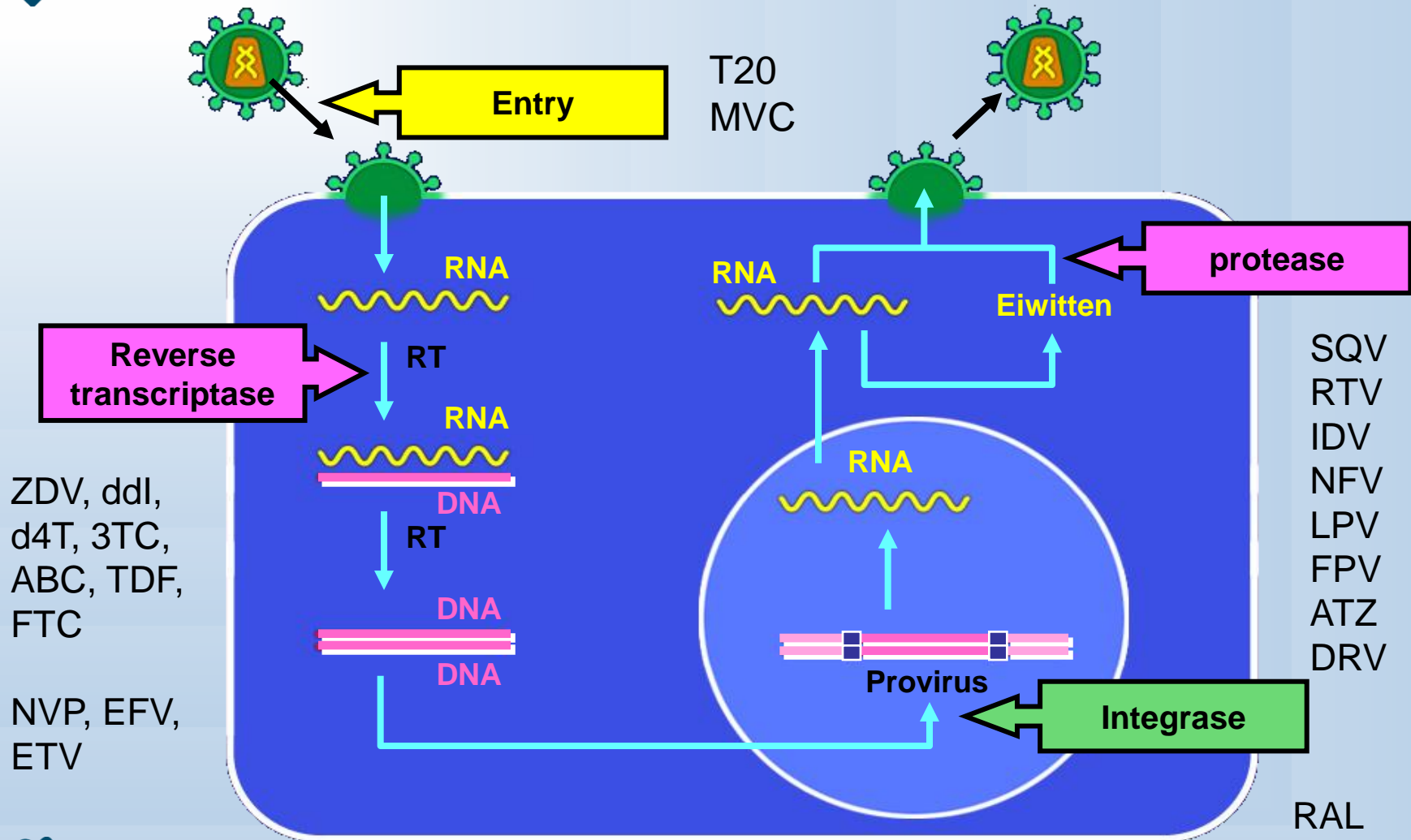
Modified From: Fauci, A.S., et al, *Ann. Intern. Med.*, 124:654, 1996



# 3. Behandeling van HIV infectie

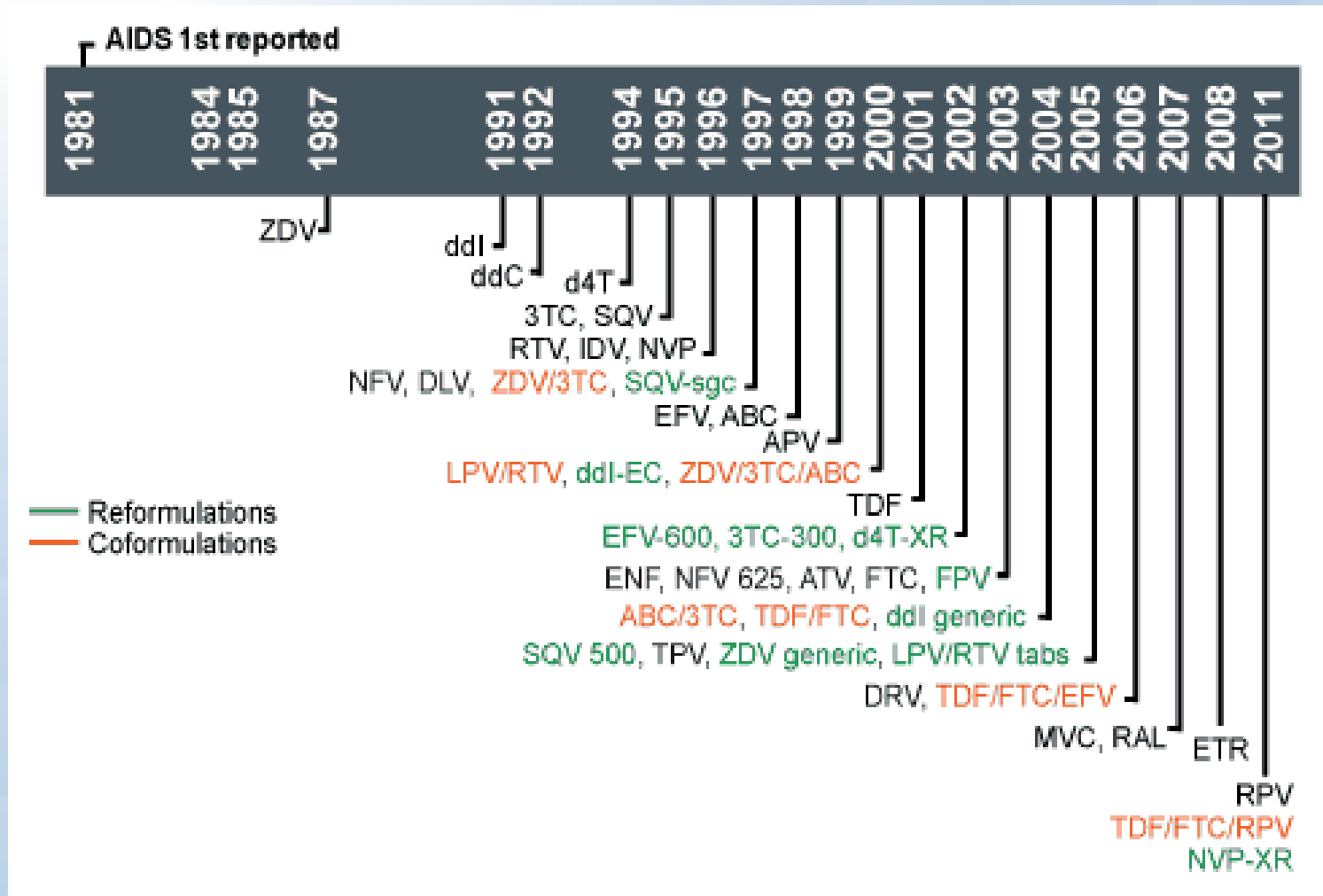


# Beschikbare antivirale middelen





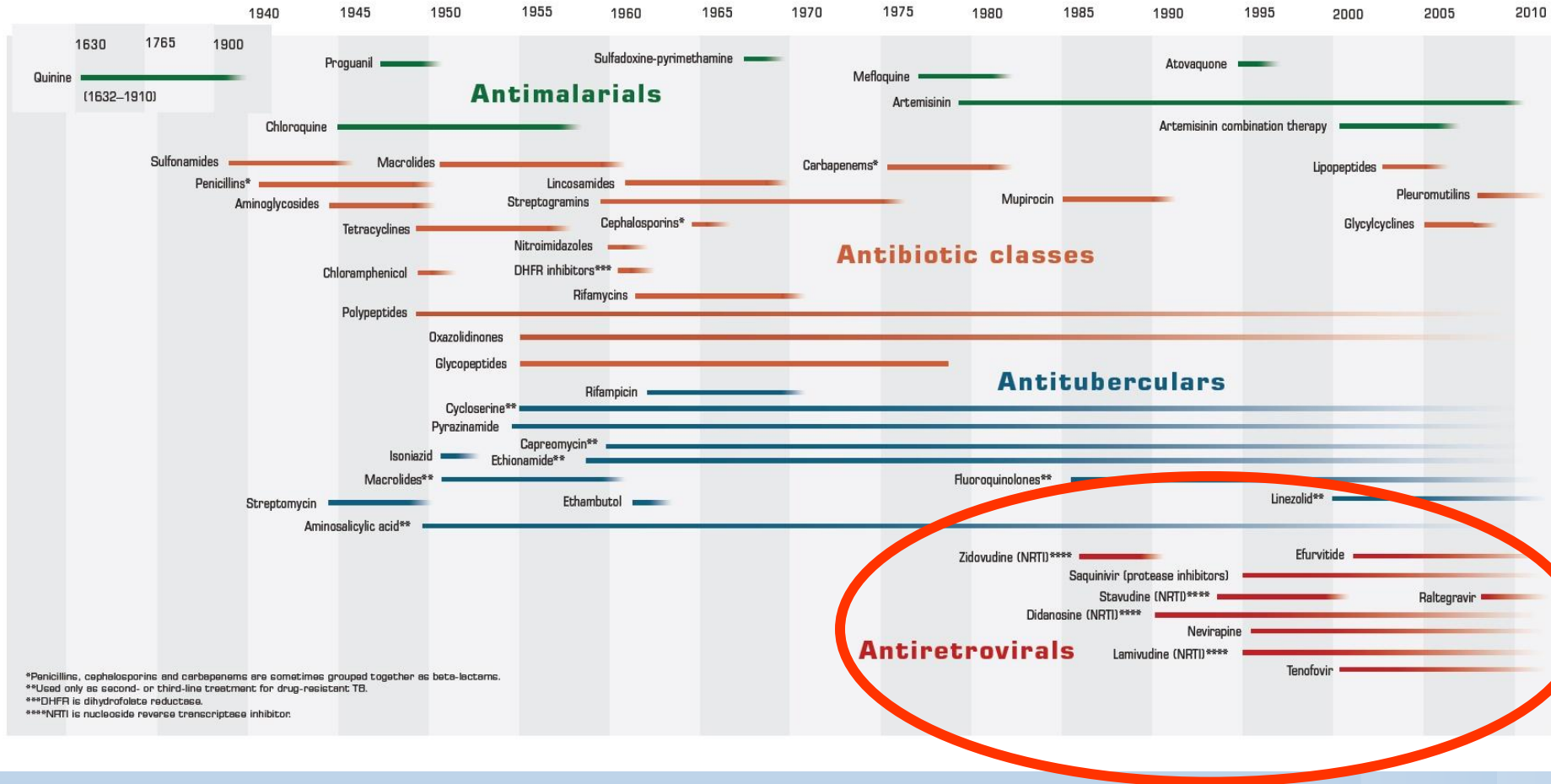
# Beschikbare antivirale middelen



Bron: InPractice® <http://www.clinicaloptions.com>



# Tijdslijn ontwikkeling antivirale middelen



Bron: “the race against drug resistance” (<http://www.cgdev.org>)



# Gouden regels voor antivirale behandeling

- Steeds combinatietherapie (3/2 regel)
- Therapietrouw is uitermate belangrijk
- Geïndividualiseerde behandeling
- Multidisciplinaire aanpak
- Cave medicamenteuze interacties
- Eens gestart, levenslang
- Nooit overhaast, cART is zelden dringend



# Nooit dringend?

- PEP (post-exposure profylaxis)
- Zwangerschap
- Opportunistische infecties



# Begin geen cART als...

- De patiënt niet gemotiveerd is.
- De patiënt zijn diagnose niet verwerkt heeft
- Zonder voorbereiding/counselling.
- Als er geen monitoring mogelijk is.



# Welke boodschappen meedelen?

- **cART GENEEST NIET!**
- Behandeling is levenslang met regelmatige controles
- Het belang van zeer correcte inname ('therapietrouw')
- Informatie over het medicament zelf...
- Praktische aspecten: hoe in te nemen op 't werk, op vakantie, in discotheek, op vergaderingen, vliegtuig...
- Geen serosorting : *safe sex blijft belangrijk! Ook als partner HIV+ is!!*



# Voorkomen is beter dan genezen



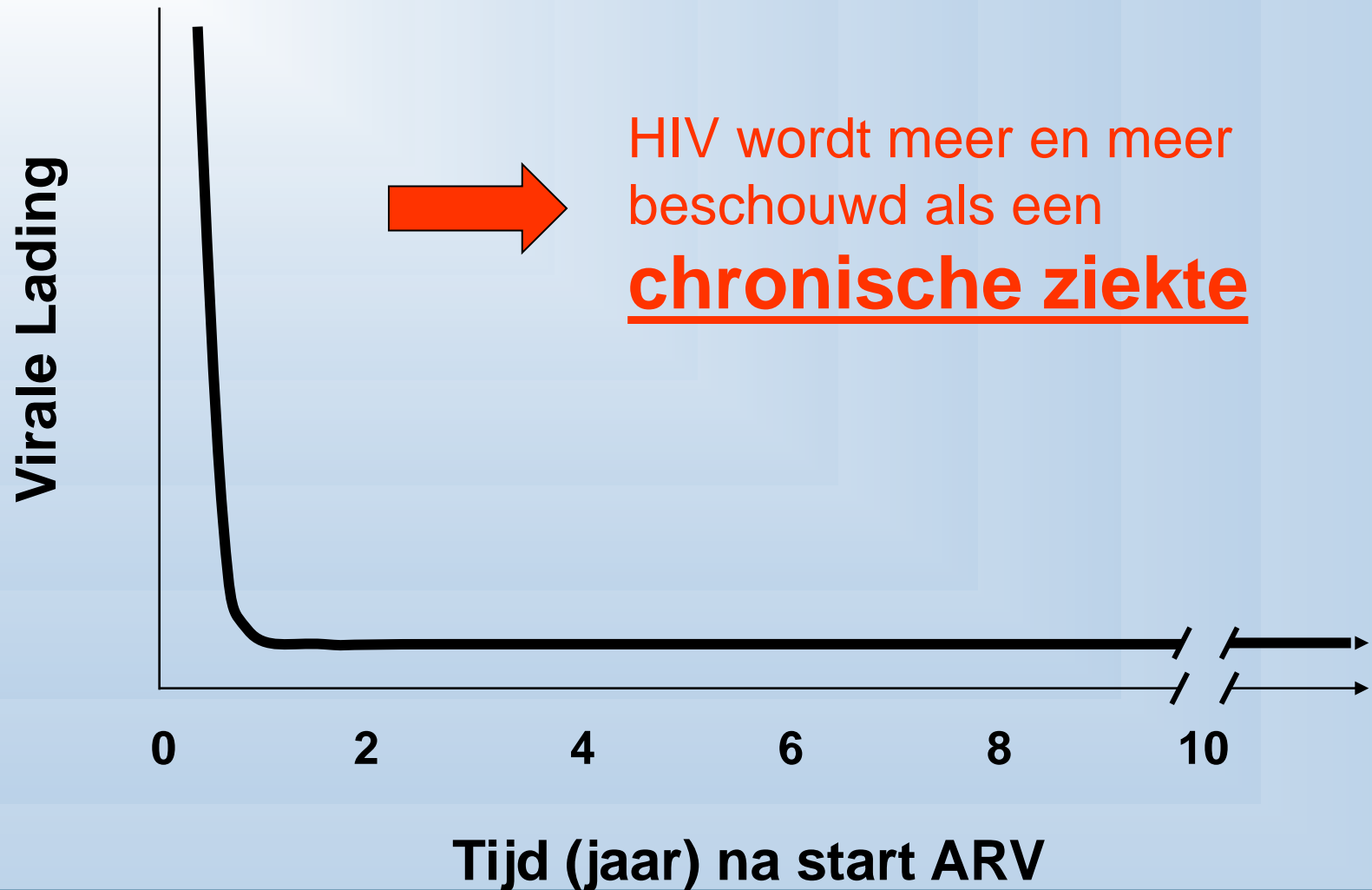
# Voordelen van ARV behandeling

- Inhibitie van virale groei





# cART vermindert drastisch de virale replicatie

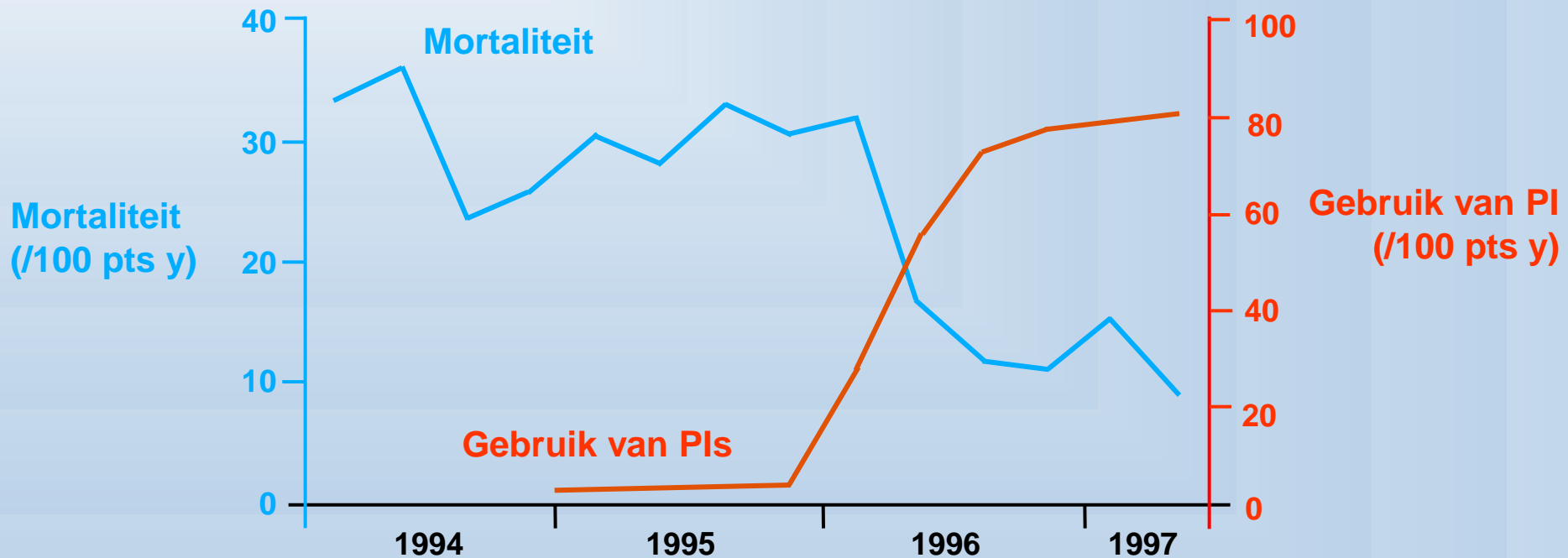


# Voordelen van ARV behandeling

- Inhibitie van virale groei
- Vertraagt (stopt?) progressie naar AIDS
- Vermindert opnames en mortaliteit



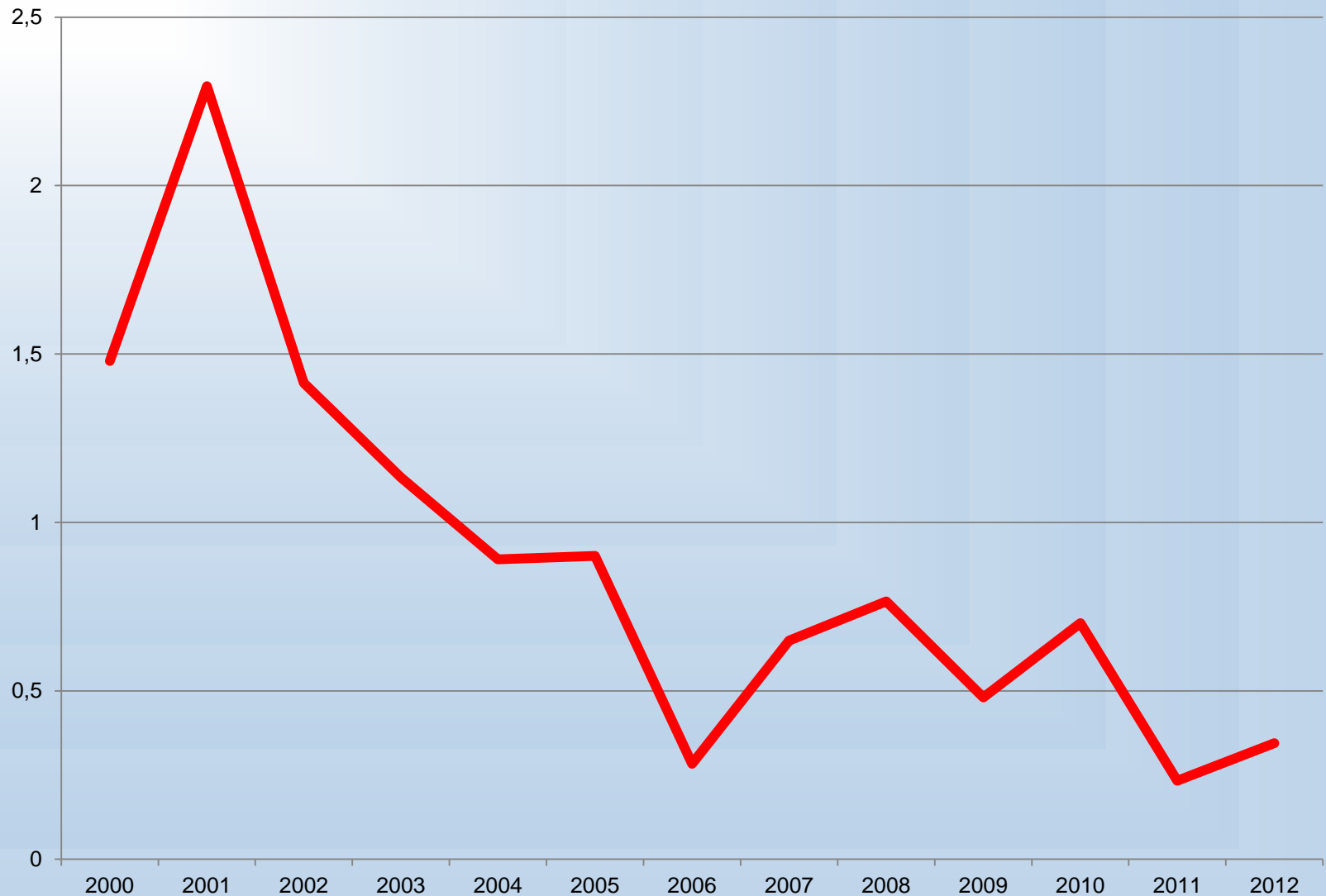
# Daling van mortaliteit na introductie van HAART



Palella FJ et al. N Engl J Med 1998;338:853–860



# Sterfte over tijd op het ITG



# Voordelen van ARV behandeling

- Inhibitie van virale groei
- Vertraagt (stopt?) progressie naar AIDS
- Vermindert opnames en mortaliteit
- Herstelt (deels) de immuunweerstand
- Verhoogt de levensverwachting
- Verbetert de levenskwaliteit
- Vermindert het risico op transmissie



# Nadelen van antivirale behandeling

- Levenslange behandeling



# Nadelen van antivirale behandeling

- Levenslange behandeling
- Nevenwerkingen op korte en langetermijn



# HAART: Niet zonder problemen..

**Dyslipidemie/Vaatlijden**



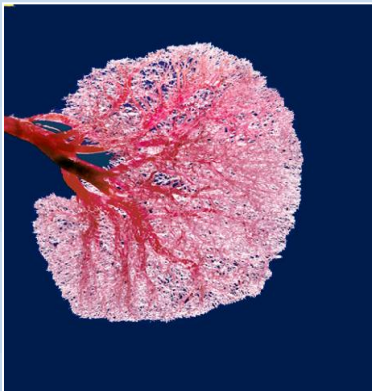
**Lipodystrofie**



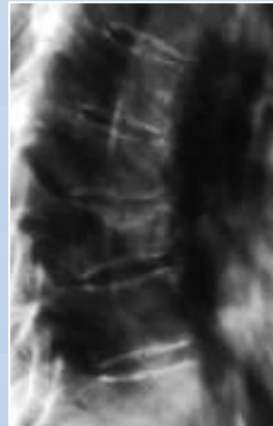
**Lever**



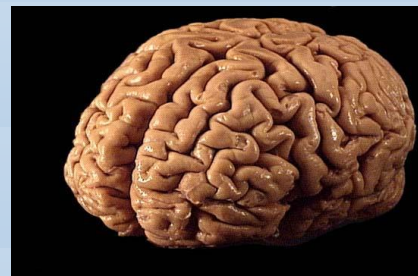
**Nier**



**Osteoporose**



**Hersenen**



**Gastrointestinaal**





# Bijwerkingen op korte termijn.

- Zijn product of klasse specifiek.
- Zijn niet zo goed te voorspellen
- Meestal van voorbijgaande aard (eerste 4 à 8 weken).
- Kunnen potentieel levensbedreigend zijn en nopen tot stopzetten van de behandeling.
- Voorbeelden: rash (soms stevens-Johnson), nausea, diarree, leverstoornissen, ernstige anemie, geelzucht, moeheid, hoofdpijn, ...

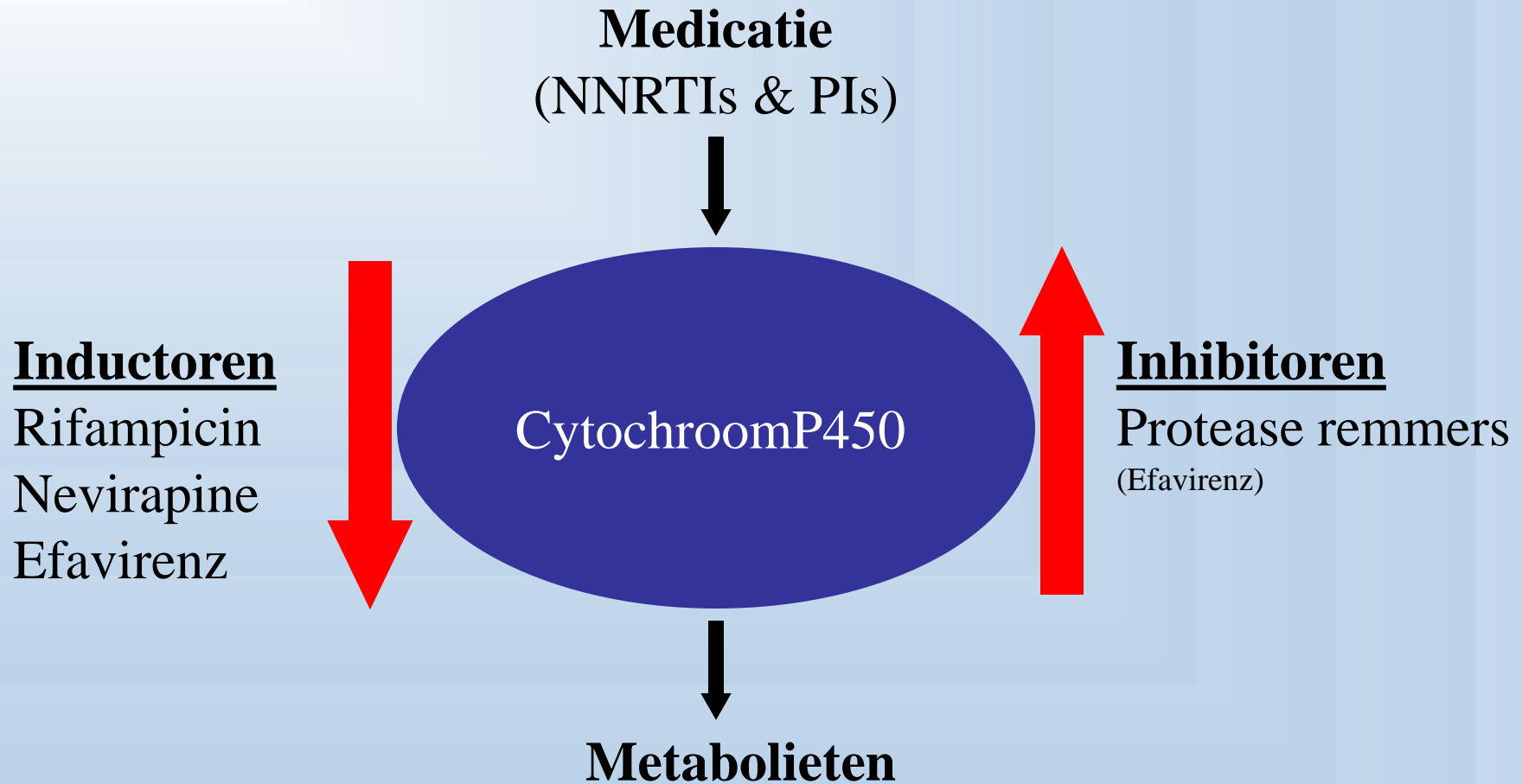


# Nadelen van antivirale behandeling

- Levenslange behandeling
- Nevenwerkingen op korte en langetermijn
- Geneesmiddeleninteracties



# Medicamenteuze interacties



# Enkele interacties van belang

Pijnstillers, methadon

Benzodiazepines

Sildenafil en andere inhibitoren van PDE-5

Echinacea

Sint-Janskruid

Looktabletten

+ veel andere medicaties....

**Dus cave met medicatie zonder voorschriften  
of “ik zal wel een voorschrift later brengen”**



# Praktische Info

- Liverpool HIV Pharmacology Group (LHPG) Website: <http://www.hiv-druginteractions.org>
- Arts van wacht op het ITG:  
03/2476465
- Globaal farmaceutisch dossier?



# Nadelen van antivirale behandeling

- Levenslange behandeling
- Nevenwerkingen op korte en langetermijn
- Geneesmiddeleninteracties
- Kost



# Is het aantal tabletten nog een probleem?



# Verbetering van cART

2001



BID

BID

QD

2002



QD

2004



QD

2009



QD

→ Co-formulatie





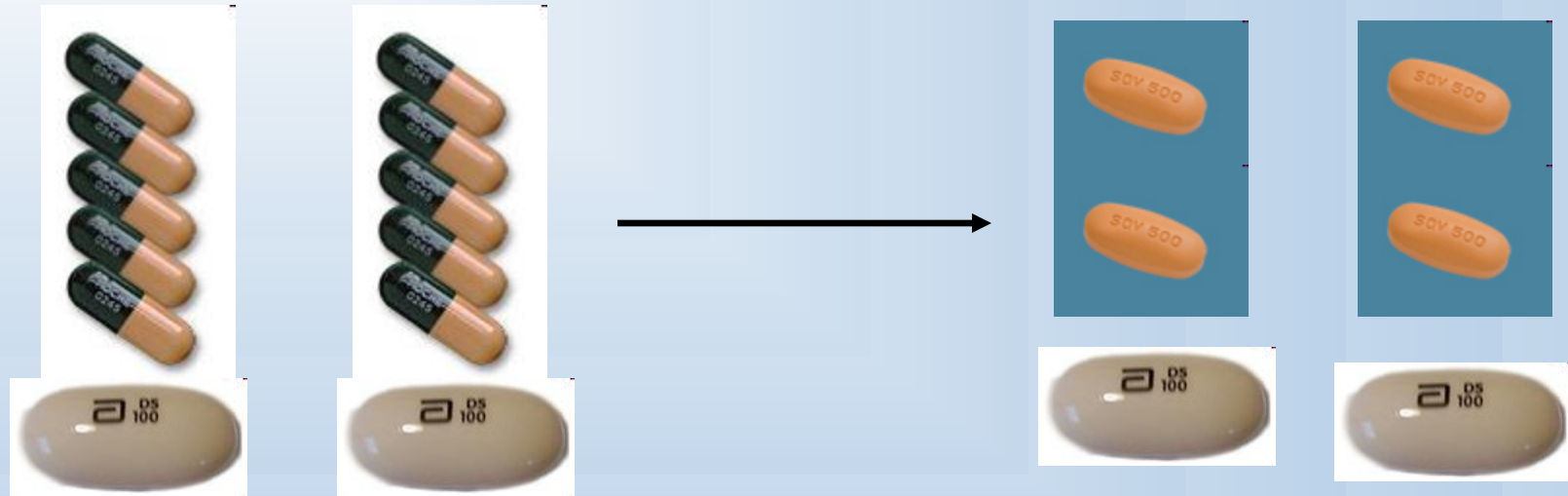
# Verbetering van cART



→ Andere Galenische vormen



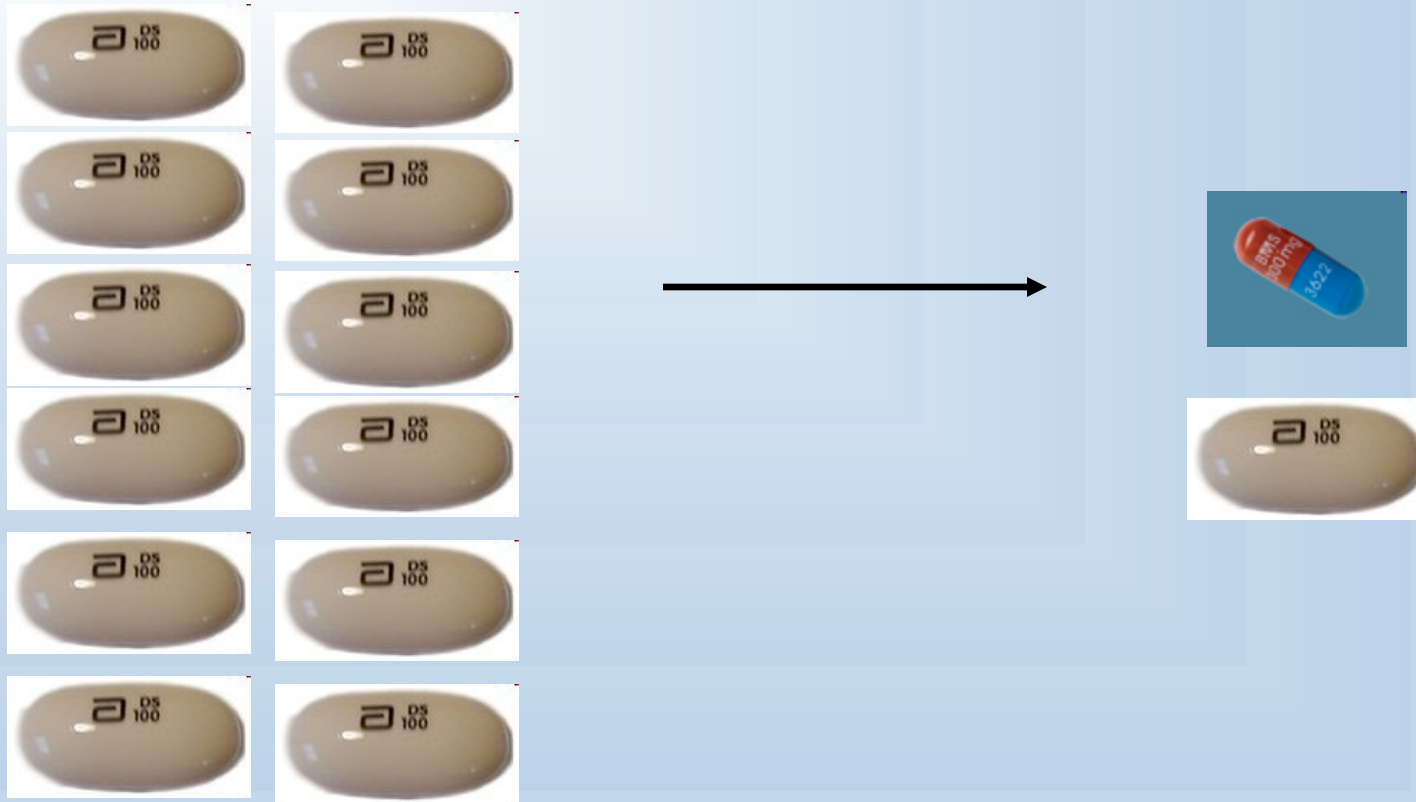
# Verbetering van cART



→ Andere Galenische vormen



# Verbetering van cART



→ Invloed van Ritonavir boosting



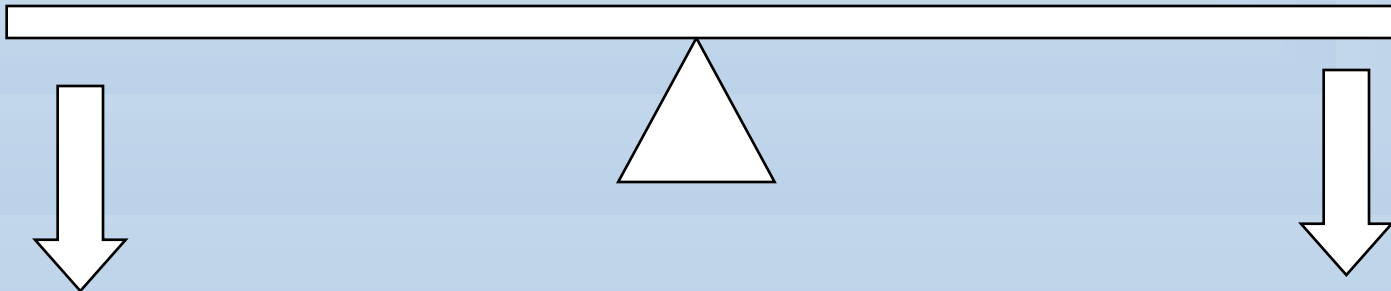
# Samengevat

## VOORDELEN

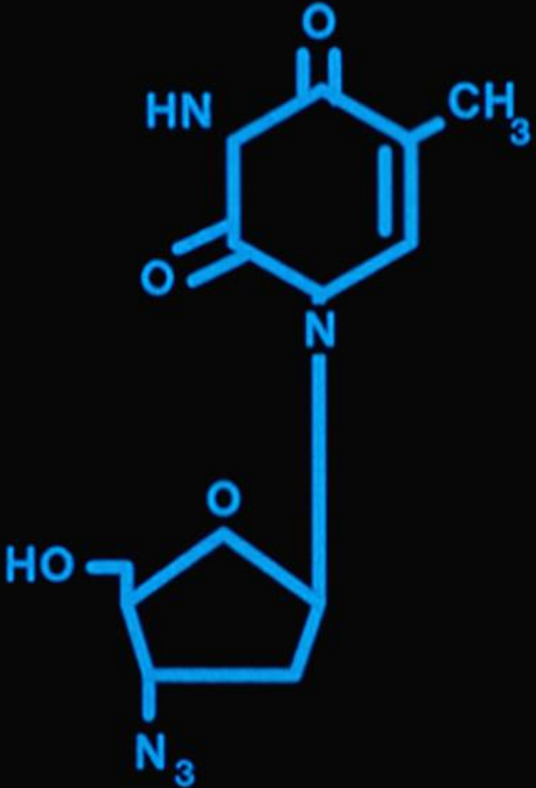
**EFFICACITEIT**  
Verminderde transmissie

## NADELEN

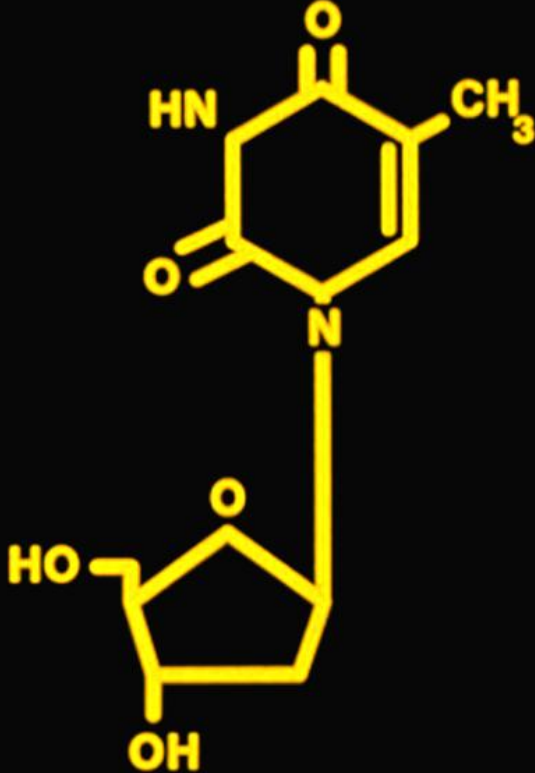
**Duurzaamheid**  
**Toxiciteit/Nevenwerking**  
**Interactie**  
**Kost**



# Nucleoside Analogen: NRTI's



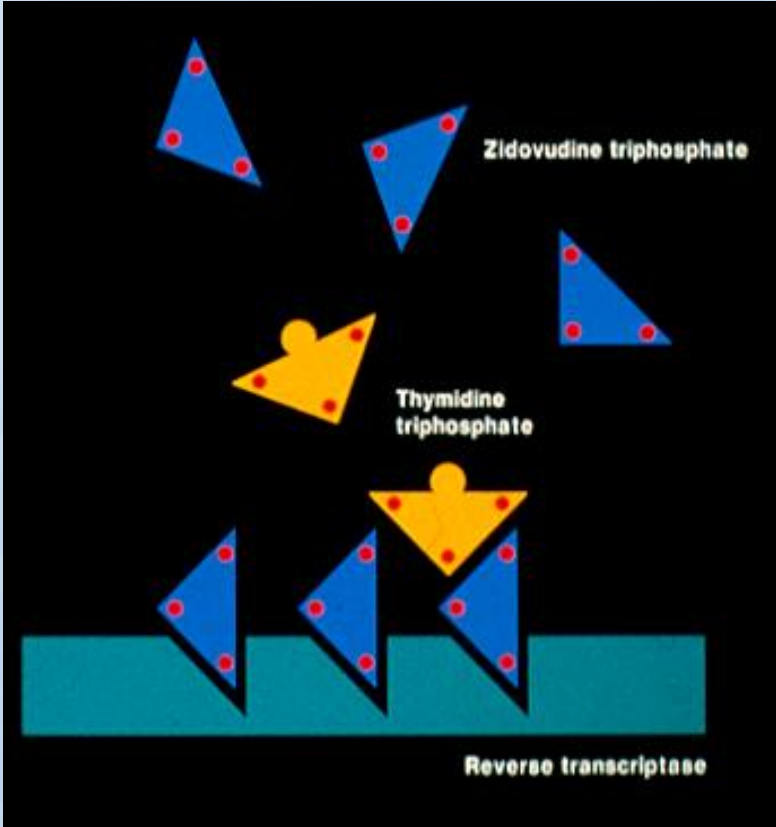
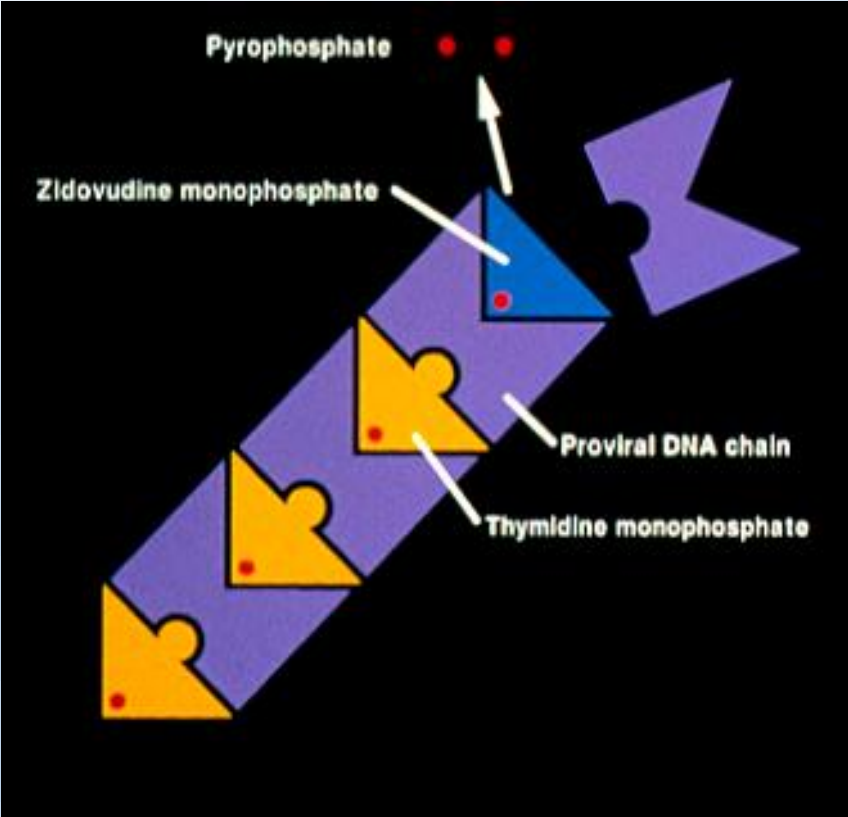
**ZIDOVUDINE (RETROVIR)**



**THYMIDINE**



# Nucleoside Analogen: NRTI's



# Nucleoside Analogues: NRTI's

- Blokkeert het enzym reverse transcriptase (“chain termination”)
- Oudste en meeste gekende produkten
- Eenvoudig toe te dienen:
  - Co-formulatie (BD of QD)
  - Weinig beperking qua voeding
- “Backbone” van de meeste therapieën
- Mitochondriale toxiciteit (inhibitie van  $\gamma$ -polymerase)



# Mogelijkheden:

Combivir® (lamivudine/zidovudine) BD

Emtriva® (emtricitabine) QD

Epivir® (lamivudine) QD of BD

Kivexa® (abacavir/lamivudine) QD

Retrovir® (zidovudine) BD

Trizivir® (abacavir/lamivudine/zidovudine) BD

Truvada® (tenofovir/emtricitabine) QD

Videx® (didanosine) QD

Viread® (tenofovir) QD

Zerit® (stavudine) BD

Ziagen® (abacavir) QD of BD





# In de praktijk

**Abacavir\*/Lamivudine (kivexa<sup>®</sup>) 1/d**

**Tenofovir/Emtricitabine (truvada<sup>®</sup>) 1/d**

Eventueel:

Tenofovir en lamivudine (Viread<sup>®</sup> & Epivir<sup>®</sup>)

Zidovudine/lamivudine (combivir<sup>®</sup>)

(Didanosine/lamivudine of emtricitabine)



# Niet-nucleoside analogen: NNRTI's

- Blokkeert actief de site van de reverse transcriptase
- Eenvoudig toe te dienen (BD of QD)
- Nevenwerkingen:
  - Rash & hepatitis (vooral nevirapine)
  - Slaapstoornissen & nachtmerries (vooral efavirenz)
- Druginteractie (inductor van Cytochrome P450)
- Zeer gevoelig voor resistentie, één mutatie is genoeg
- Lange Halfwaardetijd



# Mogelijkheden:

Efavirenz (Stocrin®) 1/d

→ Atripla® (tenofovir/emtricitabine/efavirenz)

Nevirapine XR (Viramune®) 1/d\*

Rilpivirine (Edurant®) 1/d

→ Eviplera® (tenofovir/emtricitabine/rilpivirine)

\*Toename levertoxiciteit en rash bij vrouwen met CD4 > 250/μl en mannen met CD4 > 400/μl

**Tweede generatie NNRTI: etravirine, minder vaatbaar voor resistentie. Enkel voor patiënten met therapiefalen**

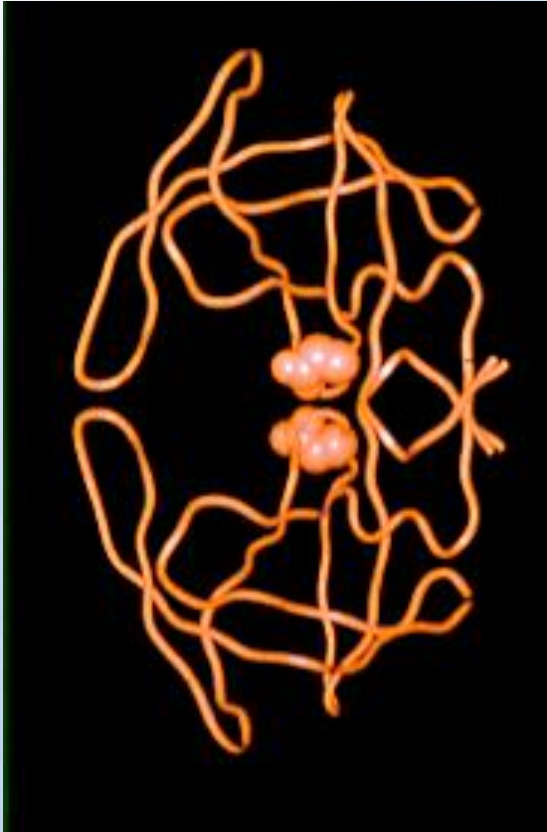


# Proteaseremmers: PI's

- Verhindert scheiding van virale eiwitten en aanmaak van nieuwe virussen.
- [beperking qua voeding]
- Medicamenteuze interacties!
- GI nevenwerkingen en metabole toxiciteit
- Hoge genetische barrière
- Wordt meestal met ritonavir gebruikt (farmacologische boosting)



# Werking van PI



Protease



PI

Enzym geblokkeerd



# Ritonavir boosting

Betere bloedspiegel met lagere dosis medicatie

- Minder inname (max.2)
- Minder pillen
- Betere tolerabiliteit
- Mogelijks gunstig effect igv resistentie



# Mogelijkheden:

Aptivus® (tipranavir) BD

Crixivan® (Indinavir) BD

Invirase® (Saquinavir) BD of QD

Kaletra® (Lopinavir/ritonavir) BD of QD

Reyataz® (atazanavir) QD

Telzir® (fosamprenavir) BD of QD

Viracept® (nelfinavir) BD (zonder boosting)

Prezista® (Darunavir) BD (QD?)



# In de praktijk:

## Voor naïeve patiënten:

Reyataz® (atazanavir) QD

Prezista® (darunavir) QD

[Kaletra® (Lopinavir/ritonavir) BD of QD]

[Invirase® (Saquinavir) BD of QD]

[Telzir® (fosamprenavir) BD of QD]

## Voor patiënten met resistentie:

Prezista® (darunavir) BD (QD)

[Aptivus® (tipranavir) BD]





# Andere behandelingsklassen

- CCR5 inhibitor = Celsentri<sup>®</sup> (maraviroc)
- Integrase inhibitor = Isentress<sup>®</sup> (raltegravir)
- [Fusie inhibitor = Fuzeon<sup>®</sup> (enfurvitide)]

Voorbehouden voor patiënten met multiresistentie en/of intolerantie.



# Wanneer opstarten?

- Bij symptomen:

Opportunistische infecties  
B aandoeningen

- Indien  $CD4 < 350/\mu l$

- Indien  $CD4 > 350/\mu l$

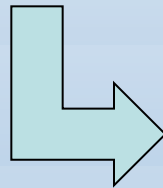
Hepatitis B of C  
HIV nefropathie  
Hoge virale lading ( $> 100000$  copies/ml)  
Snel dalende  $CD4$  ( $> 100/\mu l$ /jaar)  
Leeftijd  $> 50j$   
Hoog cardiovasculair risico  
Kanker

- Indien  $CD4 > 500/\mu l$ : Niet terugbetaald (in België)



# Wat?

NNRTI + 2NRTI  
Boosted PI + 2NRTI  
[Raltegravir + 2NRTI]



Doel van therapie:  
Daling van 2 log na 2-3 maanden  
Virale lading <50 copies/ml na 6 maanden

<http://www.europeanidsclinicalociety.org/Guidelines/index.htm>

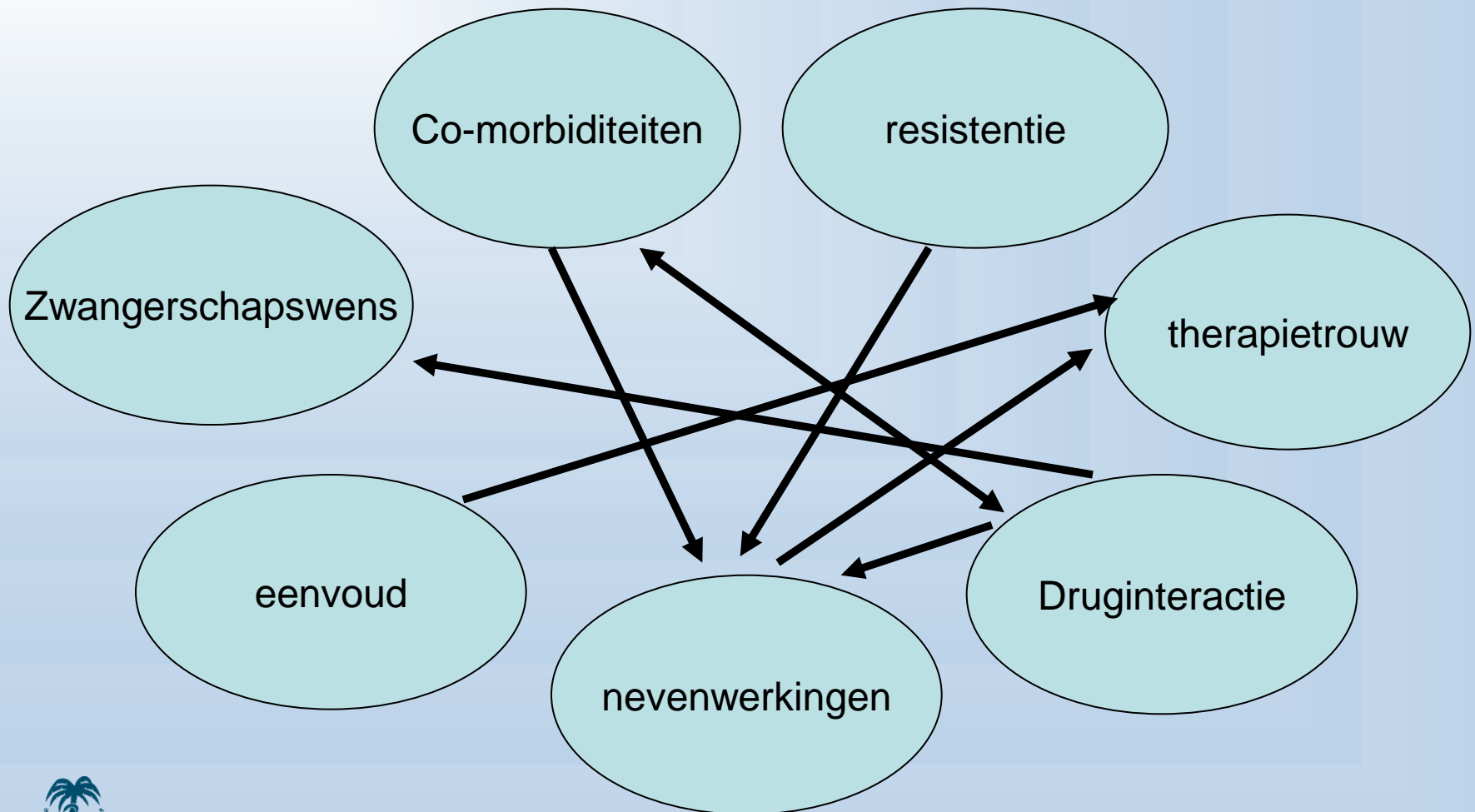


# Hoe weten we dat de HAART werkt?

- Symptomen verminderen of verdwijnen.
- Toename in lichaamsgewicht.
- Geen of minder opportunistische infecties.
- Toename in CD4
- Daling van de virale lading!



# Hoe kiest men de behandeling?



# Wat brengt de toekomst?

- Nieuwe middelen/ nieuwe drugsfamilie
- Single tablet formulation
- Nieuwe behandelingsstrategieën



# Nieuwe QD therapie in één tablet/d

## Tenminste Twee kandidaten:

- elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine= « QUAD pill »
- Nieuwe integrase inhibitor (GSK1349572) + Lamivudine + Abacavir

**(In 2011: Eviplera)**



# Nieuwe strategieën

- NRTI sparing regimen
- Simplificatie therapie voor patiënten met goede antwoord op behandeling.
  - PI monotherapie
  - stop norvir
- Vroeg starten (CD4 > 500/μl)
- « Test and treat »





# Generische antivirale middelen in B?

## Eind patent voor:

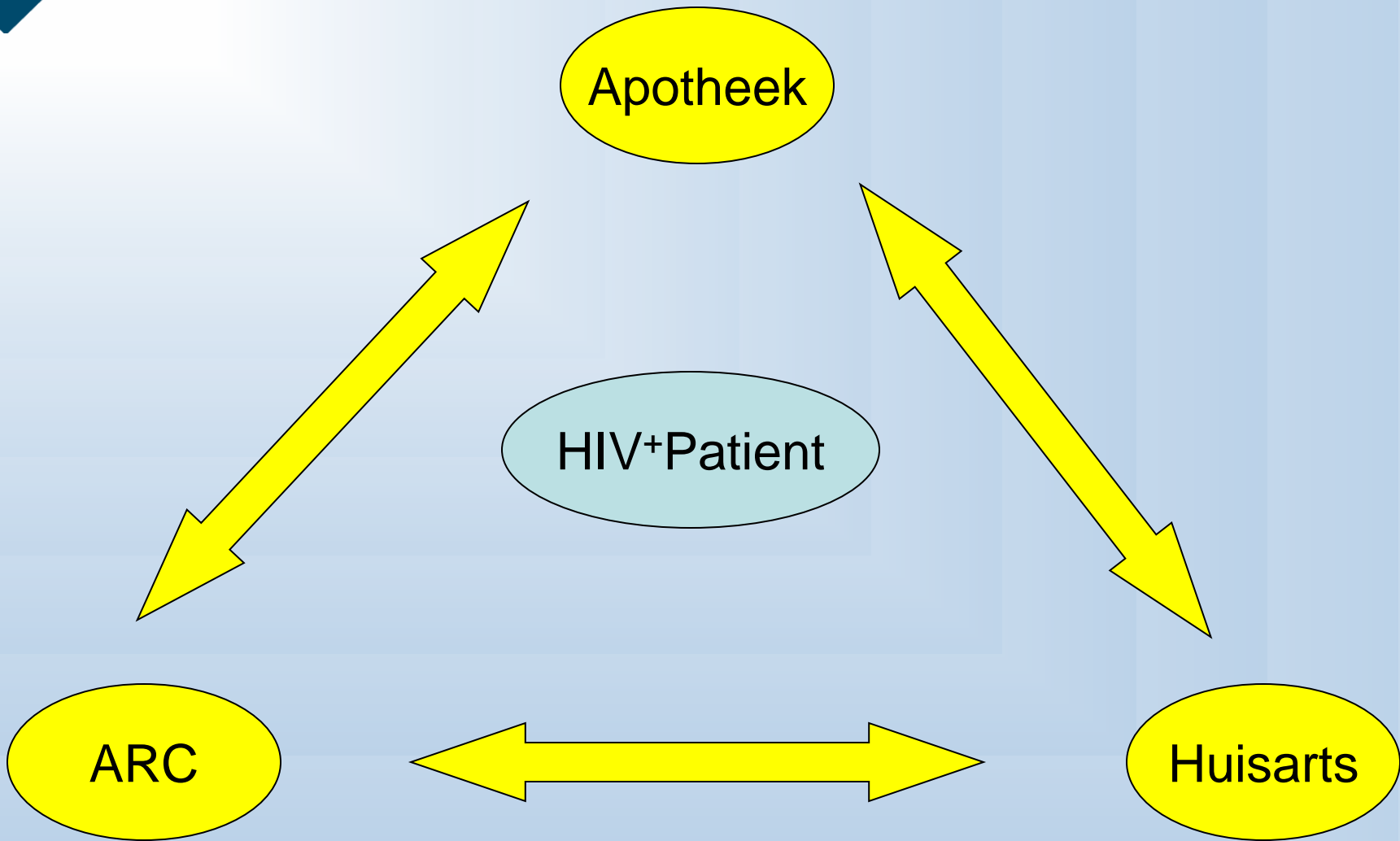
- Zidovudine 2005
- Lamivudine 2010
- Efavirenz 2014

 **Impact?**



# 4. Organisatie van de zorg voor HIV+ patienten





## Polikliniek ITG

- Artsen
- Sociale verpleegkundige
- Therapiecounsellor
- Trial nurses
- Psychologe
- Seksuoloog
- Dietiste (UZA)

= “Multidisciplinair team”

+ Labo, radiologie

Geen apotheek (behalve voor clinical trials en EAP's)



# Revalidatiecentrum ITG/UZA

## Hospitalisatie UZA D1

### Geaffilieerde centra

- ZNA Middelheim (dr. Brands C.)
- ZNA Stuivenberg (dr. Bomans P.)
- UZA, pediatrie (dr. Maes P.)

Helpcenter ITG [www.helpcenteritg.be](http://www.helpcenteritg.be)



# 5. Rol van de apotheker(es)



# Rol van apotheker(es)

- Medicatiebewaking
- Dosering
- Afwijkend daggebruik
- Dubbelmedicatie
- Pseudo-dubbelmedicatie
- Interactie (wisselwerking)
- Contra-indicatie
- Intoleranties
- Overleg tussen huisarts en apotheker



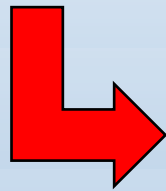
# Enkele mogelijkheden

- Advies en informatie
- Terugbetalingsformulieren
  - Controle vervaldatum
  - Controle geleverde verpakkingen
- Generische middelen favoriseren
- “Over the counter” producten
- Medicatie misbruik (co-medicatie)
- Versterken therapietrouw
- Interacties (?)
- Aandacht voor co-morbiditeiten en preventie
- Luisterende oor
- .....





Is evolutie naar farmaceutische zorgverlening  
niet mogelijk ikv chronische ziekte zoals HIV?



Cf. Plusapotheek in Nederland  
[www.plusapotheeken.nl](http://www.plusapotheeken.nl)



Er bestaat een wettelijke basis voor farmaceutische zorg:

*“de **verantwoorde aflevering** van voorgeschreven geneesmiddelen of van geneesmiddelen die zonder voorschrift kunnen afgeleverd worden, met het oog op, in overleg met andere zorgverstrekkers en de patiënt, het bereiken van **algemene gezondheidsdoelstellingen** zoals het voorkomen, het identificeren, en het oplossen van problemen verbonden aan het geneesmiddelengebruik. De farmaceutische zorg is erop gericht om op een continue wijze het **gebruik van geneesmiddelen te verbeteren** en de **levenskwaliteit** van de patiënt te bewaren of verbeteren. Het **interprofessioneel overleg** omvat onder meer het eventuele doorverwijzen naar een arts en het informeren van de behandelende arts”.*

(Wet dd. 01/05/06 tot wijziging KB Nr. 78 dd. 10/11/1967)



# 6. Ethische beschouwingen



# Ethische beschouwingen

- Beroepsgeheim
- Drempel om medicatie te komen halen (discretie)
- Rol van Internet
- Zelf-testing voor HIV (cf situatie in NL.)
- Generische middelen
- PrEP
- .....



# Vragen/commentaren

Aarzel zeker niet te bellen naar 03/2476465

