

Retroviirusvastaste ravimite kasutamine Eestis

Irja Lutsar
Tartu Ülikooli Mikrobioloogia Instituudi juhataja,
meditsiinilise mikrobioloogia ja viroloogia professor

Kai Zilmer
Lääne Tallina Keskaigla Nakkuskliiniku juhataja,
infektsioonhaiguste eriarst

Retroviirusvastased (ARV) ravimid on peamiselt kasutusel inimese immunodefitsiitsuse viiruse (HIV) poolt põhjustatud infektsiooni ravis. Praegu turulolevad ARV ravimid võib toimemehhanismist lähtuvalt jagada nelja rühma: (1) pöördtranskriptaasi inhibiitorid, mis omakorda jagunevad nukleosiid-nukleotiidi analoogideks (NRTI) ja mittenukleosiidseteks (NNRTI) ravimiteks; (2) proteaasi inhibiitorid (PI); integraasi inhibiitorid (INI) ja viiruse rakku sisenemise inhibiitorid. Kui kaks esimese toimemehhanismiga ravimirühma (NRTI/NNRTI ja PI) on mitmete erineva nimetuse, efektiivsuse ja taluvusega ravimitena kasutuses olnud enam kui 15 aastat, siis INI-d ja rakku sisenemist takistavad ravimid on turule jõudnud viimasel kümnendil, nende hulka kuuluvad vaid üksikud ravimid ja neid määratakse ennekõike haigetele, kellel on kujunenud resistentsus pöördtranskriptaasi või proteaasi inhibiitorite suhtes. Lisaks on olemas mitmeid nn kombinatsioon-preparaate, mis sisaldavad kahte kuni kolme samasse või ka erinevatesse klassidesse kuuluvat ravimit ning mis parandavad ravisoostumust.

Võrreldes ARV ravimite kasutust Eestis ja Põhjamaades (Taani, Rootsi, Norra ja Island) aastatel 2007 kuni 2010, torkab silma kaks asjaolu. Esiteks on defineeritud päevadoosides (DPD) väljendatuna Eestis

Consumption of Antiretroviral Drugs in Estonia

Irja Lutsar,
Head of Institute of Microbiology,
University of Tartu,
Professor of medical microbiology and virology

Kai Zilmer,
Head of Infectious Diseases Clinic, West Tallinn Central Hospital,
Infectious diseases specialist

Antiretroviral (ARV) drugs are mostly used to treat infections caused by the human immunodeficiency virus (HIV). Antiretroviral drugs marketed at the moment can be divided into 4 groups depending on their mechanism of action: 1) reverse transcriptase inhibitors that are divided into nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTI) and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI); 2) protease inhibitors (PI); 3) integrase inhibitors (INI) and 4) entry inhibitors. While the first two classes of drugs have been marketed already for more than 15 years under different names, with different efficacy and tolerability, the INIs and entry inhibitors have come to the market in the last 10 years, comprise of only a few substances and are prescribed foremost to patients with resistance against reverse transcriptase or protease inhibitors. In addition, several combination preparations exist that contain two or three substances belonging to the same or different drug classes and that improve compliance.

Two things stand out when comparing the consumption of ARV drugs in Estonia with the Nordic countries (Denmark, Iceland, Norway and Sweden) for the years 2007 to 2010. Firstly, the consumption of defined daily doses per 1000 persons per day (DDD/1000/day) is two times higher in

nende ravimite kasutus ligikaudu kaks korda kõrgem kui Rootsis, Taanis ja Norras ning enam kui neli korda kõrgem Islandil. Teiseks on Eestis viimase nelja aasta jooksul ARV kasutamine tõusnud üle kahe korra, samas kui enamuses Põhjamaades on see olnud peaaegu muutumatu. Kumbki ülaltoodud leidudest pole ootamatu, kuna Eesti on endiselt üks kõrgeima HIV infektsiooni esmashaigestumisega maa kogu Euroopa Liidus. Praeguseks on Eestis HIV epideemia jõudnud ajajärku, mil järjest rohkem inimesi vajab ARV rakendamist. Lisaks on just viimastel aastatel muutunud üldine strateegia ARV ravi alustamise osas. Kui pikka aega soovitati ARV alustamisega oodata, kuni CD4+ rakkude hulk on langenud 200 rakuni/ml, siis praeguseks on uuringud näidanud, et haigete prognoos on parem, kui ravi alustada siis, kui CD4+ rakkude hulk on 350 rakku/ml või isegi üle selle. Seega oleks potentsiaalselt oodatav ravi alustavate haigete hulga tõus, mida hetkel siiski näha ei ole, kuna patsiendid ilmuvad ravile hilja ja alati ei nõustu ravi alustama. ARV ravimite kasutamist Eestis võib mõjutada ka asjaolu, et vastupidiselt Põhjamaadele on meil tegemist nn uue epideemiaga, mida iseloomustab madal mono- ja kaksikravi saanud haigete hulk ja sellest lähtuvalt ka madal ülekantava ravimiresistentsuse tase.

Võrreldes erinevate ravimiklasside kasutamist Põhjamaades ja Eestis, nähtub, et üldjoontes on pilt üsna sarnane. See on ka ootuspärane, kuna enamuse HIV raviga tegelevatest arstidest lähtub ühtsetest rahvusvahelistest juhenditest (http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AA_Recommendations.pdf). Siiski esineb erinevusi üksikute ravimite kasutamises. Nii on Eestis peamiselt kasutusel vanema, Põhjamaades aga uuema põlvkonna ARV ravimid.

Eesti ja Põhjamaade võrdlemisel ravimite kaupa nähtub, et Põhjamaades kasutatakse peamise PI-na atasanaviiri, mida

Estonia than in Denmark, Norway and Sweden and 4 times higher than in Iceland. Secondly, the consumption of ARV drugs has increased 2-fold in Estonia over the past 4 years while in most of the Nordic countries it has remained relatively unchanged. Neither of these findings is unexpected though as Estonia continually has one of the highest rates of HIV incidence in the European Union. The epidemic of HIV has now reached a stage in Estonia where more and more people need ARV treatment. In addition the basic strategy for starting ARV treatment has changed over recent years. While for a long time it was recommended to delay ARV treatment until the number of CD4+ cells was under 200 cells/ml, more recent research has shown that the prognosis of patients is better when treatment is started at a CD4+ count of 350 cells/ml or even over that. So potentially an increase in patients receiving ARV treatment would be expected, but at the moment this has not been seen as patients come in late for and do not always consent to treatment. The consumption of ARV drugs in Estonia might also be influenced by the fact that, unlike in the Nordic countries, we have a so-called new epidemic which is characterized by a low count of patients who have received mono- or dual therapy and a low rate of transferred resistance.

When comparing the consumption of different drug classes in Estonia with the Nordic countries the picture is quite similar. This is as anticipated due to the fact that doctors involved in HIV treatment follow the same international guidelines (aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AA_Recommendations.pdf). However, there are still differences in the consumption of some single substances. In Estonia primarily older ARV drugs are used, whereas in the Nordic countries newer ones are in use.

Comparing Estonia with the Nordic countries by the use of different active substances we can see that in the Nordic

soovitavad esmavalikuna ka rahvusvahelised ravijuhendid. Samas on Eestis valdavalt kasutusel lopinaviir+ritonaviir, mis rahvusvahelistes juhendites on teise valiku ravim. Erinevus võib olla tingitud nii arstide erinevast kogemusest kui ka ravimi hinnast, mis uutel ravimitel on tavaliselt kõrgem.

Erinevused Põhjamaadega esinevad ka NRTI kasutamise osas. Enamuses Põhjamaades leiavad NRTI-d kasutust kombinatsioonpreparaatidena, millest 2009.-2010. aastal olid nii Taanis, Rootsis kui ka Norras sagedasemad tenofoviirdisoproksiil+emtritsitabiini kombinatsioon (Truvada) ja kas zidovudiini, lamivudiini ja abakaviiri kombinatsioonid (Taani) või lamivudiini ja abakaviiri kombinatsioon (Rootsi). Siinjuures peab märkima, et tenofoviirdisoproksiil+emtritsitabiin on enimsoovitatud esmavaliku ravim rahvusvahelistes ravijuhendites. Eestis olid aga kõige enam kasutatavateks vanemad preparaadid didanosiin (0,24 DPD/1000/ööpäevas) ja lamivudiin (0,24 DPD/1000/ööpäevas) või viimase kombinatsioonpreparaadid kas zidovudiini (Combivir) või abakaviiriga (Kivexa). Tenofoviirdisoproksiil+emtritsitabiin kombinatsiooni kasutati Eestis väga vähe (0,02 DPD/1000/ööpäevas). Põhjamaadest erinev ravimikasutus on eelkõige tingitud ravimite hindadest, mis Eestis suure ARV kasutuse ja riiklike vahendite olemasolu foonil (kõik ARV ravimid on rahastatud riigi, mitte haigekassa poolt, ja ostetakse riigihangetena) mängivad olulisemat osa kui rikastes Põhjamaades.

NNRTI kasutamise osas suuri erinevusi Eesti ja Põhjamaade vahel polnud; kõigis on peamiseks NNRTI-ks efavirens. Samas peab aga märkima, et selles ravimite grupis on vaid neli Euroopa Liidus registreeritud ravimit, võrreldes kaheksa ravimiga NRTI ja 10 ravimiga PI rühmas. Huvitav on jälgida nevirapiini kasutamist. Kui 2010. aastal kasutati nevirapiini Eestis oluliselt vähem (üle 20 korra) kui efavirensi

countries the most used PI is atazanavir which is also the first choice in accordance with the international guidelines. Whereas in Estonia the combination of lopinavir and ritonavir is used; this is the second choice in accordance with the international guidelines. The difference might be due to previous experiences of doctors and/or also because of the price of medicines; newer medicines are usually more expensive.

Differences with the Nordic countries also exist in the consumption of NRTIs. In most of the Nordic countries combinations of NRTIs are used, of which tenofovir disoproxil with emtricitabine (Truvada) and either the combination of zidovudine, lamivudine and abacavir (in Denmark) or the combination of lamivudin and abacavir (in Sweden) were the most used in 2009 and 2010. It should be mentioned that the first choice preparation in accordance with the international guidelines is the combination of tenofovir disoproxil and emtricitabine. In Estonia it was the older preparations of didanosine (0.24 DDD/1000/day) and lamivudine (0.24 DDD/1000/day) or combinations of lamivudine and zidovudine (Combivir) or abacavir (Kivexa) that were the most used. The consumption of the combination of tenofovir disoproxil and emtricitabine was very low in Estonia (0.02 DDD/1000/day). The different drug consumption in Estonia to the Nordic countries is derived from the differences in the prices of medicines; in Estonia there is a high consumption of ARV drugs for which the resources come from the state budget (ARV medicines are not compensated for by the Estonian Health Insurance Fund, but by the state through procurement), so that the prices influence the choice of medicines more than in the wealthy Nordic countries.

There are no major differences in the consumption of NNRTIs between Estonia and the Nordic countries, in all of them the most used substance is efavirenz. It is worth noting though that only four

(vastavalt 0,02 vs 0,49 DPD/1000/ööpäevs), siis Taanis, Rootsis ja Norras oli nevirapiini kasutus vaid poole väiksem kui efavirensil (vastavalt 0,1 vs 0,2 ; 0,04 vs 0,09 ja 0,03 vs 0,06 DPD/1000/ööpäevas). Nevirapiini madala kasutuse taga on ennekõike risk ravimiresistentsuse tekkeks, kuna tema geneetiline barjäär on väga madal.

Uute ARV ravimite, nagu INI ja viiruse raku sisenemise inhibiitorite kasutus oli kõikides Põhjamaades, sealhulgas ka Eestis, marginaalne. Nagu eelpool öeldud, on need ravimid alles turule jõudnud ja praegu näidustatud ennekõike haigetele, kellel on kujunenud ARV resistentsus mitme ravimiklassi suhtes. Käimasolevad uuringud peaksid näitama, kas neil ravimitel on HIV infektsiooni esmasel ravil eelis olemasolevate ees. Samuti toimuvad või on äsja lõppenud uuringud ARV ravimite kasutamisest HIV infektsiooni profülaktikaks kõrge haigestumise riskiga isikutel. Kuidas need muudavad ARV ravimite kasutamist tulevikus, sealhulgas ka Eestis, on praegu raske ette ennustada.

preparations are registered in the European Union in the NNRTI class, compared to 8 preparations in the NRTI class and 10 in the PI class. It is interesting to look at the consumption of nevirapine; while in Estonia the consumption of nevirapine was substantially lower than that of efavirenz (over 20-fold, 0.02 and 0.49 DDD/1000/day respectively) in 2010, in Denmark, Norway and Sweden the consumption of nevirapine was only two-times lower than that of efavirenz (0.1 vs 0.2; 0.03 vs 0.06 and 0.04 vs 0.09 DDD/1000/day). The reason behind the low consumption of nevirapine is foremost the high risk of developing resistance due to its very low genetic barrier.

The consumption of the newer ARV drugs like INIs and entry inhibitors was marginal in all Nordic countries and also in Estonia. As mentioned before these medicines have just come to the market and are indicated foremost for patients who have developed ARV resistance against several other drug classes. The ongoing clinical trials should show whether they have any advantage in primary HIV treatment over the ones used at the moment. There are also trials ongoing or just ended that measure the efficacy of HIV prophylaxis in high risk patients. If and how these trials will alter ARV consumption in the future is hard to predict at the moment.

ATC code	ATC group	DDD/1000 inhabitants/day					Relative change (%)
		2006	2007	2008	2009	2010	
J05	ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE	1,10	1,60	1,54	2,26	2,61	+15
J05A	DIRECT ACTING ANTIVIRALS	1,10	1,60	1,54	2,26	2,61	+15
J05AB	Nucleosides and nucleotides excl. reverse transcriptase inhibitors	0,08	0,11	0,20	0,26	0,24	-8
	Aciclovir (DDD 4 g)	0,03	0,03	0,04	0,04	0,04	
	Ribavirin (DDD 1 g)	0,02	0,03	0,12	0,16	0,13	-19
	Valaciclovir (DDD 3 g)	0,03	0,04	0,05	0,05	0,06	+20
J05AE	Protease inhibitors	0,13	0,16	0,30	0,36	0,53	+47
	Lopinavir+Ritonavir (DDD 0,8 g)	0,07	0,15	0,26	0,27	0,38	+41
J05AF	Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors	0,49	0,71	0,45	0,59	0,52	-12
J05AG	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors	0,20	0,21	0,28	0,41	0,51	+24
J05AR	Antivirals for treatment of HIV infections, combinations	0,12	0,40	0,29	0,49	0,75	+53

Retroviirusvastaste ravimite (J05AE, J05AF, J05AG, J05AR) kasutamine 2001–2010
Consumption of antiretroviral drugs (J05AE, J05AF, J05AG, J05AR) 2001–2010

