

Legemiddelbruk blant HIV/AIDS-pasienter 2004-2009

Forskrivning av legemidler som kan øke risikoen for uheldige kardiovaskulære effekter hos HIV-pasienter

Katrine Vollset



Masteroppgave i samfunnsfarmasi

Farmasøytisk institutt

Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2011

Legemiddelbruk blant HIV/AIDS-pasienter 2004-2009

*Forskrivning av legemidler som kan øke risikoen for uheldige
kardiovaskulære effekter hos HIV-pasienter*

Katrine Vollset



Masteroppgave i samfunnsfarmasi ved Farmasøytisk institutt

Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

VEILEDERE:

Professor Else-Lydia Toverud, Avdeling for farmasi, Universitetet i Oslo

Stipendiat Karine Wabø Ruud, Avdeling for farmasi, Universitetet i Oslo

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2011

Forord

Denne masteroppgaven ble utført ved Avdeling for farmasi, Universitetet i Oslo, i perioden august 2010 til mai 2011.

En stor takk rettes til mine veiledere professor Else-Lydia Toverud og stipendiat Karine Wabø Ruud, for uunnværlig veiledning gjennom hele oppgaveperioden. Takk for alle oppmuntrende ord og for den smittende entusiasmen for faget.

Jeg vil også takke overlege Olav Øktedalen for nyttige innspill i forbindelse med søknaden om datamateriale fra Reseptregisteret, førsteamanuensis Hedvig Nordeng for hjelp til å komme i gang med SPSS og postdoktor Helle Håkonsen for hjelp med bruk av SPSS underveis.

Til slutt vil jeg takke mine foreldre for all den støtte dere, også i denne perioden, har gitt meg. En spesiell takk til pappa for både faglig – og praktisk hjelp på slutten av oppgaveperioden.

Og kjære Bjørn! Takk for alle ”heiaropene”.

Sammendrag

Bakgrunn

Både HIV-infeksjon i seg selv og antiretrovirale legemidler (ARL) kan øke risikoen for kardiovaskulær sykdom. Grunnet uttalt levermetabolisme hos flere av de antiretrovirale legemidlene, spesielt proteasehemmerne, er også interaksjonsproblematikk sterkt til stede. Ingen tidligere studier i Norge har gått inn på denne problematikken ved å se på forskrivningen av legemidler som kan øke risikoen for uheldige kardiovaskulære effekter i kombinasjon med ARL.

Hensikt

1. Kartlegge omfanget av uheldige kombinasjoner mellom
 - a. proteasehemmere og enkelte kardiovaskulære legemidler
 - b. proteasehemmere og midler mot erektil dysfunksjon
2. Se på forskrivningspraksis av PDE5-hemmere (sildenafil, tadalafil, vardenafil), da dette er legemidler som bør doseres med forsiktighet i kombinasjon med proteasehemmere.

Materiale og metode

Reseptdata om alle personer med minst ett uttak av ARL i løpet av perioden 2004-2009 ble innhentet fra Reseptregisteret. Studiepopulasjonen besto av 2764 personer (1664 menn, 1100 kvinner). Dataene ble analysert ved hjelp av *PASW Statistics 18*. Studien ble godkjent av Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste.

Resultater

To tredjedeler av personene med uttak av ARL, hentet ut en eller flere proteasehemmere.

Blant kardiovaskulære legemidler studerte man spesielt uttak av antiarytmikaene *amiodaron* og *flekainid*, endotelinreseptorantagonisten *bosentan*, kalsiumantagonister og HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner). Antall personer med samtidig uttak av amiodaron/flekainid og proteasehemmer var lav (< 5). Bosentan ble ikke hentet ut i det hele tatt. Andelen personer

med samtidig uttak av kalsiumantagonist og proteasehemmer var størst i aldersgruppen 60-69 år, men det var generelt få personer med slikt uttak i alle aldersgrupper. Andelen personer med samtidig uttak av statin og ARL var omtrent den samme som i befolkningen generelt, men det var færre personer med uttak av statin og proteasehemmer enn statin og annet ARL. Det synes som om det tas hensyn til anbefalingene om å unngå enkelte kardiovaskulære legemidler (amiodaron, flekainid, bosentan) i kombinasjon med proteasehemmere. Resultatene tyder også på at det tas hensyn til anbefalingene om å redusere dosen kalsiumantagonist i kombinasjon med proteasehemmere.

PDE5-hemmere ble hentet ut av en stor andel menn på ARL sammenliknet med andelen menn på PDE5-hemmere i befolkningen generelt. De fleste av mennene på ARL og PDE5-hemmer brukte proteasehemmer. De fleste uttakene gjaldt doser større enn DDD, og det kan se ut som om dette skyldes bruk av ulike leger til forskrivning av proteasehemmer og PDE-5 hemmer.

Konklusjon

Studien viser at kun en liten andel HIV-pasienter på proteasehemmere forskrives kardiovaskulære legemidler som er uheldig å kombinere med proteasehemmere. PDE5-hemmere forskrives til en relativt stor andel menn på proteasehemmere, og ofte i høyere doser enn anbefalt.

Innhold

FORORD.....	3
SAMMENDRAG.....	4
INNHold.....	6
1. INNLEDNING	10
1.1 HIV/AIDS	10
1.2 SITUASJONEN GLOBALT	11
1.2.1 RESTRIKSJONER (UTENFOR NORGE).....	13
1.3 SITUASJONEN I NORGE.....	13
1.3.1 OVERVÅKNING AV HIV/AIDS I NORGE.....	14
1.4 ANTIRETROVIRAL TERAPI (ART)	15
1.4.1 ANTIRETROVIRALE LEGEMIDLER (ARL).....	16
Proteasehemmere	16
Nukleosid og nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI)	16
Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI)	16
Andre antivirale midler	16
1.4.2 REFUSJONSORDNINGER	17
1.5 KARDIOVASKULÆRE KOMPLIKASJONER VED HIV/AIDS	17
1.5.1 ANTIRETROVIRALE LEGEMIDLER OG RISIKO FOR KARDIOVASKULÆRE KOMPLIKASJONER	18
1.6 INTERAKSJONSPROBLEMATIKK	19
1.7 RESEPTREGISTERET	21
1.7.1 FORDELER VED RESEPTREGISTERET.....	22
1.7.2 ULEMPER VED RESEPTREGISTERET.....	24

1.8	STUDIENS HENSIKT	25
2.	MATERIALE OG METODE.....	26
2.1	MATERIALE	26
2.2	METODE	26
2.2.1	<i>Innhenting av data</i>	26
2.2.2	<i>Kilder til informasjon om aktuelle interaksjoner</i>	28
2.2.3	<i>Analyseverktøy</i>	28
2.2.4	<i>Personvern</i>	28
3.	RESULTATER	29
3.1	UTTAK AV ANTIRETROVIRALE LEGEMIDLER (ARL)	29
3.1.1	<i>Antiretrovirale legemidlers metabolisme via cytokrom P450-enzymmer</i>	31
3.2	UTTAK AV PROTEASEHEMMERE	32
3.3	LEGEMIDLER SOM KAN GI UHELDIGE KARDIOVASKULÆRE EFFEKTER I KOMBINASJON MED PROTEASEHEMMERE	33
3.3.1	<i>Kardiovaskulære legemidler (ATC-gr. C)</i>	34
	Hjerteglykosider.....	34
	Antiarytmika, klasse I og III.....	34
	Antihypertensiver	34
	Kalsiumantagonister [19, 26, 36, 38].....	34
3.3.2	<i>Midler mot erektil dysfunksjon (ATC-gr. G04B E)</i>	35
	Potente og selektive hemmere av cGMP-spesifikk fosfodiesterase type 5; PDE5-hemmere (sildenafil, vardenafil og tadalafil).....	35
3.4	SAMTIDIG UTTAK AV ARL OG KARDIOVASKULÆRE LEGEMIDLER	35
3.4.1	<i>ARL og legemidler i ATC-gruppe C01 (hjerteterapi)</i>	35
	Proteasehemmere og legemidler i ATC-gruppe C01 (hjerteterapi)	36
	Forskrivere av hjerteterapi til personer som bruker proteasehemmer	38
3.4.2	<i>ARL og HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner)</i>	38

Proteasehemmere og HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner)	39
3.4.3 <i>ARL og bosentan</i>	40
3.4.4 <i>ARL og kalsiumantagonister</i>	41
Proteasehemmere og kalsiumantagonister	42
Forskrivere av kalsiumantagonister til personer som bruker proteasehemmere.....	44
3.5 SAMTIDIG UTTAK AV ARL OG PDE5-HEMMERE	45
3.5.1 <i>Proteasehemmere og PDE5-hemmere</i>	46
Dosering av PDE5-hemmere ved samtidig bruk av proteasehemmer.....	49
Forskrivere av PDE5-hemmere til personer som bruker proteasehemmere.....	50
3.6 SAMTIDIG UTTAK AV PROTEASEHEMMER, PDE5-HEMMER OG HJERTETERAPI (MENN).....	51
3.7 SAMTIDIG UTTAK AV PROTEASEHEMMER, PDE5-HEMMER OG KALSIMUMANTAGONIST (MENN).....	51
4. DISKUSJON	52
4.1 METODE	52
4.1.1 <i>Fordeler ved metoden</i>	52
4.1.2 <i>Ulemper/begrensinger ved metoden</i>	52
Andre begrensinger	53
4.2 UTTAK AV ANTIRETROVIRALE LEGEMIDLER.....	53
4.2.1 <i>Antiretrovirale legemidlers metabolisme via cytokrom P450- enzym</i>	54
4.3 UTTAK AV PROTEASEHEMMERE	55
4.4 LEGEMIDLER SOM KAN GI KARDIOVASKULÆRE BIVIRKNINGER I KOMBINASJON MED PROTEASEHEMMERE	55
4.5 SAMTIDIG UTTAK AV ARL OG KARDIOVASKULÆRE LEGEMIDLER	56

4.5.1	<i>ARL og legemidler i ATC-gruppe C01 (hjerteterapi)</i>	56
	Proteasehemmere og legemidler i ATC-gruppe C01 (hjerteterapi)	56
	Forskrivere av hjerteterapi til personer som bruker proteasehemmer(e)	57
4.5.2	<i>ARL og HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner)</i>	57
	Proteasehemmere og HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner)	58
4.5.3	<i>ARL og kalsiumantagonister</i>	58
	Proteasehemmere og kalsiumantagonister	59
	Forskrivere av kalsiumantagonister til personer som bruker proteasehemmere.....	60
4.6	SAMTIDIG UTTAK AV ARL OG PDE5-HEMMERE	60
4.6.1	<i>Proteasehemmere og PDE5-hemmere</i>	60
	Dosering av PDE5-hemmere til menn som bruker proteasehemmer(e).....	60
	Forskrivere av PDE5-hemmere til menn som brukte proteasehemmer(e)	61
4.7	SAMTIDIG UTTAK AV PROTEASEHEMMER, PDE5-HEMMER OG LEGEMIDDEL I ATC-GRUPPE C01	61
4.8	SAMTIDIG UTTAK AV PROTEASEHEMMER, PDE5-HEMMER OG KALSIUMANTAGONIST	61
5.	KONKLUSJON	62
	KILDELISTE	63
	FORKORTELSER	67

1. Innledning

1.1 HIV/AIDS

Humant immunsviktvirus (HIV) er en type retrovirus, nærmere bestemt et humant T-celle lymfotropt virus [1]. Viruset skader immunsystemet, hovedsakelig ved at de CD4-positive T-cellene og makrofagene får redusert eller ødelagt sin funksjon. På den måten svekkes kroppens forsvarssystem [2]. Svekkelsen av immunforsvaret foregår over tid. Derfor kan man leve med HIV-viruset i kroppen i flere år uten at noen form for sykdomstegn vises. Det er imidlertid individuelle forskjeller. Enkelte opplever, i det kroppen danner antistoffer mot HIV, et såkalt *akutt retroviralt syndrom* som viser seg i form av plager som feber, utslett, leddsmerter og forstørrede lymfeknuter. Diagnostisering av HIV-smitte krever imidlertid at man tester for antistoffer mot HIV eller selve HIV-viruset.

Viruset kan deles inn i to hovedtyper: HIV-1 og HIV-2 [3], og det finnes undergrupper av disse igjen [1]. HIV-1 er den vanligste årsaken til AIDS globalt sett, og dette er den mest virulente av de to virustypene. HIV-2 dominerer i Vest-Afrika, der den ble oppdaget i 1985. Denne typen gir en mildere AIDS-liknende sykdom [1, 3].

Svekkelsen av immunsystemet fører til at HIV-smittede over tid vil få dårligere motstandsdyktighet selv mot, normalt sett, harmløse infeksjose agens. *Oppportunistiske infeksjoner* kaller man det gjerne når man snakker om infeksjoner assosiert med alvorlig immunsvikt, da dette er infeksjoner som drar nytte av et svekket immunsystem [2].

HIV-viruset er, som kjent, årsaken til AIDS (acquired immunodeficiency syndrome), en diagnose som først opptrer etter bestemte "... tegn, symptomer, infeksjoner og kreftformer assosiert med et redusert immunforsvar som følge av HIV-infeksjon" [2].

WHO har definert fire trinn i HIV/AIDS-sykdommen ut i fra symptomer og grad av sykdom [2, 4]. Trinnene strekker seg fra den primære HIV-infeksjonen (trinn 1; asymptomatisk eller eventuelt *akutt retroviralt syndrom*) til trinn 4 der man opplever opportunistiske infeksjoner

og kreftformer relatert til HIV. Alle som er i trinn 4 har AIDS [2]. United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) og European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS (EuroHIV) har laget en definisjon på AIDS som sier at det må være tilstedeværelse av minst en opportunistisk infeksjon eller HIV-relatert kreftform. CDC definerer også AIDS på bakgrunn av antall CD4 positive T-celler, nærmere bestemt mindre enn 200 celler pr mm³ blod.

1.2 SITUASJONEN GLOBALT

HIV/AIDS-situasjonen rundt om kring i verden er svært forskjellig. I Afrika er området sør for Sahara hardest rammet, men i flere av landene i dette området har epidemien de siste årene stabilisert seg eller viser tegn til å avta [5]. Dette viser seg også globalt sett, med en generell nedgang i antall nye infiserte, og færre dødsfall som en følge av AIDS. Man ser vel og merke en bekymringsfull økning i antall nye smittede i enkelte land. Av syv land som ikke viser den generelle trenden man ser i resten av verden, med lavere insidens og færre dødsfall grunnet AIDS, ligger fem land i Øst-Europa og Sentral-Asia. I disse landene økte antall nye infeksjoner med mer enn 25 % mellom 2001 og 2009. Det generelle verdensbildet viser også at antallet som lever med smitte er økende. Årsaken til dette er hovedsakelig bedre tilgang til medisiner, noe som fører til at flere lever lengre med sykdommen.

Globalt sett er kvinneandelen HIV-positive på om lag 50 % [5], men i området sør for Sahara er den på nesten 60 %. Sør for Sahara finner man også den største andelen barn under 15 år som ble HIV-smittet i 2007. Av de nysmittede dette året hadde nesten 90 % i denne aldersgruppen (< 15år) sitt hjem sør for Sahara. På grunn av varierende tilgang til antiretrovirale legemidler (ARL) under - og etter svangerskap og fødsel er faren for smitte fra mor til barn større, og en stor andel barn smittes derfor via moren sin. Seksuelt misbruk er en annen årsak til den høye andelen HIV-smittede barn i dette området av verden [6, 7]. Man vet, for eksempel, at omtrent 15 % av jentene i Lesotho, et av de hardest rammede landene i verden når det gjelder HIV/AIDS, har sin seksuelle debut før de fyller 15 år, og at enkelte av disse tilfellene skyldes seksuelt misbruk [8]. Det finnes epidemiologiske data og studier som sier noe om prevalensen av seksuelle overgrep mot (sørafrikanske) jenter under 15 år, men

tallene er trolig underestimerte da kvinner med traumatiske opplevelser i barndommen, for eksempel seksuelt misbruk, kan oppleve selektiv hukommelsessvikt [9]. Man kan derfor ikke anta at de tallene man får ved å spørre kvinner om eventuelt seksuelt misbruk i barndommen er korrekte. Generelt i verden, unntatt området sør for Sahara, forekommer HIV-smitte først og fremst blant sprøytemisbrukere, menn som har sex med menn og prostituerte [7]. Sør for Sahara smittes de fleste heteroseksuelt (ikke relatert til prostitusjon).

Når det gjelder aktuelle legemidler og tilgang til disse, spiller det en stor rolle hvor du bor i verden. Utviklingslandene har generelt dårligere tilgang til ARL enn de industrialiserte landene [7]. Antall personer som benytter ARL har imidlertid økt i utviklingslandene, men det er fortsatt slik at de fleste som trenger denne type behandling ikke har tilgang til den. I desember 2007 estimerte UNAIDS at kun 31 % av de personene som trenger ARL i utviklingslandene har tilgang til slike medisiner. Selv om dette er en økning på 45 % fra 2006, må man allikevel kunne si at legemiddeldekningen i dette området er svært lav når man vet at det først og fremst er praktiske - og økonomiske hindringer som står i veien for en bedre legemiddeldekning. Forskjellene er store også mellom de fattigste landene. I Namibia fikk for eksempel 88 % av de som hadde behov ARL i 2007, mens det i blant annet Nigeria, Vietnam og Angola var en estimert dekning på mellom 20- og 30 % i samme tidsperiode. Det har også vist seg å være store forskjeller mellom kvinner og menn i forhold til hvem som står på ARL, og generelt ser man en høyere andel kvinner enn menn som mottar slik behandling. Enkelte land, for eksempel Barbados og Kambodsja, rapporterer at mens alle HIV/AIDS-diagnostiserte kvinner får ARL, får kun omlag 50 % av alle HIV/AIDS-diagnostiserte menn slik behandling. På Filippinene kan man vise til en enda større forskjell mellom kvinner og menn, men der er prosentandelene som får behandling lavere både for kvinner (~80 %) og menn (~17 %). Man kjenner ikke hele årsaksbildet til disse forskjellene, men én av grunnene tror man er at mange av de HIV-positive kvinnene har to inngangsporter til ARL; ”ordinære” HIV-program og HIV-program som skal forhindre smitteoverføring fra mor til barn.

Det har vært økt tilgang på ART i utviklingslandene i perioden 2006-2007, og om dette sier UNAIDS: *”Den raske økningen i dekning av antiretroviral terapi (ART) er en av suksesshistoriene i nyere global historie. For mindre enn 10 år siden ... antok man at disse*

livsbevarende medisinene ville være utilgjengelige for de fattigste landene, kanskje i tiår frem i tid [7].

Som tidligere nevnt ser man en oppblomstring av HIV/AIDS-epidemien flere steder i verden. Både i enkelte asiatiske land og i Vest-Europa øker antall nye HIV-smittede raskt. UNAIDS konkluderer med at det er helt nødvendig med større suksess i det forebyggende arbeidet, dersom man skal klare å forhindre at denne utviklingen fortsetter.

1.2.1 RESTRIKSJONER (UTENFOR NORGE)

Til tross for økt kunnskap om HIV og AIDS, må HIV-positive fortsatt leve med at det finnes restriksjoner mot dem rundt om kring i verden. I underkant av 60 land og selvstendige stater har innreiserestriksjoner for HIV-positive. Blant disse er Russland, Armenia, Brunei, Irak, Qatar, Libya, Moldova, Oman, Saudi-Arabia og Sudan [10]. I 1988 innførte USA innreiseforbud for HIV-positive [11]. Dette forbudet ble opphevet ved årsskiftet 2009/2010. Sør-Korea opphevet sitt innreiseforbud samtidig med USA, mens Kina og Namibia opphevet sine innreiseforbud i henholdsvis april - og juli 2010.

1.3 SITUASJONEN I NORGE

Antall nydiagnostiserte personer med HIV har også økt her i landet [12]. I løpet av de siste ti årene har antall nydiagnostiserte økt fra 147 i 1999 til 282 i 2009. Hvordan folk smittes varierer mye. Blant menn som har sex med menn er situasjonen bekymringsfull i følge Folkehelseinstituttet, her har antall nydiagnostiserte økt med 240 % fra 1999 til 2009. ”Smittesituasjonen blant menn som har sex med menn preges fortsatt av at mange smittes ved tilfeldig eller anonym sex i Norge eller på feriereiser i utlandet”. Det man også vet er at blant de homoseksuelt smittede er de fleste etnisk norske. Dette er ikke tilfelle blant de heteroseksuelt smittede. I denne gruppen har de fleste nydiagnostiserte utenlandsk opprinnelse, og de fleste ble også smittet før de kom til Norge. Blant de som er smittet i Norge har de fleste norsk etnisitet. Smitte blant sprøytemisbrukere har holdt seg relativt stabilt i Norge de siste årene. Det har også perinatal smitte og smitte via blodprodukter. I

2009 ble det i Norge diagnostisert fire perinatalt smittede barn, men disse ble født i utlandet. ”Siste påviste tilfelle av perinatal smitte hos barn født i Norge var i 2000” [12]. Det kan samtidig nevnes at man antar at det finnes rundt 30-40 barn og ungdommer som lever med HIV i Norge i dag, men det er, som nevnt tidligere, ikke påvist mor-til-barn smitte i Norge på flere år, og de barna og ungdommene det gjelder er i all hovedsak smittet før ankomst til Norge [7]. Smitte via blodprodukter har man ikke sett i Norge siden 80-tallet [13]. I 2009 ble det diagnostisert én person med denne type smittevei, men også denne personen var av utenlandsk opprinnelse og smittet via blodoverføring utenfor Norge. De generelle tallene fra Folkehelseinstituttet viser at det hittil, frem til og med 2009, er diagnostisert 4368 HIV-positive personer i Norge, 1 437 kvinner og 2 931 menn. Folkehelseinstituttets rapport om HIV-situasjonen i Norge per 31. desember 2008, som trolig er noe representativ også i dag, antok at av det totale antallet HIV-diagnostiserte i Norge frem til 2008 lever omtrent 3000 diagnostiserte HIV-positive i Norge i dag. Blant de resterende er i overkant av 600 meldt døde av AIDS, og mer vet man ikke, men enkelte vil ha dødd av andre årsaker enn AIDS og noen vil ha reist ut av Norge [14].

I 2009 lanserte daværende helse- og omsorgsminister Bjarne Håkon Hansen, på vegne av Regjeringen, en ny, nasjonal HIV-strategi [7]. Bakgrunnen for dette var, i følge Helse- og omsorgsministeren, den bekymringsfulle økningen av antall HIV-diagnostiserte i Norge de siste årene. Hovedmålet med den nye strategien er ”... et samfunn som aksepterer og mestrer HIV ...” [7], og i et forpliktende samarbeid mellom seks ulike departementer, deriblant Helse- og omsorgsdepartementet, skal målet nås innen 2014 [7].

1.3.1 OVERVÅKNING AV HIV/AIDS I NORGE

I 1983 ble det i Norge innført meldingsplikt for AIDS, og i 1986 kom meldingsplikten for HIV-infeksjon [13]. Meldingsplikten er hjemlet i Smittevernloven – og helsepersonelloven og gjelder ”... enhver lege som oppdager eller får mistanke om smittsom sykdom ...” [15] i gruppe A – og B [15]. I gruppe A finner man ”... sykdommer som det er nødvendig å overvåke med detaljerte opplysninger om hvert tilfelle ...” [15], og på listen over disse sykdommene står AIDS. I gruppe B, som omfatter tre seksuelt overførbare sykdommer, inngår HIV-infeksjon. Legen ”skal uten hensyn til taushetsplikt skriftlig melde tilfellet” [15]

og meldingen ”... skal sendes til *Meldingssystem for smittsomme sykdommer* (MSIS) ved Folkehelseinstituttet og til kommunelegen i den kommunen der den smittede bor” [15].

”Dersom den smittede oppholder seg i en annen kommune enn der vedkommende bor, skal det også gis melding til kommunelegen i den kommunen der den smittede oppholder seg” [15]. Melding om sykdom i gruppe A inneholder personidentifiserbare opplysninger. Melding om sykdom i gruppe B inneholder aidentifiserte opplysninger.

Laboratorier har også meldingsplikt. ”Når et laboratorieresultat indikerer at en pasient har en smittsom sykdom ...” [15] i gruppe A eller B, ”... skal laboratoriet samme dag sende melding til Folkehelseinstituttet” [15].

Med nøye oppfølging fra Folkehelseinstituttet, også for å sikre melding av HIV/AIDS-tilfeller diagnostisert før 1983, regner man med at alle tilfeller av HIV/AIDS-diagnostiserte i Norge frem til i dag er meldt til MSIS[13].

”Hovedformålet med overvåkingen er å beskrive insidens av HIV-infeksjon, ..., fordelt på smittemåte, smittested og personkarakteristika, og bruke denne kunnskapen til evaluering og justering av forebyggingsiltak, planlegging av fremtidige behandlingsbehov og til anslag over insidensen i fremtiden” [13].

1.4 ANTIRETROVIRAL TERAPI (ART)

Som nevnt tidligere kan man leve med HIV-viruset i kroppen i flere år før symptomer oppstår [2]. Uten medisinsk behandling vil de fleste oppleve symptomer på HIV-relatert sykdom i løpet av 5-10 år etter smitte, mens en AIDS-diagnose kan komme så sent som 10-15 år etter smitte. Ved bruk av ART ligger viruset fortsatt latent i den infisertes CD4-celler, men replikasjonen og dermed sykdomsprogresjonen, forsinkes eller stoppes [16].

Det finnes foreløpig ingen kurerende behandling mot HIV/AIDS, men sykdomsprogresjonen kan dempes/stoppes, og jo tidligere ART initieres, desto større er sjansen for å hindre utvikling av AIDS [17]. ART i form av en kombinasjon av minimum tre ARL er standard behandling mot HIV/AIDS i dag. I Norge som i resten av verden, er denne type legemiddelregime benyttet siden 1996-97 [16]. Kombinasjonsbehandling har på mange

måter vært en milepæl innen HIV/AIDS-behandlingen, siden resistensutvikling er mindre her enn ved monoterapi. Det er imidlertid viktig å presisere at resistensutvikling fortsatt er et potensielt stort problem ved ART, men før kombinasjonsbehandlingsens inntog var det et generelt problem at effekten av den medikamentelle behandlingen kun var kortvarig grunnet resistensutvikling [18]. God etterlevelse er helt essensielt for å unngå terapivikt [16]. Så fort behandlingen stoppes vil latent virus begynne å replikere igjen.

Når det gjelder behandlingsstart har man i Norge vært noe mer tilbakeholdne med tidlig initiering av ART, sammenliknet med andre land, blant annet på grunn av faren for dårlig etterlevelse og resistensutvikling [16]. Det er mange årsaker til at ART kan være vanskelig å følge; behandlingen er livslang, bivirkningene er mange og hyppige og faren for toksiske reaksjoner er relativt stor.

1.4.1 ANTIRETROVIRALE LEGEMIDLER (ARL)

De antiretrovirale legemidlene mot HIV med markedsføringstillatelse (MT) i Norge, deles inn i følgende hovedgrupper etter ATC-kode [19]:

Proteasehemmere (ATC: J05A E)

Sakinavir, indinavir, ritonavir, lopinavir (+ritonavir), fosamprenavir, atazanavir, tipranavir og darunavir.

Nukleosid og nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI) (ATC: J05A F)

Zidovudin, didanosin, stavudin, lamivudin, abakavir, tenofovirdisoproksil, adefovir, emtricitabin, entekavir og telbivudin.

Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI) (ATC: J05A G)

Nevirapin, efavirenz og etravirin.

Andre antivirale midler (ATC: J05A X)

Enfuvirtide, raltegravir og maraviroc.

Det finnes også **kombinasjonspreparater med to-tre ulike antivirale midler**. Disse har en egen ATC-gruppe: J05A R. Følgende kombinasjoner finnes:

Lamivudin og zidovudin, abakavir og lamivudin, emtricitabin og tenofoviridisoproksil, abakavir -, lamivudin – og zidovudin og emtricitabin -, tenofoviridisoproksil – og efavirenz.

1.4.2 REFUSJONSORDNINGER

I henhold til Blåreseptforskriften § 4 har alle som oppholder seg i Norge og som har en allmennfarlig smittsom sykdom rett til stønad fra folketrygden i forbindelse med legemiddelkostnader [20]. Dette betyr at man som HIV-positiv i praksis har gratis tilgang til nødvendig antiretroviral behandling.

1.5 KARDIOVASKULÆRE KOMPLIKASJONER VED HIV/AIDS

Kardiovaskulær sykdom er, i den generelle befolkningen, den vanligste dødsårsaken i den vestlige verden i dag, og det er en hyppig forekommende dødsårsak blant HIV-positive pasienter [21]. Risikofaktorer som røyking, lite – eller ingen mosjon, dårlig kosthold, diabetes og hypertensjon finnes blant HIV-positive, så vel som i befolkningen generelt. Dyslipidemi og insulinresistens vil også kunne være tilstede blant disse pasientene uten at det er forårsaket av selve sykdommen eller legemidler. Det er derfor naturlig å tenke seg at enkelte HIV-pasienter med kardiovaskulær sykdom har fått dette på grunn av en eller flere av de ovennevnte risikofaktorer. På den annen side har flere studier vist at HIV-infeksjon i seg selv øker risikoen for kardiovaskulær sykdom. ”Ukontrollert replikasjon av HIV-virus har vist seg å være en signifikant risikofaktor for lipidforandringer, noe som, også i den generelle befolkningen, er assosiert med økt risiko for kardiovaskulær sykdom” [21]. Med lipidforandringer menes her for eksempel hyperkolesterolemi, økt blodkonsentrasjon av low-density lipoprotein (LDL) - og triglyserider og redusert blodkonsentrasjon av high-density lipoprotein (HDL). Hos HIV-pasienter har man sett at slike lipidforandringer er assosiert med reduksjon i CD4⁺-tallet og økning i viralt RNA-nivå. ”I tillegg til dette kan en økt

mengde virus i blodet relateres til endotelskade, noe som også kan øke risikoen for kardiovaskulær sykdom” [21]. Det er også mulig at forhøyede nivåer av enkelte proinflammatoriske markører, for eksempel C-reaktivt protein (CRP), tumor nekrosefaktor-alfa (TNF- α) og interferon-gamma (IF- γ), kan øke risikoen for kardiovaskulær sykdom.

Selv om det kan være behov for flere og bedre studier på dette området, vet man altså noe om at HIV i seg selv, i tillegg til de risikofaktorer HIV-pasientene deler med den generelle befolkningen, øker risikoen for kardiovaskulær sykdom. Hvor stor denne risikoen er sammenliknet med risikoen i den generelle befolkningen, er noe uviss [21].

1.5.1 ANTIRETROVIRALE LEGEMIDLER OG RISIKO FOR KARDIOVASKULÆRE KOMPLIKASJONER

Hvorvidt bruk av antiretrovirale legemidler øker risikoen for kardiovaskulær sykdom eller ikke, har man foreløpig ingen entydige svar på [21]. *Copenhagen HIV programme*, en separat forskningsenhet under Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet ved Universitetet i København, har siden 2000 stått bak en observasjonsstudie der man ser på forekomst av hjerteinfarkt blant HIV/AIDS-pasienter som står på antiretroviral behandling [22]. Målet er å få et mer entydig, eller i alle fall mer korrekt, svar på om ARL kan assosieres med kardiovaskulær sykdom [23]. Denne studien, *the Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study*, er en av de mest omfattende studiene som hittil er utført rundt temaet ”HIV/AIDS og kardiovaskulær risiko” [21]. Det har kommet ut flere artikler basert på resultater fra denne studien underveis, deriblant en artikkel vedrørende risiko for hjerteinfarkt hos HIV-pasienter ved bruk av nukleosid revers transkriptasehemmere [24, 25]. Blant legemidlene zidovudin, didanosin, stavudin, lamivudin og abacavir så man ingen økt risiko for hjerteinfarkt ved bruk av zidovudin, stavudin eller lamivudin. Didanosin og abacavir viste derimot en økt risiko for hjerteinfarkt [24]. Statens legemiddelverk (SLV) informerte om dette resultatet på sine nettsider i april 2008 [25]. Deres foreløpige konklusjon, basert på en grundig gjennomgang hos European Medicines Agency (EMA), var at behandling med abacavir og didanosin ”... bør fortsette som før” fordi man ikke fant ”... å kunne trekke endelige konklusjoner om risiko for hjerteinfarkt basert på denne studien alene”.

En bestemt faktor, nemlig endring i lipidprofil i form av hyperlipidemi etter innføring av ART, har lenge vært assosiert med økt fare for kardiovaskulær sykdom[21]. Hyperlipidemi ses hovedsakelig ved bruk av proteasehemmere, men også ved bruk av stavudin (NRTI) og efavirenz (NNRTI) [19, 26, 27]. Det ser nå ut som om denne risikofaktoren kan reduseres ved hjelp av livsstilsendringer som forbedret kosthold, mer fysisk aktivitet og ved å slutte å røyke [21]. Også lipidsenkende behandling kan være aktuelt. Bruk av statiner er førstevalg ved medisinsk behandling av hyperlipidemi i befolkningen generelt [28]. Til personer som bruker proteasehemmere kan ”... pravastatin, alternativt atorvastatin i redusert dose” [27] forskrives. Andre statiner bør ikke forskrives til disse pasientene på grunn av fare for interaksjoner som kan gi myolyse og rabdomyolyse. I USA nevner man fibrater som et alternativ, men dette er preparater som ikke har MT i Norge, og de kan være problematiske med tanke på interaksjoner. En gjennomgang av store mengder kliniske data, publisert i 2009 av MD Judith A. Aberg ved New York University School of Medicine, ”... indikerer at de virologiske og immunologiske fordelene ved bruk av ART er klart større enn ulempene ved denne type behandling med tanke på metabolske bivirkninger ...” [21]. Man tenker da på metabolske bivirkninger som kan øke risikoen for kardiovaskulær sykdom.

Enkelte ARL som zidovudin, stavudin og noen proteasehemmere, øker faren for å utvikle insulinresistens/diabetes mellitus [26]. Insulinresistens øker som kjent risikoen for kardiovaskulær sykdom, og det kan derfor tenkes at bruk av de aktuelle ARL kan øke risikoen for å utvikle kardiovaskulær sykdom.

1.6 INTERAKSJONSPROBLEMATIKK

Antiretrovirale legemidler har generelt sett et stort interaksjonspotensiale. Forskriver bør ta hensyn til dette ved valg av antiretroviralt legemiddelregime til den enkelte pasient, men like viktig er det å være klar over muligheten for ulike legemiddelinteraksjoner ved bruk av tilleggsmedisiner¹ [26]. Det store interaksjonspotensialet blant de antiretrovirale legemidlene

¹ Med tilleggsmedisiner menes her legemidler som brukes i tillegg til ARL, for eksempel blodtrykksmedisiner.

er i all hovedsak et resultat av uttalt levermetabolisme. Det er derfor også slik at de fleste interaksjoner der antiretrovirale legemidler er involvert, kommer av en eller annen form for påvirkning av levermetabolismen. I tillegg til at flere av de antiretrovirale legemidlene metaboliseres av leverenzymene, har enkelte også hemmende og/eller induserende effekt på et eller flere av disse enzymene.

Interaksjonsproblematikken finnes blant alle de antiretrovirale legemidlene, men problemet er størst blant proteasehemmerne og NNRTI, da de alle sammen metaboliseres i leveren av CYP450-enzymene [26]. Flere av disse legemidlene har også hemmende og/eller induserende effekt på et eller flere CYP-enzymene (*se tabell 3*) [16, 19, 26]. Dette fører til en relativt ”mangfoldig” interaksjonsproblematikk; Det er potensiale for interaksjon mellom ARL i samme legemiddelgruppe, mellom ARL i ulike legemiddelgrupper og mellom ARL og andre typer legemidler [26]. Dette siste problemet er relativt stort fordi en rekke legemidler metaboliseres via CYP-enzymene. Interaksjonsmulighetene er mange:

- **metabolisme via samme CYP-enzym** kan være problematisk dersom enzymet har veldig begrenset kapasitet.
- **kombinasjon av et substrat og en hemmer av samme CYP-enzym:** et legemiddels hemmende effekt på et CYP-enzym vil redusere omsetningen av de legemidler som er substrater for det samme enzymet, slik at disse får økt effekt.
- **kombinasjon av et substrat og en induser av samme CYP-enzym:** et legemiddels induserende effekt på et CYP-enzym vil øke omsetningen av de legemidler som er substrater for det samme enzymet, slik at disse får redusert effekt.

Når det gjelder interaksjonspotensialet mellom de ulike antiretrovirale legemidlene finnes det flere uheldige kombinasjoner [4, 16, 26]. Redusert antiretroviral effekt og økt risiko for bivirkninger - og toksiske reaksjoner er noe av det man er redd for. Når det gjelder økt risiko for kardiovaskulære komplikasjoner er det, blant de antiretrovirale legemidlene,

proteasehemmerne og i noe grad nukleosid revers transkriptasehemmerne man skal være spesielt oppmerksom på. Interaksjoner som øker konsentrasjonen av disse vil potensielt kunne øke faren for bivirkninger, og enkelte av disse, for eksempel hyperlipidemi, kan som tidligere nevnt øke risikoen for kardiovaskulær sykdom.

1.7 RESEPTREGISTERET

I de nordiske landene, inkludert Norge, har man ”... lenge hatt tradisjon for epidemiologisk forskning basert på helseregistre” [29]. Enkelte av registrene ble etablert allerede på 1960-tallet, og i enkelte norske registre har man data fra så langt tilbake som 1950-tallet [29, 30]. Det finnes nå reseptregistre i Sverige, Danmark, Finland og på Island, i tillegg til i Norge [29]. Formålene med Reseptregisteret i Norge beskrives i *Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret), (§1-3) [31]:*

- kartlegge forbruket i landet og belyse endringer over tid***
- fremme og gi grunnlag for forskning og utredning for å kunne belyse positive og negative effekter av legemiddelbruk***
- gi myndighetene et statistisk grunnlag for kvalitetssikring av legemiddelbruk og overordnet tilsyn, styring og planlegging***
- gi legemiddelkvirenter et grunnlag for internkontroll og kvalitetsforbedring***

Det norske Reseptregisteret ble opprettet 1.januar 2004, og ble dermed en del av de norske helseregistrene der fødselsnummer går igjen som et felles kjennetegn [30]. I Reseptregisteret er fødselsnummeret kryptert og erstattet med et pseudonym. I følge Reseptregisterets forskrift § 1-2 er kryptering i denne sammenheng: ”... omforming av opplysninger slik at de ikke kan leses eller rekonstrueres av uvedkommende”, og et pseudonym (i Reseptregisteret): ”... identitet er kryptert eller skjult på annet vis, men likevel individualisert slik at det lar seg gjøre å følge hver person uten at identiteten røpes”. Man kan altså ikke finne tilbake til den enkelte person, det er for eksempel umulig for en person å få opplysninger om seg selv, men

det enkelte personnummer er erstattet av ett bestemt pseudonym slik at man på den måten har mulighet til å følge den enkeltes legemiddelforbruk over tid. Med legemiddelforbruk menes ikke i denne sammenheng ´inntak av legemiddel´, men ´uttak av legemiddel fra apotek´ etter resept eller rekvisisjon.

Fødselsnummer, på den måten vi har i Norge, er noe som ikke finnes mange steder i verden, sett bort i fra de andre nordiske landene [29]. De nordiske landene er relativt unike når det gjelder akkurat dette, og bruk av fødselsnummer i ulike helseregistre gir mulighet for ikke bare å følge den enkelte pasient innad i det enkelte register, men også, ved å koble ulike registre sammen, se på flere sider av en pasients helsetilstand ut i fra de opplysninger som finnes i registrene. Ved første øyekast kan dette virke betenkelig med tanke på personvernet, men både *Helseregisterloven* og *Reseptregisteret* bidrar til å sikre personvernet. Det enkelte pseudonym, en kode, kan ikke ´løses´ slik at man kan finne tilbake til den enkeltes fødselsnummer. Dette nevnes spesielt i § 3-1: ” Det er ikke tillatt å gjenskape et fødselsnummer eller et helsepersonellnummer på grunnlag av et pseudonym”. Et helsepersonellnummer kan, vel og merke, gjenskapes etter forespørsel fra forskrivende lege dersom det er ønske om internkontroll av egen forskrivning. § 5-1 sier mer om dette: ” Statistiske opplysninger som offentliggjøres eller utleveres etter denne bestemmelsen, må ikke ha en slik form at enkeltpersoner eller apotek kan gjenkjennes. Dette er ikke til hinder for at den enkelte lege kan hente ut statistiske opplysninger som gjelder egen virksomhet”.

1.7.1 FORDELER VED RESEPTREGISTERET

Som tidligere nevnt har man en unik mulighet for kobling mellom ulike helseregistre, takket være bruk av fødselsnummer [29]. Ved å koble opplysninger fra Reseptregisteret opp mot andre helseregistre vil man kunne ta den farmakoepidemiologiske forskningen et steg videre. Tidligere var norsk legemiddelstatistikk i hovedsak basert på omsetningsstatistikk på grossistnivå [32], noe som la begrensninger for den farmakoepidemiologiske forskningen. Den eneste informasjonen man hadde dreide seg om salgstill. Informasjon på individnivå gir et bedre bilde på legemiddelbruken i befolkningen [29]. I dag, med Reseptregisteret, har man tilgang til mye mer informasjon om legemiddelforbruket i befolkningen; Pasient-

spesifikke data, informasjon om forskriver, legemiddelinformasjon og informasjon om apoteket der legemiddelet er hentet ut, i tillegg til enkelte andre opplysninger. Mer konkret kan man hente ut følgende informasjon:

- **Pasient-spesifikke data:** pseudonym (løpenummer), kjønn, fødselsår og -måned, dødsår og -måned og bostedskommune.
- **Opplysninger om forskriver:** pseudonym (løpenummer), kjønn, fødselsår, profesjon og spesialitet.
- **Legemiddelinformasjon:** preparat og pakningsstørrelse (varenummer både for rekvirert preparat og utlevert preparat ved generisk bytte), antall pakninger, utleveringsgruppe, ATC kode og definert døgndose (DDD), refusjonsordning, refundert beløp og refusjonskode iht. refusjonslisten, jf. forskrift 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. § 2, pris (både for rekvirert preparat og utlevert preparat ved generisk bytte), dosering og diagnosekode.
- **Opplysninger om apotek:** konsesjonsnummer og kommune.
- **Andre opplysninger:** dyreslag ved ekspedisjon til dyr og leveranser til sykehus - og sykehjem² [31, 34].

Med et reseptregister i hvert av de nordiske landene har man nå også mulighet for sammenliknende, farmakoepidemiologiske studier, i tillegg til at det også finnes en unik mulighet for bedre vurderinger av sikkerhetsmessige aspekter vedrørende legemidler, grunnet et mye større befolkningsgrunnlag, hele den nordiske befolkningen tatt i betraktning [29]. Legemiddelinformasjon fra alle de fem landene til sammen vil derfor også være mer valid enn informasjon fra det enkelte land. Dette kan videre være et viktig bidrag i internasjonal sammenheng, da liknende legemiddelinformasjon er mye mer vanskelig

² Leveranser til sykehus- og sykehjem registreres kun i Reseptregisteret hvis det først er registrert i et apoteks datasystem (FarmaPro) som preparater utlevert på resept³³. referanse, P., *mailkorespondanse med Reseptregisteret..*

tilgjengelig i resten av verden. Det bør nok samtidig sies at det per i dag ikke har vært utført særlig mange studier med flere enn ett nordisk land involvert. Når det gjelder forskning av internasjonal interesse nevnes det i en artikkel, *The Nordic Countries as a Cohort for Pharmacoepidemiological Research*, muligheten man nå har til å bidra til å "... minimalisere risikoen for at man enten overreagerer på enkelte signaler eller undervurderer i spørsmål om legemiddelsikkerhet". Det er også et faktum at studier gjort før et legemiddel kommer på markedet, ikke er av særlig langvarig karakter dersom man sammenlikner med den tiden man virkelig skal bruke legemiddelet. Kunnskap om effekt – og sikkerhet over tid, samt kostnadseffektivitet, er noe man kan hente ut av en kobling mellom ulike helseregistre, og her vil Reseptregisteret kunne være et viktig element. Man vil også, grunnet det store populasjonsgrunnlaget (både nasjonalt og nordisk) ha mulighet til å studere sjeldne utfall, for eksempel i form av sjeldne bivirkninger - og toksiske effekter. Dette gjelder selvsagt også nasjonale studier, da populasjonsgrunnlaget er såpass stort grunnet inkludering av hele befolkningen, som nevnt tidligere.

1.7.2 ULEMPER VED RESEPTREGISTERET

Selv om man ved hjelp av refusjonskodene på trygdereseptene i mange tilfeller vet noe om diagnosen som ligger bak en forskrivning, kjenner man ikke hele sykdomsbildet. Man vet for eksempel ikke noe om alvorlighetsgraden av den enkelte sykdom [29]. Informasjonen man kan hente ut av Reseptregisteret er derfor ikke fullstendig, i og med at man ikke kjenner "den hele og fulle sannhet" bak forskrivningen. Hvor viktig slik informasjon er, vil avhenge av det man ønsker å finne ut. Manglende informasjon vil være en gjennomgående begrensning, men ikke nødvendigvis et hinder.

Et annet problem er bruken av reseptpliktige legemidler på institusjoner (sykehus, sykehjem, o.a.). Selv om faste legemidler skrives ut til den enkelte beboer på sykehjemmene, vil det alltid være et forbruk av legemidler som ikke er skrevet ut til den enkelte, for eksempel i form av reseptpliktige smertestillende legemidler. Dette kan føre til en viss underestimering av den totale legemiddelbruken, men hvor stort dette problemet er, er uvisst. På sykehus er situasjonen en litt annen da postene bestiller – eller får tilsendt legemidler etter behov som følge av apotekstyrt legemiddellager (ASL). Hvilke legemidler man gir den enkelte pasient er

ikke registrert i sykehusapotekets database, og Milada Mahic i Reseptregisteret bekrefter at legemidler benyttet til inneliggende pasienter på sykehus foreløpig ikke registreres i Reseptregisteret. ”Alle individdata i Reseptregisteret er basert på resepter ekspederte på pasientens fødselsnummer fra apotek. Vi har derfor ikke tall på forbruk til individer som er innlagt på sykehus og sykehjem” [35]. Enkelte sykehjem får legemidlene til sine beboere levert fra apotek, der reseptene først ekspederes på ”vanlig måte” i FarmaPro. Når det gjelder sykehjem er nok altså situasjonen noe varierende når det gjelder hvorvidt legemiddelforbruket kommer med i Reseptregisteret eller ikke.

Et siste nevneverdig problem er det faktum at man ikke kjenner til hvorvidt pasienten tar legemiddelet som forskrevet, eller om det tas i det hele tatt [29]. Det finnes ikke grunnlag for å si at alle legemidlene som hentes ut fra apoteket faktisk brukes. At absolutt alle legemiddelbrukere tar sine legemidler nøyaktig som forskrevet er urimelig å tenke seg, enkelte henter heller ikke ut medisinene de får forskrevet fra legen sin. Derfor vil det alltid ligge en viss usikkerhet bak tallene man får fra Reseptregisteret.

1.8 Studiens hensikt

- 1) Kartlegge omfanget av uheldige kombinasjoner mellom
 - a. proteasehemmere og enkelte kardiovaskulære legemidler
 - b. proteasehemmere og midler mot erektil dysfunksjon

Med uheldige kombinasjoner menes her *kombinasjoner som kan øke risikoen for uheldige kardiovaskulære effekter*. Det dreier seg om kombinasjoner som ikke bør forskrives, samt kombinasjoner der legemiddelet som skal brukes sammen med proteasehemmer(e), initielt) bør forskrives i lavere dose enn hva som generelt er anbefalt.

- 2) Se på forskrivning av PDE-5-hemmere (brukes mot erektil dysfunksjon), da dette er legemidler som bør doseres med forsiktighet i kombinasjon med proteasehemmere.

2. Materiale og metode

2.1 Materiale

Datamaterialet består av 2764 personer som alle hentet ut ett eller flere antiretrovirale legemidler fra et norsk apotek i løpet av perioden 2004 til 2009. Av de 2764 personene var det 1100 kvinner og 1664 menn. I datamaterialet finnes pasientinformasjon vedrørende legemidler³ og forskrivere.

2.2 Metode

2.2.1 Innhenting av data

Tabell 1 viser de ulike variablene det ble søkt om.

³ Alle legemidler er tatt med.

Tabell 1: Oversikt over innhentede variabler fra Reseptregisteret.

Variabel	Beskrivelse/forklaring
Pasientens løpenummer	<i>Nummeret er generert fra pasientens fødselsnummer. Dersom fødselsnummer mangler, tildeles nytt løpenummer hver gang.</i>
Pasientens fødselsår	
Pasientens kjønn	
Forskrivers løpenummer	<i>Nummeret er generert fra forskrivers ID-nummer i helsepersonellregisteret (HPR). Dersom ID-nummer mangler, tildeles nytt løpenummer hver gang.</i>
Forskrivers spesialitet	
Forskriver uten ID	<i>Forskrivere som mangler ID-nummer.</i>
Ordinasjonens løpenummer	<i>Løpenummer for den enkelte ordinasjon (utlevering).</i>
Utleveringsdato	
Ordinasjonens antall DDD	<i>Ordinasjonens totale antall DDD.</i>
Kategori	<i>Sier hvilken reseptkategori resepten går inn under. De ulike reseptkategoriene er: normalresept, blåreseptforskriften, bidragsordningen, helseforetaksrefusjon, egenpraksisrekvisisjon, institusjonsrekvisisjon, forskrivning til skip eller mer, dyreresept, annet.</i>
Hjemmel	<i>Ordinasjonens hjemmel i henhold til blåreseptforskriften eller bidragsordningen.</i>
Varens navn, styrke og legemiddelform	
Varens pakningsstørrelse	<i>Antall tabletter, gram, ml, etc.</i>
Pakningens enhet	<i>Enhet for pakningsstørrelse, f eks tabletter, ml, etc (for tablettpakninger kan enhet være enpac, endos, etc for spesialpakninger).</i>
Pakningens styrke	<i>Pakningens styrke angitt som mengde per tablett, per ml etc.</i>
ATC-kode	
ATC-kodens DDD-verdi	<i>Definerte døgn dose (DDD) for aktuell ATC-kode (i henhold til siste versjon).</i>
ATC-kodens DDD-enhet	<i>Måleenheten for ATC-kodens DDD-verdi.</i>

Det ble også innhentet informasjon om uttak av legemidler fra Reseptregisterets nettside www.reseptregisteret.no. Dette for å kunne sammenlikne uttak av enkelte legemidler blant de som er brukere av antiretrovirale legemidler med uttak av de samme legemidlene i den generelle befolkningen.

Datamaterialet ble mottatt etter søknad til Reseptregisteret.

2.2.2 Kilder til informasjon om aktuelle interaksjoner

Informasjon om uheldige kombinasjoner av ARL og kardiovaskulære legemidler - og ARL og midler mot erektil dysfunksjon grunnet risiko for uheldige kardiovaskulære effekter, ble innhentet ved gjennomgang av interaksjonsdatabasene www.janusinfo.se/interaksjoner [36] (ikke lenger tilgjengelig utenfor Sverige), www.cyp450.no [37], www.interaktionsdatabasen.dk [38] og www.interaksjoner.no [39], samt *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents* [26], Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell [16, 27, 40] og Felleskatalogen [19]. Aktuell interaksjonsinformasjon for antiretrovirale legemidler med indikasjonen hiv ble gjennomgått.

2.2.3 Analyseverktøy

PASW Statistics 18 (tidligere SPSS) ble brukt for å analysere datamaterialet.

2.2.4 Personvern

Personene som inngår i datamaterialet er alle pseudonymiserte [34]. Dette gjelder både pasienter og forskrivere.

Oppgaven er godkjent av Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste (Personvernombudet).

3. Resultater

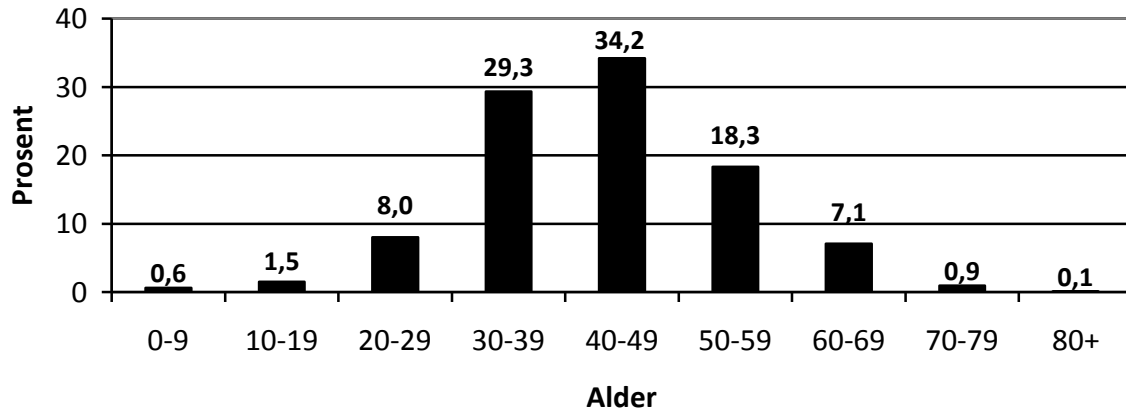
3.1 Uttak av antiretrovirale legemidler (ARL)

Tabell 2 viser hvor mange personer som hvert år i perioden 2004 til 2009 hentet ut ett eller flere antiretrovirale legemidler. Tabellen viser også hvordan antall uttak var fordelt mellom kvinner og menn. Den gjennomsnittlige prosentandelen menn var i løpet av perioden 63,3 %, mens den for kvinner var 36,7 %.

Tabell 2: Antall personer med uttak av antiretrovirale legemidler 2004-2009.

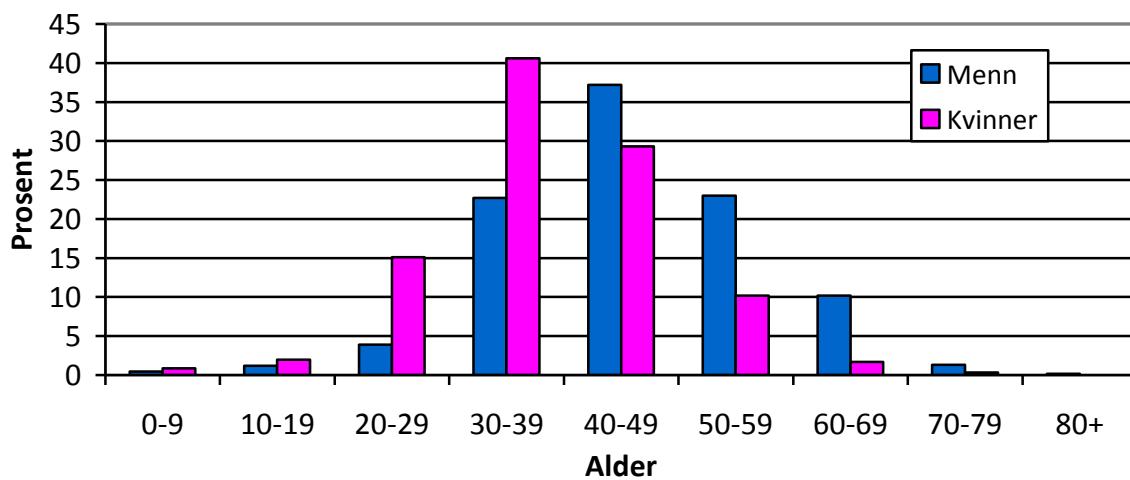
År	Antall personer per år	Menn	Kvinner
2004	1074	694 (64,6 %)	380 (35,4 %)
2005	1187	749 (63,1 %)	438 (36,9 %)
2006	1355	861 (63,5 %)	494 (36,5 %)
2007	1593	992 (62,3 %)	601 (37,7 %)
2008	1868	1177 (63,0 %)	691 (37,0 %)
2009	2180	1380 (63,3 %)	800 (36,7 %)

Den gjennomsnittlige aldersfordelingen i samme periode (2004-2009) vises i figur 1. Den viser prosentandelen personer (både kvinner og menn) med uttak av ett eller flere ARL i den enkelte aldersgruppe.



Figur 1: Uttak av antiretrovirale legemidler i ulike aldersgrupper.

En sammenlikning av den gjennomsnittlige aldersfordelingen blant menn og kvinner med uttak av ett eller flere ARL (2004-2009) vises i figur 2.



Figur 2: Uttak av antiretrovirale legemidler i ulike aldersgrupper; sammenlikning av kvinner og menn.

3.1.1 Antiretrovirale legemidlers metabolisme via cytokrom P450-enzymmer

Tabell 3 gir en oversikt over hvilke ARL som metaboliseres av cytokrom P450-enzymmer (CYP-enzymmer), samt en oversikt over hvilke enzymmer de ulike ARL eventuelt hemmer eller induserer.

Tabell 3: Oversikt over hvilke antiretrovirale legemidler som metaboliseres via cytokrom P450-enzymmer, samt hvilke av disse enzymene som er involvert. (X = substrat, H = hemmer, I = induserer)

<i>CYP-enzym</i>	<i>1A2</i>	<i>2B6</i>	<i>2C9</i>	<i>2C19</i>	<i>2D6</i>	<i>3A4</i>	<i>Kilde</i>
PROTEASEHEMMERE							
<i>Sakinavir</i>						X	[16, 37]
<i>Indinavir</i>						XH	[16, 37]
<i>Ritonavir</i>					XH	XHI	[16] [26, 37]
<i>Lopinavir</i>						X	[16, 37]
<i>Fosamprenavir</i>						XH	[16]
<i>Atazanavir</i>						XH	[16, 19]
<i>Tipranavir</i>	H		H	H	H	XI	[16, 26]
<i>Darunavir</i>						XH	[16, 19]
IKKE-NUKLEOSID REVERS TRANSKRIPTASE-HEMMERE							
<i>Nevirapin</i>		X(I)				XI	[16, 19]
<i>Efavirenz</i>		X	H	H		XHI	[16, 19, 26]
<i>Etravirin</i>			X(H)	X(H)		X(I)	[19]
ANDRE ANTIVIRALE MIDLER MOT HIV							
<i>Raltegravir</i>							[19]
<i>Maraviroc</i>						X	[19]

3.2 Uttak av proteasehemmere

Fra 2004 til 2009 er det registrert totalt 1830 personer som hentet ut en eller flere proteasehemmere fra apotek i Norge. Dette utgjør 66,2 % av alle personer med uttak av ett eller flere ARL i samme periode. Fordelingen⁴ av proteasehemmere per år vises i tabell 4. Tabellen viser antall personer totalt hvert år, samt menn og kvinner hver for seg.

Tabell 4: Oversikt over antall personer med uttak av proteasehemmere 2004-2009.

År	Antall personer med uttak av proteasehemmer (per år)	Menn	Kvinner
2004	640	419 (65,5 %)	221 (34,5 %)
2005	708	441 (62,3 %)	267 (37,7 %)
2006	819	516 (63,0 %)	303 (37,0 %)
2007	961	586 (61,0 %)	375 (39,0 %)
2008	1108	678 (61,2 %)	430 (38,8 %)
2009	1228	740 (60,3 %)	488 (39,7 %)

⁴ At summen av de enkelte årene blir større enn 1830, kommer av at antallet hvert år ikke representerer kun nye personer.

3.3 Legemidler⁵ som kan gi uheldige kardiovaskulære effekter i kombinasjon med proteasehemmere

Tabell 5 gir en oversikt over hvilke legemidler⁵ som potensielt kan gi uheldige kardiovaskulære effekter i kombinasjon med proteasehemmere.

Tabell 5: Oversikt over hvilke legemidler (i ATC-gruppe C og G04B E) som, i kombinasjon med proteasehemmere er uheldige med tanke på kardiovaskulære bivirkninger.

Legemiddelgruppe med ATC-beskrivelse	VIRKESTOFF
KARDIOVASKULÆRE LEGEMIDLER (ATC-gruppe C)	
HJERTEGLYKOSIDER (C01A)	<i>Digoksin</i>
ANTIARYTMIKA, KLASSE I OG III (C01B)	<i>Flekainid</i> <i>Amiodaron</i> <i>Dronedaron</i> <i>Disopyramid</i>
ANTIHYPERTENSIVA (Andre antihypertensiver, C02K)	<i>Bosentan</i>
KALSIUMANTAGONISTER (C08)	<i>Alle kalsiumantagonister er potensielt uheldige i kombinasjon med proteasehemmere.</i>
MIDLER MOT EREKTIL DYSFUNKSJON (ATC-gruppe G04B E)	
PDE-5 HEMMERE	<i>Sildenafil</i> <i>Tadalafil</i> <i>Vardenafil</i>

⁵ Denne oppgaven er konsentrert rundt mulige kardiovaskulære bivirkninger ved kombinasjon av kardiovaskulære legemidler og proteasehemmere, samt kombinasjon av PDE-5 hemmere og proteasehemmere.

3.3.1 Kardiovaskulære legemidler (ATC-gr. C)

Hjerteglykosider

Denne gruppen hjerteterapi består av digitalisglykosidene *digitoksin* og *digoksin*. Digitoksin metaboliseres i leveren [19]. Digoksin skilles hovedsakelig ut umetabolisert. Digitoksin er ikke nevnt som en uheldig kombinasjon sammen med proteasehemmere i de kilder som er gjennomgått. Ved kombinasjon av digoksin og proteasehemmeren *ritonavir* er det mulig at digoksidosen må reduseres [26, 36, 39].

Antiarytmika, klasse I og III

Antiarytmikaene *flekainid*, *amiodaron*, *disopyramid* og *dronedaron* øker, i kombinasjon med proteasehemmer(e), risikoen for livstruende hjertearytmier og andre hjertetoksiske effekter [19, 27, 36].

Antihypertensiver

Bosentan er en “dobbel endotelinreseptorantagonist med spesifikk affinitet for endotelin A og B reseptorer ...” [19], og brukes ved pulmonal arteriell hypertensjon [19]. Legemiddelet metaboliseres i leveren via CYP 2C9 og CYP 3A4. Bosentankonsentrasjonen kan øke signifikant i kombinasjon med proteasehemmeren *ritonavir* [19, 36]. En generell forsiktighet anbefales ved samtidig administrering av bosentan proteasehemmer(e) [26].

Plasmakonsentrasjonen av bosentan bør følges nøye.

Kalsiumantagonister [19, 26, 36, 38]

Kraftig hypotensjon og AV-blokkade er observert ved kombinasjon av *nelfinavir* og *nifedipin* hos hjertepasient [38]. Dette kan muligens skyldes ”... *nelfinavirs* hemming av *nifedipins* omsetning” [38]. Tett oppfølging anbefales for hjertepasienter som får både proteasehemmer og kalsiumantagonist, da man tror risikoen for kardiovaskulære bivirkninger kan gjelde alle kalsiumantagonistene i kombinasjon med proteasehemmer(e).

Når det gjelder diltiazem spesielt, har man sett at kombinasjon med proteasehemmer(e) kan gi hypotensjon og symptomatisk bradykardi [36]. Interaksjonsdatabasen Janusinfo anbefaler at alternativ til diltiazem vurderes til pasienter som står på proteasehemmer(e).

3.3.2 Midler mot erektil dysfunksjon (ATC-gr. G04B E)

Potente og selektive hemmere av cGMP-spesifikk fosfodiesterase type 5; PDE5-hemmere (sildenafil, vardenafil og tadalafil)

PDE5-hemmere skal brukes med forsiktighet og i reduserte doser ved kombinasjon med proteasehemmer(e), da kombinasjonen gir en markant økning i eksponeringen av PDE5-hemmeren [19, 27, 36].

3.4 Samtidig⁶ uttak av ARL og kardiovaskulære legemidler

3.4.1 ARL og legemidler i ATC-gruppe C01 (hjerteterapi).

Blant personer på ARL var det, hvis man ser på ulike aldersgrupper det enkelte år, null til 12 personer som også hentet ut ett eller flere legemidler i ATC-gruppe C01. Ingen personer med uttak av ARL i aldersgruppen 0-29 år hentet ut hjerteterapi. Det var heller ingen i aldersgruppen 80+. Flest personer med uttak av både ARL og hjerteterapi samme år, var i aldersgruppen 50-59 år.

En oversikt over gjennomsnittlig antall kvinner og menn med uttak av ARL og hjerteterapi vises i tabell 6. Tabellen viser ulike aldersgrupper, og gjennomsnittstallene viser gjennomsnittlig antall personer hvert år med uttak av nevnte kombinasjon fra 2004 til 2009.

⁶ Med samtidig uttak menes her uttak samme år.

Tabell 6: Oversikt over gjennomsnittlig antall menn og kvinner med uttak av legemiddel i ATC-gruppe C01 og ARL samme år.

Alder	ANTALL MENN	ANTALL KVINNER
0-29	-	-
30-39	1/219	0,3/230
40-49	1,8/362	1/166
50-59	6,2/223	2,8/60
60-69	4,8/103	0,5/10
70-79	0,5/13	0,3/2
80+	-	-

Proteasehemmere og legemidler i ATC-gruppe C01 (hjerteterapi)

Blant de personene som hentet ut ett eller flere proteasehemmere i perioden 2004 til 2009 var det, hvis man ser på ulike aldersgrupper det enkelte år, fra null til åtte personer med uttak av ett eller flere legemidler i ATC-gruppe C01. Av de som hentet ut den aktuelle kombinasjonen, var flest personer i aldersgruppen 50-59 år. Ingen personer var i aldersgruppen 0-29 år. Det var heller ingen personer i aldersgruppen 80+. Fordelingen av kvinner og menn med uttak av legemiddel i ATC-gruppe C01 i tillegg til en eller flere proteasehemmere, vises i tabell 7. Tabell 7 viser, som tabell 6, gjennomsnittlig antall menn og kvinner hvert år med uttak av både legemiddel i ATC-gruppe C01 og proteasehemmer.

Tabell 7 viser også gjennomsnittlig antall menn og kvinner som hentet ut legemiddel i ATC-gruppe C01 i tillegg til ett eller flere ARL med unntak av proteasehemmere.

Tabell 7: Oversikt over gjennomsnittlig antall menn og kvinner i den enkelte aldersgruppe med uttak av legemiddel i ATC-gruppe C01 og proteasehemmer samme år, samt gjennomsnittlig antall menn og kvinner i den enkelte aldersgruppe med uttak av legemiddel i ATC-gruppe C01 og annet antiretroviralt legemiddel enn proteasehemmer samme år.

Alder	MENN		KVINNER	
	<i>Uttak av legemiddel i ATC-gruppe C og proteasehemmer</i>	<i>Uttak av legemiddel i ATC-gruppe C og annet ARL enn proteasehemmer</i>	<i>Uttak av legemiddel i ATC-gruppe C og proteasehemmer</i>	<i>Uttak av legemiddel i ATC-gruppe C og annet ARL enn proteasehemmer</i>
0-29	-	-	-	-
30-39	0,5/135	0,5/85	0,17/146	0,17/85
40-49	1/211	0,83/151	0,67/100	0,5/66
50-59	2,8/131	3,3/93	1,3/31	1,5/29
60-69	1,5/53	3,3/50	0,5/5	-
70-79	0,17/8	0,33/5	0,17/0,5	0,17/2
80+	-	-	-	-

Blant de som hentet ut både proteasehemmere og legemiddel i ATC-gruppe C01 samme år i perioden 2004-2009, ble følgende hjerteterapi hentet ut: glyseroltrinitrat, isosorbidmononitrat, adrenalin, digitoksin, amiodaron⁷ og flekainid⁸.

En person hentet ut amiodaron og proteasehemmer i 2004. Frem til og med 2009 er det ikke registrert flere personer med uttak av amiodaron i tillegg til en eller flere proteasehemmere. Fra 2004 til 2009 var det ingen personer med uttak av flekainid og proteasehemmer samme år. I 2007 ble flekainid og proteasehemmer hentet ut av to personer; én i aldersgruppen 30-39 år og én i aldersgruppen 40-49 år. I 2008 ble det registrert én person med uttak av flekainid blant de som også hentet ut en eller flere proteasehemmere. Personen var i aldersgruppen 50-

⁷ Amiodaron er spesielt uheldig i kombinasjon med proteasehemmere.

⁸ Flekainid er spesielt uheldig i kombinasjon med proteasehemmere.

59 år. I 2009 var det også én person med uttak av flekainid i proteasehemmer-gruppen. Personen var også i aldersgruppen 50-59 år.

Forskrivere av hjerteterapi til personer som bruker proteasehemmer

Tabell 8 gir en oversikt over hvilke spesialister (det vil si ”type spesialitet”) som forskrev hjerteterapi til personer med uttak av både proteasehemmer og hjerteterapi samme år.

Tabell 8: Oversikt over forskrivers spesialitet ved forskrivning av hjerteterapi til brukere av proteasehemmer.

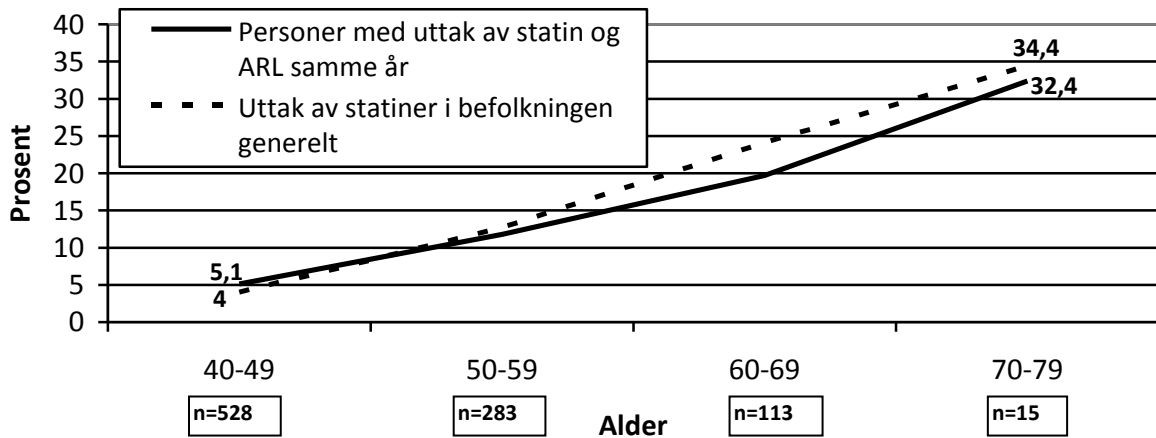
Spesialitet ↓	Antall ⁹ personer på proteasehemmere som fikk forskrevet hjerteterapi av den enkelte spesialitet. (Antall per år.)					
	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Infeksjonsmedisin	4	3	1	4	3	4
Indremedisin	-	-	-	1	2	1
Allmenntmedisin	5	2	-	-	3	-
Kardiologi	1	1	2	3	3	-
Annet	1	-	-	-	-	1
Ukjent	4	1	3	3	1	5

3.4.2 ARL og HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner)

Den gjennomsnittlige prosentandelen personer med uttak av statin og ARL i løpet av perioden 2004-2009 vises i figur 3 for alderen 40-79 år. I aldersgruppen 0-19 år var det ingen personer med uttak av både statin og ARL. I aldersgruppen 20-39 var det gjennomsnittlig < 10 personer med uttak av både statin og ARL samme år. Blant personer i aldersgruppen 80+

⁹ At det totale antallet per år i denne tabellen ikke stemmer med det totale antallet per år som både har hentet ut proteasehemmere og hjerteterapi, kommer av at enkelte pasienter har fått sin hjerteterapi forskrevet av mer enn én spesialist.

var det ingen uttak av både statin og ARL i 2004-2006 eller i 2009. I 2007 hentet to av totalt tre personer ut både statin og ARL, mens det i 2008 var én av totalt 3 personer med uttak av både statin og ARL.



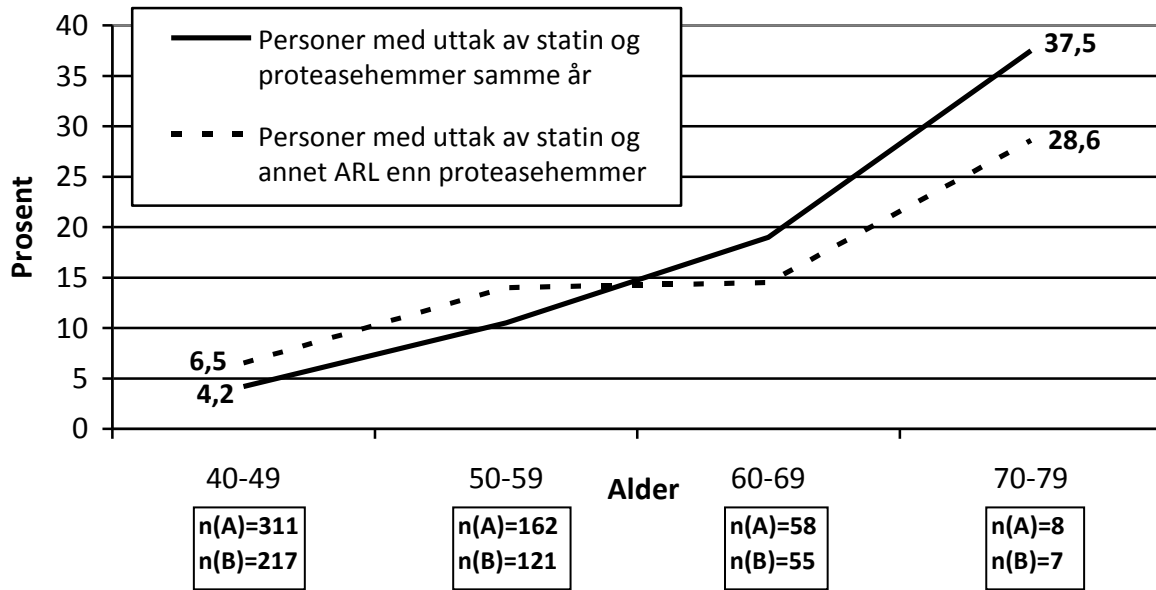
Figur 3: Gjennomsnittlig andel personer med uttak av både HMG-CoA-reduktasehemmer (statin) og antiretroviralt legemiddel (ARL) samme år. (n= antall personer med uttak av ARL.)

Av det totale antallet personer (alle aldersgrupper) med uttak av statin og ARL samme år 2004-2009, utgjorde menn en gjennomsnittlig andel på 84,4 % (81-87,7). Kvinnene utgjorde en gjennomsnittlig andel på 15,6 % (12,3-19).

Proteasehemmere og HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner)

Personer med uttak av proteasehemmer og statin utgjorde gjennomsnittlig 52,8 % (47,5-57,9) av alle personer med uttak av ARL og statin.

En sammenlikning av den gjennomsnittlige prosentandelen personer med uttak av statin og proteasehemmer og den gjennomsnittlige prosentandelen personer med uttak av statin og annet ARL enn proteasehemmer, vises i figur 4.



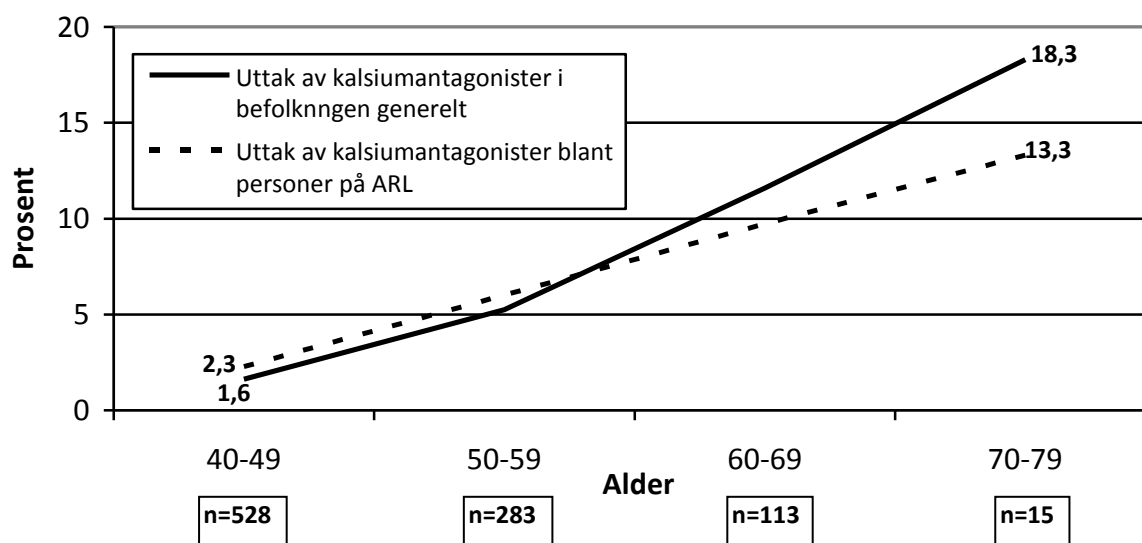
Figur 4: Gjennomsnittlig andel personer med uttak av både HMG-CoA-reduktasehemmer (statin) og proteasehemmer samme sammenliknet med gjennomsnittlig andel personer med uttak av både HMG-CoA-reduktasehemmer (statin) og annet antiretroviralt legemiddel (ARL) enn proteasehemmer samme år. (n(A)=antall personer med uttak av proteasehemmer, n(B)=antall personer med uttak av annet ARL enn proteasehemmer.)

3.4.3 ARL og bosentan

Det var ingen uttak av bosentan og ARL samme år i perioden 2004-2009. Den gjennomsnittlige prosentandelen i den generelle befolkningen var 0,0015 % i samme periode [41].

3.4.4 ARL og kalsiumantagonister

Den gjennomsnittlige prosentandelen personer (40-79 år) med uttak av kalsiumantagonist og ARL i løpet av perioden 2004-2009, vises i figur 5. Figuren viser også den gjennomsnittlige prosentandelen personer (40-79 år) i befolkningen generelt med uttak av kalsiumantagonist.



Figur 5: Uttak av kalsiumantagonister i den generelle befolkningen sammenliknet med uttak av kalsiumantagonister hos personer med samtidig uttak av antiretroviralt legemiddel. Gjennomsnittandeler. (n= antall personer med uttak av ARL.)

Nittitre prosent (87,2-100) av alle personene (40-79 år) på ARL med uttak av kalsiumantagonist var menn.

Fordelingen av kvinner og menn, når det gjelder uttak av kalsiumantagonist og ARL samme år, vises i tabell 10.

Tabell 10: Oversikt over gjennomsnittlig antall menn og kvinner med uttak av kalsiumantagonist og ARL samme år.

Alder	ANTALL MENN	ANTALL KVINNER
0-29	1/54	-
30-39	2,3/219	1,5/230
40-49	10,2/362	1,5/166
50-59	14,2/223	2,3/60
60-69	10,7/103	0,2/10
70-79	1,8/13	-
80+	0,2/2	-

Proteasehemmere og kalsiumantagonister

Gjennomsnittlig antall personer med uttak av kalsiumantagonist og ARL samme år vises i tabell 11. Tabellen er delt inn i ulike aldersgrupper, og viser også det gjennomsnittlige antallet personer med uttak av kalsiumantagonist og annet ARL enn proteasehemmer samme år.

Tabell 11: Oversikt over gjennomsnittlig antall personer med uttak av kalsiumantagonist og proteasehemmer samme år, samt gjennomsnittlig antall personer med uttak av kalsiumantagonist og annet antiretroviralt legemiddel enn proteasehemmer samme år.

Alder	Gjennomsnittlig antall personer hvert år (2004-2009) med uttak av:	
	KALSIUMANTAGONIST OG PROTEASEHEMMER	KALSIUMANTAGONIST OG ANNET ARL (ENN PROTEASEHEMMER)
0-29	-	1/63
30-39	1,7/279	2,2/170
40-49	4,3/311	7,3/217
50-59	7,2/162	9,3/121
60-69	3,5/58	7,3/55
70-79	0,5/8	1,3/7
80+	-	0,2/0,3

Følgende kalsiumantagonister ble hentet ut i løpet av perioden 2004-2009 blant de som også hentet ut en eller flere proteasehemmere: *amlodipin*, *nifedipin*, *lerkanidipin* og *verapamil*.

Det anbefales at kalsiumantagonistdosen reduseres i kombinasjon med proteasehemmere, da proteasehemmere potensielt kan øke kalsiumantagonistkonsentrasjonen. Det er av den grunn forsøkt undersøkt hvorvidt dette gjøres. Dataene fra Reseptregisteret gir informasjon om ordinasjonens antall DDD og ATC-kodens DDD, i tillegg til legemiddelets konsentrasjon og dato for uttak av legemiddelet. Man vet derfor hvor mange tabletter den enkelte person henter ut, og hvor ofte uttak forekommer. Med utgangspunkt i at forskrevet dose var én tablett daglig, viser tabell 12 fordelingen av ulike doser kalsiumantagonist til personer med uttak av proteasehemmer.

Tabell 12: Oversikt over den gjennomsnittlige fordelingen av hvilke doser kalsiumantagonist som ble hentet ut hvert år av personer på proteasehemmer(e). (n = antall personer med uttak av kalsiumantagonist og proteasehemmer.)

	Antall personer med uttak av kalsiumantagonist og proteasehemmer									
	AMLODIPIN DDD = 5mg		NIFEDIPIN DDD = 30mg				LERKANIDIPIN DDD = 10mg	VERAPAMIL DDD = 240mg		
Dose → År ↓	5mg	10mg	10mg	20mg	30mg	60mg	10mg	40mg	80mg	120mg
2004 n=9	3	3	1	-	2	-	-	-	-	-
2005 n=8	3	3	-	0,5	1,5	-	-	-	-	-
2006 n=9	2	4	-	1	-	-	2	-	-	-
2007 n=17	4	2,5	1	0,5	5	1	2	0,5	0,5	-
2008 n=28	10	6,5	-	-	5	2	2,5	2	-	-
2009 n=32	12	6	-	1	6,5	1,5	3	1	-	1

Forskrivere av kalsiumantagonister til personer som bruker proteasehemmere

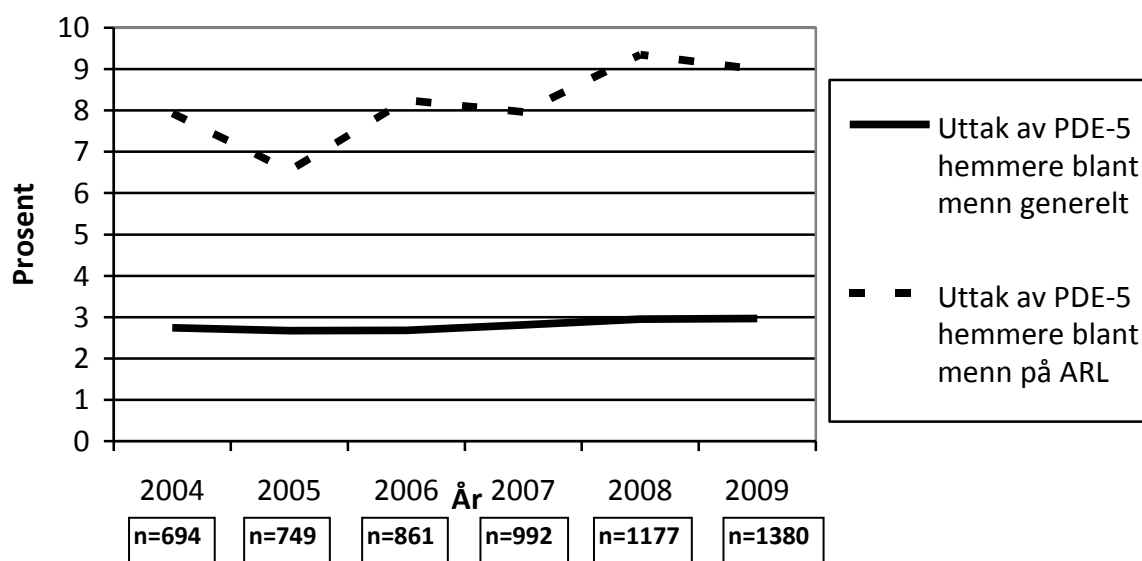
Tabell 13 viser hvilke spesialister (dvs. type spesialitet) som forskrev kalsiumantagonister til personer som hentet ut en eller flere proteasehemmere samme år som uttak av kalsiumantagonist. (I de tilfeller der enkeltpersoner fikk forskrevet kalsiumantagonist av mer enn én type spesialist, vises dette i tabellen som ”halve personer”, for eksempel ”4,5”.)

Tabell 13: Oversikt over spesialister som forskrev kalsiumantagonist(er) til personer på proteasehemmer(e). De ulike spesialitetene vises i venstre kolonne.

Spesialitet ↓	Antall personer på proteasehemmere som fikk forskrevet kalsiumantagonist av den enkelte spesialitet. (Antall per år.)					
	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Infeksjonsmedisin	4,5	4	4	4,5	11	11
Indremedisin	2	1	1	4	4	3
Allmenntmedisin	1,5	3	1	2,5	8,5	10
Kardiologi	-	-	-	-	1	-
Annet	-	-	-	-	1	1,5
Ukjent	1	1	3	6	2,5	6,5

3.5 Samtidig uttak av ARL og PDE5-hemmere¹⁰

En sammenlikning av andelen uttak av PDE5-hemmere blant menn med uttak av ARL¹¹ og uttak av PDE5-hemmere blant menn i den generelle befolkningen i perioden 2004 til 2009 vises i figur 6.



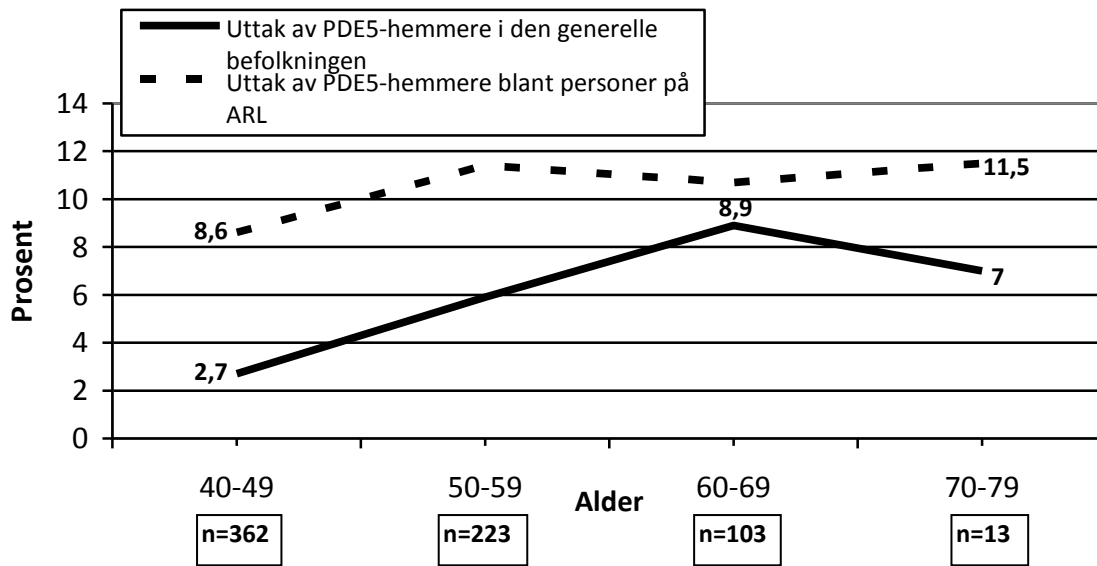
Figur 6: Uttak av PDE5-hemmere blant menn i den generelle befolkningen og uttak av PDE5-hemmere blant menn på antiretrovirale legemidler (ARL). (n = antall menn med uttak av ARL.)

Figur 7 viser andelen uttak av PDE5-hemmere blant menn (40-89 år) med uttak av ARL, samt uttak av PDE5-hemmere blant menn (40-89 år) i den generelle befolkningen.

Prosentandelene i figuren viser gjennomsnittet av prosentandelene i den enkelte aldersgruppe (40-49 år, 50-59 år, 60-69 år, 70-79 år og 80-89 år) gjennom hele perioden (2004-2009).

¹⁰ Sildenafilfil, tadalafil og vardenafil.

¹¹ I gruppen menn med uttak av både ARL og PDE5-hemmer er det satt som en forutsetning at de to legemiddelgruppene er hentet ut samme år.

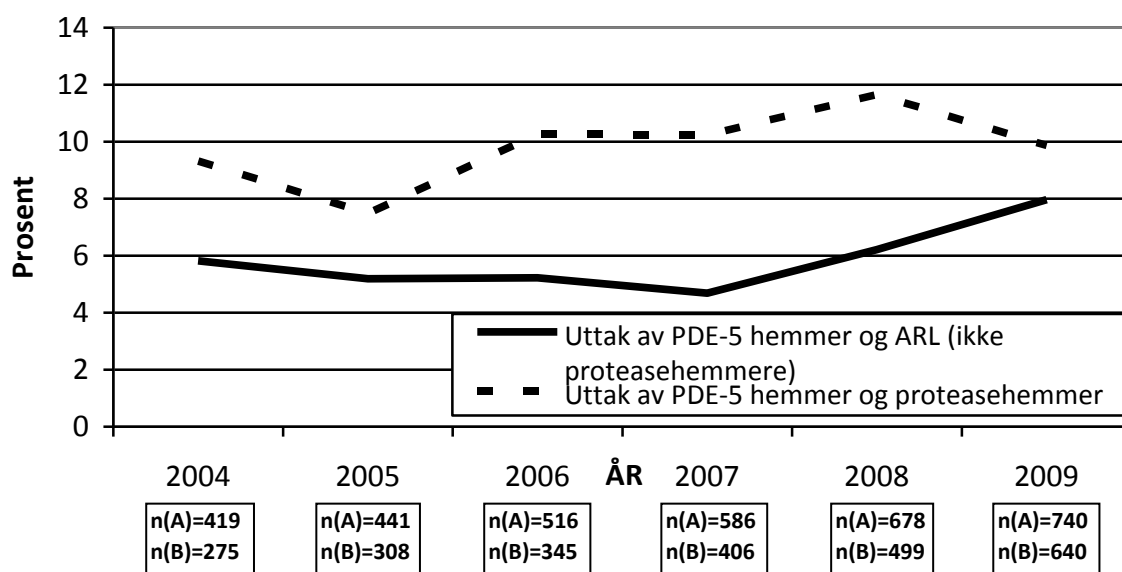


Figur 7: Uttak av PDE5-hemmere blant menn i den generelle befolkningen og uttak av PDE5-hemmere blant menn på antiretrovirale legemidler (ARL). Aldersfordelt. (n = antall menn med uttak av ARL.)

Blant gutter (menn) < 20 år med uttak av ARL, var det ingen samtidige uttak av PDE5-hemmer. Bortsett fra ett uttak i 2006, var det heller ingen uttak av ARL og PDE5-hemmer samme år i aldersgruppen 20-29 år. Blant menn i aldersgruppen 30-39 år var det i gjennomsnitt 12 personer hvert år (2004-2009) med uttak av både ARL og PDE5-hemmer.

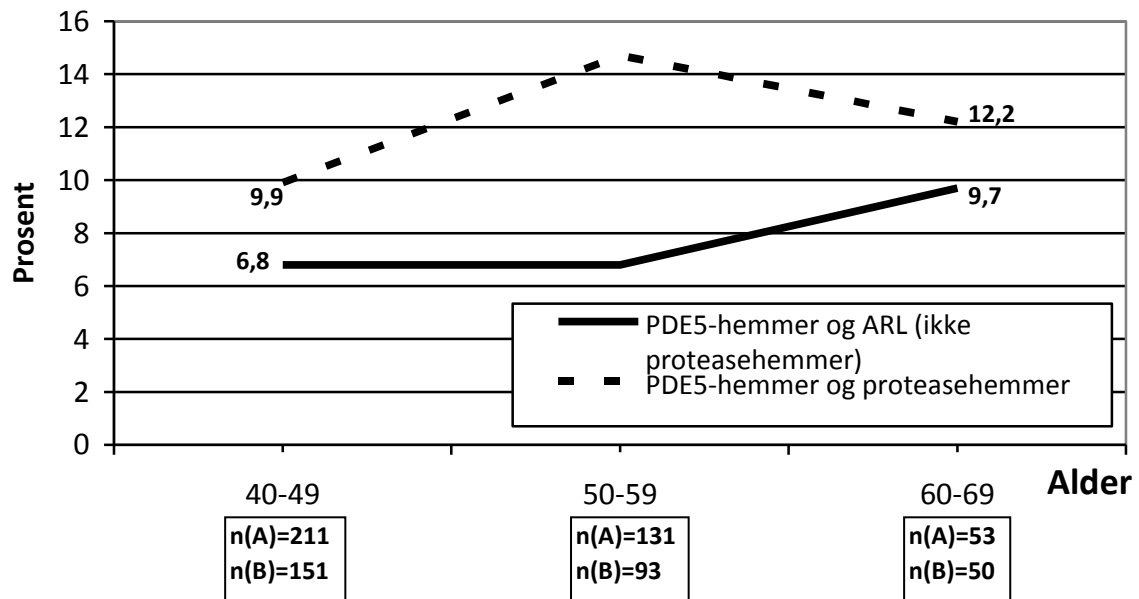
3.5.1 Proteasehemmere og PDE5-hemmere

En sammenlikning av andelen uttak av PDE5-hemmere blant menn med uttak av ett eller flere andre ARL enn proteasehemmere og menn med uttak av en eller flere proteasehemmere, vises i figur 8. Figuren viser andelen uttak av den ene - eller andre kombinasjonen det enkelte år i perioden 2004-2009.



Figur 8: Uttak av PDE5-hemmere blant menn med uttak av antiretrovirale legemidler (ARL) (ikke proteasehemmere) og menn med uttak av proteasehemmer. (n(A) = antall menn med uttak av proteasehemmer, n(B) = antall menn med uttak av annet ARL enn proteasehemmer.)

Den gjennomsnittlige prosentandelen menn (40-69 år) med uttak av PDE5-hemmer og proteasehemmer samme år, vises i figur 9. Figuren viser også den gjennomsnittlige prosentandelen menn (40-69 år) med uttak av PDE5-hemmer og annet ARL enn proteasehemmer samme år.

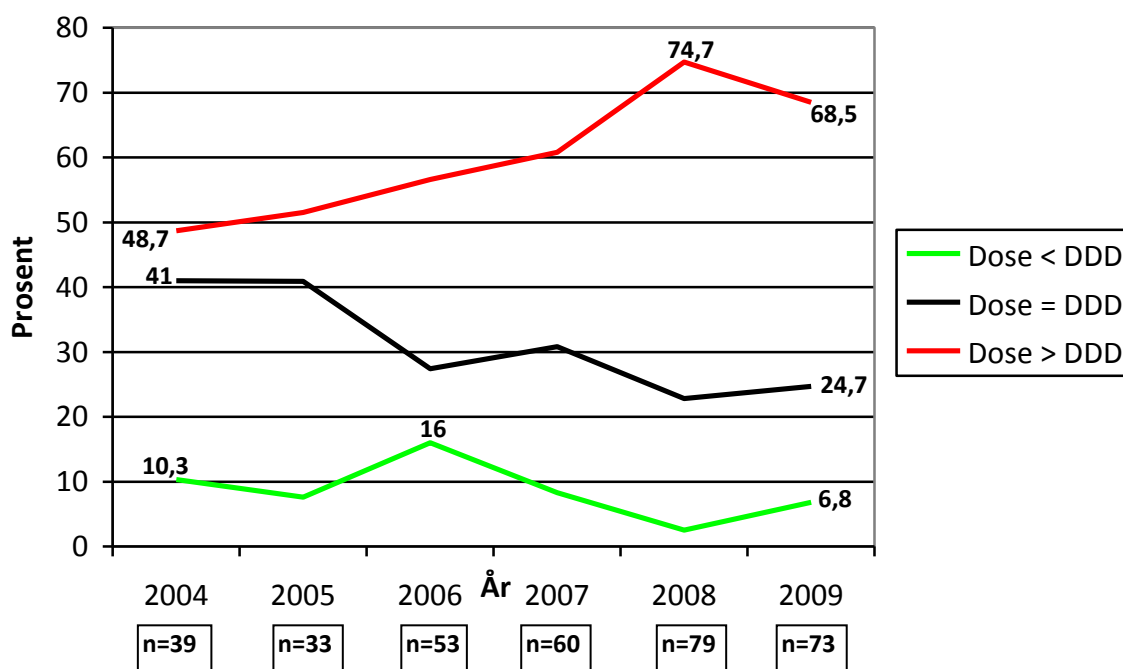


Figur 9: Uttak av PDE5-hemmere blant menn med uttak av antiretrovirale legemidler (ARL) (ikke proteasehemmere) - og menn med uttak av proteasehemmer. (n(A)=antall menn med uttak av proteasehemmer, n(B)=antall menn med uttak av annet ARL enn proteasehemmer.)

Blant gutter (menn) < 20 år med uttak av proteasehemmer, var det ingen samtidige uttak av PDE5-hemmer. Bortsett fra ett uttak i 2006, var det heller ingen uttak av proteasehemmer og PDE5-hemmer samme år i aldersgruppen 20-29 år. I aldersgruppen 30-39 år var det gjennomsnittlig 9 menn hvert år (2004-2009) med uttak av proteasehemmer og PDE5-hemmer. Blant menn i aldersgruppen 70-79 år var det ingen uttak av proteasehemmer og PDE5-hemmer fra 2004 til 2006. Fra 2007 til 2009 var det i denne aldersgruppen gjennomsnittlig en mann med uttak av proteasehemmer og PDE5-hemmer hvert år. Menn med uttak av proteasehemmer i aldersgruppen 80+ hadde ingen uttak av PDE5-hemmere.

Dosering av PDE5-hemmere ved samtidig bruk av proteasehemmer

En gjennomgang av hvilken dose PDE5-hemmer som er forskrevet til den enkelte person med uttak av proteasehemmer og PDE5-hemmer samme år er utført. Andelen uttak av ulike doser det enkelte år vises i figur 22.



Figur 10: Prosentandel uttak av ulike doser (lav, normal eller høy) PDE5-hemmer i perioden 2004-2009 blant de som også hentet ut proteasehemmer samme år. (n = antall menn med uttak av proteasehemmer og PDE5-hemmer.)

Nærmere angivelse av DDD for det enkelte virkestoff vises i tabell 14.

Tabell 14: Oversikt over DDD for de tre PDE5-hemmerne som hadde, i perioden 2004-2009, og fortsatt har markedsføringstillatelse i Norge.

	VIRKESTOFF		
	SILDENAFIL	TADALAFIL	WARDENAFIL
DDD	50 mg	10 mg	10 mg

Forskrivere av PDE5-hemmere til personer som bruker proteasehemmere

I perioden 2004 til 2009 var det hvert år gjennomsnittlig 32,5 % (27,0-39,4) av de som hentet ut både en eller flere proteasehemmere og PDE5-hemmer som fikk forskrevet disse av samme lege. Tabell 15 gir en oversikt over antall menn som fikk forskrevet PDE5-hemmer og proteasehemmer av samme forskriver hvert år (2004-2009). Tabellen viser også hvor stor andel det enkelte antallet representerer ut i fra det totale antallet menn som hvert år hentet ut både PDE5-hemmer og proteasehemmer.

Tabell 15: Antall menn med uttak av PDE5-hemmer og proteasehemmer samme år, og hvor mange av disse som fikk forskrevet de to legemidlene av samme lege.

År	PDE5-hemmer og proteasehemmer	PDE5-hemmer og proteasehemmer av samme forskriver	PDE5-hemmer og proteasehemmer av samme forskriver (prosentverdier)
2004	39	15	38,5 %
2005	33	13	39,4 %
2006	53	16	29,6 %
2007	60	17	27,9 %
2008	79	26	32,5 %
2009	73	20	27,0 %

3.6 Samtidig uttak av proteasehemmer, PDE5-hemmer og hjerteterapi (menn)

I løpet av perioden 2004 til 2009 ble det hentet ut en kombinasjon av proteasehemmer, PDE5-hemmer og hjerteterapi av totalt fire personer; to menn i 2004 og to i 2008.

3.7 Samtidig uttak av proteasehemmer, PDE5-hemmer og kalsiumantagonist (menn)

Tabell 16 viser antall menn det enkelte år i perioden 2004 til 2009 med uttak av både proteasehemmer, PDE5-hemmer og kalsiumantagonist. Fem av de syv mennene som hentet ut nevnte kombinasjon i 2009 var de samme fem menn som hentet ut kombinasjonen i 2008.

Tabell 16: Uttak av proteasehemmer, PDE5-hemmer og kalsiumantagonist samme år.

År	Antall personer	Aldersgruppe
2004	-	-
2005	-	-
2006	1	60-69 år
2007	-	-
2008	5	40-49 år: 3 personer 50-59 år: 1 person 60-69 år: 1 person
2009	7	40-49 år: 2 personer 50-59 år: 3 personer 60-69 år: 1 person 70-79 år: 1 person

4. Diskusjon

4.1 Metode

4.1.1 Fordeler ved metoden

Når man, som i denne studien, ønsker å få en oversikt over forskrivningen av bestemte legemidler/legemiddelkombinasjoner, vil Reseptregisterets materiale være naturlig å bruke. Reseptregisteret gir mulighet til å studere hele pasientgrupper, som her der vi har studert alle personer med uttak av ett eller flere antiretrovirale legemidler i en bestemt periode. Andre typer studier, for eksempel intervju med aktuelle personer/grupper, vil ikke kunne avdekke, i like stort omfang, de resultatene man kan få ut av Reseptregisteret.

4.1.2 Ulemper/begrensinger ved metoden

Som nevnt i innledningen, gir data fra Reseptregisteret kun svar på uttak av legemidler fra apotek, ikke hva som brukes, ei heller hva som forskrives. Ved å bruke Reseptregisteret som metode for karakterisering av legemiddelbruk og forskrivningspraksis, har man derfor ingen tilgang til informasjon vedrørende

- pasientenes etterlevelse
- årsaker til den enkelte forskrivning
 - Hva er indikasjonen for forskrivningen til den enkelte pasient?
 - Hvorfor er eventuelle uheldige kombinasjoner forskrevet?
- dosering

Andre begrensinger

Blåreseptforskriftens § 4 gir legen rett til å rekvirere HIV-medikamenter til seg selv for pasienter som av enkelte grunner ønsker å være anonyme. Leger som har forskrevet HIV-medikamenter til seg selv på vegne av pasient kan dermed bli inkludert i vår studie dersom de også har hentet ut andre reseptpliktige legemidler til seg selv.

Forbruket av PDE5-hemmere er trolig høyere enn det som fremkommer i denne studien, siden vi ikke vet omfanget av internetthandel. Dette gjelder naturlig nok også menn i befolkningen generelt.

4.2 Uttak av antiretrovirale legemidler

Tabell 2 (i kapittel 3) viser antall personer som hentet ut ARL det enkelte år i perioden 2004 til 2009. At antallet øker hvert år har flere årsaker. Først og fremst er det et naturlig resultat av at HIV-behandlingen, når den først begynner, er en livslang behandling. Når det i tillegg kommer nye personer til på denne type behandling hvert år, vil antallet på ARL naturlig nok øke fra år til år. At enkelte personer faller fra er også naturlig å tenke seg; enten fordi de forlater landet¹² eller på grunn av død. Det har også vist seg, etter å ha gått igjennom materialet, at enkelte personer har et opphold i uttak av ARL på et år eller mer. Noen er for eksempel registrert med uttak av ARL i 2004 og 2006, men ikke i 2005. Hva slike ”pauser” skyldes, er det vanskelig å uttale seg om, men dårlig etterlevelse er én mulig forklaring. En annen forklaring kan være at enkelte forlater Norge i en lengre periode, for deretter å komme tilbake.

At andelen menn med uttak av ARL er større enn andelen kvinner, skyldes trolig først og fremst andelen hiv-positive homofile menn. Det er, naturlig nok, umulig å vite hvor mange av mennene i datamaterialet som er homofile, men man vet at hiv har vært og er et problem blant homofile menn [12].

¹² Enkelte av personene med uttak av ARL er for eksempel asylsøkere.

Aldersfordelingen (figur 1) viser at omtrent 60 % av alle personer med uttak av ARL i perioden 2004-2009, var i aldersgruppen 30-49 år. Tall fra *MSIS* viser at det fra 2001 til 2009 var flest nydiagnostiserte personer i aldersgruppen 30-39 år [42]. Som nummer to, når det gjelder antall nydiagnostiserte, kom personer i alderen 20-29 år, deretter 40-49 år. Nydiagnostiserte personer settes nødvendigvis ikke på behandling ved diagnosetidspunktet [27]. Observasjoner i studien bekrefter dette. Kun 8 % i aldersgruppen 20-29 år hentet ut ett eller flere ARL fra 2004 til 2009. Andelen kvinner med uttak av ARL var størst i alderen 30-39 år, mens den for menn var størst i alderen 40-49 år (figur 2). Det viser seg også at det blant personer i aldersgruppen 0-39 år var en større andel kvinner (58,6 %) enn menn (28,2 %). Blant de som var 40 år eller eldre, var det 41,4 % kvinner og 71,8 % menn. Ut i fra det man vet om de som lever med HIV i Norge i dag, kan man tenke seg at denne forskjellen skyldes forskjell i opprinnelse og smittesituasjon blant kvinner og menn. Kvinnene som lever med HIV i Norge, har hovedsakelig utenlandsk opprinnelse, og er smittet utenfor Norge. Mest sannsynlig er de smittet av ektefelle/partner av motsatt kjønn eller som en følge av prostitusjon. Trolig forekommer prostitusjon blant jenter generelt i relativt ung alder. Flere steder i verden er også smitte fra mor til barn et problem. Det samme gjelder voldtekt av yngre jenter. Blant menn som lever med HIV i Norge, skyldes HIV-infeksjonen derimot hovedsakelig smitte fra andre menn som en følge av homoseksuelt samleie, eventuelt som en følge av å ha benyttet seg av prostituerte i utlandet.

4.2.1 Antiretrovirale legemidlers metabolisme via cytokrom P450-enzymmer

Det er laget en oversikt over hvilke ARL som metaboliseres via cytokrom P450-enzymmer i kapittel 3.1.1, da det er interaksjoner via disse enzymene, med påfølgende fare for kardiovaskulære bivirkninger denne oppgaven i all hovedsak konsentrerer seg om. Den er også laget for å vise at det er proteasehemmerne og NNRTI som, hovedsakelig, blant de antiretrovirale legemidlene, har størst interaksjonspotensiale via CYP450-enzymene.

4.3 Uttak av proteasehemmere

Som nevnt i kapittel 3.2, utgjorde personer med uttak av proteasehemmere 66,2 % av alle personer med uttak av ett eller flere ARL i perioden 2004 til 2009. At mer enn halvparten av alle personer på ARL bruker en eller flere proteasehemmere, er en viktig grunn til at det videre i denne oppgaven ble fokusert på proteasehemmere.

Fordelingen av menn og kvinner viser den samme tendensen som for ARL generelt; omtrent 60 % menn.

4.4 Legemidler som kan gi kardiovaskulære bivirkninger i kombinasjon med proteasehemmere

Det er, som tidligere nevnt, valgt å fokusere på proteasehemmere i denne oppgaven, da de både har et stort interaksjonspotensiale grunnet til dels sterk effekt på flere CYP-enzymmer, og er den gruppen ARL som brukes mest; nesten 70 % av alle uttak av ARL i Norge i perioden 2004 til 2009 var uttak av proteasehemmer(e). Oppgaven fokuserer også på kardiovaskulære komplikasjoner ved HIV/AIDS i seg selv og som en følge av antiretroviral behandling. Av den grunn er det laget en oversikt over hvilke legemidler som kan interagere med proteasehemmere og potensielt gi kardiovaskulære bivirkninger. Det må vel og merke ikke tolkes dit hen at det kun er legemidlene i tabell 5 som kan gi kardiovaskulære bivirkninger i kombinasjon med proteasehemmere. Det er valgt å fokusere kun på kardiovaskulære legemidler, samt midler mot erektil dysfunksjon. På forhånd er det også valgt ut enkelte sentrale kilder til informasjon om interaksjoner generelt, samt kilder til informasjon om interaksjoner med ARL spesielt. Legemidler som ikke sies å kunne gi kardiovaskulære bivirkninger i noen av disse kildene, er naturlig nok ikke tatt med i oppgaven. Man kan allikevel ikke utelukke at det har tilkommet kunnskap om mulige interaksjoner ”... etter siste oppdatering av kilden, eller at interaksjonen er vurdert til ikke å være klinisk relevant” [43]. Det kan også være at man ikke har tilstrekkelig data til å kunne si at en interaksjon er klinisk relevant. I tillegg er det slik at ”interaksjonsinformasjon varierer mellom ulike interaksjonsdatabaser og preparatomtaler” [43], men ”mangel på interaksjonsadvarsel betyr ikke at en interaksjon ikke kan forekomme” [43]. Legemidlene i tabell 5 er valgt med

utgangspunkt i at de nevnes i alle, eller flere av, kildene, i tillegg til at det anbefales at de unngås i kombinasjon med proteasehemmere, eller at dosen bør reduseres hvis de skal kombineres. En viktig grunn til å velge ut legemiddelinteraksjoner på denne måten, er at det er disse interaksjonene man hovedsakelig kan forvente at forskriver (av ARL) kjenner til og har mulighet til å ta hensyn til i en forskriversituasjon.

4.5 Samtidig uttak av ARL og kardiovaskulære legemidler

Ut i fra den kunnskap som finnes om både hiv, aids og proteasehemmere når det gjelder økt risiko for hjertesykdom, kan det tenkes at man finner en stor andel personer med uttak av ett eller flere kardiovaskulære legemidler blant de som bruker ARL generelt og proteasehemmere spesielt. Hvorvidt denne studien viser dette, diskuteres videre i kapittel 4.5.

Med ”samtidig uttak” menes uttak samme år.

4.5.1 ARL og legemidler i ATC-gruppe C01 (hjerteterapi)

Antall personer med samtidig uttak av ARL og legemiddel i ATC-gruppe C01 (heretter kalt hjerteterapi) var generelt lavt (tabell 6). De ulike aldersgruppene viste noe forskjell i antall personer med ett eller flere slike uttak, men forskjellene var så små at det til en viss grad kan skyldes tilfeldigheter. Det er naturlig å tenke seg at hivpasienter som gruppe har større forbruk av kardiovaskulære legemidler noe tidligere i livet enn det man ser i den generelle befolkningen, grunnet økt risiko for hjerte-kar-sykdom (se kapittel 1.5). Hvorvidt dette er tilfelle, er det vanskelig å uttale seg om da tallene har vist seg å være så små at de vanskelig lar seg omregne til prosent uten at det vil henge stor usikkerhet ved prosentverdiene.

Proteasehemmere og legemidler i ATC-gruppe C01 (hjerteterapi)

Tallene i tabell 7 viser at det var omtrent like mange personer med uttak av proteasehemmere som med uttak av andre ARL som også hentet ut hjerteterapi. Observasjonene i studien viser imidlertid at andelen personer med samtidig uttak av proteasehemmer og hjerteterapi var noe

lavere enn andelen med samtidig uttak av annet ARL og hjerteterapi. Årsaken til dette kan tenkes å være at enkelte pasienter med hjertesykdom settes på et antiretroviralt legemiddelregime uten proteasehemmere for å unngå den potensielle negative effekten proteasehemmere kan ha på hjertet.

Blant legemidlene i ATC-gruppe C01 er det, som nevnt i kapittel 3.3, digoksin, flekainid, amiodaron, dronedaron og disopyramid som ikke bør kombineres med proteasehemmere. Blant personer med samtidig uttak av proteasehemmer og hjerteterapi var det, blant disse legemidlene, kun flekainid og amiodaron som ble hentet ut. Antall personer med uttak av flekainid eller amiodaron i tillegg til proteasehemmere var svært lav fra 2004-2009. Det var også få personer i befolkningen generelt med uttak av flekainid eller amiodaron, noe som tyder på lav forskrivningshyppighet av disse legemidlene generelt [44]. Risikoen for alvorlig interaksjon mellom proteasehemmere og amiodaron/flekainid er nevnt spesielt i kapittelet ”HIV-infeksjon og AIDS” i *Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell 2010* [27]. Det kan synes som om det fra forskrivers side er tatt hensyn til risikoen for uønskede kardiovaskulære effekter.

Forskrivere av hjerteterapi til personer som bruker proteasehemmer(e)

Spesialister i infeksjonssykdommer var den gruppen av spesialister som hyppigst forskrev hjerteterapi til pasienter som også fikk forskrevet minst en proteasehemmer (tabell 8). Fra 2006-2008 var det omtrent like mange kardiologer og spesialister i infeksjonssykdommer som forskrev hjerteterapi til personer på proteasehemmere. I 2009 var det imidlertid ingen kardiologer med slik forskrivning. Hvorvidt tallene viser en økning i bruk av kardiologer til forskrivning av hjerteterapi til personer på proteasehemmere, er vanskelig å si med så små tall over kun seks år.

4.5.2 ARL og HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner)

Siden antall personer med uttak av legemiddel i ATC-gruppe C01 var så lavt i løpet av den aktuelle perioden, ble det valgt å undersøke hvorvidt det var et større antall personer med uttak av statiner. Bakgrunnen var en forventning om at andelen personer med uttak av kardiovaskulære legemidler generelt skulle være høyere enn i befolkningen generelt grunnet

den antatt økte risikoen for kardiovaskulær sykdom ved HIV/AIDS i seg selv og ved bruk av proteasehemmere. Det er valgt å undersøke statiner spesielt, da dette generelt er førstevalg ved medisinsk behandling av hyperlipidemi [45]. Hyperlipidemi er en hyppig forkommende bivirkning ved bruk av proteasehemmere, stavudin og efavirenz.

Resultatene viser at det i aldersgruppen 40-79 år var en økende andel personer med uttak av statiner i tillegg til ARL (figur 3). Den samme trenden vises i den generelle befolkningen. Andelen personer med samtidig uttak av statin og ARL var noe lavere enn andelen personer med uttak av statiner i befolkningen generelt fra slutten av 50 års alderen. Hvorvidt denne forskjellen er signifikant, er ikke undersøkt, men man kan tenke seg at det utvises noe større tilbakeholdenhet med forskrivning av statiner til HIV/AIDS-pasienter, enn til pasienter generelt, og at det er dette vi ser i figur 3.

Proteasehemmere og HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner)

”Hyperlipidemi sees oftest under behandling med proteaseinhibitorer” [27]. Av den grunn var det av interesse å undersøke hvorvidt personer med uttak av proteasehemmere i større grad henter ut statiner sammenliknet med personer med uttak av andre ARL. Figur 4 viser at andelen personer med uttak av statin og proteasehemmer hadde en jevn økning mellom aldersgruppene 40-49 år og 70-79 år. Blant personer på statin og annet ARL var det også en økning mellom disse aldersgruppene, men i aldersgruppen 50-69 år var det en avflating i andelen personer med denne type uttak.

4.5.3 ARL og kalsiumantagonister

Andelen personer med uttak av kalsiumantagonist og ARL økte jevnt fra aldersgruppen 40-49 år til aldersgruppen 70-79 år. Det var også en økende andel personer mellom disse aldersgruppene med uttak av kalsiumantagonister i den generelle befolkningen. Fra 40-60 års alder var det omtrent like stor prosentandel med uttak av kalsiumantagonister i de to gruppene. Fra 60 års alder var det imidlertid en kraftigere økning i befolkningen generelt enn blant personer på ARL.

Som i gruppen personer med uttak av ARL og statin, var det også i gruppen med uttak av ARL og kalsiumantagonist en betraktelig større andel menn enn kvinner sammenliknet med forskjellen mellom menn og kvinner i den generelle ARL-gruppen. Forskjellen mellom menn og kvinner med uttak av ARL og kalsiumantagonist var på hele 86 % (gjennomsnitt).

Proteasehemmere og kalsiumantagonister

Det var generelt noe færre personer med uttak av kalsiumantagonist og proteasehemmer enn kalsiumantagonist og annet ARL i løpet av perioden. Dette vises i alle aldersgrupper.

Når det gjelder dosering av kalsiumantagonister til personer på proteasehemmere, er det umulig å uttale seg uten at det ligger stor usikkerhet bak. Man kan ikke si noe sikkert om den forskrevne daglige dosen. Hvis man allikevel tar utgangspunkt i at forskrevet dose er lik daglig dose, viser tabell 12 at for amlodipin ble laveste dose (5mg¹³) hyppigst forskrevet fra 2007 til 2009. Årene før var det likt, bortsett fra i 2006 da det var en dobbelt så stor andel 10mg som 5mg som ble forskrevet. Ved forskrivning av nifedipin ble det i de fleste tilfeller forskrevet 30mg¹⁴, noe som tilsvarer anbefalt daglig dose (generelt). Lerkanidipin ble i hvert enkelt tilfelle forskrevet som 10mg, noe som tilsvarer den generelt anbefalte daglige dosen. Tablettene har delestrek, og det er derfor en mulighet for at pasienter på dette legemiddelet startet med 5mg. Uttak av verapamil forekom sjeldent, sammenliknet med de andre kalsiumantagonistene. Hyppigst forskrevet dose var 40mg. Det er lite trolig at disse pasientene tok 240mg daglig (anbefalt daglig dose) da det i slike tilfeller ville være mest hensiktsmessig for pasienten å få forskrevet 80 eller 120 mg. Man kan derfor anta at personer med uttak av 40mg verapamil brukte en lavere dose enn det som generelt er anbefalt. Ser man på det totale bildet, er det ikke umulig å tenke seg at det i de fleste tilfeller tas hensyn til interaksjonsproblematikken mellom proteasehemmere og kalsiumantagonister.

¹³ I følge tablettfoto på www.felleskatalogen.no for ulike produsenter av amlodipin, er det ikke delestrek på 5 mg-tablettene.

¹⁴ I følge tablettfoto på www.felleskatalogen.no for ulike produsenter av nifedipin, er det ikke delestrek på noen av nifedipintablettene. Det ble i denne studien funnet at 30 mg nifedipin som regel ble forskrevet som depottabletter.

Forskrivere av kalsiumantagonister til personer som bruker proteasehemmere

Spesialister i infeksjonssykdommer skiller seg klart ut som den gruppen leger som hyppigst forskrev kalsiumantagonister til personer på proteasehemmere. Forskrivning av kardiolog forekom svært sjeldent.

4.6 Samtidig uttak av ARL og PDE5-hemmere

Figur 6 viser at andelen menn med samtidig uttak av PDE5-hemmer og ARL var større enn blant menn i befolkningen generelt hvert år i perioden 2004-2009. Når man vet at bruk av proteasehemmere kan gi nedsatt libido og nesten 70 % av alle personer med uttak av ARL hentet ut en eller flere proteasehemmere i løpet av perioden, er et større forbruk av PDE5-hemmere blant menn på ARL enn blant menn generelt som forventet. Sammenlikningen av aldersgrupper (figur 7), viser den samme tendensen.

4.6.1 Proteasehemmere og PDE5-hemmere

Da det er økt sjans for nedsatt libido ved bruk av proteasehemmere, er det forventet, slik det vises i figur 8, at menn med uttak av proteasehemmere har et større forbruk av PDE5-hemmere enn menn med uttak av andre ARL. Ser man på bestemte aldersgrupper, viser tallene at forskjellen først er relativt stor i aldersgruppen 50-59 år. Deretter er prosentandelen synkende. Blant menn i aldersgruppen 40-49 år var andelen personer med samtidig uttak av proteasehemmer og PDE5-hemmer omtrent lik i de to gruppene.

Dosering av PDE5-hemmere til menn som bruker proteasehemmer(e)

Det var forventet at forskrevet dose PDE5-hemmer til menn med uttak av proteasehemmer, for en stor del lå under den generelle, anbefalte dosen for hvert av virkestoffene. Grunnen til denne forventningen er risikoen for økt konsentrasjon av PDE5-hemmerne ved samtidig administrasjon av proteasehemmer. Jeg har, på bakgrunn av anbefalingene om initiell halvering av dosen PDE5-hemmer, gått ut ifra at vanlig dosering tilsvarer DDD. (DDD for sildenafil, tadalafil og vardenafil tilsvarer SPCenes anbefalte dose for det enkelte virkestoff [46-48].) Det viser seg at forskrivning av halve doser forekom svært sjeldent i perioden

2004-2009, sammenliknet med forskrivning av anbefalt dose og dose større en anbefalt dose (figur 10).

Forskrivere av PDE5-hemmere til menn som brukte proteasehemmer(e)

Det ble her, i motsetning til de tidligere undersøkelsene av forskriver i denne oppgaven, sett på hvorvidt samtidig uttak av PDE5-hemmer og proteasehemmer var forskrevet av samme lege. Funnene viser at det hvert år i den aktuelle perioden, i mer enn 60 % av tilfellene ble forskrevet PDE5-hemmer og proteasehemmer av forskjellige leger. Når man samtidig vet, som beskrevet i avsnittet over, at det i de fleste tilfeller forskrives høye doser PDE5-hemmer, kan det tenkes at de fleste forskrivere av PDE5-hemmer til menn på proteasehemmere ikke kjenner pasientens HIV-diagnose.

4.7 Samtidig uttak av proteasehemmer, PDE5-hemmer og legemiddel i ATC-gruppe C01

Man ønsket å undersøke hvorvidt det ble forskrevet både proteasehemmer, PDE5-hemmer og legemiddel i ATC-gruppe C01 til enkeltpersoner, og eventuelt hvor hyppig dette forekom. Årsaken er den uttalte risikoen slik forskrivning innebærer. Funn fra reseptdataene viser at denne type forskrivning sjeldent forekom i den aktuelle perioden.

4.8 Samtidig uttak av proteasehemmer, PDE5-hemmer og kalsiumantagonist

Bakgrunnen for å undersøke forekomsten av denne type forskrivning, bygger på det samme som nevnt i kapittel 4.7; stor risiko for kardiovaskulære bivirkninger. Reseptdataene viser at også denne type forskrivning sjeldent forekom i den aktuelle perioden.

5. Konklusjon

I denne studien ble omfanget av uheldige kombinasjoner mellom proteasehemmere og enkelte kardiovaskulære legemidler¹⁵ – og proteasehemmere og midler mot erektil dysfunksjon¹⁶ undersøkt med tanke på risiko for uheldige kardiovaskulære effekter. Proteasehemmerne har et stort interaksjonspotensiale, de ser ut til å øke risikoen for kardiovaskulær sykdom og de forskrives til omtrent 2/3 av alle personer på ARL. Det ble derfor fokusert på denne antiretrovirale legemiddelgruppen. Det ble funnet kun en liten andel personer med uttak av kardiovaskulære legemidler i tillegg til proteasehemmere sammenliknet med befolkningen generelt. Andelen personer med samtidig uttak av statin og proteasehemmer lå imidlertid nært opptil andelen personer med uttak av statin i den generelle befolkningen. Doseringen av kalsiumantagonister til personer på proteasehemmere ble også undersøkt, og det synes som om forskrivere tar hensyn til anbefalingene om dosereduksjon av kalsiumantagonister ved kombinasjon med proteasehemmer(e).

Når det gjelder samtidig uttak av PDE-5-hemmer og proteasehemmer ble det funnet en generelt høy andel menn med slikt uttak sammenliknet med andelen uttak av PDE-5-hemmere blant menn generelt. Det var ofte ulike leger involvert ved denne type forskrivning og det ble ofte forskrevet større doser av PDE-5-hemmerne enn det retningslinjene anbefaler til personer på proteasehemmere.

¹⁵ Antiarytmikaene *amiodaron* og *flekainid*, endotelinreseptorantagonisten *bosentan*, kalsiumantagonister og HMG-CoA-reduktasehemmere.

¹⁶ PDE-5-hemmerne *sildenafil*, *tadalafil* og *vardenafil*.

Kildeliste

1. Øyri, A., *Norsk medisinsk ordbok*, in *Norsk medisinsk ordbok*. 2003, Det norske samlaget: Oslo.
2. UNAIDS. *Fast facts about HIV*. 2008; Available from: http://data.unaids.org/pub/FactSheet/2008/20080519_fastfacts_hiv_en.pdf.
3. Madigan, M.T.a.M., John M., *Brock Biology of Microorganisms*. 2006, Upper Sadle River: Pearson Education, Inc.
4. World Health Organization; HIV/AIDS Programme. *ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR HIV INFECTION IN ADULTS AND ADOLESCENTS: Recommendations for a public health approach 2006 revision*. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>.
5. UNAIDS, *Global Report 2010*. 2010, UNAIDS.
6. UNAIDS. *AIDS Epidemic Update 2009*. 2009; Available from: <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2009/default.asp>.
7. UNAIDS. *2008 Report on the global AIDS epidemic*. Available from: http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp.
8. Khabotlo, M., et al., *Lesotho HIV Prevention Response and Modes of Transmission Analysis*.
9. Jewkes, R. and N. Abrahams, *The epidemiology of rape and sexual coercion in South Africa: an overview*. *Social Science & Medicine*, 2002. **55**(7): p. 1231-1244.
10. Walderhaug, A. *Ut å reise*. 2010; Available from: <https://hivnorge.no/id/110>.
11. Walderhaug, A. *Reiserestriksjoner oppheves*. 2010; Available from: <https://hivnorge.no/id/672.0>.
12. Nilsen, Ø. and H. Blystad. *Hiv-situasjonen i Norge per 31.desember 2009*. 2010; Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5619&MainArea_5661=5619:0:15,5074:1:0:0:::0:0&MainLeft_5619=5544:83119::1:5625:1:::0:0.
13. Aavitsland, P. and Ø. Nilsen, *Hivinfeksjon i Norge før 2006*. *Tidsskrift for norsk lægeforening*, 2006. **126**(23): p. 3125-30.

-
14. Nilsen, Ø., H. Blystad, and P. Aavitsland. *Hiv-situasjonen i Norge pr. 31. desember 2008*. 2009; Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233%trg=Area_5626&MainArea_5661=5619:0:15,4665:1:0:0:::0:0&MainLeft_5619=5626:74228::1:5625:1:::0:0&Area_5626=5544:74232::1:5628:1:::0:0.
 15. *Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) og Tuberkuloseregisteret*. 2010; Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_6039&MainArea_5661=6039:0:15,5077:1:0:0:::0:0&MainLeft_6039=6041:82589::1:6043:4:::0:0.
 16. Bruun, J.N. and A. Vilberg, (red.), *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007*. 2007, Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok.
 17. UNAIDS. *Fast facts about HIV treatment*. 2009; Available from: http://data.unaids.org/pub/FactSheet/2009/20090903_fastfacts_treatment_en.pdf.
 18. Bruun, J.N., et al., *Fra dødelig syndrom til kronisk sykdom*. Tidsskrift for norsk lægeforening, 2006 **126**(23): p. 3121-3124.
 19. By Jansen, B.C., (red.), *Felleskatalogen 2010*. 2010, Oslo: Felleskatalogen AS.
 20. Helse- og omsorgsdepartementet, *Blåreseptforskriften*. 2007.
 21. Aberg, J.A., *Cardiovascular complications in HIV management: Past, Present and Future*. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, 2009. **50**(1): p. 54-64.
 22. COPENHAGEN HIV PROGRAMME, *CHIP*. 2011 26.april 2011; Available from: <http://www.cphiv.dk/>.
 23. COPENHAGEN HIV PROGRAMME. *The D:A:D Study*. Available from: <http://www.cphiv.dk/DAD/tabid/57/Default.aspx>.
 24. D:A:D Study Group, *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*. The Lancet, 2008. **371**(9622): p. 1417-1426.
 25. Statens legemiddelverk. *Nye data om HIV-behandling og hjerteinfarkt*. Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_71594.aspx.
 26. U.S. Department of Health and Human Services; Office of AIDS Research Advisory Council; Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*. 2009; Available from: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

-
27. Kvale, D., *HIV-infeksjon og AIDS*, in *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2010*. 2010, Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok: Oslo. p. 62-67.
 28. Retterstøl, K., Tonstad, S., *Hyperlipidemi*, in *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2010*. 2010, Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok: Oslo. p. 351-355.
 29. Furu, K., et al., *The Nordic Countries as a Cohort for Pharmacoepidemiological research*. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology, 2010. **106**(2): p. 86-94.
 30. Cappelen, I. and H. Lyshol, *Oversikt over helseregistre i Norge*. Norsk Epidemiologi, 2004. **14**(1): p. 33-38.
 31. Helse- og omsorgsdepartementet, *Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret)*.
 32. Straand, J., *Reseptregisteret kan redde liv*. Tidsskrift for norsk lægeforening, 2005. **125**(18): p. 2469.
 33. referanse, P., *mailkorespondanse med Reseptregisteret*.
 34. Nasjonalt folkehelseinstitutt. *Reseptregisteret*. 2005; Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=5631:0:15,3791:1:0:0:::0:0.
 35. Mahic, M., (personlig meddelelse.), *Mailkorrespondanse med Reseptregisteret*. 2010.
 36. Medicinskt Kunskapscentrum i Stockholms läns landsting. *Janusinfo*. Available from: http://www.janusinfo.se/sfinx/interactions/index_menus.jsp.
 37. Molden, E. *cyp450.no*. Available from: <http://www.cyp450.no/menu.htm>.
 38. Lægemiddelstyrelsen. *Interaktionsdatabasen.dk*. Available from: <http://www.interaktionsdatabasen.dk>.
 39. *DRUID*. Interaksjonsdatabase]. Available from: <http://www.interaksjoner.no>.
 40. Kvale, D., *Antivirale midler*, in *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2010*. 2010, Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok: Oslo. p. 709-726.
 41. Reseptregisteret. *Statistikk fra Reseptregisteret*. 2011; Available from: www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx.
 42. Folkehelseinstituttet. *HIV-infeksjon; Antall tilfeller de siste 10 år fordelt på aldersgrupper*. 2011; Available from: <http://www.msis.no/>.
 43. Roland, P., Spigset, O., *Ulike interaksjonsopplysninger mellom databaser og i preparatomtaler*. Norsk Farmaceutisk Tidsskrift, 2011(3): p. 23-24.

-
44. Folkehelseinstituttet. *Statistikk fra Resptregisteret*. 2011; Available from: <http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx>.
 45. Lundgren, J.D., et al. *Guidelines; Prevention and Management of Non-Infectious Co-Morbidities in HIV*. Available from: http://www.europeanidsclinicalociety.org/guidelinespdf/2_Non_Infectious_Co_Morbidities_in_HIV.pdf.
 46. Pfizer Limited, *Preparatomtale; Viagra 100mg*. 2010 01.juli 2010; Available from: http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=34330e3e-a6cb-447c-9e79-96e9055d815b#SPCHUMAN_04_02.
 47. Eli Lilly, *Preparatomtale; Cialis 20mg*. 2011 21.februar 2011; Available from: http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=52601c55-1b9d-4ff0-8563-afe1524c8145.
 48. Bayer Scering Pharma AG, *Preparatomtale; Levitra 20mg*. 2010 01.september 2010; Available from: http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=8937a683-d5e9-4e3c-8a5e-d2d7959f3ac8.

Forkortelser

AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ARL	Antiretrovirale legemidler/antiretroviralt legemiddel
ART	Antiretroviral terapi
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
CYP	Cytokrom P450
DDD	Definert døgndose
HIV	Humant immunsvikt-virus
MT	Markedsføringstillatelse
MSIS	Meldingssystem for smittsomme sykdommer
NNRTI	Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere
NRTI	Nukleosid og nukleotid revers transkriptasehemmere
RNA	Ribonucleic acid/ribonukleinsyre
SPC	Summary of Product Characteristics/Preparatomtale
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
WHO	World Health Organization/Verdens helseorganisasjon