

## *Noaks Arks Nyhetsbrev No 2, 2007*

### **Viracept dras omedelbart tillbaka från den europeiska marknaden**

*Det europeiska läkemedelsverket (EMA) återkallar Viracept från den europeiska marknaden med omedelbar effekt. Orsaken är en eventuell kontamination av läkemedlet under produktionen med en toxisk kemisk substans.*

Det europeiska läkemedelsverket (EMA) fick sent den 5 juni kännedom om att produktionen av medicinen Viracept (Nelfinavir) har drabbats av kontamination med ett toxiskt ämne etylmesylat (metan sulfonsyra etylester). Viracept är ett antiretroviralt läkemedel av klassen proteashämmare som används i kombination med andra läkemedel för behandling av hivinfektion.

Roche fick ett antal rapporter om att vissa satser av Viracept 250 mg tabletter har en märklig odör. En kemisk analys visade att tablettarna innehöll mycket högre dos än normalt av den kemiska substansen etylmesylat. Etylmesylat är en så kallad genotoxisk substans som kan skada arvsmassan.

Det är inte känt i vilken utsträckning produktionen av Viracept har påverkats, därför väljer läkemedelsbolaget i samråd med EMA att återkalla alla medicinska produkter med Viracept från den europeiska marknaden. Även andra länder utanför Europa kan komma att påverkas av detta. Däremot påverkas inte USA, Kanada och Japan av detta beslut och Viracept kommer inte att återkallas i dessa länder.

Det är svårt att mäta vilka risker som patienterna har utsatts för på grund av denna kontamination. För närvarande pågår vidare utredning.

Patienter som använder Viracept rekommenderas kontakta läkare för att omedelbart byta Viracept till annat lämpligt läkemedel. Alla förpackningar av Viracept hos patienter ska återlämnas till apoteket.

Källa: Roche Europé pressmeddelande 6 juni 2007, EMA pressmeddelande 5 juni 2007

### **Preliminära siffror tyder på en marginell hivökning i Sverige**

*Enligt nya siffror från den europeiska smittskyddsenheten är antalet nya hivfall på uppgång i Sverige. Samtidigt tyder den snabba ökningen av andra sexuellt överförbara sjukdomar på ett ökat sexuellt riskbeteende.*

Smittskyddsinstitutets preliminära siffror från första delen av 2007 visar på en ökning av nya hivfall i Sverige. Ökningen gäller framförallt Stockholm, där antalet hivfall från januari till april 2007 är jämförelsevis högre än genomsnittet för motsvarande period mellan 2001 och 2006 (jämförs i parentes i fortsättningen). Bland annat har man upptäckt 63 nya fall av heterosexuell smitta (jmf 57), 40 fall av smitta bland män som har sex med män (jmf 23), samt 14 via intravenöst drogmissbruk (jmf 10).

I allmänhet ligger antalet nya hivfall i Sverige relativt lågt, men på senare år har en marginell ökning observerats. På senare år har motsvarande ökning iakttagits av andra sexuellt överförbara infektioner, bland annat syfilis, gonorré och framför allt klamydia. Under senare delen av 2006 och början

## *Noaks Arks Nyhetsbrev No 2, 2007*

av 2007, rapporterades ett utbrott av hivfall bland sprutnarkomaner i stockholmsregionen. Man utreder för närvarande orsakerna bakom utbrottet.

Under 2006 anmäldes 377 nya hivfall i Sverige, vilket motsvarar närmare 47 nya hivfall per en miljon invånare. I 192 (51 %) av fallen har smittan skett före ankomst till Sverige, av dessa har endast 10 procent haft kännedom om sin hivstatus vid ankomsten.

Antalet personer som smittas i Sverige har också ökat något på senare år. Under 2006 smittades 109 personer i Sverige, jämfört med cirka 85 personer per år mellan 2000 och 2004. Den vanligaste smittvägen var sex mellan män, med 47 nya hivfall under 2006. Oskyddat heterosexuellt sex orsakade 30 nya hivfall och 30 fall observerades bland sprutnarkomaner.

Källa: Eurosurveillance No 3, 7 juni 2007

### **Manlig omskärelse rekommenderas som hivpreventiv åtgärd**

*Världshälsoorganisationen (WHO) och UNAIDS gjorde nyligen ett gemensamt uttalande där man rekommenderar manlig omskärelse som en del av det hivpreventiva arbetet, i synnerhet i länder där hivprevalensen är hög.*

Resultat från tre stora randomiserade studier bekräftade nyligen att manlig omskärelse kan minska risken för män att smittas av hiv heterosexuellt. De tre studierna som genomfördes i Kenya, Uganda och Sydafrika, visar att ingreppet kan reducera smittrisen med närmare 60 procent.

I mars 2007 inbjöd världshälsoorganisationen tillsammans med UNAIDS till ett expertmöte för att konsultera resultatet från studierna. Olika intressenter bland annat forskare, representanter från mänsköräddsorganisationer och kvinnorättsorganisationer samt statstjänstemän, närvarade vid mötet för att ta ställning till de vetenskapliga resultat som har framkommit.

Experterna kunde enas om att de vetenskapliga bevis som har lagts fram tyder på att manlig omskärelse kan bidra till att reducera antalet nysmittade. Rekommendationerna betonar behovet av en omfattande hivprevention där manlig omskärelse ska ingå i ett heltäckande, mångsidigt förebyggande arbete tillsammans med andra åtgärder såsom hivtestning, rådgivning, behandling av andra sexuellt överförbara infektioner, förespråkande av säker sex, tillhandahållande av kondomer med mera.

Vidare är det ytterst viktigt att understryka att manlig omskärelse inte eliminerar smittrisen, och att oskyddat sex utgör en hivrisk, om än mindre, även för omskurna män. Information och rådgivning är därför grundläggande för att manlig omskärelse inte ska leda till falsk trygghet och ett större risktagande.

Expertgruppen rekommenderar att manlig omskärelse måste utföras av certifierad vårdpersonal. Tillsyn och granskning bör ske regelbundet för att säkerställa att ingreppen sker under hygieniska och

## *Noaks Arks Nyhetsbrev No 2, 2007*

säkra förhållanden. Om det sker under ohygieniska förhållanden och inte av tränad sjukvårdspersonal kan det leda till allvariga hälsoproblem och även större hivrisk.

Där manlig omskärelse ska erbjudas, bör det ske med beaktning och respekt för de kulturella aspekterna. Tillhandahållandet av tjänsten bör ske i en kultursensitiv anda och med respekt för mänskliga rättigheter och medicinsk etik, inklusive tystnadsplikt och frivillighet efter samtycke och efter korrekt och relevant information (informed consent).

Den största nyttan av manlig omskärelse, sett ur ett globalt folkhälsoperspektiv, skulle vara om ingreppet till en början erbjuds i länder med hög hivprevalens där smittspridningen framförallt sker heterosexuellt.

För närvarande finns det otillräckligt med vetenskapliga data för att avgöra om smittriskerna från en hivpositiv man till en kvinna är mindre om mannen är omskuren. Preliminära resultat från en studie visar ingen signifikant skillnad mellan smittriskerna från omskurna och icke-omskurna hivpositiva män till kvinnliga partners. Däremot har man observerat att hivpositiva män som har oskyddat sex kort efter ingreppet, innan läkningen har fullgjorts, smittar sina kvinnliga partner i en större utsträckning. Studien har genomförts med få deltagare och resultatet bör bekräftas i större studier. Men i väntan på mer tillförlitliga resultat rekommenderas inte omskärelse för hivpositiva män.

Fortsatta studier inom området är nödvändig för att kunna besvara om manlig omskärelse kan minska smittriskerna även vid analsex.

Källa: UNIADS/WHO New data on male circumcision and HIV prevention: policy and programme implications - conclusions and recommendations. 28 mars 2007, Gray et al Lancet 2007;369, Bailey et al, Lancet 2007;369

### **Raltegravir visar lovande resultat; en ny klass av hivläkemedel**

*Raltegravir tillhör en ny klass av hivläkemedel som kallade integrashämmare. Kliniska studier med läkemedlet visar lovande resultat hos hivpositiva patienter som bär på multiresistent virus.*

Integrashämmaren Raltegravir (MK-0518) har i tidigare studier visat en stark antiviral aktivitet och har kunnat blockera förökningen av även resistent HIV-stammar. Nyligen genomförde forskare en studie med frivilliga HIV-positiva patienter för att vidare undersöka effektiviteten och säkerheten av läkemedlet.

Raltegravir blockerar HIV genom att förhindra enzymet Integras och därmed viruset från att integreras in i värdcellens arvs massa. När HIV tar sig in i cellen, söker virusets arvs massa sig till cellkärnan och blir en del av cellens arvs massa med hjälp av enzymet Integras. Detta är en förutsättning för att viruset ska kunna föröka sig.

De 178 patienter som deltog i studien hade lång erfarenhet av kombinationsbehandling och hade utvecklad resistens mot minst ett HIV-läkemedel från varje klass (befintliga klasser av HIV-läkemedel är

## *Noaks Arks Nyhetsbrev No 2, 2007*

omvänt transkriptashämmare, proteashämmare och fusionshämmare). Den genomsnittliga virusmängden hos studiedeltagarna var cirka 50 000 viruskopior per milliliter blod. Patienterna delades in i fyra grupper där samtliga grupper hade optimal kombinationsbehandling med existerande bromsmediciner. Tre av grupperna fick utöver sin kombinationsbehandling Raltegravir; 200, 400 respektive 600 mg, två gånger dagligen. Den fjärde gruppen hade ingen Raltegravir i sin behandling och fungerade som kontrollgrupp. Patienterna genomgick hälsoundersökning regelbundet under 24 veckor där även deras virusmängder och antalet CD4 T-celler analyserades.

Resultatet visar att samtliga grupper med Raltegravir i sin behandling i slutet av studien hade lägre virusmängder och fler CD4 T-celler än kontrollgruppen. De patienter som fick Raltegravir hade redan efter två veckor cirka 100 gånger mindre virus i blodet och effekten höll i sig under de 24 veckor som studien varade. I slutet av studien hade cirka 55-65 procent av patienterna med Raltegravir odetekterbara virusnivåer jämfört med endast 12 procent i kontrollgruppen.

Även ökningen av antalet CD4 T-celler var avsevärt större i Raltegravirgruppen jämfört med kontrollgruppen; patienter som fick Raltegravir hade cirka 60-100 fler CD4 T-celler per mikroliter blod än i början av studien, jämfört med endast åtta i kontrollgruppen.

Andelen patienter som drabbades av biverkningar var jämförbara mellan Raltegravirgrupperna och kontrollgruppen. Sammanlagt anges de flesta biverkningarna vara milda eller måttliga. Svåra biverkningar var sällsynta och frekvensen var jämförbara mellan Raltegravir- och kontrollpatienterna. De vanligaste biverkningarna i studien var diarré, illamående, trötthet, huvudvärk. Man kunde inte påvisa någon dos-relaterad toxicitet av Raltegravir och samtliga doser visade sig vältolererade och säkra.

Efter positiva resultat från ytterligare en studie, har två parallella storskaliga studier påbörjats med totalt 700 deltagare i flera olika länder. Även i dessa studier är patienterna behandlingserfarna med resistens mot ett flertal av befintliga läkemedlen, vilket begränsar behandlingsmöjligheterna. Flertalet av patienterna får Fuzeon och/eller Darunavir i sin behandling.

Preliminära resultat från dessa studier presenterades vid "Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections" i februari och är positiva. Efter 16 veckor har 77 procent av patienterna med Raltegravir i sin behandling mindre än 400 viruskopior per milliliter blod och 80 fler CD4 T-celler per mikroliter blod. Motsvarande siffror för patienter i kontrollgruppen är 40 procent respektive 30 procent. Även i dessa studier har man kunnat observera skillnader när det gäller frekvens och förekomst av allvarliga biverkningar mellan grupperna.

Raltegravir finns ännu inte på marknaden. Patienter med multiresistent virus, och därmed begränsade behandlingsmöjligheter, kan få tillgång till läkemedlet via det så kallade "expanded access research program", via läkemedelsbolaget Merck.

Källa: Grinsztejn et al Lancet 2007;369,14<sup>th</sup> conference on retroviruses and opportunistic infections 2007, abstract 30687

## *Noaks Arks Nyhetsbrev No 2, 2007*

### **Två ingångsportar för hiv i vaginan**

*Vid en heterosexuell smitta kommer hiv in i kvinnans kropp via två olika typer av celler i vaginan, kunde forskare nyligen påvisa. Upptäckten kan bidra till bättre och effektivare metoder att skydda kvinnor från sexuell smitta.*

Forskare har länge undrat över de tidiga stadierna vid en sexuell smitta med hiv. Numera kan man bättre förstå hur hiv tar sig in i kvinnans kropp under sex. Hiv attackerar två olika typer av celler i vaginan, tidigt efter att viruset kommer i kontakt med vaginans slemhinna.

Slidans slemhinna är den yttersta barriären mot inkommande virus från sädesvätskan. För att kunna undersöka de allra första stadierna av hivinfektion vid heterosexuell smitta, samlade en grupp forskare slidslemhinnor som av olika anledningar kirurgiskt hade avlägsnats från patienter. Det yttersta skiktet av slemhinnan separerades och utsattes för hivpartiklar som märkts med lysande partiklar i laboratorium. På så sätt kunde man följa virusets infektionsrutt med hjälp av bland annat mikroskop.

Resultatet visade att inom två timmar hade hiv lyckats attackera och infektera hälften av alla CD4 T-celler i vävnaden. CD4 T-celler är viktiga celler för kroppens immunförsvar och är målceller för hiv. Samtidigt kunde man påvisa att viruset också infekterade en annan typ av celler, så kallade Langerhans celler. På så sätt har hiv, när viruset kommer i kontakt med den vaginala vävnaden, två alternativa vägar för att ta sig in kroppen. Det är första gången man har kunnat påvisa att hiv i vaginala vävnader infekterar både CD4 T-celler och Langerhans celler.

Studien visar att viruset använder sig av två olika förfaringssätt för att ta sig in i de två olika celltyperna. För att träda in i CD4 T-celler, använder hiv äggviteämnen, CD4 och CCR5 på cellens yta, medan Langerhans celler slukar in viruset. Det är ännu okänt exakt hur detta går till.

Vidare föreslår resultatet att viruset lyckas initiera en produktiv infektion i CD4 T-celler, det vill säga att det snabbt förökar sig i dessa celler. I Langerhans celler kunde forskare däremot inte påvisa någon virusproduktion. Man lade märke till att viruset var kvar i cellen i flera dagar och var intakt. När sedan den infekterade Langerhanscellen så småningom emigrerade ut från vaginan till andra vävnader exponerades viruset för närliggande CD4 T-celler och infekterade dessa.

Upptäckten har stor betydelse, i synnerhet för mikrobicidforskningen, där man försöker hitta medel för att förhindra viruset lokalt i vaginan. Det innebär att bästa strategin för att förhindra en infektion hos kvinnan sexuellt måste innebära att båda ingångsportarna för viruset blockeras.

För närvarande finns det ingen godkänd mikrobicid på marknaden, men flera kandidater studeras i kliniska studier för att kontrollera säkerheten och effektiviteten. Hittills har ett fåtal mikrobicidkandidater misslyckats att visa någon effektivitet. Två kliniska studier med en av produkterna, Ushercell, stoppades nyligen efter att preliminära resultat pekade på att produkten, i en av studierna, verkade öka risken för hivinfektion hos kvinnor. Genomgående utvärdering av resultaten pågår för närvarande och kommer att offentliggöras inom kort. De nya kunskaperna om virusets inträde i vaginala celler kan vara vägledande och bidra till att liknande bakslag undviks i framtiden.

# Noaks Arks Nyhetsbrev No 2, 2007

Källa: Hladik et al Immunity 26, 2007, Nature News 2007

## Oföränderligt segment på hivhöljet avslöjar virusets sårbarhet

*Forskare har nyligen kunnat påvisa ett område på ytan av hiv som inte förändrar sig. Upptäckten öppnar upp nya möjligheter för utvecklingen av hivvacciner.*

Det är känt att hiv undviker igenkänning från immunförsvaret genom att ständigt ändra struktur. Men forskare har nyligen kunnat identifiera ett område på virusets hölje som inte ändrar struktur och kan utgöra en måltavla för immunförsvaret.

Historiskt har vacciner framkallat skydd mot smittämnen genom att stimulera produktionen av antikroppar som känner igen och kommer ihåg smittämnens ytstruktur. På så sätt kan immunförsvaret, vid kontakt med smittämnen, hastigt massproducera specifika antikroppar som kan avvärja en infektion.

Tidigt efter upptäckten av hiv fick forskare klart för sig att konventionella vaccinstrategier inte hade någon framgång med hiv. Detta beror på att hiv undviker igenkänning från immunsystemet dels genom att ständigt ändra form, dels också genom att skymma de regioner på sin yta som är känsliga för immunsvaret.

Det har tidigare observerats att det finns områden på virushöljet som är stabila och inte visar stora variationer mellan olika hivstammar. Virusets yta består bland annat av äggviteämnet gp120. För att hiv ska kunna tränga in i cellen, måste gp120 ändra skepnad och exponera vissa delar som kan binda till CD4-molekyler på målcellers yta. De delar av gp120 som binder till CD4-molekyler är stabila och oföränderliga, men är gömda och inte åtkomliga för immunsvaret.

Redan år 1994 kunde en grupp forskare isolera en antikropp från en asymtomatisk hivpositiv patient i USA. Antikroppen som fick benämningen b12 visade sig kunna neutralisera en rad olika hivstammar i provrör. Man konstaterade att antikroppen kände igen den region av virusets yta som binder till CD4 molekyler på ytan av målcellerna.

Senare visade man att passiv överföring av hög koncentration av b12-antikroppar till apor kunde skydda samtliga apor mot infektion när man senare utsatte dem för hivliknande virus. Lägre koncentration av antikroppen visade sig vara endast delvis effektiv, men bidrog till lägre virusnivåer hos de apor som infekterades. Resultatet från denna studie visade att hög koncentration av kompetenta neutraliserande antikroppar kan skydda mot infektion. Men hur man kan framkalla den typen av potenta antikroppar hos människor är fortfarande okänt.

I en nyligen genomförd studie lyckades forskare i laboratoriemiljö skapa en stabil form av ytproteinet gp120 som exponerar de stabila regionerna. Man kunde även exakt identifiera den region som är känslig för b12-antikroppar. Detta är ett stort steg i hivforskningen som väcker stora hopp för vaccinutvecklingen. Genom att kunna tillverka gp120-proteiner i den form som utsätter de stabila regionerna, finns det hopp om att kunna designa vacciner som kan framkalla potenta neutraliserande antikroppar som kan skydda mot hivinfektion.

## Noaks Arks Nyhetsbrev No 2, 2007

Det finns dock många hinder innan ett effektivt vaccin blir verklighet, men resultatet från studien är en stor framgång för vaccinforskningen.

Källa: Burton et al Science 266; 1994, Saphire et al Science 293;2001, Parren et al Journal of virology 75; 2001, Zhou et al Nature 445; 2007

### Behandling minskar hivutsöndring i sekret från genitalia hos kvinnor

*Hivutsöndring i sekret från genitalia hos kvinnor minskade kraftigt inom en månad efter påbörjad behandling, visade nyligen forskare i en studie. Men hos närmare hälften av studiedeltagarna kunde fortfarande virus påvisas i sekretionen, vilket pekar på att smittrisen inte är helt eliminerad.*

Sexuell hivsmitta kvarstår som den vanligaste smittvägen av hiv idag. Effektiv hivbehandling leder till kraftig minskning av virusmängden i blodet, och man förmodar att minskade virusnivåer i blodet kan bidra till minskad sexuell överföring. Med behandling har man idag möjlighet att reducera risken för mor-till-barn smitta, men det har funnits otillräckligt stöd för att med säkerhet avgöra om effektiv behandling även kan minska risken för sexuell överföring av hiv.

För att studera behandlingens effekt på sexuell hivsmitta, undersökte nyligen en grupp forskare virusutsöndringen i sekret från vaginan och livmodern hos en grupp kvinnliga sexarbetare i Kenya.

I studien mätte man mängden virus i sekretet hos studiedeltagarna innan behandling samt regelbundet efter behandling i 28 dagar. Samtliga kvinnor hade färre än 200 CD4 T-celler<sup>1</sup> per mikroliter blod i början av studien. Kvinnorna fick antiretroviral behandling med bland annat Lamivudine, Stavudine och Nevirapine, läkemedel som tillhör klassen omvänt transkriptashämmare. Samtliga visade mycket god behandlingsfölsamhet under hela studien.

Endast två dagar efter påbörjad behandling hade mängden virus i livmodersekret minskat från cirka 5 000 till genomsnittliga 650 viruskopior per milliliter och minskade därefter ytterligare till under 50 kopior per milliliter och kvarstod på samma nivå under resten av studien. Virusnivåerna i slidsekretet, som innan behandlingen var i genomsnitt 6 000 kopior per milliliter, hade fyra dagar efter initierad behandling sjunkit till 250 kopior per milliliter i genomsnitt och kunde efter 14 dagar inte detekteras.

I allmänhet var virusnivåerna i sekretionen från genitalia betydligt lägre än i blodet; mängden virus var närmare 300 000 per milliliter blod innan behandlingen och minskade till 1 300 kopior i slutet av studien. Trots minskade virusnivåer, hade dock närmare hälften av kvinnorna fortfarande detekterbara virusnivåer i sekretet från slidan eller livmodern, vilket pekar på potentiell smittrisk.

Med dagens känsliga metoder kan även relativ låga virusnivåer mätas och det är okänt vilken virusnivå som krävs för sexuell hivöverföring. Oavsett detta, visar studien att effektiv behandling kan

---

<sup>1</sup> CD4 T-celler är en viktig grupp av kroppens försvarsceller och målceller för hiv. Vid en hivinfektion infekteras dessa celler och antalet sjunker med tiden om man inte genomgår behandling eller om behandlingen inte är effektiv. Hos friska individer ligger antalet CD4 T-celler mellan 800 och 1 200 per mikroliter blod.

## *Noaks Arks Nyhetsbrev No 2, 2007*

minska mängden virus som utsöndras via de vaginala slemhinnorna dramatiskt vilket kan bidra till att minska smittrisken.

Det kan vara viktigt att understryka att andra faktorer kan påverka virusutsöndringen i vaginan. En studie genomförd 1997 visade samband mellan vitamin-A brist men även orala p-piller och högre hivutsöndring i sekretion hos kvinnor som inte behandlades. Det finns dock inga studier som undersökt effekten hos kvinnor med antiretroviral behandling.

Källa: Graham et al AIDS 21; 2007, Mostad et al Lancet 350; 2007