

## *Noaks Arks Nyhetsbrev No 3, 2007*

### **Vaccinstudien "STEP" visar ingen effekt - stoppas i förtid**

*En storskalig vaccinstudie, den så kallade STEP-studien, avslutades nyligen i förtid när analyserna visar att vaccinet inte hade någon skyddseffekt. Det finns för närvarande inga data som tyder på att vaccinet kan ha ökat risken för hivinfektion, som många medier har nyligen antytt.*

Vaccinstudien STEP påbörjades i slutet av 2004 och inkluderade 3 000 hivnegativa volontärer mellan åldrarna 18 och 45 år med högre smittrisk. Syftet var att testa om vaccinkandidaten kunde förhindra virusinfektion eller i de fall där hivinfektion skett, om vaccinationen resulterade i lägre hivnivåer i blod.

En monitoreringskommitté (Data and Safety Monitoring Board) som består av oberoende experter analyserade resultatet från hälften av deltagarna och konstaterade att vaccinet inte hade någon skyddande effekt när man jämförde antalet förekommande hivinfektioner i vaccinerade personer och personer i kontrollgruppen.

Studien var en randomiserad dubbelblindstudie, där varken de som analyserar resultaten eller deltagare som vaccineras vet vem som fått hivvaccinet eller placebovaccinet. Studiedeltagarna delades slumpmässigt upp i två grupper där ena gruppen immuniserades med vaccinet MRKA5 och den andra med placebovaccinet. Deltagarna skulle vaccineras i tre omgångar under loppet av sex månader. Studiedeltagarna följdes upp under 13 månader innan studien stoppades. Under tiden har inga allvarliga biverkningar rapporterats. Samtliga deltagare har informerats om studien och fått rådgivning i hivprevention och haft tillgång till gratis kondomer.

Resultaten visar att bland de som hade vaccinerats vid ett tillfälle hade 24 av 741 vaccinerade smittats med hiv jämfört med 21 av 762 i kontrollgruppen. Av dem som hade vaccinerats minst två gånger hade 19 av 672 vaccinerade samt 11 av 691 i kontrollgruppen smittats med hiv under studien. Monitoreringskommittén konstaterade att det inte fanns några statistiska skillnader i antal hivinfektioner mellan vaccinations- och kontrollgruppen och ansåg därmed att vaccinet inte hade någon skyddande effekt. Antalet hivinfekterade i vaccinations- respektive kontrollgruppen är få i relation till totala antalet deltagande och skillnaderna mellan grupperna är så knappa att det kan bero på ren tillfällighet.

Man kunde inte heller visa att vaccinet hade någon påverkan på mängden virus i blodet hos de vaccinerade som hade smittats. När man undersökte virusnivåer i blodet hos de som smittades under studien, hade samtliga i genomsnitt 37 000-40 000 viruskopior per ml blod 8 till 12 veckor efter diagnosen. Inga signifikanta skillnader kunde observeras mellan vaccinations- och kontrollgruppen. Baserad på dessa resultat bedömde monitoreringskommittén att studien inte kunde fullföljas.

Vaccinkandidaten som användes i studien har framställts av läkemedelsbolaget Mercks och består av ett försvagat förkylningsvirus, så kallat adenovirus, som inte orsakar sjukdom. Adenoviruset fungerar sedan som bärare för att transportera delar av hivgenomet in i celler. De delar av hiv som använts till denna vaccinkandidat är generna gag, pol samt nef. När vaccinet kommer in i kroppen

## *Noaks Arks Nyhetsbrev No 3, 2007*

tillverkas vissa hivproteiner och stimulerar ett hivspecifikt immunsvär. Eftersom det endast är ett fåtal av virusets proteiner som tillverkas, är vaccinet ofarligt och kan inte orsaka sjukdom. MRKAd5 har studerats i ett flertal mindre kliniska studier och har visat sig vara säker och vältolererad. Dessutom har man kunnat visa att vaccinet kan stimulera ett hivspecifikt immunsvär.

En fas IIb-studie som denna innebär att man studerar vaccinkandidatens skyddseffekt mot infektionen i populationer där risken för smitta är större. I en sådan studie inkluderas ett mindre antal deltagare än i en fas III-studie, där oftast flera tusen försöksdeltagare i ett högepidemiskt område rekryteras.

STEP-studien genomfördes på olika centra i Nord och Sydamerika, Karibien och Australien. En liknande fas II studie med MRKAd5 under namnet Phambili påbörjades nyligen under 2007 i Sydafrika och även den studien avslutas i förtid.

Utveckling av en effektiv hivvaccinstudie är en svår utmaning för forskare. Även om misslyckade vaccinstudier är en stor besvikelse för många, är informationen och resultaten från studierna mycket värdefulla för att få större förståelse om vaccinutveckling och immunförsvaret, och bidrar till den fortsatta forskningen på området.

För närvarande pågår endast en storskalig fas III studie i Thailand med vaccinkandidaterna ALVAC och VAXGEN. Resultatet från denna studie beräknas vara klar först 2009/2010.

Källa: NIH press release: September 21, 2007, IAVI pressmeddelande

### **Naturligt äggviteämne i blodet kan skydda mot hiv**

*Ett nytt äggviteämne i blodet har visat sig kunna skydda celler mot hivinfektion i laboratorium, rapporterar forskare vid Ulms universitet i Tyskland. Upptäckten visar upp ytterligare möjligheter i utvecklingen av hivpreventiva interventioner.*

Forskare har nyligen upptäckt ett äggviteämne i blodet som har visat sig kunna skydda celler mot hivinfektion. Molekylen som kallas för VIRIP (Virus Inhibitory Peptide) binder till ett äggviteämne på virusets ytstruktur, så kallade gp41. Hiv använder gp41 på sin yta för att binda fast till cellen och infektera den. Men bindning av VIRIP till gp41 förhindrar viruset att kunna binda till celler och därmed kan viruset inte infektera den. Vid vidare undersökning visade det sig att en liten ändring i ett specifikt område i VIRIP gör molekylen ännu effektivare mot hiv.

Den modifierade versionen av VIRIP har testats i diverse djurförsök för att undersöka säkerheten och toxiciteten. De preliminära resultaten har hittills varit lovande, och proteinet kan komma att testas i en mindre klinisk studie med friska personer inom kort.

En fördel med VIRIP kan vara att det blir svårare för viruset att utveckla resistens. Gp41 som är mål för VIRIP är en relativt stabil molekyl på virusets yta och en modifiering av gp41 kan vara ogynnsam för virusets överlevnad.

## Noaks Arks Nyhetsbrev No 3, 2007

Det är ännu okänt vilken funktion proteinet har i kroppen. Eftersom molekylen förekommer naturligt i blodet och samtidigt verkar ha skyddande effekt mot hiv, vill man titta närmare på kopplingen mellan VIRIP och naturligt skydd mot hivinfektion hos vissa människor. Det kan också vara av intresse att undersöka mängden VIRIP i olika individer och se om sjukdomsförloppet ser annorlunda ut hos personer som har mer eller mindre av proteinet i blodet. Forskare fortsätter att titta närmare på proteinet och dess mekanism i kroppen.

Källa: Nature 19 April 2007, Cell (129) 2007

### **Amning av barn till hivpositiva mödrar – svårt vägval**

*Hivpositiva mödrar rekommenderas i vanliga fall att undvika amma sina barn. Men i fattiga länder kan amning av barn vara bättre för barnets överlevnad trots riskerna för hivinfektion, visar nya studier.*

Hivpositiva mödrar rekommenderas i vanliga fall att undvika amma sina barn och mata barnet med mjölkersättning för att undvika överföring av hiv via bröstmjök. Men detta kan leda till större hälsorisker för barnet i länder där tillgång till rent vatten är begränsad.

Hiv kan överföras från mor till barn under graviditet, vid förlossning eller via amning. Om inga åtgärder sätts in, riskerar mellan 20 till 45 procent av barnen att bli hivsmittade, enligt Världshälsoorganisationen. I höginkomstländer har risken för mor till barn smitta reducerats ner till mindre än 2 procent genom framgångsrik behandling, kejsarsnitt och mjölkersättning.

Dr Hoosan Coovadia, barnläkare i Sydafrika, menar att om hivpositiva mödrar skulle amma sina barn skulle det förmodligen leda till att närmare 300 000 barn smittas av hiv, men det skulle rädda livet på cirka 1,5 miljoner barn som kan dö av andra infektionssjukdomar. Han menar att i länder där barnadödligheten överstiger 25 procent borde mammor uppmanas att amma sina barn trots riskerna för hivinfektion.

Bröstmjök innehåller olika typer av antikroppar och en rad andra ämnen vilka överförs från moderns till barnet vid amning och hjälper till att bygga upp barnets immunsystem. Barn som ammas får ett bättre skydd för att bekämpa de olika smittämnen de kan utsättas för.

Nya studier från högendemiska områden visar att barn till hivpositiva mödrar som inte ammas kan löpa upp till sex gånger högre risk att dö av andra infektionssjukdomar jämfört med barn som enbart ammas.

Nyligen i en studie i Botswana följdes 588 hivpositiva och 137 hivnegativa mödrar upp under 24 månader. Resultatet visar att barndödligheten hos hivinfekterade barn var betydligt högre än hos hivnegativa barn. Men samtidigt var dödligheten hög bland hivpositiva barn som tidigt hade avvänjts från amning.

Forskare visar i en studie i Sydafrika att tre kriterier verkar viktiga för hivnegativa barns överlevnad om de inte ska ammas; ledningsvatten, elektricitet, gas eller dylikt som bränsle, samt att modern är

## *Noaks Arks Nyhetsbrev No 3, 2007*

öppen om sin hivstatus. I den studien kunde man observera att ammande barn till hivpositiva mödrar vilka inte uppfyllde dessa tre kriterier löpte mycket större risk för hivinfektion eller dödlighet.

Andra viktiga nödvändigheter förutom vatten och bränsle för att kunna undvika amning är även tillgång till kyl samt att modern har en stadig inkomst. I fattiga delar av världen där hivprevalensen är mycket hög, är tillgången till sådana faciliteter mycket begränsade, vilket säkert gör det svårt att ersätta modersmjölken med ett säkert alternativ.

Ytterligare studier framförallt i södra Afrika har tittat på överlevnad hos barn som avväjts tidigt och de som ammas längre tid. Dessa studier har inte kunnat visa någon signifikant skillnad mellan grupperna när det gäller hivfri överlevnad. Forskare menar att barn som undkommer hivsmitta tack vare att de inte ammas, istället dör av andra infektionsrelaterade sjukdomar. Detta gör att den totala överlevnaden i slutändan inte skiljer sig åt mellan grupperna.

Preliminära resultat från två pågående studier i Kenya och Malawi bekräftar att andelen barn som insjuknar i diarré ökar dramatiskt när amning avbryts vid 6-månadersåldern.

Även hos hivpositiva barn har man sett fördel med amning. Som resultatet från en studie i Zambia visar är dödligheten hos hivpositiva barn som ammas under första året mycket lägre än hos barn som endast ammas under de första fyra månaderna.

Världshälsoorganisationen har sett över sina rekommendationer och rekommenderar i en rapport att hivpositiva barn kan ammas under det första halvåret, om mjölkersättning inte är accepterad, praktisk, hållbar och säker. Om ett säkert alternativ fortfarande inte är möjligt när barnet är sex månader rekommenderas mödrar att fortsätta amma sina barn tillsammans med annan föda som komplement. I de fall där säker, praktisk, och hållbar mjölkersättning är tillgänglig och accepterad, bör hivpositiva mödrar undvika amning helt och hållet. I de fall där barnen är hivsmittade, uppmanas dock mödrar att amma sina barn.

Källa: Shapiro et al. Journal of Infectious Diseases 196, 2007, Doherty et al. AIDS 21, 2007, Bulletin of the World Health Organization 85, 2007, Coovadia et al, AIDS 21, 2007

[http://www.who.int/child-adolescent-health/New\\_Publications/NUTRITION/consensus\\_statement.pdf](http://www.who.int/child-adolescent-health/New_Publications/NUTRITION/consensus_statement.pdf)

### **Enzym kan skära ut hiv**

*Forskare från Hamburg och Dresden har nyligen modifierat enzymet rekombinas för att det ska kunna skära ut hivgenomet ur cellens arvs massa. Metoden ger hopp om framtida botemedel för hivinfektion.*

Enzymet rekombinas har till uppgift att känna igen vissa delar av arvs massan och klippa ut specifika delar. Efter flera års forskning har nu forskare lyckats modifiera enzymet så att det känner igen och skär ut integrerat hiv från cellens arvs massa. I laboratorieexperiment har forskarna kunnat visa att

## *Noaks Arks Nyhetsbrev No 3, 2007*

enzymet framgångsrikt kan specifikt skära ut hivgenomet ur arvmassan hos en infekterad cell i provrör.

Hivgenomet omsluts av två igenkännbara genetiska sekvenser som kallas för LTR (Long Terminal Repeats). Det modifierade rekombinaset känner igen vissa sekvenser i virusets LTR och kan därmed lokalisera och specifikt skära ut hivgenomet.

Det är ännu okänt om enzymet kommer att ha det önskade effekten i kroppen hos människan. Innan det ens är möjligt att testa det, måste en rad olika tester genomföras för att försäkra att det modifierade enzymet inte är toxiskt och inte orsakar allvarliga bieffekter hos människan.

När hiv infekterar kroppens celler, tar sig virusets arvsmassa in i cellkärnan där den integreras i cellens arvsmassa. Detta leder till att virusets genom blir en del av cellens genetiska material och varje gång cellen producerar egna byggstenar för sin överlevnad, produceras även virusproteiner och därmed nya viruspartiklar.

Integrationen av hivgenomet i cellens arvsmassa har omöjliggjort eliminering av hiv med befintliga behandlingar. Även om effektiv behandling med dagens läkemedel kan förhindra nya viruspartiklar att bildas, finns virusets genetiska material vilande i kroppen. Utan effektiv kombinationsbehandling kan viruset massproduceras igen.

Om det modifierade rekombinaset visar sig vara effektiv hos människor kan det vara ett stort genombrott och ett stort steg för att eliminera hiv från kroppen.

Källa: Science (316; 5833) 2007

### **Kostnadseffektiviteten av manlig omskärelse i preventionsprogram**

*Hälsoekonomiska analyser visar att manlig omskärelse i sydafrikanska länder visar att metoden kan vara en kostnadseffektiv preventionsåtgärd.*

Flera studier i södra Afrika har visat att manlig omskärelse kan skydda män upp till 60 procent från att bli infekterade med hiv från kvinnor vid heterosexuellt samlag. Forskare har genom ekonomiska analyser undersökt kostnadseffektiviteten av en sådan intervention för länder i södra Afrika.

Forskarna använde sig av ett ekonomiskt kostnadsinstrument för att beräkna kostnaden för implementeringen av ett program med manlig omskärelse. Forskarna utgick från en modell som kunde appliceras på 14 länder i södra Afrika där över 80 procent av den manliga populationen inte är omskurna och hivprevalensen hos vuxna överstiger fem procent. I modellen utgick man från att över 85 procent av de icke-omskurna männen skulle acceptera att genomgå omskärelse.

Beräkningar visar att under en initial femårsperiod skulle kostnaden för implementering av programmet bli 1 036 miljoner för den offentliga sektorn respektive 965 miljoner dollar för den privata sektorn. Kostnaderna skulle falla för påföljande femårsperiod. Den kumulativa nettokostnaden för en

## *Noaks Arks Nyhetsbrev No 3, 2007*

10-årsperiod blir sålunda 1 271 miljoner för den offentliga sektorn samt 173 miljoner för den privata sektorn.

Forskarna justerade sedan kostnaderna för programmet med de medicin- och vårdkostnader som sparas när en hivinfektion förhindras genom interventionen. Man visar genom beräkningar att ett sådant program kan leda till ett nettosparande på två dollar per person och år under de första 20 åren av programmet. Forskarna menar att analysen visar att omskärelse på ett kostnadseffektivt sätt kan förebygga hivinfektioner i sydafrikanska länder där hivprevalensen är mycket hög.

Det är viktigt att poängtera att omskärelse enbart är delvis skyddande och även omskurna män uppmanas till säker sex. Ingreppet måste dessutom utföras av tränad medicinsk personal och under sterila förhållanden. Vid omskärelse i vuxen ålder är det nödvändigt att man avstår från sexuellt umgänge i en månad efter ingreppet, i annat fall kan risken för smitta av hiv eller andra sexuellt överförbara infektioner vara ännu större.

Källa: Medscape medical news July 2007

### ***"Post-coital penile cleansing"* förknippad med ökad hivrisk**

***Tvätt av det manliga könsorganet direkt efter oskyddat samlag kan leda till ökad hivrisk, visar en studie genomförd i Uganda.***

Kliniska studier har nyligen visat att manlig omskärelse delvis kan skydda mot hiv. Men manlig omskärelse är kulturellt inte accepterad på vissa ställen och i dessa regioner har man velat förespråka för rengöring av genitalier efter samlag som en alternativ metod. En forskargrupp har undersökt följderna av "post-coital penile cleansing" i Rakaidistriktet i Uganda, för att visa om det föreligger bevis för antagandet.

I studien deltog 2 552 ej omskurna hivnegativa män. Forskarna intervjuade männen om deras tvätt vanor efter samlag och tittade sedan på hivincidensen under studieperioden.

Närmare 80 procent av männen angav att de tvättade sig efter varje samlag. När man analyserade hivincidensen i förhållande till deras tvättvanor kunde man inte se någon statistiskt signifikant skillnad mellan män som tvättade sig efter varje samlag och de som aldrig tvättade sig efter samlag. Däremot när man tittade närmare på resultaten kunde man observera att rengöringsmetoden och hur snabbt efter samlaget rengöringen sker kan påverka smittrisen.

Endast tvätt korrelerade till en större hivrisk än tvätt med tyglapp. De som endast använde en torr tyglapp för att torka sig hade lägsta hivincidensen i gruppen som tvättade sig efter samlag.

Bland dem som tvättade sig efter varje samlag var det cirka hälften som angav att de tvättade sig omedelbart, det vill säga inom tre minuter efter avslutat samlag. I den gruppen var andelen som blev hivsmittade avsevärd högre än de övriga.

## *Noaks Arks Nyhetsbrev No 3, 2007*

Man spekulerar huruvida tvättandet kan leda till att vissa celler blir inflammerade och därmed mer mottagliga att infekteras med hiv. Studien som genomfördes i Uganda visar med all tydlighet att rengöring av genitalier inte skyddar mot hivinfektion, utan att det i vissa fall tvärtom kan leda till ökad smittrisk.

Studien visar också att rengöring av genitalier efter samlag är mycket vanlig i landsbygden i Uganda och menar att metoden inte bör rekommenderas som ett alternativ till omskärelse med tanke på att vetenskapliga bevis inte stöder den tesen.

Resultatet av studien är intressant men det behövs fler undersökningar på olika områden med olika populationer för att med säkerhet kunna avgöra om tvättning kan öka risken för hivinfektion.

Källa: Makumbi et al AIS conference 2007 Abstract WEAC1LB

### **Resultat från stoppad mikrobicidstudie visar ökar smittrisk**

*Två storskaliga mikrobicidstudier med substansen Ushercell (cellulosasulfat) stoppades i början av 2007 efter att kvinnor i studien infekterades med hiv. Analys av resultatet visar en eventuell ökad risk vid användning av mikrobicidkandidaten i endast en av studierna.*

Mikrobiciden Ushercell (cellulosasulfat) prövades i en storskalig klinisk studie i Benin, Uganda, och Sydafrika som började i juli 2005. En parallell studie med samma substans pågick samtidigt i Nigeria. I början av 2007 fick studierna avslutas i förtid när preliminära resultat från ena studien visade att andelen hivinfektioner i gruppen som använde Ushercell var fler än i kontrollgruppen.

Vid kliniska studier övervakar en oberoende monitoreringskommitté resultaten under studiens gång för att garantera studiedeltagarnas säkerhet. Vid analys av preliminära resultat i mitten av denna mikrobicidstudie konstaterade inspektionsgruppen att de preliminära resultaten visade att antalet hivsmittade kvinnor bland de som använt Ushercell förefaller fler än i kontrollgruppen. Baserad på denna information, beslutade kommittén att studien bör avslutas för studiedeltagarnas säkerhet. Trots att samma resultat inte påträffades i studien som pågick i Nigeria, avslutades även den studien av säkerhetsskäl.

Efter flera månaders analys offentliggjordes nyligen utvärderingen av studierna. Enligt utvärderingen har totalt 41 av 1 425 kvinnor i studien i Benin, Uganda, och Sydafrika blivit infekterade under studien; av dessa använde 25 Ushercell och 16 placebo. Av 1 644 deltagare i studien i Nigeria blev totalt 23 kvinnor hivinfekterade; 10 i Ushercellgruppen och 13 i kontrollgruppen.

I ett första skede har man tittat på samtliga kvinnor i studien, det vill säga man utgår från att samtliga studiedeltagare har använt medlen enligt ordination. Verkligheten kan dock se annorlunda ut och medlen används inte alltid enligt överenskommelse. Viss andel av kvinnor slutar använda medlet under studiens gång av olika skäl. Av den anledningen gör forskare även en andra utvärdering av resultat, där man endast tar i beräkning de kvinnor som angett att de använt medlen

## *Noaks Arks Nyhetsbrev No 3, 2007*

enligt ordination under hela studien. Men även en sådan analys av Ushercellstudien tyder på fler hivfall bland Ushercellanvändare än kontrollgruppen.

Men skillnaderna är inte statistisk signifikanta enligt utvärderingen. Eftersom antalet hivsmittade i studien är få, kan skillnaderna i realiteten bero på ren tillfällighet. Resultatet visar i alla fall med all tydlighet att medlet inte har någon skyddande effekt mot hiv.

Monitoreringskommittén menar att även om statistiskt insignifikant, så kan siffrorna tolkas som att medlet möjligen kan ha bidragit till en riskökning. Man vet fortfarande inte de mekanismer som kan ligga bakom en eventuell riskökning vid användning av Ushercell, men forskare fortsätter att titta närmare på orsakerna för att i framtiden kunna förhindra liknande bakslag.

Studiedeltagarna har under studiens gång regelbundet fått preventionsrådgivning, medicinsk konsultation och gratis tillgång till kondomer. Samtliga har fått tydlig information om riskerna med studien och har informerats om rätten att lämna studien när som helst. Kvinnorna har varit informerade om att de slumpmässigt tilldelas mikrobicid eller placebo.

Det är brukligt att kliniska studier med olika medel i ett första skede testas hos friska personer i länder som inte har en hög hivprevalens, detta för att bedöma produktens säkerhet. Men för att avgöra om produkten är effektiv är det nödvändigt att de storskaliga studierna utförs i områden som har hög hivprevalens. Många av dessa områden är väldigt hårt drabbade av hiv. I Sydafrika till exempel, var mer än 50 procent av de kvinnor som anmälde intresse för studien redan hivsmittade. I Uganda var motsvarande siffra 32 procent. I de flesta fall leder kliniska studier i sig till en minskad hivprevalens, till följd av ökad kunskap och information hos befolkningen i lokalsamhället, bättre tillgång till behandling av sexuellt överförbara infektioner, hälsokontroller och tillgång till kondomer. De kvinnor som under denna studie har blivit hivpositiva kommer att få tillgång till stöd och sjukvård inklusive behandling.

Ushercell har tidigare testats i 11 olika kliniska studier i Europa, USA, Afrika och Indien, och visat sig vara säker, utan några indikationer på ökad risk för hivinfektion. De nya resultaten är därför en stor besvikelse för många som har hoppats på nya hivpreventiva metoder.

Källa: Global campaign for microbicides press release July 2007

### **Ännu ett CCR5 hämmare med lovande resultat**

*Ytterligare ett nytt läkemedel inom klassen CCR5 hämmare har visat lovande resultat i en klinisk fas I-studie.*

## *Noaks Arks Nyhetsbrev No 3, 2007*

CCR5-hämmaren som för närvarande har benämningen INCB009471 har testats som monoterapi hos 21 hivpositiva patienter under en två-veckors period. Patienterna hade mer än 4 log<sup>1</sup> viruskopior per milliliter blod och över 350 CD4 celler per mikroliter blod. Samtliga patienter testades för att avgöra vilket virusvariant patienterna hade. Endast patienter med R5-virus inkluderas i studien.

CCR5 finns på ytan på vissa vita blodkroppar och det är dessa blodkroppar som hiv bland annat infekterar. I de flesta fall är CCR5 nödvändig för att hiv ska kunna ta sig in i cellen. De virus som använder CCR5 för att ta sig in i cellen kallas för R5-virus. Viruset kan dock förändras så att det använder sig av en annan molekyl på cellytan, CXCR4. Dessa virus har benämningen X4-varianter. Det finns även virusvarianter som har förmågan att använda sig av både CXCR4 och CCR5 och betecknas R5/X4-varianter. X4-varianter upptäckts oftast i ett senare skede av sjukdomen och har förknippats med ett snabbare sjukdomsförlopp.

Patienterna delades upp i två grupper. Arton patienter fick en daglig dos på 200 mg av INCB009471 och den andra gruppen med tre patienter fick placebotabletter och verkade som kontroll. Studiedeltagarna hade inte genomgått någon hivbehandling tidigare eller i vilket fall inte hade behandlats med några antivirala läkemedel de senaste tre månaderna och samtliga hade en virusnivå högre än 4 log.

Resultatet visar att patienter som fick INCB009471 hade en snabb minskning av virus i blodet; antalet viruskopior sjönk med ca 1,14 log under den första veckan. Störst minskning observerades två dagar efter avslutad behandling, där antalet viruskopior nådde 1,81 log lägre än i början av studien. En vecka efter sista dosen kunde läkarna fortfarande konstatera mycket färre virus i blodet i behandlingsgruppen än i början av studien. Detta är tecken på bibehållen effekt av läkemedlet långt efter behandlingens slut, vilket beror på att läkemedlet har en lång halveringstid i plasma.

Hos två av patienterna med tidigare erfarenhet av hivbehandling, ändrades viruset från R5 tropisk till en blandning av R5 och X4 virus. Detta visar att patienterna med största sannolikhet hade en låg nivå av X4-virus i början av studien och som inte kunde upptäckas. Båda patienter visade sig dock kunna återfå R5-virusvarianter ca två veckor efter avslutad behandling.

Risken med läkemedelsgruppen CCR5-hämmare kan vara att den kan bidra till att viruset förändras från R5-typ till ett X4-virus. X4-virus blockeras inte av läkemedlet och kan därmed öka i relation till R5 virus i blodet. Samtidigt är denna typ av läkemedel till stor nytta för patienter med R5-virus som har utvecklat resistens mot andra klasser av hivläkemedel. Tillverkningen av nya hivläkemedel, i synnerhet i nya klasser, är ytterst viktig för att kunna erbjuda nya behandlingsmöjligheter för de som har utvecklat resistens mot befintliga läkemedel.

---

<sup>1</sup>Hivmängden svaras från laboratoriet ut som antal kopior/ml blodplasma eller som log-värdet för antal viruskopior/ml. En log är en faktor på 10. Så har till exempel en person med hivmängden 100 000 kopior/ml uttryckt i logaritmisk form 105 kopior /ml eller "en viral load på 5 log". (UR \*Perspektive på hiv\*)

## *Noaks Arks Nyhetsbrev No 3, 2007*

I denna studie visade INCB009471 sig vara säker och vältolererad. Inga allvarliga biverkningar rapporterades under studien. En större studie med fler patienter och med behandling under längre tid planeras.

Källa: Incyte corporation of Wilmington, Delaware, 4th IAS Conference Abstract no. TUAB106

### **Maraviroc (Celsentri) godkänt som den första CCR5 hämmaren**

*Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) godkände nyligen läkemedlet Maraviroc för behandling av hivinfektion. Läkemedlet kommer att marknadsföras under namnet Celsentri i Europa.*

Maraviroc (Celsentri) tillhör en ny klass av hivläkemedel, så kallade CCR5-hämmare, och har i flera studier med hivpatienter visat sig vara effektiv och vältolererad. Maraviroc (Celsentri) godkändes i augusti även av den amerikanska läkemedelsmyndigheten (FDA) under namnet Selzentry och kort därefter godkände även den europeiska läkemedelsmyndigheten läkemedlet. Maraviroc är godkänd för behandling i kombination med andra godkända hivläkemedel av behandlingserfarna hivpatienter med endast R5-virus.

Det finns två hivvarianter; R5 och X4-virus. Den första är det vanligaste och dominerar under större delen av sjukdomen. Hiv av R5-varianten använder sig av äggviteämnet CCR5 på cellers yta för att infektera celler. Maraviroc hämmar CCR5 på cellens yta och kan därför endast blockera R5-virus från att infektera celler. Hiv kan dock förändras så att det använder sig av en annan molekyll på cellytan, CXCR4. Dessa virus har benämningen X4-varianter och blockeras inte av Maraviroc. Innan behandling undersöks patientens virustyp analys av blodet för att fastställa virusvarianten hos patienten.

Celsentri tillverkas av läkemedelsbolaget Pfizer och kommer att finnas på den svenska marknaden från slutet av oktober.

Källa: FDA August 6, 2007, EMA , Pfizer pressmeddelande

### **Långtidsbehandling med ART kan återställa immunförsvaret**

*Hivpositiva patienter kan få normala antal CD4 T-celler om de får antiretroviral behandling under tillräcklig lång tid och kan bibehålla mindre än viruskopior per milliliter blod.*

Som en del av en stor europeisk observationsstudie EUROSIDA, initierade man en studie med 1 835 patienter utan tidigare behandling. Syftet med studien var att undersöka om tillräckligt lång antiretroviral behandling kan återställa antalet CD4 T-cellerna till samma nivåer som hivnegativa personer.

När patienterna påbörjade kombinationsbehandling var antalet CD4 T-celler mindre än 200 per mikroliter blod. Under behandlingens första år kunde en ökning med upp till 100 CD4 T-celler per mikroliter blod konstateras i gruppen.

## *Noaks Arks Nyhetsbrev No 3, 2007*

De patienter som hade mindre än 500 CD4 T-celler per mikroliter blod fortsatte att visa en årlig ökning av CD4 T-celler under behandlingen; antalet CD 4 T-celler per mikroliter ökade med ca 50 årligen upp till fem år. De patienter som hade fler än 500 CD4 T-celler per mikroliter blod ökade inte sina CD4 T-celler ytterligare under behandlingsåren.

Eftersom antalet CD4 T-celler före hivinfektion hos patienterna inte var känt, är det svårt att avgöra om långtidsbehandling kan återställa CD4 T-cellnivåerna till nivån före infektionen. Men studien visar att långtidsbehandling hos patienter har lett till CD4 T-cellnivåer över 350 ända upp till 800 per mikroliter blod, det sista faller inom den normala skalan för hivnegativa personer.

Resultatet pekar på att det är möjligt att återställa CD4 T-cellerna med lång tids behandling, även i de fall där antalet CD4 T-cellerna har sjunkit mycket lågt under hivinfektionen.

Källa: Mocroft et al LANCET 2007