

Noaks Ark Nyhetsbrev No 3, 2006

Terapeutisk vaccinering öppnar för behandlingsfria perioder

En klinisk studie med terapeutisk vaccination av hivpatienter visar att de vaccinerade klarar av behandlingsavbrott under en längre tid. Resultatet av studien öppnar upp möjligheten för längre perioder för hivpatienter under långtidsbehandling med hivmediciner.

Terapeutiska vacciner har för syfte att förstärka kroppens immunsvår så att det ska klara av att hålla virusnivåerna nere även under behandlingsfria perioder. Behandlingsavbrott är mycket uppskattat av patienter som behandlas med antiretrovirala läkemedelskombinationer under lång tid. Trots styrkan att trycka ner virusproduktionen har hivbehandling med sina biverkningar och regelbunden medicinintag även många negativa sidor.

En klinisk studie har utförts av franska forskare med frivilliga hivpositiva patienter för att undersöka effekten av vaccination med två terapeutiska vacciner. Studien hade för syfte att undersöka om immunisering av hivpatienter under behandling kan bidra till att hålla virusnivåerna nere när behandlingen avbryts.

Sjuttio patienter som hade fått behandling i mer än ett år delades slumpmässigt i två grupper; en grupp som vaccinerades, och den andra gruppen utan vaccination som fungerade som kontroll. Samtliga deltagare fortsatte sin hivbehandling.

Vaccingruppen immuniserades med vaccinkandidaterna ALVAC 1433 och HIV-LIPO-6T fyra gånger med fyra veckors mellanrum och fick därefter interleukin-2 under tre omgångar. Interleukin-2 är en immunstimulatorisk molekyl som utsöndras av kroppens egna immunceller och bidrar till att CD4 T-celler förökar sig. Förhoppningen är att Interleukin-2 bidrar till att förstärka immunsvaret och öka antalet CD4 T-celler.

Efter avslutad vaccinationsbehandling kunde de patienter som hade mindre än 50 kopior virus per milliliter blod avbryta sin behandling. Samtliga patienter undersöktes varannan månad och de kunde fortsätta utan behandling tills virusnivåerna överskred en viss nivå. Därefter fick de återuppta behandlingen.

Resultatet från studien visar att de vaccinerade klarade sig utan behandling i större utsträckning jämfört med kontrollgruppen. I genomsnitt kunde de i vaccingruppen vara behandlingsfria i mer än 42 procent av tiden medan de icke-vaccinerade var utan behandling endast 26 procent av tiden. Forskarna konstaterade även att de vaccinerade hade generellt lägre virusnivåer efter varje behandlingsavbrott.

Sammanfattningsvis kunde de som hade vaccinerats minska sin behandlingstid med ca 40 procent under studiens gång. Resultatet från studien är hoppingsivande. Det är dock svårt att med säkerhet uppskatta de positiva effekterna av en sådan strategi med tanke på att antalet försöksdeltagare i studien är få. För att få en bättre bild av effektiviteten av en sådan vaccination krävs större kliniska studier.

Källa: Levy *et al.* AIDS 20:2006

Noaks Ark Nyhetsbrev No 3, 2006

Profylaktisk behandling ifrågasätts

Behandling med antivirala medel direkt efter ett risktillfälle har tidigare påvisats skydda mot hivsmitta. Engelska forskare vill emellertid varna för att metoden är osäker.

Post Exposure Prophylaxis (PEP) är ett sätt att minska risken för hivinfektion efter att man har utsatts för hivsmitta. Metoden baseras på att den utsatta får en hivbehandling inom 72 timmar efter smittotillfället och under ca fyra veckor. Behandlingen används framförallt av sjukvårdspersonal som arbetar med hiv och som kan utsättas för risk till exempel vid nålstick. Men PEP används numera även av andra som utsätts för smittorisk vid ej arbetsrelaterade situationer bland annat vid oskyddat sex eller våldtäkt.

Dock är inte metoden hundra procentig säker. I en studie i England har forskare studerat effektiviteten av metoden hos närmare 700 personer som har utsatts för hivrisk vid sex eller intravenös drogmissbruk. Personerna fick hivläkemedel under 28 dagar och därefter hivtestades.

Forskarna fann att av de 702 som behandlades med PEP, testades sju personer positiva inom 12 veckor, samtliga män som hade utsatts vid anala receptiva samlag. Vidare såg man att det genomsnittliga intervallet mellan smittotillfället och behandlingen var cirka 45,5 timmar för de sju som infekterades men 32,5 timmar för de övriga. Av de sju som infekterades, hade fyra utsatt sig för smittrisk vid ytterligare tillfällen under eller efter behandlingen.

Resultatet av studien är inte särskilt förvånande, men det påminner oss om vikten av primär prevention samt information och utbildning. Detta är ytterst viktigt i synnerhet i samband med att man erbjuder PEP-behandling för människor som upprepat utsätter sig för hivrisk.

Källa: Roland *et al.* Clinical Infectious Diseases 41: 2005, Reuters Health Information

Hivliknande virus hos vilda schimpanser

Forskare har nyligen isolerat ett virus från schimpanser i södra Kamerun som har stora likheter med hiv-1, vilket bekräftar misstankarna om att dessa djur är de naturliga reservoarerna för hiv-1.

Forskare har länge vetat att flera arter av apor och schimpanser bär på så kallade siv (simian Immunodeficiency virus), motsvarande hiv hos apor. Men de flesta siv har vissa skillnader från hiv-1 vilken är det vanligast förekommande hivstammen hos människor.

Tidigare har man i schimpanser hittat virus som är nästan identiskt med hiv-1, men eftersom de schimpanser som burit på viruset befunnit sig i fångenskap kunde man inte med säkerhet avgöra om viruset förekommer i vilda djur i naturen.

Noaks Ark Nyhetsbrev No 3, 2006

För att få klarhet i frågan reste en forskargrupp från Alabamas universitet till Kamerun för att samla in prover från vilda schimpanser av arten *Pan troglodytes troglodytes*. I prover från schimpanserna kunde man påvisa antikroppar mot hiv. Det genetiska material av viruset som spårades i schimpanserna visar att viruset är mycket nära besläktad med hiv-1. Detta tyder på att människan sannolikt har blivit direkt infekterade av dessa schimpanser.

Forskarna beräknar att närmare 30 till 35 procent av schimpanserna i området bär på viruset. Viruset orsakar dock ingen sjukdom hos schimpanserna och man vet inte exakt varför det är så. Men forskning i området pågår för att få svar på den frågan.

Hypotesen är att viruset tagit sig över till människan i samband med jakt på dessa djur i området. Baserat på kunskaper om virusets smittvägar lär människan ha blivit smittad via kontakt med infekterat blod eller andra kroppsvätskor från schimpanser i samband med jakt eller slakt av djuren.

Forskning kring epidemins härkomst har hittills pekat åt Kinshasa som ett epicentrum för hivepidemins genombrott. Det första blodprovet med hiv var taget i Kinshasa 1959. Man antar att Sanghafloden och Kongofloden som då var viktiga transportvägar i området kan ha utgjort en möjlig och enkel väg för viruset att spridas från södra Kamerun till Kinshasa. Väl framme i Kinshasa har spridningen mellan människor främjats av miljön i storstaden. Teorin kan dock vara svår att bevisa med tanke på att det handlar om omständigheter för mer än 75 år sedan.

Källa: Keele *et al.* Science May 2006, Nature may 2006, Corbet *et al.* Journal of Virology 2000.

Ny generation mikrobicider under utveckling

Forskare presenterade lovande resultat från olika studier med mikrobicider vid den internationella konferensen om mikrobicider i Kapstaden i Sydafrika i april. Bland annat rapporterade man om en ny generation av mikrobicider som är under utveckling och snart kommer att testas i kliniska försök.

Mikrobicider är geler, krämer, salvor eller liknande som kan skydda mot hivinfektion lokalt i vaginan. För närvarande finns det ingen godkänd mikrobicid på marknaden, men flera kandidater studeras i kliniska studier för att kontrollera säkerheten och effektiviteten.

Andelen kvinnor som infekteras med hiv ökar för varje år. I många delar av världen har kvinnor inte möjlighet att skydda sig mot sexuellt överförbara sjukdomar såsom hiv med de metoder som förespråkas. De har ofta inte maktmedel att förhandla om kondomanvändning, vara avhållsamma eller kräva trohet från sina manliga partner. Behovet av medel som kan användas av kvinnor själva är därför både mycket stort och önskvärt.

På senare år har flera mikrobicidkandidater visat lovande resultat och flera av dessa har nu tagit steget in i storskaliga kliniska studier. Dessa studier är nödvändiga för att avgöra om kandidaterna är effektiva.

Noaks Ark Nyhetsbrev No 3, 2006

Bland de mikrobicider som hittills visat positiva resultat är Carraguard, Pro2000 och Cellulose sulfat som tagit steget in i storskaliga kliniska försök för att effektiviteten ska kunna avgöras i en större population. De tre ovannämnda mikrobiciderna är exempel på första generationens mikrobicider som har utvecklats. De är inte specifika mot just hiv, utan fungerar genom att de bildar en kemisk svärgenomtränglig barriär i vaginan och förhindrar viruset från att ta sig in och infektera celler. Därför kan denna typ av mikrobicider även vara effektiva mot andra sexuellt överförbara sjukdomar såsom gonorré och herpes.

Men forskare arbetar redan för fullt med att få fram mer hivspecifika mikrobicider. Den nya generation mikrobicider som är under utveckling innehåller hivläkemedel för att göra produkten ännu effektivare. Bland den nya generationen finns Daprivine, U781 samt Tenofovir/PMPA som innehåller hivläkemedel från klassen omvänt transkriptashämmare. Tidiga kliniska studier med dessa har visat att produkterna är säkra och inte skadar slidan.

Daprivine kommer att provas i form av en intravaginal ring för att underlätta användningen. Intravaginala ringar anses som en attraktiv applikationsmetod och de används redan idag för hormonbehandlingar av olika slag. En sådant ring kan hållas i slidan under längre tid för att utsöndra den aktiva substansen. Organisationen The International Partnership for Microbicides leder för närvarande en storskalig klinisk studie med Dapivirine som intravaginal ring. Studien kommer att genomföras i mer än fem länder med över tio tusen deltagare. Resultatet av studien kommer att bli färdigt tidigast 2008.

Källa: International conference on Microbicides 2006, International Partnership for Microbicides

Aptivus effektiv mot resistent virus

En ny proteashämmare godkändes av det svenska läkemedelsverket i slutet av 2005. Läkemedlet som har benämningen Aptivus har i kliniska studier visat sig vara effektiv mot resistent hiv.

Aptivus tillverkat av Boehringer Ingelheim innehåller den aktiva substansen Tipranavir som är nytt i klassen proteashämmare. Denna klass av hivläkemedel avbryter processen som leder till färdigmogna viruspartiklar och hindrar på så sätt virusökningen.

Efter att ha visat lovande resultat i två större kliniska studier, godkände Food and Drug Administration (FDA), den amerikanska motsvarigheten till läkemedelsverket, Aptivus i juni 2005. Läkemedelsverket gav sitt godkännande till marknadsföring av läkemedlet i Sverige i slutet av samma år.

Resultatet av två kliniska studier som ligger till grund för godkännandet av läkemedlet visade att en högre andel patienter i gruppen som behandlades med Aptivus kunde minska antalet virus i blodet med 10-100 gånger. Även antalet CD4 T-celler var högre bland aptivusbehandlade patienter jämfört med kontrollgruppen. I dessa studier deltog patienter som hade behandlats länge och hade utvecklat resistens mot andra proteashämmare. Resultaten visar på att Aptivus kan vara effektiv mot behandlingsresistenta virusstammar.

Noaks Ark Nyhetsbrev No 3, 2006

Aptivus bör administreras tillsammans med låg dos Ritonavir, en annan proteashämmare. Ritonavir har en förstärkande effekt mot flera andra proteashämmare. Användning av Aptivus utan ritonavir kan leda till minskad plasmakoncentration av Aptivus, vilket kan förhindra en optimal effekt.

Däremot ska kombination med Rifampicin, ett antibiotikum, undvikas eftersom det sistnämnda kan försämra upptaget av Aptivus. Även johannesört har visat sig motverka effekten av Aptivus och bör därmed undvikas under behandlingen.

I likhet med andra läkemedel orsakar Aptivus en del biverkningar. Bland de vanligaste biverkningarna har diarré och illamående, kräkningar, huvudvärk, hudutslag, klåda, trötthet, buksmärtor och lös avföring rapporterats. Läkemedlet kan också bidra till ökade blodfetter och ökad aktivitet i leverenzymerna, som kan upptäckas med blodprov.

Bland de mindre vanliga biverkningarna kan nämnas färre blodplättar, diabetes, ökad kolesterolnivå, sömnstörningar, domning och/eller smärta i fötter eller händer, andningssvårigheter, inflammation i bukspottkörteln, ändringar i fettdistributionen, nedsatt njurfunktion och viktnedgång. Den aktiva substansen i Aptivus metaboliseras i levern. Därför rekommenderas läkemedlet inte för personer med nedsatt leverfunktion.

Källa: farmaceutisk revy 2006, Fass.se, Food and Drug Administration