

Noaks Ark Nyhetsbrev No 1, 2007

Aptima; hivtest som detekterar virusets arvs massa

Ett nytt hivtest, Aptima, har godkänts av den amerikanska läkemedelsmyndigheten. Aptima som har förmågan att upptäcka virusets genetiska material kan användas för att diagnostisera hivinfektion i ett tidigare stadium.

Till skillnad från andra diagnostiska hivtest, igenkänner inte Aptima antikroppar mot hiv, utan själva virusets genetiska material i blodet. Detta innebär att ett hivinfektion kan upptäckas i ett tidigare skede. Aptima är det första i sitt slag som har godkänt för diagnos av hivinfektion.

Dagens hivtester tittar efter antikroppar mot hiv, istället för själva viruset. Vanligtvis testas närvaron av hivspecifika antikroppar med hjälp av metoden "Enzyme immunoassay" (EIA) och ett positiv testresultat bekräftas med ytterligare antikroppstest så som "Western blot" eller "Immunofluorescence assays" (IFA). I och med att det kan dröja flera veckor innan antikroppar utvecklas, måste den som har utsatts för hivsmitta vänta minst 12 veckor för att få ett tillförlitligt testresultat. Med den nya metoden finns möjligheten att på ett tidigare skede upptäcka själva viruset. Närvaron av virusets arvs massa i blodet utan bevis på hivspecifika antikroppar indikerar en primär hivinfektion.

Aptima har godkänts efter att studier har visat att testet har en analytisk känslighet på hundra procent i prover med mer än 100 viruskopior per milliliter blod. Känsligheten i prover där mängden virus underskrider 30 kopior per milliliter blod har visat sig vara 98,5 procent. Känsligheten visar testets förmåga att korrekt identifiera positiva prover och detta gjordes genom att testa över tusen blodprover från hivpositiva personer. I studierna kunde Aptima upptäcka infektionen mellan sex och 12 dagar tidigare än andra befintliga diagnostiska tester.

Testets specificitet, vilken visar förmågan att korrekt identifiera negativa prover, är 99,8 procent. För att beräkna specificiteten hade över 3 000 prover från olika plasmagivare analyserats.

Aptimas känslighet anses jämförbar med de kvantitativa metoder som idag används för att mäta mängden virus i blodet hos hivpatienter. Men till skillnad från dessa är Aptima inte godkänd för att mäta mängden virus, utan endast för att avgöra om hiv finns närvarande i blodet eller inte.

Man rekommenderar dock att testet används som komplement till andra hivtester, och kan användas för att bekräfta ett positiv testresultat med antikroppstester. Testet bör inte användas för screening av blodprodukter.

Källa: Food and Drug administration FDA, press release October 2006, Gen-Probe APTIMA HIV-1 RNA qualitative assay

Påskyndat Maraviroc granskning ger hopp om ny klass av hivläkemedel

Noaks Ark Nyhetsbrev No 1, 2007

Läkemedlet Maraviroc från Pfizer har fått prioriterad granskning av de amerikanska och europeiska läkemedelsmyndigheterna efter lovande resultat från tidigare studier. Maraviroc kommer att tillhöra en helt ny klass av hivläkemedel, så kallade CCR5-antagonister.

Maraviroc är en ny läkemedelskandidat mot hiv som kan förhindra viruset att ta sig in i cellen genom att blockera molekylen CCR5 på cellens yta. 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 infektera kallas för R5virus.

Tidigare har man upptäckt att en del människor som saknar CCR5 har ett naturligt motstånd mot hivinfektion, samtidigt som de inte verkar ta någon skada av att sakna proteinet. Detta ledde till att forskare hyste hopp om att utveckla läkemedel för att förhindra viruset att komma in i cellen genom att blockera CCR5-molekylen. Denna typ av läkemedel kan vara av stor nytta för patienter som har utvecklat resistens mot andra klasser av hivläkemedel. Förhoppningen är att denna klass av läkemedel orsakar färre biverkningar i och med att det blockerar viruset utanför cellen.

Det finns dock risk att viruset utvecklar resistens även mot detta läkemedel. Viruset kan förändras så att det använder sig av en annan molekyll på cellytan, CXCR4, för att ta sig in. Virus brukar få 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 upptäcks oftast i ett senare skede av sjukdomen och förknippas med ett snabbare sjukdomsförlopp.

Läkemedelsbolaget Pfizer, som utvecklar medicinen, presenterade resultatet från en studie under den internationella aidskonferensen i augusti 2006. I studien ingick 167 patienter med blandat viruspopulation, det vill säga patienter med R5-, X4- och R5/X4-varianter. Samtliga patienter hade lång erfarenhet av hivbehandling och hade i genomsnitt mer än 5 000 viruskopior per milliliter blod. Antalet CD4 T-celler hos patienterna var i genomsnitt mindre än 100 per mikroliter blod. 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.

Samtliga patienter behandlades med en kombination av redan godkända hivläkemedel. Patienterna delades in i tre grupper; en grupp fick en daglig dos av Maraviroc inkluderat i sin kombinationsbehandling, en annan grupp två doser av Maraviroc, medan en tredje grupp endast fick kombinationsbehandling utan Maraviroc, och fungerade som kontroll.

Efter 24 veckor kunde man inte se någon skillnad mellan grupperna när det gällde mängden virus i blodet. Men intressant nog kunde man observera att i de patientgrupper där Maraviroc ingick i kombinationsbehandlingen hade antalet CD4 T-celler ökat markant jämfört med kontrollgruppen.

Under studien avled totalt sju patienter; två i gruppen med en daglig dos av Maraviroc, två i gruppen med två dagliga doser av Maraviroc samt tre i kontrollgruppen. Eftersom antalet dödsfall

Noaks Ark Nyhetsbrev No 1, 2007

var lika många även i kontrollgruppen utan Maraviroc så anses inte dödsfallen ha något samband med Maraviroc.

De amerikanska och europeiska läkemedelsmyndigheterna meddelade nyligen att de kommer att påskynda granskningen av Maraviroc, vilket innebär att ett beslut kommer att meddelas inom sex månader. Tillverkningen av nya hivläkemedel, i synnerhet i nya klasser, är ytterst viktig för att kunna erbjuda nya behandlingsmöjligheter som har utvecklat resistens mot befintliga läkemedel.

Under tiden läkemedlet granskas av läkemedelsmyndigheterna kommer Maraviroc att vara tillgängligt till patienter som har utvecklat resistent mot ett flertal hivläkemedel via särskilt "expanded access program".

För tidigare CCR5relaterade artiklar se:

Nyhetsbrev Nr 4/2006

http://www.noaksark.redcross.se/nyheter/2006/nyhetsbrev_4-06.htm#gen

Nyhetsbrev Nr 3/2005

http://www.noaksark.redcross.se/nyheter/2005/nyhetsbrev_3-05.htm#mediciner

Nyhetsbrev Nr 1/2005

http://www.noaksark.redcross.se/nyheter/2005/nyhetsbrev_1-05.htm#ny

http://www.noaksark.redcross.se/nyheter/2005/nyhetsbrev_1-05.htm#motstand

Källa: Pressmeddelande Pfizer feb 2007, Journal of Virology march 2007, J Virol. 2004 September; 78(17): 9164-9173, 16th International AIDS Conference Abstract No. ThLB0215

Prezista; ny proteashämmare marknadsförs

Europeiska kommissionen har villkorligt godkänt den nya proteashämmaren Prezista (Darunavir) för marknadsföring i EU. Prezista som tillverkas av Tibotec har hittills visat lovande resultat och beräknas finnas tillgänglig på marknaden under våren.

Godkännandet har baserats på resultat från två fas II-studier med behandlingserfarna patienter. Läkemedlet undersöks för närvarande i en större fas III-studie och resultatet kommer att presenteras efter sommaren.

Prezistas säkerhet och effektivitet har studerats hos patienter med tidigare erfarenhet av hivbehandling och i synnerhet av proteashämmare. Resultatet visar att närmare 45 procent av patienterna som behandlades med Prezista lyckades minska sin virusnivå till under 50 kopior per milliliter blod, jämför med endast 12 procent av patienter som fick annan proteashämmare.

Även antalet CD4 T-celler ökade betydligt mer vid behandling med Prezista; patienter med Prezista hade fått närmare fem gånger fler CD4 T-celler i slutet av studien jämfört med kontrollgruppen. Ytterligare en studie med Prezista bekräftar tidigare resultat. I ännu en studie med 327 patienter kunde man observera att efter 24 veckors behandling med Prezista hade närmare 43 procent av patienterna minskat sina virusmängder till ickemätbar nivå.

Noaks Ark Nyhetsbrev No 1, 2007

De vanligaste biverkningarna av Prezista är hudutslag, diarré, buksmärta, förstoppning och kräkningar. Eftersom Prezista metaboliseras via levern kan den orsaka levertoxicitet och det är därför viktigt att patienter upplyser sin läkare om eventuella tidigare leverbesvär. Vid användning av Prezista, i likhet med vissa andra proteashämmare, kan vissa patienter få höga blodsockervärden, diabetes, muskelsmärta eller svaghet. Patienter med blödarsjuka har också rapporterats få ökad blödning.

Prezista studeras vidare i en pågående fas III-studie hos mindre behandlingserfarna patienter och även hos patienter som inte haft tidigare behandling.

För närvarande rekommenderar den europeiska läkemedelsmyndigheten användning av Prezista tillsammans med Ritonavir i kombination med andra hivläkemedel för behandling av hivpatienter med lång erfarenhet av tidigare hivbehandling och som har utvecklat resistens mot ett eller flera proteashämmare.

Källa: Tibotec pressmeddelande feb 2007, FDA June 2006, European Medicines Agency-Doc.Ref. EMEA/CHMP/476641/2006

"Phambili": Afrikas första storskaliga hivvaccinstudie

I Sydafrika påbörjades nyligen rekryteringen till ett storskaligt vaccinförsök. Studien ska inkludera 3000 frivilliga friska försöksdeltagare och effekten av ett preventivt hivvaccin ska undersökas.

Studien är det första i sitt slag att genomföras på kontinenten och förväntningarna är höga. Vaccinet som tillverkas av Merck har hittills visat goda resultat och har kunnat inducera hivspecifikt immunsvår hos mer än hälften av försöksdeltagarna i tidigare studier.

Vaccinstudien i Sydafrika är av "proof of concept"-karaktären. Det innebär att man studerar skyddseffekten av vaccinkandidaten mot infektionen. I en sådan studie inkluderas ett mindre antal deltagare än en fas III-studie, där oftast flera tusen försöksdeltagare i ett högepidemiskt område rekryteras. Studien kommer att pågå i fem olika säten: Soweto, Kapstaden, Klerksdorp, Medunsa och Durban. Man har aktivt arbetat för att förankra studien i lokalbefolkningen och har lyckats få stöd av befolkningen i de samhällen studien kommer att pågå.

Man hoppas kunna bekräfta tidigare positiva resultat av vaccinet och även kunna bedöma vaccinet's effektivitet vad gäller förhindrande av hivinfektion. Om vaccinet visar skyddande effekt i studien, kommer en större studie att initieras innan ett godkännande kan utfärdas av myndigheterna.

En liknande studie med samma vaccinkandidat påbörjades under 2005 i USA, Kanada, Sydamerika, Australien och Karibien och pågår fortfarande. Vaccinet har hittills injicerats i mer än 1 800 friska personer i olika kliniska försök och visat sig vara säker.

Noaks Ark Nyhetsbrev No 1, 2007

I Sydafrika kallar man försöket för "Phambili" som betyder "fortsätta framåt". Studien som planeras pågå i ca fyra år och inkludera 3 000 deltagare, bedrivs av organisationerna SAAVI (South African Aids Vaccine Initiative) och HVTN (HIV Vaccine Trials Network) med stöd från det amerikanska folkhälsoinstitutet.

Vaccinkandidaten, MRKAd5, har utvecklats av läkemedelsbolaget Merck och innehåller endast tre delar av virusets genetiska material; generna gag, pol samt nef från stam B. Detta medför att risken av infektion är helt eliminerad. För att kunna föra in hivgenerna har man använt sig av adenovirus; ett vanligt förekommande förkylningsvirus. Adenoviruset har manipulerats dels för att inte orsaka någon sjukdom, och dels för att kunna transportera delar av hivgenomet in i celler. När vaccinet kommer in i kroppen tillverkas vissa hivproteiner och stimulerar ett hivspecifikt immunsvär. Eftersom det endast är ett fåtal av virusets proteiner som tillverkas, är vaccinet helt ofarligt och kommer inte att orsaka sjukdom.

Eftersom vaccinet består av hivdelar från stam B, vill man bekräfta att det även kan skydda mot stam C som är vanligast förekommande i Sydafrika. I tidigare studier har man kunnat visa att vaccinet inducerade immunsvär som även kände igen virus från andra stammar i olika grad. För att bekräfta tidigare resultat kommer immunsväret hos ett mindre antal vaccinerade undersökas i början av studien för att bekräfta att immunsväret även känner igen virus från stam C.

Samtliga deltagare kommer att informeras om vaccinet samt utbildas i hivprevention. Deltagarna kommer att få gratis kondomer och uppmanas att skydda sig. Samtliga kommer att få vård och behandling av sexuellt överförbara sjukdomar och manlig omskärelse kommer att erbjudas till manliga deltagare om de önskar. Flera studier har visat att manlig omskärelse kan minska risken att bli smittad av hivpositiv kvinna.

För att undvika placeboeffekt, kommer studien att vara blind för både forskare och deltagare, dvs varken de som analyserar resultaten eller deltagare som vaccineras kommer att veta om de har fått hivvaccinet eller placebovaccinet.

Källa: NIH pressmeddelande HTVN 502, feb 2007 , HTVN pressmeddelande jan 2005, 12th CROI 2005 poster 506, Science feb 2005

Barnvaccin för prevention av mor-till-barnsmitta via amning

I Uganda har en klinisk studie påbörjats för att testa om ett preventivt hivvaccin hos barn kan förhindra att de smittas av sina mödrar vid amning. Vaccinet som används i studien har tidigare använts i flertal studier och har visat sig vara säkert och ofarligt.

Enligt Världshälsoorganisationen smittas varje dag närmare 1 800 nyfödda med hiv av sina mödrar. Hiv kan överföras från mor till barn under graviditeten, förlossningen och via amning. Mor-till-barnsmitta kan numera effektivt förebyggas om modern behandlas med bromsmediciner under senare skedet av graviditeten samt att det nyfödda barnet får korttidsbehandling direkt efter födseln. Dessutom rekommenderas kejsarsnitt för att undvika att smittan sker under förlossningen via kontakt med moderns blod. För att förebygga smitta via amning, rekommenderas att amning helt avstås och mjölkersättning används.

Men i vissa delar av världen är många kvinnor inte medvetna om sin hivstatus. Utöver detta kan tillgång till bra alternativ till modersmjölken vara mycket begränsad. Vid brist på lämplig modersmjölkersättning löper barn som inte ammas fem till sju gånger högre risk att dö av andra

Noaks Ark Nyhetsbrev No 1, 2007

infektioner, så som lunginflammation och diarré. Via modersmjölken får barn både näring och moderns antikroppar som kan skydda dem mot flera infektioner. Ett effektivt hivvaccin kan erbjuda ett enkelt skydd mot hivsmitta utan att mödrar behöver avstå från att amma.

I en studie i Uganda undersöks om vaccination av barn med ett hivvaccinkandidat kan skydda de nyfödda från att smittas av sina mödrar via bröstmjolk. I första skede vill man veta om vaccinet är säkert. Om vaccinet uppvisar skyddande effekt i ett senare skede, kan det potentiellt förhindra närmare 8 000 av de närmare 22 000 hivinfektioner hos barn som sker i Uganda årligen.

I studien i Kampala kommer 50 nyfödda med hivpositiva mödrar att ingå. Kravet är att mödrarna i övrigt har god hälsa och har mer än 500 CD4 T-celler per mikroliter blod. CD4 T-celler är en del av kroppens vita blodkroppar som hiv företrädesvis infekterar. Vid en hivinfektion sjunker antalet CD4 T-celler med tiden och ett lågt antal CD4 T-celler indikerar ett försvagat immunsvår. Fyrtio av barnen kommer att få hivvaccinet och tio barn kommer att få ett placebovaccin. Vaccinationen innebär fyra injektioner under en tremånaders period. Samtliga deltagare kommer att erbjudas kostnadsfria hälsoundersökningar.

Vaccinet Alvac-HIV (vCP1521) tillverkas av Sanofi Pasteur och har tidigare testats på friska vuxna i kliniska studier. Vaccinkandidaten pågår för närvarande i ett storskaligt vaccinförsök i Thailand och har visat sig vara säkert. Vaccinet består av vissa delar av hivgenomet som transporteras in via canary poxvirus. Hos människor orsakar canary poxvirus ingen sjukdom, och eftersom endast vissa delar av hivgenomet finns med i vaccinet, finns det inte heller någon risk att vaccinet orsakar hivinfektion.

Källa: John Hopkins Medicine pressmeddelande Oct 2006

Storskalig mikrobicidstudie stoppas

Två storskaliga mikrobicidstudier med substansen cellulose sulfat (Ushercell) stoppades efter att preliminära resultat visade en ökad risk för hivinfektion i en av studierna.

Mikrobicider är salvor, geler 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. På senare år har flera mikrobicidkandidater visat lovande resultat och flera har tagit steget in i storskaliga kliniska studier. Bland de mikrobicider som tidigare visade goda resultat är Cellulose sulfat.

Fas III-studien med Cellulose sulfat startades i Benin, Indien, Sydafrika, och Uganda i juli 2005. Men studien fick avslutas i förtid i början av 2007 när preliminära resultat visade att andelen kvinnor som hivsmittades under studien var fler i gruppen som använde substansen än i kontrollgruppen som använde liknande medel utan den verksamma substansen. Det är oklart vad som ligger bakom resultaten.

Noaks Ark Nyhetsbrev No 1, 2007

En parallell fas III-studie med samma substans pågick samtidigt hos 1 800 kvinnor i Nigeria. Trots att samma resultat inte påvisades i studien som pågick i Nigeria, beslutade man att även avsluta den studien av säkerhetsskäl.

En oberoende inspektionsgrupp har tillsatts för att analysera resultatet för att kunna belysa bakomliggande faktorer till misslyckandet. Preliminära data från studien kommer att offentliggöras inom kort.

Cellulose sulfat hade tidigare testats på över 500 deltagare i elva olika kliniska studier i USA, Afrika och Indien och visat lovande resultat. Samtliga tidigare studier hade visat att medlet var säkert och är lika harmlöst som de glidmedel och spermiedödande medel som finns på marknaden. De lovande resultaten ledde till att medlet godkändes för testning av dess effektivitet i en storskalig klinisk fas III-studie.

Pågående fas III-studier med andra mikrobicider kommer att fortsätta enligt planerarna. Det pågår en studie med mikrobiciden Carraguard hos mer än 6 000 kvinnor i Sydafrika och beräknas vara klar i slutet av 2007. En annan produkt, Pro2000, testas i en studie på fem olika centra i Sydafrika, Tanzania och Uganda och samtidigt i en annan studie i Malawi, Zambia och Zimbabwe. I den andra studien studerar man även mikrobiciden Buffergel.

För tidigare artiklar om mikrobicider se: Nyhetsbrev Nr 3/2006

http://www.noaksark.redcross.se/nyheter/2006/nyhetsbrev_3-06.htm#mikrobicider

Nyhetsbrev Nr 2/2006

http://www.noaksark.redcross.se/nyheter/2006/nyhetsbrev_2-06.htm#micro

Nyhetsbrev Nr 3/2005

http://www.noaksark.redcross.se/nyheter/2005/nyhetsbrev_3-05.htm#mikrobicider

Nyhetsbrev Nr 1/2004

http://www.noaksark.redcross.se/nyheter/2004/nyhetsbrev_1-04.htm#mikrobicider

Källa: Brittish medical Journal Feb 2007, IPM pressmeddelande jan 2007, Conrad pressmeddelande Jan 2007, Population Council pressmeddelande Jan 2007, UNAIDS pressmeddelande Jan 2007