

RAPPORT från 7th European Congress on Tropical Medicine and International Health

3-6 oktober 2011

Barcelona, Spanien

dr Helena Berggren
Specialist i infektionssjukdomar
Infektionskliniken Akademiska Sjukhuset
Uppsala

”New approaches for pre-exposure prophylaxis for HIV infection ”

Helen Rees, University of the Witwatersrand, South Africa

Bakgrunden till behovet av nya profylax-metoder är att för varje 2 nya patienter som får tillgång till ART i Sydafrika smittas 3 nya personer med HIV. Begreppet ”prior to exposure prophylaxis” = PrEP. Målet är att förhindra HIV-infektion genom vaginal applikation av ARV's i form av geler, ringar och andra formuleringar. Tenofovir gel och dapivirine ring inhiberar HIV-transmission genom att blockera virusreplikation i genital mucosa. Även studier med oral profylax redovisades.

CAPRISA 004-studien på Tenofovir gel var först med att bevisa att en mikrobicid kan minska risken för HIV-smitta hos kvinnor. Man applicerade gelen 12 timmar före och 12 timmar efter samlag. 889 kvinnor inkluderades. Genomsnittlig skyddseffekt vid 30 månader (1341 kumulativa kvinno-år) var 39%, $p=0.019$) men man såg stor skillnad i effekt beroende på graden av följsamhet (adherence) till att använda gelen regelbundet; vid >80% adherence sågs 54% skyddseffekt men vid <50% adherence endast 28% skyddseffekt.

I **IpreX** ingick 2499 sexuellt aktiva MSM och transgender-kvinnor som fick oral profylax med Truvada. I v 132 sågs 36 HIV-smittade i Truvadagruppern och 64 i placebogruppen, vilket gav en skyddseffekt på 44% ($p=0.0045$). Man såg ingen resistensutveckling mot tenofovir och de tre personer som utvecklade resistens mot emtricitabine visade sig vara redan HIV-positiva vid studieinklusion.

FEMPrEP däremot som inkluderade hetrosexuellt aktiva kvinnor med oral Truvadaprofylax stoppades i förtid pga dåligt skydd. Diskussion varför oral Truvada skulle vara bättre hos homosexuella män än hos hetrosexuella kvinnor – kanske bättre effekt i rektal mucosa?

CDC TDF2 –studien på hetrosexuella kvinnor och män visade 62% skyddseffekt av oral Truvada men dålig power pga ca 30 % bortfall!

MTN 001 VOICE trial är en pågående studie med 5029 sexuellt aktiva kvinnor i 15 studiecentra i Uganda, Sydafrika och Zimbabwe. Den har fem armar; Tenofovir gel dagligen, Tenofovir gel placebo, oral Tenofovir dagligen, oral Truvada dagligen och oral Tenofovir och Truvada placebo. Även här sågs dåligt skydd med oral Tenofovir, varför denna arm redan är stoppad.

Partners PrEP-studien inkluderade 4758 serodiskordanta par där den HIV-positiva partnern ännu inte var aktuell för ART. Primär end-point var HIV-infektion hos HIV-negativa

partnern. Efter 36 månader sågs med daglig Tenofovir-profylax 62% skyddseffekt ($p=0.003$) och med daglig Truvada-profylax 73% skyddseffekt ($p<0.001$) jämfört med placebo.

MTN 052-studien jämförde tidig/sen ART till serodiskordanta par; 96% ökad skyddseffekt då man påbörjade ART vid CD4 350-500 jämfört med vid CD4 <250.

Diskussion kring etiska aspekter av att låginkomstländer använder sina knappa ekonomiska resurser till Truvada för PrEP och därmed riskerar att de redan HIV-smittade som behöver det för sin behandling inte får tillgång. Dessutom kanske PrEP-användare känner sig säkrare och därmed ökar sitt risktagande genom sämre användning av kondom?

”Current advances in microbicides”

Zeda Rosenberg, International Partnership for Microbicides (IPM), South Africa

För närvarande pågår kliniska studier för HIV-profylax med tenofovir, Truvada, Maraviroc och TMC278 LA som tabletter/injektion. Dessutom för Tenofovir gel, Dapivirine gel/ring och Maraviroc ring. Som man har sett i tidigare studier är hög följsamhet till behandling förenad med mer effektiv profylax. Därför anses långverkande vaginala ringar som byts ut en gång/månad vara överlägsna andra formuleringar som måste appliceras regelbundet.

Dapivirine (TMC120, ett NNRTI-preparat hos Tibotec) i vaginalring har hittills genomgått studier för säkerhet och visat att den har låg systemisk absorption, god penetration in i vaginal mucosa, inga läkemedelsbiverkningar och ger hög koncentration av läkemedlet i minst en månad. Fas II och III-studier ska starta i Afrika 2012 och fas I-studier pågår med kombination av två antiretroviraler (Dapivirine/Maraviroc) i vaginalring. Carcinogena studier har inte visat någon ökad risk.

”Progress and hurdles in the development of therapeutic and preventative HIV vaccines”

Christian Brander, IrsiCaixa Institute for AIDS Research, Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA), Germans Trias i Pujol Hospital, Spain

Ett effektivt HIV-vaccin för att både stoppa spridningen av epidemin och behandla de redan smittade är naturligtvis av största vikt att få fram. Hittills finns inte tillräcklig kunskap om immunologin kring HIV-infektion och framförallt T-cellsvaret verkar vara mycket beroende på värdens genetiska polymorfism. Det finns ingen pålitlig djurmodell för att prova effekten av HIV-vaccin. HIV har en enorm viral diversitet (”global viral diversity”) jämfört med andra sjukdomar.

Två fas II/III-studier har dock gett en glimt av hopp där man i STEP-studien och RV144-studien såg viss skyddseffekt hos lågriskindivider kort efter vaccination. Dessutom såg man att de som ändå blev smittade i vaccingruppen hade ett virus som var genetiskt mer skilt från vaccin-viruset jämfört med placebogruppens virus. Dock såg man en högre incidens nysmittade i en vaccingrupp jämfört med placebo, vilket inger oro för vissa vaccin-vektorer. Nya terapeutiska immunoterapier för att inducera både T-och B-cellmedierat immunsvär finns i pipe-line, men ännu inte provade på människor.

”HIV vaccines in Africa: progress and challenges for clinical trials development”

Walter Jaoko Kenyan, AIDS Vaccine Initiative, Kenya

Mucosastudier är nu frontlinjen i vaccinstudier eftersom HIV smittar framförallt via mucosa. Det ideala vaccinet bör inducera både systemiskt och mucosalt antikropps-och cellmedierat svar för att neutralisera HIV-viruset redan vid infarten (i mucosan). Man ser en snabb förlust av T-celler framförallt i tarmmucosa efter HIV-infektion. I ”Thai trial” vill man finna antikroppar som kan neutralisera ett flertal HIV-stammar, och man tar swabs från vaginal mucosa och analyserar för IgG och IgA anti-HIV gp 140 antikroppar före och 2 veckor efter vaccination. Man har ännu inga resultat att presentera, och uttryckte oro pga minskade anslag för denna typ av forskning.

”HPV vaccines in the developing world ”

Silvia de Sanjosé, Catalan Institute of Oncology, Spain

Humant Papillomvirus (HPV) *krävs* för att ge cervixcancer och sannolikt även för analcancer. Persisterande infektion med HPV ses hos 5-10% av vuxna kvinnor och ingen behandling finns. Nu finns effektiva immunogena vaccin för primärprevention som verkar ge nästan lika höga nivåer skyddande antikroppar hos HIV-positiva som hos HIV-negativa (inte färdiga studier) och därmed borde reducera cervixcancer i samma utsträckning. Det är av hög vikt att dessa vaccin görs tillgängliga till HIV-patienter i utvecklingsländer eftersom man här ofta inte har tillgång till sekundärprevention (med cellprov för cervixcytologi).

”The therapeutic vaccine RUTI®: a new promising strategy against latent tuberculosis infection”

Pere-Joan Cardona, Experimental Tuberculosis Unit, Health Sciences Research Institute of the Germans Trias i Pujol Foundation, Spain

Bakgrundsfakta; Mykobakterium tuberkulosis orsakar 2 miljoner dödsfall/år, 10 miljoner nya patienter insjuknar/år och 100 miljoner nya latent fall/år. Behandling av latent tuberkulos kräver idag 9 månaders INH-behandling.

RUTI® är ett terapeutiskt, icke-levande vaccin, stabilt i rumstemperatur. Det ger ett starkt antikropps – och cellmedierat immunsvaret mot antigen både hos delande och vilande tuberkulosebakterier. Man har i studien ”Clinical Trial to Investigate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of the Novel Antituberculous Vaccine RUTI® Following One Month of Isoniazid Treatment in Subjects With Latent Tuberculosis Infection” provat att ge endast 1 månads INH 300 mg/dag följt av två doser RUTI® subkutant dag 28 och dag 56 (i tre olika doser). 96 patienter inkluderades (48 HIV-neg och 48 HIV-pos) och man har hittills i båda grupperna haft mycket låg frekvens biverkningar och inga signifikanta CD4-eller HIV-RNA-förändringar hos de HIV-positiva studiedeltagarna. Dock såg man abscess hos en patient efter andra dosen, varför man nu gått över till endast en dos. Nu går man i FAS III-studier. Förutom behandling av latent tuberkulos såg man även skydd mot reinfektion vilket är av största vikt i tuberkulosepidemiska områden.

Seminarium om "Visceral leishmaniasis-HIV coinfection"

Rogelio Lopez-Velez, Ramon y Cajal University Hospital, Spain

Visceral Leishmania (VL) är en AIDS-grundande diagnos och en indikation att påbörja ART oavsett CD4-tal. Före HIV-epidemin 1985 sågs 70% av alla VL-fall hos barn <15 år. HIV ökar dock risken för VL upp till 2000 gånger i endemiska områden och ger ofta en reaktivering av latent infektion. Man måste därför provta för VL hos alla HIV-patienter med feber i endemiska områden. VL ökar också progressionstakten till AIDS hos HIV-patienter och man ser frekventa relaps av VL efter behandling hos HIV-patienter med låga CD4-tal varför sekundärprofylax är mycket viktigt i denna grupp.

CD4 <200 gav 80-99% risk för relaps

CD4 200-500 gav 7-22% risk för relaps

CD4 > 500 gav 0-3% risk för relaps

Olika typer av behandling och profylax har provats och antimonpreparat ger hög mortalitet hos HIV-patienter pga toxicitet. I en studie i Spanien på Leishmania Infantum visades non-inferioritet med Amfotericin-B 0.7 mg/kg/dag i 28 dagar jämfört med klassisk antimonbehandling (Sodium stibogluconate, SSG). Miltefosin (per oral Impavido) gav 64% utläkning men alla patienter relapsade.

Koert Ritmeijer, Medecins Sans Frontières, Amsterdam, the Netherlands

MSF har behandlat 500-2000 patienter/år med VL sedan 1997 i nordvästra Etiopien. Man har sett att ca 35% av VL-patienterna är coinfekterade med HIV. De HIV-positiva hade 10 gånger högre mortalitet under behandling med Sodium stibogluconate, SSG, än HIV-negativa, varför man studerade alternativ beh med AmBisome totalt 30 mg/kg iv i 6 doser (5 mg/kg varannan dag). Hos 195 HIV-positiva patienter fick 60% initial bot, 7% dog, och 32% misslyckades med behandlingen. I en liten grupp om 13 HIV-positiva patienter gav man samma dos AmBisome och lade till Miltefosin 100 mg po i 28 d, varvid initial bot ökade till 92%.

Sammanfattningsvis drog man slutsatsen att hög-dos AmBisome mono-terapi för VL är safe men mindre effektiv hos HIV-patienter. Kombination med Miltefosin ökar effektiviteten. SSG bör undvikas för beh av VL hos HIV-patienter.

Ermias Diro, Gondar University, Ethiopia

HIV-prevalens i Etiopien 2,3%. Högsta co-infektion med VL i världen; 15-41%. Svårare att diagnosticera VL hos HIV-patienter; atypiska orala mucosaförändringar och diffusa hudförändringar istället för typiska hepatosplenomegalin. Beh med SSG gav 44% cure rate och 17% relaps hos HIV-patienter att jämföras med 92% cure rate och 1.2% relaps hos HIV-negativa. Även AmBisome-beh mindre effektiv hos HIV-pos. HIV-pos VL-pat uppvisade 60% relaps och 14% mortalitet under första året och kvarstående lågt CD4-tal trots ART. Man vet inte om det dåliga beh-svaret beror på läkemedelsresistens eller det nedsatta immunförsvaret eller på vilken Leishmania-art som infekterar. Även tillräckliga studier på lämplig sekundärprofylax saknas.

Johan van Griensven, Institute of Tropical Medicine, Belgium

Viktigt med sekundärprofylax för att minska relaps i VL hos HIV-patienter, dock svårt att veta vilka preparat som är lämpliga. Pentamidin används i Europa och är mindre toxiskt då det ges 1 gång/mån (4 mg/kg iv under 60 min) än dagligen. Trots 40% coinfektion VL-HIV i Etiopien finns mycket lite forskning på området men nu har DNDi (Drugs for Neglected Diseases Initiative, Geneva, Switzerland), MSF (Medecins Sans Frontieres), ITM-Antwerp, Gondar University och Addis Ababa University startat ett samarbete för kliniska studier. Bl a kommer man att studera HIV-1 proteashämmarens roll i behandlingen av VL. I makrofagmodeller har man sett inhibitorisk effekt av proteashämmare på Leishmania donovani och infantum där nelfinavir hittills är bäst studerad och aktiv. Lopinavir ännu otillräckliga data men preliminärt ingen effekt.

Seminarium om "HIV-related co-infections in resource-limited settings"

Robert Colebunders, Institute of Tropical Medicine, Belgium

Bra genomgång av IRIS-definitioner (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome);

1) "Paradoxical IRIS" hos patient som redan står på ex TB-beh och får feber-reaktion då ART sätts in. Beror på en antigenorsakad immunreaktion mot kvarvarande antigen som kan vara avdödade (odling negativ).

2) "ART-associated unmasking IRIS" hos patient som ännu inte har ex TB-behandling och får feber-reaktion då ART sätts in. Beror på en subklinisk infektion som demaskeras av ART, immunförsvaret interagerar med levande patogener (kan odlas fram).

Då man får en misstänkt TB-IRIS-reaktion (feber och ökad symptomatologi) måste man utesluta resistent tuberkulos, andra opportunistiska infektioner/cancerformer och läkemedelsreaktion. Komplicerat – man kan ha behandlingssvikt för tuberkulos och IRIS samtidigt!

Frekvens TB-IRIS 43% i Frankrike, 8% i Indien, 10% i Sydafrika, 25% i Kambodja. I Uganda såg man TB-IRIS hos 21% av patienterna redan inom 2 veckor efter initiering av ART (dvs före CD4-tal gick upp) men kunde också komma senare än 3 månader.

Riskfaktorer lågt CD4-tal, avancerad tuberkulos med hög bakteriebörda och kort tid mellan TB-beh och ART-start. För att förebygga TB-IRIS bör man starta ART tidigare, ge profylax med INH och screena HIV-pat för tuberkulos innan initiering av ART.

CD4 < 50 : starta ART inom 2 veckor efter tuberkulosbeh påbörjats

CD4 50-200 : starta ART inom 2 månader -"-

CD4 >500 : vänta med ART tills efter avslutad tuberkulosbehandling

Emili Letang, Barcelona Centre for International Health Research, Spain

Kaposi sarkom (KS) är relaterat till humant herpesvirus-8 som upptäcktes 1994. För att utveckla Kaposi sarkom måste man dessutom vara immunsupprimerad. Transmission framförallt via saliv och parenteralt men även sexuellt och vertikalt vid amning.

4 former finns; klassisk (äldre män i Medelhavsområdet), endemisk (barn och äldre män i central-och östafrika), iatrogen (immunsupprimerade) och epidemisk AIDS-relaterad. Det är nu den vanligaste cancerformen hos män i Södra Afrika och näst vanligaste hos kvinnor pga

AIDS-epidemin. AIDS-relaterad KS är mer aggressiv än klassisk KS och behandlingspyramiden innefattar HAART, kemoterapi och lokal intralesionell kemoterapi. KS-IRIS behandlas med ART och ökar överlevnaden signifikant (19% mortalitet i KS-IRIS i Zimbabwe men 0% i London tack vare tillgång till ART).

Philippa Easterbrook, World Health Organization, Switzerland

Orsaken till att cryptococcus ligger högst på WHO's lista över sjukdomar där man måste få fram standardiserade behandlingsriktlinjer är magnituden av problemet med uppskattningsvis 957 900 fall globalt (range 371 700 – 1 544 000). 720 000 av dessa fall är i Södra Afrika där WHO uppskattar en mortalitet runt 500 000 per år. Det finns idag inga standardiserade behandlingsriktlinjer för låginkomstländer och de har dessutom dålig tillgång till diagnostiska metoder och läkemedel. I praktiken handläggs patienterna på många olika sätt med dåligt resultat. Mortaliteten i kryptokockmeningit söder om Sahara är oacceptabelt hög; en studie i Johannesburg visade 67% mortalitet efter 3 månader (Govender, opubl data), på landsbygd i Kwazulu-Natal-provinsen sågs 41% mortalitet ineliggande på sjukhus (Lessells, SAMJ 2011) och i Kapstaden 24-37% 10-veckorsmortalitet (Bicanic, Clinical Infectious Diseases 2007 och 2008).

Easterbrooks analys av orsaken till problemet innefattade att patienterna kommer sent och dålig tillgång till diagnostik, framförallt CrAg (cryptococcal antigen test). Patienterna har oftast avancerad HIV-sjukdom med andra co-morbiditeter. Govender presenterade en studie på CROI 2010 där man analyserade 3132 HIV-patienter i Sydafrika med kryptokockmeningit och såg att 81% hade CD4-tal under 100. Behandlingen av patienterna är resursintensiv och ofta har man för dålig tillgång till LP för att hantera det förhöjda intrakraniella trycket. Amfotericin B som är drug of choice finns oftast inte tillgänglig eller är för dyr. Man har också ofta svårt att monitorera och hantera biverkningarna av Amfotericin B. Tillgängligheten i Södra Afrika varierar och det finns framförallt på sjukhus i större städer. Framförhållning på läkemedelstillgång dålig. Generiskt amfotericin B lättare att få tag på i Indien där det finns fyra företag som tillverkar generiska läkemedel än i Södra Afrika. Biståndsfonder till amfotericin-B varierar mycket; PEPFAR donerar till vissa sjukhus i Uganda, Globala fonden till Laos, regeringarna i Botswana och Sydafrika finansierar själva, UNITAID och MSF har vissa projekt.