



11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

February 8-11, 2004 • Moscone West • San Francisco, CA

11th Conference on Retroviruses and opportunistic infections 8-11/2 2004 (CROI)

av Dr. Leo Flamholz

Bland det efter hand allt större utbudet av hiv-konferenser så framstår CROI allt mer som den viktigaste och den ur vetenskaplig synpunkt mest innehållsrika konferensen. Årets konferens var den 11:e i ordningen och arrangerades denna gång i San Francisco. Liksom tidigare år fanns ett rikligt utbud av vetenskaplig information. Till skillnad mot tidigare år var det dock ganska tunt med presentationer av stora kliniska läkemedelsprövning i fas 3. Däremot presenterades en hel del information om läkemedel under preklinisk eller tidig klinisk utveckling. Ett ämne som tog stort utrymme var coinfektion med hiv och hepatit C vilket avspeglar den ökade betydelsen som coinfektion har inte minst när det gäller mortalitet. Flera stora och länge emotsedda behandlingsstudier av hepatit C hos dubbelinfekterade personer presenterades. Med närmare ett tusen presentationer under konferensen kan en rapport av detta slag inte göra anspråk på annat än att ge glimtar av allt det som avhandlades.

Hiv/hepatit C coinfektion

Efter att HAART introducerades för närmare 8 år sedan sjönk den hiv-relaterade mortaliteten dramatiskt. I takt med detta har det efter hand framkommit data som otvetydigt visar att förloppet av hepatit-C hos en hiv-smittad person är mer ogynnsamt än hos en person som är infekterad med enbart hepatit C med snabbare utveckling av fibros och cirrhos och större risk för allvarlig och fatal leversjukdom (end stage liver disease =ESLD). I en fransk undersökning där man tittade på dödsorsaker hos hiv-smittade patienter som avled under år 2000 vars hepatit-status var känt fann man att 31% av dubbelinfekterade med hiv och hepatit C dog i leversjukdom medan 29% i denna grupp avled av AIDS. Bland dubbelinfekterade personer är således leversjukdom en viktigare dödsorsak än AIDS. I gruppen trippelinfekterade d.v.s. personer som var smittade med såväl hepatit B som C förutom hiv fann man att inte mindre än 44% av dödsfallen berodde på leversjukdom (abstr. 798). Andelen dubbelinfekterade visar stor geografisk variation med betydligt fler coinfekterade i Sydeuropa än i Nordeuropa. I en rapport från EURO-SIDA redovisades att 34% av patienterna i cohorten är dubbelinfekterade. I Spanien är antalet dubbelinfekterade över 50%. Beträffande hepatit B fann man i samma studie att 9% av var smittade med hepatit B. Vidare fann man inte någon skillnad i hiv-infektionens förlopp eller behandlingseffekt av HAART mellan de som var enbart hiv-infekterade och de som var dubbelinfekterade (abstr. 799).

3 stora studier av behandling av hepatit C hos hiv-infekterade presenterades. Den största och viktigaste av dessa var APRICOT-studien där 860 dubbelinfekterade patienter randomiserades till 3 olika behandlingsarmar. I den första armen gavs standardinterferon 3 MIU 3 gånger i veckan tillsammans med 800 mg Ribavirin dagligen. I den andra armen gavs pegylerat

interferon (α -2a interferon=PEGASYS® 180 μ g) utan ribavirin 1 gång i veckan och i den tredje armen gavs pegylerat interferon 1 gång i veckan tillsammans med ribavirin 800 mg dagligen. Behandlingstiden var 48 veckor för alla tre armarna oberoende av genotyp. Resultaten var klart bäst i den tredje armen där pegylerat interferon gavs tillsammans med ribavirin. Man uppnådde i denna arm sustained viral response d.v.s. negativt HCV-RNA 24 veckor efter avslutad behandling hos 40% av patienterna. För genotyp 2 och 3 var motsvarande siffra 64% och för genotyp 1 29%. Dessa resultat är klart bättre än några tidigare publicerade behandlingsresultat men når inte upp till de resultat som man ser hos icke hiv-infekterade. Kombinationsarmen med pegylerat interferon och ribavirin var bättre än de båda övriga armarna oberoende av genotyp.

APRICOT-studien sustained viral response (%) n=860		
standardinterferon α -2a + ribavirin	pegylerat interferon α -2a	pegylerat interferon α -2a + ribavirin
totalt		
12	20	40
genotyp 1		
7	14	29
genotyp 2/3		
27	36	64

ACTG 5071 är en annan jämförande studie mellan pegylerat α -2a interferon och standardinterferon där man i båda armarna gav en eskalerande ribavirindos på 600-100mg dagligen. Även i denna undersökning fann man att pegylerat interferon givet en gång per dag var signifikant bättre än standardinterferon (abstr 110). I den tredje studien med beteckningen RIBAVIC använde man istället pegylerat interferon α -2b(=Pegintron®) givet 1 gång i veckan jämfört med standardinterferon givet 3 ggr per vecka. I båda armarna gavs 800 mg ribavirin dagligen. Också i denna studie fann man att pegylerat interferon är signifikant bättre (abstr 117LB). Sammanfattningsvis kan man tveklöst dra slutsatsen att pegylerat interferon givet en gång i veckan är överlägset bättre än standardinterferon. Behandling till coinfekterade patienter bör kombineras med ribavirin och ska pågå i 48 veckor. Man fann också att frånvaro av respons i form av icke mätbart HCV-RNA eller en minskning av virusmängden på mindre än 2 log efter 12 veckors behandling har ett högt negativt prediktivt värde för sustained viral response på samma sätt som för monoinfekterade.

Hiv/hepatit B coinfektion

Det tycks som om även hepatit B har ett sämre förlopp med större risk för allvarlig sjukdom hos hiv-smittade jämfört med dem som har enbart hepatit B. Lamivudin har en god effekt på hepatit B men det har tyvärr visat sig att risken för resistensutveckling är mycket stor. Tenofovir har likaså en god effekt på hepatit B. I hittillsvarande studier av tenofovir som hepatit-B behandling till icke hiv-infekterade har man funnit mycket få fall av resistensutveckling. I en retrospektiv studie av 119 patienter med hepatit B som i 97% behandlats med lamivudin och som sattes in på tenofovirbehandling fann man att HBV-DNA i genomsnitt minskade med 3,8 log från ett genomsnittligt baselinevärde på 8.0 log. Den genomsnittliga observationstiden efter insatt tenofovir var 8 månader. Ingen tendens till resistensutveckling noterades (abstr 834). Av detta kan man dra slutsatsen att tenofovir har

effekt på hepatit B som är resistent mot lamivudin och att risken för resistensutveckling förefaller vara mindre än för lamivudin. Man kan fråga sig hur man ska använda dessa preparat hos patienter med dubbelinfektion hiv/hepatit B. Det förefaller mest tilltalande och logiskt att kombinera tenofovir och lamivudin för att om möjligt minska risken för resistensutveckling. Någon praxis eller behandlingsrekommendationer har ännu inte etablerats.

Atazanavir

Atazanavir är en ny proteashämmare som registrerades i USA förra året och som nyligen har blivit godkänt även i Europa. Det europeiska godkännandet gäller boostrat atazanavir till behandlingserfarna patienter. 48-veckorsresultat för studien som ligger till grund för godkännandet redovisades. I en randomiserad studie jämfördes atazanavir 300 mg en gång dagligen tillsammans med ritonavir 100 mg med sedvanlig dos lopinavir/ritonavir. I en tredje behandlingsarm kombinerades atazanavir och saquinavir. I alla tre armarna gavs tenofovir och en valfri NRTI. Patienterna var alla behandlingserfarna och hade sviktat på minst två behandlingsregimer för att kunna inkluderas i studien. 358 patienter inkluderades. Den primära frågeställningen var minskning av virusmängd efter 48 veckors behandling. Virusminskningen efter 48 veckor var 1,93 log för boostrat atazanavir, 1,87 för lopinavir/ritonavir och 1,55 för atazanavir/saquinavir. Den sistnämnda kombinationen gav signifikant sämre resultat medan de båda övriga var jämförbara. På samma sätt var atazanavir/saquinavir sämre avseende antal patienter som uppnådde virusmängd under detektionsgränsen medan de båda övriga armarna var jämförbara. Ur biverkningssynpunkt var diarré signifikant vanligare i lopinavirgruppen medan förhöjt bilirubin var den vanligaste biverkningen i atazanavirgruppen. Bilirubinstegringen var dock inte associerad till någon leverskada utan är ett uttryck för försämrad glukoronidering jämförbart med Gilberts syndrom och ledde inte i något fall till att behandlingen avbröts. Atazanavirs gynnsamma profil ur lipidsynpunkt bekräftades med sjunkande nivåer av kolesterol och triglycerider i motsats till lopinavirgruppen där både triglycerider och kolesterol ökade liksom användningen av lipidsänkande läkemedel. Sammanfattningsvis kunde man visa jämförbara resultat ur effektivitetssynpunkt mellan boostrat atazanavir och lopinavir/ritonavir till måttligt behandlingserfarna patienter med en gynnsam lipidprofil och få gastrointestinala biverkningar för atazanavir (abstr 547). Det finns flera förklaringar till att den tredje armen med atazanavir/saquinavir hade sämre resultat. För det första så är den boosterande effekten av atazanavir inte tillräcklig för att få adekvata nivåer av saquinavir. För det andra så föreligger en interaktion mellan tenofovir och atazanavir där koncentrationen av atazanavir sänks av tenofovir. Slutsatsen man kan dra av detta är att om atazanavir används tillsammans med tenofovir så måste man alltid boostra med ritonavir. Detsamma gäller för kombinationen atazanavir/saquinavir som potentiellt skulle kunna vara ett alternativ i salvaeterapi. Det är välkänt att proteashämmare kan påverka förekomsten av insulinresistens. Den sannolika mekanismen är en hämning av enzym (GLUT 4) som transporterar glukos in i cellerna. I en undersökning på 30 friska icke hiv-smittade försökspersoner mätte man förmågan att ta upp glukos (glucose disposal rate). Metoden går ut på att tillföra så mycket glukos som möjligt samtidigt som man har en konstant blodsockernivå. I studien jämfördes lopinavir/ritonavir med atazanavir (utan ritonavir) och placebo. Man fann inte någon skillnad mellan placebo och atazanavir medan förmågan att ta upp glukos minskade signifikant vid lopinavirtillförsel (abstr 702).

Kaletra en gång om dagen?

190 behandlingsnaiva individer randomiserades till att ta lopinavir/r (Kaletra®) antingen en gång dagligen (800/200 mg x 1) eller i standarddos 400/100 mg två gånger dagligen. De fick dessutom emtricitabin (FTC) och tenofovir i sedvanlig dos en gång dagligen. Efter 48 veckor var behandlingsresultaten enligt ITT jämförbara i de båda armarna med 70 respektive 64 % och 90 respektive 85 % "as treated" under 50 viruskopior. Skillnaden var ej signifikant. Liksom i tidigare studier av Kaletra till naiva patienter sågs ingen resistensutveckling mot Kaletra, ej heller fick någon K65R som är den karakteristiska mutationen mot tenofovir. Däremot utvecklade en patient i vardera armen M184V som ger höggradig resistens mot emtricitabin (och lamivudin). Diarréfrekvensen var klart högre i endosgruppen 15% jämfört med 5%. I övrigt förelåg inga signifikanta skillnader i biverkningar mellan grupperna (abstr 570).

Efavirenz farmakokinetik

I ACTG 5097 undersöktes koncentrationen av efavirenz hos 190 patienter som behandlats med detta läkemedel. Det visade sig att efavirenzkoncentrationerna var 32% högre bland svarta och hispanics jämfört med kaukasier. Man tror att skillnaden betingas av att varianten CYP2B6 är vanligare hos icke vita och medför en jämförelsevis långsammare nerbrytning av efavirenz (abstr 132 , 133).

I den s.k. STOP-studien följde man efavirenzkoncentrationen hos patienter som slutade med preparatet. Man fann att det åtminstone hos en del av patienterna gick att påvisa signifikanta koncentrationer av läkemedlet 3 veckor efter utsatt behandling (abstr 131). Den uppenbara risken med detta är ju förstås att det i praktiken blir motsvarande monoterapi och därmed risk för resistensutveckling om man gör behandlingsuppehåll. BHIVA (British HIV association) rekommenderar på grundval av detta att man vid planerat utsättande av behandling slutar med efavirenz två veckor före övriga preparat.

Fosamprenavir – lopinavir

Kombinationen fosamprenavir – lopinavir skulle kunna vara en tänkbar dubbelproteaskombination vid sviktande behandling och salvageterapi. Emellertid måste man hissa varningsflagg för denna kombination p.g.a. att man kunnat påvisa att det föreligger en interaktion. Frivilliga försökspersoner tog fosamprenavir/ritonavir och efter en wash out period kombinationen fosamprenavir och lopinavir/r med eller utan tillägg av 100 mg ritonavir. Man påvisade en signifikant sänkning av fosamprenavirkoncentrationen då man kombinerade med lopinavir/r med eller utan extra ritonavir. Utifrån dessa resultat kan man f.n. inte ge några dosrekommendationer för denna kombination och tills sådana rekommendationer finns bör kombinationen undvikas (abstr 612).

Colate-studien - att fortsätta eller inte fortsätta lamivudin

Mutationen M184V ger en höggradig resistens mot lamivudin. Man har också menat att denna mutation även påverkar virusets "fitness" och att fortsatt behandling med lamivudin trots resistens har en positiv effekt genom att man på så vis bevarar mutationen och försämrar virusets livskraft. För att få svar på frågan om detta är korrekt så randomiserades 133 patienter som sviktade på lamivudinnehållande behandling och började annan behandling att i tillägg till sin nya behandling fortsätta respektive inte fortsätta lamivudin. Efter 48 veckor fann man

att minskningen av viral load var lika med eller utan fortsatt lamivudin. Således kunde man inte visa att det förelåg någon nytta med fortsatt lamivudinbehandling vid svikt (abstr 549).

Trippel-NRTI

Flera tidigare presenterade studier har visat att man fått dåliga resultat då man behandlat naiva patienter med kombinationer av 3 NRTI. Flera undersökningar som redovisades under CROI bekräftade detta. I en pilotstudie på 24 veckor fick 22 naiva patienter en trippelkombination med lamivudin, didanosin och tenofovir. 20 av 22 fick avbryta p.g.a. virologisk svikt. Hos samtliga fann man mutationen M184V som således ger höggradig resistens mot lamivudin och hos 10 av patienterna hittade man K65R mutationen som är associerad till behandlingsvikt med tenofovir. Således var resultaten urusla och trots undersökningens lilla format så får man definitivt avråda från denna kombination (abstr 51).

Även med kombinationen abacavir lamivudin och tenofovir fick man dåliga resultat när man behandlade 38 naiva patienter. I studien gavs alla tre preparaten en gång om dagen., vilket för abacavir avviker från den hittills rekommenderade behandlingen. Av 38 patienter sviktade 12 inom 3-6 månader. Detta trots att man uppmätte adekvata läkemedelskoncentrationer. 11/12 sviktande patienter hade resistensmutation K65R och samtliga hade M184V. Av de som svarade med nedgång av virusnivån hade en stor andel virusnivåer under 10 000 vid baseline. Även denna kombination får alltså uppfattas som ineffektiv (abstr 52).

Om inte tre NRTI räcker varför inte prova 4? I en icke-kontrollerad öppen studie fick 88 behandlingsnaiva patienter kombinationen tenofovir och Trizivir® (zidovudin + lamivudin + abacavir). Alla 4 substanserna gavs en gång om dagen (!). 10/88 patienter hade en tidig virologisk svikt. 54/88 patienter hade nått 24 veckor. Av dessa 54 patienter hade 36 (67%) virusnivå <50 (on treatment). Om man delade upp patienterna efter baseline viral load så var motsvarande siffror för patienter med < 100 000 viruskopior respektive > 100 000 60% jämfört med 79% (abstr 53). Denna kombination förefaller åtminstone efter 24 veckor ge bättre resultat än olika trippel NRTI-kombinationer men det sämre behandlingsresultatet vid höga virusnivåer är dock ett observandum och allmän försiktighet tillrådes när det gäller kombinationer med enbart nukleosidanaloger.

Läkemedel under utveckling

PA547 är ett läkemedel i preklinisk fas. Det mest spännande med detta läkemedel är att den underliggande verkningsmekanismen är av en ny typ. Den benämns ”maturation inhibitor” och förhindrar bildningen av kapsiden (abstr 545).

TMC 114 är en proteashämmare med effekt på virus som är resistent mot nu existerande proteashämmare. Preparatet gavs under 2 veckor i olika doser till 38 patienter med olika grader av resistens mot proteashämmare. På dessa två veckor minskade virusmängden med 1,4 log (abstr 553).

Reverset eller D-D4FCI är en cytidinanalogue med lång intracellulär halveringstid. Har effekt på virus som är resistent mot andra NRTI-preparat. Mutationer i 65, 69 och 151 nedsätter effekten. Behandlingsnaiva patienter behandlades i 10 dagar med varierande doser av preparatet. Minskningen av viral load var i median 1,7 log. Efter 10 dagars behandling kunde man ej finna några nytillkomna genotypiska förändringar (abstr 17).

SPD 754 är ytterligare en cytidinanalogue med effekt på NRTI-resistent virus. Monoterapi ger en minskning av viral load på 1,4 log. I en interaktionsstudie med lamivudin påvisades en kraftig minskning av intracellulärt trifosforylerat SPD 754. Däremot sågs ingen påverkan på plasmakoncentrationen. Således tycks fosforyleringen av SPD754 minskas av lamivudin (abstr 138).

BMS 488043 är en attachment inhibitor som blockerar bindningen mellan gp120 och CD4. Gavs i två olika doser till naiva patienter under 7 dagar. Maximal effekt sågs på dag 9 då viral load minskade med 0,8 respektive 1,1 log (abstr 141).

Schering D är en CCR5-inhibitor som kan ges per os. Gavs i varierande dos till behandlingsnaiva patienter under 2 veckor. Minskningen av viral load var dosberoende och störst minskning (-1,6 log) fick man av den högsta dosen (abstr 140LB).

GW873140 är en CCR5-inhibitor som absorberas per os. Absorptionen förbättras av intag tillsammans med föda. Substansen gavs till frivilliga friska försökspersoner. Som ett indirekt sätt att bedöma effekten mätte man "CCR5 occupancy rate". Med detta menas att man kunde mäta hur stor andel av CCR5 som blockerades. Man fann att 99% av CCR5 blockerades. Detta är ett nytt och innovativt sätt att försöka förutsäga ett preparats kliniska effekt men ännu så länge vet man inte hur den angivna siffran korrelerar till preparatets effekt (abstr 139).

Hypertoni inte associerat till HAART

DAD-studien är en internationell studie där ett flertal kohorter från många länder ingår. Man har tidigare rapporterat ökad risk för hjärtsjukdom för patienter som behandlas med HAART. Över 8000 patienter med normalt blodtryck följdes under i genomsnitt 1,5 år. Sammanlagt 487 av dessa utvecklade högt blodtryck definierat som blodtryck > 140/90. Risken för att utveckla högt blodtryck var inte större bland de som fick HAART jämfört med de som var utan behandling och slutsatsen som drogs var att man inte kunde finna något samband mellan HAART-behandling och hypertoni (abstr 75).

Rosiglitazon mot lipoatrofi?

Glitazoner är en typ av antidiabetika som hos typ 2 diabetiker ger en ökning av det subcutana fettet och minskar det visceralt fett och med denna bakgrund har man tänkt sig att behandling med gliatazoner skulle ha en positiv effekt på lipoatrofi utlöst av hiv-läkemedel. Tidigare studier har givit divergerande resultat. Drygt 100 patienter med lipoatrofi och stabil hiv-behandling innehållande en tymidinanalogue randomiserades till 4mg rosiglitazon eller placebo under 48 veckor med oförändrad HAART-behandling. Mängden extremitetsfett undersöktes med DEXA-scan vid studiens början och efter 48 veckors behandling. Man fann ingen som helst skillnad mellan grupperna när det gäller subcutant fett. Däremot steg kolesterol och triglyceridnivåerna i behandlingsgruppen 16 respektive 40%. Man fick också en förbättrad insulinkänslighet i behandlingsgruppen (abstr 79). Således gav inte behandlingen någon förbättring av lipoatrofin och samtidigt orsakade behandlingen förhöjda blodfetter.

K65R och TAM:s

K65R-mutationen var en tidigare ovanligt förekommande mutation som med den ökande användningen av tenofovir blivit allt vanligare. I VIRCO:s databas fanns den 1998 i 0,8% av proverna mot 3,8% 2003. Det finns två principiella resistensmekanismer för nukleosidanaloger. Den första typen är en förändring av transkriptaset så att det är svårare för nukleosidanalogen att inkorporeras i DNA-kedjan. Den andra mekanismen är att i DNA inkorporerade nukleosidanaloger avlägsnas från DNA-kedjan. Resistensen mot zidovudin medieras i huvudsak genom bortklippning från DNA-kedjan medan resistensmekanismen för t.ex. lamivudin är exempel på den förstnämnda mekanismen d.v.s. försvårad inkorporering. I flera olika presentationer diskuterades den tenofovirassocierade mutationen K65R. K65R försvårar inkorporeringen av nukleosidanaloger i DNA-kedjan men har samtidigt den omvända effekten när det gäller avlägsnande av redan inkorporerat DNA. Detta är förklaringen till att K65R i viss mån kan revertera resistens mot zidovudin och ger således en ökad känslighet för zidovudin (abstr 54, 55).

Vaccination

Vid varje CROI har man minst en plenary session om vaccination. I varje sådan session ställer man ungefär samma hittills obesvarade frågor om den relativa betydelsen av cellmedierat försvar kontra neutraliserande antikroppar. Likaså kvarstår frågan vilka surrogatmarkörer som korrelerar med protektiv immunitet. Den hittills största genomförda fas-3 studien AIDS-VAX gav inte någon protektiv immunitet alls. Tidigare har man i subgruppsanalyser kommit fram till att vaccinet skulle kunna ha en viss protektiv effekt hos afro-amerikaner. Detta har man nu kunnat dementera (abstr 106). I studien användes en variant av gp120. Förutom protektiv effekt av vaccin har man också som en något mindre ambitiös målsättning hoppats att vaccinet även om det inte förhindrar infektionen åtminstone skulle ha en gynnsam inverkan på infektionens förlopp. I AIDS-VAX-studien infekterades 347 av 5403 deltagare med hiv. I förhoppning om en gynnsam påverkan av vaccinet jämfördes set-point mellan vaccinerade och icke-vaccinerade serokonvertiter. Resultatet var att det inte förelåg någon som helst skillnad (abstr 284). Således fann man att vaccination inte hade någon inverkan på infektionsförloppet. Vissa förhoppningar har knutits till användningen av DNA-vaccin. Det är dock lång väg kvar innan man kan visa att detta är en i sammanhanget framkomlig väg. Förhoppningarna om ett snart genombrott kommenterades under plenary session på ett illustrativt sätt av Susan Buchbinder: "Enthusiasm is inversely proportional to available data" (abstr 119).

Ska primärinfektioner behandlas?

Bruce Walker var den som från början framförde tanken att behandling under primärinfektionen med efterföljande strukturerade behandlingsuppehåll (STI) skulle bevara den specifika immuniteten för hiv och medföra ett gynnsammare förlopp. Han presenterade uppföljande data från den ursprungliga kohorten av primärinfekterade där han jämförde de som fick behandling under primärinfektionen med en grupp patienter som fick behandling senare. Behandlingen i de båda grupperna sattes in 27 respektive 164 dagar efter symptomdebuten. Efter 3 år fann han ingen som helst skillnad mellan grupperna (abstr 23). I ljuset av dessa resultat framstår det som högst osäkert om det är meningsfullt att påbörja behandling under primärinfektion.

Högre cancerincidens?

Efter introduktionen av HAART fick man en dramatisk minskning av hiv-relaterade maligniteter, möjligtvis med undantag av non-Hodgkin lymfom. Incidensen av 5 vanliga cancerformer jämfördes mellan patienter i HOPS-cohorten, hiv-patienter från två kliniker i Chicago och den allmänna befolkningen. Efter korrektion för rökning, ras, ålder och kön fann man att den relativa risken för lungcancer var 2,13 respektive 3,63 i de två grupperna av hiv-smittade, 4,58 respektive 77,4 för Hodgkins sjukdom, 10,1 och 5,0 för anorectal cancer, 3,0 och 4,1 för malignt melanom och för "head and neck"-cancer var risken ökad endast i den ena gruppen 10,0. Incidensen för andra tumörer som bröstcancer, coloncancer och prostatacancer var dock inte högre än för befolkningen i stort (abstr 81). Således fann man att den relativa risken för att drabbas av någon av dessa cancerformer förefaller vara kraftig förhöjd.