
Kan den globala hiv-epidemin begränsas?

JUSSI SUTINEN

Från att ha varit helt okänt fick hiv-viruset inom tjugo år så stor spridning att det blev den mikroorganism, som orsakade flest dödsfall i världen fram till slutet av 1990-talet. Åtgärderna för att begränsa epidemin har man till stor del varit tvungen att inskränka till försök att minska folks riskbeteende – med varierande framgång. Ett vaccin, som skulle skydda mot smittan, finns fortfarande inte inom synhåll. Nya lovande metoder för att begränsa epidemin är mikrobicider, som baserar sig på hiv-läkemedel för kvinnor, samt manlig omskärelse på områden med stor prevalens. Med hjälp av hiv-läkemedel kan man göra hiv-positiva personer mindre smittsamma, samt förebygga smitta för personer, som redan har exponerats för viruset, speciellt vid smitta från mor till barn. I dag finns det redan mycket information och interventionsmöjligheter för att begränsa epidemin. Bristande politisk vilja och begränsade resurser är oftast de största hindren för effektiv verksamhet. Att spara resurser på fel sätt i dag innebär en större räkning i framtiden.

Bakgrund till hiv-epidemin

En förfader till det nuvarande hiv-1-viruset antas ha överförts till människan under första hälften av 1900-talet, antagligen från schimpanser i samband med jakt eller genom blodkontakt vid djurslakt i Västafrika (1). Kring mitten av förra seklet spred sig viruset därifrån försåtligt till olika delar av den afrikanska kontinenten längs floder och handelsleder och vidare till andra världsdelar.

Den första medicinska dokumentationen av hiv/aids anses vara en beskrivning i CDC:s (Centers for Disease Control and Prevention) veckorapport år 1981 av fem män som tidigare hade ansetts friska, som hade insjuknat i pneumoni orsakad av pneumocystis carinii (2). Patienterna insjuknade i en opportunistisk sjukdom, men man fann ingen tidigare

känd immundefekt hos dem. I och med nya rapporter blev det klart att det speciellt bland homosexuella män, hemofiliker, intravenösa drogmissbrukare samt haitier hade spritts en ny sjukdom som bröt sönder immunförsvaret. Sjukdomen började kallas aids (acquired immunodeficiency syndrome) (3). Den i Afrika kända "slim disease" visade sig höra till samma sjukdomskomplex. Orsaken till sjukdomen hittades 1983 (4) och viruset fick sedan 1986 namnet hiv (human immunodeficiency virus) (5). De franska forskarna Barré-Sinoussi och Montagnier belönades 2008 med Nobelpriset i medicin för denna upptäckt.

Redan innan viruset upptäcktes hade det konstaterats att patienternas cellbundna immunförsvaret var försvagat. Denna immundefekt kunde mätas genom uppföljning av antalet CD4-positiva lymfocyter. Småningom klarlades sjukdomens hela naturliga förlopp: några veckor efter smittan utvecklade cirka hälften av patienterna en så kallad primärsjukdom med till exempel feber, förstörade lymfknutor och hudutslag. Efter det var patienterna i typiska fall symtomfria i flera år, tills CD4-cellerna hade sjunkit till nivån 0,200–0,300 x10E9/l. Då började patienterna utveckla allmänsymtom (avmagring, diarré, trötthet) och insjuknade slutligen i en s.k. aids-indikatorsjukdom. Man känner nu för tiden till något mindre än 30 sjukdomar som

FÖRFATTAREN

MD **Jussi Sutinen** är specialistläkare i internmedicin och infektionssjukdomar. Han har forskat om hiv-läkemedels metabola biverkningar. Förutom på HUCS infektionsklinik har Jussi Sutinen arbetat med hiv-patienter också i Botswana och på Beth Israel Medical Center i New York.

utgör kriterier för aids-stadiet. Efter smittan räckte det i medeltal cirka 8–10 år innan patienterna insjuknade i den första aids-sjukdomen, och efter det avled de i allmänhet efter cirka 1–2 år.

Hiv-epidemin sprids snabbt på alla kontinenter. Största delen av de insjuknade fanns dock i Afrika söder om Sahara. Fram till slutet av 1990-talet orsakade hiv-virus flera dödsfall i världen än någon annan enskild mikroorganism (6). De som har dött i aids har till största delen varit i arbetsför ålder, den mest produktiva delen av befolkningen, vilket har gjort att dödsfallen har haft ännu större konsekvenser. Fram till år 2009 har 16 miljoner barn blivit föräldralösa i och med att båda föräldrarna har dött i aids. Trots att epidemins tillväxttakt verkar ha stabiliserat sig på 2000-talet, uppskattar man att 2,6 miljoner människor fick hiv-smitta så sent som 2009. Antalet dödsfall i aids i hela världen har långsamt minskat under de senaste åren (1,8 miljoner dödsfall 2009). Det finns dock områden, till exempel Östeuropa, där både antalet nya infektioner och antalet dödsfall fortfarande växer. Delvis på grund av att antalet dödsfall i aids har minskat, har antalet personer med hiv-smitta i hela världen fortsatt att öka, och uppnådde 33-miljonersstrecket 2009 (7).

Vaccin

För att stoppa epidemin har man ända sedan dess första år försökt utveckla ett preventivt vaccin. Trots att USA:s hälsominister Heckler 1984 hoppfullt antog att vaccinet skulle bli färdigt inom två år, så finns det fortfarande inte inom synhåll. Till detta finns flera orsaker: Hiv-virus gör enorma mängder fel när det kopierar sitt genetiska material, vilket gör att den genetiska variationen är osedvanligt stor, och virus kan på så sätt lätt undgå det immunsvaret som vaccinet åstadkommer. Infektion med ett naturligt virus ger inte skydd mot reinfektioner, så på det immunologiska planet borde vaccinet kunna få till stånd något ännu mer än den naturliga infektionen. Fortfarande är det inte ens känt vilket slag av immunsvaret man borde sträva efter med vaccinet.

Vaccinerna baserade sig i början på att producera neutraliserande antikroppar mot vissa virusstrukturer, men man kunde inte åstadkomma en smittskyddande effekt med dem. Senare har man undersökt vacciner som riktar in sig på den cellbundna immuniteten, men resultaten har fortfarande varit anspråkslösa. Senast 2009 publicerades en stor vaccinundersökning från Thailand med 16 000 försökspersoner, där vaccinets skydd-

seffekt blev cirka 25–30 procent beroende på analysätt, men statistisk signifikans uppnåddes först i undergruppsanalyser (8). På senare tid har man på nytt börjat överväga antikroppsbaseerade vaccinmodeller, eftersom man har lyckats identifiera s.k. bredt neutraliserande antikroppsformer (broadly neutralizing antibodies). Målet är att karaktärisera dessa antikroppar så noggrant som möjligt för att sedan kunna planera immunogener som inducerar dem och som lämpar sig som vacciner (9). För närvarande kan man inte räkna med att begränsa epidemin med hjälp av ett profylaktiskt vaccin, utan situationen måste bemästras med andra medel.

ABC

Ända fram till de senaste åren har försöken att begränsa epidemin närmast grundat sig på den s.k. ABC-läran: A abstinence, B be faithful och C condoms. Som ett realistiskt mål i stället för abstinens och fullständig trohet kan man se till exempel en något senare sexdebut och ett mindre antal samtidiga sexpartner. Epidemiologiskt vet man nämligen att virus sprids mer effektivt om personen har flera samtidiga sexförhållanden, i stället för samma antal sexpartner i efter varandra följande (men inte samtidiga) förhållanden.

ABC-läran kan fungera bara om befolkningen har riktig information om riskerna för hiv-smitta och en verklig möjlighet att göra val utifrån den informationen. Tyvärr har detta inte varit fallet speciellt för många kvinnor i utvecklingsländerna – också om de hade adekvat kunskap om risken för hiv-smitta, är många unga kvinnors första sexuella erfarenhet en våldtäkt, och kvinnan kan sällan kräva att mannen ska använda kondom. Vid sidan av ABC-lärans mål har man försökt förbättra speciellt flickors utbildning samt främja kvinnornas jämlikhet och påverkningsmöjligheter både i fråga om sitt eget sexliv och i samhället i allmänhet.

Vetskapen om att man är hiv-smittad minskar en persons riskbeteende. Ju tidigare en enskild person får hiv-diagnos, desto färre sekundärinfektioner uppkommer. Att minska sjukdomens stigma och att göra hiv-läkemedel mera tillgängliga är viktiga faktorer för att öka villigheten att genomgå hiv-test.

Mikrobicider

Man har försökt utveckla egna metoder för kvinnor för att minska smittorisken. Den kvinnliga kondomen har använts längst, men svårtillgänglighet, högt pris och bristande

användarvänlighet har gjort att den inte har blivit så vanlig.

I årtal har man försökt utveckla så kallade mikrobicider för kvinnor, dvs. vaginalsalvor som är avsedda att förhindra hiv-smitta. Fram till förra året gav alla mikrobicidstudier dåliga resultat: ämnena hade antingen ingen som helst effekt eller så var de rentav skadliga (10). Alla dessa undersökningar hade gjorts med så kallade ospecifika antimikrobiella ämnen.

År 2010 publicerades den första undersökningen om ett hiv-specifikt läkemedel (tenofovir), där man för första gången kunde visa att en mikrobicid kunde skydda kvinnor mot hiv-smitta (11). I denna undersökning som omfattade knappt 900 kvinnor förde kvinnorna antingen tenofovir i gelform eller placebo in i slidan inom 12 timmar före samlaget och en andra gång inom 12 timmar efter samlaget. Hos de kvinnor som använde tenofovir minskade antalet smittfall med 39 procent jämfört med placebo. Skyddet var bättre ju noggrannare kvinnorna genomförde den profylaktiska behandlingen: om gelet doserades enligt anvisning vid fler än 80 procent av samlagen steg skyddseffekten till 54 procent. Trots att mikrobicidernas effekt nu för första gången har påvisats, måste man ändå komma ihåg att skyddet är långt från 100 procent och att doseringssättet är uppenbart besvärligt på grund av den begränsade adherensen. Flera andra undersökningar om detta är på gång, bl.a. utreder man möjligheten att utveckla vaginalringar som doserar läkemedlet långsamt. En betydande källa till oro är eventuellt utökad tenofovirresistens, om kvinnorna skulle bli smittade trots att de använder mikrobiciden. I den första större undersökningen kunde detta till all lycka inte påvisas (11).

Manlig omskärelse

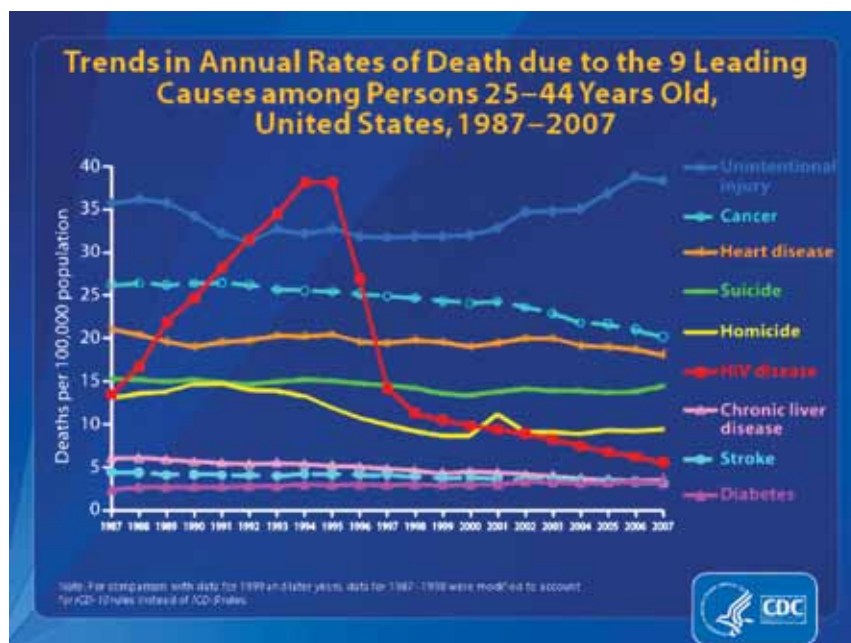
En annan rätt "ny" metod för att förhindra hiv-infektion är manlig omskärelse. Vid epidemiologiska utredningar har man för länge sedan konstaterat att hiv-prevalensen i de afrikanska länder där manlig omskärelse är vanlig är lägre än i länder där män inte omskärs. På basis av denna observation började man undersöka saken i tre stora randomiserade undersökningar i början av 2000-talet. I undersökningen deltog mer än 10 000 hiv-negativa, omskurna män i Uganda, Kenya och Sydafrika. Alla män som deltog i undersökningen fick allmän hiv-information och tillgång till kondomer, men dessutom om-

skars hälften av männen. Man blev tvungen att avbryta alla tre undersökningarna i förtid, eftersom 55–60 procent färre fall av ny hiv-smitta hos de omskurna männen konstaterades i alla undersökningarna (12). Utifrån dessa undersökningar är manlig omskärelse numera en del av det övergripande programmet för att bekämpa hiv i länder med stor prevalens. Utbredd användning av metoden ger också anledning till oro: kommer riskbeteendet att öka och kommer detta i så fall att omintetgöra den 60-procentiga (alltså inte 100-procentiga) incidensminskning som ingreppet ger? Nu har man redan lärt sig att om sexlivet inleds för tidigt (mindre än sex månader) efter omskärelsen, kan männens risk för hiv-smitta till och med öka. Trots att man hoppas att också kvinnorna i slutändan ska dra nytta av männens omskärelse enligt den så kallade flockimmunitetstanken, har denna nytta hittills inte gått att påvisa. Vid sex mellan män verkar omskärelse enligt vad man nu vet inte vara till nytta, men stora randomiserade undersökningar med homo- eller bisexuella män har inte gjorts.

Övriga könssjukdomar

Man vet att hiv-infektionen överförs lättare om någondera sexpartnern har en annan könssjukdom. Därför har man försökt minska spridningen av hiv genom att aktivt behandla övriga könssjukdomar. Den första stora randomiserade undersökningen om saken gjordes i Tanzania, där man jämförde hiv-incidensen under en tvåårig uppföljningsperiod i samhällen där man effektiverade behandlingen av övriga könssjukdomar jämfört med kontrollkohorter. I dessa interventionskohorter minskade hiv-incidensen med 40 procent (13). I senare undersökningar har man tyvärr inte kunnat reproducera detta lovande fynd.

Inverkan av behandling av herpes i könsorganen på antalet fall av hiv-smitta har undersökts i flera placebokontrollerade undersökningar, men resultaten har varit beklagligt anspråkslösa. Trots att behandling av herpesinfektion med aciklovir hos hiv-positiva personer något minskade mängden cirkulerande hiv-virus, minskade detta inte risken för patienternas partner att smittas med hiv jämfört med placebogrupperna (14). Ett annat tillvägagångssätt är försök att skydda hiv-negativa men herpespositiva personer från hiv-smitta genom att behandla deras herpesinfektioner med aciklovir eller placebo, men tyvärr gav herpesbehandlingen inte i någotdera fallet skydd mot hiv-smitta (15, 16).



Figur 1.
De nio ledande dödsorsakerna bland 25–44-åringar i USA åren 1987–2007.
<http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/slides/mortality/slides/Mortality.ppt#279,18,Dia 18>

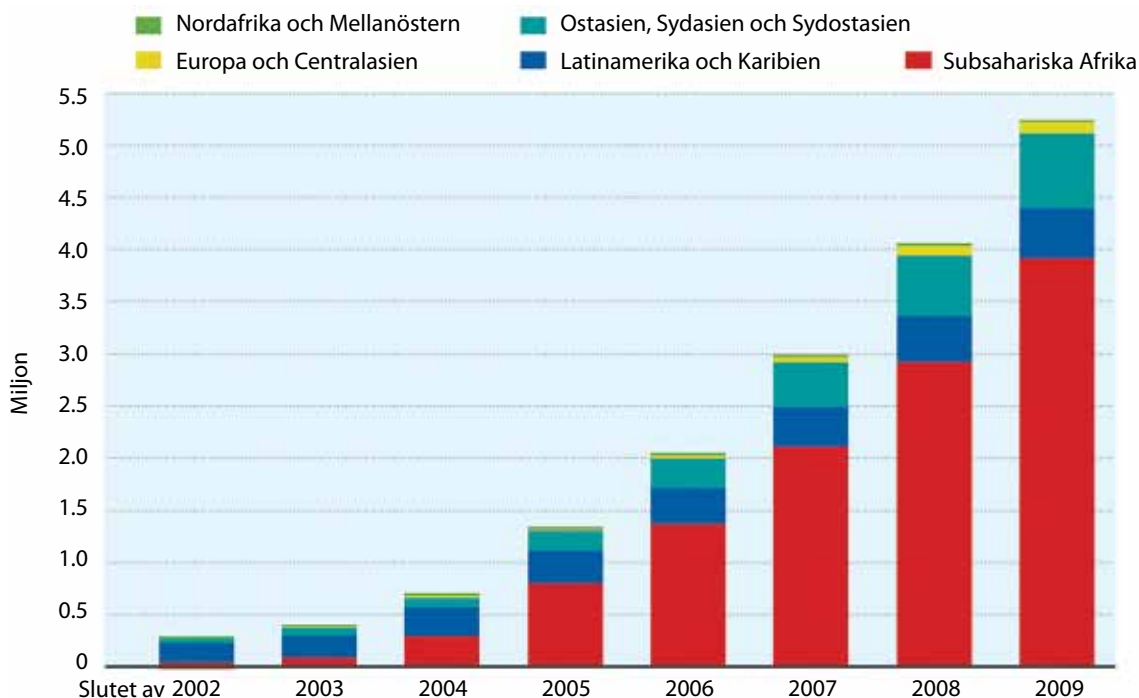
Trots att det säkert är på många sätt nyttigt att behandla könssjukdomar, är evidensen för nyttan av det för att begränsa hiv-epidemin anspråkslös.

Behandling med hiv-läkemedel

Under de senaste åren har man mer och mer övervägt bruk av hiv-läkemedel för att förebygga smitta. När man i mitten av 1990-talet hade lärt sig att behandla hiv-infektioner med en kombination av tre läkemedel, började man tala om s.k. HAART-behandling (highly active antiretroviral therapy). HAART-behandlingen minskade omedelbart dödligheten i hiv-infektion med 60–80 procent i västvärlden, där den snabbt togs i bruk (Figur 1). Eftersom man inte med nuvarande läkemedel kan utplåna virus, måste patienterna använda läkemedlen bestående. Trots att läkemedlen är tämligen dyra (i Finland kostar en kombination av tre läkemedel kring 1 000–1 500 €/månad), är priset för ett kvalitetsvägt levnadsår som behandlingen ger av samma klass eller till och med förmånligare än vid många av våra folksjukdomar.

Fram till början av 2000-talet ansågs det vara omöjligt att införa HAART-behandling i utvecklingsländerna, både av ekonomiska or-

saker och på grund av bristfällig infrastruktur. Under 2000-talet har det dock ingåtts flera internationella avtal, som ger utvecklingsländerna rättighet att på vissa villkor både producera och importera generiska kopior av hiv-läkemedlen redan innan patentskyddstiden har gått ut. I dessa länder har priset på hiv-mediciner sjunkit till en bråkdel av priset i västländerna. Som billigast kostar en kombinationsbehandling med tre läkemedel för närvarande drygt 5 dollar i månaden i utvecklingsländerna. Mängden patienter i u-länderna som får effektiv kombinationsmedicinering mot hiv har snabbt ökat. Medan cirka 400 000 patienter i länder med låg eller medelhög inkomstnivå fick läkemedelsbehandling 2003, hade antalet stigit till 5,2 miljoner i slutet av 2009 (Figur 2) (7). Det anses att HAART-behandlingen till dags dato har sparat 14,4 miljoner levnadsår i dessa länder. Eftersom största delen av de som har insjuknat i hiv-infektion är familjeförsörjare i arbetsför ålder, drar inte bara patienten själv utan hela familjen nytta av HAART-behandlingen. Man bedömer dock att det 2009 fortfarande fanns cirka 10 miljoner patienter som behöver hiv-medicinering men som inte får det. Dessutom sprids epidemin ännu snabbare än läkemedelsbehandlingen: 2009 infekterades



Figur 2. Antalet patienter som får behandling med hiv-läkemedel i länder med låg och medelhög inkomstnivå 2002–2009. Källa: Towards universal access: scaling up priority hiv/aids interventions in the health sector. Progress report 2010 (WHO, UNICEF, UNAids), s. 53.

två människor för varje patient som kom i åtnjutande av läkemedelsbehandling.

Effektiv HAART-behandling minskar mängden hiv-virus förutom i blodet också i genitalsekretet. Schweizarna skrev redan 2008 i sin egen nationella resolution att en hiv-positiv person vars virusmängd i blodet under behandlingen har varit under mättröskeln mer än ett halvt år, inte längre är sexuellt smittsam under förutsättning att sexpartnerna inte har andra samtidiga könssjukdomar (17). I en metaanalys som omfattade elva uppföljningskohorter konstaterades inte hiv-smitta hos en enda person vars hiv-positiva äkta hälft hade en virusmängd under 400 kopior/ml i blodet (18). Det har redan uppställts matematiska modeller som visar att omfattande testning och snabbt insatt HAART-behandling nästan kunde släcka epidemier i populationer med hög prevalens (19). Även om resultaten hittills verkat vara goda, väntar man sig noggrannare analyser av läkemedelsbehandling och smittorisk i och med större uppföljningsundersökningar som är på gång.

Mor-barnsmitta. Hiv-läkemedel har redan länge använts för att förhindra smitta till barn som föds av hiv-positiva kvinnor. Om en gra-

vid hiv-positiv kvinna eller hennes nyfödda barn inte alls behandlas med hiv-läkemedel, får 20–40 procent av barnen hiv-smitta. Om en hiv-positiv kvinnas virusantal kan fås att sjunka under mättröskeln vid tidpunkten för förlossningen och den nyfödda får läkemedelsbehandling enligt rekommendationerna under 4–6 veckor, uppskattar man att barnets risk för att smittas ligger kring 1 procent. År 2009 fick 53 procent av gravida hiv-positiva kvinnor i länder med låg eller medelhög inkomstnivå läkemedelsbehandling för att förhindra att det kommande barnet smittas (7), medan motsvarande andel fem år tidigare var bara 10 procent. Man bedömer att amning ger en smittorisk på 10 procent per amningsår. I länder med god hygiennivå, där trygg modersmjölksersättning finns att få, ammas inte barn till hiv-positiva mödrar. Enligt nya direktiv från WHO om områden där trygg modersmjölksersättning inte är tillgänglig, kan mammor amma sina barn om mammans hiv-medicinering fortsätter under hela amningen, vilket minskar smittorisken vid amning (20).

PEP-behandling Förutom vid mor-barnsmitta har hiv-mediciner använts också vid profylaktisk behandling efter exposition (PEP:

post-exposure prophylaxis), ursprungligen efter exponering vid arbetsolycksfall och senare också som behandling efter sexuell exposition. Vid expositioner utanför sjukhusmiljön har denna PEP-behandling begränsats av den halvaktuella tidtabell som krävs, eftersom målet är att påbörja PEP-behandlingen redan inom några timmar efter expositionen. På basis av djurexperiment har en vedertagen längd på PEP-behandlingen blivit fyra veckor.

PREP-behandling. Den nyaste forskningen om användningen av hiv-läkemedel för att förhindra smitta är den så kallade PREP-behandlingen (pre-exposure prophylaxis), där man dagligen ger 1–2 hiv-läkemedel åt en person med risk för smitta för att hindra den eventuella smittan. Förra året publicerades resultaten från den första randomiserade, placebokontrollerade PREP-undersökningen, där 2 499 hiv-negativa män använde antingen placebo eller en kombination av två hiv-läkemedel (tenofovir och emtricitabin) i ett år. Båda grupperna fick sedvanlig hiv-upplysning, tillgång till kondomer o.s.v. I läkemedelsgruppen förekom 44 procent färre fall av hiv-smitta jämfört med placebogruppen. Fast resultatet var statistiskt signifikant, blev skyddseffekten antagligen så här låg på grund av deltagarnas bristfälliga läkemedelsföljsamhet (21). Det finns ännu många obesvarade frågor om PREP-behandlingen: Hur identifiera personer med risk och hur få dem att använda profylaktisk medicinering regelbundet? Leder profylaktisk behandling med 1–2 läkemedel till att det utvecklas resistenta virusstammar hos dem som trots medicineringen smittas? Gör den profylaktiska medicineringen att riskbeteendet ökar? Kostnaderna är inte den minsta orsaken till bekymmer: Hur kan man ha råd att ge läkemedel åt hiv-negativa, när inte ens alla hiv-positiva som behöver läkemedel hittills har fått dem?

Slutord

Nu för tiden finns det rikligt med information och nya interventionsmöjligheter för att begränsa hiv-epidemin, och dessa har redan burit frukt. De största hindren för att begränsa epidemin är fortfarande bristande politisk vilja samt de begränsade tillgängliga resurserna. Fram till 2008 ökade de medel som i hela världen användes för att behandla och bekämpa hiv-infektioner, men denna tillväxt avstannade 2009, trots att mängden behövande fortfarande växte (22). Ett stort problem är att finansieringen av arbetet med

hiv i fattiga länder är nästan totalt beroende av utländska donatorer.

Kännedom om den lokala epidemin, alltså att man har en uppfattning om var nästa tusen smittfall troligen uppkommer, är av yttersta vikt för att begränsa epidemin (23). Bara på basis av denna kunskap kan de begränsade resurserna användas på rätt sätt. Beroende på målpopulationen (den heterosexuella befolkningen, användare av intravenösa droger, homo- och bisexuella män) kan de mest effektiva profylaktiska åtgärderna vara mycket olika på olika områden. Till ett mångfacetterat förebyggande arbete hör också att åtgärda strukturella faktorer i samhället, som fattigdom, kvinnornas ställning och utbildning. Man måste också kunna undanröja juridiska hinder för det förebyggande arbetet (till exempel kriminalisering av sex mellan män eller utdelning av rena nålar) och minska sjukdomens stigma. Utan tillräckliga satsningar i dag kommer räkningen i framtiden att bli ännu större.

Jussi Sutinen

Kliniken för infektionssjukdomar

HUCS

PB 348

00029 HNS

jussi.sutinen@hus.fi

Referenser

1. Kallings LO. The first postmodern pandemic: 25 years of hiv/ AIDS. *J Intern Med* 2008;263:218–243.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumocystis pneumonia – Los Angeles. *MMWR* 1981;30:250–252.
3. Marx JL. New disease baffles medical community. *Science* 1982;217:618–621.
4. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1985;220:868–871.
5. Coffin J, Haase A, Levy JA, Montagnier L, Oroszlan S, Teich N, et al. What to call the AIDS virus? *Nature* 1986;321:10.
6. http://www.who.int/whr/2002/en/whr2002_annex2.pdf.
7. <http://www.unaids.org/globalreport/>.
8. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, et al. Vaccination with ALVAC and AIDS-VAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 2009;361:2209–20.
9. Fast PE, Kaleebu P. HIV vaccines: current status worldwide and in Africa. *AIDS* 2010;24 Suppl 4:S50–560.
10. Ramjee G, Kamali A, McCormack S. The last decade of microbicide clinical trials in Africa: from hypothesis to facts. *AIDS* 2010;24 Suppl 4:40–49.
11. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, et al. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010;329:1168–74.
12. Weiss HA, Halperin D, Bailey RC, Hayes RJ, Schmid G, Hankins CA. Male circumcision for HIV prevention: from evidence to action? *AIDS* 2008;22:567–574.
13. Grosskurth H, Moshia F, Todd J, Mwijarubi E, Klokke A, Senkoro K, et al. Impact of improved treatment of sexually

transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania: randomised controlled trial. *Lancet* 1995;346:530-536.

14. Celum C, Wald A, Lingappa JR, Magaret AS, Wang RS, Mugno N, et al. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *N Engl J Med* 2010;362:427-439.
15. Watson-Jones D, Weiss HA, Rusizoka M, Chagalucha J, Baisley K, Mugeye K, et al. Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in Tanzania. *N Engl J Med* 2008;358:1560-71.
16. Celum C, Wald A, Hughes J, Sanchez J, Reid S, Delany-Moretlwe S, et al. Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:2109-19.
17. Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. Les personnes séropositives ne souffrant d'aucune autre MST et suivant un traitement antirétroviral efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle. *Bulletin des médecins suisses* 2008;89:165-169.

18. Attia S, Egger M, Muller M, Zwi M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009;23:1397-1404.
19. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009;373:48-57.
20. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf.
21. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363:2587-99.
22. <http://www.unaids.org/globalreport/>.
23. Hankins CA, de Zaldondo BO. Combination prevention: a deeper understanding of effective HIV prevention. *AIDS* 2010;24 Suppl 4:70-80.

Summary

Can the global HIV/AIDS-epidemic be contained?

Worldwide by the end of the 1990s, the HI-virus became, among infectious diseases the leading cause of death. Attempts to control this global epidemic have focused on reducing sexual risk behavior. A preventive vaccine is still not in sight, but male circumcision has reduced the risk of contracting HIV during heterosexual contact in recent controlled trials and antiretroviral-based microbicides have proven protective for women. Reduction of the HIV viral load with antiretrovirals significantly reduces the risk of transmission both in sexual contact and mother-to-child transmission. Successful action requires both resources and political will. Inappropriate savings today will raise costs in the future.

Compelling efficacy and convenience patients prefer 1-4

Confidence in the future for your patients and for you

ATRIPLA is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection in adults with virological suppression to HIV-1 RNA levels of <50 copies/mL on their current combination antiretroviral (ARV) therapy for more than three months⁵

References

1. Arribas JR, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:74-78.
2. DeJesus E, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51(2):163-174.
3. Hodder SL, et al. *AIDS Patient Care STDs* 2010;24(2):87-96.
4. Airoldi M, et al. *Patient Prefer Adherence* 2010;4:1-11.
5. Atripla Summary of Product Characteristics. May 2010

ATRIPLA® PRESCRIBING INFORMATION

Presentation: Atripla film-coated tablet. Each tablet contains 600mg of efavirenz, 200mg of emtricitabine and 245mg of tenofovir disoproxil (as fumarate). **Indications:** For treatment of HIV-1 infected adults with virological suppression to HIV-1 RNA levels of <50 copies/mL on their current combination therapy for more than three months. Patients must not have experienced virological failure on prior antiretroviral therapy and must not have resistance to any of the three components of Atripla. **Dosage & Administration:** Therapy should be initiated by a physician experienced in the management of HIV infection. **Adults:** One tablet once daily taken orally on an empty stomach at bedtime. **Children and adolescents:** not recommended. Elderly: Insufficient data are available on which to make dose recommendations for patients over the age of 65 years - caution should be exercised. Not recommended in patients with moderate or severe renal impairment (CrCl <50mL/min). No dose modification necessary in patients with mild to moderate liver disease. **Contraindications:** Hypersensitivity to efavirenz, emtricitabine, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarate, or any of the excipients. Atripla must not be used in patients with severe hepatic impairment. It must not be administered concurrently with terfenadine, astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, piroxicam, bepridil or ergot alkaloids, because competition for CYP3A4 by efavirenz could result in inhibition of metabolism and create the potential for serious and/or life-threatening undesirable effects (e.g. cardiac arrhythmias, prolonged sedation or respiratory depression). Herbal preparations containing St. John's wort must not be used while taking Atripla due to the risk of decreased plasma concentrations and reduced clinical effects of efavirenz. Atripla must not be administered concurrently with voriconazole because efavirenz significantly decreases voriconazole plasma concentrations, while voriconazole significantly increases efavirenz plasma concentrations. **Warnings and Precautions:** Atripla should not be administered concomitantly with other medicinal products containing any of the same active components, with other cytidine analogues such as lamivudine or with abacavir dipivoxil. Patients switched to Atripla from a PI-based regimen may have a reduced response to therapy - monitor viral load and adverse reactions. Appropriate precautions must be used to prevent the risk of transmission of HIV to others through sexual contact or contamination with blood. **Hepatic:** Discontinue Atripla in patients developing symptomatic hyperlactataemia, metabolic lactic acidosis, progressive hepatomegaly or rapidly elevating aminotransferase levels. Use with caution in patients with hepatomegaly, hepatitis, other risk factors for liver disease and hepatic steatosis, co-infection with HDV and treatment with alpha interferon and ribavirin - monitor closely. Caution in administering Atripla to patients with mild or moderate liver disease. Patients with pre-existing liver dysfunction should be monitored; interruption or discontinuation of treatment must be considered if evidence of worsening liver disease or persistent elevations of serum transaminases >5 times ULN. **HCV Co-infection:** Patients with HIV co-infected with either HBV or HCV treated with combination antiretroviral therapy are at increased risk of severe and potentially fatal hepatic adverse reactions. Discontinuation of therapy may be associated with severe acute exacerbations of hepatitis. Co-infected HIV/HCV patients should be closely monitored for at least four months following discontinuation of Atripla for symptoms of severe acute exacerbations of hepatitis. **Psychiatric:** Advise patients to contact their doctor immediately if they experience psychiatric symptoms such as severe depression, psychosis or suicidal ideation. **Nervous system:** Symptoms such as dizziness, insomnia, somnolence, impaired concentration and abnormal dreams may begin during the first 1 or 2 days of therapy and generally resolve after the first 2-4 weeks. Exercise caution in any patient with a history of seizures. **Bone:** Atripla is not recommended for patients with moderate or severe renal impairment. Avoid use of Atripla with concurrent or recent use of nephrotoxic medicinal product. If concomitant use of Atripla with a nephrotoxic agent is unavoidable, monitor renal function weekly. Renal failure and impairment, elevated creatinine, hypophosphataemia and proximal tubulopathy (including Fanconi syndrome) have been reported with use of tenofovir disoproxil fumarate in clinical practice. It is recommended that CrCl is calculated in all patients prior to therapy initiation and renal function monitored every 4 weeks for the first year and every 3 months thereafter. In patients at risk of renal impairment, consideration should be given to more frequent monitoring of renal function. If CrCl is decreased to <30mL/min or serum phosphate is decreased to <0.5mg/dL, renal function should be re-evaluated within one week. Treatment with Atripla should be interrupted if CrCl is confirmed to be <30mL/min or if serum phosphate is decreased to <0.5mg/dL. Refer to SPC for further recommendations regarding monitoring, dose adjustment and discontinuation of therapy. **Skin reactions:** Discontinue Atripla in patients who develop severe rash associated with blistering, desquamation, mucosal involvement or fever. **Lipidopathy and metabolic:** Combination antiretroviral therapy has been associated with lipodystrophy in HIV patients. Consider monitoring fasting serum lipids and blood glucose and manage lipid disorders as appropriate. **Other:** Administration of Atripla with food may increase efavirenz exposure. Mitochondrial dysfunction. Immune Reactivation Syndrome. Osteonecrosis.

Decreased bone mineral density and bone abnormalities (infrequently contributing to fractures), which may be associated with proximal renal tubulopathy. Co-administration of Atripla and didanosine is not recommended as exposure to didanosine is significantly increased. Avoid in antiretroviral experienced patients with strains harbouring K65R, M18V/I or K103N mutations. Contains sodium - consider in patients on sodium-restricted diet. **Interactions:** Efavirenz is an inducer of CYP3A4 and an inhibitor of some CYP3A4 isoenzymes including CYP3A4. Other compounds that are substrates of CYP3A4 may have decreased plasma concentrations when co-administered with efavirenz. Efavirenz exposure may also be altered when given with medicinal products or foods (e.g. grapefruit juice) which affect CYP3A4 activity - see contraindications above. Atripla should not be co-administered with abacavir dipivoxil, lamivudine, atazanavir/ritonavir or didanosine. Avoid co-administration of Atripla with medicinal products that reduce renal function or compete for active tubular secretion (e.g. didanosine). Avoid use of Atripla with concurrent or recent use of nephrotoxic medicinal product. Refer to SPC for drug interaction details for protease inhibitors, NRTIs, NNRTIs, antimicrobial and antifungal agents, anticonvulsants, antidepressants, cardiovascular agents, lipid-lowering agents, hormonal contraceptives, immunosuppressants, opioids and herbal products. **Use in pregnancy and lactation:** Atripla should not be used in pregnancy unless clearly necessary. Barrier contraception should always be used in combination with other methods of contraception. **Side effects:** Very commonly reported adverse events (≥1/10): dizziness, headache, diarrhoea, nausea, vomiting, elevated creatine kinase, rash (all grades), hypophosphataemia*. Commonly reported adverse events (≥1/100, <1/10): anorexia, neutropenia, stupor, lethargy, disturbance of attention, somnolence, dyspepsia, abdominal pain and distension, flatulence, dry mouth, elevated serum lipase, elevated amylase including elevated pancreatic amylase, allergic reaction, pruritus, maculopapular rash, urticaria, vesiculobullous rash, pustular rash, skin hyperpigmentation, dermatitis, night sweats, blood creatinine increased, increased energy, decreased or increased appetite, hypertriglyceridaemia, hyperuricaemia, hot flush, fatigue, fever, pain, asthma, hyperbilirubinaemia, increased ASL and ALT, anxiety, depression (including severe), nightmares, abnormal dreams, insomnia, sleep disorder, altered mood (euphoric or depressed), vertigo. **Uncommonly reported adverse events (≥1/1000, <1/100):** Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, suicide ideation (except in patients with a history of psychiatric disorders), acute pancreatitis and acute hepatitis. Refer to SPC for full list. **Adverse events of unknown frequency, dysnoea, renal failure (acute and chronic), acute tubular necrosis, proximal tubulopathy including Fanconi syndrome, nephritis (including acute interstitial nephritis), nephrogenic diabetes insipidus, proteinuria, photorectal dermatitis, rhabdomyolysis*, osteomalacia* (manifested as bone pain and infrequently contributing to fractures), muscular weakness*, myopathy*, osteonecrosis (particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long term exposure to CART), lactic acidosis, hypokalaemia*, hepatitis, increased transaminases, hepatic steatosis, hepatic failure, completed suicide, psychosis, neurosis, cerebellar coordination and balance disturbances. The side effects marked * may occur as a consequence of proximal renal tubulopathy. Combination antiretroviral therapy has been associated with metabolic abnormalities including hypercholesterolaemia, insulin resistance and hyperlactataemia as well as lipodystrophy. HIV patients with severe immunodeficiency at the time of initiation of CART may experience Immune Reactivation Syndrome. Refer to SPC for further information on adverse events. **Overdose:** If overdose occurs, monitor for evidence of toxicity. Apply standard supportive treatment if necessary. Emtricitabine and tenofovir, but not efavirenz, can be removed by haemodialysis. Administration of activated charcoal may be used to aid removal of unabsorbed efavirenz. **Pharmaceutical Precautions:** No special requirements for use and handling. Store in the original package in order to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed. **Dispensing group:** Denmark: Limited (EGSR). Prescription group: Denmark, A, Norway, C. **Package Quantities:** Bottle of 30 film-coated tablets. **Price:** Denmark: 8079.10 DKK (ESP) (see current price at www.medicinesiser.dk). Norway: 8573.20 NOK (customer price). **EU Price:** 961.05 € (wholesaler price) for full SPC. See Pharmacia Financial, Sweden: For full SPC and price, see www.bms.se. Atripla is a prescription only product. **Marketing Authorisation Holder:** Gilead Sciences Limited and Bristol Myers Squibb, DA Business & Technology Park, Carrigrohilly, Co. Cork, Ireland. Further information is available from the local representative of the Marketing Authorisation Holder: Gilead Sciences Sweden, Hemvärnsstigen 9, 171 52 Solna, Sweden. Telephone: +46(0)8 505 71800. CONSULT THE SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS BEFORE PRESCRIBING PARTICULARLY IN RELATION TO SIDE EFFECTS, PRECAUTIONS AND CONTRAINDICATIONS. Atripla is a registered trademark. **Date of preparation:** May 2010**