

I DETTA NUMMER

Sammanfattande rapport från det första HANSA-mötet, Göteborg 2011



Magnus Gisslén, M.D., Ph.D

Här följer korta sammanfattningar av allt det som presenterades på HANSA 2011 utan någon ambition om att vara ett heltäckande referat. För den som vill veta mer finns möjligheten att via HANSA:s hemsida titta på inspelningar av samtliga föredrag och diskussioner.

Adressen är www.hansa2011.se

Välkommen till temanummer om Neuro-HIV ...

Detta temanummer inriktas helt på att rapportera från HANSA 2011 – det första nord-europeiska mötet om HIV-infektion i centrala nervsystemet (CNS) och dess kliniska manifestationer inkluderande opportunistiska infektioner och kognitiv svikt.

Mötet arrangerades efter de senaste årens ökade intresse för HIV-infektionen i CNS och dess potentiella hot mot våra patienters välbefinnande, följsamhet och livslängd. Även om modern antiretroviral behandling (ART) har minskat insjuknandet i allvarliga CNS-komplikationer (AIDS-demens och opportunistiska infektioner) ses fortfarande en tydlig överrepresentation av bl.a. lindrig kognitiv svikt och depressioner hos människor som lever med HIV-infektion. Två av mötets huvudteman var vilken klinisk betydelse detta kan ha på lång sikt, och vad vi i så fall kan göra för att hjälpa våra patienter.

HANSA 2011 i Göteborg gav en god bild av dagens kunskapsläge. Både etablerade och mer kontroversiella frågor inom neuro-HIV-området belystes i presentationer och öppenhjärtiga diskussioner. I detta nummer ges sammanfattande referat av de 14 presentationerna. Redaktionens ambition har varit att fokusera på de kliniska aspekterna och de praktiska frågeställningar som förekommer i kliniken.

På www.hansa2011.se hittar du länkar till föreläsarnas presentationsbilder. Där har du också möjlighet att ta del av varje presentationen i sin helhet som videofilm.

Med vänlig hälsning,

Magnus Gisslén,

Professor, Överläkare, Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra,
Göteborg

Använd SVARsbrevet!
Ställ frågor på SVARsbrevet,
e-post: redaktionen@svar.se
eller svar.se



Symposierapport från

HANSA 2011,
North European
Workshop on HIV-
infection in the CNS,
26-28 May 2011 in
Gothenburg, Sweden

PROGRAM – INNEHÅLL (i ordningsföljd)

Samtliga texter skrivna av redaktören Urban Carlström.



HIV i centrala nervsystemet (CNS) – Tidig historik – *Peter Portegies, M.D., Professor*
Academic Medical Center, University of Amsterdam and OLVG Amsterdam, The Netherlands



HIV CNS OI – en uppdatering – *Paola Cinque, M.D., Ph.D*
Senior physician at the Department of Infectious Diseases,
HIV program co-director Research Division of Immunology, Transplantation and Infectious Diseases,
San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy



Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) vid HIV – *Gabriele Arendt, M.D., Professor*
Associate Professor in Neurology, University Hospital of Duesseldorf, Germany



Depression och HIV – *Ingo W. Husstedt, M.D.*
Professor, University of Muenster, Senior physician Department of Neurology,
Head of Neuro-AIDS Division. Muenster, Germany



HAND: Definitioner och neuropsykologisk (NP) testning – *Kevin Robertson, Ph.D.*
Professor, Director of Neuropsychology, Director, AIDS Neurological Center,
Neurology, UNC-Chapel Hill, North Carolina, USA.



Hur vanligt är HAND i HAART-eran (kritisk översikt)? – *Renaud Du Pasquier, M.D.*
Associate professor in Neurology, University of Lausanne, Switzerland



Avbildningsstudier vid HIV-associerad hjärnskada under cART-eran – *Linda Chang, M.D., FAAN*
Professor, University of Hawai'i at Manoa, And The Queen's Medical Center, Honolulu, Hawaii, USA



CSF biomarkörer och patogenes – *Richard W. Price, M.D.,*
Professor of Neurology at Univ. of California San Francisco (UCSF),
and Chief of Neurology at San Francisco General Hospital (SFGH), California, USA



Kvarstående virusbelastning och immunaktivering i ryggvätskan vid ART – *Magnus Gisslén, M.D., Ph.D.*
Professor, department of Infectious Diseases, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden



Att åldras med HIV – *Peter Reiss, M.D., Ph.D.*
Professor of Medicine, AMC, University of Amsterdam, The Netherlands



HIV-persistens och CNS som svårtåtkomlig reservoar – *David M. Margolis, M.D.*
Professor of Medicine, Microbiology & Immunology and Epidemiology,
University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA



ART – CNS penetration – *Aylin Yilmaz, M.D., Ph.D.*
Department of Infectious Diseases, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg



Bakgrunden till CPE-skalan – *Scott Letendre, M.D., Professor*
Associate Professor, Division of Infectious Diseases, University of California, San Diego, California, USA



Behandling av HAND – *Alan Winston, M.D., MBChB, MRCP*
Clinical Senior Lecturer, Imperial College,
Consultant, St. Mary's Hospital, London, England

HIV i centrala nervsystemet (CNS) – Tidig historik

Peter Portegies, M.D., Professor

Redan från början av AIDS-epidemin rapporterades att HIV drabbar CNS (encefalopati/AIDS-demens). På 1980-talet var HIV-associerade neurologiska komplikationer såsom demens vanliga och fruktade AIDS-manifestationer. Tack vare högaktiv antiretroviral terapi (HAART) är HIV-associerad demens (HAD) och andra immunbristkomplikationer numera ovanliga, men fortfarande finns hela spektrumet av HIV-associerade opportunistiska infektioner (OI) och neurologiska komplikationer kvar så kunskapen om dem är viktig att bevara. När HIV nu har blivit en kronisk infektion har nya problem uppstått, inkl. kognitiva och affektiva tillstånd, också hos välbehandlade patienter. Det är därför av största betydelse att vi fortsätter att studera neuro-HIV. Även om många av de tidiga pionjerna inom HIV-neurologin och psykiatrin från tiden före HAART fortfarande är verksamma så behövs nu en ny generation dedikerade forskare och kliniker för att lösa problemen inom neuro-HIV.

Introduktion

Den historiska bakgrunden är viktig för att förstå dagens problem. Före HAART dominerade OI och neuro-AIDS den kliniska vardagen. Det andra decenniet, 1995-2006, med introduktionen av HAART, sågs en dramatisk sänkning av morbiditet och mortalitet. Många hoppades att problemen nu var lösta och att HIV-patienterna kunde se fram emot en normal livsresa bara de var följsamma. Dessvärre dök nya komplikationer upp, inkl. nya neurologiska problem, så vi tvingades lära om igen. Kronisk HIV-infektion tycks orsaka en rad problem i olika organsystem, även hos patienter med bromsmediciner som tycks fungera väl under många år.

Viktigt känna igen

Encefalopati rapporterades från epidemins början. Åttioalet var tiden då klassiska OI dominerade den kliniska vardagen, exempelvis cerebral toxoplasmos, cryptokockmeningit, progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), tbc-meningit, och CMV-encefalit. HIV-associerade OI och neurologiska komplikationer beskrevs utförligt i ett klassiskt arbete som dr Portegies rekommenderade sina yngre kolleger att studera för att kunna känna igen och behandla dessa livshotande komplikationer när de stöter på dem (Snider WD, Simpson DM, Nielson S, et al. *Ann Neurol* 1983; 14:403-18).

Subakut encefalopati (Neuro-AIDS)

Neuro-AIDS blev ett viktigt forskningsområde på 1980 och 90-talen. Till en början användes överlappande nomenklatur för de neuropsykiatriska symtomen men 1986 enades man om beteckningen *AIDS dementia complex* (ADC). Nomenklaturen har senare ändrats till HIV-associerad demens (HAD) eller HIV-demens. HAD:s patologiska korreolat är HIV-encefalit (HIVE). *Tabell 1.*

Tabell 1.

AIDS dementia complex 1986: *Annals of Neurology papers*

The AIDS dementia complex:

I. Clinical Features

- Cognition
- Motor
- Behavior

Subcortical dementia and motor disturbance.

Ref. Bradford A. Navia, Barry D. Jordan, Richard W. Price. *Annals of Neurology* 1986; 19:517-24

II. Neuropathology (N=46)

- Perivascular mononuclear infiltrates
- Microglial nodules
- Multinucleated giant cells
- White matter pallor
- Atrophy

Ref. Bradford A. Navia, Eun-Sook Cho, Carol K. Petito, Richard W. Price. *Annals of Neurology* 1986; 19:525-35.

ADC: 1981-1986

Till en början var både naturförlopp och patogenes för neuro-AIDS/ADC till stora delar okänd. Exempelvis misstänktes cytomegalovirus ligga bakom de många fallen av subakut encefalopati som dök upp på sjukhusen. När HIV hade upptäckts blev det tydligt att det var detta virus som orsakade kognitiv och motorisk dysfunktion hos patienter med AIDS. Patologiska studier bekräftade att HIV infekterar CNS och strax bekräftade neuropsykologiska tester och magnetresonansavbildning (MRI) sambandet.

Kliniskt yttrade sig ADC som subkortikal demens med kognitiv störning, beteenderubbningar och motorisk dysfunktion. Vid obduktioner sågs typisk neuropatologi med perivaskulär infiltration av monocytoida celler, flerkärniga jätteceller, microglia noduli, myelin pallor, vakuolär myelopati, och atrofi.

Sammanfattningsvis pekade de patologiska fynden på att hjärnan var allvarligt påverkad, snarare än skadad, och hade svårt att fungera normalt på grund av HIV och inflammation. Detta antagande visade sig också stämma när anti-retroviral terapi introducerades. Det visade sig att ADC faktiskt i vissa fall kunde gå i regress. Slutsatsen blev att ADC var potentiellt reversibelt om behandling sattes in, men utan HIV-terapi var förloppet ofta progressivt och kunde utvecklas från första symtom till klinisk demens på några månader.

Neuromuskulära komplikationer

Neuropati var en frekvent men mindre allvarlig HIV-komplikation. Den viktigaste typen är *distal sensorisk polyneuropati* (DSP). Dess etiologi är oklar: beror den på infektionen eller på behandlingen (nukleosider)? HAART har egentligen inte påverkat incidensen. Förloppet är ofta långsamt, inte särskilt handikappande, och symtomen kan t.o.m. avklinga med tiden. Patienterna upplever sensoriskt bortfall, stickningar, smärta, men ingen pares. Behandlingen är vanligen symtomatisk smärtbehandling (amitriptylin, lamotrigin, tramadol).

Ryggmärgssjukdomar ses i olika stadier av HIV-infektion. I början av epidemin var *HIV-myelopati*, även kallad vakuolär myelopati p.g.a. dess patologi, vanlig. Etiologin är oklar. Denna förekom ofta tillsammans med demens. Kliniskt ses långsamt progressiv spastisk parapares. Incidensen sjönk med HAART och tillståndet är numera ovanligt, även om mildare former troligen finns kvar.

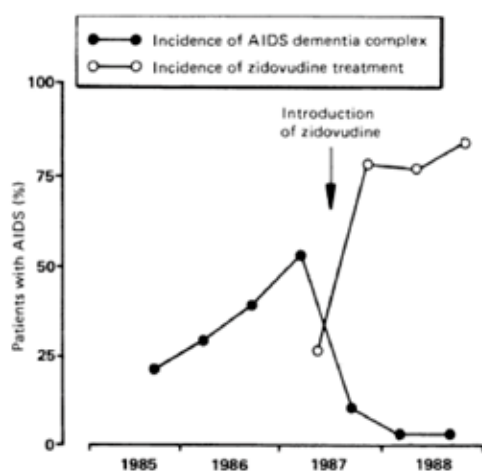
Den klassiska patienten

Åttiotalets typiska patient med kognitiva och motoriska problem karakteriserades av obehandlad HIV-infektion, låga CD4-tal, progressiv subkortikal demens under flera månader, vitsubstansavvikelse med CT (senare MRI), och hög p24 antigen (senare HIV-RNA) titer i spinalvätskan.

Antiretroviral behandling (ART) – 1995-2006

Zidovudin (AZT), det första HIV-läkemedlet, kom i slutet av 80-talet. Det registrerades efter en enda liten studie som avbröts efter 26 veckor när 19 personer i placebogruppen hade dött jämfört med ingen i AZT-gruppen! Läkemedlet var inte utan problem men det första effektiva mot HIV, så även i CNS. Dr Portegies noterade en nedgång av dementa patienter på sin klinik och kopplade ihop detta med AZT. Resten är som det heter historia. Dr Portegies presenterade sin nu klassiska studie (se Fig. 1) på *Stockholm AIDS meeting 1988*. Den publicerades sedan i *The British Medical Journal*. Detta första resultat bekräftades snart av andra studier.

Figur 1.



Sammanfattning

Många studier har visat att HAART är effektivt för att behandla och förebygga de mest dramatiska komplikationerna av neuro-AIDS. Emellertid har nya CNS-problem uppmärksammas på senare år. Många frågor om HIV i CNS återstår att besvara och för detta krävs förnyat forskningsfokus, gärna med multidisciplinära forskarteam, och arbetsmöten av samma slag som detta, det första HANSA-mötet, sade dr Portegies.

HIV CNS OI – en uppdatering

Paola Cinque, M.D., Ph.D

Trots HAART utgör opportunistiska infektioner (OI) en ledande orsak till morbiditet och mortalitet hos HIV-patienter. Därför behövs mer forskning om hur OI kan förhindras och behandlas. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) är en livshotande demyeliniserande sjukdom i centrala nervsystemet (CNS) orsakad av JC-virus (JCV) som alltjämt utgör en ganska vanlig komplikation vid HIV-infektion. Medan incidensen för andra OI har fallit dramatiskt med HAART, tycks förekomsten av PML inte ha minskat lika mycket. HAART har vanligtvis god effekt men kan också medföra ökad risk för immunrekonstitutionssyndrom (IRIS).

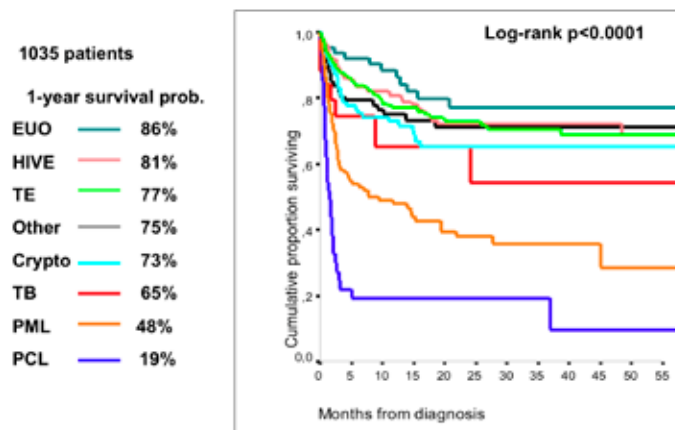
Introduktion

Efter introduktionen av HAART ses CNS OI mestadels hos nyupptäckta HIV-patienter samt dem som sviktar eller inte tar sina läkemedel. Likväl har nedgången för PML varit mindre än för andra OI. I den italienska IRINA-kohorten förelåg ingen skillnad i PML-förekomst mellan HAART-naiva och erfarna patienter under perioden 2000-2005. Här visade sig primära CNS-lymfom (PCL) och PML medföra sämst 1-års-överlevnad (Figur 1).

– PML förekommer fortfarande i kliniken. Dessa fall är alltid dramatiska och många patienter dör trots våra intensiva insatser. Dessvärre drabbas de patienter som vi lyckas klara igenom krisen nästan undantagslöst av neurologiska skador, sade dr Cinque.

Figur 1.

Survival of HIV-related CNS-D IRINA cohort, 2000-2005



Viktiga framsteg

Numera kan PML enkelt diagnostiseras med hjälp av kliniska fynd, neuroavbildning, och virologisk analys. När diagnosen bekräftats kan tillståndet följas med samma metoder. Det är dock viktigt att tänka på att sjukdomen kan blomma upp igen om immunstatus ändras, t.ex. insättning eller justering av HAART. Överlevnaden har förvisso ökat men 50 % mortalitet är enligt dr Cinque långt ifrån tillfredsställande. Diagnostiska kriterier finns, och misstanke väcks i första hand av de typiska *kliniska fynden*; multipla neurologiska sjukdomstecken, motorisk svaghet, gång-, syn- och talrubbningar samt konfusion. (Tabell 1).

Tabell 1.

Diagnostic criteria for PML

In the presence of progressive uni or multifocal neurological disease and typical MRI lesions:

- **Histology-confirmed PML:** brain biopsy (or post-mortem examination) showing typical pathologic features with JCV confirmed either by IHC or ISH
- **Laboratory-confirmed PML:** demonstration of JCV DNA in CSF by nucleic acid amplification methods
- **Possible PML:** absence of both histological confirmation and JCV demonstration in CSF

Cinque, Koranik and Clifford, JNV 2002
Portegies, E, JN 2004
CDC, NIH, HMA-IDSA guidelines for HIV-OIs, 2009

Hjälper effektivare HAART?

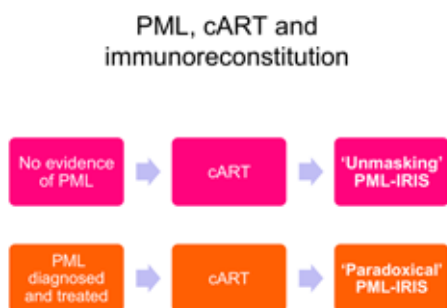
Det är oklart huruvida "effektivare" eller intensifierad ART förbättrar utfallet. Att PML debuterar eller utvecklas trots i övrigt framgångsrik HAART är förbryllande. Vad beror detta på? Vissa forskare menar att orsaken är otillräcklig eller alltför långsam immunrekonstitution. Andra hävdar motsatsen; att HAART kan orsaka en överdriven eller för snabb normalisering av immunfunktionen vilket orsakar ett dramatiskt inflammatoriskt gensvar (IRIS).

PML-IRIS

PML-IRIS förekommer i två former; vissa patienter utvecklar PML och IRIS samtidigt efter insättning av HAART ("demaskerad" PML-IRIS), medan andra patienters PML förvärras efter insättning ("paradoxal" PML-IRIS. (Figur 2). Den senare tycks underhållas av inflammation, vilket inte är lika tydligt för den demaskerade formen. De underliggande mekanismerna för dessa olika typer är inte kända.

IRIS kan utgöra en dödlig komplikation i vissa fall av PML. Under senare år har behandlingen utvecklats och bl.a. har tidig behandling med högdos i.v. steroider visat sig fungera i vissa fall.

Figur 2.



Sammanfattning

HAART har sänkt incidensen av de flesta OI, möjligen undantaget PML, men de förekommer fortfarande. För PML är utgången oviss och prognostiska markörer saknas. Ingående kunskap om prevention och behandling av CNS OI är alltså viktigt. Det finns ett samband mellan höga CSF HIV RNA-nivåer och OI. Det kan finnas okända interaktioner mellan HIV och opportunistiska infektioner och vi vet inte heller om behandling är till nytta vid CNS OI.

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) vid HIV

Gabriele Arendt, M.D., Professor

IRIS ses hos en mindre grupp HIV-infekterade patienter 2-8 veckor efter insättning av antiretroviral terapi (HAART). Hos vissa försämras tillståndet och de utvecklar oväntade neurologiska symtom eller symtom som påminner om dem med opportunistiska infektioner (OI). Riskfaktorer är låga hjälparceller från början och utmärkt virologisk respons på HAART.

Bakgrund

IRIS är ett sällsynt fenomen som har tilldragit sig stor uppmärksamhet på senare år. Detta till trots att IRIS är mer ett *koncept* än en klinisk entitet. Symtomen varierar beroende på vilken underliggande OI patienten har och är inte definierade. IRIS-fenomen associeras till HIV-behandling och specifika immunterapi inom onkologi, dermatologi och neurologi.

HIV-associerad IRIS

HIV-IRIS kräver ett externt *antigen* (bakterier, virus, svamp) samt en HAART-inducerad förbättring av immunstatus.

IRIS-fenomen är patogen- och organspecifika. Mycobacterium tuberculosis (meningit) var den första att associeras med IRIS, och därefter har en rad andra patogener länkats till IRIS.

IRIS bör misstänkas om patienten utvecklar symtom förenliga med OI inom några veckor från insättning av HAART (se Tabell 1). Differentialdiagnoser är bristande följsamhet, malabsorption, OI, och infektion med resistent HIV. Blodprover som bekräftar diagnosen saknas.

Tabell 1.

IRIS develops in parallel to active or latent:

viral (cytomegalovirus or other herpes viruses, JC-virus)
bacterial (atyp. oder typ. mycobakteria)
fungal (cryptococcal)

infections

tumors

Kaposi sarcoma
anal carcinoma

Sammanfattning

IRIS är ett nytt, delvis oförklarad fenomen som ses hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar och snabb förbättring av sin immunstatus efter insatt ART. IRIS yttrar sig på olika sätt i olika patientpopulationer. Behandlingen är understödande, empirisk och experimentell. Kortikosteroider kan dämpa inflammationen. Kliniska studier behövs.

Läs mer:

Arendt G & Nolting T (review). *HIV Ther* 2010; 4(5):577-87.

Depression och HIV

Ingo W. Husstedt, M.D.

Uppemot 30% av HIV+ drabbas av depression. Underdiagnostik och undermedicinering med antidepressiva läkemedel är vanligt i Tyskland och övriga Europa. Detta inger oro då följsamheten till ART riskeras, liksom allmän hälsa och livskvalitet. Därtill tycks kronisk depression påverka HIV-förloppet negativt. Det finns flera skäl till att depression är överrepresenterat vid HIV, både biologiska och psykosociala. Affektiva symtom bör rutinmässigt efterfrågas i HIV-vården. Antidepressiva läkemedel är effektiva och säkra.

Bakgrund

Det är väl känt att HIV-infektion medför ökad risk för psykiatrisk sjukdom. Depression tycks vara den tidigaste och vanligaste neuropsykiatriska manifestationen.

En rad sjukdomar är vanligare bland HIV+ jämfört med kontroller; egentlig depression (DSM – IV; *eng.* major depressive disorder, MDD), dystymi (subsyndromal kronisk depression, tidigare kallad “neurotisk depression”), ångestsyndrom, posttraumatiskt stressyndrom (PTS), och akut psykos (Tabell 1).

Tabell 1.

	HIV-infected patients	Control group
Major depressive disorder *	10 – 36 %	5 – 17 %
Dysthymia *	4 – 7 %	2 – 4 %
Anxiety disorders	11 %	-----
PTSD	11 %	-----
Acute psychosis	2 – 9 %	-----

* Crisla et al.: Am J Psych (2001) (n=2596)
Tarrina et al.: J Afr Dis (2001) (n=132)

Dr Husstedt påminde om några viktiga skillnader mellan HIV-patienter och kontrollgrupper. Den första är att affektiva sjukdomar försämrar behandlingsföljsamheten vilket gör dem potentiellt farligare än hos HIV-negativa. Se nedan.

Depression kan också utlösas av att få besked om HIV, vilket medför en livskris för många. Diagnosen ödelägger framtidsplaner och förändrar tillvaron på djupet. Femtio procent går då igenom en depressiv episod och 5 % har självmordstankar under en kort period – två av hundra försöker ta sitt liv. Suicidaliteten är därmed högre än vid t.ex. cancerdiagnos.

Molekylära avbildningstekniker har påvisat en möjlig neurobiologisk grund för överrepresentationen av affektiva sjukdomar. HIV i hjärnan kan leda till ökad synaptisk clearance av serotonin vilket kan orsaka försämrad kommunikation mellan olika hjärnceller och depressiva symtom.

Viktigt att fråga

Diagnoskriterierna för depressiv episod enligt ICD-10 innefattar tre huvudsakliga kriterier:

- 1) patienten lider av nedstämdhet, minskad energi och aktivitetsnivå,
- 2) sänkt förmåga till glädje, intresse och koncentration,
- 3) uttalad trötthet även efter små ansträngningar.

– Det finns olika sätt för läkaren att eftersöka dessa symtom men den enklaste rutinen torde vara att helt enkelt fråga patienten, t.ex. ”Känner du dig ...? / Kan du fortfarande göra ...?” i samband med ordinarie besök på mottagningen. Som rutinmässigt sållningsinstrument kan något av de validerade frågeformulären användas, sade dr Husstedt.

Ospecifika symtom är vanligt

Deprimerade patienter rapporterar ofta kroppsliga symtom. Det finns en stark korrelation mellan psykisk ohälsa och kroppsliga symtom såsom yrsel, huvud-, muskel-, och diffus värk, muskelsvaghet och förstoppning. Åtta av tio depressionspatienter nämner först kroppsliga symtom vid anamnestagning. Utan specifika frågor efter affektiva symtom missas ofta diagnosen.

Differentialdiagnostik

Två typer av depressioner dominerar kliniken; *primär* (endogen) depression som anses bero på obalans i hjärnans signalsystem, ev. indirekt p.g.a. inflammatoriska faktorer (CNS HIV), respektive *sekundär* (el. reaktiv) depression som orsakas av komorbida tillstånd, stressorer, missbruk, psykiskt trauma, osv.

Vid HIV kan det också vara en biverkning av HAART (Tabell 2).

Differentialdiagnostiken är viktig då sekundär depression behandlas genom att i första hand kontrollera eller eliminera den underliggande orsaken (Tabell 2).

Tabell 2.

Depressive Episode Differential Diagnosis of secondary depression
• An exact neurological and internal examination, including MRI and CSF analysis
• HIV-associated neurocognitive disorder
• Mood disorders caused by Cocaine, Sedatives, Alcohol
• Internal: Hepatitis C, HIV-associated nephropathy, Cirrhosis of liver
• Endocrine disorders: Hypothyroidism, Diabetes, Hypotestosteronism, Adrenal insufficiency, vitamin lack
• Side effect of medication, e.g. HAART, amprenavir, delavirdin, efavirenz, saquinavir, stavudine, zidovudine

Depression vid HIV-infektion

Evidensen visar att depression kan påverka HIV-förloppet negativt. Här följer några exempel:

- Kvinnor med depression har dubbel risk att dö i AIDS (Ickovics et al. 2001).
- Depression vid initiering av HAART associeras med 5 gånger högre risk att utveckla AIDS (Bouhnik et al. 2005).
- Depression med/utan kroppssymtom korrelerar till AIDS-progress under 6,5 års uppföljning (Bouhnik et al. 2005).

Man bör också se över patienternas sociala situation eftersom svåra livshändelser, psykosocial stress och trauma också kan påskynda HIV-förloppet.

Behandlingsrekommendationer

Att behandla psykisk sjukdom kan vara svårt p.g.a. stigmatisering (särskilt vid uttalad somatisering) och okunskap varför grundläggande information om behandlingen, jämte stödinsatser kan behövas.

Antidepressiva läkemedel bör sättas in så snart läkaren diagnostiserat en depressiv episod. Tidig insättning ger bättre resultat och kan också förbättra följsamheten till ART. Vid oklar diagnos säger de tyska behandlingsrekommendationerna att man bör pröva behandling och se hur patienten svarar.

Det finns övertygande evidens för att antidepressiva läkemedel såsom serotoninåterupptagshämmare (SSRI), jämte venlafaxin och duloxetin är effektiva och säkra för deprimerade HIV-infekterade patienter.

Dr Husstedt själv föredrar venlafaxin och duloxetin då dessa har relativt låg risk för interaktioner med HAART. Johannesört bör undvikas helt p.g.a. interaktioner.

Vid samtidig smärtsam HIV-neuropati kan duloxetin, amitriptylin och imipramin ge bättre effekt än SSRI.

Patienten bör noga informeras om (initiala) biverkningar och att det tar flera veckor innan behandlingen verkar.

Behandlingsdurationen är mycket viktig; fortsätt i *ytterligare* 3-6 månader *efter* remission, och gör sedan ett försök med långsam nedtrappning (flera veckor).

I tillägg bör patienten uppmuntras att delta i stödjande nätverk. Psykologisk behandling i kombination med antidepressiva har visat sig ge bättre resultat än endera behandlingsformen ensam. Stöd från närstående är också betydelsefullt.

Sammanfattning

- HIV-infektion rubbar metabolism, t.ex. 5HT.
- Depression kan hittas hos 20-30% med HIV.
- Kvinnor drabbas mer än män.
- Depressionsbehandling förbättrar HAART-behandlingsföljsamheten.
- Partner/familj ska involveras i terapin.
- Diffusa symptom och smärtproblem ingår i bilden.
- Adekvat behandling ökar livskvaliteten.
- Adekvat behandling minskar värdkostnaden för HIV-patienter med ca. 4 300 € per år och person.

HIV-associerad neurokognitiv dysfunktion (HAND): Definitioner och neuropsykologisk (NP) testning

Kevin Robertson, Ph.D.

HIV-CNS-patologi resulterar ofta i kognitiva, beteendemässiga och motoriska störningar. Dessa delas in i tre kategorier beroende på graden av kognitiv försämring och svårigheter i vardagslivet (ADL-funktion). Med HAART är HAND fortfarande vanligt i sina mildare former och påverkar fortfarande patienternas vardag, inkl. deras behandlingsföljsamhet. HIV-läkare är alltjämt obekanta med mildare typer av HAND. Notering om patienternas kognitiva baselinjestatus rekommenderas starkt för att kunna identifiera framtida förändringar. Tidig ART-start kan eventuellt skydda hjärnan, men ART:s neurotoxicitet kan också vara en del av problemet.

Inledning

Nomenklaturen för HIV-associerade neurologiska diagnoser är omfattande och det kan verka krångligt och tidskrävande att sälla fram och diagnostisera HAND i vardagsjukvården. För klinikern räcker det emellertid att hålla reda på tre fundamenta, inledde Dr Robertsson;

- (1) försämrad *kognitiv funktion*,
- (2) ADL-funktionen, och
- (3) förväxlingsfaktorer ("*confounding conditions*") såsom komorbiditet.

Varför är HAND viktigt?

HAND har potentiellt stor inverkan på en patients funktionsnivå, behandlingsföljsamhet (adherens) och beteende. Problem med minne, uppmärksamhet, visuospatiala funktioner (se och förstå sammanhang) och finmotorisk kontroll kan påverka förmågan till exempelvis arbete, bilkörning, ART-adherens, och ADL.

Försämrad exekutiv funktion (planera och genomföra en aktivitet ändamålsenligt) associeras till arbetslöshet. HIV-positiva personer med HAND har svårare att behålla och hitta nya arbeten (*Tabell 1*).

Tabell 1.

Konsekvenser av HAND

- Försämrad behandlingsföljsamhet¹
- Bilkörning sämre²
- ADL-svårigheter; laga mat, sköta ekonomi
- Problem i yrkeslivet³
 - 5 ggr större sannolikhet för problem på jobbet
 - Dubbelt så hög risk för arbetslöshet
- Kortare överlevnadstid⁴

- Ref. 1. Woods, et al. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008;23:257-270.
2. Marcotte, et al. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006;28:13-28.
3. Heaton, et al. *Psychosom Med*. 1994;56: 8-17.
4. Sevigny, et al. *Arch Neurol*. 2007;64:97-102.

Asymtomatisk neurokognitiv nedsättning (eng. ANI)

HIV-associerade neurokognitiva störningar (HAND) definierades 2007 av the *American Academy of Neurology AIDS Task Force* (Antinori A, et al. *Neurology* 2007).

Vid NP-testning kan även försämringar som är omärkliga för patient och närstående upptäckas och denna mildaste grad av kognitiv nedsättning kallas följdriktigt för "asymtomatisk". Definitionen för ANI är: >1 standarddeviations (SD) nedsättning i minst två av åtminstone 5 testade domäner, som inte stör vardagslivet, och inte beror på delirium eller har andra orsaker.

Om personen tidigare har uppfyllt kriterierna för ANI men inte gör det nu kan diagnosen "ANI i remission" användas. Om patient med misstänkt ANI också uppfyller kriterierna för egentlig depression eller missbruk ska diagnostisering av ANI skjutas upp tills depressionen är i remission, eller till minst en månad efter senaste aktiva missbrukstillfälle.

Mild neurokognitiv störning (eng. MND)

Nästa nivå av kognitiv nedsättning, MND, följer ANI-kriterierna, men med märkbar, eller åtminstone mild ADL-störning, t.ex. mindre problem på jobbet eller i sällskaplivet.

HIV-associerad demens (HAD)

Denna allvarliga diagnos är numera ovanlig och ses mest hos sviktande eller obehandlad patient. Diagnos kräver >2 SD nedsättning i minst två testdomäner, som påtagligt stör vardagslivet (ADL), t.ex. försämrat tal, tankeflöde och avflackade emotioner. Återigen, som inte beror på delirium eller har andra orsaker.

Sammanfattningsvis; HAND delas in i 3 nivåer beroende på graden av kognitiv nedsättning och försämrad vardagsfunktion; ANI har ingen påverkan på ADL, MND har viss påverkan, medan HAD kännetecknas av påtaglig kognitiv försämring och svåra ADL-problem. *Tabell 2.*

Tabell 2.

Definition of HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND)				
	No Pre-existing Cause	Delirium Absent	Acquired Impairment in ≥ 2 Cognitive Abilities	Interferes with Daily Functioning
Asymptomatic Neurocognitive Impairment (ANI)	✓	✓	✓	No
Mild Neurocognitive Disorder (MND)	✓	✓	✓	Mild
HIV-Associated Dementia (HAD)	✓	✓	Marked	Marked

Neuropsykologiska (NP) studier

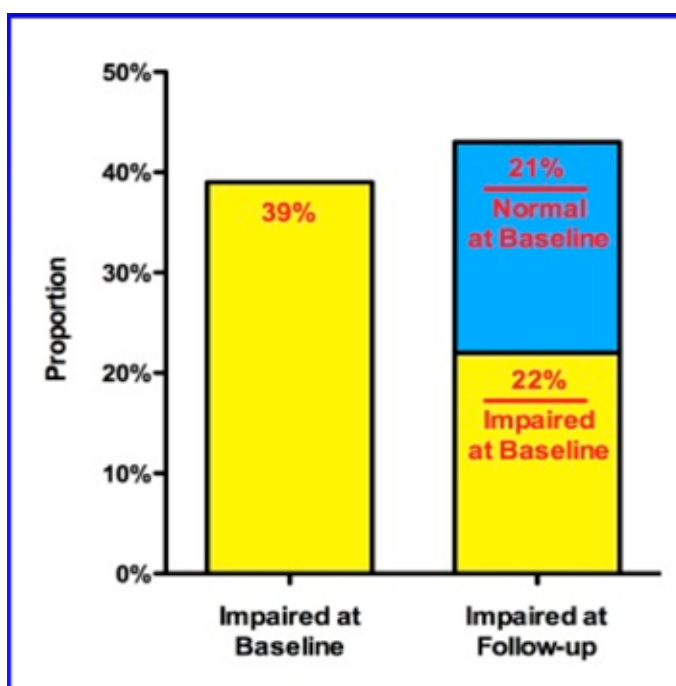
Dr Robertson har själv deltagit i ett antal NP-studier med både HAART-erfarna och naiva patienter. Hans allmänna intryck är att HAART visserligen förbättrar situationen, men att mildare former av HAND kvarstår och att de fortfarande påverkar vardagslivet för många patienter.

En sådan studie (Study A5001, Robertson K, et al. *AIDS*. 2007; 21:1915-21) undersökte prevalens och incidens för neurokognitiv nedsättning under ARV-behandling (N =1160, medianålder 41 år). Deltagarna screenades för HIV-relaterad perifer nervdysfunktion och genomförde ett kort neurokognitivt screeningtest.

Vid den första utvärderingen fann man att totalt 458/1160 (39%) hade mild neurokognitiv nedsättning. Vid en andra utvärdering 48 veckor senare, fortfarande med HAART, hade 22% av dessa kvarstående nedsättning (*Tabell 3*).

— Ett oväntat och oroväckande fynd var att 21% av dem som inte hade någon nedsättning vid baslinjetestningen hade utvecklat nedsättning vid 48-veckor, sade dr Robertson.

Tabell 3.



Robertson K, et al. *AIDS*. 2007; 21:1915-21.

Komorbiditetens betydelse: CHARTER-studien

Förutom HIV-CNS-infektion finns ett antal faktorer som kan påverka risken för kognitiva problem, t.ex. missbruk och depression. Interaktionen mellan dessa faktorer är komplicerad och ofullständigt utredd, men komorbiditet (samsjuklighet) är vanligt bland HIV-patienter.

Flertalet HIV-patienter har också andra diagnoser. I den amerikanska CHARTER-kohorten var det <10% av patienterna som saknade komorbiditet; flertalet hade två eller tre.

I en tvärsnittsanalys som presenterades vid XVIII AIDS Conference, Wien, 2010 (*abstract THLB109*), hade CHARTER-gruppen undersökt vilka faktorer som associerades till HAND. Förutom omfattande NP-testning registreras också samexisterande tillstånd. Totalt hade 52 % någon typ av HAND.

– Antalet och svårighetsgraden av förväxlingsfaktorer visade sig ha mycket stor inverkan på risken för kognitiv nedsättning. Med andra ord beror prevalensen av HAND till största delen på graden av komorbiditet. Den må vara aldrig så liten, även i den "renaste" undergruppen i CHARTER-analysen, dem med enstaka förväxlingsfaktorer av underordnad betydelse ("Incidental comorbidities") och omätbar virusbelastning, var andelen med neurokognitiv dysfunktion nästan 30 % när de testades, sade dr Robertson.

Klinisk betydelse?

Den långsiktiga betydelsen av ANI är okänd. Detsamma gäller frågan om ART kan *förbättra* kognitiv funktion. Vi vet heller inte huruvida ANI utvecklas vidare till MND osv. Förloppet tycks inte nödvändigtvis vara linjärt så vi vet heller inte när insatser bör sättas in.

Tillgängliga data pekar dock på den stora betydelsen av att identifiera och behandla alla påverkbara komorbida tillstånd – depression, missbruk, diabetes, etc. Dr Robertson skulle själv behandla *alla* patienter med kognitiv nedsättning som tydligt kan tillskrivas HIV, men idag saknas konsensus för denna strategi (*Tabell 4*).

Tabell 4.

Clinical Progression?

- Progression of ANI to MND, or MND to HAD?
 - Not necessarily linear
 - Many go back and forth, or don't progress
- Where to intervene?
 - When should we treat?
 - Treatment improves function
 - Treat with any functional impairment?
 - No consensus

När börja med HAART?

Ett stort antal studier har visat positiva effekter av HAART. *Så, varför inte starta behandling tidigt för att skydda hjärnan?* Det finns förvisso data som stöder konceptet att tidig ART kan skydda CNS, t.ex. Ellis et al, CROI 2010, Abstract 429.

Dr Robertson och kollegerna i ACTG 5170 study group resonerade därför – att *stoppa* HAART borde försämra kognitiv funktion. För att bekräfta hypotesen gjordes en utsättningsstudie med 167 frivilliga som hade behandlats med HAART i flera år. Resultatet blev det motsatta – patienternas neurokognitiva testresultat förbättrades när de avbröt sin medicinering!

Den enda avvikelse man fann var om patienterna hade stått på efavirenz (EFV) eller inte. Patienter som slutade med EFV hade signifikant större förbättring än dem som inte stått på EFV. Slutsatsen blev att i övrigt friska tycks kunna sluta med HAART utan neurokognitiv försämring. Även om terapiavbrott inte kan rekommenderas i HIV-praxis så visade studien att ARV-läkemedel kan ha kognitiva "biverkningar". Ytterligare studier om HAARTs toxicitet i CNS behövs. Mycket arbete återstår inom detta område, menade dr Robertson.

Sammanfattning

HAART förbättrar kognitiv funktion, men nedsättning är alltjämt vanligt. Vi vet idag inte när HAART bör initieras för att skydda hjärnan optimalt, men prospektiva studier som har designats för att belysa frågan kommer att presenteras inom ett par år, t.ex. den stora START-studien.

Bör vi rutinmässigt screena våra patienter för HAND?
Dr Robertson svarade: *Ja!*

Uppgift om kognitiv baslinjefunktion bör finnas i patientens journal. Annars saknas utgångsvärde för patientens kognition om problem noteras vid senare tidpunkt. Detta kan göras enkelt, t.ex. genom att ställa några enkla rutinfrågor, som sedan upprepas åtminstone årligen, och förs in i journalen. Då kan läkaren följa status över tid.

Gör en djupare utredning om patient eller närstående anför kognitiva svårigheter. För mer information om utredning och intervention hänvisas till riktlinjer från *European AIDS Clinical Society, Guidelines, Prevention and Management of Non-Infectious Co-Morbidities* (www.europeanaidsclinicalsociety.org).

Använd SVARsbrevet!

Ställ frågor på SVARsbrevet,
e-post: redaktionen@svar.se
eller svar.se



Hur vanligt är HAND i HAART-eran? (en kritisk översikt)

Renaud Du Pasquier, M.D.

Dr Du Pasquier och medarbetare i Lausanne gjorde den första prospektiva studien av prevalensen för kognitiva symtom, respektive HAND, i en homogen grupp HIV-infekterade patienter med effektiv behandling (HIV-RNA <50 i plasma). De tycktes må bra på sin ART och hade inga kända kognitiva problem. Men när deras läkare ställde tre direkta frågor så svarade 27% jakande! Enkla frågor om kognitiva problem visade sig vara ett ganska effektivt sätt att grovsålla: 84% av dem som medgav besvär fick också diagnosen HAND bekräftad! Men att patienten nekade till att uppleva besvär uteslöt heller inte HAND – merparten av dem som förnekade problem presterade inte normalt på testerna, även om de fick relativt sett mildare diagnoser. Detta visar att till synes välfungerande välbehandlade HIV-patienter ofta har objektivt mätbar kognitiv nedsättning enligt aktuella diagnoskriterier för HAND. Den obesvarade frågan är – Utvecklar alla med HIV-infektion HAND med tiden, även de välbehandlade? Studier indikerar att så inte är fallet, men mer forskning behövs.

Introduktion

– Med HAART har *incidensen* för HAND minskat dramatiskt, men det är viktigt att förstå att *prevalensen* har ökat eftersom HIV-patienterna lever allt längre, inledde dr Du Pasquier. Mildare former av kognitiv nedsättning ökar, med en rapporterad prevalens på 20–50% av HIV-patienterna (Tabell 1). Dessa är dock inte benigna eftersom HAND associeras till minskad behandlingsföljksamhet, problem på arbetet, och ökad dödlighet.

En kanadensisk studie som jämförde HIV-patienter med eller utan neurologisk komorbiditet under perioden 1998 till 2008 visade flerfaldigt större risk att dö för dem med neurologisk komorbiditet (Vivithanaporn P et al. Neurology 2010; 75(13):1150-8). Högst justerad risk (hazard ratio, HR) fann man för opportunistiska infektioner i CNS (HR 5,3), följt av HAND (HR 3,1).

Tabell 1.

HAND: some facts

- The incidence of HIV-dementia (HAD) has ↓ from 7% (before 1997) to 1% (2003-2007) *Bhaskaran, Ann Neurol 2008*
- Incidence of HAND ↓ by 75% since HAART
Mc Arthur Ann Neurol 2010
- The prevalence of HAND has ↑
Mc Arthur Lancet Neurol 2005
Bhaskaran Ann Neurol, 2008
- HAND: the most common cause of young-age cognitive impairment (Asia Pacific region) *Wright J Neurovirol 2008*
- ↑ minor cognitive disorders
 - ↓ compliance to treatment
 - Professional difficulties
 - ↑ HIV encephalopathy, ↑ risk of dementia, ↓ survival

HAND-studier

Återigen, när man läser studier om HAND är det viktigt att skilja på incidens och prevalens.

Utgångspunkten vid en systematisk granskning av studier har ofta varit att man bedömer kvaliteten efter studietyp, dvs. randomiserade kontrollerade behandlingsstudier (RCT) antas normalt ha högre kvalitet än observationsstudier, t.ex. kontrollerade kohort- eller fall-kontrollstudier.

Men detta gäller inte generellt menade dr Du Pasquier, olika studietyper besvarar olika frågeställningar och därför behövs mångfalden. Om *incidensen* är låg kan observationsstudier vara bättre än RCT, t.ex. för att identifiera riskfaktorer för HAND (många patienter och lång uppföljningstid). Dessutom gäller som alltid att kvaliteten kan variera. Man bör dock alltid fråga sig: *Vad är studiens primära målsättning?* Vad är den egentligen designad för att visa?

När det gäller att jämföra effekten av olika behandlingsinsatser mellan prospektiva studier krävs förstås att de är jämförbara. Vid HAND är betydelsen av likadana metoder för datainsamling, hur HAND definieras och diagnostiseras, och hur komorbiditet och andra störfaktorer handläggs, avgörande för att kunna göra jämförelser mellan studierna.

En systematisk översiktsartikel av samtliga prospektiva behandlingsstudier som undersökt kognitiv funktion hos patienter som påbörjar HAART (*single-cohort prospective treatment effect design*) publicerades 2010 (Joska JA et al. J Neurovirol 2010). Endast 15 studier bedömdes relevanta och inkluderades. Författarna skriver dock att metodiken i studierna ”*differ widely*”, vilket försvårar jämförelser mellan dem. En formell meta-analys var därför inte möjlig att göra.

Oavsett detta rapporterade elva av studierna en säkerställd förbättring av kognitiv funktion under i snitt sex månader. Dock, flera av studierna saknade all typ av baslinjedata för patienternas *kognitiva funktion* (Table 2).

– Detta illustrerar hur svårt det är att göra en kritisk granskning av studier som undersöker förekomsten av HAND idag, menade dr Du Pasquier. Många av dessa studier har hög kvalitet i sig, men är inte primärt avsedda att undersöka HAND, och flertalet designades innan Frascati-kriterierna för HAND 2007. Vi behöver studier med samma metodik och tydlig rapportering av HAART-regimer.

Tabell 2.

15 prospective treatment effect studies: a systematic review

- Methods used « differed widely » => formal meta-analysis not possible
 - Different ways to r/o psychiatric disorder (history taking, scales,...)
 - 2 report on concomitant neurologic problems
 - 4 do not give information on drugs abuse
 - 9 give baseline NP data (formal testing in half)
- 11/15 report an improvement of HAND over a mean of 6 months

Joska. J Neurovirol 2010

Tre frågor till patienterna

En av dr Du Pasquiers egna studier (Simioni S et al. AIDS 2010; 24(9):1243-50) undersökte om man kunde screena för HAND med ett enkelt screeningformulär. I studien deltog 200 välbehandlade ART-patienter i sydvästra Schweiz. Medianålder 46 år, ingen opportunistisk CNS-infektion på tre år, inget i.v. missbruk, och inte depression.

Läkarna frågade sina patienter tre frågor som täcker in de domäner som vanligen påverkas av HAND:

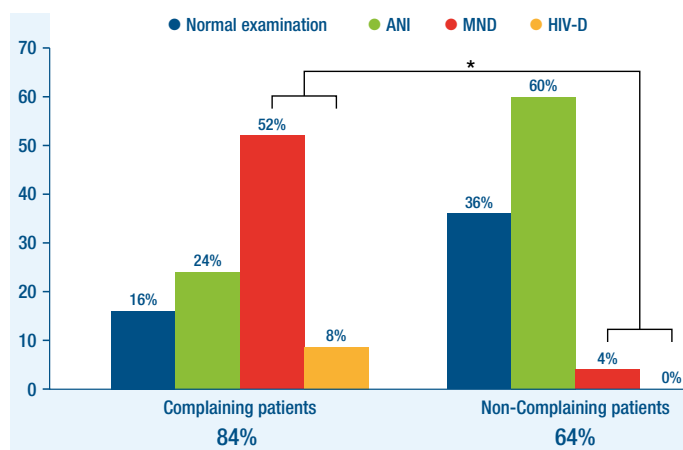
1. Upplever du ofta problem med minnet? (t.ex., glömmet nycklar, ärenden, etc.)?
2. Har du svårt att behålla uppmärksamheten (t.ex. på ett samtal eller film)?
3. Är du långsammare (lösa uppgifter, fatta beslut, lära nya saker)?

Patienterna skulle svara ja eller nej. Vid ja-svar registrerades de som patient med kognitiva klagomål "complainers". Studiens primära endpoint var att fastställa HAND-prevalensen bland "complainers". Prevalensen för kognitiva klagomål var 27% (54/200).

Femtio patienter med och 50 utan besvär enligt frågeformuläret genomgick omfattande neurokognitiv testning. Av dem som tillstod besvär, "complainers", hade 84% HAND (ANI 24%, MND 52%, HAD 8%), och av dem utan upplevda besvär hade 64% HAND när de testades (Tabell 3).

Tabell 3.

Comparison of HAND between complaining and non-complaining patients



Sammanfattning

HAND är en vanlig HIV-komplikation. Många frågor återstår att besvara, exempelvis om alla HIV-infekterade med tiden utvecklar HAND.

Hur vanligt är då HAND i HAART-eran? Det är fortfarande svårt att säga med säkerhet. Osäkerheten beror till stor del på olika metodik i studierna, såsom hantering av förväxlingsfaktorer, definitioner av neurokognitiv sjukdom, och olikheter mellan patientgrupperna. Den neurokognitiva testmetoden är också ett känsligt steg

Studier rapporterar stora skillnader i förekomst, från 0% i The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) som jämförde kognitiv funktion och försämring (incidens) hos asymtomatiska HIV-positiva under 5 år med negativa kontroller (Cole MA et al. 2007) till 47% prevalens i CHARTER-kohorten (Heaton et al, 2010).

Den uppskattade prevalensen för hela den välbehandlade populationen i Du Pasquiers egen studie i Schweiz var 69% (Simioni S et al. AIDS 2010).

Avbildningsstudier vid HIV-associerad hjärnskada under cART-eran

Linda Chang, M.D., FAAN

Neuroradiologisk avbildning har gett oss en ökad förståelse för HIVs komplexa effekter på CNS – från akut, tidig infektion till kronisk kontrollerad infektion. Vi har en långt bättre förståelse för hur åldrande, medicinering, co-infektion, depression och annan komorbiditet såsom missbruk interagerar med HIV. Neuroradiologiska studier kan också komma att erbjuda oss kliniska markörer för uppkomst och utveckling av HIV-relaterad CNS-sjukdom.

Introduktion

Tidigt i HIV-epidemin identifierades HIV i hjärnvävnaden, till exempel vid HIV-encefalit (HIVE). Obduktionsstudier på patienter med HIV-associerad demens (HAD) visade skador i basala ganglierna och i centrala vita substansen, men HIVE kan manifesteras sig var som helst i hjärnan.

De här fynden bekräftades av *in vivo* studier genomförda med datortomografi (CT) och magnetavbildning (MRI), vilka också visade ett samband med de kliniska symtomen för HIV-demens (senare del av samlingsbegreppet HAND).

MRI uppvisade kortikal och central atrofi samt relaterad ventrikulär förstoring. Samband mellan försämrad kognitiv funktion och dessa fynd har rapporterats.

Det finns många olika avbildningsmetoder som kan användas för olika ändamål i olika studier (Tabell 1).

Tabell 1.

Brain imaging techniques used to evaluate pathophysiology associated with HIV/AIDS

- Structures
 - Structural MRI, CT (gross structures)
 - diffusion MRI (microscopic structures)
- Neurochemical systems
 - MR spectroscopy (neurochemicals including brain metabolites in neurons & glia)
 - PET with various radiotracers – (e.g. DA receptor & transporter densities)
- Physiology
 - Perfusion MRI (regional cerebral blood flow)
 - PET (FDG) (glucose metabolism)
- Brain activation and networks
 - BOLD fMRI or ASL with cognitive tasks (regional oxygenation and perfusion changes)
 - Resting state fMRI (to evaluate neural networks)

Stor potential

De sista åren har nya avbildningstekniker sett dagens ljus, exempelvis *diffusion tensor imaging* (DTI), en ny magnetkamerabaserad metod. DTI har visat sig kunna identifiera och följa några tidiga HIV-relaterade avvikelser i hjärnan såsom neuronala metaboliska och eller nätverksstörningar.

Avbildningsstudier kan kanske i framtiden också identifiera och följa kliniska markörer för hur HIV utvecklas och progredierar i CNS. En annan möjlighet är att kunna följa HAARTs effekter på hjärnfunktioner över tiden, vilket skulle kunna underlätta primärpreventiv antiretroviral behandling för att undgå långtidsproblem.

Sammanfattning

- Avbildningsstudier har påvisat att ihållande lättare hjärnskador förekommer hos HIV-patienter trots låg virusbelastning (åldrande hjärnor och hjärnor under utveckling kan vara mer sårbara).
- Neurologiska avbildningstekniker är bra på att spåra *neuro-adaptiva förändringar*, även hos personer med normal kognitiv funktion – ett mål för dessa tekniker är att kunna behandla/skydda genom tidig upptäckt.
- Många komorbiditeter kan förvärra HIV-relaterade hjärnskador och bör därför beaktas.
- Multimodal neuroradiologi bidrar till en bättre förståelse och uppföljning av patofysiologin och neuro-adaptionen samt bättre behandlingsstyrning.

CSF biomarkörer och patogenes

Richard W. Price, M.D.,

Dr Price har länge arbetat med spinalvätskemarkörer för diagnostik och monitorering av sjukdomsaktivitet och behandlingssvar vid HIV-infektion. Biomarkörer i ryggvätskan (CSF) kan också öka kunskapen om de underliggande patogena mekanismerna vid neuro-HIV. De mekanismer som leder till neuronal dysfunktion och/eller skada samt dess kliniska manifestationer (HAND) är komplexa. Detta gör tolkningen av biomarkörer svårt. Trots detta kan biomarkörer hjälpa oss att identifiera och följa HIV-relaterade CNS-sjukdomar, både hos obehandlade och behandlade patienter. Mätning av biomarkörer har ett stort värde både för preklinisk och klinisk forskning samt har klinisk tillämpbarhet under vissa förhållanden.

Introduktion

Man kan säga att biomarkörer i spinalvätskan kompletterar bilddiagnostiska biomarkörer (se dr Changs presentation); båda avser att göra samma sak men från olika utgångspunkter. Den största fördelen med CSF-analyser jämfört med bilddiagnostik är förmodligen enkelheten och den lägre kostnaden. Det finns naturligtvis många saker man inte kan se med hjälp av spinalprover, så de två teknikerna kompletterar snarare än konkurrerar med varandra.

– Detta symposium diskuterar bl.a. behovet av neuropsykologiska (NP) test för att diagnostisera kognitiva störningar vid HIV (HAND), men det vore bättre om man kunde

förlita sig på objektiva laborietester istället för enbart NP-test, sade dr Price. Neuropsykologin definierar egentligen inte en sjukdom utan snarare ett *beteende*, vilket ibland inte är samma sak. Att objektivt kunna definiera sjukdomsentiteter och dess stadier, samt att utvärdera behandlingsresultat med objektiva laborietest är ett viktigt mål för vårt framtida arbete.

Rent praktiskt kan man dela in CSF-markörer i (1) virologiska, (2) immunologisk respons (inflammation) och (3) markörer för vävnadsskada i CNS.

Varför spinala biomarkörer vid HIV?

CSF-markörer behövs för att belysa de många *ölstå frågorna* kring neuro-HIV och dess kliniska följder. Studier som undersöker patogenes är trots HAART viktiga för att bättre kunna förstå huvudorsakerna till immunaktivering av CNS samt HIV-replikering / kompartmentalisering i CNS.

En fråga gäller den ofullständiga kunskapen om allt det som sker i hjärnan vid *obehandlad* HIV CNS-infektion. Ett annat behov är att mäta behandlingseffekterna, inte minst hur sjukdomen utvecklas i CNS hos patienter *med behandling*. I framtiden kan det också finnas behov av att följa CNS-markörer under eradikeringsförsök.

De kliniska användningsområdena för CSF biomarkörer är flera (*Tabell 1*).

Tabell 1.

Clinical Uses of CSF Biomarkers

- To provide an **objective definition of a disease entity**
 - Objective, laboratory-based phenotype
 - Complement to/replacement for behaviorally-based diagnosis
- To define the **disease state or stage**
 - Measure of disease **activity**
- To evaluate responses to treatment
 - Objective, early, sensitive
- In clinical trials and practice

Varför bekräfta CNS-aktiv sjukdom?

Om CSF-analyser påvisar aktiv CNS-sjukdom har vi en måltavla för intervention, menade dr Price. Hos en patient med kognitiva problem *utan* tecken på aktiv sjukdom är det föga troligt att antiviral behandling kan reversera eller förbättra tillståndet. Den kan möjligtvis hindra att sjukdomen förvärras ytterligare men den kommer inte att förbättra tillståndet. Men om vi har en markör som visar att sjukdomen är aktiv, till exempel höga nivåer av CSF HIV-RNA, kan våra åtgärder få bra effekt.

CSF-analyser kan också påvisa potentiellt reversibla beståndsdelar av sjukdomen och förse oss med resultatmått för behandlingseffekter, samt användas som surrogatmått i kliniska prövningar.

Patogenes

En annan nytta av spinala markörer är att de kan belysa patogenesen. Vi kan upptäcka nya sjukdomsinslag genom avvikelser hos vissa markörer och lära oss mer om interaktionerna mellan olika sjukdomsfaktorer genom att ingående analysera förändringsmönstren hos markörerna.

CSF-markörer kan också visa effekten av våra åtgärder. I motsats till andra neurokognitiva sjukdomar (t.ex. Alzheimers sjukdom) med okänd uppkomst finns det vid neuro-HIV en uppenbar angreppspunkt. Vi kan sedan följa vad som sker efter insatt åtgärd.

Sammanfattning

Dr Price ser ett stort praktiskt värde för CSF biomarkörer när det gäller att kartlägga orsaker och förebygga HIV-relaterad CNS-sjukdom. Patogenesen finns alltid med i arbetet, även vid grundforskning. Biomarkörer erbjuder unika kunskaper om patogenesen vid neuro-HIV, och genom att förstå och definiera nya biomarkörer frågar man sig alltid hur respektive markör relaterar till sjukdomen och dess patogenes.

Figur 1

Context and Development of CSF Biomarkers



Kvarstående virusbelastning och immunaktivering i ryggvätskan vid ART

Magnus Gisslén, M.D., Ph.D.

Lumbalpunktion för analyser av HIV RNA och biomarkörer i ryggvätskan (CSF) är viktiga för både kliniken och forskningen. HIV RNA är ett bra mått på CNS-infektionens aktivitet och bör göras rutinmässigt på patienter med neurologiska symtom, oavsett virusbelastning i plasma. Neopterin har visat sig vara en lämplig biomarkör för immunaktivering i CNS och hjärnpatologi, t.ex. HIV-demens. ART minskar oftast virusbelastning och neopterin i CSF, men inte alltid. Hjärnan kan fungera som ett gömställe för HIV. Aktuell forskning från Göteborg visar att ca 10 % av välbehandlade HIV-patienter har spår av viruset i CSF trots icke detekterbara nivåer i plasma ("CSF escape"). Även om virusbelastningen i ryggvätskan sjunker med ART kan förhöjda neopterinivåer kvarstå i årtal vilket antyder kvarvarande låggradig inflammation i hjärnan. Om denna innebär en risk för framtida komplikationer vet vi inte idag.

Introduktion

Om man använder tillräckligt känsliga analysmetoder kan HIV-1 RNA mätas i spinalvätskan hos i stort sett alla HIV-positiva personer, oavsett sjukdomsfas, behandling och neurologiska symtom.

Immunaktivering kan detekteras med hjälp av markörer, t.ex. neopterin, beta 2 mikroglobulin eller immunoglobuliner (IgG). I det centrala nervsystemet (CNS) produceras neopterin huvudsakligen av makrofager och mikroglia när det cellmedierade immunförsvaret aktiveras av HIV-infektion i hjärnan. Detta medför ökad koncentration av CSF neopterin. Ökad nivå av neopterin har uppmätts under alla stadier av HIV-infektion, med högsta nivåer hos patienter med HIV-demens och opportunistiska infektioner i CNS.

Neopterin har visat sig vara en lämplig markör för immunaktivering (inflammation) och hjärnpatologi, inte minst i de många CSF-studier med superkänslig PCR-teknologi som publicerats av dr Gisslén's forskargrupp i Göteborg i samarbete med centra i Milano, Sydney och San Fransisco. Det finns också ett starkt samband mellan neopterin och ökad mängd skadliga fria syreradikaler, vilket associeras med neurodegenerativa sjukdomar.

Virusbelastning i ryggvätskan

Vid framskriden obehandlad HIV-sjukdom kan virusbelastningen i CSF vara mycket hög, men den minskar markant när högeffektiv ART (HAART) sätts in. Detta visades redan innan HAART och det bekräftades senare att "standard HAART" i tre månader har utmärkt effekt på virusbelastning i både plasma och CSF (Mellgren 2005).

Även patienter med systemisk viremi kan uppvisa suppression i CSF, vilket antyder att CNS HIV-infektion inte behöver vara svårare att behandla än systeminfektionen. Exempelvis har duoterapi (2 NRTI) uppvisat bättre hämning i CSF jämfört med plasma.

Dock, en aktuell studie från dr Gisslén's grupp bekräftar också att hjärnan kan fungera som ett gömställe för HIV. Man undersökte 70 asymtomatiska patienter med plasma HIV RNA <50 kopior/mL som behandlats med standard HAART i minst 6 månader.

Det visade sig att 10 % av patienterna hade CSF HIV RNA >50 kopior/mL ("CSF escape"). Risken för svikt i ryggvätskan var signifikant högre för patienter som stått länge på behandling samt hos dem med flera terapiavbrott i anamnesen (Edén A et al. J Infect Dis 2010; 202:1819).

Cirka 20 % av *obehandlade neuroasymtomatiska* patienter har högre virusbelastning i CSF jämfört med plasma.

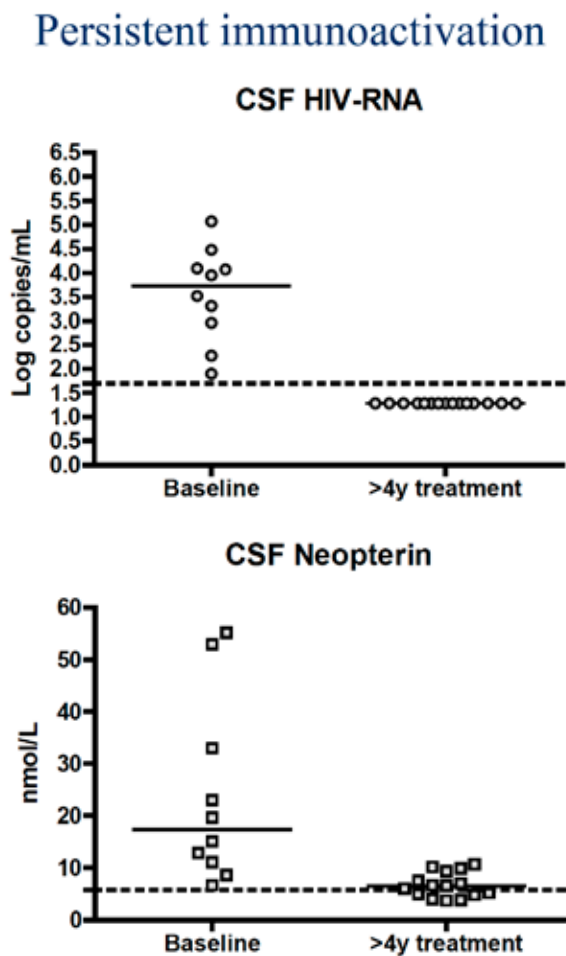
I CSF-studier har man också sett att patienter med HIV-encefalit/HIV-associerad demens (HAD) behöver längre tid med HAART för att uppnå CSF-suppression. Detta kan bero på kompartmentalisering av viruset, vilket ofta ses hos patienter med HAD men inte vid tidiga stadier av sjukdomen.

Kvarstående immunaktivering

Obehandlade patienter har ofta höga nivåer av neopterin i CSF. Med HAART sjunker dessa nivåer ganska snabbt, men hos de flesta patienter kvarstår något förhöjda nivåer i årtal, vilket indikerar kvarstående, låggradig, intratekal inflammation.

En studie med patienter som varit välbehandlade mer än fyra år visade att över 60% hade ökade nivåer av neopterin i CSF (Figur 1). Därtill visade studien att behandlingen inte påverkade de förhöjda IgG-nivåerna i CSF, vilket indikerar kvarstående låggradig immunaktivering.

Figur 1



Edén A et al. *J Infect Dis* 2007; 196: 1779

Vilken betydelse har detta?

Den kliniska relevansen av kronisk CNS-inflammation hos patienter med HAART är alltjämt oklar. Vi vet inte heller om några specifika åtgärder kan minska eventuellt skadliga effekter.

Lumbalpunktion är det enklaste sättet att följa HIV i CNS. Studier som undersöker neopterin i CSF har ökat kunskapen om patogenesen vid neuro-HIV och kan eventuellt bidra till bättre diagnostik av HIV CNS-sjukdomar och att utforma och monitorera riktade insatser mot kvarstående CNS-inflammation.

Vilken roll har intensifiering?

– Idag bekräftar ett flertal studier att så kallad intensifiering, dvs. att lägga till fler antiretrovirala läkemedel, inte påverkar kvarstående viremi under HAART, sade dr Gisslén. De flesta studier visar överhuvudtaget ingen effekt på virusbelastningen i plasma, och den mest sannolika anledningen är att viremin har sitt ursprung i ”läckage” från reservoarer och alltså inte på systemisk replikering.

Ovanstående gällde svikt i plasma, hur är det då med CNS? En intensifieringsstudie från Göteborg hos tio asymtomatiska patienter med omätbar virusbelastning i plasma undersökte saken (Yilmaz A et al. *JAIDS* 2010).

Man jämförde tillägg av maraviroc (n=7) eller lopinavir/r (n=3) i 4 veckor med enfurtivid i 4 veckor.

Resultatet var negativt; ingenting hände med vare sig HIV RNA, neopterin, eller någon av de övriga markörer som mättes under intensifieringen, vare sig i ryggvätska eller plasma. Detta var visserligen en liten studie, men resultatet har senare bekräftats av andra studier, till exempel Dahl V et al. *CROI 2011 #423*.

Kliniska rekommendationer

Vissa antiretrovirala läkemedel kan vara mer effektiva i CNS, och studier av neopterin och virusbelastning i CSF har ökat kunskapen om detta. Dagens rekommenderade ART-regimer har normalt god CNS-effekt. Men det finns situationer där man bör vara extra generös med lumbalpunktioner, och särskilt noggrann i valet av regim.

Den mest uppenbara anledningen till att överväga ryggvätskeprov är hos *patienter med CNS-symtom*, såsom huvudvärk eller kognitiva symtom, och även vid vaga symtom. Patienterna kan ha hämrad virusreplikation i plasma men svikta i CSF (CSF escape). Om HAART justeras efter ev. mutationer och CNS-penetration återhämtar sig oftast patienterna kliniskt, och virusbelastningen i CSF sjunker.

En annan situation där ryggvätskeprov kan vara värdefullt är patienter som får nya, oprövade, behandlingar, t.ex. regimer utan NRTI-backbone inkl PI/r-monoterapi. Det finns indikationer på att PI/r-monoterapi inte räcker för att varaktigt trycka ner CNS-replikationen.

Det finns också situationer där vi borde öka vår medvetenhet om möjliga CNS-problem som t.ex. patienter som står på läkemedelskombinationer med dålig CNS-penetration i kombination med suboptimal följsamhet. Läkemedelskoncentrationerna kan i dessa fall räcka för att hämma replikationen i blod men inte i CNS.

Att åldras med HIV

Peter Reiss, M.D., Ph.D.

HIV tycks förenat med tidigare debut av åldersrelaterade sjukdomar. Trots antiretroviral terapi (cART) tycks den förväntade livslängden hos HIV-positiva vara 10 till 30 år kortare än hos oinfekterade. HIV-infekterade med cART dör numera inte av AIDS-relaterade händelser, utan av samma folksjukdomar som befolkningen i övrigt, dvs. främst hjärtinfarkt och cancer. Dessa sjukdomar tycks dock mer prevalenta och ses i lägre åldrar. Kan det vara så att *åldrandeprocessen* påskyndas av HIV? Icke-AIDS-relaterad morbiditet och mortalitet kan bero på många (samverkande) faktorer såsom HIV-infektionen, cART, samsjuklighet eller åldrandet i sig. Ett sätt att närma sig ämnet är att titta på förekomsten av fragilitet ("skröplighet") hos HIV-positiva jämfört med HIV-negativa kontroller. Fragilitetssyndromet utgörs av en uppsättning symtom som förknippas med signifikant ökad risk för sjuklighet och död. Fler långtidsstudier behövs.

Introduktion

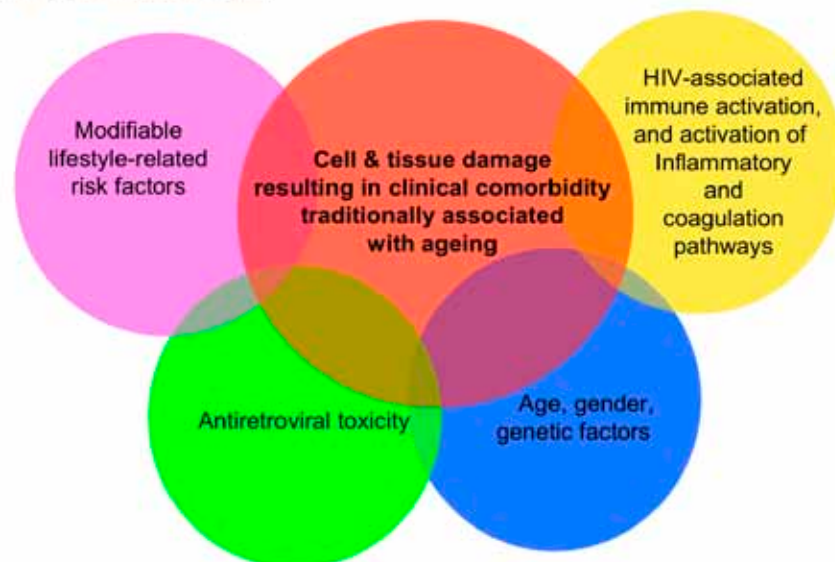
Tack vare cART har vi upplevt en fantastisk förbättring av överlevnaden vid HIV-infektion vilket beror på dramatiskt lägre incidens av de infektioner och tumörer som traditionellt förknippas med HIV-relaterad immunbrist. HIV-populationen blir allt äldre, men ändå är det många patienter med cART som inte uppnår normal livslängd, fr.a. om cART påbörjats vid uttalad immunbrist.

Vad dör människor med HIV av?

Enligt dr Reiss, specialist i allmän internmedicin, är svaret enkelt. Välbehandlade HIV-patienter insjuknar och dör i samma folksjukdomar som äldre HIV-negativa personer. De vanligaste dödsorsakerna är kardiovaskulära händelser och icke-AIDS-relaterad cancer. Rökning, övervikt och diabetes medverkar oftast till uppkomsten av dessa sjukdomar vilket innebär att de kan förebyggas/kontrolleras med hälsosam livsstil (kost, motion, undvika rökning, alkohol och missbruk).

Figur 1

Pathogenesis of HIV-associated Comorbidities is Multifactorial



Nolan, Mallal & Reiss Sande's HIV & Aids Medicine 2nd Ed. 2011 (in preparation).

Andra kroniska sjukdomar som orsakar sjuklighet och dödlighet senare i livet är osteoporos, kognitiva sjukdomar, depression, lever- och njursjukdomar, och slutligen *fragilitet*, vilket tycks vara mer uttalat hos människor med HIV. Det patogena pusslet är komplicerat och i de flesta fall sannolikt multifaktoriellt (Figur 1).

Inte samma mönster

Allt mer evidens tyder på att prevalensen för åldersrelaterade sjukdomar är högre hos personer med HIV, även efter justering för ålder och traditionella riskfaktorer. Åldrandets sjukdomar är med andra ord vanligare hos HIV-positiva personer oavsett ålder och kön jämfört med den allmänna populationen.

Ett exempel är att man funnit ökad risk (åldersrelaterad prevalens) för hjärtinfarkt hos HIV-infekterade patienter jämfört med kontroller i den stora franska nationella HIV-databasen (Lang et al. AIDS 2010, 24:1228-30). Särskilt uppmärksammades att ökningen var mer uttalad för kvinnor i lägre åldrar. Kvinnor i fyrtioårsåldern förväntas normalt inte alls få hjärtattacker. Detta fynd väcker frågan om det möjligen är så att *HIV-infektionen orsakar snabbare åldersförändringar i hjärt-kärl-systemet?*

HIV-relaterad skörhet (fragilitet)

Idén om prematurt åldrande vid HIV stöds också av långtidsdata från MACS-kohorten i USA. Där ses en högre prevalens för fragilitet jämfört med en oinfekterad kontrollgrupp (Desquilbet L et al. J Gerontol 2007; 62A:1279-86; JAIDS 2009; 50:299-306).

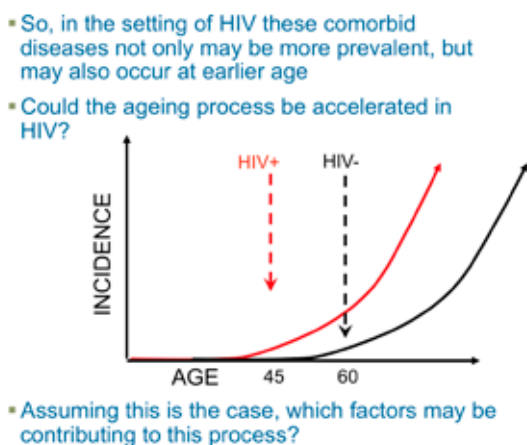
Fragilitet är vanligtvis ett skröplighetssyndrom vid hög ålder; kännetecknat av muskelsvaghet, långsamhet, låg aktivitetsnivå, ofrivillig viktnedgång > 5 kg (kroppslig fragilitet), och ofta försämring av kognitiva funktioner. Med andra ord de vanliga yttre tecknen på hög ålder, dock ännu inte kategoriserat som en sjukdom.

ART-behandlade män hade mer fragilitet än kontroller med samma ålder, etnicitet och utbildningsnivå. Fragilitetsprevalensen ökar med HIV-durationen (3 till 14 ggr högre risk, mest hos män med HIV 4 till 12 år). Fragilitetsprevalensen för 55-åriga HIV-infekterade män i denna kohort var jämförbar med den hos oinfekterade män över 65 år (3,4%).

Indikerar detta ett prematurt åldrande hos HIV-positiva män med cART motsvarande ca 10 år? (Figur 2).

En annan observation som gjordes är att lägre CD4-tal associerades med högre sannolikhet för fragilitet, oberoende av ART-behandling.

Figur 2



Vilken betydelse har detta?

Diskussionen om att åldras med HIV är relativt ny. Den kliniska relevansen av icke-AIDS-relaterad komorbiditet hos patienter med antiretroviral behandling, och huruvida specifika insatser kan påverka förloppet, är fortfarande inte färdigutredd. Fler studier behövs.

För den kliniska HIV-vården finns ändå en stark rekommendation för primär- och sekundärprevention av generell samsjuklighet (Figur 3).

EACS har nyligen uppdaterat sina guidelines och publicerat dem på www.europeanidsclinicalociety.org.

Figur 3.

Implications for managing comorbidities

- Maintain HIV suppression
- Identify and appropriately manage traditional risk factors (smoking, blood pressure, BMI etc.)
- Try to optimize choice of antiretroviral regimen within the constraints of other issues:
 - ART history, archived resistance
 - Presence of active chronic hepatitis
 - Genetic factors (e.g HLA-B5701 positivity)
 - Need for specific concomitant medication
 - Etc etc
- Continue searching for least/non-toxic ARV regimens
- Novel interventions, including those modulating "inflammation"...

HIV-persistens och CNS som svåråtkomlig reservoar

David M. Margolis, M.D.

T-celler, makrofager och dendritiska celler är huvudmålen för HIV. Trots antiretroviral behandling (ART) ser vi lika mycket låggradig virusaktivitet i CNS som i periferin. Mycket arbete återstår innan ART kan eradikera viruset från både cirkulationen och dess reservoarer. Hjärnan är förmodligen den viktigaste fristaden för HIV, med blod-hjärn-barriären (BBB) som begränsar ARTs möjligheter att passera. Men vi bör ändå inte utesluta ARTs möjlighet att eradikera HIV. Det pågår lovande försök med att förbättra distributionen av standard ART, t.ex. med hjälp av makrofagerbaserade nanoformuleringar.

Introduktion

Som känt är kan ART reducera HIV till "omätbara" nivåer utan att eradikera infektionen. HIV-sjukdomen drivs primärt av virusreplikation i aktiverade CD4 T-celler (CCR5+). De flesta antivirala läkemedel attackerar viruset i dessa T-celler. När behandlingen inleds minskar spridningen, men viruset kan fortfarande spåras hos >75% av individerna med hjälp av de känsliga testmetoder som används inom forskningen.

Infekterade makrofager spelar en viktig roll för att överföra HIV från periferin till CNS. Makrofager anses också vara en betydelsefull CNS-fristad (*sanctuary*). De utgör en viral reservoar och tycks viktiga för patofysiologin vid neuro-HIV. Makrofager lagrar infektiösa partiklar under lång tid och skyddar dem från läkemedelsbehandling. I hjärnan replikerar HIV mestadels i makrofager och mikrogliä.

Det förnyade intresset för eradikeringsstudier beror till stor del på den världskända HIV-infekterade patienten i Berlin. Han fick två benmärgstransplantationer för myeloblastleukemi med celler från en donator med CCR5 delta-32 mutation, vilken är känd för att kunna motstå infektion med R5 HIV.

Innan transplantationerna hade patienten genomgått intensiv kemoterapi och strålningbehandling (Hütter G et al. NEJM 2009; 360:692).

I samband med den första transplantation avbröts cART. Patienten har nu varit utan ART i över fyra år utan att uppvisa några spår av HIV-RNA och DNA i kroppsvätskor, benmärg eller organ. Han är följaktligen den hitintills enda, dokumenterade, personen med HIV som blivit "botad".

– Detta försök är tänkt att upprepas hos andra HIV-infekterade personer med cancer. Tänkvärt är att den framgångsrika behandlingen endast riktades mot T-celler och inte riktades specifikt mot CNS-reservoaren, vilket är förvånande, menade dr Margolis.

Vilka är problemen?

Vilka begränsningar hos ARTs är det då som anses hindra eradikering av HIV? Det finns tre huvudsakliga förklaringar till kvarstående låggradig virusaktivitet i CNS (Tabell 1).

Tabell 1.

Residual viral expression (without failure of ART)	
a)	Pharmacologic and anatomic barriers to drug distribution and activity <ul style="list-style-type: none">➢ CNS penetration➢ Incomplete suppression in the tissues (eg. GALT)
b)	Persistent expression in long-lived cells <ul style="list-style-type: none">➢ Macrophages, brain microglia
c)	Intermittent activation and release of virus from latently infected cells <ul style="list-style-type: none">➢ CD4+ cells➢ Recent renewal of the claim that marrow stem cells may be a long-term stable viral reservoir

Fortlöpande virusaktivitet i CNS

HIV är ett gäckande virus. Trots cART tycks det finnas lågradig virusaktivitet både i CNS och i periferin. Progressiv hjärnskada beror förmodligen på effekterna av flera olika värd- och sjukdomsrelaterade faktorer (och dess interaktioner) såsom HIV RNA, immunaktivering, behandlingstid, hur länge infektionen pågått, och i mindre utsträckning "åldrandet". Komorbida sjukdomar kan också ha betydelse, t.ex. hepatit C, kardiovaskulära riskfaktorer etc.

När vi försöker hämma eller utrota CNS HIV bör vi ha i åtanke att HIV replikerar olika snabbt i CNS jämfört med plasma, och att det kan finnas olika genotyper, framförallt i de senare stadierna av sjukdomen. Olika virusminoriteter i olika delar av kroppen ("kompartimentalisering") kan försvåra medicinsk behandling av HIV. Det är också känt att inte alla läkemedel är effektiva i CNS, på grund av BBB och andra faktorer.

Strävan efter eradikering

– Så kallade intensifieringsstudier (addera flera ARV med olika verkningsmekanismer) har ännu inte visat tilläggs effekter. Låggradig viremi i plasma och CSF har inte påverkats, sade dr Margolis.

CNS kan fungera som en fristad för HIV vilket skulle betyda att vi behöver pröva andra metoder i tillägg till konventionella ART för att förbättra behandlingsresultatet. Eradikering kräver troligen särskilda insatser mot HIV i hjärnan.

Experiment i denna riktning pågår, t.ex. att använda nanoteknologi för att förbättra BBB-passagen, och kan ev. på sikt påverka sjukdomsförloppet i önskvärd riktning.

ART – CNS penetration

Aylin Yilmaz, M.D., Ph.D.

Distributionen av antiretrovirala läkemedel (ARVs) till CNS är begränsad. Olika läkemedel har olika egenskaper som påverkar deras förmåga att passera blod-hjärn-barriären (BBB). Vid behandling av neurologiskt asymtomatiska individer behöver man inte ta särskild hänsyn medan patienter med kognitiva störningar kan gynnas av att byta till läkemedel med god CNS-penetration. Sambandet mellan koncentrationer i plasma respektive spinalvätska (CSF), hur ARVs utövar sin effekt i CNS och vilka implikationer detta har i kliniken, behöver utredas och förstås bättre.

Introduktion

Dr Yilmaz inledde med att redogöra för kunskapsläget för ARVs CNS-penetration. Distributionen av läkemedlen in i CNS är begränsad jämfört med i plasma och detta förklaras delvis av BBB. Men det finns också andra faktorer som påverkar utfallet. Även om CNS-penetrationen är begränsad, finns studier som visar att ARVs har bättre effekt (HIV RNA < 50 log kopior/ml) i CSF än i plasma. Det har också visats att ART kan vara effektiv i CSF samtidigt som den sviktar i plasma.

CSF farmakokinetik

Förutom BBB-passagen finns fem faktorer som förklarar hur läkemedlen agerar i CNS (Tabell 1).

Tabell 1.

Antiretrovirala läkemedel i CNS

1. CSF-koncentration är inte samma sak som hjärnkonzentration. CSF-nivåer är än så länge vår bästa markör för hjärnkonzentration, men det är inte hela sanningen.
2. Plasma- och CSF-konzentrationer beter sig olika över tid. När de olika koncentrationerna mäts i förhållande till läkemedelsintag påverkar resultatet signifikant.
3. Vi vet de minsta hämmande koncentrationerna (MIC) för ARVs i CSF, men inte hur mycket vi ska överstiga dem för att uppnå maximal effekt.
4. Många ARVs utövar intracellulär effekt (NRTI, NNRTI, PI, II), medan andra verkar extracellulärt (MVC, T-20). Vi kan endast mäta intracellulärt.
5. Läkemedelseffekterna är olika på olika typer av målceller. I plasma utövas effekten främst på lymfocyter, och i CNS på makrofager och mikroglia.

Kliniska implikationer

Krävs särskild hänsyn till CNS-penetration vid initiering/ändring av behandling?

HIV-patienter kan delas in i tre grupper: (1) neurologiskt asymtomatiska individer, (2) individer med HIV-associerad demens (HAD), och (3) individer med mildare neurokognitiva störningar. Den första gruppen behöver ingen speciell hänsyn till CNS-penetration och kan därför behandlas enligt gällande riktlinjer. För patienter med HAD är särskild handläggning given. Uteslut först andra orsaker till kognitiv svikt med bl.a. bilddiagnostik av hjärnan. Sedan kan man ändra till en kombination av läkemedel som penetrerar CNS bra (enligt gällande Europeiska Riktlinjer).

Nya svenska riktlinjer

Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV) och Läkemedelsverket har nyligen uppdaterat de svenska behandlingsriktlinjerna för HIV och har en speciell sektion för behandling av allvarlig HAND (Info från Läkemedelsverket 3:2011).

I riktlinjerna rekommenderas följande:

Patient utan ART: "Om fullt känsligt virus, starta ART där minst två av läkemedlen har god penetration till det centrala nervsystemet (CNS). I första hand rekommenderas zidovudin + lamivudin + darunavir/r eller lopinavir/r".

Om patient redan står på ART: "Om virologisk svikt i plasma bör den antiretrovirala behandlingen i första hand justeras för att komma till rätta med detta. Om däremot HIV RNA är < 50 kopior/mL i plasma, men > 50 kopior/mL i CSF bör genotypisk resistensbestämning av virus i CSF utföras om möjligt och behandlingen revideras med hänsyn tagen till eventuell resistens och CNS-penetration."

Mild kognitiv nedsättning

Den tredje gruppen är den som är mest utmanande för klinikern och dr Yilmaz poängterade att hennes behandlingsförslag är öppet för diskussion; om bildiagnostik inte visar tecken på encefalit och HIV RNA-nivåerna i CSF är låga ska patienten behandlas som ”grupp 1”, dvs. ingen speciell hänsyn till CNS. Men om HIV RNA-nivåerna är höga ska patienten behandlas som ”grupp 2”, dvs. som dement.

Sammanfattning

CNS-distributionen av ARVs beror på många olika faktorer. Det är viktigt att ha förståelse för dessa faktorer för att kunna optimera behandlingen av neuro-HIV om patienten utvecklar neurologiska symtom, i synnerhet vid demens (HAD). Om CNS-effektivitet är viktigt rekommenderas en regim med hög CNS-penetration och aktivitet. Särskild handläggning krävs vid HAD, men läkaren bör också uppmärksamma patienter med mildare kognitiva störningar och hög virusbelastning i spinalvätska.

Läs mer

Antiretroviral behandling av HIV-infektion – uppdaterad rekommendation (www.lakemedelsverket.se)
European HIV Treatment Guidelines (www.europeanaids-clinicalsociety.org/guidelines.asp)

Bakgrunden till CPE-skalan

Scott Letendre, M.D., Professor

Trots ART som kan reducera HIV RNA-nivåer i både spinalvätska (CSF) och plasma, förekommer fortfarande HAND. En möjlig förklaring kan vara att några av dagens ARV-läkemedel inte når terapeutisk koncentration i hjärnan. Dr Letendre visade hur den komplexa uppkomsten av nervskador i CNS kan begränsa effekten av ART. Den allmänna åsikten är att det bästa sättet att förhindra HAND är att effektivt supprimera HIV-replikation i CNS, och att CNS-penetration är nyckeln för att uppnå detta mål. Men definitionen av neuroaktivitet för HIV-läkemedel och dess relevans är fortfarande kontroversiell. Dr Letendre sade att den reviderade ”CNS Penetration Effectiveness” (CPE) skalan inte ger det fullständiga svaret, men den är fortfarande ett viktigt verktyg för att uppskatta CNS-effekten för olika ARV-regimer.

Introduktion

Patogenesen till HIV-associerad nervskada är multifaktoriell. Det är viktigt att komma ihåg att källan till HIV i CNS härstammar från flera slags celler.

En annan viktig poäng är att vi i CNS ser HIV-replikation och neurotoxiska molekyler (t.ex. HIV-höljprotein gp120) från aktiverade makrofager och mikroglia, vilket i sin tur aktiverar astrocyter, vilka både ökar genomsläppligheten i blodhjärnbarriären (BBB) och hjärnans koncentration av glutamat och andra neurotoxiner som kan bidra till nervskada.

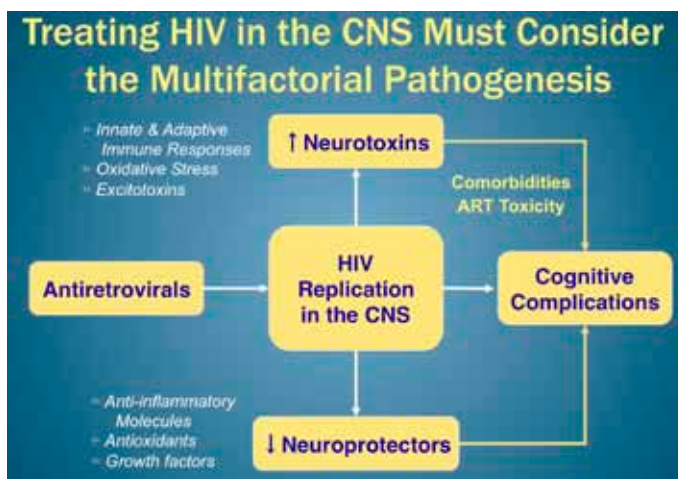
Nervceller *per se* är inte HIV-infekterade. Man antar därför att det är neurotoxiska faktorer från andra infekterade celler, eller HIV, som dödar nervceller vilket på sikt kan leda till atrofi / HAND / demens.

Efter insättning av ART faller inte CSF-koncentrationerna av markörer parallellt över tid, utan varierar. Detta kan förklara en del av den variabilitet vi ser i klinisk respons. Trots ART tycks en HIV-associerad obalans mellan neurotoxiska och neuroprotektiva faktorer kvarstå.

Dr Letendre är huvudprövare för den stora CHAPTER-studien som undersöker faktorer som hänger ihop med neurokognitiv nedsättning, t.ex. CSF virusbelastning. De senaste åren har en rad studier indikerat att läkemedel som penetrerar BBB väl också kontrollerar CNS HIV bättre. De tycks också vara bättre på att mildra neurokognitiva symtom, men fler studier krävs för att fastslå detta. Randomiserade kliniska studier pågår.

Dr Letendre menade att den ideala CNS HIV-behandlingen skulle sakna all egen toxicitet, och kunna kontrollera de flesta eller alla neurotoxiska faktorer, inkl. andra samtidiga sjukdomar, som kan påverka eller skada hjärnan (Figur 1).

Figur 1.



CPE-rankning

Med proteashämmarna lopinavir och atazanavir som exempel visade dr Letendre hur man bestämmer CPE poängen för ARV-läkemedel. Rankningen är ett resultat av noggrann bestämning av egenskaper och jämförelser baserat på; (1) egenskaper som påverkar BBB-penetration, (2) farmakokinetik i CSF och (3) farmakodynamik i CSF (Tabell 1).

Tabell 1.

Lopinavir vs. Atazanavir Summary	
	Favors
Drug Characteristics	Neither
Pharmacokinetics	Lopinavir
Pharmacodynamics	Lopinavir
Overall Assessment	Lopinavir
Strength of Evidence: Strong	

Slutligen görs en samlad utvärdering och de båda läkemedlens position i CPE-tabellen kan bestämmas (Tabell 2). Den första CPE-skalan presenterades av dr Letendre för några år sedan. Den reviderade CPE-skalan (2010) modifierades p.g.a. att nya läkemedel och nya data kommit fram.

Tabell 2.

	Much Above Average	Above Average	Average	Below Average
NRTIs	Zidovudine	Abacavir Emtricitabine	Didanosine Lamivudine Stavudine	Tenofovir Zalcitabine
NNRTIs	Nevirapine	Delavirdine Efavirenz	Etravirine	
Pis	Indinavir-r	Darunavir-r Fosamprenavir-r Indinavir Lopinavir-r	Atazanavir Atazanavir-r Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir-r Tipranavir-r
Entry/Fusion Inhibitors		Maraviroc		Enfuvirtide
Integrase Inhibitors		Raltegravir		

Letendre SL, et al. 17th CROI 2010, Abstract 172

CPE-skalan delar in läkemedlen i fyra grupper; ”high, high-intermediate, low-intermediate och low”. Poängen går från ett (sämst) till fyra poäng (bäst). Den totala CPE-poängen fås genom att man adderar samtliga CPE-poäng för de ARV-läkemedel patienten står på.

Sammanfattning och slutsatser

Antiretrovirala läkemedel skiljer sig från varandra vad gäller CNS-penetration. De läkemedel som har bättre penetration tycks kontrollera CSF HIV bättre. Om detta reflekterar vad som händer i hjärnan, borde också läkemedel med hög penetrationspoäng begränsa HIV-relaterade hjärnskador bättre än dem med låg penetration.

Observationsstudier stödjer val av bättre penetrerande ART vid behandling av HAND hos vuxna, och kanske också vid depression och opportunistiska infektioner i CNS.

Men, *in vitro* data har höjt ett varnande finger för neurotoxicitet hos vissa av de läkemedel som bäst penetrerar CNS (Liner et al, 17th CROI 2010, Abstract 435).

Webcast på www.hansa2011.se



Webcast

Presentations

Welcome

Program

Information about Speakers and Program committee

Registration Hansa 2011

Hotel and meeting venue

Information about Gothenburg

CME-Accreditation

In cooperation with

Contact

Webcast



You can see the entire Hansa meeting on line. Please click on this image!

[Link to webcast](#)

Behandling av HAND

Alan Winston, M.D., MBChB, MRCP

De faktorer som relaterar till neurokognitiv (NK) ned-sättning vid HIV är bland annat graden av immunhämning (CD4 nadir) och co-infektion. NK-funktioner kan bevaras med ART men effekterna av olika regimer har inte undersökts i prospektiva studier. — Har val av regim, eller tidpunkten, någon avgörande betydelse för hjärnan när vi inleder cART? Frågan ställs allt oftare men saknar säkra svar; Bättre CNS-penetration hos vissa läkemedel tycks ha både terapeutiska fördelar och potentiella biverkningsrisker. Nukleosid-sparande regimer diskuteras ibland för att undvika möjlig mitokondriotoxicitet med denna läkemedel-grupp. Tilläggsbehandlingar för att förebygga eller behandla kognitiv svikt hos ART-patienter kan komma framöver. Mer studier behövs. Behandlingens grundpelare är fortsatt HIV-kontroll i plasma och CNS, jämte kontroll av komorbida tillstånd som kan orsaka eller förvärra hjärnsvikt.

Inledning

— När vi talar om hur vi ska behandla HAND, får vi inte glömma det viktigaste – identifiering och screening, inledde dr Winston. Annars är det meningslöst att tala om behandling. Vi kan dra en parallell till kroppsfettförändringarna vid HIV: För tio år sedan debatterade vi hur man skulle screena och diagnostisera detta; idag är medvetenheten kring lipodystrofi hög och vi har blivit allt bättre på behandlingen. Vi behöver röra oss i samma riktning med HAND och kan börja med att förbättra screening och diagnostik av HAND i vardagskliniken.

Behandlingsdata kan delas in i (1) *primär* HIV-infektion med eller utan CNS påverkan, och (2) *kronisk* HIV-infektion hos *neuroasymtomatiska* eller *symtomatiska* patienter. I de flesta studier tillämpas inte Frascatikriterierna vid bedömning av HAND, vilket leder till att studierna ofta delar in patienterna i individer ”med och utan neurologisk påverkan”.

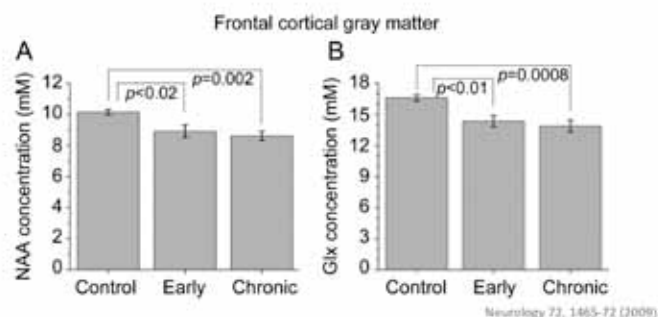
Vid primär HIV-infektion med CNS-påverkan rekommenderar de flesta riktlinjer att överväga ART. För neuroasymtomatiska individer med säkra CD4-tal är det dock oklart om ART bör inledas i syfte att skydda hjärnan. Det finns data (biomarkörer för nervcellsskada) som visar att HIV påverkar hjärnan hos *asymtomatiska* individer med både tidig och kronisk HIV-infektion, jämfört med HIV-negativa kontroller (*Figur 1*).

Figur 1.

No overt CNS disease and primary HIV

Clinical MRS study 3 groups:

- HIV uninfected control group
- Early HIV infection – neuroasymtomatisk
- Chronic HIV infection – neuroasymtomatisk



Även om data antyder att tidig minskning av virusbelastningen i *plasma* motverkar CNS-infektion, saknar vi idag prospektiva kliniska studier som utvärderar resultatet av tidig ART hos asymtomatiska patienter.

Primär HIV med CNS-påverkan

För val av ART-regim vid primär HIV-infektion kan CPE-poängen (se dr Letendres presentation) vara viktig, men det finns också andra faktorer.

Eftersom hudutslag är en del av symtombilden vid primär HIV-infektion, bör läkemedel som är kända för att kunna orsaka utslag undvikas, t.ex. icke-nukleosider. Likaså bör läkemedel med låg antiviral potens undvikas vid höga HIV RNA-värden i plasma (vanligt vid primär infektion), samt att alltid undersöka ev. resistensmitta.

Asymtomatisk kronisk HIV – skillnader mellan ART?

Spelar det någon roll för hjärnan vilken antiretroviral terapi vi väljer när vi påbörjar behandling hos neuroasymtomatiska individer? Ja, data antyder att olika antiretrovirala regimer har olika CNS-effekter, men långtidsstudier som utvärderar effekten av de olika alternativen behövs.

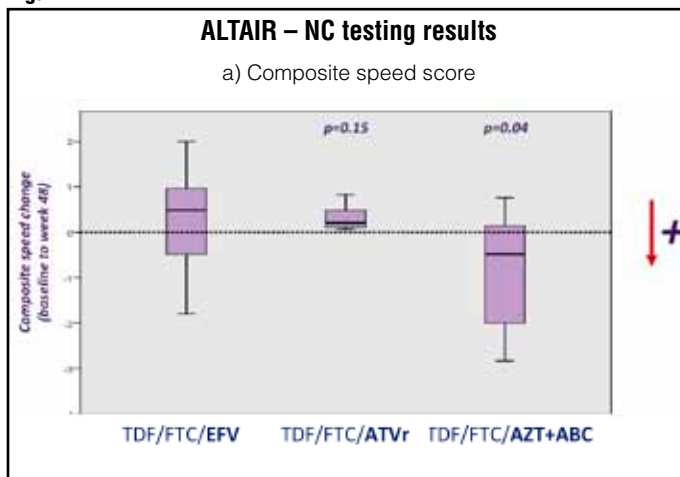
Dr Winstons ALTAIR-studie var den första prospektiva studien som beskrev skillnader i hjärnfunktion mellan ART-regimer hos naiva neuroasymtomatiska HIV-1-patienter (Winston A et al. Clin Infect Dis 2010; 50(6):920-9).

Individerna (N=30) delades slumpmässigt in i tre behandlingsgrupper; tenofovir-emtricitabin plus efavirenz (arm 1), tenofovir-emtricitabin plus atazanavir-ritonavir (arm 2) eller tenofovir-emtricitabin plus zidovudin-abakavir (arm 3). Hjärnfunktionen undersöktes vid baseline och efter 48 veckor med neurokognitiva tester, samt MRS-uppskattning av cerebrala metaboliter i bl.a. frontal vitsubstans och basala ganglierna.

Man jämförde Arm 1 vs Arm 2; Arm 1 vs Arm 3. Resultat blev att efavirenz-gruppen (arm 1) visade mer *neurometabolisk* återhämtning (NAA/Cr ratio), medan kvadrupel-NRTI-gruppen (arm 3) förbättrade sin *neurokognitiva funktion* mer (*Figur 2*).

Detta kan förklaras av flera faktorer. För det första, kvadrupel-regimen i arm 3 kan ge optimal CNS penetration/suppression av CNS HIV. För det andra, efavirenz (arm 1) kan ha påverkat de neurokognitiva testresultaten genom sina välkända neuropsykiatriska biverkningar, säde dr Winston.

Figur 2.



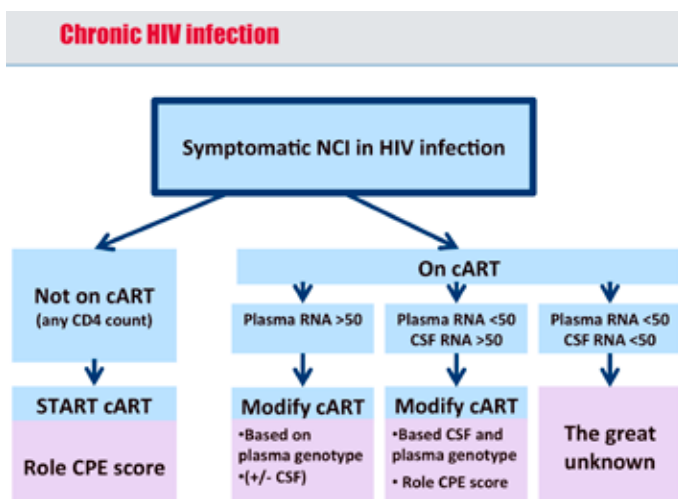
Neurosymtomatisk kronisk HIV-infektion

Hur ska symtomatiska kroniska patienter handläggas? Det finns två undergrupper; den första består av naiva patienter som ska inleda ART (Figur 3). Frågan om vilken regim som är bäst är oklart. De flesta behandlare, antog dr Winston, skulle förmodligen väga in CPE-skalan och välja läkemedel med högre CNS-penetration för patienter med kognitiva symtom.

Den andra gruppen är behandlingserfarna patienter med eller utan virologisk svikt. Vid svikt är det viktigt att anpassa terapin efter genotypisk resistensbestämning, inkl. i CSF. Om patienterna är aviremiska i plasma men inte i CSF, kan genotypisk bestämning och CNS-penetration inverka på val av regim.

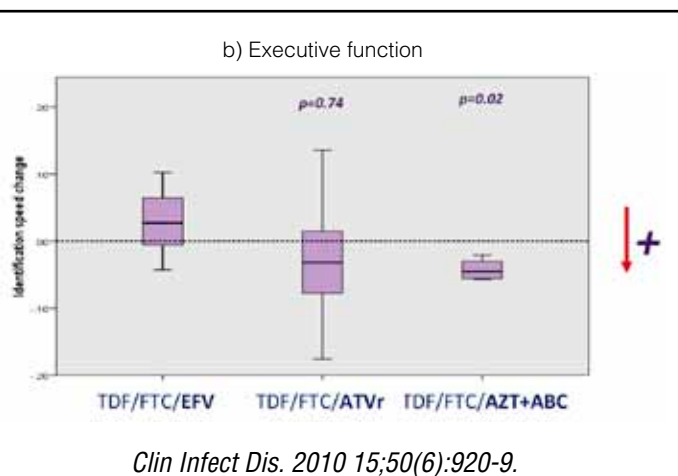
Den sista och minst kända situationen är när en patient uppvisar neurokognitiv nedsättning (eng. NCI) men är omätbar i både plasma och CSF.

Figur 3.



Neurosymtomatisk – med CSF och plasma <50

Att behandla neurosymtomatiska omätbara patienter kräver ett öppet sinne. Här behövs ett systematiskt, multidisciplinärt, arbetssätt för att sortera ut riskfaktorer som kan påverka kognitiva funktioner, menade dr Winston. Det har visats att co-infektioner med HCV och syfilis kan hämma hjärnfunktionen. Annan komorbiditet, t.ex. hjärt-kärl sjukdom, psykiatriska sjukdomar och missbruk förekommer också. Och därtill finns ev. ART-toxicitet, samt ännu okända faktorer.



Nervskada och ART?

Vad vet vi om ART toxicitet? *In vitro* studier visar nervskada i kulturer som preparerats med ARV-läkemedel; störst skada har setts med efavirenz (Liner et al. CROI 2010, poster 435).

Det finns också avbildningsstudier som pekar på att nervskada kan orsakas av nukleosidanaloger, jämte funktionell MRI-data som visar att hjärnorna hos personer med ART är påverkade när de ska lösa uppgifter (J Neuroimmune Pharmacol. 2008; 3(2):95-104).

Förutom prekliniska data, antyder också kohortstudier att efavirenz är associerad med en högre risk för kognitiva störningar hos annars asymtomatiska HIV-infekterade patienter (Ciccarelli N et al. Neurology. 2011 Apr 19;76(16):1403-9).

Andra möjligheter?

Som tidigare nämnts kan läkemedel med högre CPE-poäng, dvs. bättre CNS-penetration, vara fördelaktiga för symtomatiska patienter.

Studier som utvärderar intensifierad ART (se dr Gissléns presentation) har ännu så länge inte visat tydliga resultat men kan kanske göra så i framtiden. Inte heller monoterapi med nya antiretrovirala läkemedel har visat positiva resultat.

Att avbryta ART hos annars friska HIV-patienter som i ACTG 5170 är, förstås, tankeväckande, men inget för kliniken.

Tilläggsbehandling till ART för patienter med kognitiv nedsättning har undersökts i några studier. Man har prövat läkemedel med möjlig "neuroprotektiv" effekt, såsom memantin, selegilin, litium och valproat (i 10-24 veckor), men utan meningsfulla resultat.

Det kan också finnas andra anti-inflammatoriska eller neuroprotektiva läkemedel som kan visa sig fungera om de prövas på rätt sätt, det kan ju också vara så att det t.ex. krävs längre tid än 24 veckor för att åstadkomma funktionella förändringar.

Figur 4.

