

Pre-expositie profylaxe voor de preventie van HIV bij mannen

Duiding: P. Semaille, Département de Médecine Générale, Université Libre de Bruxelles

Referentie: Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al for the iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363:2587-99.

Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van pre-expositie antiretrovirale medicatie voor de preventie van HIV-transmissie?

Achtergrond

In zijn epidemiologisch jaarrapport stelt het Wetenschappelijk Instituut vast dat het aantal HIV-besmettingen voor België in 2009 is toegenomen met 1 135 nieuwe diagnoses¹. Sedert het begin van de epidemie was het aantal HIV-besmettingen nog nooit zo hoog. Er is een duidelijke toename van de transmissie bij homoseksuele mannen. Post-expositie profylactische behandeling is aanbevolen na een professioneel of een niet-professioneel risico van HIV-overdracht^{2,3}. Het effect van deze behandeling is echter beperkt door het feit dat men de eventuele blootstelling aan het HIV-virus moet erkennen en ook door het feit dat men de behandeling moet starten binnen 72 uur na het risico van blootstelling.

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: HIV-seronegatieve, homoseksuele mannen of transseksuelen, minstens 18 jaar oud, met hoog risico van HIV-infectie
- 2 499 personen gerandomiseerd op 4 905 geselecteerde personen; afkomstig uit Zuid-Amerika (Peru 56%, Equador 12%, Brazilië 15%), V.S. 9%, Thailand 5% en Zuid-Afrika 4%; tijdens de laatste zes maanden had 41% van de deelnemers betaalde seks en ongeveer 80% onbeschermd anaal contact
- exclusiecriteria: abnormale testen bij inclusie (verhoging ALT, hyperbilirubinemie, nierinsufficiëntie, diabetes), HIV-seropositief.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde, multicenter studie
- interventie: dagelijks emtricitabine 300 mg plus tenofovir 200 mg (FTC/TDF) (n=1 251) versus dagelijks placebo (n=1 248) in één inname; alle geïncludeerde deelnemers kregen een HIV-test, counseling voor risicoreductie, condooms en informatie over seksueel overdraagbare infecties (SOI)
- opvolging (mediane duur van 1,2 jaar): om de vier weken (HIV-test, begeleiding en counseling, controle van de therapietrouw en bezorgen van condooms) en om de drie maanden (klinisch onderzoek, bloed- en urine-onderzoek, evaluatie van risicodrag)
- vooraf vastgelegde subgroepanalyse om te onderzoeken of de aanwezigheid van de medicatie in het bloed correleerde met het preventieve effect van de behandeling.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: graad van HIV-seroconversie
- secundaire uitkomstmaten: incidentie van besmetting door andere SOI dan HIV, reductie van seksueel risicodrag.

Resultaten

- stopzetten van de studie: acht deelnemers in de FTC/TDF-groep en dertien in de placebogroep
- primaire uitkomstmaat: **relatieve risicoreductie** (RRR) voor HIV-besmetting: 44% in de FTC/TDF-groep (95% BI van 15 tot 63; p=0,005); geen significant verschil volgens regio, etnische afkomst, besnijdenis, alcoholgebruik of leeftijd, maar wel een superieur effect bij de deelnemers die bij inclusie onbe-

schermde anale contacten hadden vermeld (RRR 58%; 95% BI van 32 tot 74); bij het stopzetten van de studiemedicatie was de mate van seroconversie dezelfde in beide groepen (161 met FTC/TDF en 159 met placebo, p=0,2); een betere therapietrouw verhoogde het effect relatief met 73% (95% BI van 41 tot 88; p<0,001)

- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ minder aantal onbeschermd, anale penetraties en meer condoomgebruik in beide groepen, zonder een verschil tussen beide
 - ~ geen verschil voor syfilis, gonokokken, chlamydia, genitale wratten en genitale ulcera
- subgroepanalyse (farmacologisch): detectie van het geneesmiddel in het bloed bij 51% van de seronegatieve deelnemers en 9% van de geïnfecteerde deelnemers in de FTC/TDF-groep, met een relatieve HIV-risicoreductie van 92% (95% BI van 40 tot 99; p<0,001) voor de groep met detecteerbare bloedspiegel, na correctie voor melding van onbeschermd anale betrekkingen bedroeg de RRR 95% (95% BI van 70 tot 99; p<0,001)
- ongewenste effecten: frequenter nausea tijdens de eerste vier weken in de FTC/TDF-groep dan in de placebogroep (p<0,001); andere ongewenste effecten kwamen evenveel voor in beide groepen bij ongeveer 70% van de deelnemers.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat orale profylactische pre-expositiebehandeling met emtricitabine + tenofovir bescherming biedt tegen HIV-infectie. De aanwezigheid van het antiretrovirale geneesmiddel in het bloed correleert sterk met het profylactische effect.

Financiering van de studie: Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome (DAIDS), National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bill and Melinda Gates Foundation en J. David Gladstone Institutes. De firma Gilead Sciences bezorgde de geneesmiddelen.

Belangenconflicten van de auteurs: verschillende auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende firma's (o.a. Gilead Sciences) voor diverse redenen; twee auteurs zijn tewerkgesteld bij deze firma.

Methodologische beschouwingen

De analyse van de resultaten gebeurde met een **modified intention to treat analyse** (mITT): exclusie van de patiënten met HIV-infectie bij inclusie (twee in de interventiegroep en acht in de placebogroep). Een modified intention to treat analyse kan ervoor zorgen dat de randomisatie niet meer correct is⁴, maar dat risico is hier verwaarloosbaar gezien het om een klein aantal patiënten ging. Bij de analyse van de behandelde patiënten ('as treated') excludeerden de onderzoekers de patiënten zonder HIV-opvolgttest (25 in de interventiegroep en 23 in de placebogroep) of met slechte therapietrouw (minder dan 50% inname van de medicatie). Bij de weergave van hun resultaten extrapoleerden de auteurs de ontbrekende gegevens ('imputatie' voor ontbrekende gegevens). De werkzaamheid was verschillend naargelang de analyse gebeurde via intention to treat analyse (47%; 95% BI van 22 tot 65; $p=0,001$) of naargelang men rekening hield met de therapietrouw (>90% inname op basis van zelfrapportage zonder controle hiervan; 49% van de patiënten) (73%; 95% BI van 41 tot 88; $p<0,001$). In het protocol waren de uitkomstmaten echter niet duidelijk beschreven.

De auteurs voerden talrijke subgroepanalyses uit zonder de patiëntenaantallen per subgroep te vermelden. De interpretatie van die resultaten is dus moeilijk en hypothetisch.

Resultaten in perspectief

De resultaten van dierstudies⁵ en van studies bij HIV-seronegatieve personen⁶ hebben aangetoond dat een profylactische pre-expositiebehandeling effectief kan zijn, goed verdragen en aanvaardbaar is. De werkzaamheid van condoomgebruik is duidelijk bewezen voor de preventie van seksuele HIV-overdracht. Dat is ook het geval voor gedragsinterventies, counseling en besnijdenis⁷, sterk actieve antiretrovirale behandeling van HIV-dragers⁸ en behandeling van SOI. Eerder wezen we in Minerva op het belang van counseling, vooral bij hoogrisicopatiënten⁹. Counseling betekent meestal een gedragsinterventie met het geven van adviezen op het seksuele vlak, vaardigheidstraining of ondersteuning om seksuele risico's te verminderen of te vermijden.

In België voorziet het RIZIV de terugbetaling van niet-professionele profylactische post-expositiebehandeling (of professionele indien deze niet gedekt is door een verzekering)³: men moet de behandeling snel starten (liefst binnen vier uur en maximum binnen 48 tot 72 uur na de blootstelling) en de behandeling dient te gebeuren in een AIDS-referentiecentrum, of in de hieraan verbonden spoedgevallendiensten¹⁰.

We moeten het potentiële voordeel van een profylactische behandeling afwegen tegen de ongewenste effecten van de geneesmiddelen zoals de kans op de ontwikkeling van resistente virussen, de kostprijs en de kosten/batenverhouding. Dat in functie van een al of niet goede therapietrouw (in de hier besproken studie bedroeg de therapietrouw 49%). De kosten/batenverhouding dient men af te wegen tegenover andere preventiestrategieën. Een medicamenteuze behandeling zou kunnen leiden tot het verwaarlozen van voorzorgsmaatregelen wat de bedoeling niet kan zijn. In de hier besproken studie was dat niet het geval, maar het gaat hier uiteraard om een specifieke studie-context. De vraag is immers ook of de resultaten van deze studie extrapoleerbaar zijn. De prevalentie van HIV-infecties bij deze studiestudiepopulatie (o.a. afkomstig uit grootsteden, met talrijke seksuele partners) is immers vrij groot. Een onderzoek naar de kosten/batenverhouding van deze aanpak is daarom des te meer noodzakelijk.

Besluit Minerva

Ondanks enkele methodologische beperkingen tonen de resultaten van deze studie aan dat bij homoseksuele mannen met een hoog HIV-risico, een profylactische pre-expositiebehandeling in zekere mate effectief kan zijn, indien de betrokkenen daarnaast ook adviezen krijgen om het risico van infectie te verminderen en gestimuleerd worden om een condoom te gebruiken.

Voor de praktijk

Het Center for Disease Control and Prevention (CDC) raadt een profylactische pre-expositiebehandeling aan voor de preventie van HIV bij homoseksuele mannen met een hoog risico van seksuele HIV-overdracht, samen met adviezen die het risico verminderen, regelmatige HIV-screening en het ter beschikking stellen van condooms^{11,12}.

Deze studie bevestigt het nut van een dergelijke specifieke aanpak. De haalbaarheid van deze strategie in onze Belgische context en de kosten/batenverhouding ten opzichte van andere preventieve, niet-medicamenteuze maatregelen vraagt verder onderzoek.

Referenties

1. Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid. HIV/AIDS in België. Toestand op 31 december 2009. Semestriële rapport N° 70.
2. EACS. European Treatment guidelines. Version 5-3. URL: <http://www.europeanaidscouncil.org/guidelines.asp>
3. Libois A. News in the treatment of sexually transmitted diseases. Rev Med Brux 2009;30:379-84.
4. Chevalier P. Modified intention to treat analyse. Minerva 2011;10(2):25.
5. Cohen MS, Kashuba AD. Antiretroviral therapy for prevention of HIV infection: new clues from an animal model. PLoS Med 2008;5:e30.
6. Peterson L, Taylor D, Roddy R, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. PLoS Clin Trials 2007;2:e27.
7. OMS et ONUSIDA. Circoncision et prévention du VIH : conséquences des recherches sur les politiques et les programmes. Mars 2007. URL: http://whqlibdoc.who.int/unaid/2007/a91109_fre.pdf.
8. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. Lancet 2010;375:2092-8.
9. Semaille P. Gedragscounseling en seksueel overdraagbare infecties (SOI). Minerva 2009;8(4):50-1.
10. Belgische vereniging voor Infectiologie en klinische microbiologie. URL: <http://www.sbimc.org/guidelines.htm>
11. Smith DK, Grant RM, Weidle PJ. Interim guidance: preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in men who have sex with men. MMWR 2011;60:65-8.
12. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. MMWR 2010;59:1-110.

Productnaam

emtricitabine + tenofovir disoproxil: Truvada®