

Anita Olczak, Edyta Grąbczewska

## PROFILAKTYKA PRZEDEKSPozyCYJNA (PrEP) ZAKAŻENIA HIV

### HIV PREEXPOSURE PROPHYLAXIS

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK w Bydgoszczy

#### STRESZCZENIE

PrEP – profilaktyka przedekspozycyjna jest eksperymentalną metodą, której celem jest zmniejszenie ryzyka zakażenia HIV. Wyniki badań na zwierzętach wykazały skuteczność leków antyretrowirusowych w zapobieganiu transmisji HIV. Wyniki prowadzonych obecnie badań klinicznych wskazują, że PrEP może również obniżyć ryzyko zakażenia HIV u ludzi.

W badaniu CAPRISA-0004 wykazano, że 1% tenofovir w postaci dopochwowego żelu obniża o 39% ryzyko zakażenia HIV u heteroseksualnych kobiet. Wyniki największego badania klinicznego iPrEx wskazują, że TDF/FTC stosowany jeden raz dziennie doustnie obniża o 44% ryzyko zakażenia u homoseksualnych mężczyzn (MSM). Po ogłoszeniu wyników badania iPrEx CDC wydało oficjalne zalecenia dotyczące prewencyjnego stosowania leku Truvada przez MSM z grupy wysokiego ryzyka. Szacuje się, że po zakończeniu rekrutacji w badaniach klinicznych oceniających skuteczność PrEP weźmie udział ponad 20.000 kobiet i mężczyzn.

**Słowa kluczowe:** HIV, profilaktyka przedekspozycyjna, TDF, FTC

#### ABSTRACT

The pre-exposure chemoprophylaxis (PrEP) is an experimental approach to HIV prevention. The use of antiretroviral drugs has been shown to be effective in prevention HIV infection in animals. The results from ongoing clinical PrEP trials have demonstrated that antiretrovirals were able to reduce HIV incidence in women and men. The CAPRISA-004 study demonstrated that 1% TDF gel applied intravaginally decreased the risk of HIV infection among heterosexual women in South Africa. The largest global trial iPrEx conducted in men who have sex with men (MSM), has demonstrated that chemoprophylaxis with daily oral TDF/FTC was 44% effective in protecting against HIV transmission. Following the results of the iPrEx study, the US CDC issued the interim guidance regarding the use of oral PrEP among MSM. Currently more than 20.000 people will be enrolled in studies with oral or topical antiretroviral agents as pre-exposure chemoprophylaxis.

**Key words:** HIV, preexposure prophylaxes, TDF, FTC

#### WSTĘP

Liczba zakażonych HIV na świecie systematycznie rośnie i pomimo ogromnego postępu w dziedzinie leczenia choroby nadal trwają intensywne poszukiwania metody skutecznie zapobiegającej transmisji. Jak dotychczas jedyną pewną metodą jest unikanie ryzyka, a w sytuacjach wyjątkowych zaleca się profilaktyczne stosowanie leków antyretrowirusowych po ekspozycji. Wczesne wykrywanie zakażenia HIV, leczenie antyretrowirusowe oraz zmiana zachowań osób zakażonych, to najważniejsze metody zmniejszające ryzyko transmisji HIV w populacji. Prowadzone na całym świecie działania profilaktyczne muszą być dostosowane do sytuacji epidemiologicznej i dominującej drogi zakażenia w populacji. Dobrym przykładem takich działań są programy wymiany igieł i strzykawek, badania przesiewowe wśród dawców krwi oraz kobiet w ciąży (1).

#### PROGRAMY PROFILAKTYCZNE I TERAPEUTYCZNE

Opublikowane w bieżącym roku wyniki badania HPTN-052 potwierdziły, że skuteczne leczenie antyretrowirusowe obniża ryzyko transmisji seksualnej w parach niezgodnych serologicznie. W badaniu HPTN-052 uczestniczyły 1 763 niezgodne serologicznie pary, w których partner zakażony HIV z liczbą CD4 w przedziale 350-500 k/ml był losowo przydzielany do jednej z dwóch grup. W grupie badanej zalecano natychmiastowe rozpoczęcie terapii antyretrowirusowej (ARV), a u pacjentów w grupie kontrolnej leczenie odroczone do czasu obniżenia liczby limfocytów CD4 wartości poniżej 250k/ml. Analiza wykazała, że w grupie badanej ryzyko zakażenia było niższe o 96% w porównaniu z grupą kontrolną.

PrEP jest eksperymentalną metodą i polega na regularnym stosowaniu leków antyretrowirusowych przez osoby niezakażone HIV w celu zabezpieczenia przed zakażeniem (2, 3). Koncepcja prewencyjnego stosowania leków okazała się niezwykle skuteczną metodą w profilaktyce zakażeń wertykalnych, a przyjęcie leków natychmiast po ekspozycji zawodowej lub seksualnej może zmniejszyć ryzyko transmisji nawet o 80% (4). Leki z grupy nukleozydowych i nukleotydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy po podaniu doustnym osiągają wysokie stężenia nie tylko we krwi, ale także w tkankach narządów płciowych, błonie śluzowej odbytu, nasieniu, wydzielinie szyjki macicy oraz w tkance limfatycznej związanej z jelitami. W tej grupie leków szczególne zainteresowanie budzą tenofowir (TDF) i emtrycytabina (FTC). Oba leki po podaniu doustnym osiągają wysokie stężenia w wydzielinie szyjki macicy i w ejakulacie, co wskazuje na ich potencjalne znaczenie w zmniejszaniu ryzyka zakażenia na drodze seksualnej (5).

Badania z użyciem modelu zwierzęcego wykazały, że tenofowir podawany doustnie lub miejscowo, zmniejsza istotnie ryzyko zakażenia zarówno po ekspozycji na błony śluzowe, jak po wstrzyknięciu dożylnym zmodyfikowanego wirusa SIV (*SHIV - Simian Human Immunodeficiency Virus*) (6, 7). Obecnie trwają badania kliniczne, w których osoby z grup wysokiego ryzyka stosują leki antyretrowirusowe w postaci tabletek lub żelu zawierającego 1% tenofowiru. Badania prowadzone są w krajach o wysokim wskaźniku zakażeń HIV i uwzględniają dominującą na danym obszarze drogę zakażenia. Uczestnicy prowadzonych badań pozostają pod ścisłą kontrolą lekarską, w czasie kolejnych wizyt uzyskują informację na temat innych metod redukujących ryzyko zakażenia, otrzymują bezpłatnie prezerwatywy, w grupach dożylnych narkomanów igły i strzykawki. W krajach afrykańskich dominującą drogą zakażenia są kontakty heteroseksualne. W większości przypadków źródłem zakażenia jest stały partner seksualny. W parach, w których tylko jeden z partnerów jest zakażony HIV, ryzyko zakażenia jest znacznie wyższe u kobiet. Wynika to z warunków anatomicznych, dużej powierzchni błony śluzowej narządów płciowych ekspozowanych na HIV w ejakulacie oraz często braku wpływu na używanie prezerwatyw. Wyniki badań, które były publikowane w latach 2010 i 2011 wskazują, że PrEP może w istotny sposób obniżyć ryzyko zakażenia, zwłaszcza gdy jest stosowana łącznie z innymi metodami (8).

W prowadzonym przez *Centre for the AIDS Programme of Research in South Africa* badaniu klinicznym CAPRISA 004 oceniano skuteczność 1% TDF w postaci żelu dopochwowego w porównaniu z placebo. Tenofowir był aplikowany nie częściej niż dwa razy na dobę, przed i po stosunku seksualnym. W badaniu uczestni-

czyło 899 kobiet, które zostały losowo przydzielone do jednej z dwóch grup. Adherencję oceniano na podstawie danych z wywiadu dotyczących liczby odbytych stosunków i ilości wykorzystanych w okresie 30 dni aplikatorów. Analiza wyników badania wykazała, że ryzyko zakażenia HIV w grupie stosującej TDF było o ogólnie 39% niższe w porównaniu z placebo. Protekcyjne znaczenie miejscowo stosowanego tenofowiru było ściśle związane z adherencją, grupie o najwyższej adherencji ryzyko transmisji HIV było niższe o 54% w porównaniu z placebo. Wyniki badania CAPRISA 004 zostały przedstawione na międzynarodowym kongresie IAS (*International AIDS Conference*) w Wiedniu w 2010 roku i opublikowane w czasopiśmie „*Science*” (9).

W roku 2010, po wstępnej analizie wyników wstrzymano badanie o nazwie FEM-PrEP. Uczestniczyło w nim 1 951 kobiet, które podzielono na dwie grupy. W grupie badanej stosowano doustnie tenofowir w skojarzeniu z emtrycytabiną, a grupie kontrolnej placebo. Zakażeniu HIV uległo 56 kobiet, w tym połowa przyjmowała doustnie TDF/FTC (10, 11).

W kolejnym badaniu, zaprojektowanym dla kobiet, podjęto próbę oceny wszystkich testowanych obecnie metod. VOICE (*Vaginal and Oral Interventions to Control the Epidemic*) – pięcioramiennie, randomizowane badanie kliniczne fazy IIB jest prowadzone od września 2009 w Malawi, Ugandzie, Zimbabwie i RPA w grupie liczącej 5 000 kobiet. Celem badania jest porównanie skuteczności różnych metod farmakologicznych w zakresie ich efektywności profilaktycznej. Kobiety przydzielono do jednej z grup codziennie przyjmujących odpowiednio: tabletki zawierające placebo lub TDF lub TDF/FTC, albo żel dopochwowy zawierający 1% tenofowiru lub placebo. We wrześniu 2011 roku po wstępnej kontroli zapadła decyzja o wstrzymaniu dalszych badań w grupie przyjmującej doustny TDF, ponieważ jego efekt był podobny do placebo. Badanie będzie nadal kontynuowane w pozostałych grupach, a wyniki zostaną podsumowane w roku 2013 (12).

Prowadzone są również badania kliniczne nad skutecznością PrEP w innych grupach ryzyka. W listopadzie 2010 roku zostały opublikowane wyniki badania klinicznego o nazwie iPrEx (*Pre-Exposure Prophylaxis Initiative*) prowadzonego przez CDC, w którym oceniano skuteczność stosowanego doustnie TDF/FTC w porównaniu z placebo. W badaniu uczestniczyło 2 499 homoseksualnych mężczyzn z Peru, Ekwadoru, Brazylii, Tajlandii, RPA i USA. W grupie osób stosujących PrEP zakażeniu HIV uległo 36/1 224 osób, a grupie z placebo 64/1 217. Stwierdzono, że PrEP wiąże się z 44% redukcją ryzyka zakażenia HIV. Dodatkowa analiza wykazała, że redukcja ryzyka zakażenia była w istotny sposób związana z adherencją. Ryzyko zakażenia obniżyło się o 73% u osób, które przyjęły co najmniej 90% dawek i o 21% przy adherencji poniżej 90%. Dodatkowym

dowodem potwierdzającym skuteczność PrEP są wyniki wskazujące, że ryzyko zakażenia wynosiło 8% przy wykrywalnych poziomach TDF/FTC w surowicy (13). Wyniki tego dużego badania klinicznego dostarczyły dowodów na możliwość farmakologicznego obniżenia ryzyka zakażenia w grupie MSM wysokiego ryzyka. Oficjalne zalecenia CDC dotyczące stosowania TDF/FTC jako profilaktyki przedekspozycyjnej opublikowano 28.01.2011 w MMWR (14).

Szczególną grupą ryzyka zakażenia HIV są stali partnerzy w parach niezgodnych serologicznie. Randomizowane badanie kliniczne o nazwie *Partners PrEP* jest obecnie prowadzone w 9 ośrodkach Kenii i Ugandy, z udziałem 3 900 osób. Badanie zostało zaplanowane jako trójramienne. Uczestników przydzielono do stosowania odpowiednio: TDF lub TDF/FTC lub placebo. Wstępne wyniki badania *Partners PrEP* były prezentowane na międzynarodowym kongresie IAS w Rzymie w lipcu 2011. Skuteczność obu strategii jest porównywalna, co spowodowało zakończenie badań w grupie z placebo. Stwierdzono, że stosowanie tenofoviru obniża ryzyko transmisji o 68% u kobiet i o 55% u mężczyzn, a stosowanie TDF/FTC o 62% u kobiet i 83% u mężczyzn. W grupie z placebo zakażenie HIV nabyło 47/1 584 osób, podczas gdy wśród osób przyjmujących TDF-18/1 584, a TDF/FTC 13 spośród 1 579 badanych (15).

W czasie kongresu IAS przedstawione zostały także wyniki badania TDF2, w którym oceniano skuteczność TDF/FTC w porównaniu z placebo w grupie 1 200 heteroseksualnych osób w wieku 18-39 lat. Wykazano, że TDF/FTC stosowany doustnie jeden raz na dobę obniża ryzyko transmisji HIV o 62,6% (15).

W lipcu 2010 roku zakończono pięcioletnią rekrutację do badania o nazwie Bangkok Tenofovir Study sponsorowanego przez CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*). Zakwalifikowano 2 413 osób uzależnionych od dożylnych środków odurzających, które po randomizacji otrzymują tenofovir lub placebo jeden raz dziennie doustnie. Podsumowanie wyników zaplanowano w 2012 roku (12, 16, 17).

## PODSUMOWANIE

Zgromadzone dotychczas wyniki badań wskazują, że w środowiskach o wysokim ryzyku zakażenia HIV stosowanie PrEP może być metodą obniżającą ryzyko transmisji. W USA pojawiły się pierwsze oficjalne zalecenia CDC dotyczące stosowania leku Truvada przez homoseksualnych mężczyzn o wysokim ryzyku zakażenia HIV jako metody uzupełniającej inne działania prewencyjne. Przedstawione wyniki badań wskazują, że najbardziej skuteczną metodą ograniczającą ryzyko transmisji pozostaje wczesne wykrywanie i leczenia

zakażenia HIV. W parach niezgodnych serologicznie udowodniono, że wczesne leczenie obniża ryzyko transmisji o 96%.

## PIŚMIENNICTWO:

1. Kim SC, Becker S, Dieffenbach C, Hanewall BS, Hankins C, Lo YR, *et al.* Planning for pre-exposure prophylaxis to prevent HIV transmission: challenges and opportunities. *J Int AIDS Soc* 2010;13:24.
2. Youle M, Wainberg MA. Could chemoprophylaxis be used as an HIV prevention strategy while we wait for an effective vaccine? *AIDS* 2003;17:937-938.
3. Smith SM. Pre-exposure chemoprophylaxis for HIV: it is time. *Retrovirology* 2004;1:16.
4. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, *et al.* A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. The New England J Med* 1997;337:1485-1490.
5. Anderson PL, Kiser JJ, Gardner EM, Rower JE, Meditz A, Grant RM. Pharmacological considerations for tenofovir and emtricitabine to prevent HIV infection. *J Antimicrobial Chem* 2011;66:240-250.
6. Garcia-Lerma JG, Otten RA, Qari SH, Jackson E, Cong ME, Masciotra S, *et al.* Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir. *PLoS Med* 2008;5:e28.
7. Cong ME, Youngpairoj AS, Zheng Q, Aung W, Mitchell J, Sweeney E, *et al.* Protection against rectal transmission of an emtricitabine-resistant simian/human immunodeficiency virus SHIV162p3M184V mutant by intermittent prophylaxis with Truvada. *J Virol* 2011;85:7933-7936.
8. Myers GM, Mayer KH. Oral preexposure anti-HIV prophylaxis for high-risk U.S. populations: current considerations in light of new findings. *AIDS patient care and STDs* 2011;25:63-71.
9. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, *et al.* Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. *Science* 2010;329:1168-1174.
10. McEnery R. PrEP trial in women halted due to doubts that it could show efficacy. IAVI report : newsletter on international AIDS vaccine research 2011;15:21.
11. Transmission. Company halts Truvada PrEP for women study. *AIDS policy & law* 2011;26:1.
12. Veronese F, Anton P, Fletcher CV, DeGruttola V, McGowan I, Becker S, *et al.* Implications of HIV PrEP trials results. *AIDS Res Human Retrovir* 2011;27:81-90.
13. Garcia-Lerma JG, Paxton L, Kilmarx PH, Heneine W. Oral pre-exposure prophylaxis for HIV prevention. *Trends in pharmacological sciences* 2010;31:74-81.
14. Interim guidance: preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in men who have sex with men. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2011;60:65-68.

15. Hurt CB, Eron JJ, Jr., Cohen MS. Pre-Exposure Prophylaxis and Antiretroviral Resistance: HIV Prevention at a Cost? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011.
16. Kelesidis T, Landovitz RJ. Preexposure prophylaxis for HIV prevention. *Current HIV/AIDS reports* 2011;8:94-103.
17. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Chuachoowong R, Mock PA, *et al.* Enrollment characteristics and risk behaviors of injection drug users participating in the Bangkok Tenofovir Study, Thailand. *PLoS one* 2011;6:e25127.

Otrzymano: 1.12.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 27.12.2011 r.

**Adres do korespondencji:**

Dr n.med. Anita Olczak

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK

ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz

e-mail: a.olczak@wsoz.pl