

Klinische vraag

Wat is het effect van orale antivirale pre-expositie profylaxe (PrEP) om HIV-besmettingen te voorkomen bij HIV-seronegatieve personen met een hoog risico van HIV-infectie?

Referentie Okwundu CI, Uthman OA, Okoromah CA. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 7.

Duiding Jeroen De Man, Instituut voor Tropische Geneeskunde, Antwerpen

Achtergrond

In 2011 noteerde het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) 1 177 nieuw gediagnosticeerde gevallen van HIV-infectie in België¹. Een post-expositie profylactische (PEP) behandeling wordt reeds aanbevolen na een professioneel of een niet-professioneel risico van HIV-overdracht². Recent krijgt ook pre-expositie profylaxe (PrEP) steeds meer aandacht en in sommige landen wordt deze methode zelfs vermeld in richtlijnen over preventie en behandeling van seksueel overdraagbare infecties (SOI)³. Minerva publiceerde reeds eerder een duiding over het beschermende effect van PrEP bij homoseksuele mannen⁴.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Ceraadpleegde bronnen

- MEDLINE en EMBASE van 1980 tot april 2012; Cochrane Central Register of Controlled Trials
- WHO International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov (voor lopende studies)
- referentielijsten van geïncludeerde studies; abstracts van conferenties
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die het effect van orale PrEP bestuderen bij personen met hoog risico van HIV-infectie
- exclusiecriteria: PrEP op basis van topische antiretrovirale middelen
- 12 studies geselecteerd uit 2 684 gevonden titels en abstracts; 6 afgewerkte studies geïncludeerd: dagelijkse monotherapie met TDF (tenofovir disoproxil fumarate) vs placebo; dagelijkse combinatietherapie met TDF en FTC (emtricitabine) vs placebo; dagelijkse vs intermitterende inname van combinatietherapie met TDF en FTC.

Bestudeerde populatie

- HIV-seronegatieve personen met hoog risico van besmetting: prostituees, personen in een serodiscordante relatie, intraveneuze druggebruikers, MSM (men who have sex with men), seksueel actieve jongvolwassenen
- exclusiecriteria: zwangere vrouwen, studies waarbij men de preventie van transmissie van moeder op kind beoogde
- in totaal 9 849 deelnemers (144 tot 4 758 per studie) tussen 18 en 65 jaar oud, vooral afkomstig uit Afrikaanse landen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in HIV-incidentie tussen de PrEP-groep en de placebogroep, uitgedrukt als relatief risico met 95% BI
- secundaire uitkomstmaat: therapietrouw voor PrEP
- ongewenste effecten van PrEP.

Resultaten

- 2,04% HIV-infecties met TDF-FTC versus 3,92% met placebo: RR 0,49; 95% BI van 0,28 tot 0,85 (N=4 studies; n=8 918 deelnemers; I² 73%)
- 0,94% HIV-infecties met TDF versus 2,87% met placebo: RR 0,33; 95% van 0,20 tot 0,55 (N=2 studies; n=4 027 deelnemers; I² 0%)
- geen significante verschillen in therapietrouw en in ongewenste effecten tussen beide groepen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat PrEP met tenofovir (TDF) of tenofovir + emtricitabine (TDF-FTC) het risico van HIV-infectie reduceert bij personen met een hoog risico van blootstelling, waaronder serodiscordante partners, men who have sex with men, en andere mannen of vrouwen met een hoog risico.

Financiering van de studie Centre for Evidence-Based Health Care South Africa; Review for Africa Programme, South Africa; Nuffield Commonwealth Foundation, UK; South African Cochrane Center

Belangenconflicten van de auteurs geen bekend

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review vertrekt van een zeer uitgebreide zoektocht in de literatuur naar zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde studies. Alleen de resultaten van gepubliceerde studies zijn geïncorporeerd in de meta-analyse. Screening, data-extractie en evaluatie van de kwaliteit van de geïncorporeerde studies zijn uitgevoerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. De auteurs besloten dat het risico van **bias** globaal genomen beperkt was. Randomisatie en **concealment of allocation** tussen behandeling en placebo verliepen correct in alle studies. Bovendien waren op één na alle studies blind uitgevoerd. Belangrijk om op te merken is echter dat 2 van de 6 studies vroeger dan gepland onderbroken werden, omdat de preliminaire resultaten aangaven dat een beschermend effect onwaarschijnlijk was. Een mogelijke verklaring hiervoor is de lage therapietrouw die gemeten werd. Voor de verschillende subgroepenanalyses (naargelang type van behandeling en geslacht) is de **statistische heterogeniteit** berekend en zijn de resultaten gepoold volgens het **random effects model**. Naast statistische heterogeniteit was er ook belangrijke klinische heterogeniteit tussen de verschillende studies (*zie verder*).

Resultaten in perspectief

In deze systematische review met meta-analyse bleken zowel monotherapie met TDF als combinatietherapie met TDF en FTC effectief te zijn om het aantal besmettingen te beperken bij personen met een hoog risico van HIV-infectie. Voor beide strategieën kunnen we een NNT van ongeveer 50 berekenen. Omdat het aantal HIV-infecties per studie-arm lager was dan 200, beschouwen de onderzoekers de bewijskracht echter als matig.

De inclusie van een zeer heterogene populatie van hoogrisico-personen verhoogt de externe validiteit van de studie. Anderzijds dringt de vraag zich op of een aparte analyse van deze zeer diverse risicogroepen niet beter zou geweest zijn, aangezien ze in de praktijk mogelijk een andere benadering vereisen. Hierbij merken we ook op dat een groot deel van de populatie afkomstig was uit Afrikaanse landen. Subgroepenanalyses op basis van risicogroep of inkomen zijn niet uitgevoerd. Het is niet duidelijk of en hoe PrEP in België kosteneffectief kan zijn. De kosten per persoon per jaar zouden momenteel meer dan 6000 euro bedragen. Recente studies in de Verenigde Staten tonen aan dat PrEP enkel kosteneffectief is bij populaties met een sterk verhoogd risicogedrag^{5,6}. Identificatie en benadering van deze populatie blijft echter moeilijk.

Het effect van PrEP zal ook afhangen van de therapietrouw. Wat betreft therapietrouw blijkt uit deze studie dat er geen verschil was in gerapporteerde therapietrouw tussen de interventie- en de placebogroepen. We moeten echter opmerken dat de proportie van deelnemers waarbij de medicatie opspoorbaar was in het bloed significant lager was dan de gerapporteerde therapietrouw en dat er een verschil was tussen HIV-besmette en niet-HIV-besmette personen. Dat suggereert dat het gemeten effect zwakker is omwille van een lage objectief gemeten therapietrouw. Merken we hierbij echter meteen ook op dat deze situatie daarom beter aansluit bij de realiteit waar de therapietrouw mogelijk nog beperkter is omdat patiënten doorgaans minder goed en regelmatig zullen worden opgevolgd dan in studieverband. Personen met een hoog risico van blootstelling zullen wellicht hierbij nog minder therapietrouw zijn. Ook (mineure) ongewenste effecten zoals nausea en braken kunnen aan de basis liggen van verminderde therapietrouw. Naast mineu-

re ongewenste effecten zijn er mogelijk lange termijn toxische effecten verbonden aan de behandeling. In enkele van de hogergenoemde studies werd chronische nierinsufficiëntie vastgesteld die terug verdween na het stoppen van de behandeling. Dit ongewenste effect was reeds voordien gedocumenteerd⁷. Ook vestigen we de aandacht op het feit dat PrEP de incidentie van resistentie tegen antiretrovirale middelen zou kunnen verhogen wanneer er toch een infectie met HIV optreedt.

Tenslotte is er nog een ander uiterst belangrijk negatief punt van PrEP, namelijk de beïnvloeding van de houding van de patienten ten opzichte van andere preventiemiddelen, zoals condoomgebruik. Minerva benadrukte eerder het belang van adviezen (naast PrEP) om het risico van infectie te verminderen⁴. Het is echter zeer moeilijk te voorspellen hoe patiënten zullen reageren als PrEP gestart wordt. Enerzijds zou deze profylaxe een gevoel van veiligheid kunnen geven waardoor patiënten andere preventiemiddelen zoals condoomgebruik verwaarlozen^{8,9}. Anderzijds vond men een verhoogd condoomgebruik indien het uitdelen van de medicatie gepaard ging met counseling voor risicoreductie. Met andere woorden, een correcte aanbreng van PrEP zou dus mogelijk de bewustwording van het besmettingsrisico kunnen verhogen.

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse van methodologisch goed opgezette RCT's besluit dat pre-expositie profylaxe (PrEP) een beschermend effect heeft bij personen met een hoog risico van blootstelling aan HIV. De meeste studies vonden wel plaats in Afrikaanse landen.

Voor de praktijk

In de meeste richtlijnen wordt pre-expositie profylaxe (PrEP) voor HIV nog niet vermeld³. Sommige aanbevelingen verwijzen echter wel naar deze aanpak⁴. Uit de hier besproken meta-analyse blijkt dat PrEP kan aangeraden worden aan personen met een hoog risico van blootstelling die gemotiveerd zijn om PrEP dagelijks in te nemen. Hierbij is het echter belangrijk om patiënten zeer goed in te lichten dat deze methode niet toelaat andere preventiemaatregelen achterwege te laten. Personen die risicogedrag vertonen moeten daarom nog steeds gestimuleerd worden om een condoom te gebruiken. Verder onderzoek naar de kosteneffectiviteit, therapietrouw, het effect van PrEP op andere profylactische maatregelen en op resistentie moeten eerst verder onderzocht worden vooraleer een duidelijke Belgische richtlijn kan opgesteld worden.

Referenties zie website www.minerva-ebm.be