

Пре-контактная профилактика ВИЧ среди MSM: проблемы и перспективы

Д-р Юрий Саранков

Первый Киевский региональный Форум «ВИЧ и ко-инфекции»
Киев, Украина, 21 ноября 2014 г.

Пре-контактная химиопрофилактика ВИЧ

Пре-контактная профилактика (ПреП) или до-контактная – новая стратегия профилактики ВИЧ, при которой антиретровирусные препараты (АРВ) используются для защиты ВИЧ-негативных людей от ВИЧ-инфекции.

Пре-контактная химиопрофилактика ВИЧ среди мужчин, которые имеют секс с мужчинами

23 ноября 2010 г. специалисты из Исследовательской Инициативы по Пре-контактной Профилактике (iPrEX) объявили о результатах III фазы многонационального, рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого клинического испытания по использованию ежедневной оральной дозы антиретровирусных препаратов (тенофовир дизопроксил фумарат [TDF] и эмтрицитабин [FTC]) для предотвращения передачи ВИЧ-инфекции среди неинфицированных, но имеющих контакт с вирусом MSM

Пре-контактная химиопрофилактика ВИЧ -2

Исследование iPrEx проводилось в Перу, Бразилии, Таиланде, Южной Африке и в Соединенных Штатах. Подходящими для дизайна исследования участниками были неинфицированные ВИЧ мужчины и трансгендеры «мужчина в женщину» (≥ 18 лет), давшие согласие, которые сообщали о сексе с мужчинами и о практиках высоко рискованного сексуального поведения за предшествующие 6 месяцев, и у которых не было клинических противопоказаний для приема комбинированной формулы 300 мг. TDF и 200 мг. FTC (TDF/FTC)

Пре-контактная химиопрофилактика ВИЧ -3

Метод:

Методом случайной выборки 2499 ВИЧ-серонегативных мужчин или трансгендерных женщин, которые имеют секс с мужчинами, были разделены на 2 группы для получения двух оральных антиретровирусных препаратов (эмтрицитабин и тенофовира дизопроксил фумарат (FTC-TDF) или плацебо один раз в день. Все участники исследования прошли тестирование на ВИЧ, получили консультирование по снижению риска, презервативы и лечение ИППП. Участники исследования наблюдались 3324 человеко-лет (в среднем 1.2 года; максимум 2.8 лет).

Пре-контактная химиопрофилактика ВИЧ -4

Результаты:

Было обнаружено, что из всех участников 10 инфицировались на момент начала исследования и 100 стали инфицированными во время повторного исследования (36 в группе FTC–TDF и 64 в плацебо-группе), что указывает на **44%** снижение в заболеваемости ВИЧ. В группе FTC–TDF препарат был обнаружен в крови у 22 из 43 серонегативных человек (51%), и у 3 из 34 ВИЧ-инфицированных человек (9%). О таком побочном явлении как тошнота в первые 4 недели намного чаще сообщалось в группе FTC–TDF, чем в плацебо-группе. В обеих группах частота серьезных побочных эффектов была одинаковой.

Источник: Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men.
Robert M. Grant, Javier R. Lama, et al. N Engl J Med 2010;363:2587-99.

Пре-контактная химиопрофилактика ВИЧ -5

Результаты:

Снижение риска было:

- На 96%, если концентрация препарата соответствовала 4 таблеткам в неделю
- На 99%, если концентрация препарата соответствовала 7 таблеткам в неделю

Источник: Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men.
Robert M. Grant, Javier R. Lama, et al. N Engl J Med 2010;363:2587-99.

Пре-контактная химиопрофилактика ВИЧ -6

Основываясь на результатах исследования, Центр по контролю за заболеваемостью (CDC) и другие агентства Службы Американского Здравоохранения (U.S. Public Health Service - PHS) начали разрабатывать руководства PHS по использованию PrEP для MSM, имеющим высокий риск инфицирования в Соединенных Штатах, как часть комплексного набора услуг по профилактике ВИЧ.

Пре-контактная химиопрофилактика ВИЧ -7

Обеспокоенность:

- (1) применение других антиретровирусных препаратов, а не тех, которые в настоящий момент доказали свою безопасность у неинфицированных людей (например, более двух препаратов или ингибиторы протеазы);
- (2) использование графика приема с недоказанной эффективностью (например, «скачкообразный» прием только до и/или после секса);
- (3) не обследование на острые инфекционные заболевания перед PrEP или длительные промежутки без повторного тестирования на ВИЧ-инфекцию; и
- 4) выдача рецептов без другой поддержки профилактики ВИЧ (например, доступ к презервативам и консультирование по снижению риска).

Он-лайн опрос в США

Он-лайн опрос 882 мужчин, проведенный AIDS Healthcare Foundation (AHF), США

Цель: Определить реакции «реального мира» с точки зрения потенциальных потребителей относительно приема PrEP, получение дополнительной информации по вопросам потенциальной приверженности и возможное влияние препарата на использование презервативов

Выборка:

23% - представители азиатско-тихоокеанского региона

15% - афроамериканцы

32% - белые

30% - латиноамериканцы

87% - геи

11% - бисексуалы

1% - MSM

1% - трансгендеры

Он-лайн опрос в США - 2

Результаты:

- 79% ответили «Да» на вопрос: «Если бы вы могли принимать ежедневно таблетку для профилактики ВИЧ, принимали бы вы ее?»
- 63% сказали, что «Скорее всего» помнили бы, что надо принимать профилактическую таблетку каждый день.
- Процент мужчин, которые принимали бы таблетку, значительно снизился, когда была добавлена необходимость частых визитов к врачу и со-финансирование – 41% ответили «Да» приему таблетки, если придется платить ежемесячно до \$60.00.

Состояние дел (ноябрь 2014)

Выдержки из «Пре-контактная профилактика для профилактики ВИЧ в Соединенных Штатах – 2014: Клиническое Руководство» (Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline US Public Health Service. 2014)

Состояние дел (ноябрь 2014) - 2

- Было показано, что ежедневная оральная ПреП с фиксированной комбинированной дозировкой тенофовира фумарата (TDF) 300 мг. и эмтрицитабина (FTC) 200 мг. является безопасной и эффективной для снижения риска инфицирования ВИЧ половым путем у взрослых; следовательно,
- ПреП рекомендована как определенная профилактическая опция для сексуально активных взрослых MSM (мужчин, которые практикуют секс с мужчинами), имеющим существенный риск инфицирования ВИЧ

Состояние дел (ноябрь 2014) - 3

- В настоящее время данных относительно эффективности и безопасности ПреП для подростков не достаточно. Следовательно, риски и польза от ПреП для подростков должны тщательно взвешиваться в контексте местных законов и регуляций об автономии относительно принятия медицинских решений со стороны молодых людей.
- Непосредственно перед назначением ПреП необходимо исключить острую и хроническую ВИЧ-инфекцию путем сбора анамнеза и тестирования на ВИЧ.

Состояние дел (ноябрь 2014) - 4

- Единственная лекарственная схема, одобренная Администрацией по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) и рекомендованная для Преп для всех групп населения, перечисленных в данном Руководстве - ежедневная комбинированная форма TDF 300 мг. и FTC 200 мг. (Трувада).

Состояние дел (ноябрь 2014) - 5

- Самостоятельно TDF продемонстрировал эффективность и безопасность в исследованиях среди гетеросексуально активных взрослых людей и может рассматриваться как альтернативная схема для этих групп населения, но не для MSM, среди которых эффективность не была изучена.
- Применение других антиретровирусных препаратов для ПреП, в качестве заменителей или в дополнение к TDF/FTC (или TDF) не рекомендуется.
- Назначение оральной ПреП для применения в связи с половым актом или для другого непостоянного использования не рекомендуется.

Состояние дел (ноябрь 2014) - 6

- Во время приема ПреП пациентов необходимо проверять на ВИЧ-инфекцию каждые 3 месяца для того, чтобы те, кто только что инфицировался, прекратил прием. Схема из 2-х препаратов TDC/FTC не является адекватным лечением для установившейся ВИЧ-инфекции и ее применение может грозить формированием лекарственной устойчивости к одному или обоим препаратам.

Состояние дел (ноябрь 2014) - 7

- Если назначается ПреП, врачи должны обеспечить прямой доступ или через перенаправление к доказанным эффективным службам по снижению риска. Поскольку высокая приверженность режиму приема крайне важна для эффективности ПреП, но не была достигнута универсально участниками клинических испытаний, необходимо мотивировать пациентов на использование ПреП с другими эффективными поведенческими методами.

Оценка рискованного поведения среди МСМ

За последние 6 месяцев:

- Имели ли вы секс с мужчинами, женщинами или с обоими полами?
- (если мужчины или оба пола) Со скольким количеством мужчин у вас был секс?
- Как много раз у вас был рециптивный анальный секс (вы были пассивны) с мужчинами, которые не пользовались презервативом?

Оценка рискованного поведения среди МСМ - 2

За последние 6 месяцев:

- Как много ваших сексуальных партнеров мужчин были ВИЧ-позитивными?
- (если были позитивные) Как много раз с этими ВИЧ-позитивными партнерами мужчинами вы практиковали инсертивный анальный секс (вы были активны), не используя презерватив?
- Принимали ли вы амфетамины (такие как кристал или спид)?

Рекомендованные показания для ПреП

- **Взрослый**
- **Отсутствие острой или установившейся ВИЧ-инфекции**
- **Любые сексуальные партнеры мужчины за последние 6 месяцев (если также есть секс с женщинами, см. Таблицу 1)**
- **Не состоит в моногамных отношениях с недавно протестированным ВИЧ-негативным мужчиной**

Рекомендованные показания для Преп - 2

И, по крайней мере, одно из следующих:

- Любой анальный секс без презервативов (рецептивный или инсертивный) за последние 6 месяцев
- Любой диагноз ИППП или сообщение о таковом за последние 6 месяцев
- Текущие сексуальные отношения с ВИЧ-позитивным партнером мужчиной

Новые показатели ВИЧ высоки после прекращения ПреП

Цель: Определить как изменилась заболеваемость ВИЧ (новые случаи) после окончания рандомизированной фазы iPrEx и до вхождения в новое исследование iPrEx OLE (open label extension).

Метод: Мониторинг за 1529 ВИЧ-негативными участниками в течение 7-19 месяцев. В этот период у них был доступ к услугам, но не было препарата.

Новые показатели ВИЧ высоки после прекращения ПреП - 2

Результаты:

В период окна между iPrEx и iPrEx OLE за 2091 человеко-лет зафиксировано 78 новых случаев ВИЧ – 43 в группе-плацебо и 35 в группе-Трувада. То есть, заболеваемость составила 4.1 на 100 человеко-лет в группе-плацебо и 3.3 в группе-Трувада (разница не достигла статистической значимости - $P = 0.43$). Показатель заболеваемости в обеих группах заметно не отличался от показателей группы-плацебо во время рандомизированной фазы (3.9 на 100 человеко-лет).

Новые показатели ВИЧ высоки после прекращения ПреП - 3

Вывод:

Исследователи делают вывод, что «общий показатель заболеваемости ВИЧ продолжает оставаться высоким в когорте iPrEx, если ПреП не доступна», но в группе-Трувада не отмечается «повышенный уровень заболеваемости».

Источник: Grant R, Guanira J, Buchbinder S, et al. No excess in HIV incidence after stopping oral emtricitabine/tenofovir pre-exposure prophylaxis: the iPrEx trial. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. March 3-6, 2013. Atlanta. Abstract 27.

Европейский центр по контролю за заболеваемостью (май 2014)

CDC лицензировала использование ПреП в США в мае 2014.

Европейский Центр по контролю за заболеваемостью (ECDC) выпустил документ, где говорится о том, что он не может дать четкие рекомендации по использованию пре-контактной профилактики (ПреП), и что потребуются более ясные данные по эффективности, рентабельности, побочных эффектах, резистентности и ее влияния на использование презервативов.

Европейский центр по контролю за заболеваемостью (май 2014) - 2

ЕСДС говорит о том, что «несмотря на некоторые обнадеживающие результаты, множество вопросов относительно ПреП остается без ответов. Например, рентабельность ПреП в долгосрочной перспективе требует дальнейшего изучения, поскольку она, скорее всего, зависит от высоких уровней приверженности лечению».

Заявление ВОЗ (июль 2014)

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) выпустила Комплексный набор профилактических руководств, которые продолжили рекомендовать «корректное и постоянное использование презервативов» в качестве высоко эффективной стратегии профилактики ВИЧ, но которые также включили новую рекомендацию о том, что **«Среди мужчин, которые практикуют секс с мужчинами, ПреП рекомендуется как дополнительный вариант профилактики ВИЧ в рамках комплексного пакета профилактики ВИЧ»**. Это было широко ошибочно интерпретировано так, как будто ВОЗ хочет, чтобы все мужчины-геи принимали ПреП.

2 исследования в Европе (октябрь 2014)

- **PROUD** в Великобритании – 545 геев. Ежедневный прием.
- **ANRS IPERGAY** во Франции – 400 французских и канадских геев. Прием «по требованию», то есть перед половым актом.

С разницей в 2 недели исследователи обоих клинических испытаний сообщили, что начали выдавать Труваду всем испытуемым, поскольку (по словам руководителя IPERGAY Jean-Michel Molina) эффективность составила выше 80%, то есть ПреП предотвратила 4 из 5 инфекций, которые могли бы случиться.

- E-mail: info@menzdrav.org
- www.menzdrav.org
- FB: www.facebook.com/menZDRAV