

Oral pre-eksponeringsprofylakse (PrEP) mot HIV-infeksjon – Et steg fremover eller et steg i feil retning?

Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) against HIV infection – A step forward or a step in the wrong direction?



Bacheloroppgave i farmasi 2012/2013

Skrevet av

Hege-Kristine Lorentzen



Avdeling for helsefag,
Namsos

INNHold

| | |
|--|----|
| SAMMENDRAG | 1 |
| INNLEDNING | 1 |
| Bakgrunn for oppgaven | 1 |
| Presentasjon av problemstilling og oppgavens formål..... | 2 |
| Oppgavens disposisjon..... | 2 |
| METODE..... | 2 |
| Litteraturstudie..... | 2 |
| Kildekritikk | 4 |
| TEORI | 5 |
| Innledning..... | 5 |
| Generelt om HIV/AIDS..... | 5 |
| Legemidler mot HIV | 7 |
| Posteksponeringsprofylakse (PEP) | 9 |
| Pre-eksponerings profylakse (PrEP) | 9 |
| PrEP-studier | 10 |
| IPrEx-studien | 10 |
| TDF2-studien | 10 |
| Partnerstudien..... | 11 |
| VOICE..... | 11 |
| FEM-PrEP..... | 12 |
| Oppsummering av studiene..... | 12 |
| Adherence | 13 |
| Resistensproblemer..... | 14 |
| Seksuell risikoatferd | 14 |

| | |
|----------------------------------|----|
| DISKUSJON..... | 16 |
| Pre-eksponeringsprofylakse | 16 |
| Adherence | 18 |
| Seksuell risikoatferd | 19 |
| Resistensproblematikk..... | 19 |
| Bivirkninger | 21 |
| Kostnader og forsikring..... | 22 |
| KONKLUSJON..... | 23 |
| BIBLIOGRAFI..... | 24 |

ANTALL ORD: 9768

SAMMENDRAG

HIV og AIDS er et stort problem på verdensbasis. Det er foreløpig ikke blitt produsert en vaksine som kan forhindre smitte av HIV. I denne oppgaven tar jeg for meg det siste fenomenet innen HIV-forskning, nemlig oral pre-eksponeringsprofylakse (PrEP) mot HIV-infeksjon. Studier har vist at bruk av antiretrovirale legemidler hos friske mennesker kan redusere risikoen for å bli smittet med HIV. Dette er et kontroversielt tema, da flere stiller seg kritisk til PrEP. Selv om studier har vist en klar reduksjon av HIV-smitte ved bruk av PrEP, med alt ifra 44% til 75% reduksjon av smittetilfeller, er det flere momenter rundt PrEP som må vurderes. Formålet med denne oppgaven var å kartlegge og vurdere disse. Spørsmålet er om fordelene ved PrEP er nok til å veie opp for bekymringene som er assosiert med bruk av antiretrovirale legemidler hos friske mennesker. Langsiktige bivirkninger, resistensutvikling og fare for økt seksuell risikoatferd er momenter som bør vurderes nøye ved bruk av PrEP. Studier viste en økt forekomst av kvalme og oppkast hos deltakere som fikk PrEP, samt en tendens til redusert nyrefunksjon, og en liten reduksjon av beinmineraltetthet. Det var liten tendens til resistensutvikling under studiene, men noen tilfeller ble observert. Studiene viste en reduksjon av seksuell risikoatferd blant deltakerne, som følge av god rådgivning og utlevering av gratis kondomer.

INNLEDNING

BAKGRUNN FOR OPPGAVEN

Det hele begynte da jeg leste i VG den 16. juli, at det var kommet en forebyggende pille mot HIV. Truvada var blitt godkjent til profylaktisk bruk for å redusere faren for HIV-smitte. Jeg kjente igjen medisinen fra apoteket som jeg jobbet på og fattet med en gang interesse. HIV er noe som er sjeldent hjemme, men et stort problem på verdensbasis, og jeg har alltid hatt en interesse for sykdommen. Overskriften i avisen virket veldig lovende - at det endelig var kommet noe forebyggende mot HIV. Men da jeg undersøkte det nærmere, var det mye skepsis ute og gikk blant helsearbeidere og spesialister. Jeg valgte derfor å skrive om pre-eksponeringsprofylakse i bacheloren min for å lære mer om dette og hva det faktisk gikk ut på, og for å vite hvorfor folk stilte seg skeptisk til PrEP.

PRESENTASJON AV PROBLEMSTILLING OG OPPGAVENS FORMÅL

Problemstillingen min lyder som følger:

«Oral pre-eksponeringsprofylakse mot HIV-infeksjon – Et steg fremover eller et steg i feil retning?»

Problemstillingen tar for seg det siste gjennombruddet innen HIV-forskning. Den tar for seg legemidlet Truvada, og dens nye indikasjon for profylaktisk bruk, for å redusere faren for HIV-smitte. Dette er et nytt steg i kampen mot HIV, og det var det som gjorde det så spennende for meg å skrive om akkurat dette. Jeg visste at for en bachelorstudent som meg, så ville det være vanskelig å komme fram til noe konkret svar på om PrEP faktisk vil feile eller lykkes. Men jeg har forsøkt så godt jeg kan å få en oversikt over temaet, og dermed gjøre meg opp tanker om sannsynligheten for at PrEP vil være en suksess. Jeg håper også at det vil åpne øynene til leserne, og at det vil gi dem en forståelse for hvor langt man har kommet i å bekjempe HIV-pandemien.

OPPGAVENS DISPOSISJON

Opgaven starter med et sammendrag, bakgrunn for oppgaven og en presentasjon av problemstillingen. Metode og kildekritikk er beskrevet før leseren får en gjennomgang av teorien. Dette håper jeg vil gi leseren en oversikt over hvilke metoder jeg har brukt for å sette sammen oppgaven på. Teoridelen tar først for seg om HIV og AIDS generelt. Deretter følger en liten oversikt over hvilke legemidler som brukes i behandlingen av HIV, da det er et utvalg av disse legemidlene som nettopp har blitt godkjent for pre-eksponeringsprofylakse (PrEP). Teorien tar så for seg generelt om PrEP, de ulike studiene som er gjort på område, samt de ulike bekymringene som er assosiert med PrEP. Diskusjonen er delt opp i lignende avsnitt som teorien, for å gjøre det mer oversiktlig for leseren. Til slutt kommer en konklusjon basert på det jeg har utforsket i oppgaven min.

METODE

LITTERATURSTUDIE

I denne oppgaven ble det kun brukt litteraturstudium som metode. Etter som oppgaven handler om et relativt nytt tema, som ikke forholder seg i Norge, men i USA, var det liten mulighet for å bruke spørreskjema eller intervjuer. Jeg følte at den beste måten å få oversikt over materialet som var relevant for oppgaven, var å søke etter vitenskapelige artikler og rapporter. Jeg fant ganske fort ut at det var dette temaet jeg ville skrive om. Jeg kontaktet derfor Gilead Sciences, produsenten av Truvada, og spurte om de hadde noe informasjon til meg angående PrEP. Jeg fikk et par rapporter av

dem. Den ene var preparatomtalen til Truvada. Den andre var en rapport om PrEP, hva det omhandler, og informasjon om studier som er gjort på området. Jeg valgte ikke å bruke denne rapporten i oppgaven min på grunn av mulig bias, men den hjalp meg å finne de studiene som var gjort på PrEP, og viktige momenter med PrEP som var viktige for meg å inkludere i oppgaven min. Rapporten hjalp meg derfor til å få en oversikt over hva PrEP innebærer, og til å komme i gang. Det var ut ifra denne rapporten at jeg fant ut hvilke søkeord jeg skulle starte med. Etter å ha utforsket feltet litt, kom jeg fram til den endelige problemstillingen min; *Oral pre-eksponeringsprofylakse mot HIV-infeksjon – et steg videre eller et steg i feil retning?*

Jeg har ikke valgt å bruke norske søkeord for denne oppgaven da den tar for seg PrEP som nylig ble godkjent i USA. Det ble dermed bare brukt engelske søkeord, og jeg har hovedsakelig brukt Medline som søkemotor. Det var her jeg fant de fleste artiklene mine. Noen av artiklene hadde ikke fulltekst i Medline. Da tok jeg navnet på artiklene og brukte Google eller Pubmed for å se om jeg kunne finne fulltekst der, og for flere av artiklene fant jeg til min overraskelse versjoner med fulltekst. Lærebøker ble benyttet som kilder da jeg skrev om HIV-generelt og om de farmakologiske virkningene av legemidlene, samt rapporter fra blant annet World Health Organization for å få en oppdatering på den globale HIV-epidemien. Rapportene fant jeg ved å søke etter HIV og AIDS på Google.

Truvada ble først godkjent for PrEP den 16. juli 2012, og jeg begynte mine søk i september. Jeg var derfor bekymret for ikke å finne nok informasjon om temaet, men dette viste seg ikke å være noe problem. Det gjorde det på en måte lettere for meg, for jeg kunne ha ganske åpne søk. Jeg slapp derfor å avgrense søkene mine i særlig stor grad og risikere å miste noe relevant informasjon på veien.

Søkeord som ble brukt i Medline var:

- *HIV AND pre-exposure prophylaxis* (166 treff)
- *Truvada AND pre-exposure prophylaxis* (10 treff)
- *Truvada AND PrEP* (19 treff)
- *Post-exposure prophylaxis AND HIV* (102 treff)
- *Adherence AND HIV* med undertitlene
 - o *HIV Infections AND Patient Compliance AND Anti-Retroviral Agents* (255 treff)
- *Drug resistance AND HIV* med undertitlene
 - o *HIV-1 AND HIV infections AND drug resistance, viral AND mutations AND anti-retroviral agents* (62 treff)
- *Condom effectiveness AND HIV transmission* (16 treff)

- *Economics AND business AND HIV* (41 treff)
- *Risk disinhibition and HIV* (4 treff)
- Jeg fant PrEP-studiene ved å søke direkte på navnene deres i Medline.

Jeg brukte Norsk Samfunnsvitenskapelig Datatjeneste sin database for høyere utdanning for å sjekke tidsskriftene artiklene mine var tatt fra. Alle tidsskriftene, med unntak av et, hadde nivå 1 eller 2. Det betyr at artiklene jeg har brukt er publisert i ordinære vitenskapelige tidsskrifter og tidsskrifter med høy internasjonal prestisje (1).

I oppgaven min har jeg valgt å ikke bruke artikler som *ikke* er skrevet på engelsk, artikler som kostet penger, kilder som tok for seg vaksiner og ikke oral PrEP, artikler som var datert tilbake til 2009 eller eldre, da disse ikke er oppdatert på dagens situasjon, samt studier som var basert på gravide og smitte til barn. Flere av artiklene jeg fant var sekundærkilder. Disse bygget på primærkilder som for eksempel PrEP-studiene. Jeg valgte derfor å bruke primærkildene i stedet for sekundærkildene. Men noen av sekundærkildene ble brukt da de tok for seg informasjon som jeg ikke fant i de originale artiklene mine.

KILDEKRITIKK

Kildekritikk betyr å vurdere og karakterisere den litteraturen som er benyttet i oppgaven. Dette er viktig for at leseren også kan ta del i de vurderinger man har gjort seg angående relevans og gyldighet av brukt litteratur (2). Det er viktig å stille seg kritisk til kildene sine, slik at man på best mulig måte kan sikre at den informasjonen som er brukt i oppgaven er korrekt.

For å få sikre seg den mest korrekte informasjonen, er det lurt å bruke primærkilder. Bruker man sekundærkilder, er det andre forfatteres vurderinger og fortolkninger man gjengir, og ikke informasjon fra den opprinnelige kilden. Det er derfor større rom for feiltolkninger. I denne oppgaven har jeg valgt å bruke så mange primærkilder som mulig, men på grunn av tidskrevende arbeid med å finne primærkilder og oppgavens begrensede tid, har det også blitt brukt noen sekundærkilder. Fordelen med sekundærlitteratur er at de er forkortet og konkretisert, og det gir en fin og enkel oversikt over informasjon man er ute etter. Alle kildene som er brukt i denne oppgaven har vært engelskskriftlige og til dels svært kompliserte, og det kan derfor ikke utelukkes at jeg kan ha mistolket noe av informasjonen.

TEORI

INNLEDNING

Den 16. juli 2012 godkjente FDA (U.S. Food and Drug Administration) Truvada, et legemiddel som er en kombinasjon av emtricitabine og tenofovir disoproxil fumarate, til profylaktisk bruk for å redusere faren for HIV-infeksjon hos personer som er i stor risiko for å få HIV, og for personer som har seksuell kontakt med HIV-smittede partnere. Truvada kan derfor tas én gang daglig som pre-eksponering profylakse (PrEP) i kombinasjon med sikker sex for å hindre seksuelt overførbart HIV-smitte hos voksne som er i stor risiko for å smittes med viruset (3). Truvada, som er produsert av Gilead Sciences, ble først godkjent av FDA i 2004 for å behandle HIV i kombinasjon med andre legemidler hos voksne og barn over 12 år (4). Den nye PrEP-indikasjonen innebærer at folk må være HIV-negativ og at den kun skal brukes i kombinasjon med andre prevensjonsmetoder som sikker sex, rådgivning for risikoreduksjon og regelmessig HIV-testing. Truvada ble godkjent på den betingelsen av at Gilead samler viruskulturer fra alle som blir smittet med HIV mens de bruker Truvada, og tester disse for resistens. De må også samle data på all graviditet som forekommer under PrEP, samt å gjennomføre en studie for å evaluere adherence og dens sammenheng med bivirkninger, risiko for serokonversjon og utvikling av resistens hos dem som serokonverterer. I tillegg er de ansvarlig for å undervise leger og andre helsearbeidere i å veilede pasientene grundig (3).

GENERELT OM HIV/AIDS

HIV (humant immunsvikt virus) angriper cellene i immunforsvaret vårt. De angriper cytotoksiske T-lymfocytter, CD4⁺ T-hjelpeceller og andre immunceller som makrofager, dendritiske celler og natural killer celler. Det er spesielt tapet av CD4⁺-celler som får alvorlige konsekvenser for HIV-smittede pasienter. Etter hvert som antallet av disse cellene blir redusert, faller cytokinproduksjonen, noe som reduserer immunresponsen, og både cellerespons og antistoff-formidlet respons blir gradvis nedbrutt. I et ubehandlet individ kan det produseres opp i 10¹⁰ nye viruspartikler hver dag. Virusreplikasjonen er ikke feilfri, og det oppstår derfor nye mutasjoner daglig. Dette fører til at virusene klarer å unnsnippe cytotoksiske lymfocytter. Etter hvert produseres det nye cytotoksiske lymfocytter som gjenkjenner de endrede virusproteinene. Men ytterligere mutasjoner hos viruset gjør at det igjen klarer å unnsnippe. Det er foreslått at disse bølgene av nye cytotoksiske lymfocytter som konstant jakter på nye mutanter av viruset etter hvert som de oppstår, gradvis tømmer T-celle lageret, noe som allerede er kompromittert av tapet av CD4⁺ T-hjelpeceller (5). Dette kan føre til infeksjoner av opportunistiske mikroorganismer, som på grunn av et redusert immunforsvar kan være dødelig (6). Tuberkulose er den vanligste dødsårsaken blant mennesker som er HIV-positiv (7).

Det finnes to typer HIV; HIV-1 og HIV-2. Mer enn 99 % av AIDS (ervert immunsviktsyndrom) tilfeller globalt skyldes HIV-1. HIV-2 er lignende HIV-1 med tanke på immunsuppresjon, men det er mindre virulent. HIV-1 er spredt verden rundt, mens HIV-2 kun er begrenset til deler av Afrika (5). HIV-1 er et retrovirus som inneholder to identiske enkelttrådet RNA molekyler. Retro betyr bakover, og gjenspeiler det faktum at retrovirus danner DNA fra RNA, noe som er i strid med molekylærbiologiens sentrale dogme (DNA → RNA → Protein) og gjør derfor disse virusene meget spesielle. Retrovirus besitter tre essensielle enzymer som er viktig for deres reproduksjon, nemlig revers transkriptase, integrase og protease. Revers transkriptase er en type DNA polymerase. Ved å bruke sitt eget RNA som mal, katalyserer enzymet dannelsen av et komplementært dobbeltrådet DNA molekyl som integreres inn i vertscellens genom ved hjelp av integraseenzymet. mRNA blir så transkribert til to biokjemisk inaktive polyproteiner. Proteaser klipper disse, og danner varierende strukturelle og funksjonelle proteiner som er nødvendig for dannelsen av nye viruspartikler (6).

AIDS ble først bemerket som en sykdom i 1981. På 80-tallet og tidlig 90-tallet ble HIV sett på som en livstruende sykdom, og i enkelte deler av verden er den fremdeles det. Medisinske fremskritt har ført til rundt 30 antiretrovirale legemidler som nå har gjort det mulig å behandle HIV som en kronisk sykdom.

På verdensbasis har mer enn 70 millioner mennesker blitt smittet med HIV. Rundt tre millioner mennesker dør årlig av sykdommen, og minst 25 millioner mennesker har allerede dødd av AIDS (6). Vi er nå inne i det fjerde tiåret med AIDS-epidemien, og man har endelig begynt å sakte ned og reversere HIV-spredningen (8). Det har vært en nedgang i den globale forekomsten av HIV-infeksjoner, med totalt 2,7 millioner infeksjoner i 2010 sammenlignet med 3,1 millioner i 2001. Forekomsten er likevel høy, og afrikanske land sør for Sahara bærer den største byrden. I 2010 bodde 68% av personer som lever med HIV i Afrika sør for Sahara (9). Siden 1999, det året epidemien var på topp, har antall nye infeksjoner blitt redusert med 19% i 2010 (8). Ubeskyttet sex mellom menn fortsetter å være den viktigste smittemåten i Nord-Amerika og Vest- og Sentral-Europa, mens injeksjon av narkotika og ubeskyttet, betalt sex utgjorde en mindre andel. I USA utgjør menn som har sex med menn (MSM) 57% av personer nylig smittet med HIV, og det økte fra 2006-2009, spesielt blant afrikansk-amerikanske MSM (9).

HIV/AIDS er assosiert med fattigdom, lavere utdanning og minoritetspopulasjoner. Kun 15-17% av personer som lever med HIV i USA har privat forsikring og nesten 30% av dem har ingen form for forsikring (10). Sosioøkonomiske forskjeller synes å være viktig blant epidemien i USA. HIV-prevalensen er relatert til årlig husholdningsinntekt. Dess lavere inntekt, dess høyere HIV-prevalens. Fattigdom kan være grunnen til rasemessige og etniske ulikheter funnet i HIV-prevalens blant den

generelle befolkningen i USA. 46% av afrikansk-amerikanere og 40% av latinamerikanere bor i svært fattige strøk, mens det kun bor 10% hvite amerikanere i fattige strøk (9).

Tabell 1 Antatt transmisjonsrate for HIV ved eksponering fra kjent HIV-positiv som ikke står på behandling (11).

| Eksponeringstype | Antatt transmisjonsrate (%) |
|-----------------------------------|-----------------------------|
| Blodoverføring | 90-100 |
| Reseptiv analt samleie | 0,1-3,0 |
| Reseptivt vaginalt samleie | 0,1-0,2 |
| Insertivt vaginalt samleie | 0,03-0,09 |
| Insertivt analt samleie | 0,06 |
| Reseptiv oralsex | 0-0,04 |
| Stikkskade | 0,3 |
| Deling av sprøyteutstyr | 0,67 |
| Slimhinneeksponering | 0,09 |

Tabell 1 viser sannsynligheten for å bli smittet med HIV hvis man er i kontakt med en HIV-positiv kilde fra en som ikke står på antiretroviral behandling. Tabellen viser at sannsynligheten for smitte ved seksuelt samleie er relativt liten, men den viser store forskjeller i transmisjonsrate mellom de ulike eksponeringstypene.

LEGEMIDLER MOT HIV

Den mest effektive behandlingen av HIV kalles highly active antiretroviral therapy (HAART), og går ut på å gi en kombinasjon av minst tre antiretrovirale legemidler for å hindre utvikling av resistente virus. Behandlingen er ikke en kur for HIV. Den eliminerer ikke viruset, men den reduserer mengden viruspartikler i blodet (viral load), til nivåer som ikke lenger er påviselig. Hvis behandlingen avbrytes eller forstyrres, vil infeksjonen blusse opp igjen. Dette er derfor en livslang behandling (8).

Effektive legemidler mot HIV kan deles inn i flere kategorier. Den første gruppen er nukleosidanaloger, som fungerer som revers transkriptasehemmere. De blir inkorporert i det nye DNA-et, men mangler det rette festet til det neste nukleosidet i kjeden, noe som resulterer i terminering av den voksende DNA-kjeden. Disse kalles nukleosid revers transkriptasehemmere (NRTI) og hindrer HIV replikasjon. Hvis bare en NRTI gis som behandling, vil det etter kun noen få uker oppstå resistente virusstammer, som resultat av mutasjoner, hos nesten alle pasienter. Den andre kategorien er non-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI). Disse hemmer enzymet direkte ved å binde seg til det, noe som endrer konformasjonen av det katalytiske setet. Det skal dessverre kun bare én mutasjon til i genet som koder for revers transkriptase for å redusere effektiviteten av disse legemidlene. Neste kategori er proteasehemmere (PI). Dette er peptidanaloger som binder seg til det aktive setet til enzymet HIV protease, og hindrer dermed

virusmodning. Igjen skal det bare én mutasjon til i HIV protease genet for å skape resistens. Andre legemidler mot HIV er også fusjonshemmere og integrasehemmere. Felles for NRTI, NNRTI og PI er resistensproblemer, og de bør derfor ikke brukes alene, men alltid i kombinasjon. HAART foretrekker bruk av minst én PI eller NNRTI med en kombinasjon av to NRTI. Fusjons- og integrasehemmere brukes kun der resistens har oppstått mot de andre legemidlene (6).

I tillegg til resistensproblemer er det også forbundet toksiske bivirkninger med disse legemidlene. Nukleosidanaloger tolereres i flere tilfeller dårlig av pasienter da de også kan forstyrre normal celledeling hos verten. NNRTI og PI er sådan bedre tolerert da de kun interagerer med virus-spesifikke funksjoner. NNRTI er derimot inducere, substrater eller hemmere av cytokrom P450 enzymer og fører til stor interaksjonsproblematikk. Proteasehemmere kan føre til gastrointestinale bivirkninger, blodforstyrrelser og CNS effekter (5).

Studier viser at behandling av HIV-smittede signifikant reduserer risikoen for overføring av HIV ved seksuell kontakt. Lavere plasmakonsentrasjoner av HIV RNA er assosiert med en reduksjon av viruskonsentrasjonen i genitalsekretet. Studier viser også at det er en sammenheng mellom plasmakonsentrasjonen og risiko for overføring av HIV (8).

Antiretroviral terapi (ART) bør startes når $CD4^+$ verdien er lavere enn 350 celler/mm^3 . Selv om det er fordeler med å starte behandlingen tidligere, finnes det enkelte limitasjoner som gjør at behandlingen ikke bør startes tidlig hos alle pasienter. Langvarig toksisitet og utvikling av resistens mot antiretrovirale (ARV) legemidler ligger som begrunnelse for å utsette behandlingen. En tidligere initiasjon av ART forlenger eksponering av legemidler med flere år. Studier har vist en økt tendens til kardiovaskulær sykdom assosiert med bruk av NRTI og PI. En kontinuerlig eksponering av ART er også assosiert med tap av beinmasse. ART forbedrer livskvaliteten til symptomatiske pasienter, men på grunn av bivirkninger, kan de også redusere livskvaliteten hos enkelte. Terapi med en eller flere nukleosidanaloger er ikke å anbefale da de ikke gir potent og vedvarende antiviral effektivitet (8).

Flere HIV-vaksiner er blitt fremstilt, og studier har vist en midlertidig nedgang i virusantall, induksjon av cytotoxisk T-celle-respons og økning i antall $CD4^+$ -celler. Per dags dato er det ingen vaksiner som har kommet til det punktet at det kan erstatte legemiddelterapien. Det er derimot et viktig, men utfordrende mål å oppnå, med tanke på toksisitetene som er forbundet med legemidlene som blir brukt i dag (10).

POSTEKSPONERINGSPROFYLAKSE (PEP)

Posteksponeringsprofylakse (PEP) er anbefalt etter yrkesmessig eller ikke-yrkesmessig eksponering for HIV. Slik behandling krever at folk oppdager at de har blitt utsatt for HIV og at de starter behandling innen 72 timer. Begge disse utfordringene begrenser bruken av PEP (12). Siden serokonversjon ikke skjer umiddelbart etter eksponering, gir det oss en mulighet for profylakse for å hindre fusjon av viruset inn i cellen. Post-eksponeringsprofylakse er omtrent 81% effektiv i å hindre serokonversjon til akutt HIV-infeksjon (13). Bruken av PEP er datert helt tilbake til begynnelsen av 1990-tallet (14).

PRE-EKSPONERINGS PROFYLAKSE (PREP)

WHO antar at rundt 2,5 millioner mennesker smittes med HIV hvert år. Dette antallet fremhever at de nåværende metodene for å forebygge HIV-smitte, som kondombruk og atferdsendringer, ikke er tilstrekkelig for å hindre spredningen av HIV. Pre-eksponeringsprofylakse (PrEP) med antiretrovirale legemidler er derfor en mulig strategi som kan hjelpe til med å forebygge dette (15).

PrEP innebærer at friske personer som er i stor risiko for å få HIV kan benytte Truvada én gang daglig for å redusere faren for å få HIV. Det må skilles fra PEP, der et individ tar antiretrovirale legemidler etter en potensiell HIV-eksponering, for å redusere faren for å bli smittet. Tenofovir og emtricitabine (TDF-FTC) er nukleosid revers transkriptasehemmere (NRTI), som påvirker virusets DNA-replikasjon. Virkestoffene tenofovir-emtricitabine ble valgt for PrEP på grunn av deres utmerkede sikkerhetsprofil, deres gunstige resistensprofil og begrensede bivirkninger. Teoretisk sett kan man hindre viruset i å etablere en permanent infeksjon hvis man hindrer dens replikasjon med en gang den trenger inn i kroppen (16). Den foreløpige forståelsen av HIV-overføring ved slimhinneeksponering er at viruset først replikerer seg på et lavt nivå i slimhinnen hvor overføring har skjedd. Det er derfor grunn til å tro at PrEP til en viss grad vil gi beskyttelse mot viruset. Man kan derfor bruke PrEP til å utnytte denne korte perioden hvor viruset er sårbart, og hindre at man får en vedvarende infeksjon (17).

NRTI var de første legemidlene til å bli godkjent for behandling av HIV, og de danner ryggraden i HIV-behandlingen. De er foretrukket til førstelinjebehandling på grunn av gunstig farmakokinetisk profil, lang intracellulær halveringstid, høy oral biotilgjengelighet samt administrering uavhengig av matinntak. De er tilgjengelige som kombinasjonspreparater, kan tas kun én gang daglig og det er lite interaksjoner med andre legemidler. NRTI har derimot en lav genetisk barriere for resistens, og vedvarende behandling er rapportert å danne mutasjoner som skaper resistens og kryss-resistens med andre legemidler i samme klasse (18).

PREP-STUDIER

I dette avsnittet blir det gitt en beskrivelse av de studiene som er utført på oral pre-eksponeringsprofylakse. Det er relativt få studier gjort på dette området, og jeg har derfor valgt å oppsummere hovedpunktene fra studiene hver for seg. I alle studiene ble deltakerne gitt enten Truvada eller placebo. Truvada inneholder virkestoffene tenofovir og emtricitabine. De blir i dette avsnittet forkortet med TDF-FTC. Studiene som er utført er iPrEx-studien, TDF2-studien, partnerstudien, Fem-PrEP-studien og VOICE-studien.

IPREX-STUDIEN

iPrEx-studien inkluderte 2.499 HIV-negative menn og kvinnelige transepersoner som har sex med menn i Peru, Ecuador, Sør-Afrika, Brazil, Thailand og USA. De ble tildelt enten TDF-FTC eller placebo for daglig bruk. iPrEx-studien viste en generell reduksjon av HIV-smitte med 44%. Adherence sier noe om deltakernes evne til å ta legemidlet som forskrevet. Det var vist 73% reduksjon av HIV-smitte blant de deltakerne der adherence var over 90%. TDF-FTC hadde også en forebyggende effekt på hele 92% blant de deltakerne som hadde påvisbare mengder tenofovir i blodet.

Flere bivirkninger er assosiert med bruk av TDF-TFC. I motsetning til partnerstudien, viste iPrEx-studien en tendens til økt kreatininnivå hos deltakerne i TDF-FTC-gruppen, sammenlignet med placebogruppen. Dette normaliserte seg derimot etter seponering av legemidlet. Kvalme og vekttap ble også sett blant deltakerne i TDF-FTC-gruppen. Blant de deltakerne som ble smittet med HIV under studien, både i TDF-FTC-gruppen og placebogruppen, ble det ikke funnet noen resistente virus. Seksuell risikoatferd blant deltakerne ble også vesentlig redusert etter studiestart (12).

TDF2-STUDIEN

TDF2-studien undersøkte effektiviteten av TDF-FTC blant 1.219 heteroseksuelle menn og kvinner i Botswana. Halvparten fikk TDF-FTC, mens resten fikk placebo. Studien viste at PrEP ga en beskyttelse på 62%. Adherence ble målt ved å telle deltakernes ubrukte piller, og lå på rundt 84% for både mennene og kvinnene. Det ble ikke funnet noen signifikante sikkerhetsbetyrninger assosiert med daglig bruk av TDF-FTC. Deltakerne som fikk TDF-FTC opplevde en økning av mindre alvorlige bivirkninger som kvalme, oppkast og svimmelhet, men disse ble redusert etter den første måneden. Deltakerne som fikk TDF-FTC opplevde også en liten, men signifikant reduksjon av beinmineraltetthet. Det var ingen tilfeller av resistens blant deltakerne som ble smittet etter studiestart. Det var derimot ett tilfelle av resistens blant én deltaker som var HIV-positiv ved oppstart, men som ikke ble oppdaget i tide (19).

PARTNERSTUDIEN

Partners-PrEP-studien var en randomisert studie av 4.747 heteroseksuelle menn og kvinner med en partner som var HIV-positiv. Denne studien testet både en kombinasjon av tenofovir og emtricitabine, og tenofovir alene. Den HIV-negative partneren ble tildelt enten oral TDF, TDF-FTC eller placebo. Daglig bruk av TDF og TDF-FTC var assosiert med henholdsvis 67% og 75% reduksjon av HIV-smitte da de ble gitt i forbindelse med andre HIV-forebyggende tjenester som rådgivning og utlevering av gratis kondomer. Begge legemidlene viste en signifikant reduksjon av smitte blant både kvinnene og mennene.

Åtte av deltakerne i TDF- og TDF-FTC-gruppen ble funnet å ha vært infisert med viruset ved starten av studien. Det ble utviklet resistens mot legemidlene hos to av disse deltakerne. Det betyr at 25% av dem utviklet resistens. Én i TDF-gruppen hadde et TDF-resistent virus (K65R-mutasjon) og én i TDF-FTC-gruppen hadde et FTC-resistent virus (M184V-mutasjon). Ingen av deltakerne som ervervet HIV etter randomisering ble infisert med en virusstamme med disse mutasjonene.

Ved studiestart rapporterte 27 % av de HIV-negative partnerne at de hadde hatt sex uten kondom med deres HIV-positive partner den siste måneden. Denne prosentandelen ble redusert til 13% og 9% etter henholdsvis 12 og 24 måneder ut i studien. Det var ikke noen signifikant forskjell i antall dødsfall, seriøse bivirkninger og fosfor-abnormiteter mellom studiegruppene. Det ble heller ikke funnet noe økning av serum kreatinin i denne studien. Legemidlene var assosiert med en beskjedne økning av gastrointestinale bivirkninger og tretthet sammenlignet med placebo, men viste seg oftest de første månedene etter administrasjon av legemidlene (20).

VOICE

The VOICE-studien fokuserte på to ulike metoder å forebygge HIV på. Den ene metoden var daglig oral bruk av en antiretroviral tablett, mens den andre metoden inkluderte bruk av en vaginal gel som inneholdt en antiretroviral substans. I studien ble det brukt en tablett som kun inneholdt tenofovir, samt Truvada, som inneholder tenofovir og emtricitabine, og tenofovir gel. Studien startet i september 2009 og inkluderte 5.029 kvinner. Studien av tenofovir-tabletten ble stoppet september 2011 da resultater ikke viste mer HIV-forebyggende effekt enn i placebogruppen. Det samme skjedde med tenofovir gel i november 2011, da den ikke viste noe effektivitet blant kvinnene i studien. De fortsetter å undersøke kombinasjonen TDF-FTC sin HIV-forebyggende effekt, samt å prøve å forstå hvorfor tenofovir-tabletter og gel ikke var noe effektiv i VOICE (21).

FEM-PREP

FEM-PrEP-studien undersøkte pre-eksponeringsprofylakse mot HIV-infeksjon blant afrikanske kvinner. I denne randomiserte, dobbelt-blindende, placebo-kontrollerte studien ble 2.120 kvinner i Kenya, Sør-Afrika og Tanzania tildelt daglige doser av enten TDF-FTC eller placebo. Denne studien viste ingen signifikant reduksjon av HIV-smitte blant de to gruppene. 34 infeksjoner oppstod i TDF-FTC gruppen og 39 i placebogruppen. På grunn av lav adherence kunne man ikke nøyaktig vurdere effekten og sikkerheten av tabletten. Disse resultatene er motstridende i forhold til det som framkom i partnerstudien, TDF2-studien og i IPrEx-studien.

Adherence ble målt ved å telle deltakernes ubrukte piller, og det ble antatt at legemidlene ble tatt 88% av dagene. Testing av legemiddelnivå i blodet viste derimot at adherence må ha vært mye lavere enn først antatt. Legemiddelnivå-analyser viste at mindre enn 40% av kvinnene som serokonverterte under studien hadde tegn til pillebruk i perioden de ble smittet.

Kvalme, oppkast og økte nivåer av alanine aminotransferase var signifikant høyere i TDF-FTC-gruppen enn i placebogruppen, men var hyppigst de første månedene. Mindre enn 1% av kvinnene hadde grad 3 eller høyere leverabnormiteter og grad 2 eller høyere kreatininabnormiteter, uten signifikante forskjeller mellom de to gruppene. 36 alvorlige bivirkninger ble rapportert i TDF-FTC-gruppen og 24 i placebogruppen. En deltaker i TDF-FTC-gruppen ble innlagt på sykehus med diaré og alvorlig dehydrering, og døde. Selv om kvinnene i TDF-FTC-gruppen hadde flere bivirkninger enn de i placebogruppen, var prevalensen av disse beskjedne og konsistent med lav adherence.

Det var ingen bevis på økt seksuell risikoatferd blant deltakerne under denne studien. Tre tilfeller av resistens ble oppdaget hos TDF-FTC-gruppen. Disse ble oppdaget innen tolv uker etter påmelding til studien og det kan derfor ikke garanteres at de ikke allerede var smittet ved påmelding (22).

OPPSUMMERING AV STUDIENE

Det var sentrale forskjeller mellom de ulike PrEP-studiene. Hver studie inkluderte forskjellige populasjoner med forskjellige smitteveier. iPrEx fokuserte på menn som har sex med menn og det er derfor fornuftig å anta at analt samleie var den vanligste smitteveien. Analt samleie var sannsynligvis sjeldent den vanlige smitteveien blant deltakerne i TDF2, Partnerstudien, VOICE og Fem-PrEP (23). Sannsynligheten for HIV-smitte er større ved analt samleie (11). Det er rapportert betydelige forskjeller av antiretrovirale legemiddelkonsentrasjoner i ulikt vev. Etter oral administrasjon av TDF-FTC ble det rapportert 100 ganger høyere konsentrasjon av tenofovir i rektalvev sammenlignet med vev i livmorhals og vagina. Det motsatte ble oppdaget med fosforylert emtricitabine, da det ble

funnet 100 ganger større konsentrasjoner i vaginalt vev enn i rektalvev. Man vet ennå ikke hvilke konsentrasjoner som må til for å hindre HIV-infeksjon (23).

Tabell 2 Resultater for de ulike PrEP-studiene (19) (12) (21) (22).

| | Studiepopulasjon | Lokasjon | Smittevei | Intervensjon | Utfall |
|----------------------|--|---|---------------|---|---|
| iPrEx | 2.499 MSM | Nord- og Sør-Amerika, Thailand og Sør-Afrika | Rektal/penis | Daglig oral TDF-FTC | 44% beskyttelse, 92% ved målbare legemiddelkonsentrasjoner |
| TDF2 | 1.219 seksuelt aktive voksne | Botswana | Vaginal/penis | Daglig oral TDF-FTC | 62% beskyttelse |
| Partners-PrEP | 4.747 heteroseksuelle par der en er HIV-positiv og den andre HIV-negativ | Botswana, Kenya, Rwanda, Sør-Afrika, Tanzania, Uganda, Zambia | Vaginal | Daglig oral TDF eller TDF/FTC | 67% beskyttelse med TDF og 75% beskyttelse med TDF/FTC |
| FEM-PrEP | 1.951 heteroseksuelle kvinner med høy risiko for infeksjon | Kenya, Sør-Afrika, Tanzania | Vaginal | Daglig oral TDF-FTC | Studie avsluttet i april 2011 på grunn av manglende resultater |
| VOICE | 5.029 heteroseksuelle kvinner | Uganda, Sør-Afrika, Zimbabwe | Vaginal | Daglig oral TDF, vaginal TDF og daglig oral TDF-FTC | Oral TDF og vaginal TDF avsluttet på grunn av manglende resultater. Gruppen med TDF-FTC fortsetter. |

ADHERENCE

I Partnerstudien ble adherence målt ved å telle antall ubrukte piller månedlig, og den ble målt til å være rundt 92%. Ved å ta prøver av tilfeldige deltakere, ble tenofovir påvist hos 82% av deltakerne (20). I FEM-PrEP var selvrapportert adherence 95%, mens adherence basert på antall ubrukte piller var 86% for TDF-FTC-gruppen og 89% for placebogruppen. Målinger av legemiddelkonsentrasjoner i blodet viste derimot at adherence må ha vært signifikant lavere enn det som ble rapportert. Av deltakerne i TDF-FTC-gruppen som forble usmittet, hadde 38% av dem målbare legemiddelkonsentrasjoner i blodet. Blant de deltakerne som ble smittet, hadde bare 21% av dem målbare legemiddelkonsentrasjoner i blodet (22). I iPrEx-studien viste også måling av legemiddelkonsentrasjoner i blodet at adherence må ha vært lavere enn det som var rapportert. TDF-FTC var målbar i 51% av deltakerne som forble usmittet, og kun hos 9% av dem som ble smittet (12). I TDF2-studien viste antall ubrukte piller at adherence var på rundt 84%. Målbare legemiddelkonsentrasjoner ble allikevel bare observert i halvparten av de deltakerne som ble

smittet, og disse hadde veldig lave konsentrasjoner. 80% av de som forble usmittet hadde målbare legemiddelkonsentrasjoner, og de hadde en vesentlig høyere mengde legemiddel i blodet enn de som ble smittet (19).

Blant HIV-smittede som står på komplekse regimer som inkluderer flere typer legemidler, har adherence vert mellom 60-70%. For å oppnå en optimal effekt av HIV-behandling kreves det derimot en mye høyere adherence. Ved eldre legemiddelregimer burde man være opp i 95% adherence for at det ikke skulle oppstå behandlingssvikt. Nyere kombinasjonspiller med lengre halveringstid kan kanskje tillate en litt lavere adherence, men målet om 100% adherence er likevel viktig. En studie som undersøkte adherence, viste at det var en lavere adherence blant deltakerne enn det som har blitt vist i tidligere studier. Denne forskjellen kan skyldes at de andre studiene undersøkte adherence blant personer i kliniske studier, mens det her ble målt adherence blant personer i helsevesenet, altså i den virkelige verden (24).

RESISTENSPROBLEMER

Mutasjoner mot antiretrovirale legemidler vil nesten alltid dukke opp hvis viruset får lov til å replikere seg i nærvær av legemiddelkonsentrasjoner som er utilstrekkelig nok til å utøve fullstendig undertrykkelse av viruset (15). HIV multipliserer seg med en hastighet på 10^{10} kopier i døgnet. Med denne høye frekvensen av replikering, tar viruset ofte feil, noe som resulterer i mutasjoner. Høy mutasjonshastighet fører til flere virusstammer, som igjen truer med utvikling av resistens mot legemidlene (18).

Emtricitabine og tenofovir har en gunstig resistensprofil. M184V-mutasjonen som er assosiert med resistens mot emtricitabine, har et unikt resistensmønster, som ikke er delt med de andre revers transkriptasehemmerne. Når emtricitabine blir kombinert med tenofovir, vil M184V-mutasjon være den vanligste mutasjonen, og ikke K65R-mutasjon, som er assosiert med tenofovir. Hvis PrEP mislykkes, vil derfor den antiretrovirale effekten av andre NRTI vedlikeholdes. Legemiddelresistens kan øke kostnadene relatert til HIV-behandling. Særlig er nettopp tenofovir og emtricitabine populære legemidler i førstelinjebehandling av HIV. Hvis resistens oppstår mot disse legemidlene, vil flere personer måtte gå over til en dyrere andrelinjebehandling. Foreløpig informasjon som er tilgjengelig tyder på at risikoen for fremvekst av resistente virus er liten (15).

SEKSUELL RISIKOATFERD

En annen bekymring ved PrEP, en delvis effektiv prevensjonsmetode, er at det kan gi personer en følelse av falsk trygghet, som igjen kan føre til økt seksuell risikoatferd. Tidligere studier har vist en

reduksjon av kondombruk blant deltakere som har deltatt i prevensjonsstudier for seksuelt overførbare sykdommer. I en studie som undersøkte en hepatitt-B vaksine, viste det seg at deltakerne som fikk placebo var mer sannsynlig å bli smittet etter vaksinasjon (25).

Flere studier har undersøkt faren for økt seksuell risikoatferd ved bruk av PrEP. En studie fant at menn som rapporterte at de hadde ubeskyttet analsex og narkotikamisbruk, og som var villig til å bruke PrEP, ville 36% mindre sannsynlig bruke kondom hvis de brukte PrEP. En annen internett-basert undersøkelse av menn som har sex med menn, fant at for 7% ville det være mindre sannsynlig at de brukte kondom med PrEP. En annen studie undersøkte homofile og biseksuelle menn i Australia, og deres vilje til å bruke PrEP, samt sannsynligheten for redusert kondombruk. 92% av de som var villig til å bruke PrEP ville ikke endre kondomvanene sine, mens 8 % sannsynligvis ville redusere kondombruken sin (26).

Rådgivning om risikoreduksjon i PrEP-studier har derimot hatt en positiv effekt på å redusere risikosex. En artikkel undersøkte endringer i risikoatferd blant deltakere i en PrEP-studie i Ghana. Den konkluderte med at forebyggende behandling ikke nødvendigvis trenger å føre til økt risikoatferd, men at den i dette tilfellet ble redusert (25). Ingen av PrEP-studiene viste noen tegn til økt seksuell risikoatferd blant deltakerne.

DISKUSJON

PrEP er et lovende verktøy i kampen mot HIV, og det er ingen tvil om at den har et potensiale til å forebygge HIV-smitte til en viss grad. Men det kommer ikke uten problemer. Spørsmålet er om fordelene ved PrEP er nok til å veie opp for bekymringene som er assosiert med bruk av antiretrovirale legemidler hos friske mennesker. Det er mye som står på spill hvis PrEP skulle mislykkes, og det kan potensielt gjøre mer skade enn nytte hvis det ikke brukes nøyaktig som foreskrevet.

Truvada ble godkjent den 16. juli 2012 som pre-eksponeringsprofylakse mot HIV i USA. Forskning innen PrEP har skapt en internasjonal strid. Én bekymring er de langvarige bivirkningene ved flere års bruk av antiretrovirale legemidler hos usmittede individer. Med tenofovir er det en potensiell risiko for nyreskade, tap av beinmasse, og oppblussing av leverbetennelse hos personer med hepatitt-B virus. Andre bekymringer er adherence og resistens. Hvis resistens oppstår mot tenofovir og emtricitabine ved forebygging, kan det begrense nytten av legemidlene i HIV-behandlingen. Det er også bekymringer for at PrEP vil føre til økt seksuell risikoatferd (16).

FDA godkjente den nye PrEP-indikasjonen med flere forbehold og Gilead, produsenten av PrEP-midlet Truvada, har et stort ansvar foran seg som følge av den nye indikasjonen. HIV ble tidligere sett på som en livstruende sykdom, men medisinske fremskritt har ført til at det nå kan behandles som en kronisk sykdom. Det er likevel bedre å forebygge HIV enn å behandle en livslang sykdom, sier Debra Birnkrant, direktør for avdelingen for antivirale produkter hos FDA (4). Det er opp til leger og helsearbeidere å sørge for at PrEP utnyttes så korrekt som mulig. Gilead er ansvarlig for å lære opp helsearbeidere grundig. Det gjenstår å se om Gilead har tatt seg vann over hodet, eller om de vil lykkes, nå som PrEP er blitt godkjent.

Flere stiller seg skeptisk til PrEP, deriblant AIDS Healthcare Foundation, som er bekymret for de alvorlige helse- og sikkerhetsrisikoene assosiert med PrEP (27). En bevisst anbefaling av et så sterkt legemiddel som Truvada, med så alvorlige bivirkninger, til mennesker som er helt friske, er skremmende, uttalte AIDS-aktivist Miki Jackson til CNN.

PRE-EKSPONERINGSPROFYLAKSE

Konsekvent bruk av kondom er effektivt for å redusere seksuell smitte av HIV, men eliminerer ikke risikoen. Hvor god effekt kondomer har til å beskytte mot overføring av HIV og andre seksuelt overførbare sykdommer er fremdeles ukjent. For å estimere effekten av kondomer må usmittede personer seksuelt eksponeres for viruset, mens noen bruker kondom og andre ikke. Fordi det er

uetisk å eksponere noen til potensielt alvorlige sykdommer, vil studier som kan gi klart svar på dette ikke la seg gjennomføre. En artikkel indikerer at konsekvent bruk av kondom resulterer i 80% reduksjon av HIV-forekomster (29). En annen artikkel estimerer effekten til å være rundt 90-95% (30). 95% er likevel ikke 100% og kondom-beskyttet sex kan derfor ikke sies å være virkelig «sikker» sex. Det kan derfor være grunnlag for andre forebyggende tiltak i tillegg til kondombruk, som for eksempel PrEP.

Antall nye HIV-infeksjoner i USA holder seg stabilt på omtrent 50.000 nye infeksjoner årlig, men øker hos unge menn som har sex med menn. Hvis disse ikke bruker de prevensjonsmidlene som allerede finnes, er det liten grunn til å tro at det blir lettere å overtale dem til å ta en daglig tablett med Truvada (28).

Det å bestemme hvem som skal få PrEP vil bli vanskeligere i utviklingsland, som ikke engang har råd til å behandle alle de som allerede er smittet med HIV. Selv om PrEP vil være mer kostnadseffektivt i høyrisiko-populasjoner, som for eksempel blant sexarbeidere i Afrika sør for Sahara, vil det være vanskelig å rettferdiggjøre å gi legemidler til disse ved å ta medisinen fra de som faktisk dør av infeksjonen (28).

Studier har vist lovende resultater, med helt opp i 92% forebyggende effekt blant deltakere som hadde påvisbare mengder tenofovir i blodet. Den samlede effekten av PrEP har vært varierende, med 44% i iPrEx, 62% i TDF2 og 75% i partnerstudien. Men det har ikke bare vært positive resultater. FEM-PrEP og VOICE ble begge avsluttet på grunn av manglende resultater. Det er spekulert i at disse studiene mislyktes på grunn av lav adherence. Det undersøkes fremdeles hvorfor disse studiene ikke viste noe forebyggende effekt. Det får en til å stille seg skeptisk til at den nye PrEP-indikasjonen allerede er blitt godkjent, uten å vite sikkert hvorfor disse studiene feilet.

Det er hovedsakelig fem studier som er gjennomført på PrEP. Jeg fant originalartiklene for tre av studiene, iPrEx-studien, Partnerstudien og FEM-PrEP-studien. VOICE studien ble avsluttet på grunn av manglende resultater, og det kan kanskje forklare hvorfor jeg ikke fant denne. Felles for alle studiene er at Gilead, produsenten av Truvada, sponset dem med gratis legemidler. Man bør stille seg kritisk til resultater av kliniske studier når produsenten av legemidlet som skal vurderes, er involvert i studien. I dette tilfellet hadde Gilead ingenting med selve studiene å gjøre, de donerte kun legemidlene. Jeg har derfor vurdert disse studiene som troverdige.

ADHERENCE

Høy adherence er essensielt for å oppnå effekt av HIV-behandling og for å hindre fremvekst av resistente virus. Faktorer som kan føre til dårlig adherence er psykiske tilstander, stoffavhengighet, sosiale omstendigheter, bekymringer for bivirkninger og mer. Få legemidler er så avhengig av adherence som antiretrovirale legemidler. Det som gjør det enda vanskeligere er at man ofte bruker tre eller flere legemidler, som gjerne må tas flere ganger om dagen. Det er en livslang behandling med potensielt plagsomme bivirkninger (8). Flere PrEP-studier har vist at adherence også er helt essensielt for å oppnå en forebyggende effekt mot HIV-infeksjon (20) (12) (22). Truvada, som nå er godkjent til profylaktisk bruk har den fordelen at det er en kombinasjonspille med to legemidler som kun tas én gang daglig.

En studie viste at det å ta én pille daglig gav en bedre adherence sammenlignet med personer som måtte ta flere piller daglig (24). Man må ha motivasjon til å ta pillene. Klarer ikke HIV-smittede personer det, som faktisk er avhengig av det for å leve, hvordan skal da friske personer klare det? En studie som undersøkte adherence i den virkelige verden viste en adherence som var lavere enn det som har blitt vist i kliniske studier (24). Dette kan tyde på at adherence som ble målt i PrEP-studiene ikke vil gjenspeiles i virkeligheten nå som PrEP er blitt godkjent. Flere av PrEP-studiene viste generelt en god adherence ved å telle antall ubrukte piller, men stikkprøvene som ble gjort ved å måle legemiddelkonsentrasjonene i blodet viste en lavere adherence. Partnerstudien var den studien som hadde størst effekt av PrEP (73%), og det var også den studien der målbare legemiddelkonsentrasjoner var konsistent med forventet adherence basert på pilleantall. Dette viser at adherence er helt essensielt for å oppnå effekt av PrEP. FEM-PrEP og VOICE ble avsluttet på grunn av manglende resultater. Målinger av legemiddelkonsentrasjoner i FEM-PrEP viste en dårlig adherence, og dette kan kanskje forklare hvorfor gode resultater uteble.

Strategier for å promotere og oppnå høy adherence vil være nødvendig for å oppnå maksimale helsefordeler av pre-eksponeringsprofylakse. Høy adherence blokkerer potensielt de fleste overføringer av viruset. Skal PrEP lykkes i den virkelige verden vil det kreve god oppfølging av helsearbeiderne. Deltakerne i de kliniske studiene fikk omstendelig rådgivning om adherence, reduksjon av risikoferd, bivirkninger og utlevering av gratis kondomer. Suksess er derfor sterkt avhengig av hvordan leger forholder seg til PrEP, og det er tydelig at Gilead har et stort ansvar i å lære opp leger og andre helsearbeidere.

SEKSUELL RISIKOATFERD

En annen bekymring ved PrEP, en delvis effektiv prevensjonsmetode, er at det kan gi personer en følelse av falsk trygghet, som igjen kan føre til økt seksuell risikoatferd. Tidligere studier har vist en reduksjon av kondombruk blant deltakere som har deltatt i prevensjonsstudier for seksuelt overførbare sykdommer. Flere av studiene som har undersøkt om hvorvidt deltakerne ville redusere kondombruken hvis de begynte med PrEP viste at flere var villig til ikke å bruke kondom hvis de brukte en forebyggende metode som PrEP. Felles for disse studiene var at deltakerne ikke hadde fått mye informasjon om PrEP og hva det egentlig innebar. Ut i fra disse studiene kan man derfor ikke nøyaktig vurdere sannsynligheten for redusert kondombruk ved bruk av PrEP.

Rådgivning om risikoreduksjon i PrEP-studier har hatt en positiv effekt på å redusere risikosex. Flere av PrEP-studiene viste at forebyggende behandling ikke nødvendigvis trenger å føre til økt risikoatferd, men at det i flere tilfeller ble redusert. Mye av dette skyldes sannsynligvis god rådgivning gjennom hele studien, samt utlevering av gratis kondomer.

Risikoatferd blant deltakerne i iPrEx-studien ble vesentlig redusert etter studiestart. Dette ble også sett i studien blant kvinner fra Vest-Afrika (12). I partnerstudien rapporterte 27% av de seronegative partnerne at de hadde hatt sex uten kondom med deres seropositive partner den siste måneden. Denne prosentandelen ble redusert til 13% og 9% etter henholdsvis 12 og 24 måneder ut i studien. Dette kan tyde på at det ikke var noe økt risikoatferd ved bruk av PrEP i denne studien, men heller det motsatte (20). Det var heller ingen bevis på økt seksuell risikoatferd blant deltakerne i FEM-PrEP eller TDF2 (22) (19).

Hvis PrEP ikke er fullstendig effektiv, vil kun en liten reduksjon av sikker sex kunne føre til økt forekomst av HIV-smitte. Hvis PrEP fører til økt risikoatferd vil PrEP kunne gjøre mer skade enn nytte. I tillegg til økt forekomst av HIV, vil det også kunne føre til økt forekomst av andre sykdommer som syfilis, gonoré, klamydia, herpes, hepatitt og kjønnsvorter. Intensiv rådgivning for riskreduksjon vil kunne forebygge en slik atferdsendring (16).

RESISTENSPROBLEMATIKK

Et kritisk problem med bruken av PrEP er resistensproblemer. Da HIV multipliserer seg med en hastighet på 10^{10} kopier i døgnet vil det kunne føre til mutasjoner som kan true med resistens mot antiretrovirale legemidler. Hvis bare én NRTI gis som behandling, vil det etter kun noen få uker oppstå resistente virusstammer, som resultat av mutasjoner, hos nesten alle pasienter. Mutasjoner

vil nesten alltid dukke opp hvis viruset får lov til å replikere seg i nærvær av legemiddelkonsentrasjoner som er utilstrekkelig til å utøve fullstendig undertrykkelse av viruset (15).

Antiretrovirale legemidler bør derfor ikke brukes alene, men alltid i kombinasjon. HAART foretrekker bruk av minst én PI eller NNRTI med en kombinasjon av to NRTI, nettopp for å hindre resistens ved fullstendig å hindre virusets replikasjon, slik at man reduserer faren for resistens. PrEP innebærer kun bruk av to NRTI i en kombinasjonspille. Så lenge PrEP er effektivt og hindrer HIV-smitte vil ikke dette være noe problem. Faktumet er dessverre at PrEP bare er en delvis effektiv prevensjonsmetode, og personer som blir smittet under PrEP vil kunne risikere å bli infisert med resistente virus. Det vil da gjøre det vanskeligere å behandle sykdommen når de først er blitt smittet. Resistente HIV-virus kan også overføres videre til andre personer. Fremtidige behandlinger av personer med HIV-resistente virus kan da settes i fare, og det kan gjøre det vanskeligere å kontrollere HIV-pandemien.

Emtricitabine og tenofovir har derimot en gunstig resistensprofil. M184V-mutasjonen som er assosiert med resistens mot emtricitabine, har et unikt resistensmønster, som ikke er delt med de andre revers transkriptasehemmerne. Når emtricitabine blir kombinert med tenofovir, vil M184V-mutasjon være den vanligste mutasjonen, og ikke K65R-mutasjon, som er assosiert med tenofovir (15). Hvis PrEP mislykkes vil derfor den antiretrovirale effekten av andre NRTI vedlikeholdes.

Legemiddelresistens kan derimot øke kostnadene relatert til HIV-behandling. Spesielt er nettopp tenofovir og emtricitabine populære legemidler i førstelinjebehandling av HIV. De er å foretrekke blant annet på grunn av smarte kombinasjonsløsninger, med lang halveringstid, slik at de kan tas én gang daglig. Hvis resistens oppstår mot disse legemidlene, vil flere personer måtte gå over til en dyrere og mer kompleks andrelinjebehandling.

Det ble ikke funnet noen resistente virus blant deltakerne i iPrEx-studien. Det var heller ingen tilfeller av resistens blant deltakerne i TDF2 som ble smittet etter studiestart. Det var derimot et tilfelle av resistens hos én deltaker som var HIV-positiv ved oppstart, men som ikke ble oppdaget innen behandlingen startet. Dette tilfellet understreker viktigheten av at HIV status er bekreftet FØR oppstart med PrEP. Den nye indikasjonen innebærer at HIV status må være bekreftet før oppstart med PrEP. I Partnerstudien ble åtte av deltakerne i TDF- og TDF-FTC-gruppen funnet å ha vært infisert med viruset ved studiestart. Det ble utviklet resistens mot legemidlene hos to av disse deltakerne. Det betyr at 25% utviklet resistens, ikke en rent liten andel. Én i TDF-gruppen hadde et TDF-resistent virus (K65R-mutasjon) og én i TDF-FTC-gruppen hadde et FTC-resistent virus (M184V-mutasjon). Dette støtter opp teorien om at M184V-mutasjonen er den vanligste mutasjonen når tenofovir blir kombinert med emtricitabine (20) (15). Ingen av deltakerne som ervervet HIV etter randomisering ble infisert med en virusstamme med disse mutasjonene. I FEM-PrEP ble tre tilfeller av

resistens oppdaget i TDF-FTC-gruppen. Disse ble oppdaget innen tolv uker etter påmelding til studien og det kan derfor ikke garanteres at de ikke allerede var smittet ved påmelding. Foreløpig informasjon som er tilgjengelig tyder derfor på at risikoen for fremvekst av resistente virus er liten.

BIVIRKNINGER

Alle studiene rapporterte et signifikant større antall tilfeller av kvalme, oppkast og svimmelhet i TDF-FTC-gruppene sammenlignet placebogruppene. Dette viste seg oftest de første månedene etter administrasjon av legemidlene og ble ofte redusert etterhvert.

iPrEx-studien, partnerstudien og TFD2-studien fant ikke flere tilfeller av alvorlige bivirkninger i TDF-FTC-gruppene enn i placebogruppene. I iPrEx var det et fåtall deltakere i TDF-FTC-gruppen som utviklet nedsatt nyrefunksjon, men som var reversibel ved seponering av legemidlet. Dette kan gi langvarige bekymringer vedrørende sikkerheten med PrEP. FEM-PrEP fant en mild til moderat økning i alanine aminotransferase blant deltakerne i TDF-FTC-gruppen, men det ble ikke registrert forskjeller i kreatinin- og fosfornivå blant de to gruppene. En deltaker i TDF-FTC-gruppen ble innlagt på sykehus med diaré og alvorlig dehydrering, og døde senere. Deltakerne i TDF2 som fikk TDF-FTC opplevde en liten, men signifikant reduksjon av beinmineraltetthet.

Tenofovir er kjent for å føre til en mindre reduksjon i glomerulær filtrasjons rate i behandling av HIV. Flere studier av proksimal renal tubulær funksjon, beinmineraltetthet og andre langtidseffekter av TDF-basert pre-eksponeringsprofylakse er derfor nødvendig.

Hos personer som er smittet med HIV, blir terapi ofte utsatt selv om det er fordeler med å starte behandlingen tidligere. Limitasjoner som langvarig toksisitet og utvikling av resistens ligger som begrunnelse for å utsette behandlingen (8). Likevel er bruk av nukleosidanalogene tenofovir og emtricitabine blitt godkjent som profylaktisk bruk hos helt friske personer.

Selv om legemidler med slike bivirkninger er akseptert for alvorlige sykdommer som HIV, er det ikke sikkert at det burde være tilfellet for friske mennesker som er egnet for PrEP. Personer som allerede er smittet med HIV er avhengig av medisinen for å leve. Skal de ha en framtid, har de ikke annet valg enn å bruke den. Personlig mener jeg at et forebyggende legemiddel ikke burde komme med slike alvorlige bivirkninger. Bivirkninger som kvalme og oppkast er ikke av de alvorligeste, men det kan gå ut over adherence, og dermed effekten av PrEP og eventuelt resistensutvikling skulle man bli smittet.

KOSTNADER OG FORSIKRING

HIV/AIDS er assosiert med fattigdom, lavere utdanning og minoritetspopulasjoner. Kun 15-17% av personer som lever med HIV i USA har privat forsikring og rundt 30% av dem har ingen form for forsikring (10). Sosioøkonomiske forskjeller synes å være viktig blant epidemien i USA. HIV prevalensen er relatert til årlig husholdningsinntekt. Dess lavere inntekt, dess høyere er HIV-prevalensen. Dette tyder derfor på at de som er i risiko for å få HIV, og som vil være kandidater for PrEP, ikke vil ha noe økonomisk grunnlag for å kunne betale for behandlingen.

PrEP er et lovende verktøy i kampen mot HIV, men det forblir dyrt. Et års forbruk av Truvada koster rundt 60.000 kr i USA. Forsikringsselskaper, Medicaid og andre programmer dekker foreløpig ikke PrEP. Dermed må folk bære denne kostnaden fullt ut selv. Da de fleste som er i risiko for å få HIV og som er kandidater for PrEP er fattige, vil dette kunne by på problemer (31). Hvis forsikringsselskaper ikke går med på å dekke PrEP, vil Truvada forbli utilgjengelig for dem som trenger det mest.

Ved å bruke tall fra iPrEX-studien har noen estimert at kostnadene for å forhindre én eneste infeksjon med PrEP i løpet av et år vil koste bortimot 500.000 \$. En livslang behandling for en person smittet med HIV koster omtrent 600.000 \$. En slik sammenligning lover ikke bra for PrEP sin framtid (31). PrEP vil nok være mer kostnadseffektivt i store risikopopulasjoner i Afrika sør for Sahara, der HIV prevalensen er størst.

Gilead Sciences, produsenten av Truvada, hadde et årlig salg på 2,65 milliarder dollar i 2010 (28). Målgruppen for PrEP inkluderer personer som er i høy risiko for å få HIV, og er estimert til å være rundt 415.000. Forsikringsselskaper vil stille tøffe spørsmål før de godkjenner noe som kommer til å koste dem 10.000 \$ i året, hvert år, i ubestemt tid. Hvis det er 415.000 mennesker i målgruppen, og alle hadde fått medisin, tilsvarer det 4,1 milliarder dollar årlig, en potensiell gullgrube for Gilead.

KONKLUSJON

PrEP er et lovende verktøy i kampen mot HIV, men det er mye som står på spill hvis PrEP skulle mislykkes. Det kan potensielt gjøre mer skade enn nytte hvis det ikke brukes nøyaktig som foreskrevet. Antall nye HIV-infeksjoner fremhever at de nåværende metodene for å forebygge HIV-smitte, som kondombruk og atferdsendringer, ikke er tilstrekkelig for å hindre spredningen av HIV. Pre-eksponeringsprofylakse med antiretrovirale legemidler er derfor en mulig strategi som kan hjelpe til med å forebygge dette.

Den samlede effekten av PrEP har vært varierende, med 44% i iPrEx, 62% i TDF2 og 75% i partnerstudien. FEM-PrEP og VOICE ble begge avsluttet på grunn av manglende resultater. Bekymringer vedrørende PrEP er de langvarige bivirkningene ved flere års bruk av antiretrovirale legemidler hos usmittede individer, økt seksuell risikoatferd, adherence og resistensutvikling.

Strategier for å promotere og oppnå høy adherence i den virkelige verden vil være nødvendig for å oppnå maksimale helsefordeler av pre-eksponeringsprofylakse. Skal PrEP lykkes i den virkelige verden vil det kreve god oppfølging av helsearbeiderne. Deltakerne i de kliniske studiene fikk omstendelig rådgivning om adherence, reduksjon av risikoatferd, bivirkninger og utlevering av gratis kondomer. Det er opp til leger og andre helsearbeidere å sørge for at PrEP utnyttes så korrekt som mulig. Gilead er ansvarlig for grundig opplæring av disse.

PrEP forblir dyrt. Et års forbruk av Truvada koster rundt 60.000 kr i USA. Forsikringsselskaper og andre programmer dekker foreløpig ikke PrEP. Dermed må folk bære denne kostnaden fullt ut selv. De fleste som er i risiko for å få HIV, og som er kandidater for PrEP, er fattige. Hvis forsikringsselskaper ikke går med på å dekke PrEP, vil Truvada forbli utilgjengelig for dem som trenger det mest.

Det gjenstår å se om Gilead har tatt seg vann over hodet, nå som PrEP er blitt godkjent. Det er enda for tidlig å gi noe svar på om PrEP vil feile eller lykkes. Flere studier rundt PrEP er nødvendige nå som det endelig er satt i gang i «den virkelige verden».

BIBLIOGRAFI

1. **Norsk Samfunnsvitenskapelig database.** Database for statistikk om høgre utdanning. [Internett] 2013. [Sisert: 17 10 2012.] http://dbh.nsd.uib.no/kanaler/kanalSok.do?tittelSoek=nature&issn=&nivakode=&status_klasseid=&fagraad=&kanaltype=&fagkode=&landgruppekode=&sortering=1&oaid=&search=advanced.
2. **Dalland, Olav.** *Metode og oppgaveskriving for studenter.* Oslo : Gyldendal Norsk Forlag AS, 2001.
3. **U.S food and drug administration.** FDA approves first drug for reducing risk of sexually aquired HIV infection. *U.S food and drug administration.* [Internett] 16 Juli 2012. [Sisert: 17 Oktober 2012.] <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312210.htm>.
4. **U.S food and drug association.** FDA approves first medication to reduce HIV risk. [Internett] Juli 2012. [Sisert: 17 Oktober 2012.] <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM311828.pdf>.
5. **Rang, H.P, et al., et al.** *Rang and Dale's pharmacology 7th edition.* London : Elsevier Churchill Livingstone, 2012.
6. **Madigan, M, et al., et al.** *Brock biology of microorganisms 12th edition.* San Francisco : Pearson Education Inc, 2009.
7. **UNAIDS.** UNAIDS report on the global AIDS epidemic. [Internett] 2010. [Sisert: 17 Oktober 2012.] http://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_globalreport_full_en.pdf.
8. **AIDS info.** *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents.* [Internett] 27 03 2012. [Sisert: 04 10 2012.] <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
9. **World Health Organization, unicef, UNAIDS.** GLOBAL HIV/AIDS RESPONSE, Epidemic update and health sector progress towards Universal Access. [Internett] 2011. [Sisert: 04 02 2013.] http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/20111130_ua_report_en.pdf.
10. **Demberg, T og Robert-Guroff, M.** Controlling the HIV/AIDS epidemic: current status and global challenges. *Frontiers in immunology.* 2012, Vol. 3, Artikkel 250.
11. **Fisher, M, et al., et al.** UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. *International journal of STD & AIDS.* 2006, Vol. 17, ss. 81-92.
12. **Grant, R.M, et al., et al.** Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *The New England journal of medicine.* 27, 2010, Vol. 363, ss. 2587-99.
13. **Sharifi-Azad, J og Rizzolo, D.** Postexposure prophylaxis for HIV: Pivotal intervention for those at risk. *Journal of the American academy of physician assistants.* 8, 2011, Vol. 24, ss. 22-25.
14. **Rey, D.** Post-exposure prophylaxis for HIV infection. *Expert reviews of anti-infective therapy.* 4, 2011, Vol. 9, ss. 431-442.
15. **van de Vijver, D og Boucher, C.A.B.** The risk of HIV drug resistance following implementation of pre-exposure prophylaxis. *Current opinion in infectious diseases.* 2010, Vol. 23, ss. 621-627.
16. **Okwundu, C.I og Uthman, O.A, Okoromah, CAN.** Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals. *The cochrane database of systematic reviews.* 7, 2012, CD007189.

17. **Heneine, W og Kashuba, A.** HIV prevention by oral preexposure prophylaxis. *Cold spring harbour perspectives in medicine.* 2, 2012.
18. **Desai, M, Iyes, G og Dikshit, R.K.** Antiretroviral drugs: Critical issues and recent advances. *Indian journal of pharmacology.* 3, 2012, Vol. 44.
19. **Centers for disease control and prevention.** *TDF2 study of pre-exposure prophylaxis (PrEP) among heterosexual men and women in Botswana: Key facts.* 2012.
20. **Baeten, J.M, et al., et al.** Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *The New England journal of medicine.* 5, 2012, Vol. 367, ss. 399-410.
21. **Microbicide trials network.** The VOICE study: Vaginal and oral interventions to control the epidemic. *Fact sheet.* [Internett] 2012. [Siter: 17 10 12.] www.mtnstopshiv.org/news/studies/mtn003.
22. **van Damme, L, et al., et al.** Preexposure prophylaxis for HIV infection among african women. *The New England journal of medicine.* 5, 2012, Vol. 367, ss. 411-422.
23. **Kashuba, A, et al., et al.** Pre-exposure rophylaxis for HIV prevention: how to predict success. *The lancet.* 2012, Vol. 379, ss. 2409-2411.
24. **Sax, P.E, et al., et al.** Adherence to antiretroviral treatment and correlation with the risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS ONE.* 2, 2012, Vol. 7.
25. **Guest, G, et al., et al.** Changes in sexual risk behaviour among participants in a PrEP HIV prevention trial. *Sexually transmitted diseases.* 12, 2008, Vol. 35, ss. 1002-1008.
26. **Holt, M, et al., et al.** Willingness to use HIV pre-exposure prophylaxis and the likelihood of decreased condom use are both associated with unprotected anal intercourse and the perceived likelihood of becoming HIV positive among autralian gay and heterosexual men. *Sexually transmitted infections.* 2012, Vol. 88, ss. 258-263.
27. **AIDS healthcare foundation.** CDC's support for Gilead's HIV prevention pill. [Internett] 9 August 2012. [Siter: 17 Oktober 2012.] <http://www.aidshealth.org/archives/14307>.
28. **Hayden, E.** HIV drug-prevention strategy carries risks. *Nature.* 2011, Vol. 476, ss. 260-261.
29. **Weller, S.C og Davis-Beaty, K.** Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *The cochrane database of systematic reviews.* 3, 2012, CD003255.
30. **Pinkerton, S og Abramson, P.R.** Effectiveness of condoms in preventing HIV transmission. *Social science & medicine.* 9, 1997, Vol. 44, ss. 1303-1312.
31. **Keller, S og Smith, D.M.** The price of tenofovir-emtricitabine undermines the cost-effectiveness and advancement of pre-exposure prophylaxis. *AIDS.* 18, 2011, Vol. 25, ss. 2308-09.