

Prevención de la Infección por VIH: Profilaxis Pre Exposición

Dra. Virginia Antelo
Dra. Zaida Arteta



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Caso Clínico

- 26 años, homosexual.
- Reciente diagnóstico de VIH.
- Asintomático.
- CV: 5.000 copias /ml.
- CD4: 1020/ml.



- FG, 23 años sin AP patológicos.
- Pareja del paciente anterior.
- VIH negativo reciente por test rápido y técnica de ELISA (se realizó en el contexto del diagnóstico de su pareja).
- Concorre a policlínica como acompañante.



- Se plantea la necesidad de inicio de ARV al paciente por pareja serodiscordante.
- El paciente se niega rotundamente a recibir ARV dado que tiene buena inmunidad.
- Se plantea la opción de profilaxis pre exposición a la pareja.



Introducción

- 60 millones de personas infectadas y 30 millones de muertes por VIH luego de 30 años de conocida la infección.
- 3.4 millones de personas están infectadas y 2.5 millones de infecciones nuevas en 2011.
- Número de personas con VIH continúa en aumento a pesar de estrategias efectivas

Jiang J, Yang X, Ye L, Zhou B, Ning C, et al. (2014) Pre-Exposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in High Risk Populations: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS ONE 9(2): e87674.doi:10.1371



Introducción

- Múltiples intervenciones biomédicas para disminuir la transmisión del VIH.
- Acciones destinadas a lograr modificaciones de conducta no han sido efectivas → *diferente percepción del riesgo en la transmisión sexual.*
- Principales dificultades en la disminución de la transmisión sexual del VIH se debe al diagnóstico tardío de la infección.

Documento de consenso de Gesida y PNS sobre el tratamiento antirretroviral del adulto (enero 2012)



Introducción

- Riesgo de transmisión:
 - persona en TARV: 0,5 por 100 personas/año
 - persona no tratada: 5,6 por 100 personas/año
- TARV disminuyó la transmisión vertical del VIH de forma espectacular  el TARV logra disminuir la incidencia de la transmisión sexual.

Documento de consenso de Gesida y PNS sobre el tratamiento antirretroviral del adulto (enero 2012)



Introducción

- El uso de TARV para prevenir la transmisión del VIH es una estrategia prometedora para disminuir la dispersión de la infección.
- Esta estrategia esta basada en la experiencia exitosa del uso de ARV en niños expuestos durante el embarazo o lactancia.
- En estudios de transmisión perinatal y modelos animales el beneficio en la profilaxis se observo cuando se administró en ARV antes y después de la exposición.

J.M. Baeten, D. Donnell, P. Ndase, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. N Engl J Med. 2012; 367:399-410.



Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women

Quarraisha Abdool Karim^{*,1,2}, Salim S. Abdool Karim^{*,1,2,3}, Janet A. Frohlich¹, Anneke C. Grobler¹, Cheryl Baxter¹, Leila E. Mansoor¹, Ayesha B.M. Kharsany¹, Sengeziwe Sibeko¹, Koleka P. Mlisana¹, Zaheen Omar¹, Tanuja N Gengiah¹, Silvia Maarschalk¹, Natasha Arulappan¹, Mukelisiwe Mlotshwa¹, Lynn Morris⁴, and Douglas Taylor⁵ on behalf of the **CAPRISA 004 Trial Group**

Science. 2010 September 3; 329(5996): 1168–1174. doi:10.1126/science.1193748.

Mayo 2007 – Marzo 2010

889 mujeres entre 18 y 40 años, parejas serodiscordantes.

TDF al 1% en gel vaginal, antes y después del coito, frente a placebo.

Se demostró una disminución global en la incidencia de transmisión en un 39% y hasta de un 54% en las mujeres con una adherencia superior al 80%.



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 2, 2012

VOL. 367 NO. 5

Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women

J.M. Baeten, D. Donnell, P. Ndase, N.R. Mugo, J.D. Campbell, J. Wangisi, J.W. Tappero, E.A. Bukusi, C.R. Cohen, E. Katabira, A. Ronald, E. Tumwesigye, E. Were, K.H. Fife, J. Kiarie, C. Farquhar, G. John-Stewart, A. Kakia, J. Odoyo, A. Mucunguzi, E. Nakku-Joloba, R. Twesigye, K. Ngure, C. Apaka, H. Tamoooh, F. Gabona, A. Mujugira, D. Panteleeff, K.K. Thomas, L. Kidoguchi, M. Krows, J. Revall, S. Morrison, H. Haugen, M. Emmanuel-Ogier, L. Ondrejcek, R.W. Coombs, L. Frenkel, C. Hendrix, N.N. Bumpus, D. Bangsberg, J.E. Haberer, W.S. Stevens, J.R. Lingappa, and C. Celum, for the Partners PrEP Study Team*

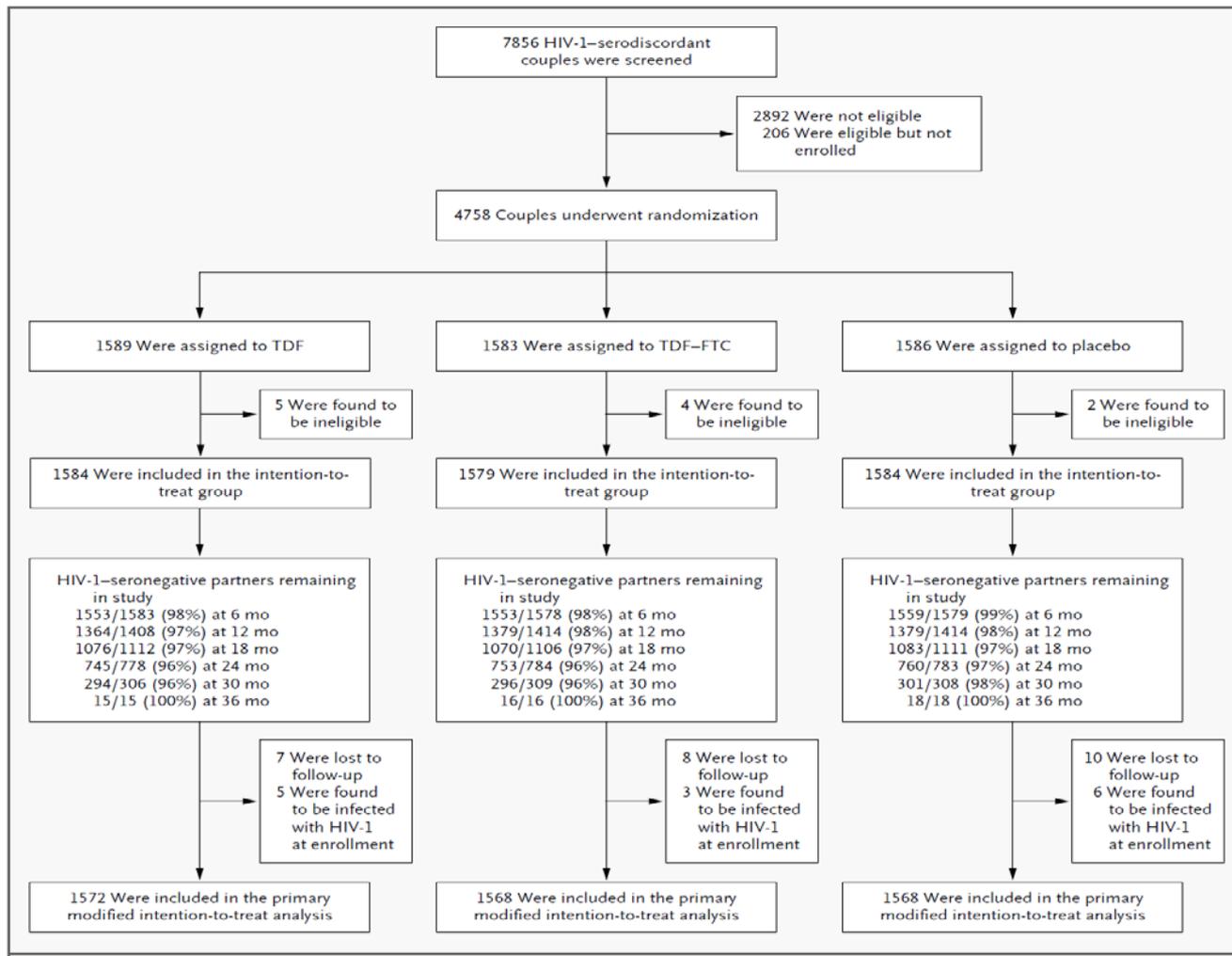
Julio 2008 – Nov 2010

Parejas VIH serodiscordantes de Kenya y Uganda



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

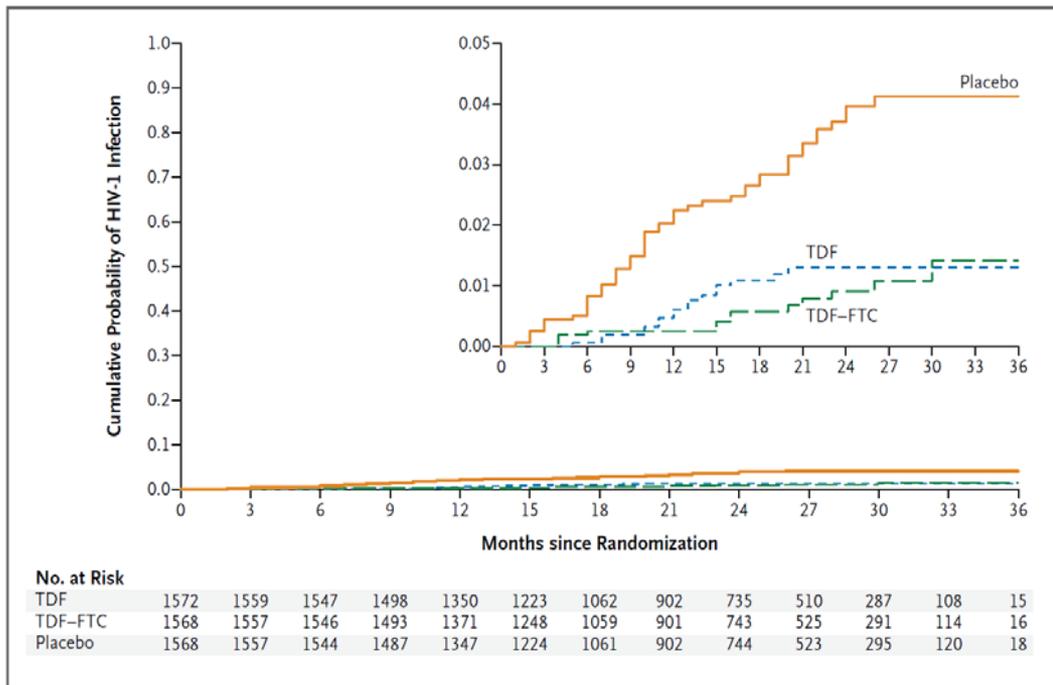


Subgroup	TDF <i>no. of events/total no. (rate per 100 person-yr)</i>	TDF-FTC <i>no. of events/total no. (rate per 100 person-yr)</i>	Placebo <i>no. of events/total no. (rate per 100 person-yr)</i>	Hazard Ratio (95% CI), TDF vs. Placebo	P Value	Hazard Ratio (95% CI), TDF-FTC vs. Placebo	P Value
Overall							
Modified intention-to-treat population	17/1579 (0.65)	13/1576 (0.50)	52/1578 (1.99)	0.33 (0.19–0.56)	<0.001	0.25 (0.13–0.45)	<0.001
Intention-to-treat population	22/1584 (0.84)	16/1579 (0.61)	58/1584 (2.22)	0.38 (0.23–0.62)	<0.001	0.27 (0.16–0.48)	<0.001
Sex of HIV-1-seronegative partner					0.65		0.24
Male	9/984 (0.56)	4/1010 (0.24)	24/959 (1.49)	0.37 (0.17–0.80)		0.16 (0.06–0.46)	
Female	8/595 (0.81)	9/566 (0.95)	28/619 (2.81)	0.29 (0.13–0.63)		0.34 (0.16–0.72)	
Age of HIV-1-seronegative partner					0.79		0.06
<25 yr	3/184 (1.07)	6/177 (2.34)	10/170 (4.04)	0.28 (0.08–1.01)		0.59 (0.21–1.61)	
≥25 yr	14/1395 (0.60)	7/1399 (0.30)	42/1408 (1.78)	0.34 (0.18–0.61)		0.17 (0.07–0.37)	
Unprotected sex with study partner during past mo					0.05		0.77
No	14/1138 (0.72)	8/1161 (0.40)	30/1170 (1.50)	0.47 (0.25–0.89)		0.27 (0.12–0.58)	
Yes	3/441 (0.46)	5/415 (0.78)	22/408 (3.60)	0.13 (0.04–0.44)		0.22 (0.08–0.58)	
Country					0.94		0.46
Kenya	7/699 (0.61)	7/697 (0.60)	22/694 (1.90)	0.32 (0.14–0.74)		0.31 (0.13–0.74)	
Uganda	10/880 (0.69)	6/879 (0.41)	30/884 (2.07)	0.33 (0.16–0.68)		0.20 (0.08–0.48)	
Circumcision status of HIV-1-seronegative men					0.54		0.42
Circumcised	6/542 (0.70)	3/543 (0.34)	13/512 (1.52)	0.46 (0.17–1.20)		0.22 (0.06–0.79)	
Uncircumcised	3/440 (0.40)	1/467 (0.12)	11/447 (1.45)	0.28 (0.08–1.00)		0.09 (0.01–0.68)	
Plasma HIV-1 RNA level of HIV-1-seropositive partner					0.39		0.79
<50,000 copies/ml	13/1277 (0.61)	9/1279 (0.42)	32/1263 (1.51)	0.40 (0.21–0.76)		0.28 (0.13–0.58)	
≥50,000 copies/ml	4/269 (0.90)	4/271 (0.90)	18/289 (3.93)	0.23 (0.08–0.69)		0.23 (0.08–0.68)	
CD4 count of HIV-1-seropositive partner					0.03		0.39
250–349 cells/mm ³	8/312 (1.56)	4/297 (0.78)	10/299 (1.95)	0.79 (0.31–2.01)		0.39 (0.12–1.26)	
≥350 cells/mm ³	9/1267 (0.43)	9/1279 (0.43)	42/1279 (2.01)	0.21 (0.10–0.44)		0.21 (0.10–0.44)	

Figure 3. Hazard Ratios for HIV-1 Infection Overall and among Subgroups, According to Study Group.

P values for the modified intention-to-treat and the intention-to-treat analyses are for the hypothesis of any evidence of efficacy (i.e., testing against a null hypothesis of 0%); P values for the other comparisons correspond to a test for significant interaction in the site-stratified Cox proportional-hazards model. Of 45 HIV-1 infections in women, 5 occurred in women (2 in the TDF group and 3 in the placebo group) who had not received study medication for more than 3 months owing to pregnancy or breast-feeding.





Kaplan–Meier Estimates of the Primary End Point

in the Modified Intention-to-Treat Analysis

Dosis diaria vo de TDF- TDF/FTC se asocio con una reducción del riesgo de adquisición de VIH de 67% y 75% respectivamente. TDF y TDF/FTC mostraron igual eficacia en la prevención de la infección VIH en hombres y mujeres.



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Profilaxis pre-exposición y Adherencia

- PrPE con dosis diaria de TDF o TDF/FTC es una estrategia eficaz para prevenir la infección por VIH en grupos de riesgo.
- Necesidad de un alto grado de adherencia.
- Descenso de la incidencia de infección 44-75% altamente relacionado con la adherencia.
- 2 estudios en África no demostraron eficacia en mujeres jóvenes debido a la baja adherencia.

D. Donnell; J.Baeten, et al. HIV Protective Efficacy and Correlates of tenofovir blood Concentration in a Clinical Trial of PrEP for HIV Prevention. J Acquir Immune Defic Syndr. Volum 66, Number 3, July 1, 2014.



- **CAPRISA 004** (889 mujeres, TDF gel 1% vs placebo)

Mujeres con niveles cervicovaginales de TDF al 1% > 1000 ng/ml presentaron un 74% menos de riesgo que aquellas con <1000 ng/ml. (p<0.025).

- **iPrEx** (2499 HSH y trans femeninas VIH (-), placebo vs TDF/FTC.)

Reducción del riesgo 44% y del 73% en aquellos con adherencia $\geq 90\%$.)

- **FEM-PrEP** (1951 mujeres con alto riesgo, Placebo vs TDF/FTC).

Suspendido en 2011 debido a fracaso en el brazo de TDF/FTC: Baja adherencia.

- **Partners PrEP** (4758 parejas VIH+/VIH-, placebo vs TDF vs TDF/FTC).

Se discontinuo en 2011 el brazo placebo, eficacia en la reducción de la adquisición de infección 62% con TDF y 73% con TDF/FTC.

Diferencias entre TDF vs TDF/FTC fueron estadísticamente no significativas (p=0.18).

C.Celum and J. Baeten. Tenofovir – based Pre-Exposure Prophylaxis for VIH Prevention: Evidence and involving questions. Curr Opin Infect Dis. 2012; 25(1): 51-57.



HIV Protective Efficacy and Correlates of Tenofovir Blood Concentrations in a Clinical Trial of PrEP for HIV Prevention

Deborah Donnell, PhD,* Jared M. Baeten, MD, PhD,†‡§ Namandjé N. Bumpus, PhD,||¶
 Justin Brantley, BA,† David R. Bangsberg, MD, MPH,#** Jessica E. Haberer, MD,#
 Andrew Mujugira, MBChB, MSc,† Nelly Mugo, MBChB, MPH,††† Patrick Ndase, MBChB, MPH,†
 Craig Hendrix, MD,||¶‡‡ and Connie Celum, MD, MPH†‡§

J Acquir Immune Defic Syndr • Volume 66, Number 3, July 1, 2014

TABLE 1. Plasma Tenofovir Concentrations, Missed Visits, and Pill Count Coverage by Case–Control Status

	TDF Cases: HIV Seroconverters (N = 17)		TDF Controls: HIV Uninfected (N = 96)	FTC/TDF Cases: HIV Seroconverters (N = 12)		FTC/TDF Controls: HIV Uninfected (N = 100)
	All Visits Before Infection	First HIV- Infected Visit	All Visits	All Visits Before Infection	First HIV- Infected Visit	All Visits
Samples tested for drug level (N)	51	17	455	34	12	490
Detectable tenofovir drug*						
>0.3 ng/mL	29 (57%)	7 (41%)	378 (83%)	22 (65%)	2 (17%)	395 (80%)
>10 ng/mL	29 (57%)	7 (41%)	361 (79%)	19 (56%)	2 (17%)	369 (76%)
>40 ng/mL	25 (50%)	4 (24%)	328 (72%)	16 (47%)	2 (17%)	342 (70%)
No tenofovir detected	22 (43%)	10 (59%)	77 (17%)	12 (35%)	10 (83%)	96 (20%)
On protocol drug hold	3	3	14	0	0	6
Missed previous visit†	0	1	2	0	4	2
Pill count coverage >80%	46 (90%)	12 (71%)	431 (95%)	31 (91%)	7 (58%)	474 (97%)

*Rows are not mutually exclusive.

†Visits were scheduled every 28 days with an allowable window of ± 14 days. A visit is considered missed if more than $28 + 14 = 42$ days have elapsed.



TABLE 2. HIV Risk Reduction for 3 Threshold Concentrations of Tenofovir in Plasma

	Cases: Before HIV Infection	Cases: First HIV-Infected Visit	Controls	Risk Reduction† (95% CI), %	<i>P</i>	Adjusted* Risk Reduction† (95% CI), %	Adjusted <i>P</i>
Tenofovir >0.3 ng/mL							
Overall							
TDF	29/51 (57%)	7/17 (41%)	378/455 (83%)	84% (54 to 94)	0.001	82% (46 to 94)	0.002
FTC/TDF	22/34 (64%)	2/12 (17%)	394/490 (80%)	92% (67 to 99)	0.001	93% (60 to 99)	0.003
Men							
TDF	10/29 (35%)	1/9 (11%)	240/283 (85%)	97% (75 to 100)	0.001	98% (77 to 100)	0.001
FTC/TDF	8/12 (67%)	1/4 (25%)	259/315 (82%)	89% (-19 to 99)	0.07	—	—
Women							
TDF	19/22 (86%)	6/8 (75%)	138/172 (80%)	21% (-274 to 83)	0.77	34% (-287 to 89)	0.65
FTC/TDF	14/22 (64%)	1/8 (13%)	135/175 (77%)	94% (41 to 99)	0.02	96% (35 to 100)	0.02
Tenofovir >10 ng/mL							
Overall							
TDF	29/51 (57%)	7/17 (41%)	361/455 (79%)	80% (44 to 93)	0.002	77% (32 to 92)	0.008
FTC/TDF	19/34 (56%)	2/12 (17%)	369/490 (76%)	92% (58 to 99)	0.003	91% (46 to 99)	0.008
Men							
TDF	10/29 (35%)	1/9 (11%)	226/283 (80%)	97% (70 to 100)	0.002	97% (73 to 100)	0.002
FTC/TDF	7/12 (58%)	1/4 (25%)	243/315 (77%)	85% (-65 to 99)	0.12	—	—
Women							
TDF	19/22 (86%)	6/8 (75%)	135/172 (79%)	12% (-427 to 82)	0.88	16% (-273 to 81)	0.82
FTC/TDF	12/22 (54%)	1/8 (13%)	126/175 (72%)	93% (25 to 99)	0.03	94% (6 to 100)	0.04
Tenofovir >40 ng/mL							
Overall							
TDF	25/51 (49%)	4/17 (24%)	328/455 (72%)	88% (60 to 96)	<0.001	87% (59 to 96)	<0.001
FTC/TDF	16/34 (47%)	2/12 (17%)	342/490 (70%)	91% (47 to 98)	0.008	88% (31 to 98)	0.018
Men							
TDF	8/29 (28%)	1/9 (11%)	208/283 (74%)	95% (58 to 99)	0.006	95% (60 to 99)	0.005
FTC/TDF	6/12 (50%)	1/4 (25%)	223/315 (71%)	80% (-128 to 98)	0.19	—	—
Women							
TDF	17/22 (77%)	3/8 (38%)	120/172 (70%)	76% (-9 to 95)	0.06	85% (-90 to 99)	0.14
FTC/TDF	10/22 (45%)	1/8 (13%)	119/175 (68%)	92% (19 to 99)	0.03	94% (-17 to 100)	0.07

*Adjusted for gender, any sex with study partner in last month, and age ≤ 25 . Adjusted model not estimable in male FTC/TDF subgroup.

†% Risk reduction = $(1 - \text{hazard ratio}) \times 100$.



Indicaciones de PrPE en HSH/Heterosexual

- Adultos
- Sin infección documentada por VIH
- Varias parejas sexuales en los últimos 6 meses
- No en una relación monogámica con VIH-
- Sexo anal/vaginal sin preservativo en los últimos 6 meses
- Alguna ITS reportada en los últimos 6 meses
- Relación serodiscordante

Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Previo a Iniciar PrPE:

- Establecer el status VIH, en VIH (–) repetir el test cada 3 meses.
- Realizar determinación de la fx renal: *no prescribir PrPE si $ClCr < 60$ ml/min.*
- Serología VHB, VHC

Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Farmacos vo recomendados para PrPE

TDF *	TDF/FTC
1 comp vo día	1 comp vo día

* No recomendada para HSH

Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Seguimientos de los pacientes en PrPE

Cada 3 meses

- Repetir serología para VIH y despistar signos y síntomas de Infección aguda.
- Test de embarazo
- Repetir TDF/FTC no mas de 90 días (hasta nueva realización de test VIH)
- Interrogar sobre efectos secundarios, adherencia y comportamientos sexuales seguros.

Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Seguimientos de los pacientes en PrPE

Cada 6 meses

- Determinación de ClCr.
- Búsqueda de otras ITS.

Cada 12 meses

- Evaluar necesidad de continuar PrPE como medida de prevención de infección por VIH.

Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Discontinuación PrPE

- Elección personal.
- Cambios de vida que determinen menor riesgo de adquisición de VIH.
- Toxicidad.
- Mala adherencia.
- Adquisición de infección por VIH.

Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Practice Guideline



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Nuevos fármacos para PrPE

- *Rilpivirine – LP (INNTR) presentación parenteral:*

Mejorar adherencia por su vida media larga.

Estudio fase 1 : concentración y vida media de 600 mg i.m. de RPV-LP en tejidos en hombres y mujeres.

Vida media de 33 y 35 días en mujeres y hombres.

Concentración en fluidos vaginales y rectales > que en plasma.

Else, L.; Jackson, A.; Tjia, J., et al. Pharmacokinetics of long-acting rilpivirine in plasma, genital tract and rectum of HIV-negative females and males administered a single 600 mg dose. Paper presented at: 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; 2012; Barcelona, Spain. p. O_12



- *S/GSK1265744 –LP (Inhibidor Integrasa):*
Seguridad y eficacia en VIH + en estudio.
Vida media de 25-50 días, uso una vez al mes.

- *Anillos vaginales con ARV*
Ensayos en fase III: anillos vaginales con liberación de Dapivirine (INNTR), una vez al mes.
Alta protección.

Spreen, E.; Ford, S.; Chen, S., et al. Pharmacokinetics, safety, tolerability of the HIV integrase inhibitor S/GSK1265744 long acting parenteral nanosuspension following single dose administration to healthy adults. XIX International AIDS Conference; 2012; Washington, DC. TUPE040

