

WHO süstemaatiline ülevaade: Shubber Z, Ford N. Safety and efficacy of antiretroviral drugs for post-exposure prophylaxis; WHO, 2018.

Tabel 1. Analüüsi kaasatud uuringute kirjeldus¹

Uuring	Riik	Uuringu tüüp	Kokkupuute tüüp	Raviskeem	PEP vajavate uuritavate arv
Mayer, 2008 ²	USA	Jälgimisuuring	Tööga mitte seotud	TDF+XTC	116
Sonder, 2010 ³	Holland	Jälgimisuuring	Tööga mitte seotud	AZT+XTC+ATV	151
Tosini, 2010 ⁴	Prantsusmaa	Jälgimisuuring	Tööga mitte seotud	TDF+XTC+LPV/r	215
Burty, 2010 ⁵	Prantsusmaa	Jälgimisuuring	Tööga mitte seotud	AZT+XTC+ATV/r	131
Diaz-Brito, 2012 ⁶	Hispaania	RCT	Tööga mitte seotud	AZT+XTC+ATV	94
McAllister, 2013 ⁷	Austraalia	Jälgimisuuring	Tööga mitte seotud	TDF+XTC+RAL	86
Tan, 2014 ⁸	Kanada	Jälgimisuuring	Tööga mitte seotud	TDF+XTC+LPV/r	124
Landowitz 2012 ⁹	USA	Jälgimisuuring?	Tööga mitte seotud	TDF+XTC	35
Landowitz 2015 ¹⁰	USA	RCT	Tööga mitte seotud	TDF+XTC	40
Bogoch, 2015 ¹¹	USA	Jälgimisuuring	Tööga mitte seotud	TDF+XTC+LPV/r TDF+XTC+RAL TDF+XTC	40 8 40
Leal (1), 2016 ¹²	Hispaania	RCT	Tööga mitte seotud	TDF+XTC+RAL TDF+XTC+LPV/r	97 101
Fätkenheueur, 2016 ¹³	Saksamaa	RCT	Tööga mitte seotud	TDF+XTC+LPV/r TDF+XTC+DRV/r	150 155
Leal (2), 2016 ¹⁴	Hispaania	RCT	Tööga mitte seotud	TDF+XTC+LPV/r	93
Wiboonthukul, 2016 ¹⁵	Tai	Jälgimisuuring	Tööga seotud	AZT+XTC+EFV	11
Milinkovic, 2017 ¹⁶	Suurbritannia	RCT	Tööga mitte seotud	TDF+XTC+LPV/r	106
Inciarte, 2017 ¹⁷	Hispaania	RCT	Tööga mitte seotud	TDF+XTC+LPV/r	37
McAllister, 2017 ¹⁸	Austraalia	Jälgimisuuring	Tööga mitte seotud	TDF+XTC+DTG	100
Mayer, 2017 ¹⁹	USA	Jälgimisuuring	Tööga mitte seotud	TDF+XTC+RAL	100

RCT – randomiseeritud kontrollitud uuring, TDF – tenofoviir, XTC – 3TC või FTC, FTC – emtritsitabiin, 3TC – lamivudiin, AZT – sidovudiin, ATV – atasanaviir, LPV – lopinaviir, r – ritonaviir, RAL – raltegraviir, DRV – darunaviir, EFV – efavirenz, DTG – dolutegraviir

Tabel 2. Tõsiste kõrvaltoimete esinemine¹

Uuring	Raviskeem	Kõrvaltoimed	Mõjutatud uuritavad (%)	Kasutusele võetud meetmed
Sonder, 2010	AZT+XTC+ATV	Iiveldus, kõhulahtisus, väsimus, nahalööve	1 (0,7%)	Atasanaviir vahetati nelfinaviiri vastu
Tosini, 2010	TDF+XTC+LPV/r	Nahalööve (n=2), renaalne litiaas (n=1), rabdomüolüüs (n=1)	4 (1,9%)	Rabdomüolüüsi korral vahetati raviskeem välja (ZDV+3TC+DDI). Nahalööbe ja renaalne litiaas korral ravi lõpetati.
Diaz-Brito, 2012	AZT+XTC+ATV	Seedetraktiga seotud (n=4), asteenia (n=2), neuropsühhiaatrilised (n=2), kollasus (n=4), vertiigo (n=1)	10 (9,4%)	PEP lõpetati
Bogoch, 2015	TDF+XTC+LPV/r TDF+XTC+RAL TDF+XTC	Seedetraktiga seotud	10 (25,0%)	Viidi üle TDF/FTC + RAL (n=4), PEP lõpetati (n=4), viidi üle TDF/FTC (n=1), viidi üle DRv/r (n=2)
Leal (1), 2016	TDF+XTC+RAL TDF+XTC+LPV/r	3 uuritavat kogesid kokku 10 kõrvaltoime sündmust, millest enamus olid seotud toksiline toime seedetraktile	3 (3,0%)	PEP lõpetati
Leal (2), 2016	TDF+XTC+LPV/r	Toksiline toime seedetraktile	5 (4,0%)	PEP lõpetati
Wiboonchutikul, 2016	AZT+XTC+EFV	Raskekujuline peapööritus	10 (91,0%)	EFV lõpetati, patsiendid jätkasid 2 ravimiga (n=6) või asendati LPV/r (n=2) või ATV/r (n=2)
McAllister, 2017	TDF+XTC+DTG	Peavalu	1 (1,0%)	PEP lõpetati

AZT/ZDV – sidovudiin, DDI – didanosiin, XTC – 3TC või FTC, FTC – emtritsitabiin, 3TC – lamivudiin, LPV – lopinaviir, r – ritonaviir, ATV – atasanaviir, RAL – raltegraviir, EFV – efavirenz

Tabel 3. Korduvad serokonversiooni sündmused¹

Uuring	Raviskeem	Serokonversiooni sündmused	Põhjendused
Sonder, 2010	AZT+XTC+ATV	5	Ei kattunud allikast isoleeritud viirusega (n=1), kaitsmata vahekorrad PEPiga alustamise järgselt (n=1), viirused sekveneeriti – ei ilmnenu resistentsust PEPi preparaatidele
Leal (1), 2016	TDF+XTC+RAL	1	Korduvad riskikokkupuuted sugulisel teel enne ja pärast PEP saamist
Landovitz 2012	TDF+XTC	1	PEP lõpetatud pärast 16 päeva, mitmed korduvad riskikokkupuuted pärast ravi PEPiga, laboratoorselt kinnitunud STH serokonversiooni ajal
Landovitz 2014	TDF+XTC	1	Korduvad riskikokkupuuted

AZT – sidovudiin, ATV – atasanaviir, XTC – 3TC või FTC, FTC – emtritsitabiin, 3TC – lamivudiin, RAL – raltegraviir, STH – sugulisel teel levivad haigused

GRADE tabel 1. PEP lõpuleviimine (PEP completion)¹

Uuringute arv	Uuringukavand	Tõendatuse astme hinnang				Sündmused/uuritavad	Osakaal (95% CI)	Tõendatuse aste
		Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus			
PEP lõpuleviimine (PEP completion): TDF+XTC								
4 ^{2,9-11}	jälgimisuuring	väike	väike	väike	suur	136/231	71,6% (53,6–89,4%)	⊕⊕○○ MADAL
PEP lõpuleviimine (PEP completion): LPV/r								
8 ^{4,8,11-14,16,17}	5 RCT 3 jälgimisuuring	suur	väike	väike	suur	567/866	65,8% (51,5–80,1%)	⊕⊕○○ MADAL
PEP lõpuleviimine (PEP completion): ATV								
2 ^{3,6}	1 RCT 1 jälgimisuuring	suur	väike	väike	suur	202/245	79,7% (55,2–100,0%)	⊕⊕○○ MADAL
PEP lõpuleviimine (PEP completion): ATV/r								
1 ⁵	jälgimisuuring	väike	väike	väike	suur	83/131	63,3% (55,1–71,4%)	⊕⊕○○ MADAL
PEP lõpuleviimine (PEP completion): RAL								
4 ^{7,11,12,19}	1 RCT 3 jälgimisuuring	suur	väike	väike	suur	210/291	75,1% (55,4–94,7%)	⊕⊕○○ MADAL
PEP lõpuleviimine (PEP completion): DRV/r								
1 ¹³	RCT	suur	väike	väike	väike	145/155	93,3% (89,4–97,2%)	⊕⊕⊕○ KESKMINE
PEP lõpuleviimine (PEP completion): DTG								
1 ¹⁸	jälgimisuuring	väike	väike	väike	väike	90/100	89,6% (83,7–95,5%)	⊕⊕○○ MADAL
PEP lõpuleviimine (PEP completion): EFV								
1 ¹⁵	Jälgimisuuring (retrospektiivne)	suur	väike	väike	suur	1/11	12,2% (0,0–29,7%)	⊕○○○ VÄGA MADAL

GRADE tabel 2. PEP poolelijätmine/asendamine (PEP discontinuation/substitution)¹

Uuringute arv	Uuringukavand	Tõendatuse astme hinnang				Sündmused/uuritavad	Osakaal (95% CI)	Tõendatuse aste
		Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus			
PEP poolelijätmine/asendamine (PEP discontinuation/substitution): TDF+XTC								
4 ^{2,9-11}	jälgimisuuring	väike	väike	väike	väike	0/231	0,7% (0,0–2,4%)	⊕⊕○○ MADAL
PEP poolelijätmine/asendamine (PEP discontinuation/substitution): LPV/r								
8 ^{4,8,11-14,16,17}	5 RCT 3 jälgimisuuring	suur	väike	väike	väike	53/866	5,2% (2,1–8,3%)	⊕⊕○○ MADAL
PEP poolelijätmine/asendamine (PEP discontinuation/substitution): ATV								
2 ^{3,6}	1 RCT 1 jälgimisuuring	suur	väike	väike	suur	18/245	9,3% (0,0–26,3%)	⊕⊕○○ MADAL
PEP poolelijätmine/asendamine (PEP discontinuation/substitution): ATV/r								
1 ⁵	jälgimisuuring	väike	väike	väike	suur	22/131	17,0% (10,7–23,4%)	⊕⊕○○ MADAL
PEP poolelijätmine/asendamine (PEP discontinuation/substitution): RAL								
4 ^{7,11,12,19}	1 RCT 3 jälgimisuuring	suur	väike	väike	väike	4/291	2,7% (0,4–4,9%)	⊕⊕○○ MADAL
PEP poolelijätmine/asendamine (PEP discontinuation/substitution): DRV/r								
1 ¹³	RCT	suur	väike	väike	väike	1/155	0,9% (0,0–2,4%)	⊕⊕⊕○ KESKMINE
PEP poolelijätmine/asendamine (PEP discontinuation/substitution): DTG								
1 ¹⁸	jälgimisuuring	väike	väike	väike	väike	1/100	1,4% (0,9–3,8%)	⊕⊕○○ MADAL
PEP poolelijätmine/asendamine (PEP discontinuation/substitution): EFV								
1 ¹⁵	Jälgimisuuring (retrospektiivne)	suur	väike	väike	suur	10/11	87,8% (70,3–100,0%)	⊕○○○ VÄGA MADAL

ALLIKALOEND

1. Shubber Z, Ford N, Web Annex G. Safety and efficacy of antiretroviral drugs for post-exposure prophylaxis. In: Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. Mayer KH, Mimiaga MJ, Cohen D, et al. Tenofovir DF plus lamivudine or emtricitabine for nonoccupational postexposure prophylaxis (NPEP) in a Boston Community Health Center. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 494–99.
3. Sonder GJB, Prins JM, Regez RM, et al. Comparison of two HIV postexposure prophylaxis regimens among men who have sex with men in Amsterdam: adverse effects do not influence compliance. *Sex Transm Dis* 2010; 37: 681–86.
4. Tosini W, Muller P, Prazuck T, et al. Tolerability of HIV postexposure prophylaxis with tenofovir/emtricitabine and lopinavir/ritonavir tablet formulation. *AIDS* 2010; 24: 2375–80.
5. Burty C, Prazuck T, Truchetet F, et al. Tolerability of two different combinations of antiretroviral drugs including tenofovir used in occupational and nonoccupational postexposure prophylaxis for HIV. *AIDS Patient Care STDS* 2010; 24: 1–3.
6. Diaz-Brito V, León A, Knobel H, et al. Post-exposure prophylaxis for HIV infection: a clinical trial comparing lopinavir/ritonavir versus atazanavir each with zidovudine/lamivudine. *Antivir Ther* 2012; 17: 337–46.
7. McAllister J, Read P, McNulty A, Tong WWY, Ingersoll A, Carr A. Raltegravir-emtricitabine-tenofovir as HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in men who have sex with men: safety, tolerability and adherence. *HIV Med* 2014; 15: 13–22.
8. Tan DHS, Goddey-Erikefe B, Yoong D, et al. Selecting an antiretroviral regimen for human immunodeficiency virus postexposure prophylaxis in the occupational setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35: 326–28.
9. Landovitz RJ, Fletcher JB, Inzhakova G, Lake JE, Shoptaw S, Reback CJ. A novel combination HIV prevention strategy: post-exposure prophylaxis with contingency management for substance abuse treatment among methamphetamine-using men who have sex with men. *AIDS Patient Care STDS* 2012; 26: 320–28.
10. Landovitz RJ, Fletcher JB, Shoptaw S, Reback CJ. Contingency management facilitates the use of postexposure prophylaxis among stimulant-using men who have sex with men. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2: e114.
11. Bogoch II, Siemieniuk RAC, Andrews JR, et al. Changes to Initial Postexposure Prophylaxis Regimens Between the Emergency Department and Clinic. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 69: e182–84.
12. Leal L, León A, Torres B, et al. A randomized clinical trial comparing ritonavir-boosted lopinavir versus raltegravir each with tenofovir plus emtricitabine for post-exposure prophylaxis for HIV infection. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1987–93.
13. Fätkenheuer G, Jessen H, Stoehr A, et al. PEPDar: A randomized prospective noninferiority study of ritonavir-boosted darunavir for HIV post-exposure prophylaxis. *HIV Med* 2016; 17: 453–59.

14. Leal L, León A, Torres B, et al. A randomized clinical trial comparing ritonavir-boosted lopinavir versus maraviroc each with tenofovir plus emtricitabine for post-exposure prophylaxis for HIV infection. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1982–86.
15. Wiboonchutikul S, Thientong V, Suttha P, Kowadisaiburana B, Manosuthi W. Significant intolerability of efavirenz in HIV occupational postexposure prophylaxis. *J Hosp Infect* 2016; 92: 372–77.
16. Milinkovic A, Benn P, Arenas-Pinto A, et al. Randomized controlled trial of the tolerability and completion of maraviroc compared with Kaletra® in combination with Truvada® for HIV post-exposure prophylaxis (MiPEP Trial). *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 1760–68.
17. Inciarte A, Leal L, González E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine plus ritonavir-boosted lopinavir or cobicistat-boosted elvitegravir as a single-tablet regimen for HIV post-exposure prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2857–61.
18. McAllister JW, Towns JM, McNulty A, et al. Dolutegravir with tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine as HIV postexposure prophylaxis in gay and bisexual men. *AIDS* 2017; 31: 1291–95.
19. Mayer KH, Jones D, Oldenburg C, et al. Optimal HIV Postexposure Prophylaxis Regimen Completion With Single Tablet Daily Elvitegravir/Cobicistat/Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Compared With More Frequent Dosing Regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 75: 535–39.