

Use of hormonal contraceptives and risk of HIV-1 transmission: a prospective cohort study

Renee Heffron et al for the Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team

Lancet Infect Dis 2011 Oct 4; e-pub ahead of print (präsentiert am IAS 2011 in Rom)

Einleitung:

- > 140 Millionen Frauen weltweit verhüten mittels hormoneller Methoden
- bislang nur inkonsistente Resultate bezüglich erhöhtem Ansteckungsrisiko für HIV-seronegative Frauen, welche hormonelle Verhütungsmethoden gebrauchen
- Einfluss hormoneller Antikonception noch relativ unklar (dünnere Cervicalschleimhaut, erhöhte VL in Genitalsekret)
- Falls eine hormonelle Antikonception (HAK) das Risiko der HIV-Ansteckung und Transmission erhöht, hätte dies grosse Folgen auf die öffentliche Gesundheit

Ziel der Studie: Vergleich der HIV-Inzidenzraten von Frauen mit und ohne HAK:

- HIV-Ansteckung bei seronegativen Frauen
- HIV-Transmission seropositiver Frauen auf ihre männlichen Partner

Studienpopulation:

- Prospektive Kohorten Studie mit 3790 HIV-1-serodiskordanten Paaren (Teilnehmer aus 7 Ländern: Sambia, Botswana, Südafrika, Ruanda, Kenia, Uganda, Tansania)
- Paare wurden rekrutiert aus zwei Studien durchgeführt zw. 2004 und 2010:
 - The Partner in Prevention HSV/HIV Transmission Study (randomisierte Studie, keine signifikante Reduktion der HIV-1 Transmission von HSV-2 Koinfizierten durch Acyclovir Suppressionstherapie)
 - Couples Observational Study (Prospektive Kohorte mit Einschluss von 469 serodiskordanten Paare)

Methodik:

- Einschlusskriterien: Alter > 18 Jahre, nicht schwanger, für HIV-seropositive Partner: kein C-Stadium, CD-4-Zellzahl > 250/ul, keine cART
- HIV-seronegative Partner: alle 3 Monate HIV-Test
- HIV-seropositive Partner: alle 6 Monate CD-4 Zellzahl Messung, falls cART indiziert Überweisung an lokale HIV-Klinik, zu Beginn und nach 6 Monaten HIV-RNA im Plasma und Genitalsekret (Endocervikalabstrich)
- alle 3 Monate standard. Fragebogen zu HAK und Sexualverhalten, Adherence-Daten nicht erfasst
- Alle Paare erhielten Beratung für HIV-Prävention inkl. freier Abgabe von Kondomen und Behandlung von STDs, sowie Abgabe von Kontrazeptiva

Statistik:

- Primärer Outcome: HIV-1 Serokonversion (separate Analyse female-to-male Transmission und male-to-female Transmission) (Genomsequenzierung um Ansteckung durch fremden Sexualpartner auszuschliessen)
- Primäre Analyse: multivariate Cox proportional hazard regression model
 - bereinigt für Alter, Sex ohne Kondom, Schwangerschaft, Viruslast im Plasma
- Sekundäre Analyse: marginal structural model = komplizierte Analyse zum Abgleich der zeitabhängigen Confounder (Sex ohne Kondom u. Schwangerschaft) zwischen den Gruppen mit HAK:
 - für alle Analysen wurden Perioden mit HAK verglichen mit Perioden ohne HAK
 - aufgrund kleiner Zahl wurden die Perioden mit IUD-Gebrauch ausgeschlossen
 - ebenfalls ausgeschlossen wurden die Zeitperioden nach Start einer cART

Resultate:

- Baseline characteristics (Tab. 1, S. 3): die meisten Paare waren verheiratet und hatten 1-2 Kinder, rund 1/4 aller Frauen wurden im Verlauf der Studie schwanger, rund 1/4 der Paare gab ungeschützten GV im letzten Monat an; medianer Follow-Up: 18 Monate; VL median $4.10 \log_{10}$ Kp/ml, CD-4-Zellzahl median 455/ul.
- 27 Paare wurden ausgeschlossen (HSV-2 neg. oder HIV-1 neg.), weitere 76 Paare wurden ausgeschlossen wegen nicht Erscheinen zu Follow-up, 350 Paare bei welchen der HIV-seropositive Partner im Verlauf eine ART begann, wurden separat bewertet
- Es wurden nur Serokonversionen, welche mittels Gen-Sequenzierung bestätigt wurden als vom Partner angesteckt, in Analyse eingeschlossen

HIV-Transmission und HAK bei seronegativen Frauen (total 1314) (Tab. 3, S. 5)

- 21% der seronegativen Frauen nahmen mind. einmal eine HAK (16% injizierbare, 7% orale Form)
- 73 Frauen (davon 62 von ihrem Partner) wurden angesteckt (Inzidenzrate 4.09/100 Personenjahre): 6.6/100 PJ unter HAK vs 3.78/100 PJ bei den Frauen ohne HAK
- In der multivariaten Analyse zeigt sich eine doppelt so hohe Ansteckungsrate bei denjenigen mit HAK (adj. hazard ratio 1.98, 95% CI 1.06-3.68, p=0.03)

HIV-Transmission bei seronegativen Männern (total 2476) (Tab. 4, S. 5):

- 33% der HIV seropos. Frauen mit HAK (27% injizierbare, 9% orale Form)
- 59 (von total 93) Männer wurden durch ihre Partnerin angesteckt (Inzidenzrate: 1.75/100 PJ): In multivariater Analyse doppelt so hohe Ansteckungsrate wenn die Partnerin eine HAK einnahm (adj. hazard ratio 1.97, 95% CI 1.12-3.45, p=0.02)
- Effekt nur signifikant bei Gebrauch von injizierbarer HAK
- Mögliche Begründung: Frauen unter HAK haben höhere genitale HIV VL (Vgl. Tab. 5, S. 6)

Diskussion:

- HAK scheint assoziiert zu sein mit zweifach höherem Risiko für HIV-Ansteckung bei Frauen als auch für HIV-Übertragung auf Männer
- Injizierbare HAK wurde in dieser Studie am häufigsten gebraucht und scheint bei der Subgruppen-Analyse mit signifikant höherem Ansteckungsrisiko verbunden zu sein
- Stärken dieser Studie sind die – allerdings sehr komplizierten - statistischen Methoden inklusive Korrektur für multipelste potentielle Confounder
- Mögliche Limitationen sind z.B. dass sich der Gebrauch von Kondomen sowie der HAK alleine auf die Angabe der Paare stützte und die Adherence nicht kontrolliert wurde

Fazit:

- Der Benefit einer effektiven hormonellen Antikonzepation ist unbestritten und muss gegen das Risiko einer erhöhten HIV-Übertragung abgewogen werden
- Bei Beratung zur Antikonzepation immer über Risiko der HIV-Ansteckung aufklären, zum zusätzlichen Gebrauch von Kondomen raten und einen HIV-Test anbieten