

HIV İnfeksiyonundan Korunmada Temas Öncesi Profilaksi

Pre-exposure Prophylaxis Against Human Immunodeficiency Virus

Güle ÇINAR¹, Serhat BİRENGEL¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) verilerine göre, 2015 yılında dünya çapında yaklaşık 2.1 milyon yeni insan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu olgusu bildirilmiştir. Bu veriler, HIV'in bulaşmasını önlemek için önemli çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir. Bugüne kadar yapılan araştırmalar ağırlıklı olarak erkeklerle seks yapan yüksek riskli erkekler üzerinde yoğunlaşmıştır, ancak dünya genelinde birçok kadın da HIV bulaşması açısından yüksek risk altındadır. Yapılan çalışmalarda, sürekli ve düzenli olarak her gün günde bir kez olarak kullanılan tenofovir disoproksil fumarat-emtricitabin (TDF-FTC)'in HIV'a karşı temas öncesi profilaksi için kullanıldığında, yüksek riskli bireylerde HIV enfeksiyonu insidansını %90'ın üzerinde güvenle azalttığı gösterilmiştir. Bu derlemede temas öncesi profilaksi ile ilgili mevcut veriler ve çalışmalar ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: İnsan immünyetmezlik virüsü; Koruma; Temas öncesi profilaksi

SUMMARY

Pre-exposure Prophylaxis Against Human Immunodeficiency Virus

Güle ÇINAR¹, Serhat BİRENGEL¹

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Ankara, Ankara, Turkey

According to the Center for Disease Control and Prevention (CDC), there were 2.1 million new human immunodeficiency virus (HIV) cases reported worldwide in 2015, which shows that significant work needs to be done to prevent the transmission of HIV. Research to date has focused mainly on high-risk men who have sex with men, but many women around the world are also at a high risk for HIV transmissions. In studies conducted, the incidence of HIV infection in high-risk individuals decreases over 90% when high-risk individuals use pre-exposure prophylaxis (PreP) HIV, tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine (TDF-FTC) safely. Current data and studies on pre-exposure prophylaxis were discussed in this review.

Key Words: Human immunodeficiency virus; Prevention; Pre-exposure prophylaxis

Temas öncesi profilaksi (TÖP), virüs alımı riski yüksek olan insan immünyetmezlik virüsü (HIV) negatif bireylerde HIV'in edinilmesini önlemek için antiretroviral (ARV) ilaçların kullanılmasıdır^[1]. TÖP, HIV bulaşmasını, kondom kullanımı, danışmanlık ve erken tanı ve tedavi ile birlikte azaltmak için önemli bir yardımcı stratejidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), HIV enfeksiyonu gelişme riski yüksek olan kişilerde HIV bulaşmasının önlenmesi için TÖP'ün kullanılmasını önermektedir. DSÖ, Temmuz 2012 tarihinde TÖP kullanımına ilişkin ilk rehberi yayınladıktan sonra tenofovir disoprosksil fumarat-emtrisitabin (TDF-FTC) bu alanda kullanılması FDA tarafından onaylanan ilk ilaç olmuştur^[2]. Daha sonra, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Halk Sağlığı Servisi (USPHS) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), Mayıs 2014 tarihinde ilk kapsamlı kılavuzu çıkarmıştır^[3]. Daha sonra da Fransa, Kanada ve Güney Afrika gibi başka bazı ülkeler de HIV bulaşını önleme stratejisi ile ilgili bu kombinasyonu TÖP'de kullanılmak üzere onaylamıştır^[4].

TÖP, HIV'in kazanılmasının önlenmesi için oldukça etkili bir stratejidir^[1-8]. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), 2012 yılında yetişkinlerde HIV'in önlenmesinde günlük olarak birlikte formüle edilmiş TDF-FTC kullanımını onayladı ve CDC 2014 yılında TÖP için kılavuzlar yayınladı. TÖP, erkeklerle seks yapan erkekler (ESE), heteroseksüel olarak aktif erkek ve kadınlar ve IV uyuşturucu kullananlar dahil olmak üzere, HIV enfeksiyonu riski yüksek olan herkes için önerilmektedir. ESE'ler için, TÖP'ün endikasyonları, HIV ile enfekte bir cinsel partnerin olması, yakın zamanda cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon öyküsü bulunması, çok sayıda seks partneri olması veya kondomsuz anal seks ve/veya seks oyuncuğuyla seks yapmayı içerir. Heteroseksüel erkekler ve kadınlar için ise, HIV bulaşmış bir cinsel eşin bulunması veya HIV enfeksiyonu riski taşıyan cinsel eşlerle seks oyuncakları ve/veya kondomsuz seks yapmayı içermektedir. TÖP kadınlara ayrı, özel ve eş onayı gerektirmeyen hem doğum kontrol yöntemleri hem de gebelikle uyumlu bir korunma şansı sunar. Bununla birlikte, HIV bulaşının önlenmesi ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında, kadınların literatürde yeterince temsil edilmedikleri ve erkeklerle kıyasla günlük hayatta daha düşük düzeyde

korunma yöntemi kullandıkları görülmektedir. Ayrıca, kadın nüfusa odaklanan klinik araştırmalar, bu nüfustaki uyum zorluklarını da vurgulayan etkinlikle ilgili karışık sonuçlar ortaya koymaktadır. Damar içi uyuşturucu kullananlar için endikasyonlar, HIV ile enfekte enjeksiyon partnerine sahip olma ve enjeksiyon malzemesi ve ilaç paylaşımını içermektedir^[9]. Avrupa AIDS Klinik Derneği (EACS)'nin 2017 rehberinde erkeklerle ve transseksüel bireylerle seks yapan HIV negatif erkekler için kondom kullanılmadığında ya da HIV pozitif antiretroviral tedavi (ART) kullanmayan bireylerle seks yapıldığında önerilir. HIV pozitif olma riski taşıyan ya da HIV pozitif olup ART kullanmayan kişilerin de arasında olabileceği kişilerle çok eşli seksüel ilişki yaşayan heteroseksüel erkek ve kadınlarda da kullanımının düşünülebileceğinden bahsedilmektedir^[10]. Tablo 1'de CDC, EACS ve DSÖ'nün HIV için TÖP önerileri özetlenmiştir.

Cinsel geçmiş ile ilgili öykü alma ve cinsel ve uyuşturucu kullanma davranışlarını açık uçlu ve yargısız bir şekilde ifade eden sorular sormak sağlık hizmetlerinde TÖP adaylarının belirlenmesinde kritik bir ilk adım olmakla birlikte, genellikle kişilerin bu öyküleri elde edilememektedir^[11]. Buna ek olarak, TÖP'den fayda sağlayabilecek birçok insan kendisine HIV enfeksiyonu bulaşma riski olduğunu düşünmemektedir^[12,13]. TÖP'de yerel epidemiyoloji ve HIV prevalansını göz önüne almak da oldukça önemlidir.

HIV bulaşma riski değerlendirildikten sonra, TÖP verilecek kişinin bilgi ve ilgisi değerlendirilmeli ve profilakside kullanılacak ilaçların nasıl çalıştığı, böbrek ve kemik toksisitesi gibi az düzeyde ancak istatistiksel olarak anlamlı olan riskler ve tipik olarak birkaç hafta sonra düzelen hafif gastrointestinal semptomlarla karakterize geçici başlangıç sendromu olasılığı da kişiye anlatılmalıdır^[3]. Hastanın HIV ile enfekte olmamış olduğunu teyit etmek temel değerlendirmenin kritik bir unsurudur. HIV'a karşı son potansiyel maruziyetin ne zaman meydana geldiği belirlenmeli ve kişi akut HIV enfeksiyonunun belirtileri veya semptomları açısından da mutlaka değerlendirilmelidir. TÖP verilmeden önce negatif bir HIV antikör testi sonucu görülmeli ve ideal olarak HIV Ag/Ab testi ile belgelenmelidir. Oral hızlı testler, TÖP kullanımını öncesi HIV enfeksiyonunu taramak için kan

Tablo 1. Rehberlerin HIV'da temas öncesi profilaksi önerilerinin özeti

	CDC	EACS	DSÖ
Risk grubuna dayalı TÖP endikasyonları			
ESE ya da erkeklerle seks yapan transeksüel kadınlar	Önerilir HIV pozitif cinsel eş Yakın zamanda CYBİ ≥ 2 cinsel eş Tutarsız kondom kullanımı ya da kondom kullanmama HIV durumu bilinmeyen eş Seks işçisi	Önerilir ART kullanmayan HIV pozitif eş veya rastgele eşlerle kondomsuz cinsel ilişki Yakın zamanda CYBİ	Ayırım yok HIV bulaşması konusunda ciddi risk taşıyan insanlar için; önemli risk taşıyan transeksüel kadınlar ve heteroseksüel erkekler ve kadınlar
Heteroseksüel kadınlar ve erkekler	Önerilir HIV pozitif cinsel eş Yakın zamanda CYBİ ≥ 2 cinsel eş Tutarsız kondom kullanımı ya da kondom kullanmama HIV durumu bilinmeyen eş Seks işçisi	Düşünülebilir ART kullanmayan HIV pozitif eş veya HIV pozitif olma riski taşıyan rastgele eşlerle kondomsuz cinsel ilişki	
İntravenöz ilaç bağımlıları	Önerilir HIV pozitif enjeksiyon eşi Enjeksiyon malzemesi paylaşımı Son altı ayda bir uyuşturucu tedavisi programına katılmış olma	Ele alınmamış	
TÖP için klinik uygunluk			
Önerilen laboratuvar taraması	Başlangıçta ve her üç ayda bir, akut HIV enfeksiyonu bulgusu veya belirtisi olmaksızın negatif HIV testi Başlangıçta, ilk üç ay ve her altı ayda bir normal renal fonksiyon (> 60 mL/dakika) Yüksek riskli davranış veya belirti olmadıkça, başlangıçta ve en az altı ayda bir CYBİ taraması HBV serolojisi ve aşılama durumunun belgelenmesi Başlangıçta ve her üç ayda bir gebelik testi	Başlangıçta ve her üç ayda bir negatif HIV testi Belgelenmiş HBV serolojisi Böbrek fonksiyonunu başlangıçta ve tedavi boyunca değerlendirin Terapi boyunca kemik mineral yoğunluğunu değerlendirin	Başlangıçta ve tedavi sırasında her üç ayda bir negatif HIV testi Her vizitte CYBİ taraması Böbrek fonksiyonunu ve serum kreatininini başlangıçta ve ilk 12 ay boyunca en az dört ayda bir değerlendirin (bundan sonra her yıl) HBV serolojisi

Tablo 1. Rehberlerin HIV'da temas öncesi profilaksi önerilerinin özeti (devamı)

	CDC	EACS	DSÖ
TÖP için önerilen ilaçlar ve dozları			
TDC 300 mg – FTC 200 mg	Ağız yoluyla günde bir tablet Her gün 90 günden fazla verilmez	Ağız yoluyla günde bir tablet 90 günden fazla verilmez Yüksek riskli cinsel davranışa sahip ESE için "isteğe bağlı" doz kullanılabilir İsteğe bağlı dozajlama: Her cinsel ilişki öncesinde 2 ila 24 saat önce TDF-FTC'nin iki kez uygulanması, bunu takiben ilk alımdan 24 ve 48 saat sonra haftada yedi tableti aşmamak üzere iki tek ilaç dozu uygulanması	Belirtilmemiş
CDC: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi, EACS: Avrupa AIDS Klinik Derneği, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü, ESE: Erkeklerle seks yapan erkekler, CYBI: Cinsel yolla bulaşan hastalık, ART: Antiretroviral tedavi, TÖP: Temas öncesi profilaksi, HBV: Hepatit B virüsü, TDC-FTC: Tenofovir disoproksil fumarat-emtricitabin.			

testlerinden daha düşük hassasiyetleri nedeniyle kullanılmamalıdır. Özellikle son zamanlarda HIV maruziyeti olan ve/veya akut HIV enfeksiyonunu düşündürülen semptomlara sahip olan kişilerde, HIV RNA testi bile yapılabilir^[9,14]. Akut HIV enfeksiyonu için yüksek bir klinik şüphe varsa ARV direnç mutasyonlarının gelişmesine yol açabilmesinden dolayı HIV RNA testi sonuçlanana kadar TÖP ertelenmelidir^[1,3]. Bu arada TÖP verilmesi planlanan kişiler böbrek fonksiyonları açısından ve hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu açısından test edilmelidir. Tenofovirin böbrek üzerindeki yan etkilerinden dolayı kreatinin klerensi < 60 mL/dakika olan kişilere TÖP başlanmamalıdır. Hepatit B, TÖP kullanımı için bir kontrendikasyon oluşturmamakla birlikte, hem TDF hem de FTC HBV'ye karşı aktif olduğu için, hastanın hepatit B durumunu bilmek ve TÖP durdurulursa karaciğer fonksiyonunun yakından izlenmesini sağlamak önemlidir. Çünkü ilaç kesimi sonrası yeniden aktive olma riski bulunan hepatit B enfeksiyonu karaciğer hasarına neden olabilir^[15]. Kişiler sifiliz, gonore ve klamidya gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların ekstrasjenital tutulumları açısından da değerlendirilmelidir^[16]. Kadınlara ha-

milelik testi yapılmalı ve tüm hastalara profilaksiye uyumun önemi konusunda danışmanlık verilmelidir^[9]. Eğer kişi uygunsa, aşıyla önlenemez cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar için aşılmalıdır^[15,16].

TÖP için önerilen tek FDA onaylı rejim günlük TDF-FTC'dir. Günlük reçete ile bu rejim ESE'lerde HIV enfeksiyonunun önlenmesi için > %95 etkilidir^[5,8,17,18]. Oral TDF'nin, kadın genital bölgesinde kolorektal dokulara kıyasla daha düşük konsantrasyonlara ulaştığı göz önüne alınırsa etkinlik kadınlarda biraz daha düşük olabilir^[1,19-21]. ESE'lerde TDF-FTC haftada en az dört doz ile yüksek düzeyde koruma sağlayabilirken, farmakolojik modeller, kadınların koruyucu yarar sağlamak için haftada en az altı doz almaları gerektiğini göstermektedir^[17,21]. Yapılan bir çalışma, HIV'a muhtemel cinsel maruziyetten önce ve sonra alınan profilaksinin ESE'ler için etkili olabileceğini gösterirken, HIV'a nadiren maruz kalma şansı olan bireylerde veri eksikliği nedeniyle endişe verici bulunduğundan bu rejim ABD'de FDA tarafından onaylanmamıştır ve CDC tarafından önerilmemektedir^[7,22]. Renal yetmezlik veya osteoporoz gibi nedenlerden dolayı bir

hasta TDF-FTC'yi kullanamazsa, şu anda kanıt dayalı alternatif rejimler mevcut değildir. Bu durumda, klinisyenler, cinsel ilişki sırasında kondom kullanımı, güvenli cinsel ilişki ve steril, tek kullanımlık şırınga kullanımı ve paylaşılmaması konusunda alternatif TÖP yöntemleri ortaya çıkıncaya kadar danışmanlık yapmalıdır^[23]. Çalışmalar, bir hastanın TDF-FTC'yi, FTC'yi kullanmaya karşı bir kontrendikasyon nedeniyle kullanamaması durumunda TDF monoterapisinin HIV ile infekte kişilerin heteroseksüel eşlerinde ve damar içi uyuşturucu kullananlarda alternatif bir TÖP rejimi olarak etkili olduğunu ve kullanılabilirliğini göstermiştir^[1,2,4]. Ancak bu çalışmalarda ESE için bu rejimin etkinliği test edilmediğinden CDC, ESE için TDF monoterapisini önermemektedir^[9].

TÖP kullanan bireyler HIV açısından en az üç ayda bir taranmalı ve akut HIV enfeksiyonu şüphesi durumunda en kısa sürede değerlendirilmelidir. Üç ayda bir yapılan HIV testine uyumu desteklemek için, bireylere her ziyarette en fazla 90 günlük profilaksi önerilir. Bazı bireyler, TÖP'e uyumla ilgili sorun ve zorluklarla karşı karşıya kalacaklarından, klinisyenler takip ziyaretlerinde mutlaka uyum hakkında da değerlendirme ve danışmanlık yapmalıdır^[9,24]. Kişinin testlerinin pozitif çıkması durumunda profilaksi hemen durdurulmalı ve hastada derhal HIV takip ve tedavisi başlatılmalıdır. Yine profilaksi alanlar cinsel yolla bulaşan hastalıklar için düzenli olarak taranmalıdır. Ayrıca en az altı ayda bir böbrek fonksiyonlarının kontrol edilmesi gerekmektedir. Böbrek hastalığı için risk faktörleri olan, örneğin > 40 yaş, başlangıçtaki düşük kreatinin klerensi ve/veya yatkınlık yaratan koşulları (örn. diabetes mellitus, hipertansiyon) olanların kreatinin değerleri daha sık kontrol edilmelidir^[25,26].

Rehberlerde TÖP kullananlarda her altı ayda bir cinsel yolla bulaşan enfeksiyon (CYBİ) taraması yapılması önerilmesine rağmen, yapılan bir çalışmada, ESE'leri her altı ayda bir taramanın sifiliz, gonore gibi enfeksiyonların üçte birinden fazlasının tedavisinde bir gecikmeye neden olacağı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, ekstragenital bölgelerin mutlaka taranması gerektiği, taranmazsa klamidya ve gonore enfeksiyonlarının %75'inden fazlasının kaçınılabileceği belirtilmiştir^[27]. Yeni bir modelleme çalışması da, TÖP kullanıcıları için

düzenli CYBİ taramasının önemini desteklemiş ve üç ayda bir CYBİ taramasının sonuçta ESE'ler arasında CYBİ insidansını popülasyon düzeyinde azaltabileceğini göstermiştir^[28].

TÖP ile ilgili yapılan randomize çalışmalarda katılımcılar, HIV açısından artmış riskli davranış bildirmemiş ve bu riskli davranışlara girmediklerini destekleyecek şekilde de CYBİ oranlarında herhangi bir artış saptanmamıştır^[1,2,6,17]. Bununla birlikte, TÖP alan kişilerde yapılan bir çalışmada, TÖP alırken %41 oranında kondom kullanımının azaldığı bildirilmiştir^[5]. Bu da klinisyenlerin TÖP kullanan bireylerde kapsamlı risk azaltma danışmanlığı yapmalarının önemine dikkat çekmektedir.

ART kullanan ve istikrarlı virolojik baskılamayı başaran HIV bulaşmış kişilerin cinsel eşlerine HIV bulaştırma riski oldukça düşüktür^[28-30]. Dolayısıyla, tek eşi, serodiskordan ilişkilerde HIV ile infekte olmuş eşlerde virolojik baskılanma sağlanması durumunda, HIV ile infekte olmamış eşler için TÖP'ün ek koruması azdır. Bununla birlikte, HIV ile infekte olmamış eşler, HIV ile infekte olmuş eşlerin ART'ye başlamadığı veya ART ile virolojik baskılanmanın henüz gerçekleşmediği ve/veya uygunsuz tedaviye devam edildiği durumlarda, TÖP kullanımından önemli ölçüde koruyucu fayda elde edebilirler.

HIV ile infekte erkek eşlerinden çocuk sahibi olmayı isteyen HIV ile infekte olmayan kadınlar, TÖP'ü kendilerine HIV bulaşma riskini azaltmak için çok bileşenli bir stratejinin bir basamağı olarak kullanabilirler. Ek bileşenler, erkek partnerin virolojik süpresyonu, CYBİ'lerin taranması ve tedavisi ile spermlerden HIV'ı temizlemek için sperm yıkaması ve sonrasında intrauterin dölleme basamaklarını içerebilir^[31-33].

Yapılan sayısız modelleme çalışmaları, TÖP'ün yüksek riskli davranışa sahip ESE'ler gibi alt gruplarda kullanıldığında maliyet açısından etkili olduğunu ortaya koymaktadır^[34,35]. Bununla birlikte, bazı alt gruplarda kullanıldığında (örn. damar içi uyuşturucu kullananlar, düşük riskli davranışlarla ESE'ler) mevcut ilaç fiyatlarında maliyet-etkin olmayabilir^[35-38].

TÖP'de kullanılabilir diğer ilaçlar arasında enjekte edilebilir bilesikler, uzun etkili implantlar

ve mikrobisit etkili vajinal halkalar yer almaktadır. Bu ilaçlarla ilgili çalışmaların çoğu erken aşamada olmakla birlikte, bazıları 2-3 yıl içinde kullanıma girebilecek olası seçenekler gibi gözükmektedir. Bu çalışmalarla ilgili olarak hem hayvan hem de insan çalışmalarında iyi bir etkinlik modeli olmadan etkinlik çalışmalarını yapmanın güçlüğü ve gelecekteki çalışmalarda en iyi bileşiklerin seçimi için TÖP'ün etkinliğini gösterecek bir göstergenin olmaması gibi çeşitli kaygılar mevcuttur^[39].

Risk altındaki kişilere hormonal kontrasepsiyona benzer bir dizi seçenek sunma amacı taşıyan yeni rejimler değerlendirilmektedir. Tenofovir alefenamid (TAF)'in, TDF'ye göre daha az renal ve kemik toksisitesine neden olduğu gösterilmiştir ve randomize kontrollü bir çalışmada TAF-FTC ile TÖP TDF-FTC ile karşılaştırarak incelenmektedir^[37]. Başka bir çalışmada, sekiz haftada bir gibi seyrek olarak uygulanabilen bir integrasiz iplikcik transfer inhibitörü olan kabotegravir de TÖP için değerlendirilmektedir^[28]. Parenteral yoldan verilen monoklonal antikorları kullanarak immünprofilaksi çalışmaları da devam etmektedir^[26]. Her yaklaşım, örneğin, daha az sıklıkta dozlama, daha az spesifik toksisite gibi benzersiz avantajlar sunabilir; ancak bunların hiçbiri şu anda kullanılabilir değildir; bu nedenle, günlük TDF-FTC'ye uyumu optimize etmek, günümüzde kemoprofilaktik etkinliği sağlamak için en iyi yoldur.

KAYNAKLAR

1. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al; Partners PrEP Study Team. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012;367:399-410.
2. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al; Bangkok Tenofovir Study Group. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:2083-90.
3. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al; iPrEx Study Team. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363:2587-99.
4. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al; TDF2 Study Group. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012;367:423-34.
5. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, Blechinger D, Nguyen DP, Follansbee S, et al. No new HIV infections with increasing use of HIV preexposure prophylaxis in a clinical practice setting. *Clin Infect Dis* 2015;61:1601-3.
6. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016;387:53-60.
7. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al; ANRS IPERGAY Study Group. On-demand pre-exposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2237-46.
8. Liu AY, Cohen SE, Vittinghoff E, Anderson PL, Doblecki-Lewis S, Bacon O, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection integrated with municipal- and community-based sexual health services. *JAMA Intern Med* 2016;176:75-84.
9. Smith DK, Van Handel M, Wolitski RJ, Stryker JE, Hall HI, Prejean J, et al. Vital signs: estimated percentages and numbers of adults with indications for preexposure prophylaxis to prevent HIV acquisition—United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:1291-5.
10. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines 8.2 January 2017.
11. Bernstein KT, Liu KL, Begier EM, Koblin B, Karpati A, Murrill C. Same-sex attraction disclosure to health care providers among New York City men who have sex with men: implications for HIV testing approaches. *Arch Intern Med* 2008;168:1458-64.
12. Cohen SE, Vittinghoff E, Bacon O, Doblecki-Lewis S, Postle BS, Feaster DJ, et al. High interest in preexposure prophylaxis among men who have sex with men at risk for HIV infection: baseline data from the US PrEP demonstration project. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;68:439-48.
13. Chan PA, Glynn TR, Oldenburg CE, Montgomery MC, Robinet AE, Almonte A, et al. Implementation of preexposure prophylaxis for human immunodeficiency virus prevention among men who have sex with men at a new England sexually transmitted diseases clinic. *Sex Transm Dis* 2016;43:717-23.
14. Marcus JL, Volk JE, Pinder J, Liu AY, Bacon O, Hare CB, et al. Successful implementation of HIV preexposure prophylaxis: lessons learned from three clinical settings. *Curr HIV/AIDS Rep* 2016;13:116-24.
15. Gibb DM, Kizito H, Russell EC, Chidziva E, Zalwango E, Nalumenya R, et al; DART trial team. Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial. *PLoS Med* 2012;9:e1001217.
16. Patton ME, Kidd S, Llata E, Stenger M, Braxton J, Asbel L, et al. Extragenital gonorrhoea and chlamydia testing and infection among men who have sex with men—STD Surveillance Network, United States, 2010-2012. *Clin Infect Dis* 2014;58:1564-70.
17. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M, et al; iPrEx study team. Uptake of pre-exposu-

- re prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:820-9.
18. Anderson PL, Glidden DV, Liu A, Buchbinder S, Lama JR, Guanira JV, et al; iPrEx Study Team. Emtricitabine tenofovir concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. *Sci Transl Med* 2012;4:151-75.
 19. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al; FEM-PrEP Study Group. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012;367:411-22.
 20. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G, et al; VOICE Study Team. Tenofovir-based pre-exposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015;372:509-18.
 21. Cottrell ML, Yang KH, Prince HM, Sykes C, White N, Malone S, et al. A translational pharmacology approach to predicting outcomes of preexposure prophylaxis against HIV in men and women using tenofovir disoproxil fumarate with or without emtricitabine. *J Infect Dis* 2016;214:55-64.
 22. CDC statement on IPERGAY trial of pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV prevention among men who have sex with men. Available at: <https://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/2015/croi-media-statement.html>. Accessed 27 June 2017.
 23. US Centers for Disease Control and Prevention. Safer sex 101 for HIV. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/factsheets/cdc-hiv-safer-sex-101.pdf>. Erişim tarihi 4 Temmuz 2017.
 24. Chan PA, Mena L, Patel R, Oldenburg CE4, Beauchamps L2, Perez-Brumer AG5, et al. Retention in care outcomes for HIV pre-exposure prophylaxis implementation programmes among men who have sex with men in three US cities. *J Int AIDS Soc* 2016;19:20903.
 25. Gandhi M, Glidden DV, Mayer K, Schechter M, Buchbinder S, Grinsztejn B, et al. Association of age, baseline kidney function, and medication exposure with declines in creatinine clearance on pre-exposure prophylaxis: an observational cohort study. *Lancet HIV* 2016;3:e521-8.
 26. Jenness SM, Weiss KM, Goodreau SM, Gift T, Chesson H, Hoover KW, et al. Incidence of gonorrhea and chlamydia following HIV preexposure prophylaxis among men who have sex with men: a modeling study. *Clin Infect Dis* 2017;65:712-8.
 27. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al; HPTN 052 Study Team. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2016;375:830-9.
 28. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al; HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365:493-505.
 29. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al; PARTNER Study Group. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA* 2016;316:171-81.
 30. Kawwass JF, Smith DK, Kissin DM, Haddad LB, Boulet SL, Sunderam S, et al. Strategies for preventing HIV infection among HIV-uninfected women attempting conception with HIV-infected men-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:554-7.
 31. Matthews LT, Beyeza-Kashesya J, Cooke I, Davies N, Hefron R, Kaida A, et al. Consensus statement: supporting safer conception and pregnancy for men and women living with and affected by HIV. *AIDS Behav* 2017; doi: 10.1007/s10461-017-1777-7.
 32. Whetham J, Taylor S, Charlwood L, Keith T, Howell R, McInnes C, et al. Pre-exposure prophylaxis for conception (PrEP-C) as a risk reduction strategy in HIV-positive men and HIV-negative women in the UK. *AIDS Care* 2014;26:332-6.
 33. Marcus JL, Hurley LB, Hare CB, Nguyen DP, Phengrasamy T, Silverberg MJ, et al. Preexposure prophylaxis for HIV prevention in a large integrated health care system: adherence, renal safety, and discontinuation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;73:540-6.
 34. Bernard CL, Brandeau ML, Humphreys K, Bendavid E, Holodniy M, Weyant C, et al. Cost-effectiveness of HIV pre-exposure prophylaxis for people who inject drugs in the United States. *Ann Intern Med* 2016; doi: 10.7326/M15-2634.
 35. Jacobsen MM, Walensky RP. Modeling and cost-effectiveness in HIV prevention. *Curr HIV/AIDS Rep* 2016;13:64-75.
 36. Juusola JL, Brandeau ML, Owens DK, Bendavid E. The cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention in the United States in men who have sex with men. *Ann Intern Med* 2012;156:541-50.
 37. Kessler J, Myers JE, Nucifora KA, Mensah N, Toohey C, Khademi A, et al. Evaluating the impact of prioritization of antiretroviral pre-exposure prophylaxis in New York. *AIDS* 2014;28:2683-91.
 38. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al; GS-US-292-0104/0111 Study Team. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015;385:2606-15.
 39. Collins S. HIV i-Base. Gelecekte temas öncesi profilakside kullanılacak formüller: haplar, filmler, jeller, enjeksiyonlar ve depolar. *HIV Tedavi Bülteni Türkiye* 2016;Ni-san(1):17-21.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç Dr. Serhat BİRENGEL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara-Türkiye

E-posta: serhatbirengel@gmail.com