

Temas Öncesi Profilaksi Kılavuzu

Haziran 2022

Yazarlar

Deniz Gökengin, Asuman İnan, Selçuk Kaya, Hüsnü Pullukçu,
Figen Sarıgül, Yeşim Taşova

Katkıda bulunanlar

Halis Akalın, Yaşar Bayındır, Mustafa Kemal Çelen, Dilara
İnan, Behice Kurtaran, Fehmi Tabak, Serhat Ünal



• Giriş	2
• Artalan	3
o Temas öncesi profilaksi (TÖP) için zemin oluşturan çalışmalar	3
+ Erkeklerle seks yapan erkekler (ESE) ile ilgili çalışmalar	3
- iPrEx çalışması	3
- IPERGAY çalışması	3
- iPrEx açık etiketli Uzatma (OLE) çalışması	3
- PROUD çalışması	4
- Kaiser Permanente gözlemsel çalışması	4
- Demo projesi açık etiketli çalışma	4
- IPERGAY açık etiketli uzatma (OLE) çalışması	4
+ Heteroseksüel erkek ve kadınlarda yapılmış TÖP çalışmaları	4
- Partners PrEP çalışması	4
- Botswana TDF2 çalışması	5
- FEM-PrEP çalışması	5
- VOICE (epidemi kontrolü için vajinal ve oral müdahaleler) çalışması	6
+ İntravenöz İlaç Kullanıcılarında (İVİK) TÖP	6
- Bangkok TDF çalışması (BTS)	6
- Bangkok TDF çalışması (BTS) açık etiketli Uzatma (OLE) çalışması	6
+ TDF/FTC farmakokinetik çalışmaları	7
• Temas öncesi profilaksi standartları	8
• Temas öncesi profilaksi önerilen kişiler	8
• Temas öncesi profilaksinin kontrendikasyonları	10
• Ön değerlendirme (riskin hesaplanması) ve izlem (ilk ziyaret, izleyen ziyaretler, takip parametreleri)	10
o İlk başvuru sırasında yapılması gereken incelemeler	11
o İzlem ziyaretlerinde yapılması gereken incelemeler	12
o Yeni HIV enfeksiyonu	12
• Temas öncesi profilaksi kullanım önerileri	13
o Günlük TDF+FTC	13
o Cinsel eylemle bağlantılı TDF+FTC	13
o Bir veya birkaç dozun atlanması durumunda öneriler	13
o Böbrek işlev bozukluğunda temas öncesi profilaksi	13
o Temas öncesi profilaksinin kesilmesi ve temas öncesi profilaksiye yeniden başlanması	14
• Uyum, olası istenmeyen olaylar ve yönetimi	14
o Uyum	14
o İstenmeyen olaylar	14
+ Böbrek ile ilgili sorunlar	15
+ Kas-iskelet sistemi ile ilgili sorunlar	15
+ Gebelik	15
+ Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar	15
+ İlaç direnci	15
Kaynaklar	17

GİRİŞ

Temas öncesi profilaksi (TÖP), HIV ile enfekte olmayan bireylere HIV bulaşmasını önlemek amacıyla, HIV ile karşılaşmadan önce ve sonra ilaç verilmesi şeklindeki uygulamadır. HIV edinme riski yüksek olan birçok grupta etkinliği kanıtlanmış ve tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ülkemizde uzun yıllardır antiretroviral tedavide kullanımda olan ve TÖP amacıyla kullanımı önerilen ilaçlar, yakın tarihte TÖP için de

kullanım onayı almıştır. Temas öncesi profilaksi, belirli kurallar çerçevesinde kullanılmalıdır; yakın ve düzenli izlem gerektirmektedir. Bu kılavuz, ülkemizde ilk kez uygulanacak olan TÖP'nin çerçevesini çizmek, kurallarını ve izlem koşullarını belirlemek üzere hazırlanmıştır. Aşağıda, bu uygulamaya zemin oluşturan belli başlı çalışmaların özetleri sunulmuştur.

ARTALAN

Temas öncesi profilaksi için zemin oluşturan çalışmalar

Erkeklerle seks yapan erkekler (ESE) ile ilgili çalışmalar iPrEx çalışması

Temas öncesi profilaksi konusunda insanlarda yapılan ilk çalışma olan iPrEx çalışması Peru, Ekvador, Brezilya, Tayland, Güney Afrika ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir faz 3 çalışma olup, son 6 ay içinde cinsel ilişkiye girmiş ESE ve trans bireyleri kapsamaktadır. Katılımcılar ağızdan günlük sabit dozlu tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ve emtrisitabin (FTC) veya plasebo kullanmak üzere iki kola ayrılmıştır. Tüm katılımcılar her 4 haftada bir HIV testi, risk azaltma konusunda danışmanlık ve ilaç uyumu gibi konular bakımından değerlendirilmiştir.

Elli sekiz hasta dışlandıktan sonra (10'unun, çalışmaya alınma sırasında HIV ile enfekte olduğunun gösterilmesi, 48'inin kayıttan sonra HIV testi yaptırmaması nedeniyle) yapılan veri analizinde, TDF/FTC kolundaki 1224 katılımcının 36'sı ve plasebo kolundaki 1217 kişinin 64'ü HIV ile enfekte olmuştur. TDF/FTC kolunda olanlarda HIV ile enfekte olma riskinin %44 azaldığı tespit edilmiştir. TDF/FTC kolundaki tüm katılımcıların plazma ve hücre içi ilaç düzeyleri incelenmiş ve saptanabilir düzeyde ilaç bulunanlarda HIV enfeksiyonu riskinin %92 (%95 güven aralığı-GA 40-99) azaldığı tespit edilmiştir.

TDF/FTC genellikle iyi tolere edilmiştir; tedavinin ilk ayında bulantı, çalışma ilacını kullananlarda plasebo kolundakilere göre daha sık ortaya çıkmıştır (sırasıyla %9 ve %5). Ciddi (3. derece) veya hayatı tehdit eden (4. derece) laboratuvar yan etkileri bakımından iki grup arasında fark tespit edilmemiştir. Çalışmaya dâhil edildikten sonra enfekte olan 100 katılımcının hiçbirinde ilaca dirençli virüs görülmemiştir. Çalışmaya kayıt sırasında HIV negatif olup sonrasında pozitifleşen katılımcılar arasında TDF/FTC kolundaki iki erkeğin ikisinin ve plasebo kolundaki sekiz erkeğin birinin FTC'ye dirençli virüsle enfekte olduğu saptanmıştır. Her iki koldaki katılımcılarda, çalışma boyunca alıcı anal seks yapma oranı çalışma başlangıcına göre

daha az gerçekleşmiş, kondom kullanan partner sayısı ise artmıştır.

IPERGAY çalışması

Fransa ve Kanada'da 400 ESE ile yürütülen bu çalışmada TÖP uygulaması, cinsel temastan 2-24 saat önce 2 hap (TDF/FTC), ilk dozdan 24 saat sonra 1 hap, ilk dozdan 48 saat sonra 1 hap ve cinsel aktivite devam ediyorsa son temastan 48 saat sonrasına kadar günde bir hap olacak şekilde yapılmıştır. Çalışmanın ara analizini müteakiben etkinlik gösterildiğinden, plasebo grubu sonlandırılarak tüm katılımcılara TDF/FTC seçeneği sunulmuştur. Tüm katılımcılar ortalama 9,3 ay takip edilmiş olup, plasebo uygulanan kolda 14, tedavi kolunda ise sadece 2 katılımcıda HIV enfeksiyonu tespit edilmiştir. Çalışmanın kör fazında etkinlik %86 (%95 GA 40-98) bulunmuştur. Katılımcılar ayda ortalama 15 hap kullanmışlardır. Plazma ilaç ölçümleri, katılımcıların %86'sının önceki hafta boyunca profilaksi aldığını ortaya koymuştur.

Çalışmada TDF/FTC kullanımına bağlı ciddi yan etkilerin görülme sıklığı plasebo kolundakine benzer olup, gastrointestinal (sırasıyla %14 ve %5) ve renal yan etkiler ise (sırasıyla %18 ve %10) plasebo kolundakine göre bir miktar daha yüksek bulunmuştur.

Bu uygulamanın heteroseksüel kadın ve erkekler ve damar içi madde kullanan bireylerdeki etkinliğine dair veri bulunmamaktadır.

iPrEx açık etiketli uzatma (OLE) çalışması

Daha önce iPrEx, ATN 082 ve Centers for Disease Control tarafından yapılmış TÖP güvenlik çalışmalarına katılmış olan kişiler 72 haftalık açık etiketli çalışma kapsamında değerlendirilmiş ve katılımcılara ücretsiz TÖP sunulmuştur. 1603 kişinin (1428 ESE ve 175 trans birey) %76'sı TÖP almak üzere çalışmaya dâhil edilmiştir. TÖP uygulananlarda HIV insidansı yıllık 100 kişide 1,8, uygulanmayanlarda 2,6 bulunmuştur (HR 0,51, %95 GA 0,26-1,01). TÖP kullanan kişilerde ilaç kan düzeyleri incelenmiş ve haftada dört veya daha fazla doz ilaç alan bireylerle haftada ikiden az alanlar kıyaslanmıştır; ilk grupta HIV enfeksiyonu görülmezken, diğer grupta katılımcılarda görülen HIV sıklığı 0,43/100 hasta yılı [%95 GA 0,05-1,54] bulunmuştur.

PROUD çalışması

Açık etiketli, randomize kontrollü bir tasarımı olan bu çalışma, İngiltere’de ESE’lerin takip edildiği kliniklerde yapılmıştır. Çalışmaya alınan 500 ESE’nin 275’ine ağızdan günlük TDF/FTC başlanırken, 269’unda TÖP bir yıl sonraya ertelenmiştir. Ara analizlerde etkinliğin gösterilmesi nedeniyle veri izleme kurulu, çalışmada ertelenen kola da TÖP uygulaması seçeneğinin sunulmasını kararlaştırmıştır. Takip, hemen TÖP başlanan kolda %94, ertelenen kolda %90 katılımcıda tamamlanabilmiş ve TÖP’nin etkinliği %86 (%90 GA 64-96) bulunmuştur.

Bu çalışmada ilaç ile ilişkili ciddi bir yan etki görülmemiştir. İlaçla bağlantılı olduğu tespit edilen 28 yan etki içinde en sık görülen bulantı, baş ağrısı ve artralji, TÖP’nin kesilmesine en sık neden olan yan etkiler olmuştur.

Erken profilaksi alan 265 katılımcının 152 (%57)’sinde, ertelenen grupta ise 247 katılımcının 124 (%50)’ünde takipte en çok gonore ve klamidyal enfeksiyonlar olmak üzere 1 veya daha fazla sayıda cinsel yolla bulaşan enfeksiyon (CYBE) tanısı konulmuş olup, gruplar arasında rektal gonore ve klamidyayı da içeren CYBE sıklığında anlamlı bir farkın olmadığı tespit edilmiştir.

Kaiser Permanente gözlemsel çalışması

Kaiser Permanente San Francisco Medikal Merkezi’nde yapılan TÖP program değerlendirmesi, 2012 Temmuz ve 2015 Şubat arasında TÖP uygulanan 653 ESE, 3 heteroseksüel kadın ve 1 trans bireyi kapsamaktadır. Katılımcılardan 20’si çalışma sürecinde TÖP kesildikten sonra tekrar başlananlardır. Ortalama TÖP kullanım süresi 7,2 aydır. TÖP kullananların hiçbiri HIV ile enfekte olmamıştır. Kullanımın 12. ayında TÖP alanların %50’sinde bir veya daha fazla CYBE (%95 GA 26-35) tespit edilmiştir. Şubat 2017 yılındaki verilere göre TÖP kullanan hiçbir hastada HIV enfeksiyonu görülmemiştir.

Demo projesi açık etiketli çalışma

Bu demonstrasyon projesi, ABD’deki 3 merkezde yapılmıştır; 430 ESE ve 5 trans bireye 48 hafta boyunca günlük ücretsiz oral TDF/FTC sunulmuştur. Tüm katılımcılar HIV testi, danışmanlık, klinik izlem ve CYBE tanı ve tedavisi açısından ücret

aylık ziyaretlerde değerlendirilmiştir. Merkezler genelindeki takip ziyaretlerinde erkeklerde kanda koruyucu ilaç düzeyi, haftada 4 veya daha fazla TDF/FTC doz alımıyla ilişkili olarak yüksek (%80,8-85,6) bulunmuştur. CYBE insidansı halen yüksek olmakla birlikte zamanla artış gözlenmemiştir. Serokonversiyon sırasında bakılan ilaç kan düzeyleri haftada 2 veya daha az sayıda ilaç kullanıldığına işaret eden 2 erkek olguda HIV enfeksiyonu ortaya çıkmıştır.

IPERGAY açık etiketli uzatma (OLE) çalışması

Orijinal Ipergay çalışmasına katılanların 361’inin katıldığı açık etiketli çalışmada, katılımcıların tamamı orijinal çalışmada olduğu gibi perikoital TÖP kullanmıştır. Ortalama 18,4 aylık bir takip sürecinin ardından HIV insidansı TÖP alan grupta yıllık 100 hastada 0,19, plasebo grubunda ise 6,60 saptanmıştır. HIV insidansında %97’lik görece bir azalma olduğu gösterilmiştir. HIV enfeksiyonu gelişen bir katılımcının, HIV testi pozitif bulunmadan önceki 30 gün içinde TÖP kullanmamış olduğu ve HIV pozitif partneri ile ilişkisinin devam ettiği tespit edilmiştir. Plazma ilaç düzeyi bakılabilen 336 katılımcının %71’inde plazma TDF konsantrasyonunun 6. aylık ziyarette saptanabilir düzeyde olduğu belirlenmiştir. Katılımcıların ifadesine göre, %50’si yakın dönemlerdeki cinsel temaslarında önerilen şekilde TÖP kullanırken, %24’ü suboptimal dozda kullanmış, %26’sı ise kullanmamıştır. Raporlanan kondomsuz anal temas oranları 18. ay takip ziyaretinde %77’den %86’ya çıkmıştır (p=0,004). Gözlemsel çalışmada ortaya çıkan bakteriyel CYBE, randomize çalışmada görülenden daha yüksek bulunmamıştır.

Heteroseksüel erkek ve kadınlarda yapılmış TÖP çalışmaları

Partners PrEP çalışması

Bu çalışma, Uganda ve Kenya’da HIV serolojisi açısından benzeşik olmayan 4758 heteroseksüel çifti kapsayan ve katılımcıların, HIV’den korunma amacıyla günlük TDF/FTC veya TDF kullandığı, plasebo kontrollü, çift-kör faz 3 randomize bir çalışmadır. Eşlerin %48’inde HIV ile enfekte partner erkektir. HIV pozitif partnerler, ortalama CD4 T lenfosit sayısının 495 hücre/μL olması nedeniyle,

yerel tedavi kılavuzlarına göre antiretroviral tedavi alamamışlardır. Katılımcılar aylık ziyaretlerle izlenmiş, gebelik durumunda çalışma ilacı sonlandırılmıştır.

2011 yılı ortalarında yapılan ara analizde, medikasyon kolunda anlamlı etkililik görülmesi nedeniyle çalışma durdurulmuştur. Medikasyona uyum oranı oldukça yüksektir; TDF/FTC veya TDF grubundan rastgele seçilmiş katılımcılarda ilaç düzeyi test edilerek %82, ilaç sayımıyla %92 ve ilaç dağıtımına göre %98 bulunmuştur. Ciddi ilaç yan etkileri ve serum kreatinin, fosfor anormallikleri bakımından gruplar arasında fark görülmemiştir. İlaç kolunda özellikle ilk ayda nispeten orta düzeyde gastrointestinal semptomlar ve halsizlik görülmüştür. Her iki antiviral ilacın etkinliği plaseboyla karşılaştırıldığında, TDF için %67 (%95 GA 44-81), TDF/FTC için %75 (%95 GA 55-87) bulunmuştur. Kadınlar arasında ortalama etkinlik TDF için %71, TDF/FTC için %66 iken, erkekler arasında bu oranlar sırasıyla %63 ve %84 tespit edilmiştir. Cinsiyetler arasında ilaç rejimlerinin etkinliği açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Partners PrEP'in alt çalışmasında, plazmada TDF'nin ölçülebilir düzeyde olması halinde HIV enfeksiyonunu edinme riskinin %90 azaldığı bildirilmiştir. HIV ile enfekte olan 14 hastadan TDF veya FTC'ye dirençli virüsle enfekte olan 3 hastanın kayıt sırasında enfekte olduğu belirlenmiştir (2 olgu TDF grubunda, 1 olgu TDF/FTC grubunda), 1/3 TDF/FTC grubunda). Kayıttan sonra enfekte olan hastaların hiçbirinde TDF veya FTC direnci görülmemiştir. Kadınlar arasında hamilelik oranı yüksektir (10,3/her 100 hasta yılı) ve çalışma grupları arasında anlamlı farklılık sergilememiştir.

Botswana TDF2 çalışması

Bu çalışma, Botswana'daki 1219 heteroseksüel erkek ve kadında günlük oral TDF/FTC'nin güvenilirlik ve etkinliğini araştıran bir faz 2 randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmadır. Katılımcılar aylık ziyaretlerle izlenmiş, gebelik halinde çalışma ilacı kesilmiştir.

Katılımcılar arasında her iki cinste TDF/FTC'nin etkinliği %62 (%95 GA 22-83) bulunmuştur ve cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Çalışma ziyaretlerine uyum

düşük olmuş, katılımcıların %33,1'i çalışmanın protokolünü tamamlayamamıştır.

Yapılan incelemelerde, üç katılımcının kayıt esnasında hâlihazırda enfekte oldukları tespit edilmiştir. TDF/FTC kolunda bir katılımcıda TDF/FTC'ye dirençli virüs ve plasebo kolundaki bir katılımcıda da TDF/FTC'ye düşük düzeyli direnci olan virüs bulunduğu saptanmıştır. Kayıttan sonra serokonversiyon gelişen 33 katılımcının hiçbirinde dirençli virüs saptanmamıştır. İlaç sayma yöntemiyle ilaca uyum her iki kolda %84 bulunmuştur. Bulantı, kusma, baş dönmesi özellikle ilk bir ayda ilaç kolunda plaseboya kıyasla sıkça görülürken, kollar arasında ciddi klinik ve laboratuvar yan etkiler açısından fark tespit edilmemiştir. Hamilelik oranı ve fetal kayıp açısından da gruplar arasında fark yoktur.

FEM-PrEP çalışması

FEM-PrEP çalışması, Güney Afrika, Kenya ve Tanzania'da heteroseksüel kadınlar arasında yapılan ve TDF/FTC'nin HIV'den korunmada güvenilirlik ve etkinliğini değerlendiren bir faz 3, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmadır. Katılımcılar aylık ziyaretlerle takip edilmiş, gebelik durumunda çalışma ilacı kesilmiştir. Çalışma 2011'de ara analizlerde etkinlik bakımından kollar arasında anlamlı farklılık görülmediği için durdurulmuştur.

Bu çalışmada uyum düşük bulunmuştur; çalışma ilacı, TDF/FTC kolundaki kadınların <%50'sinde plazmada saptanabilmiştir. Yan etkiler arasında özellikle ilk ayda olan bulantı ve kusma, karaciğer fonksiyon testlerinde orta düzeyde geçici yükseklik ilaç kolunda daha sık görülmüştür. Her iki grupta da böbrek fonksiyonlarında değişiklik tespit edilmemiştir. Etkinlik analizleri, TDF/FTC kolunda her 100 hasta yılı için 4,7 enfeksiyon, plasebo kolunda da 5 enfeksiyon olduğunu ortaya koymuştur. Risk oranı 0,94 (%95 GA 0,59-1,52) bulunmuş, HIV edinme riskinin TDF/FTC kullanımıyla azalmadığı bildirilmiştir. Çalışma süresince HIV ile enfekte olan 68 kadın katılımcının 4'ünde TDF/FTC'ye, biri plasebo kolunda olmak üzere toplam 5'inde TDF veya FTC'ye dirençli virüs saptanmıştır.

Çalışmada elde edilen bu başarısız sonuçların, katılımcıların çalışma ilacına yeterli uyum

göstermemesi ile ilişkili olduğu kanısına varılmıştır.

VOICE (epidemi kontrolü için vajinal ve oral müdahaleler) çalışması

VOICE (MTN-003), Doğu ve Güney Afrika'da 5029 heteroseksüel kadını kapsayan ve oral TDF veya TDF/FTC ile topikal vajinal TDF'yi karşılaştıran randomize, çift-kör, bir faz 2 çalışmadır. Kadınların 3019'u ağızdan günlük ilaç almak üzere randomize edilmiştir (TDF/FTC 1003, TDF 1007, plasebo 1009). 2011'de oral TDF ve topikal TDF grubu ara analizlerden sonra etkili olmadıkları gerekçesiyle durdurulmuş, TDF/FTC grubu ise planlandığı gibi çalışmayı sonlandırmıştır.

Oral ilaç gruplarından birine kaydedildiğinde akut HIV enfeksiyonu saptanan 15 kadın ve ilk değerlendirmeden sonra takip ziyaretlerine gelmeyen 27 kadın dışlandıktan sonra, oral TDF, TDF/FTC ve plasebo gruplarında sırasıyla 52, 61 ve 60 HIV enfeksiyonu saptanmıştır. Modifiye tedavi niyetli (mITT) analizde, oral TÖP grubunda etkinlik, plasebo grubuna göre anlamlı bir fark sergilememiştir; TDF için %49 (risk oranı 1,49; %95 GA 0,97-2,29), TDF/FTC için 4,4 (risk oranı 1,04; %95 GA 0,73-1,49) bulunmuştur.

Her üç grupta da yüz-yüze görüşme, bilgisayar yardımlı öz görüşme ve hap sayma yöntemleriyle bakılan ilaç uyumu yüksek (%84-91) bulunmuştur. Üç aylık ziyaretlerde TDF kolunda kadınların %58'inde, TDF/FTC kolunda ise %50'sinde plazmada ilaç saptanamamıştır. Plazmada saptanabilir düzeyde ilaç, tüm kollarda örneklerin %40'dan azında tespit edilebilmiş ve bu oran, çalışma süresince azalma eğilimi sergilemiştir. Çoklu değişken analizinde yaş ve evlilik durumu gibi etki karışımı yaratan veriler düzeltildikten sonra kan ilaç düzeylerinin HIV edinme riskini azaltmadığı görülmüştür.

Serum kreatinin düzeylerinin oral TDF/FTC kolunda plaseboya göre daha yüksek bulunmasına karşın, diğer güvenlik parametreleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Bazal değerlendirme sırasında tespit edilen akut HIV enfeksiyonunun ardından, TDF/FTC kolundaki 2 kadında FTC direncini gösteren M184I/V mutasyonu saptanmıştır. Hiçbir katılımcıda TDF direncine dair bir mutasyon saptanamamıştır.

Özetle, uyum düzeyinin düşük olmasına ve operasyonel sorunlara rağmen VOICE, FEM-PrEP ve Batı Afrika çalışmaları, yüksek uyum oranlarının elde edildiği Partners PrEP ve TDF2 çalışmalarıyla birlikte, heteroseksüel erkek ve kadınlarda TÖP'nin etkinliği ve güvenilirliği açısından önemli kanıtlar oluşturmuş ve özellikle uyumun yüksek olması durumunda etkinliğin de yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

Intravenöz ilaç kullanıcılarında (İVİK) TÖP

Bangkok TDF çalışması (BTS)

BTS, oral TDF'nin HIV'den korunmada güvenilirlik ve etkinliğini araştıran çift-kör, plasebo kontrollü, randomize bir faz 3 çalışmadır. Bangkok'da, madde bağımlılığı tedavi kliniklerinde yürütülmüştür. Çalışmaya kayıt esnasında katılımcıların %22'sinin metadon tedavisi almakta oldukları bildirilmiştir. Aylık ziyaretlerde katılımcılara 28 günlük ilaç veya doğrudan gözlem altında (DGA) günlük tedaviden birini seçme imkânı sunulmuştur. Çalışma klinikleri (s=17), kondom, enjeksiyon temizleme ekipmanı, metadon, primer tıbbi bakım ve sosyal servis imkanlarını ücretsiz olarak sunmuştur. Katılımcılar ortalama 4,6 yıl takip edilmiş ve bu sürenin %87'sinde DGA tedavi kullanmıştır.

Yapılan analizlerde (iki katılımcı HIV enfeksiyonu nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır) TDF'nin etkinliği %48,9 (%95 GA 9,6-72,2; p=0,01) bulunmuştur. Bu çalışmada, plazmada saptanabilir düzeyde TDF bulunması halinde HIV edinme riskinin %70 azaldığı tespit edilmiştir.

Bulantı ve kusma TDF alan kolda plaseboya göre tedavinin ilk iki ayında daha yüksek oranda görülmüştür. Genel olarak yan etkiler, kreatinin düzeylerinde artış ve ölüm iki kol arasında anlamlı bir fark sergilememiştir. Hiçbir TDF direnci mutasyonu gösterilmemiştir.

HIV enfeksiyonu olan katılımcılar maksimum 24 ay kadar izlenmiştir. HIV ile enfekte olanlarda viral yük, TDF kolunda plasebo kolundakine göre daha düşük bulunmuştur.

Bangkok TDF çalışması (BTS) açık etiketli uzatma (OLE) çalışması

Bu çalışmada, HIV negatif ve renal kontrendikasyonu bulunmayan 1315 katılımcıya 1 yıl süreyle günlük oral TDF kullanma seçeneği

sunulmuştur. Katılımcıların 798'i (%61) TÖP kullanmayı seçmiştir. Katılımcılar arasında yaşı ≥ 30 olanlar, eroin kullananlar ve hapisanedekiler TÖP başlamaya anlamlı derecede daha meyilli bulunmuştur. Katılımcıların %28'i herhangi bir takip ziyaretine gelmemiştir. Eroin kullanan veya hapisanedeki katılımcılar açık etiketli çalışmadan önceki üç ay boyunca takip ziyaretine gelmiştir. Açık etiketli çalışmadaki uyum oranı (%38,5), randomize klinik çalışmadaki orana (%83,8) kıyasla çok düşüktür. Midazolam kullanan bireyler veya mahkûmların açık etiketli çalışmada %90'dan fazla uyum sergiledikleri tespit edilmiştir. Ortalama 335 günlük takip süresinde, bir olguda HIV enfeksiyonu saptanmıştır; bu olgunun, pozitif sonuçtan önceki 60 gün boyunca herhangi bir antiviral doz almadığı tespit edilmiştir. Açık etiketli çalışmada 12 aylık takip ziyaretini tamamlayan 339 (%42) katılımcı arasında enjektör ve iğne paylaşımında artış görülmemiştir.

Özetle, TDF/FTC ile günlük oral TÖP yüksek risk altındaki İVİK olguları için önerilmektedir. Özellikle uyumun yüksek olduğu durumda TDF'nin TÖP için güvenli ve etkili olduğunu bu çalışma göstermiştir.

Temas öncesi profilaksi konusunda yapılmış belli başlı çalışmaların sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir.

TDF/FTC farmakokinetik çalışmaları

TDF/FTC ile yapılan hayvan deneylerinde, ağızdan tek doz alındıktan sonra TDF'nin yaklaşık iki saat

sonra plazmada saptanmasına karşın rektumda 24. saat civarında saptandığı, FTC'nin ise rektal sekresyonlarda iki saatten önce, hatta plazmada olduğundan daha erken saptanır olduğu tespit edilmiştir. İnsanlarda yapılmış farmakokinetik çalışmalarda, TDF ve FTC'nin vajinada, rektal dokuda ve kandaki mononükleer hücrelerde koruyucu konsantrasyona ulaşma sürelerinin farklılıklar gösterdiği ve bu sürenin alt gastrointestinal sistemde en kısayken, kan mononükleer hücreleri ve vajinal dokunun bunu izlediği gösterilmiştir. TDF, FTC'ye göre alt gastrointestinal sistemde daha yüksek konsantrasyona ulaşabilmekteyken, FTC'nin ise vajinal dokuya geçişi daha üstündür. Ipergay alt çalışmasında, iki doz TDF/FTC kullanıldıktan sonra her iki ilacın da plazma ve rektal dokudaki konsantrasyonları ölçülmüş ve FTC'nin rektal dokuda çok erken dönemde (yaklaşık yarım saat) koruyucu konsantrasyonlara ulaştığı, TDF'nin ise bu konsantrasyonlara ancak 24 saat sonra ulaşabildiği gözlenmiştir.

Bu bilgilerin ışığında, güncel uluslararası kılavuzlarda da yerini aldığı üzere, vajinal sekste koruyuculuğun sağlanabilmesi için TÖP'ye olası cinsel temastan bir hafta önce başlanması önerilmektedir. Ayrıca vajinal dokudaki konsantrasyon ilaç kesildikten sonra hızla koruyucu düzeylerin altına düştüğü için, son cinsel temastan bir hafta sonrasına kadar da profilaksiye devam edilmesi önerilmektedir.

Tablo 1 Temas öncesi profilaksi konusunda yapılmış belli başlı çalışmaların sonuçları

Çalışma	Çalışma popülasyonları	TÖP rejimi	HIV geçişini azaltmada genel etkinlik	Tespit edilebilir plazma tenofovir düzeyleri olan katılımcılarda etkinlik
iPrEX	ESE	F/TDF günlük	%44	%92
Partners PREP	Heteroseksüel erkek ve kadınlar	F/TDF günlük TDF günlük	%75 %67	%90 %86
TDF2	Heteroseksüel erkek ve kadınlar	F/TDF günlük	%63	%78
Bangkok TDF	Uyuşturucu enjekte edenler	TDF günlük	%49	%74
PROUD	ESE	F/TDF günlük	%86	Bakılmamış
IPERGAY	ESE	F/TDF cinsel eylemle bağlantılı	%86	Bakılmamış

ESE, erkeklerle seks yapan erkekler; FTC, emtrisitabin; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; TÖP, temas öncesi profilaksi.

TEMAS ÖNCESİ PROFİLAKSİ STANDARTLARI

- Temas öncesi profilaksi kullanmak isteyen herkes, TÖP açısından değerlendirilme hakkına sahip olmalıdır.
- Temas öncesi profilaksi için başvuran herkes, TÖP hizmetlerinden makul bir süre içinde yararlanabilir olmalıdır.
- Kişiler TÖP için kendileri başvurabilecekleri gibi, bir sağlık çalışanı tarafından da yönlendirilebilirler.
- Temas öncesi profilaksi için başvuran herkese, HIV ve CYBE'den korunma ve CYBE yönetimi için gereken tüm hizmetler bir paket halinde sunulmalıdır. Bu hizmetler aşağıdaki unsurları kapsar:
 - o Kondom
 - o HAV, HBV, HPV için ulusal öneriler doğrultusunda aşılama
 - o HIV ve CYBE için tanı olanakları
 - o CYBE için tedavi olanakları
 - o Ulusal öneriler doğrultusunda temas sonrası profilaksi (TSP)
 - o Eş bildirim konusunda danışmanlık
 - o Alkol ve madde kullanımı ve güvenli seks konusunda danışmanlık
- Temas öncesi profilaksi için başvuranlar, gerekli olduğu takdirde, TSP, alkol ve madde bağımlılığı, CYBE tedavisi, HIV tedavisi, psikolojik destek gibi diğer hizmetlere erişebilir olmalıdır.
- Temas öncesi profilaksi hizmetleri, tüm merkezlerde standart bir biçimde kayıt altına alınmalı ve elde edilen veriler düzenli olarak izlenmeli ve makul zaman aralıkları ile değerlendirilmelidir.
- Temas öncesi profilaksi için değerlendirilen ya da TÖP kullanmakta olan kişilere, gerekli tüm klinik değerlendirme ve uygulamaları içeren hizmetler eksiksiz sunulmalıdır. Bunlar aşağıdakileri kapsamalıdır:
 - o İlk başvuruda ve üçer aylık aralarla TÖP için uygunluğun değerlendirilmesi
 - o İlk başvuruda ve üçer aylık aralarla cinsel öykünün sorgulanması

- o TÖP reçetesi verilirken kişinin HIV negatif olduğunun belgelenmesi
- o TÖP reçetesi verilmeden önce böbrek fonksiyonlarının incelenmesi
- o Tarama sırasında CYBE saptanan kullanıcıların en geç 10 iş günü içinde tedaviye erişmesi
- o Tarama sırasında CYBE saptanan kişilerin partnerlerinin en kısa zamanda bilgilendirilmesinin sağlanması
- o Temas öncesi profilaksi kullanan kişilerin uygun şekilde aşılması
- o Temas öncesi profilaksi kullanan kişilerin kondoma erişiminin sağlanması
- o İlk başvuruda ve kılavuzda uygun görülen aralıklarla sifiliz, klamidya ve gonore taraması yapılması
- o Ulusal önerilere uygun olarak hepatit C taramasının yapılması
- Temas öncesi profilaksi uygulamalarının kişinin mahremiyetini gözetecek ve bilgilerin gizli kalmasını sağlayacak önlemler çerçevesinde gerçekleştirilmesi
- Hizmet alanların memnuniyet düzeyinin sorgulanması, geri bildirim istenmesi ve hizmetlerin, alınan geribildirimler doğrultusunda düzenlenmesi

TEMAS ÖNCESİ PROFİLAKSİ ÖNERİLEN KİŞİLER

HIV negatif ESE, erkeklerle seks yapan trans kadınlar ve erkekler* için aşağıdaki koşulların bulunması durumunda:

Son 6 ay içinde rastgele partner veya HIV pozitif olduğu bilinen partner** ile kondomsuz anal veya vajinal*** seks

Veya

Son 12 ay içinde bir CYBH atağı (erken sifiliz, lenfogramüloma venerum dâhil rektal klamidya enfeksiyonu, rektal gonore, akut HBV enfeksiyonu ve cinsel yolla edinilmiş HCV enfeksiyonu)

Veya

Son 12 ay içinde korunmasız cinsel temas nedeniyle TSP kullanmış olma

Veya

Son 6 ay içinde kimyasal seks amaçlı madde

kullanmış olma

*Trans erkeklerde TÖP'nin etkinliğine dair herhangi bir çalışma bulunmamaktadır; ancak anal ilişkiye giren trans erkeklerde etkinliğin diğer ESE'lerdekine benzer olduğu varsayılmaktadır.

**HIV pozitif partnerin 6 aydır ART kullanıyor olması ve HIV RNA ölçümünün <200 kopya/mL olması ve başka partner(ler)inin bulunmaması durumunda TÖP kullanmaya gerek yoktur.

***Trans kadınlarda vajinal seks durumunda TÖP'nin koruyuculuğu hakkındaki veriler yeterli değildir.

HIV negatif kadınlar* ve heteroseksüel erkekler için aşağıdaki koşulların bulunması durumunda:

HIV pozitif partner ile kondomsuz seks**

HIV edinme riskinin yüksek olması***

*Kas içi veya deri altına enjekte edilebilir depo-medroksiprogesteron asetat (DMPA) formülasyonlarının kontraseptif etkinliği, antiretroviral ilaçlarla etkileşmez ve kısıtlama olmaksızın kullanılabilir. Öte yandan DMPA kullanımı, HIV bulaş riskini artırabilir ve bu riskin TÖP ile önlenemediğine dair kanıtlar vardır. Bununla birlikte, HIV bulaşma riski altındaki kadınlara, TÖP alsın ya da almasın, DMPA'ya alternatif bir doğum kontrol yöntemi önerilmelidir.

**HIV pozitif partnerin 6 aydır ART kullanıyor olması ve HIV RNA ölçümünün <200 kopya/mL olması ve başka partner(ler)inin bulunmaması durumunda TÖP kullanmaya gerek yoktur.

***HIV edinme riski her olgu için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu amaç için Tablo 2'de sıralanan risk faktörleri dikkate alınmalıdır.

Tablo 2 HIV edinme riski için gösterge oluşturan faktörler

Toplum temelli göstergeler	Tıbbi göstergeler
Trans kadınlar Damar içi madde kullananlar Seks işçiliği yapanlar Göçmenler	Son bir yıl içinde rektal bakteriyel CYBE Son bir yıl içinde bakteriyel CYBE veya HCV Son bir yıl içinde riskli cinsel temas nedeniyle TSP kullanılmış olması
Cinsel davranışla/cinsel çevreyle ilgili göstergeler	Madde kullanımıyla ilgili göstergeler
Aşağıda tanımlanan yüksek riskli cinsel davranışlar: <ul style="list-style-type: none">HIV durumu bilinmeyen veya HIV pozitif partner ile kondomsuz seksHIV prevalansı yüksek ülkelerden gelen partner ile kondomsuz seksHIV edinme riski yüksek partner (bu kılavuzda tanımlanan riskler) ile kondomsuz seksKimyasal seks veya grup seks aktivitelerine katılmaGelecekte yüksek riskli cinsel davranışlarda bulunma niyeti	Enjektör ve ilgili gereçlerin paylaşımı Güvensiz ortamda enjeksiyon Enjektör değişimi ve opiyoit yerine koyma programlarına erişimin olmaması
	Cinsel sağlık konusunda otonom davranışı zorlaştıran durumlar
	Cinsel partner ile kondom kullanma veya kondom talep etme kapasitesinin olmaması İlişkide zorlayıcı veya şiddete dayalı dinamiklerin bulunması Yaşam koşullarının yetersiz olması veya evsizlik Cinsel istismara maruz kalma riski

CYBE, cinsel yolla bulaşan enfeksiyon; HCV, hepatit C virüsü; TSP, temas sonrası profilaksi

Damar içi madde kullananlarda TÖP'nin etkinliği sadece bir çalışmada gösterilmiştir ve etkinlik diğer gruplarda olduğundan daha düşük bulunmuştur. Bu bireylerde günlük TÖP kullanılması mümkün

olmakla birlikte, HIV edinme riskini azaltacak diğer önlemlerin uygulanmasını sağlamak, HIV edinme riskini daha güvenilir bir biçimde azaltacaktır.

TEMAS ÖNCESİ PROFİLAKSİNİN KONTRENDİKASYONLARI

Temas öncesi profilaksi aşağıdaki kişilerde kontrendikedir:

- HIV pozitif bireyler
 - o Bu bireyler antiretroviral tedavi başlamaya veya hâlihazırda kullanıyorsa tedaviye uyuma yönlendirilmelidir.
- HIV durumu bilinmeyenler
- TÖP'ye uyumu yetersiz olanlar (örn., günlük TÖP uygulamasında haftada <4 gün)
 - o Bu kişilerde HIV edinme riskinin ve kişinin HIV ile enfekte olması durumunda direnç gelişmesi riskinin yüksek olması nedeniyle TÖP uygulamasının durdurulması düşünülmelidir. Kişi konu hakkında etraflıca bilgilendirilmeli, olası yarar ve zararlar karşılıklı tartışılmalı ve uyumlu kullanımın olamayacağı kanaatinin edinilmesi halinde TÖP uygulamasına son verilmelidir. Kişi, HIV'den korunmanın diğer yöntemleri ve TÖP'ye yeniden başlamayı talep etmesi halinde yeniden başvurabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Riskli davranışları devam ettiği müddetçe 3-4 ayda bir HIV testi yaptırması önerilmelidir.
- Tenofovir disoproksil ve/veya emtrisitabine alerjisi olanlar
- Vücut ağırlığı <35 kg olan kişiler.
- eGFR <60 mL/dk/1,73m² olan kişiler
- Son 72 saat içinde HIV ile temas etmiş olma olasılığı bulunan kişiler
 - o Bu kişiler, temasın niteliği açısından değerlendirilmeli, uygunsa kişiye TSP önerilmelidir. Kişi, TSP takip süreci sonlandıktan sonra TÖP açısından değerlendirilebilir.

ÖN DEĞERLENDİRME (RİSKİN HESAPLANMASI) VE İZLEM (İLK ZİYARET, İZLEYEN ZİYARETLER, TAKİP PARAMETRELERİ)

Öncelikle tüm cinsel olarak aktif yetişkinlere HIV bulaşmasını önlemek için TÖP hakkında bilgi verilmelidir. Bu bilgi, kişilerin hem risk değerlendirme sorularına açık bir şekilde yanıt vermelerini hem de TÖP'yi sosyal ağlarındaki kişilerle ve kullanımından yararlanabilecek yakınlarıyla tartışmalarını sağlayacaktır.

Araştırmalar, bireylerin, damgalanmaya yol açan cinsel veya madde kullanım davranışlarını sağlık hizmeti sağlayıcılarına sıklıkla, özellikle de belirli davranışlar hakkında soru sorulmadığı zaman açıklamadıklarını göstermektedir. Bu nedenle kısa, hedefe yönelik bir cinsel öykü alınması gereklidir. Genellikle bu sorgulamalar genç, evli olmayan kişiler veya doğum kontrolü arayan kadınlar ile daha kolay yapılmaktadır. Bununla birlikte, cinsel sağlık ihtiyaçlarını belirlemek için cinsel öykü değerlendirmeleri yalnızca seçilmiş hastalarla sınırlanmamalıdır. Aslında başvuran herkesin ayrıntılı sorgulanması gereklidir. Çünkü HIV enfeksiyonu ve CYBE'nin cinsiyet, cinsel kimlik ve medeni durum ayrımı yapmaksızın herkeste ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Hekim, kısa bir cinsel öykü almanın tüm kişiler için rutin bir uygulama olduğunu belirterek bu konuyu tanıtabilir, kişiye uygun cinsel sağlık hizmetinin verilebilmesi için bu bilginin gerekli olduğunu açıklayabilir ve hasta bilgilerinin gizliliğini teyit edebilir.

Cinsel aktif çağdaki tüm yetişkinlerin TÖP için aday oldukları unutulmamalıdır. Bu adaylardan,

- Bir veya daha fazla sayıda düzenli seks partnerinin HIV statüsünün bilinmediğini bildiren bir kişiye, bu partnerler için ya hastanede ya da bir anonim test merkezinde HIV testi yaptırılması önerilmelidir.
- TÖP adayı bir veya daha fazla sayıda düzenli seks partnerinin HIV taşıdığını bildirdiğinde, HIV pozitif partnerin antiretroviral tedavi alıp almadığı ve viral yükünün saptanabilir düzeyin altında olup olmaması önem taşıdığından, adaya bu durum dikkatlice ve etraflıca sorulmalıdır. HIV pozitif bir cinsel partner antiretroviral tedavi kullanmıyorsa, partner antiretroviral tedavi kullanıyor, ancak viral yükü baskılanmamışsa ya da viral yük değerleri değişkenlik sergiliyorsa veya partnerin viral yük durumu bilinmiyorsa, HIV ile enfekte olmayan aday için TÖP endike olabilir. Ek olarak, TÖP talep eden HIV negatif eşin başka cinsel partnerleri varsa TÖP kullanımı düşünülmelidir.

Cinsel açıdan aktif tüm hastalara son 6 ay içinde herhangi bir bakteriyel CYBE (klamidyaya, sifiliz, gonore) teşhisi olup olmadığı sorulmalıdır; çünkü bunlar, HIV'e maruz kalmayla sonuçlanabilecek cinsel aktiviteye dair kanıt sağlar.

Cinsel yaşam dışında, korunmaya engel oluşturabilecek ya da riskli davranışlara neden olabilecek kronik alkol kullanımı, uyuşturucu madde kullanımı ve kimyasal seks aktiviteleri de sorgulanmalıdır.

Kişinin kronik hastalıkları olup olmadığı ve varsa bunlar için kullandığı ilaçlar sorulmalıdır. Ulaşılabilirse medikal kaydı ayrıntılı olarak incelenmelidir.

İlk başvuru sırasında yapılması gereken incelemeler

1. HIV testleri (antijen-antikör tarama testi ve nükleik asit arama yöntemi ile HIV RNA):

Temas öncesi profilaksiye başlamadan önce adayların HIV taşımadıklarını belgelemek gereklidir. Zira bu kişiler hâlihazırda HIV ile enfekte olmuşsa, TÖP rejimindeki iki ilacı kullanmaları halinde, taşıdıkları virüste bu ilaçlara karşı direnç mutasyonu gelişebilir. Bu açıdan, TÖP için başvuran kişiye ilk başvuruda 4. kuşak antijen/antikör tarama testleri uygulanmalıdır. Akut HIV enfeksiyonu şüphesi varsa (bireyin verdiği öyküye dayanarak ya da tarama testinin pozitif, doğrulama testinin negatif bulunması halinde) HIV RNA araştırılmalıdır. Yine son üç ayda hekim kontrolünde olmadan TÖP uygulayan kişilere de ilk başvuruda hem antijen/antikör tarama testleri hem de HIV RNA testi yapılmalıdır.

2. Diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların araştırılması:

a. Tüm adaylar, sifiliz, gonore ve klamidyaya açısından incelenmelidir.

i. ESE için rektal gonore ve klamidyaya TÖP'ye başlama konusunda önemli bir göstergedir. Cinsel ilişki sırasında bulaşabilecek alanların tamamının değerlendirilebilmesi için farinks sürüntüsü, rektal sürüntü ve idrar örnekleri ("3 bölge testi") incelenmelidir.

ii. Klamidyaya, özellikle genç kadınlarda çok yaygındır. Ancak HIV edinme riski ile güçlü bir korelasyon göstermediğinden, TÖP'ye başlama konusunda bir gösterge olarak kabul edilmez. Bununla birlikte, cinsel açıdan aktif olan ve yüksek risk taşıyan kadınlar arasında sık görülen bir enfeksiyon olduğundan, TÖP hizmetinin bir

bileşeni olarak cinsel açıdan aktif tüm kadınlarda klamidyaya taraması yapılması önerilir.

iii. Kadınlar için hem sifiliz hem de gonore, HIV edinme riski ile ilişkilidir. Gonore için vajinal sürüntü örneklerinin taranması tercih edilir; bu örnekler bireyin kendisi tarafından da alınabilmesi açısından kolaylık sağlar. Anal seks bildiren tüm kadınlardan, vajinal örneklerle ek olarak gonore ve klamidyaya testi için rektal örnekler de toplanmalıdır.

iv. Gonore ve klamidyaya taraması için duyarlılıklarının yüksek olması nedeniyle tercihen nükleik asit arama testleri (NAAT) kullanılmalıdır.

b. Tüm olgularda hepatit B serolojisi, ESE, trans kadınlar ve damar içi madde kullananlarda hepatit C serolojisi bakılmalıdır. Temas öncesi profilaksi amacıyla TDF/FTC kullanan bir hepatit B taşıyıcısı hastada, TÖP sonlandırıldıktan sonra hepatit B'nin alevlenebileceği akılda tutulmalıdır. Hepatit B için TDF ya da TAF kullanan hastalara, TDF/FTC ile TÖP uyguladıkları sırada bu ilaçları almamaları söylenmelidir. HCV tespit edilen hastalar tedavi için mutlaka uygun kliniklere yönlendirilmelidir.

c. Cinsel aktif çağdaki tüm yetişkinlerde HPV sık görülmektedir. HPV lezyonu olup olmadığı sorgulanmalı ve gerekirse muayene yapılmalıdır. ESE için anal örneklerde, kadınlar için servikal örneklerde NAAT ile HPV taraması yapılması önerilir. Taramanın pozitif sonuçlanması durumunda ayrıntılı muayene yapılmalıdır.

3. Diğer incelemeler

a. Böbrek fonksiyonundaki azalma TÖP amacıyla TDF/FTC'nin kullanımı için potansiyel bir güvenlik sorunu oluşturduğundan, böbrek fonksiyonlarının incelenmesi önem taşımaktadır. TÖP adaylarında ilk başvuru sırasında rutin idrar incelemesi yapılmalı ve serum kreatinin düzeyleri ölçülerek tahmini kreatinin klerensi (eGFR) hesaplanmalıdır. eGFR değeri ≥ 60 mL/dk olan bir kişiye TDF/FTC güvenle reçete edilebilir.

b. Kemik kırılması öyküsü bulunan, menopozda olan, osteopeni/osteoporoz öyküsü tanımlayan ya da bu açıdan riskli görülen kişilerde kemik mineral dansitesi ölçülmeli ve D vitamini düzeyleri araştırılmalıdır.

c. Hepatit A aşılmasına olan gereksinimi saptayabilmek açısından ilk başvuru sırasında hepatit A serolojisi bakılmalıdır.

İzlem ziyaretlerinde yapılması gereken incelemeler

1. HIV tarama testi, oral TÖP başladıktan sonra en az 3 ayda bir (yani reçeteler yeniden yazılmadan önce) tekrarlanmalıdır. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), United States Preventive Services Task Force (USPSTF) ve International Union for Sexually Transmitted Infections (IUSTI) Avrupa kolu, ESE, İVİK, HIV pozitif seks partneri olan bireyler ve HIV edinme açısından riski yüksek olan diğer bireylere en az yılda bir kez veya ek risk faktörleri olanlar için her 3-6 ayda bir HIV tarama testi uygulanmasını önermektedir.

2. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar

a. İlk yıl boyunca her üç ayda bir sifiliz, klamidy ve gonore taraması yapılması önerilir.

b. Birinci yıldan sonra sifiliz ve gonore taramasının altı ayda bir (yüksek riskli erkeklerde 3 ayda bir şekilde devam edilebilir), klamidy taramasının yılda bir kez yapılması önerilir.

4. Diğer laboratuvar testleri

a. Böbrek fonksiyonundaki azalma TÖP amacıyla TDF/FTC'nin kullanımı için potansiyel bir güvenlik sorunu oluşturduğundan, böbrek fonksiyonlarının incelenmesi önem taşımaktadır. TÖP amacıyla TDF/FTC kullanacak herkesin serum kreatinin düzeyleri ilk başvuru sırasında ölçülmeli ve tahmini kreatinin klerensi (eGFR) hesaplanmalıdır. eGFR değeri ≥ 60 mL/dk olan bir kişiye TDF/FTC güvenle reçete edilebilir. Böbrek fonksiyon testleri en az 3-6 ayda bir tekrar edilmelidir.

b. Kemik kırılması öyküsü bulunan, menopozda olan, osteopeni/osteoporoz öyküsü tanımlayan ya da bu açıdan riskli görülen kişilerde kemik mineral dansitesi ölçülmeli ve D vitamini düzeyleri araştırılmalıdır.

5. Diğer değerlendirmeler

a. Kişinin risk düzeyi, TÖP'ye devam edilmesi veya TÖP'nin kesilmesi açısından değerlendirilmeli ve kişinin riskli davranışlar ve CYBE açısından ayrıntılı öyküsü alınmalıdır.

b. Kişi ilaç uyumu açısından ayrıntılı değerlendirilmeli ve uyumun önemi hakkında her seferinde bilgilendirilmelidir. İlaç dozlarının atlanmış olması ya da ilacın hiç kullanılmamış olması durumunda HIV edinmiş olma riski yüksek olduğundan, bu durum kayıtlara geçirilmeli ve bu kişiler, HIV ve diğer CYBE'ler açısından test edilmelidir; bu süreç sonlanıncaya dek TÖP uygulamasına ara verilmelidir. Kişi, hem kendisi hem de cinsel partner(ler)i için diğer korunma yolları açısından bilgilendirilmelidir.

Yeni HIV enfeksiyonu

Temas öncesi profilaksi planlanan tüm bireyler, ateş, lenfadenopati, halsizlik makülopapüler döküntü gibi akut HIV enfeksiyonu bulguları hakkında ve bunlar ortaya çıkarsa gecikmeksizin bir uzmana başvurmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

Akut HIV enfeksiyonu sırasında, erken dönemde anti-HIV testi negatif bulunabilir; akut HIV enfeksiyonu olduğundan kuşku edilen bireylerde HIV RNA testi de istenmelidir.

Temas öncesi profilaksi kullanan bir kişide HIV tarama testinin (anti-HIV) pozitif bulunması durumunda

- Aşağıdaki testler istenmelidir:
 - o HIV doğrulama testleri
 - o Plazma HIV-RNA ve CD4 T hücresi sayısı
 - o HIV direnç testi
- Test süreci sonlanıncaya dek TÖP kesilmeli, kişi, diğer korunma önlemleri konusunda bilgilendirilmelidir.
- Bu testlerin sonuçlarına göre kılavuzlara uygun olarak antiretroviral tedavi başlanmalı ya da kişi bu konuda uzman kliniklere yönlendirilmelidir.
- Kişi, cinsel partnerlerine HIV bulaşının önlenmesi açısından bilgilendirilmeli ve onların da HIV testi olması konusunda yardımcı olunmalıdır.

İlk başvuruda ve izlem ziyaretlerinde yapılması gereken işlemler Tablo 3'de özetlenmiştir.

TEMAS ÖNCESİ PROFİLAKSİ KULLANIM ÖNERİLERİ

Tenofovir (300 mg) ve emtrisitabin (200 mg), yukarıda belirtilen riskli davranışları sergileyen kişilere, cinsiyete ve cinsel ilişki sıklığına göre farklı şekillerde uygulanmaktadır.

Günlük TDF+FTC

- Heteroseksüel kadın ve erkeklerde ve trans bireylerde kullanılması önerilmektedir.
- Kullanım şekli: Her gün ağızdan 1 tablet
- HIV edinme riski vajinal seks ile olduğunda, kadınlarda ilacın genital dokularda koruyucu konsantrasyona ulaşması geç olduğundan, TÖP'ye olası cinsel temastan 7 gün önce başlanmalı ve son temastan 7 gün sonrasına kadar kullanılmaya devam edilmelidir. Vajinal ilişkiye giren trans kadınlarda bu uygulamanın sonuçlarına ilişkin bir çalışma bulunmasa da aynı uygulama bu grup için de önerilmektedir.
- Cinsel aktivite devam ettiği müddetçe kullanılmalıdır.
- Riski vajinal seks yoluyla olan bireyler, potansiyel bir riskten tam 7 gün önce TÖP'ye başlamanın mümkün olmadığı zamanlarda, çift doz TDF-FTC ile oral TÖP'ye başlama konusunda yine de bilgilendirilmelidir; ancak mevcut kanıtların şu anda bu uygulamayı yalnızca anal seks için desteklediği bilgisi kişiye yazılı olarak verilmelidir.

Cinsel eylemle bağlantılı TDF+FTC

- Sadece erkeklerle seks yapan erkeklerde ve yalnız anal seks yapan trans kadınlarda kullanılması önerilir.
- Cinsel eylem sıklığı fazla olmayanlar için uygun bir rejimdir.
- Kullanım şekli
 - o Cinsel ilişkiden 2-24 saat önce ağızdan 2 tablet
 - o İlk dozdan 24 saat sonra ağızdan 1 tablet
 - o İlk dozdan 48 saat sonra ağızdan 1 tablet
 - o Cinsel aktivitenin ardışık olarak devam etmesi durumunda, 48. saatten sonra alınan tabletin ardından, cinsel aktivite sonlanıncaya dek günde bir tablet alınmaya devam edilmesi önerilir. Cinsel

aktivite sonlandığında, 24. ve 48. saatlerde birer tablet daha alınmalıdır

o TÖP sonlandırıldıktan sonra, yeni bir cinsel eylem için yeniden başlanacağı zaman, son dozun üzerinden 7 günden az zaman geçmişse iki tabletlik yüklemeye gerek yoktur; tek doz ile devam edilebilir. Aradan 7 günden uzun zaman geçmişse yeniden iki tablet ile profilaksiye başlanmalıdır.

- Cinsel eylemle bağlantılı TDF+FTC kullanımı herhangi bir vajinal seks şekli için uygun değildir.
- Hepatit B koenfeksiyonu varsa cinsel eylemle bağlantılı TDF+FTC kullanımı uygun değildir; bu bağlamda, TÖP almadan önce hepatit B taramasının yapılması önem taşımaktadır.

Bir veya birkaç dozun atlanması durumunda öneriler

Günlük TÖP kullanımında nadiren bir, hatta iki hap atlandıysa TÖP'yi bırakmaya gerek yoktur; hatırlandığı yerden profilaksiye devam edilebilir. Böyle bir durumda dokularda HIV'e karşı korunmak için yeterli ilaç bulunması muhtemeldir.

Ancak her hafta birkaç dozu atlanıyor ve korunmasız seks yapılıyorsa HIV'e karşı yeterli korunmanın olmayacağı bilinmelidir. Bu tür olgularda kondom kullanılmadığı veya kondom kazası yaşandığı durumda TSP uygulanması düşünülmelidir.

Temas öncesi profilaksiyi almak için kişiye en uygun zaman seçilmeli ve her gün buna bağlı kalmaya çalışılmalıdır. Bu dış fırçalamak gibi rutin bir göreve bağlanabilir. Tam olarak aynı zamanda olmak zorunda değildir, ancak kişinin bir rutine girmesine yardımcı olacaktır.

Temas öncesi profilaksiye ara verildiyse ve bu süre zarfında riskli davranışlar varsa, birey TSP açısından değerlendirilmeli ve HIV testine yönlendirilmelidir.

Böbrek işlev bozukluğunda temas öncesi profilaksi

TDF, eGFR değeri >60 mL/dk/1,73 m² olan bireylerde kullanılabilir.

eGFR değerinin <60 mL/dk/1,73 m² olduğu bireylerde TDF kullanımı kontrendike olduğundan, temas öncesi profilaksi kullanılması önerilmez.

Temas öncesi profilaksinin kesilmesi ve temas öncesi profilaksiye yeniden başlanması

Temas öncesi profilaksi, hastanın kendi isteği üzerine ya da değişen yaşam koşulları ile HIV edinme riskinin azalması, toksisitenin tolere edilememesi, öngörülen doz rejimine veya programlanmış izlem ziyaretlerine kronik uyumsuzluk veya HIV bulaşması gibi nedenlerle kesilebilir.

HIV testinin pozitif bulunması halinde TÖP hemen kesilmeli ve kişi HIV izlemi yapan bir kliniğe yönlendirilmelidir.

Günlük TÖP kullanımının nasıl güvenli bir şekilde kesilmesi ve yeniden başlatılması gerektiği, bireylerle hem TÖP başlatılırken hem de TÖP kesilirken tartışılmalıdır. HIV enfeksiyonundan korunma, günlük TÖP kullanımı sona erdikten sonra 7-10 gün içinde azalacaktır. Bazı bireyler TÖP kullanımını bıraktıktan hemen sonra HIV ile enfekte olduğu için, TSP endikasyonları ve gerekirse buna nasıl hızlı erişilebileceği dâhil olmak üzere, HIV edinme riskini azaltmak için alternatif yöntemler tartışılmalıdır.

TÖP'nin herhangi bir nedenle kesilmesi halinde, kişinin tıbbi kayıtlarına aşağıdaki bilgiler eklenmelidir:

- Kesilme anında kişinin HIV durumu
- TÖP'nin sonlandırılma nedeni
- Son ilaç uyumu
- Riskli cinsel davranışları

Kronik HBV enfeksiyonu olan kişilerin, TÖP'nin güvenle kesilebilmesi açısından viral hepatit/koenfeksiyon konusunda uzman bir hekim tarafından değerlendirilmesi önerilir.

HIV edinme riski yüksek olan ve TÖP kullanma konusunda uyumsuzluk gösteren bireyler için TÖP kullanımının yarar/zarar hesabı iyi yapılmalı ve kullanıma devam edip etmeme konusu birey ile birlikte değerlendirilmelidir.

TÖP ilaçlarını bıraktıktan sonra tekrar başlamak isteyen bir kişi, ilk kez TÖP reçete edilen bir kişi gibi değerlendirilmelidir.

UYUM, OLASI İSTENMEYEN OLAYLAR VE YÖNETİMİ

Uyum

Temas öncesi profilaksinin etkin olabilmesi ve HIV bulaşının önlenmesi için en üst düzeyde hasta uyumunun sağlanması gerekmektedir.

TÖP'ye uyumu belirleyen birçok faktör vardır. Bunlardan başlıcaları, unutkanlık, depresyon, madde kullanımı gibi kişisel faktörler, damgalama gibi toplumsal faktörler, sağlık sigortasının olmaması, TÖP'ye erişimin (TÖP poliklinikleri gibi) kolay olmaması gibi sağlık hizmetinin alt yapısı ile ilgili faktörlerdir.

İlaça uyumun sağlanması için:

- TÖP için başvuran kişilere uyumun önemi anlatılmalı, ilacın dozu, alım zamanı, alarm gibi hatırlatıcıların önemi net olarak belirtilmelidir.
- Depresyon, ilaç bağımlılığı gibi uyuma engel olabilecek sorunlar varsa, kişi ilgili uzmanlara yönlendirilerek yardım alınmalıdır.
- İlacın kısa ve uzun vadede ortaya çıkabilecek toksisiteleri ve bu durumlarda ne yapılması gerektiği, akut HIV enfeksiyonunun klinik bulguları, HIV bulaş riskini azaltmak için kullanılan diğer yöntemler ayrıntılı olarak anlatılmalıdır.
- Uyumun sağlanması, iyi bir hasta hekim ilişkisinin kurulması, yüz yüze ve diğer iletişim araçlarıyla yakın izlem, ilaca erişimin hem finansal hem lojistik olarak kolaylaştırılması, bireyin damgalanmadan korunması gibi çok sayıda parametreyi içermektedir. Bu basamaklarda sorun yaşanmaması için her aşamanın uzmanlar, dernekler ve sağlık otoriteleri tarafından iyi planlanması gerekmektedir.

İstenmeyen olaylar

TÖP alan bireylerin %10'undan daha azında, bulantı, baş ağrısı, karında şişkinlik gibi bulgulardan oluşan bir "başlangıç sendromu" görülmektedir. Ancak bu geçici bir durumdur ve genellikle ilaç kullanımının ilk ayı içinde kendiliğinden düzelmektedir.

Bu olası yan etkiler konusunda hasta bilgilendirilmeli ve görülürse ortaya çıkan yakınmaya göre semptomatik tedavi gerekliliği değerlendirilmelidir.

Böbrek ile ilgili sorunlar

Genellikle HIV ile enfekte olmayan bireylerde TDF/FTC kullanımına bağlı böbrek hasarı gelişme riski çok düşük oranlardadır. Ancak özellikle diyabeti, hipertansiyonu olan, 40 yaşından büyük olan ve nefrotoksik etkili başka bir ilaç kullanan bireyler yakından izlenmelidir.

İzlem sırasında

- eGFR \leq 60 ml/dakika/73 m² düzeyine indiği takdirde TDF/FTC kullanılmamalıdır.
- Orta- ciddi düzeyde proksimal tübüler disfonksiyon veya Fanconi sendromu bulguları (hipofosfatemi, hiperfosfatüri, renal glikozüri, hipourisemi, ve/veya aminoasidüri gibi) olan bireylerde TDF/FTC ile TÖP uygulanmamalıdır.

TÖP kullanılırken gelişen böbrek yetmezliğinde her iki ilaç için de doz ayarlaması önerilmemektedir; bu tür olgularda TÖP'nin kesilmesi gerekmektedir.

Kas-iskelet sistemi ile ilgili sorunlar

Tenofovir en fazla tedavinin ilk altı ayında olmak üzere kemik yoğunluğunda azalmaya neden olmakta, daha sonra bu azalma stabil seyretmektedir. TÖP için TDF/FTC kullanıldığında kalça, omurga ve ön kol kemiklerinde Z skorunda belirgin düşme olduğu, ancak bunun kırıklara neden olmadığı gösterilmiştir. Bireylerin çoğunda tedavi kesildikten altı ay sonra kemik yoğunluğu kaybı normale dönmektedir.

- TÖP başlanmadan önce rutin kemik yoğunluğu ölçümü yapılması konusu tartışmalıdır. Osteoporozu olan veya osteoporoz için risk faktörü olanlara önerilebilir. Risk faktörleri HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı'nda (http://www.aidsvecinselhastaliklar.com/uploads/files/HIV%3AAIDS%20EI%20Kitab%C4%B1_%20Su%CC%88ru%CC%88m%202%281%29.pdf) ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

- TÖP için TDF/FTC kullanan bireylere D vitamini ve kalsiyum destek tedavileri uygulanması tartışmalıdır, ancak D vitamininin normal düzeylerde tutulması uygun olacaktır.

Gebelik

Tenofovir ve emtrisitabin gebelikte B risk kategorisinde olan ilaçlardır. Gebelikte HIV

enfeksiyonu tedavisi veya TÖP için TDF/FTC kullanıldığında fetüste olumsuz etki oluşturduğuna dair bir bildirim yoktur.

TDF/FTC kullanan HIV ile enfekte annelerden doğan ve anne sütü alan bebeklerde ilaç düzeyinin çok düşük olduğu gösterilmiştir.

Gebelik planlayan, partner(ler)inin HIV durumu bilinmeyen veya HIV ile enfekte cinsel partnerinin HIV viral yükü bilinmeyen ya da saptanabilir düzeyin altında olmayan her kadına, gebeye veya emziren kadına, olası fayda ve riskleri tartışılarak, TÖP başlanması veya kullanıyorsa devam etmesi önerilmelidir.

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar

Temas öncesi profilaksi kullanan bireyler, zaten riskli cinsel davranışlarda buldukları için TÖP adaydır. Bu kişilerde CYBE sıklığı yüksektir ve TÖP kullandıklarında da yüksek olması beklenir. Örneğin, TÖP kullanan ESE'lerin %30-50'sinde bakteriyel CYBE saptanmıştır.

Temas öncesi profilaksi planlanan bireyler, hem diğer CYBE'den korunma yöntemleri, hem de bu hastalıkların sık görülen belirtileri açısından bilgilendirilmeli, uygun aralıklarla izlemeleri yapılmalı ve enfeksiyon saptandığında tedavileri düzenlenmelidir.

İlaç direnci

Temas öncesi profilaksi kullanımı sırasında HIV ile enfekte olan bireylerde antiretroviral direnç gelişimi önemli bir endişe konusudur; ancak çalışmalar bu olasılığın çok düşük olduğunu ve ilaca uyumsuzluk sorunu ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur.

Temas öncesi profilaksi kullanırken ilaç direnci gelişen bireylerde, direnç bariyeri düşük molekül olan emtrisitabine karşı M184V mutasyonu gelişmesi daha olasıdır. Buna karşın yüksek direnç bariyeri olan tenofovire karşı oluşan K65R'nin saptanma olasılığı çok daha düşüktür.

- Bir olgu bildiriminde, TÖP kullanan kişinin, düzenli ilaç kullanmasına rağmen, dirençli bir köken ile enfekte olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bireyler, TÖP'nin yanı sıra kondom kullanımının önemi konusunda bilgilendirilmelidir.

- Cinsel eylemle bağlantılı TÖP kullanan bireylere, ilaç almadıkları dönemde HIV ile enfekte

olabilecekleri ve bu durumda TÖP kullanmaya devam ederlerse direnç geliştirme olasılıkları olduğu konusunda bilgi verilmelidir.

• İlaça dirençli HIV enfeksiyonu saptanan hastalar gereğinde bu konuda deneyimli uzmanlara yönlendirilmelidir.

Tablo 3 İlk ziyarette ve izlem ziyaretlerinde yapılması gereken işlemler

	Başlangıç	İzlem		
		1. Ay	3. Ay	İzlem sıklığı
HIV testi	+	+	+	
AHE belirtilerinin sorgulanması	+	+	+	
Hepatit B	+			Başlangıç taramasında bağışıklık saptanmadıysa aşılamaya yönlendirilmeli.
Hepatit C	+		+	HCV riski taşıyanlarda* her 3 ayda bir
Hepatit A	+			Başlangıç taramasında bağışıklık saptanmadıysa aşılamaya yönlendirilmeli.
CYBE taraması	+		+	• İlk yıl sifiliz, klamidy ve gonore her 3 ayda bir
				• Birinci yıldan sonra sifiliz ve gonore altı ayda bir, klamidy yılda bir
				• Kişinin risk durumuna göre birinci yıldan sonraki taramalar daha sık yapılabilir.
Serum kreatinin/ eGFR/idrar analizi	+			• eGFR >90 mL/dk/1,73 m ² ve yaş <40 ise yılda bir
				• eGFR 60–90 mL/dk/1,73 m ² veya <40 yaş veya böbrek yetmezliği için risk faktörü varsa sık izlem (3-6 ayda bir)
				• eGFR <60 mL/dk/1,73 m ² ise TÖP'nin kesilmesi.
Gebelik testi	+			
Kemik yoğunluğu ölçümü	+**			

AHE, akut HIV enfeksiyonu; CYBE, cinsel yolla bulaşan enfeksiyon; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı; HCV, hepatit C virüsü;

*Erkeklerle seks yapan erkekler, trans kadınlar, damar içi madde kullanan kişiler.

**Osteoporozu olduğunu bildiren veya osteoporoz açısından risk taşıyan kişilerde yapılması önerilir.

Kaynaklar:

1. Anderson PL, Liu AY, Castillo-Mancilla JR, et al. Intracellular tenofovir-diphosphate and emtricitabine-triphosphate in dried blood spots following directly observed therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(1): e01710-717.
2. Baeten J. What can the twisted tale of PrEP results teach us? Accessed 21 April 2012, <http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/45269.htm>.
3. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* 2012;367(5):399-410. doi:10.1056/NEJMoa1108524.
4. Barrow RY, Ahmed F, Bolan GA, et al. Recommendations for providing quality sexually transmitted diseases clinical services, 2020. *MMWR Recomm Rep.* Jan 3 2020;68(5):1-20. doi:10.15585/mmwr.rr6805a1.
5. BHIVA/BASHH guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) 2018. Erişim: <https://www.bhiva.org/file/5b729cd592060/2018-PrEP-Guidelines.pdf>.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis of HIV infection in the United States and Dependent Areas, 2018 (preliminary). *HIV Surveillance Report.* 2019;30:1-129. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-2018-vol-30.pdf>.
7. Centers for Disease Control and Prevention: US Public Health Service: Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2021 Update: a clinical practice guideline. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2021.pdf>. Published December 2021.
8. Chaix ML, Charreau I, Pintado P, et al. Effect of On-Demand Oral Pre-exposure Prophylaxis With Tenofovir/Emtricitabine on Herpes Simplex Virus-1/2 Incidence Among Men Who Open Forum *Infect Dis.* 2018; 5(11): ofy295
9. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. 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.* Jun 15 2013;381(9883):2083-90. doi:10.1016/S0140-6736(13)61127-7.
10. Clinical management guidance for individuals taking HIV PrEP within the context of a combination HIV (and STI) prevention approach in Ireland PrEP clinical management guidance. Version 1.1. October 2019 <https://www.sexualwellbeing.ie/for-professionals/prep-information-for-service-providers/guidelines-for-the-management-of-prep-in-ireland.pdf>.
11. Cottrell ML, Yang KH, Prince HM 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.
12. Cressey TR, Siriprakaisil O, Klinbuayaem V, et al. A randomized clinical pharmacokinetic trial of Tenofovir in blood, plasma and urine in adults with perfect, moderate and low PrEP adherence: the TARGET study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):496.
13. Fonner VA, Dalglis SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS* 2016; 30:1973-1983.
14. García-Lerma JG, Cong M, Mitchell J, et al. Intermittent Prophylaxis with Oral Truvada Protects Macaques from Rectal SHIV Infection. *Sci Transl Med* 2010; 14ra4.
15. Gökengin D, Davies E W, Nazlı Zeka A, et al. 2021 European guideline on HIV testing in genito-urinary medicine settings. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021; 35(5):1043-1057. doi: 10.1111/jdv.17139. Epub 2021 Mar 5.

16. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. Sep 2014;14(9):820-9. doi:10.1016/S1473-3099(14)70847-3.
17. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587-99. doi:10.1056/NEJMoa1011205
18. Grossman H, Anderson P, Grant R, et al. Newly Acquired HIV-1 Infection with Multi-Drug Resistant (MDR) HIV-1 in a Patient on TDF/FTC-based PrEP. HIV Research for Prevention conference (HIVR4P 2016). Chicago, October 17-21, 2016. Abstract OA03.06LB.
19. Koenig HC, Mounzer K, Daughtridge GW, et al. Urine assay for tenofovir to monitor adherence in real time to tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine as pre exposure prophylaxis. *HIV Med*. 2017;18(6):412-418.
20. Koss CA, Liu AY, Castillo-Mancilla J, et al. Similar tenofovir hair concentrations in men and women after directly-observed: dosing of TDF/FTC: implications for PrEP adherence monitoring. *AIDS*. 2018; 24;32(15):2189-2194.
21. Kristine B. Patterson, Heather A. Prince, Eric Kraft, et al. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. *Sci Transl Med*. 2011;3(112):112-114.
22. Liu AY, Cohen SE, Vittinghoff E, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection integrated with municipal- and community-based sexual health services. *JAMA Intern Med*. 2016;176(1):75-84. doi:10.1001/jamainternmed.2015.4683.
23. Louissaint NA, Cao YJ, Skipper PL et al. Single dose pharmacokinetics of oral tenofovir in plasma, peripheral blood mononuclear cells, colonic tissue, and vaginal tissue. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29: 1443–1450.
24. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2015;372(6):509-18. doi:10.1056/NEJMoa1402269.
25. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, et al. Factors associated with the uptake of and adherence to HIV pre-exposure prophylaxis in people who have injected drugs: an observational, open-label extension of the Bangkok Tenofovir Study. *Lancet HIV*. 2017;4(2):e59-e66. doi:10.1016/S2352-3018(16)30207-7.
26. Mayer KH, Molina J-M, Thompson MA, et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, noninferiority trial. *The Lancet*. 2020;396(10246):239-254.
27. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*. 2016;387(10013):53-60. doi:10.1016/S0140-6736(15)00056-2.
28. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2237-46.
29. Molina JM, Ghosn J, Algarte-Genin M, et al. Incidence of HIV-infection with daily or on-demand PrEP with TDF/FTC in Paris area. Update from the ANRS Prevenir Study. 2019. Accessed 24 March 2020. http://programme.ias2019.org/PAGMaterial/PPT/402_4152/Prevenir%20%20Mexico%202019%20v10.ppt.

30. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, et al. Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2015; 61:572-578.
31. Patterson KB, Prince HA, Kraft E et al. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. *Sci Transl Med* 2011; 3: 112re114.
32. Peterson L, Taylor D, Roddy R, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS Clin Trial*. 2007;2(5):e27.
33. Practical Guidance for Healthcare Workers in Ireland on HIV Pre Exposure Prophylaxis (PrEP) December 2017. Erişim: <https://www.sexualwellbeing.ie/sexual-health/sexually-transmitted-infections/information-on-hiv/practical-prep-guidance-december-2017.pdf>.
34. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367(5):423-434. doi:10.1056/NEJMoa1110711.
35. US Public Health Service Preexposure Prophylaxis For The Prevention Of Hiv Infection In The United States – 2021 Update A Clinical Practice Guideline. Erişim: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2021.pdf>.
36. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2012;367(5):411-422.
37. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, et al. No new HIV infections with increasing use of HIV preexposure prophylaxis in a Clinical practice setting. *Clin Infect Dis*. 2015;61(10):1601-3. doi:10.1093/cid/civ778.

Temas Öncesi Profilaksi Kılavuzu