

Temas öncesi profilaksi

Deniz Gökengin
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

2000'den bu yana
yeni HIV enfeksiyonlarında

%35 ↓

2004'den bu yana
AIDS ile ilişkili ölümlerde

%42 ↓

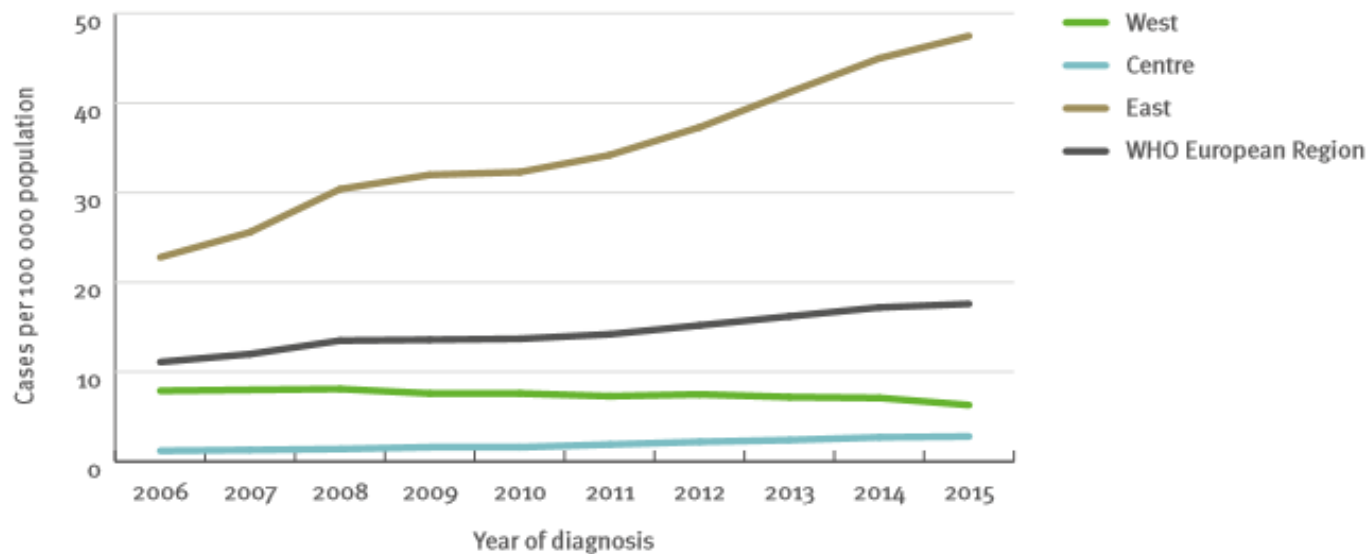
2000'den bu yana
çocuklarda HIV enfeksiyonlarında

%58 ↓

2010'dan bu yana
antiretroviral tedavide

%84 ↑

Figure 2.2a: Rates of new HIV diagnoses, by year of diagnosis, WHO European Region*, 2006–2015 (Including Russia)



* In 50 countries (data from Bosnia and Herzegovina, Turkmenistan and Uzbekistan excluded due to inconsistent reporting during the period).

<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/HIV-AIDS-surveillance-Europe-2015.pdf>

The growing HIV epidemic in Central Europe: a neglected issue?

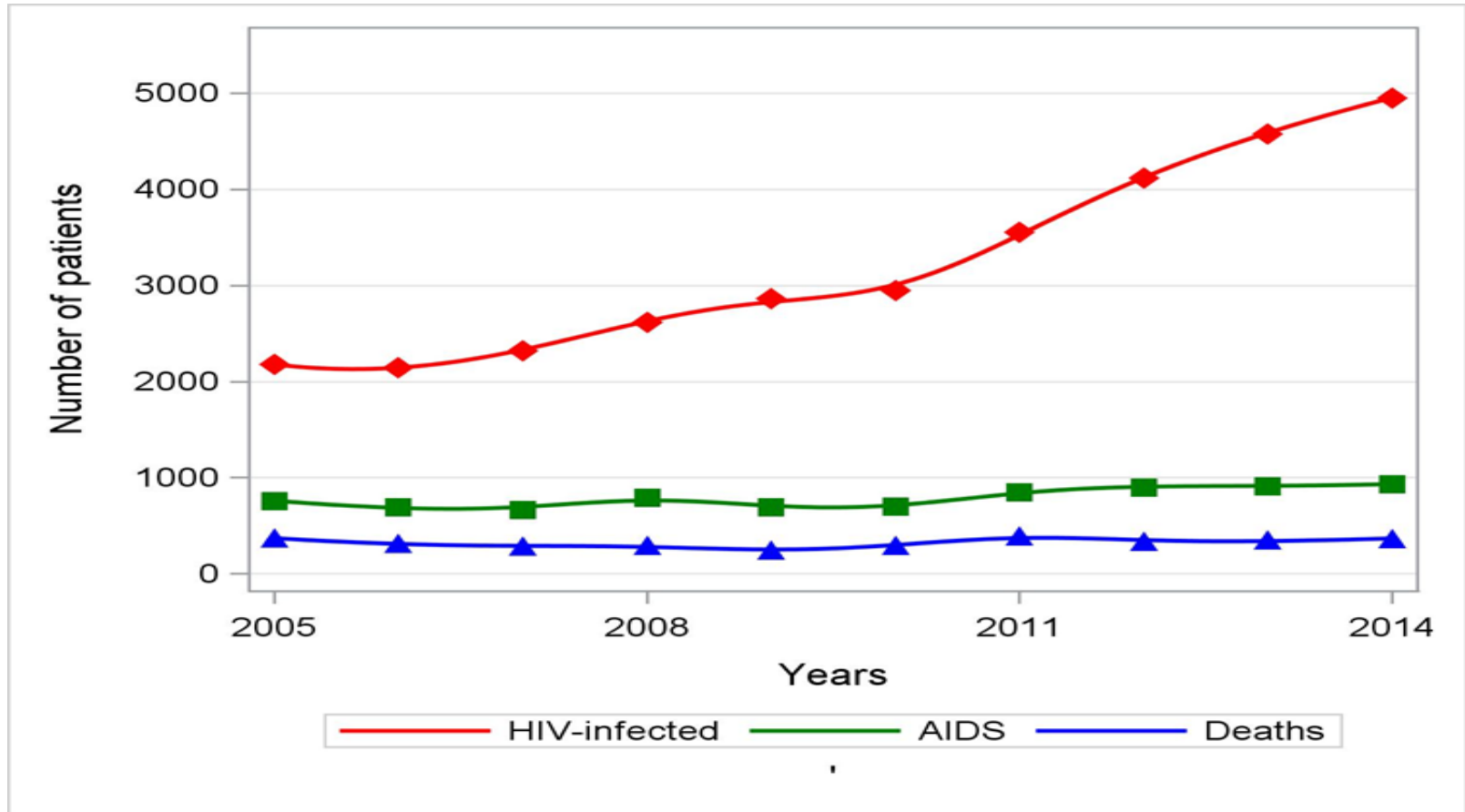
Deniz Gökengin¹, Cristiana Oprea², Serhat Uysal³ and Josip Begovac⁴

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

² 'Victor Babes' Clinical Hospital for Infectious and Tropical Diseases, 'Carol Davila' University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

³ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Buca Seyfi Demirsoy State Hospital, Izmir, Turkey

⁴ University of Zagreb School of Medicine, University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb, Croatia



2005-2014 yeni tanıların sayıları

The growing HIV epidemic in Central Europe: a neglected issue?

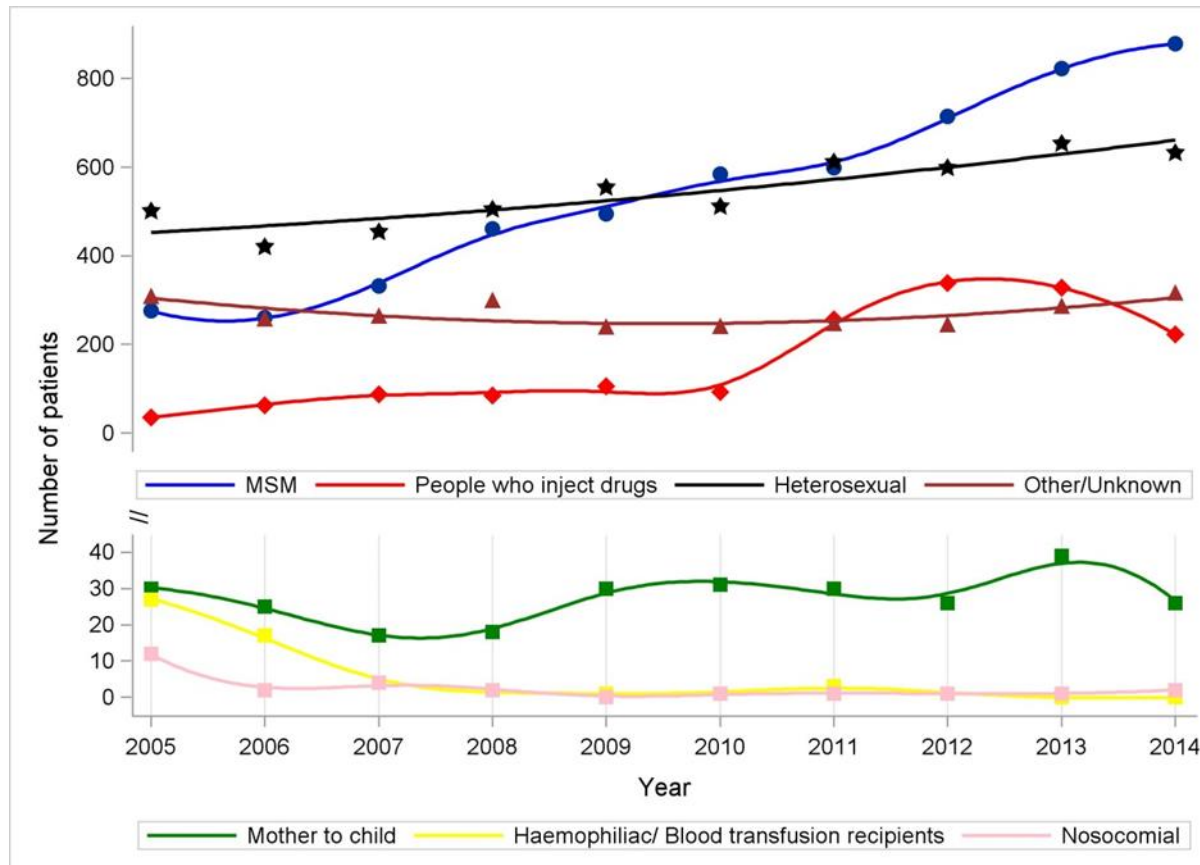
Deniz Gökengin¹, Cristiana Oprea², Serhat Uysal³ and Josip Begovac⁴

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

² 'Victor Babes' Clinical Hospital for Infectious and Tropical Diseases, 'Carol Davila' University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

³ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Buca Seyfi Demirsoy State Hospital, Izmir, Turkey

⁴ University of Zagreb School of Medicine, University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb, Croatia



Bulaşma yoluna göre yeni tanıların sayıları

HIV ENFEKSİYONUNDAN KORUMA

- Biyomedikal girişimler
- Davranışsal girişimler
- Bilgi, tutum, beceri ve inançların ele alınması
- Yapısal girişimler
- Sosyal, ekonomik ve kültürel faktörlerin ele alınması

BİYOMEDİKAL GİRİŞİMLER

- Temas sonrası pofilaksi
- Korunma amaçlı tedavi
- CYBE'nin tanımlanması ve tedavi edilmesi
- **Anneden bebeğe HIV bulaşının önlenmesi**
- HIV ile enfekte kadınlarda planlanmamış ve istenmeyen gebeliklerin önlenmesi
- Erkeklerde gönüllü sünnet
- **Kan güvenliğinin sağlanması**
- **Güvenli enjeksiyon**
- Mikrobisitler

TEMAS ÖNCESİ PROFİLAKSİ

- HIV ile enfekte olmayan bireylere, HIV ile karşılaşmadan önce ve sonra verilen ilaç
 - Hap, topikal uygulama (jel, ovül, intravajinal halka) veya enjeksiyon

TARİHÇE

- İlk hayvan çalışması: 1995¹
- Bebeklerde ilk çalışma: 2003²
- Erişkinde ilk çalışma (sonlandırıldı): Kamboçya, 2004³
- İlk sonuç (enfeksiyonlarda %65 azalma ama anlamlı değil): Ghana, 2006⁴
- İlk anlamlı sonuç (%44 etkinlik): iPrEx, 2010⁵

1. Tsai CC et al. Science 1995.

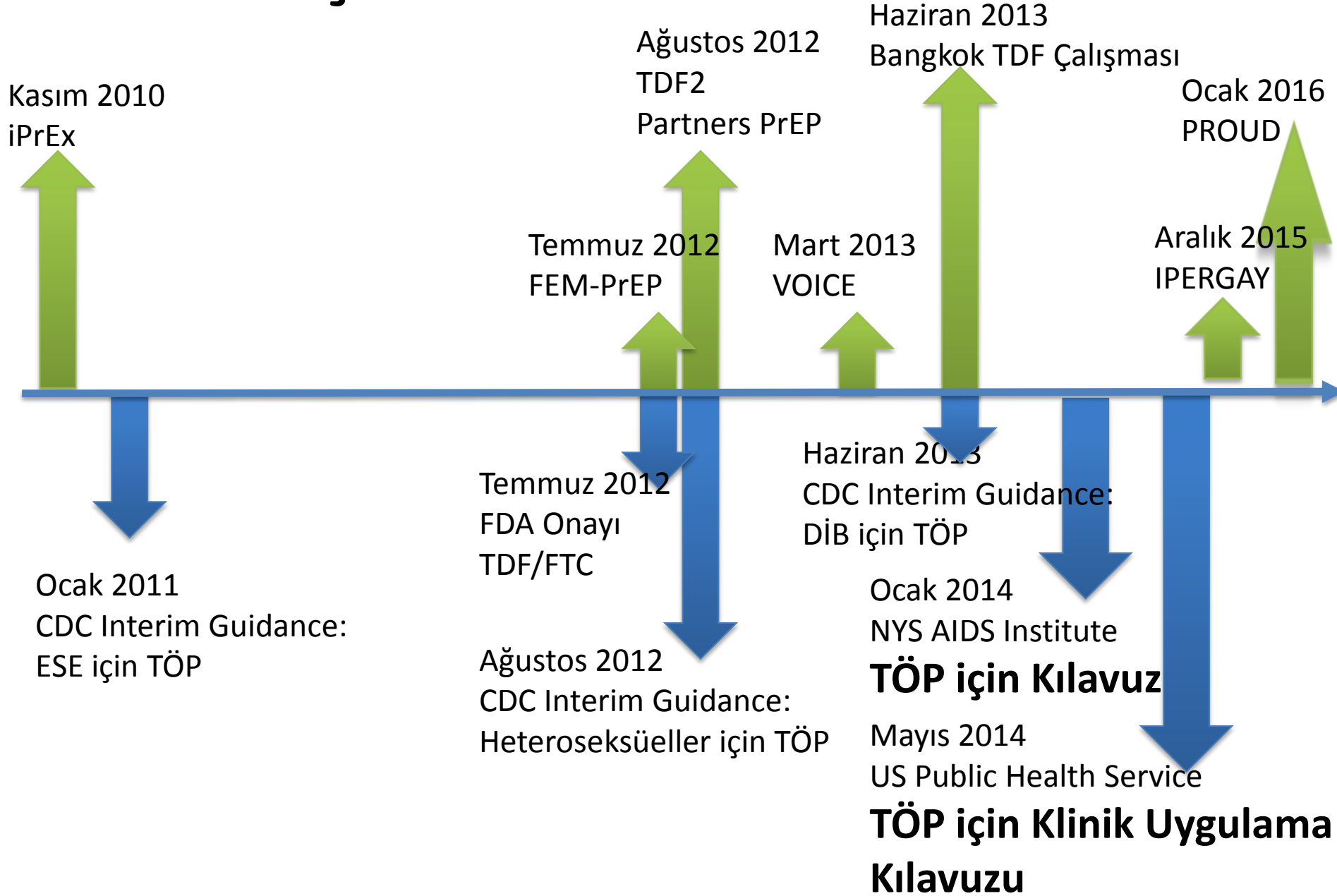
2. Vyankandondera J et al. 2d Int AIDS Society Conference, Paris,, 2003.

3. Singh JA and Mills EJ. PLoS Med 2005.

4. Peterson L et al. 16th Int AIDS Conference, Toronto, abstract ThLb0103, 2006.

5. Grant RM et al. New Engl J Med 2010.

TÖP Gelişim Süreci



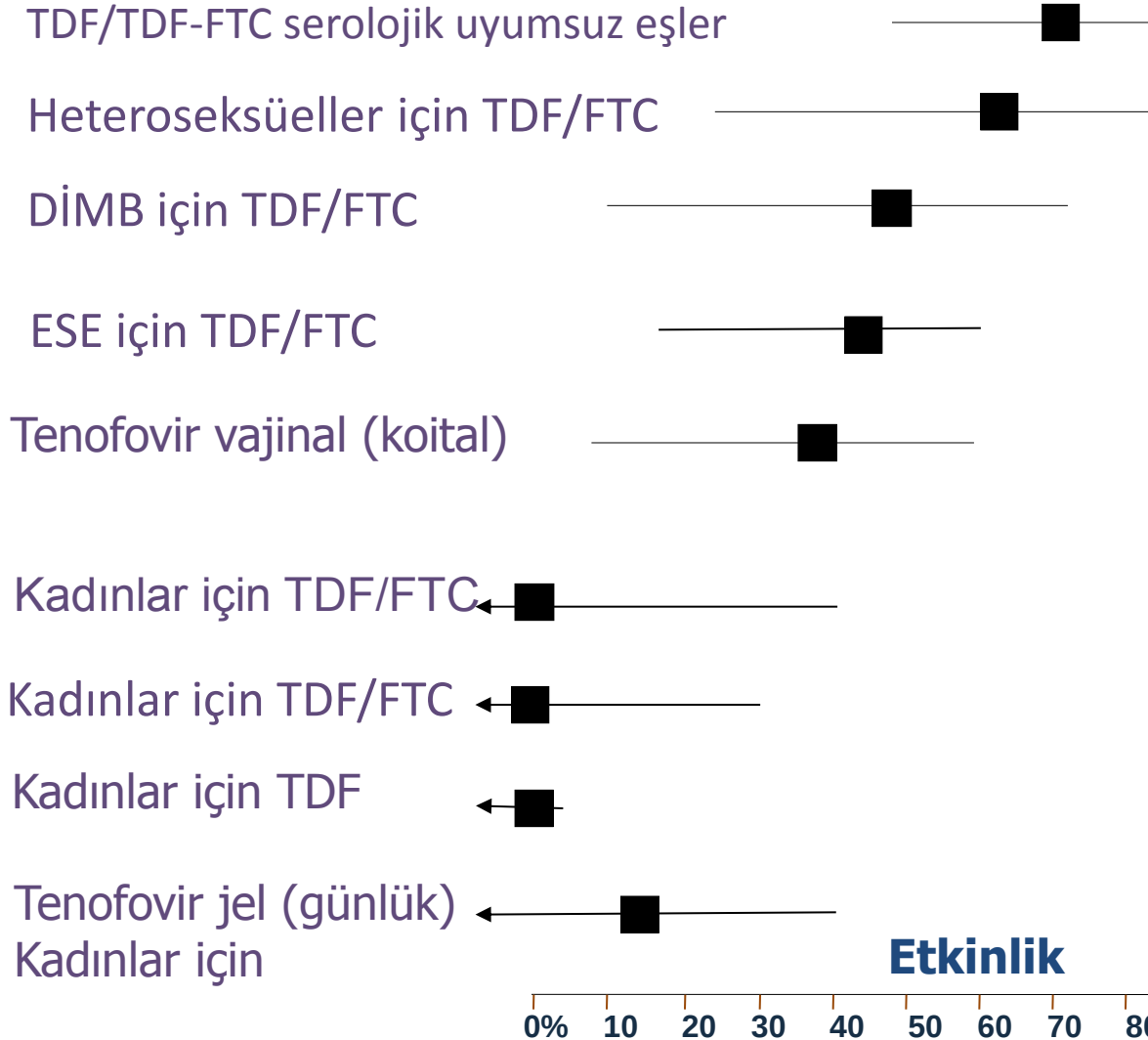


TEMAS ÖNCESİ PROFİLAKSİYE İLİŞKİN BELLİ BAŞLI ÇALIŞMALAR

Çalışma adı	Katılımcı	Kullanılan ilaç	Etkinlik	Direnç	Yorum
iPrEx ¹ (2499)	ESE ve trans kadın	TDF/FTC (PO)	%44	Yok	
FEM PrEP ² (2120)	Yüksek riskli kadınlar	TDF/FTC (PO)	%6		Erken sonlandırıldı Uyum düşük
PARTNERS PREP ³ (4747)	Serolojik uyumsuz heteroseks.	TDF TDF/FTC (PO)	%67 %75	Yok	Kadın ve erkek arasında fark yok
TDF2 ⁴ (1219)	Heteroseks. kadın ve erkek	TDF/FTC (PO)	%62,2	Yok	
Bangkok TDF ⁵ (2413)	DİMB	TDF	%48,9		
VOICE ⁶ (5029)	Evli olmayan genç kadın	TDF (PO) TDF/FTC (PO) TDF vajinal jel	-%49 -%4,4 %14,5	1 adet M184V	Uyum oranları çok düşük

1. Grant RM et al. N Engl J Med 2010; 2. Damme LV et al. N Engl J Med 2012; 3. Beaten JM et al. N Engl J Med 2012;
4. Thigpen MC et al. N Engl J Med 2012; 5. Coopanya K et al.Lancet 2013; 6. Marazzo JM et al. N Engl J Med 2015

Farklı uygulamalar – uyumsuz sonuçlar



Etki boyutu (%95 GA)

%73 (49; 85)



%63 (22; 83)

%49 (10; 72)

%44 (15; 63)



%39 (6; 60)

%0 (-69; 41)

%0 (-50; 30)

% 0 (-99; 3)

%15 (-20; 40)

	Kanında TDF saptananlar	Koruyuculuk açısından etkinlik	Yüksek uyum durumunda HIV'den korunma (tahmini)
Partners PREP (TDF/FTC kolu)	%81	%75	%90 (Kanda TDF bakılarak)
TDF2	%79	%62	%78 (ilaç kutularını reçeteleme)
Bangkok TDF	%67	%49	%70-84 (Kanda TDF bakılarak/hap sayımı)
iPreX	%51	%44	%92 (Kanda TDF bakılarak)
FEM PREP VOICE	<%30	Korunma yok	Analiz yapılmamış

Truvada TÖP amaçlı kullanım için FDA onayı aldı

FDA NEWS RELEASE

For Immediate Release: July 16, 2012

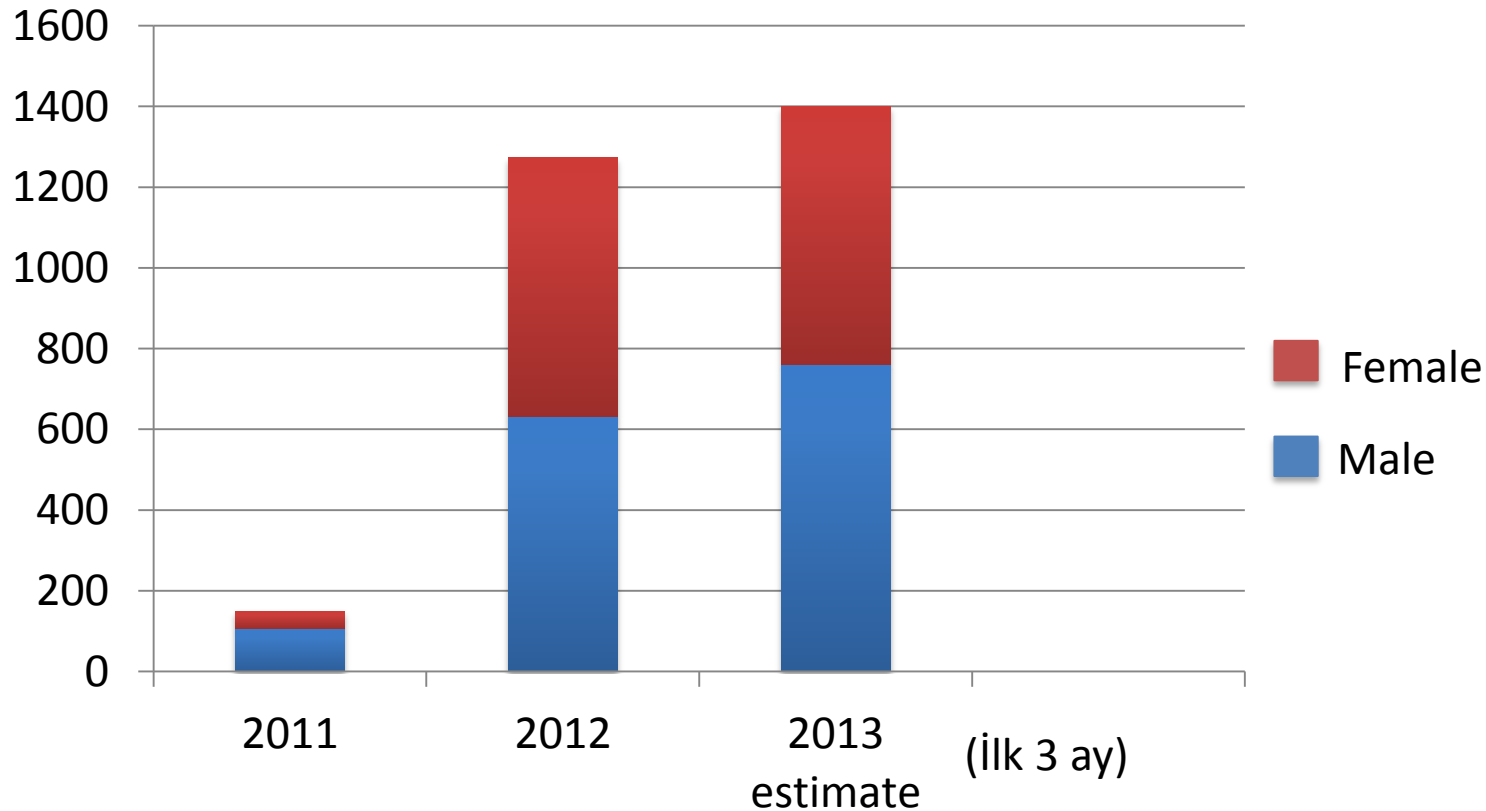
Media Inquiries: Erica Jefferson, 301-796-4988,
erica.jefferson@fda.hhs.gov

Consumer Inquiries: 888-INFO-FDA

FDA approves first drug for reducing the risk of sexually acquired

FDA bugün, HIV ile enfekte olma riski yüksek olan, ancak henüz enfekte olmamış ve HIV ile enfekte kişilerle cinsel aktivite gösterebilecek bireylerde HIV enfeksiyonu riskini azaltmak üzere Truvada (emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat) adlı ilacın kullanımını onaylamıştır. Bu, belirtilen amaç için onay alan ilk ilaçtır.

ABD'de TÖP kullanımı



Rawlings K, Mera R, Pechonkina A, et al. Status of Truvada for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in the United States: an early drug utilization analysis. 53rd ICAAC. September 10-13, 2013. Denver. Abstract H-663a.

AVRUPA'DA TÖP İLE İLGİLİ ENDİŞELER

- Gerçekten gerekli olduğu konusunda kararsızlık
- Çalışmalarda etkinliğe ilişkin tutarsız sonuçlar
- Sağlıklı bireylerde güvenli olduğuna dair soru işaretleri
- HIV'e direnç gelişme ihtimali
- Kondom kullanımını azaltacağı ve CYBE oranlarını artıracığı konusunda endişeler
- Maliyet ve maliyet etkinliğe ilişkin sorular
- Uygulamada güçlük



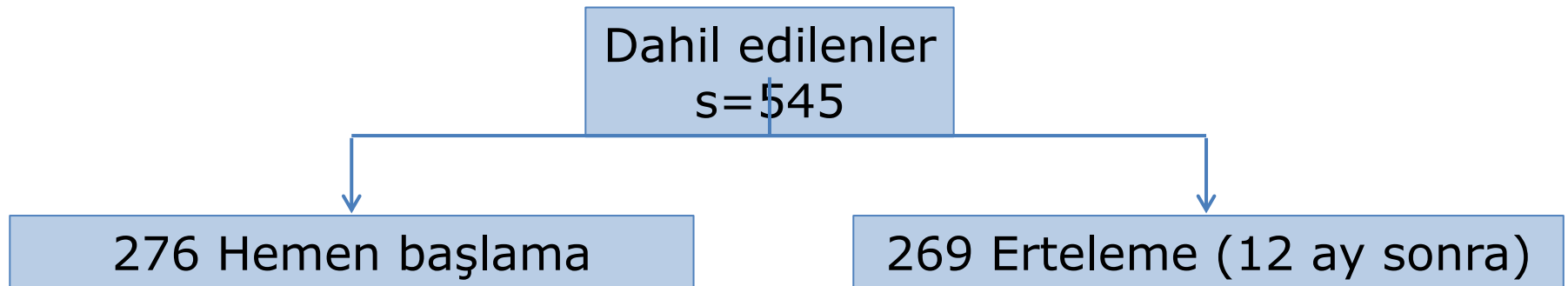
Public Health
England



PRe-exposure Option for HIV prevention in the UK: immediate or Deferred

<http://www.proud.mrc.ac.uk/>

Randomizasyon



Gerçek yaşam koşullarına uyacak tasarım

	Hemen başlama	Erteleme
Ortanca yaş	35	35
Etnik grup	Beyaz (%77)	Beyaz (%79)
Eğitim Üniversite ve üzeri	%59	%62
Cinsel kimlik Gey/eşcinsel	%96	%94
Son 12 ayda TSP kullanımı		
En az 1 kez	%33	%34
Birden çok	%13	%13

CYBE oranı yüksek (%64)

En sık rektal gonore/klamidya (%36)

Kondom kullananlar %40

Serolojik açıdan uygun eş arayanlar %30

HIV İnsidansı

Grup	Enf. sayısı	İzlem (KY)	İnsidans (her 100 KY)	%90 GA
Tüm grup	22	453	4,9	3,4–6,8
Hemen	3 (+2*)	239	1,3	0,4–3,0
Ertelenen	19 (+1**)	214	8,9	6,0–12,7

Etkinlik =%86 (%90 GA: %58 – 96)

P değeri =0,0002

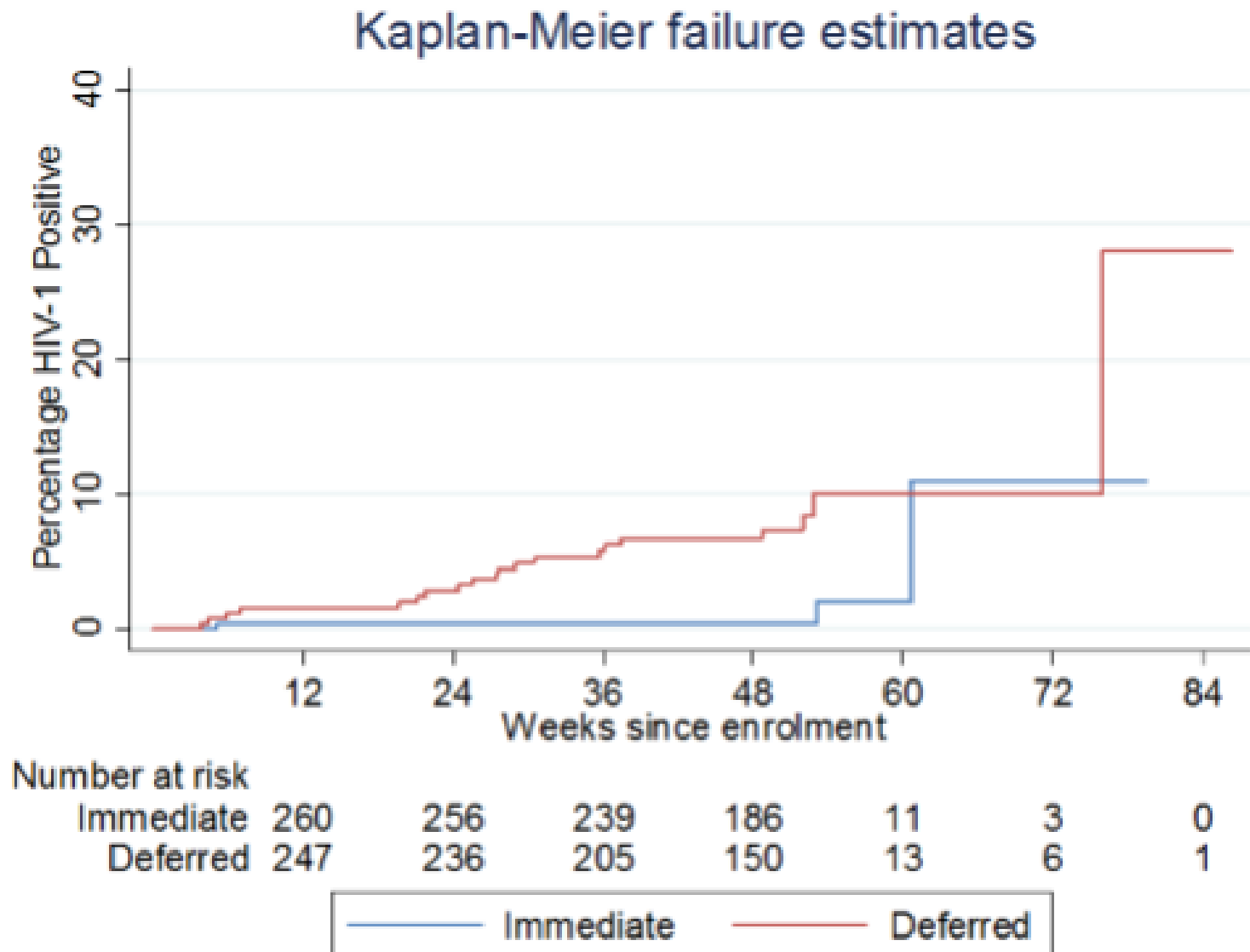
Oran farkı =7,6 (%90 GA: 4,1 – 11,2)

Profilaksi alması gerekenler =13 (%90 GA: 9–25)

* 2 olgu ilk taramada pozitif bulunmuş

** 1 olgu ilk taramada pozitif bulunmuş

ilk reaktif HIV testine kadar geçen zaman



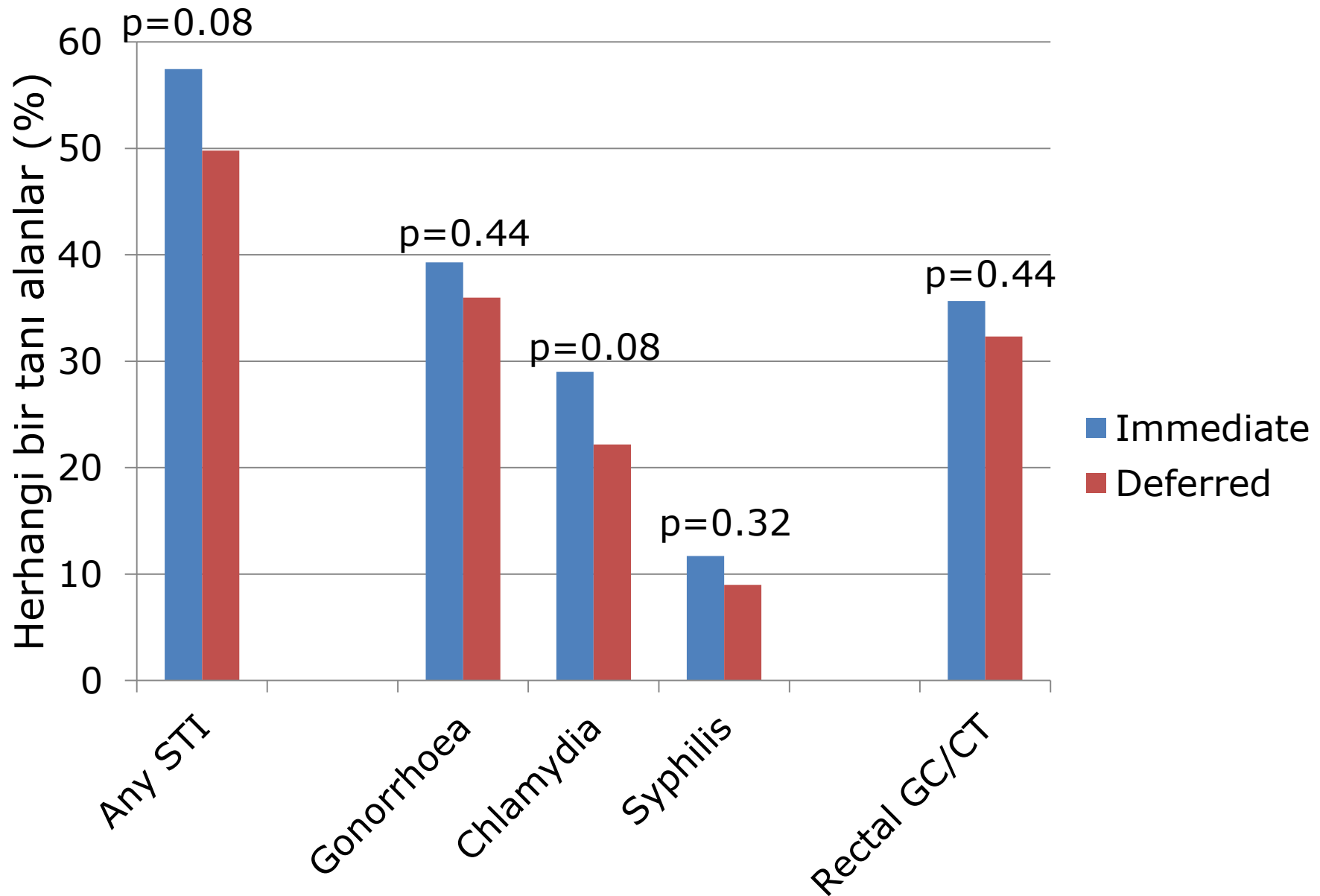
İlaç direnci

- Hemen tedavi grubunda pozitif bulunan 5 (2'si ilk taramada) bireyde ve ertelenmiş tedavi grubunda ilk taramada pozitif bulunan 1 bireyde direnç testi
- **6** bireyden **3**'ünde M184V/I mutasyonu
- **K65R** yok

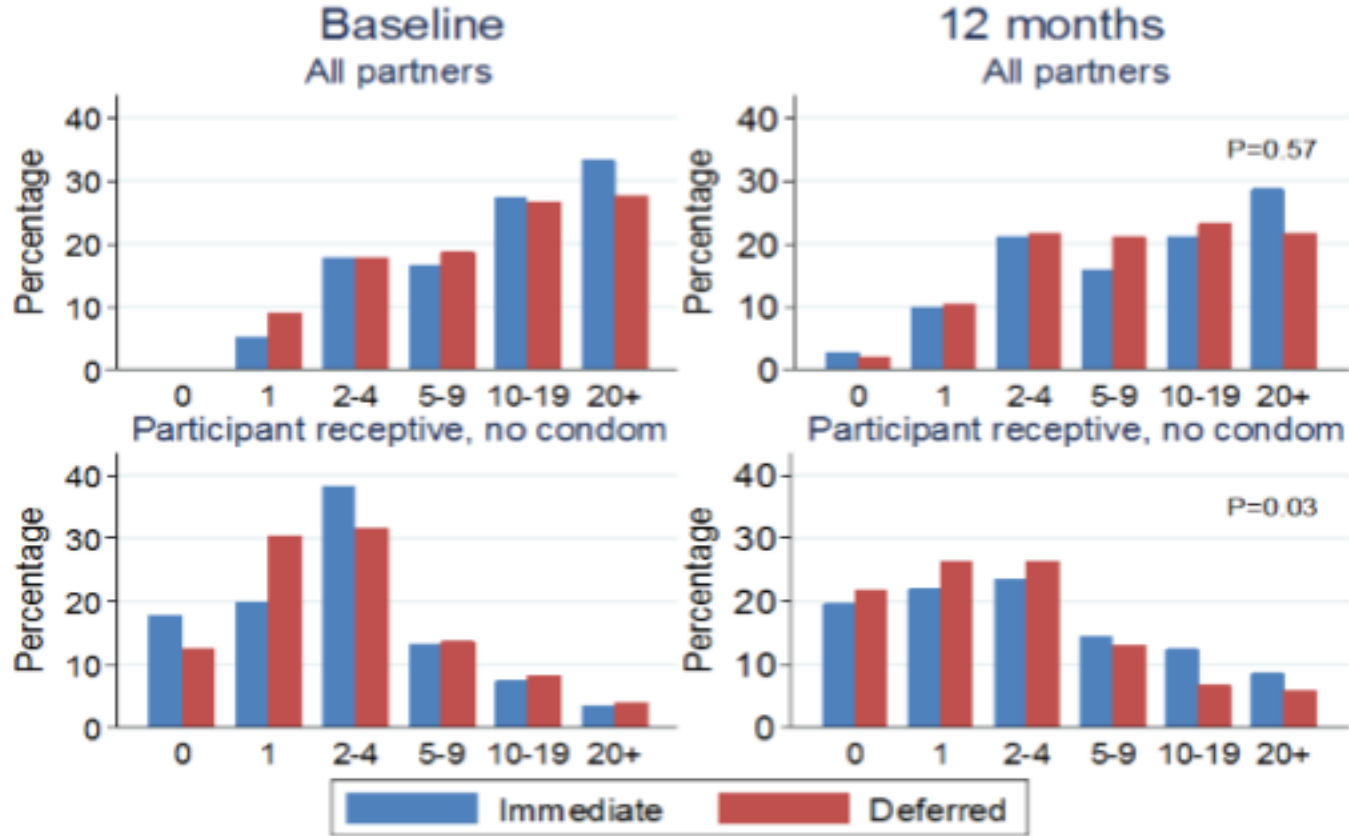
Yan etki nedeniyle TÖP'nin kesilmesi

- 28 olguda TÖP'ye ara verilmiş, sadece 13'ünde yan etkiler ilaçla ilişkili bulunmuş:
 - Bulantı veya bulantıya ek olarak diyare/karın ağrısı/halsizlik (s=5)
 - Kreatinin klirensinde azalma (s=2)
 - Baş ağrısı (s=2)
 - Eklem ağrısı, bir olguda ek olarak halsizlik (s=2)
 - Uyku bozukluğu (s=1)
 - Grip benzeri hastalık (s=1)
- TÖP'ye yeniden başlananlar: 11/13

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar



Son 90 günde anal seks partnerlerinin sayısı



≥10 partner ile kondomsuz alıcı seks bildirenlerin oranı hemen tedavi kolunda, ertelenmiş tedavi koluna göre daha yüksek (sırasıyla %21 ve %12; $p=0,03$).

PROUD çalışmasının sonuçları

- Tam uyumla kullanıldığında TÖP işe yarar.
- PROUD çalışması, TÖP konusundaki temel endişeleri gidermiştir.
- TÖP'ye ilişkin çok sayıda sağlam kanıt bulunmaktadır.
- Maliyet etkin olduğu kesindir
 - 1 enfeksiyonu önlemek için tedavi verilmesi gereken kişi sayısı 13

TÖP için uygun mu?

- 32 yaşında erkek, bir şirkette yönetici
- Ayda 5 erkek partner tanımlıyor
- Oral ve anal seks tanımlıyor
- Kondom kullanımı düzensiz
- Kronik tıbbi bir sorunu yok
- Geçirilmiş CYBH öyküsü yok
- FB olağan
- HIV testi negatif

TÖP için uygun bireyler

Erkekle seks yapan erişkin erkek

Akut veya yerleşik HIV enfeksiyonu yok ✓

Son 6 ay içinde erkek seks partneri ✓

Yakın zamanda test yaptırmış HIV negatif birey ile monogam ilişki tanımlamıyor

VE aşağıdakilerden en az biri

Son 6 ay içinde kondomsuz anal seks (alıcı veya verici) ✓

Son 6 ay içinde CYBH tanısı

HIV pozitif erkek partner ile sürmekte olan cinsel ilişki

CDC TÖP Kılavuzu

- TÖP başlamadan önce
 - Klinik açıdan uygunluğu değerlendir
 - Eğitim
 - Yan etkiler
 - Sınırlılıklar
 - Günlük uyum
 - Serokonversiyon belirtileri
 - İzlem şeması
 - Güvenlik
 - Kesme kriterleri
 - Eşe ilişkin bilgiler
 - Sosyal geçmiş: konut özellikleri, madde kullanımı, zihinsel sağlık, aile içi şiddet

**Her ziyarette:
Uyumu değerlendir
Risk azaltma danışmanlığı
Kondom temin et**

TÖP uygulaması

- Klinik uygunluk değerlendirildikten sonra
 - En fazla 90 günlük ilaç reçete et
 - Günde 1 tablet PO TDF/FTC

TÖP uygulaması

- 3 aylık ziyaretler:
 - HIV testi
 - Akut enfeksiyon açısından değerlendirme
 - Yan etkilerin değerlendirilmesi
 - Gebelik testi
 - 90 günlük ilaç reçete edilmesi

TÖP uygulaması

6. ay

- HIV testi
- CYBE testleri
- Gebelik testi
- Böbrek fonksiyonu
- 90 günlük reçete

9. ay

- HIV testi
- Gebelik testi
- 90 günlük reçete

12. ay

- HIV testi
- CYBE testleri
- Gebelik testi
- Böbrek fonksiyonu
- 90 günlük reçete
- TÖP'ye devam etme gereksinimini değerlendir

- 38 yaşında erkek, avukat
- Rektal HSV tanısı alıyor; TÖP başlama konusunda hevesli
- Ayda 1-2 yeni erkek partner tanımlıyor
- FB olağan
- HIV antigeni/antikoru negatif, HBsAg negatif, kreatinin 0,89 (eGFR > 60)
- 2 gün önce korunmasız alıcı anal seks tanımlıyor

TÖP açısından en doğru yaklaşım nedir?

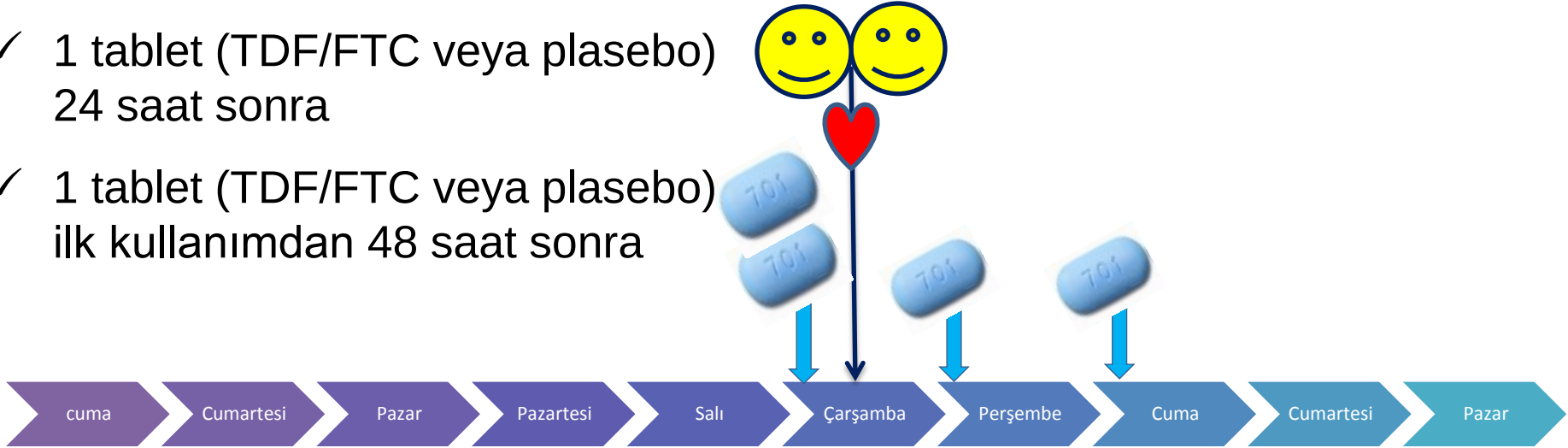
- HIV RNA bakarım, negatif ise TÖP başlarım
- 4 hafta beklerim, HIV antikor/antijen testini tekrarlarım, negatifse TÖP başlarım
- Hemen TÖP başlarım
- TDF/FTC + RAL ile TSP başlarım, 28 gün sonra TÖP ile devam ederim

- TSP başlanır ve 28 gün sonra TÖP ile devam edilir.
- 3 aylık izlemlerde HIV testi negatif ve kreatinin düzeyi normal.
- Cinsel davranış biçiminde değişiklik yok.
- “Talep üzerine” TÖP uygulamasını duymuş ve bu uygulamaya geçmek istiyor.

IPERGAY

Cinsel eylemle bağlantılı TÖP

- ✓ 2 tablet (TDF/FTC veya plasebo)
seksten 2-24 saat önce
- ✓ 1 tablet (TDF/FTC veya plasebo)
24 saat sonra
- ✓ 1 tablet (TDF/FTC veya plasebo)
ilk kullanımdan 48 saat sonra



Tek cinsel ilişkiyi kapsamak için 3 gün içinde 4 tablet TDF/FTC



ipergay

ANRS

Intervention Préventive
de l'Exposition aux Risques
avec et pour les Gays

Randomizasyon

Dahil edilenler
 $s=414$

206 TDF/FTC

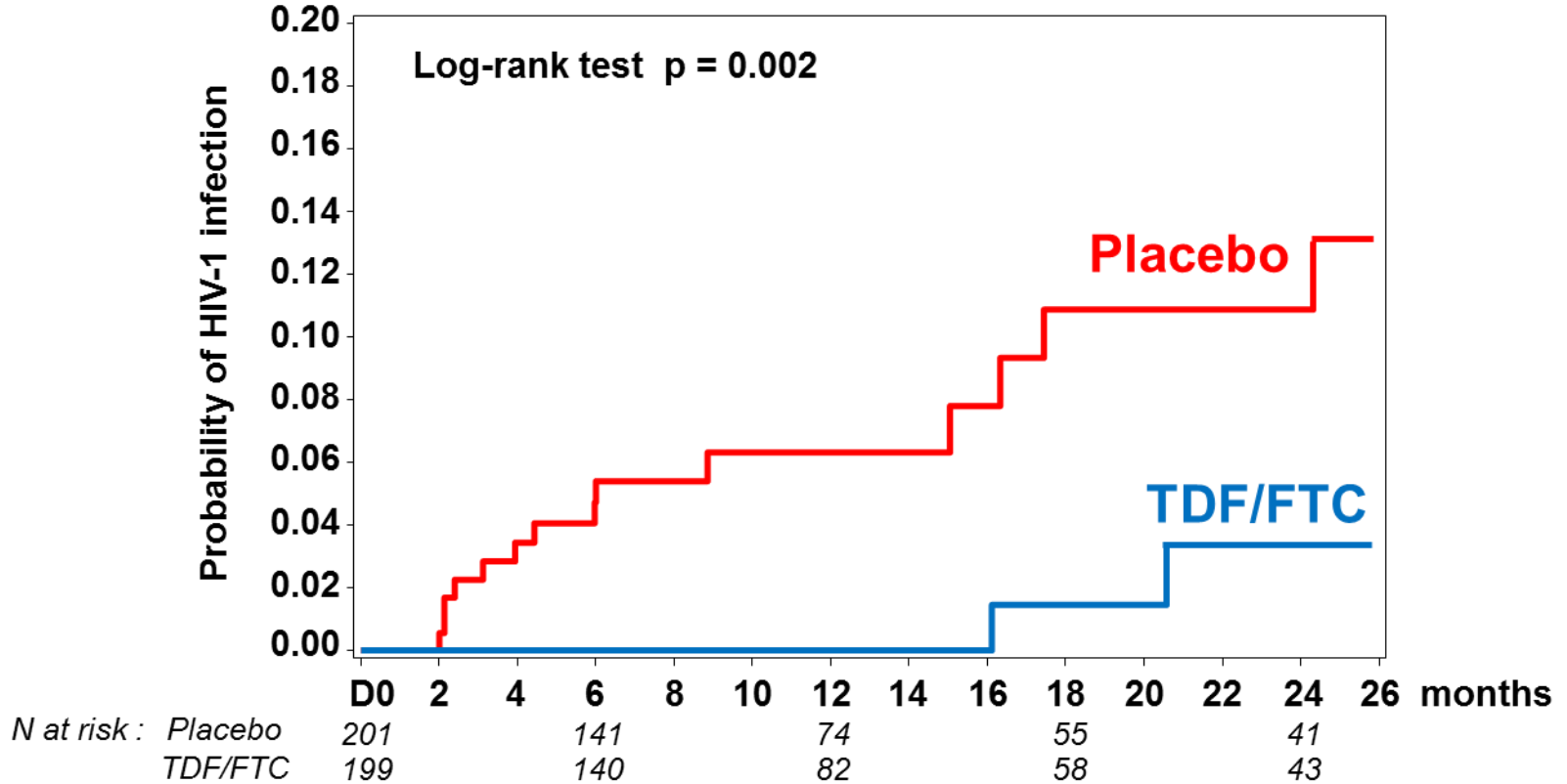
208 Plasebo

İzlem süresi ortalanca 9,3 (ÇDG 4,9-20,6) ay
431,3 kişi yılı



ipergay
ANRS
Intervention Préventive
de l'Exposition aux Risques
avec et pour les Gays

HIV-1 enfeksiyonuna kadar geçen zaman için KM kestirimleri (mITT toplumu)



Ortalama izlem süresi 13 ay: 16 katılımcıda yeni enfeksiyon

14 plasebo kolunda (insidans: 6,6 / 100 KY), **2 TDF/FTC kolunda** (insidans: 0,94 / 100 KY)

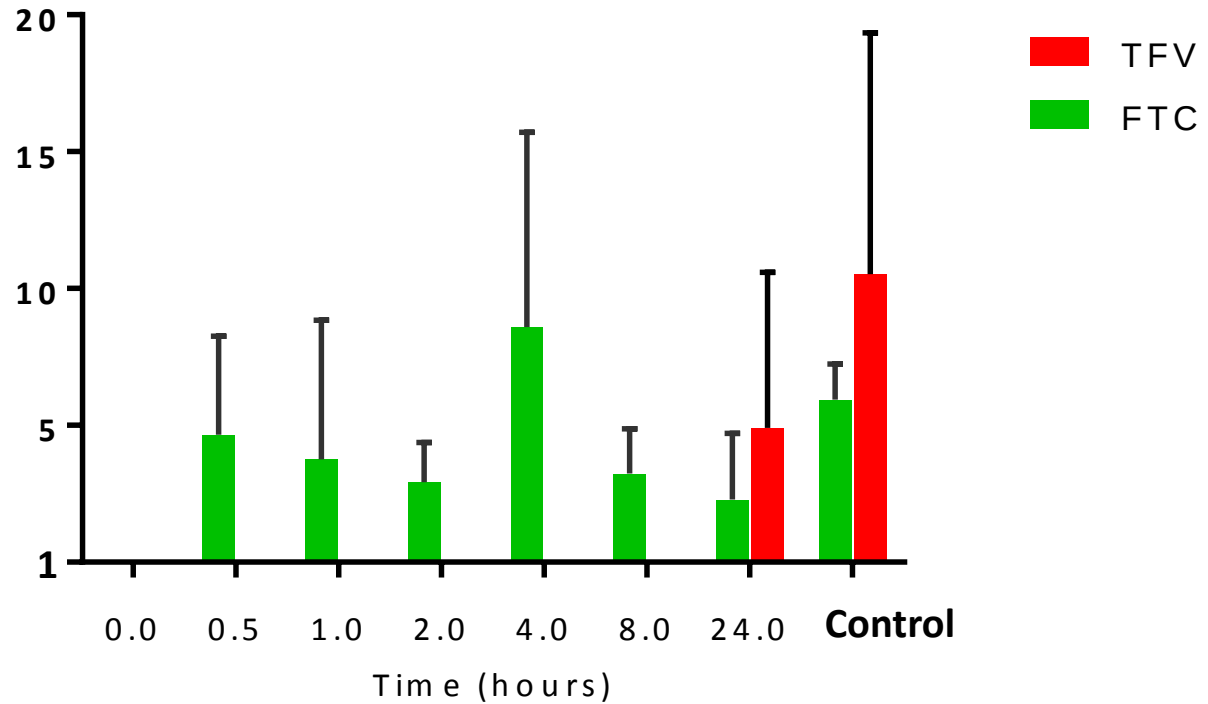
Direnç mutasyonu saptanmamış

HIV-1 insidansında **%86** görece azalma (%95 GA: 40-99, $p=0,002$)

Bir enfeksiyonu önlemek için bir yıl boyunca tedavi edilmesi gereken kişi sayısı: **18**

FK alt çalışmada rektal dokuda TDF ve FTC konsantrasyonu

Concentration (ng/mg)



- Rektal dokuda FTC erken dönemde yüksek konsantrasyonlara ulaşıyor
- TFV sadece kullanıldıktan 24 saat sonra yüksek konsantrasyonda saptanabiliyor.

HIV insidansı (mITT Analizi)

Tedavi	İzlem Hasta yılı	HIV insidansı /100 hasta yılı (%95 GA)
Plasebo	212	6,60 (3,60-11,1)
TDF/FTC (çift kör)	219	0,91 (0,11-3,30)
TDF/FTC (açık etiketli)	515	0,19 (0,01-1,08)

Açık etiketli evrede ortalama izlem süresi 18,4 ay (17,5-19,1)

**Plasebo ile karşılaştırıldığında riskte
%97 görece azalma**

IPERGAY çalışmasının sonuçları

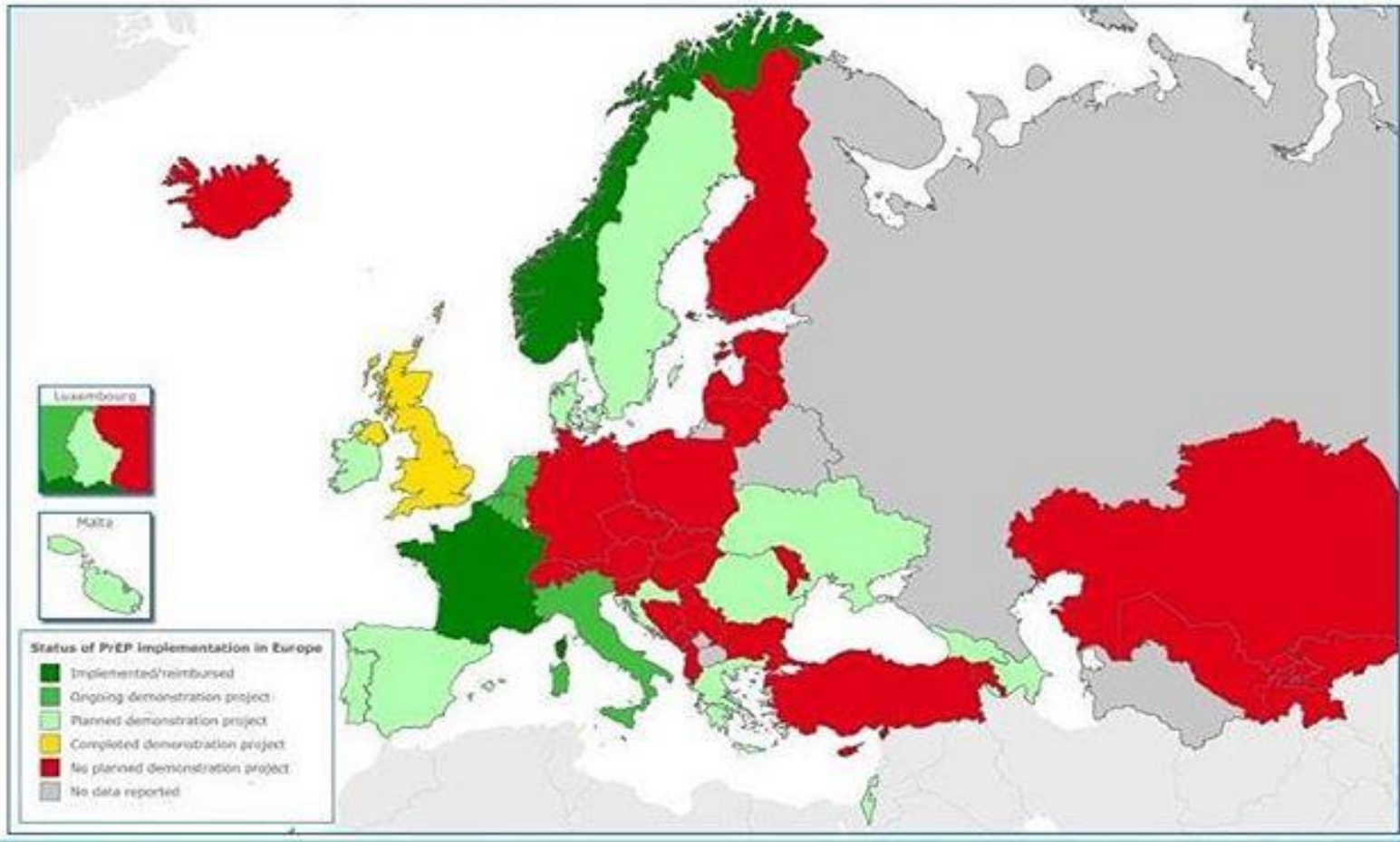
- Çift doz TDF/FTC ile kanda TDF ve FTC yüksek konsantrasyonlara ulaşır.
- FT
- Sa CDC halen günlük TÖP kullanımını öneriyor.
- Ta dozun alınması kritik öneme sahiptir.
- **Tartışmalı konular**
 - Katılımcıların aylık cinsel eylem sayısı ortalama 10, haftalık doz sayısı 3-4 (ayda ortalama 14 hap).
 - Sıklığı daha az olan cinsel eylemlerde bu uygulamanın etkinliği bilinmiyor.

Arupa'da TÖP'ye erişim

- **ECDC (30 Nisan 2015)** : AB üye ülkeleri , HIV enfeksiyonu riski yüksek olan bireylerde (ESE ile başlamak üzere) mevcut korunma paketine TÖP'yi dahil etme konusunu dikkate almalıdır.
- **DSÖ (Ekim 2015)**: HIV enfeksiyonu açısından risk altında olanlara, korunma yaklaşımının bir parçası olarak ağızdan TÖP seçeneği önerilmelidir..
- **EACS Kılavuzu (v8, Ekim 2015)**: TÖP, HIV negatif ESE'de ve kondom kullanımı tutarlı olmayan trans bireylerde önerilmelidir. HIV negatif heteroseksüel kadın ve erkeklerde de düşünülebilir.
- **Gilead 2016 başında TDF/FTC'nin TÖP amaçlı kullanımı için EMA'ya başvuru yaptı.**
- **Avrupa'da TÖP uygulamasına ilişkin projeler**: AMPrEP (Amsterdam) ve Be-PrEP-ared (Antwerp)
- **TÖP Fransa'da onaylandı**: katkı payı ile sağlık sistemi tarafından karşılanmak üzere (Kasım 2015)
- **EMA TDF/FTC'in TÖP amaçlı kullanımını onayladı** (Temmuz 2016)
- **TÖP Norveç'de onaylandı**: ücretsiz (Ekim 2016)

Avrupa ve Orta Asya'da TÖP uygulaması

Status of PrEP implementation in Europe



<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/pre-exposure-prophylaxis-hiv-prevention-europe.pdf>

- 27 yaşında eşcinsel erkek ateş, boğaz ağrısı ve lenf bezlerinde büyüme ile başvuruyor.
- Sürekli birlikte olduğu bir erkek partnerin yanı sıra, zaman zaman seks yaptığı iki ayrı partneri daha var; en yakın cinsel eylem 10 gün önce.
- HIV antikoru ve HBsAg negatif; kreatinin normal
- TÖP kullanmak istiyor

Doğru yaklaşım nedir?

- TÖP başlamak
- HIV RNA istemek ve sonuca göre TÖP kararını vermek
- Yakınmaları geçinceye dek beklemek, sora TÖP başlamak
- TSP başlayıp, 28 gün sonra TÖP'ye geçmek

- 48 yaşında erkek hasta
- Tek erkek partneri var; partneri HIV ile enfekte fakat virolojik açıdan baskılanmış
- HIV antikoru/antijeni ve HBsAg negatif; kreatinin 1,09 (eGFR > 60)
- TÖP kullanmasını önerir misiniz?

Research

Original Investigation

Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy

Alison J. Rodger, MD; Valentina Cambiano, PhD; Tina Bruun, RN; Pietro Vernazza, MD; Simon Collins; Jan van Lunzen, PhD; Giulio Maria Corbelli; Vicente Estrada, MD; Anna Maria Geretti, MD; Apostolos Beloukas, PhD; David Asboe, FRCP; Pompeyo Viciano, MD; Félix Gutiérrez, MD; Bonaventura Clotet, PhD; Christian Pradier, MD; Jan Gerstoft, MD; Rainer Weber, MD; Katarina Westling, MD; Gilles Wandeler, MD; Jan M. Prins, PhD; Armin Rieger, MD; Marcel Stoeckle, MD; Tim Kümmerle, PhD; Teresa Bini, MD; Adriana Ammassari, MD; Richard Gilson, MD; Ivanka Krznaric, PhD; Matti Ristola, PhD; Robert Zangerle, MD; Pia Handberg, RN; Antonio Antela, PhD; Sris Allan, FRCP; Andrew N. Phillips, PhD; Jens Lundgren, MD; for the PARTNER Study Group

JAMA. 2016;316(2):171-181. doi:[10.1001/jama.2016.5148](https://doi.org/10.1001/jama.2016.5148)

Last corrected on November 13, 2016.

- 888 çift (548 hetero, 340 ESE)
- 1238 çift-yılı izlem
- 58.000 kondomsuz cinsel eylem
 - 36.000 heteroseksüel
 - 22.000 ESE
- Eşler arasında HIV bulaşma oranı SIFIR

TARTIŞMALI NOKTALAR

- HIV'den en iyi korunma için ilaç kullanma süresi
- Korunma sağlayacak en düşük uyum oranı
- «Talep üzerine» kullanılan TÖP'nin nadir seks durumunda etkinliği
- TÖP'nin, ART ile virolojik baskılanma sağlanmış olması durumunda yararı
- Perikonsepsiyonda TÖP kullanımının yararı



The
**New England
Journal of Medicine**

VOLUME 373

DECEMBER 3, 2015

NUMBER 23

Ending the HIV-AIDS Pandemic — Follow the Science

AS Fauci & HD Marston

*“...The science has spoken. There can now be
no excuse for inaction.”*



«...Bilim sözünü söyledi. Artık harekete geçmemenin hiçbir mazereti olamaz.»