Predekspozicijska profilaksa HIV-infekcije

Kudoić, Nikola

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:897988

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nikola Kudoić

Predekspozicijska profilaksa HIV-infekcije

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, na Zavodu za infekcije imunokompromitiranih bolesnika, pod vodstvom mentora prof.dr.sc. Josipa Begovca i predan na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

POPIS KRATICA

3TC – lamivudin
AIDS – od engl. acquired immune deficiency syndrome
ALT – alanin aminotransferaza
ART – antiretrovirusna terapija
AST – aspartat aminotransferaza
ATN – od engl. Adolescent Trials Network
BHIVA – od engl. The British HIV Association
bNAbs – od engl. broadly neutralizing antibodies
BTS – od engl. Bangkok Tenofovir Study
CAI – od engl. computer-assisted interview
CDC – od engl. Centers for Disease Control and Prevention
CKD-EPI – od engl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CrCl – od engl. creatinine clearance
eCrCL – od engl. estimated creatinine clearance
EPIC-NSW – od engl. Expanded PrEP Implementation in Communities in New South Wales
EU/EAA – od engl. European Union and European Economic Area
FGF-23 – od engl. fibroblast growth factor 23
FTC – emtricitabin
FTC-TP – emtricitabin trifosfat
GHB – gama-hidroksi butirat
HBV – hepatitis B virus
HCV – hepatitis C virus
HIV – od engl. human immunodeficiency viruse
HSV-2 – herpes simplex-virus tip 2
IPERGAY – od fr. Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays
iPrEx – od šp. Iniciativa Profilaxis Pre-Exposición
mITT analiza – od engl. modified intention to treat analysis
MSM – od engl. men who have sex with men
MTF – od engl. male to female
MTN – od engl. Microbicide Trials Network
NAAT – od engl. nucleic acid amplification test

OLE – od engl. open-label extension

PEP – postekspozicijska profilaksa

PrEP – predekspozicijska profilaksa

PROUD – od engl. Pre-exposure Option for reducing HIV in the UK: immediate or Deferred

PTH – paratiroidni hormon

PWID – od engl. people who inject drugs

SHIV – od engl. simian/human immunodeficiency virus

SPB – spolno prenosive bolesti

TAF – tenofovir alafenamid

TasP – od engl. treatment as prevention

TDF – tenofovir dizoproksil fumarat

TFV-DP – tenofovir difosfat

UNAIDS – od engl. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

VOICE – od engl. Vaginal and Oral Interventions to Control the Epidemic

WHO – od engl. World Health Organization

SADRŽAJ

SAŽETAK……..

SUMMARY…….

1. UVOD 1

2. UČINKOVITOST PREP-A 4

2.1. Učinkovitost kod muškaraca koji imaju spolne odnose s muškarcima (MSM) 4
2.1.1. iPrEx 4
2.1.2. PROUD 4
2.1.3. IPERGAY 5
2.1.4. AMERIČKO ISPITIVANJE SIGURNOSTI KOD MSM 6
2.1.5. ADOLESCENT TRIALS NETWORK (ATN) 082 6
2.1.6. OTVORENA EKSTENZIJA iPrEx ISPITIVANJA (iPrEx OLE) 6
2.1.7. OPSERVACIJSKO ISTRAŽIVANJE KAISER PERMANENTE 7
2.1.8. OTVORENO ISTRAŽIVANJE DEMO PROJECT 7
2.1.9. OTVORENA EKSTENZIJA IPERGAY ISPITIVANJA (IPERGAY OLE) 8
2.1.10. ISTRAŽIVANJE EPIC-NSW 8

2.2. Učinkovitost kod heteroseksualnih muškaraca i žena 9
2.2.1. ISPITIVANJE PARTNERS PrEP 9
2.2.2. ISPITIVANJE BOTSWANA TDF2 10
2.2.3. ISPITIVANJE FEM-PrEP 10
2.2.4. ZAPADNOAFRIČKO ISPITIVANJE 10
2.2.5. ISPITIVANJE VOICE (MTN-003) 11

2.3. Učinkovitost kod intravenskih korisnika droga (PWID) 11
2.3.1. BANGKOK TENOFOVIR STUDIJA (BTS) 11
2.3.2. OTVORENA EKSTENZIJA BANGKOK TENOFOVIR STUDIJE (BTS OLE) 12

2.4. Zaključak o učinkovitosti PrEP-a 13

3. NUSPOJAVE PREP-A 17
3.1. Bubrežne nuspojave 17
3.2. Mineralna gustoća kostiju 17
3.3. Gastrointestinalne nuspojave 18

4. REZISTENCIJA NA ANTIRETROVIRUSNE LIJEKOVE 19

5. PRIMJENA PREP-A 20

5.1. Indikacije za primjenu PrEP-a 20
5.1.1. HIV pozitivan spolni partner koji nema suprimiranu viremiju 21
5.1.2. Neredovito korištenje kondoma 21

5.1.3. Nedavno dijagnosticirana spolno prenosiva bolest 21
5.1.4. Prakticiranje chemsexa i/ili grupnog seksa 21
5.1.5. Zahtijevanje PrEP-a 22

5.2. Probir – laboratorijski testovi i ostala dijagnostika 23
5.2.1. Testiranje na HIV i akutna HIV-infekcija 23
5.2.2. Procjena bubrežne funkcije 25
5.2.3. Serologija na hepatitis 25
5.2.4. Testiranje na spolno prenosive bolesti 26

5.3. Doziranje PrEP-a 26

5.4. Vrijeme potrebno za postizanje zaštite 27

5.5. Kliničko praćenje 28
5.5.1. Kratkotrajne nuspojave 28
5.5.2. Povećanje kreatinina 29
5.5.3. Serokonverzija tijekom uzimanja PrEP-a 29
5.5.4. Postekspozicijska profilaksa (PEP) 29

5.6. Adherencija 30

5.7. Primjena PrEP-a kod posebnih skupina pacijenata 31
5.7.1. Hormonalna kontracepcija i trudnoća 31
5.7.2. Adolescenti i maloljetnici 32
5.7.3. Transrodne osobe 32

5.8. PrEP i darivanje krvi 33

6. UTJECAJ PREP-A NA RIZIČNO PONAŠANJE I SPOLNO PRENOSIVE BOLESTI 34

7. STIGMA 36

8. ANALIZA TROŠKOVA I KORISTI 37

9. BUDUĆNOST PREP-A 38

10. ZAHVALE 40

11. LITERATURA 41

12. ŽIVOTOPIS 57

SAŽETAK

Predekspozicijska profilaksa HIV-infekcije

Autor: Nikola Kudoić

2017. zabilježeno je oko 1,8 milijuna novih HIV-infekcija širom svijeta, a od bolesti povezanih s AIDS-om 2017. umrlo je 940 000 ljudi. Cilj UNAIDS-a je da do 2020. u svijetu bude manje od 500 000 novih infekcija godišnje, no klasične metode prevencije HIV-a nisu uspjele dati rezultate koji bi pratili ambiciozne svjetske ciljeve te stoga postoji velika potreba za unaprjeđenjem kombinirane prevencije novim metodama. Jedna od njih je PrEP – predekspozicijska profilaksa HIV-infekcije antiretrovirusnim lijekovima. Randomizirana klinička ispitivanja dokazala su sigurnost i učinkovitost PrEP-a koja se penje i preko 90% pri čemu je glavna determinanta učinkovitosti adherencija. Danas su za predekspozicijsku profilaksu odobrena 2 lijeka – 300 mg tenofovir dizoproksil fumarata (TDF) i 200 mg emtricitabina (FTC) koji se koriste u kombinaciji. Ovisno o državi, TDF-FTC se može uzimati po 1 tableta svaki dan (engl. daily regimen) ili po potrebi (engl. on-demand regimen) tako da se uzmu 2 tablete prije spolnog odnosa te po 1 tableta 24 i 48h nakon prve doze. PrEP je namijenjen skupinama koje su pod značajnim rizikom za zarazu HIV-om. To su muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima (MSM), transrodne žene, intravenski korisnici droga (PWID od engl. people who inject drugs), seksualne radnice, muškarci i žene koji imaju heteroseksualne nezaštićene spolne odnose s više partnera nepoznatog HIV-statusa ili s HIV-pozitivnim osobama mjerljive viremije. Prije početka korištenja PrEP-a potrebno je isključiti postojeću HIV-infekciju da se izbjegne razvoj rezistencije, procijeniti bubrežnu funkciju pri čemu je klirens kreatinina ≤60 ml/min kontraindikacija za korištenje PrEP-a, napraviti serologiju na hepatitis i testiranje na spolno prenosive bolesti (SPB). Korisnike PrEP-a potrebno je periodički testirati na HIV i SPB te savjetovati o adherenciji. PrEP se pokazao kao siguran lijek s rijetkim nuspojavama – najčešće prolazni gastrointestinalni simptomi, a rjeđe reverzibilno smanjenje bubrežne funkcije i gustoće kostiju. Heterogeni rezultati istraživanja pokazuju da je incidencija bakterijskih SPB kod MSM na PrEP-u visoka, ali da PrEP kod većine tih korisnika ne dovodi do dodatnog povećanja incidencije SPB tj. kompenzacije rizika. Krajem 2018. u svijetu je bilo oko 380 000 korisnika PrEP-a, a globalni cilj UNAIDS-a je 3 milijuna korisnika. U tijeku su klinička ispitivanja novih PrEP lijekova i dugodjelujućih pripravaka poput kabotegravira i VRCO1 protutijela.

Ključne riječi: PrEP, HIV, MSM, prevencija

SUMMARY

Pre-exposure prophylaxis for HIV infection

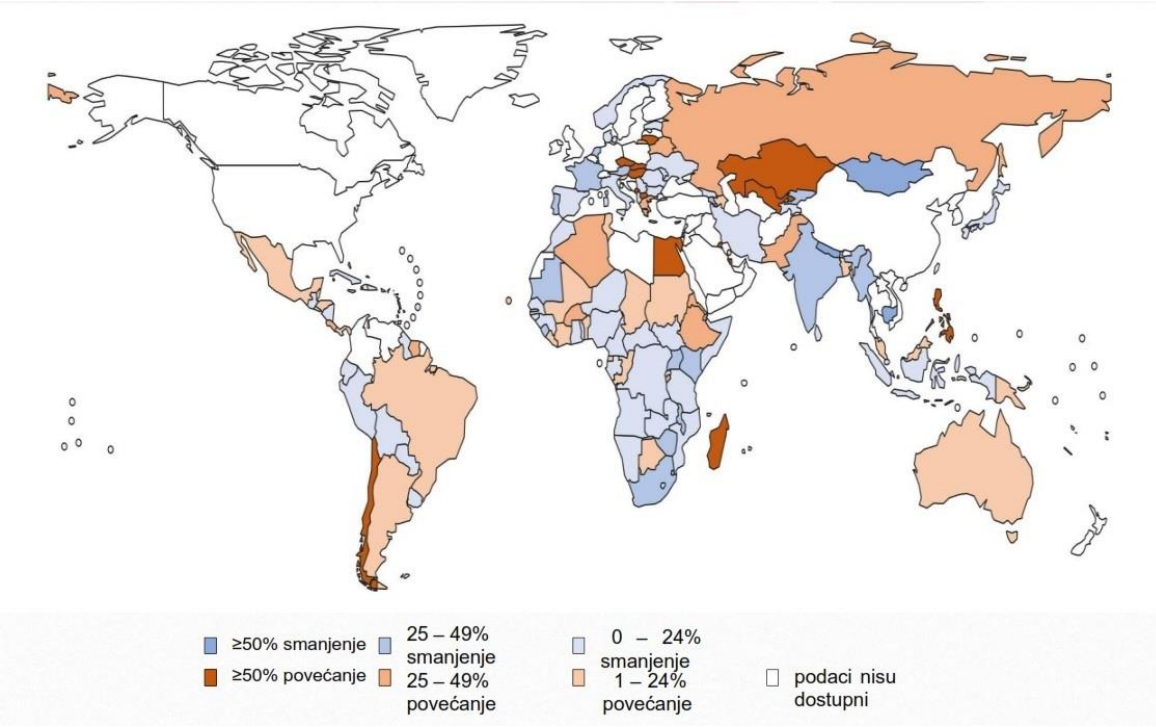
Author: Nikola Kudoić

In 2017 1.8 million people became newly infected with HIV and 940,000 people died from AIDS-related illnesses. The objective set by UNAIDS is to reduce new HIV infections to fewer than 500,000 by 2020 but usual prevention methods have not produced the desired results that would follow ambitious global targets. Therefore, there is a great need for additional improvements of combined prevention with new methods. One of these new methods is PrEP – pre-exposure prophylaxis of HIV infection with antiretroviral drugs. Randomized clinical trials demonstrated safety and efficacy of PrEP which exceeds 90%. The degree of adherence is the main determinant of efficacy. Currently the only drugs approved in this indication are 300 mg of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and 200 mg of emtricitabine (FTC) used as a combination. Depending on countries, PrEP can be used as 1 tablet taken on a daily basis (daily regimen) or as an on-demand drug taken before and after sexual intercourse (two tablets before the sexual intercourse, one tablet 24 and 48 hours after the first tablet). PrEP is recommended to all populations at major risk of HIV infection such as men who have sex with men (MSM), transgender women, people who inject drugs (PWID), female sex workers and men and women who have heterosexual contacts with partners of unknown HIV status or with detectable HIV viral load. Before prescribing PrEP it is important to rule out established or acute HIV infection to avoid resistance development. Clinician should determine renal function because creatinine clearance of ≤60 ml/min is a contraindication to PrEP use. Candidate should also be tested for hepatis B and C viruses and sexually transmitted infections (STI). Important follow-up procedures are an HIV test every 3 months, STI screening and adherence counselling. PrEP is safe, with no side-effects for majority of users. More common side-effects are transient gastrointestinal symptoms whereas reversable impairment of kidney function and bone density reduction are even less common. Despite heterogeneous results, the data depict high incidence rates of STIs among MSM using PrEP but in most cases there was no further increase in STI incidence rates during PrEP use (no risk compensation). By the end of 2018 at least 380,000 people have started to take PrEP but the global target of UNAIDS is 3 million people taking PrEP by 2020. Currently there are several ongoing clinical trials of new PrEP drugs and long-acting preparations such as cabotegravir and VRCO1 antibody.

Key words: PrEP, HIV, MSM, prevention

1. UVOD

Prema UNAIDS statistici 2017. je u svijetu bilo ukupno 36,9 milijuna HIV-pozitivnih osoba, a od toga ih je 21,7 milijuna imalo pristup antiretrovirusnom liječenju (1). Te je godine zabilježeno oko 1,8 milijuna novih HIV-infekcija širom svijeta, a od bolesti povezanih s AIDS-om 2017. umrlo je 940 000 ljudi. Oko 75% zaraženih znalo je da su HIV-pozitivni dok 9,4 milijuna ljudi nije znalo da živi s HIV-om. Od početka HIV epidemije ukupno se zarazilo 77,3 milijuna ljudi, a umrlo ih je 35,4 milijuna. U 2017. u odnosu na 2010. kod odraslih je zabilježen pad novih HIV-infekcija za 16%, a kod djece za 35%. Promjene u broju novih HIV-infekcija značajno variraju ovisno o kojem dijelu svijeta se radi – od 2000. do 2014. došlo je do pada od 41% u Subsaharskoj Africi, 17% u Latinskoj Americi i 31% u Aziji, no između 2010. i 2017. zabilježen je značajan porast novih HIV-infekcija u Istočnoj Europi, Srednjoj Aziji, Sjevernoj Africi i Bliskom istoku (2).



Slika 1. Promjene u broju novih HIV-infekcija u svijetu od 2010. do 2017. (osobe starije od 15 godina). Preuzeto s: http://www.eacsociety.org/files/soc2019_what_is_new_in_prevention_programmes_j._rockstroh.pdf (pristupljeno 11.05.2019.)

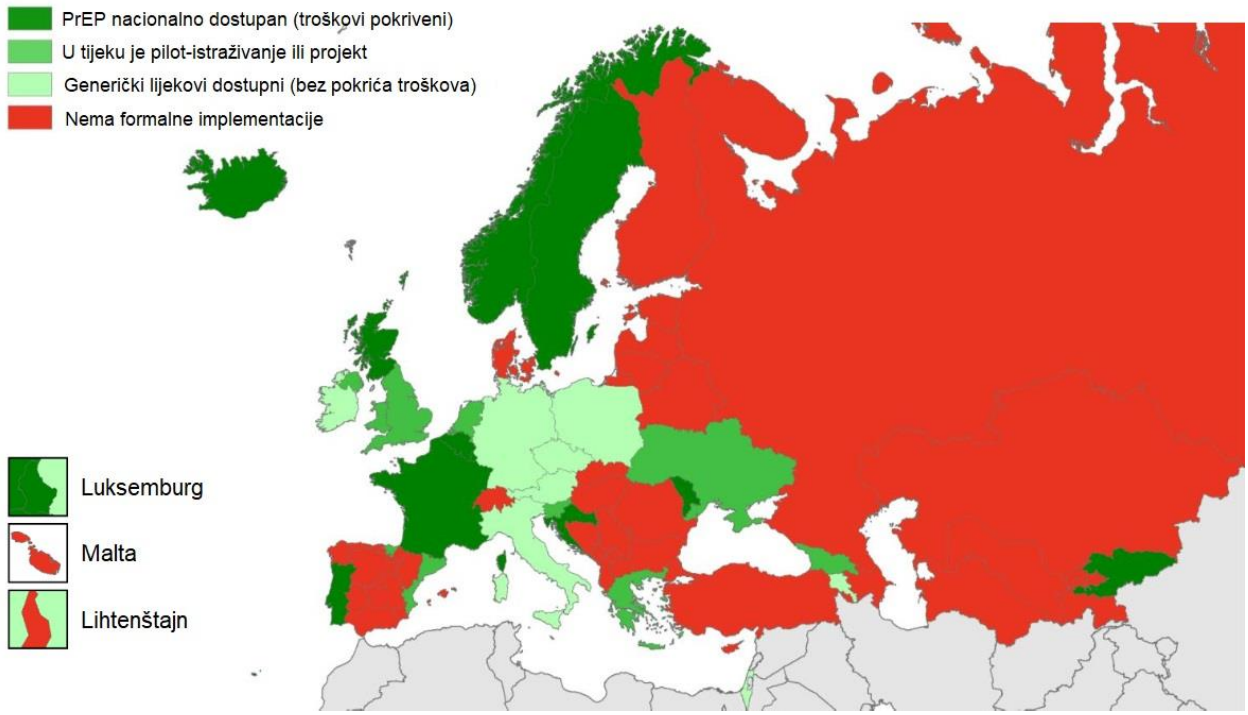
UNAIDS je postavio globalni cilj "90-90-90" – da do 2020. barem 90% zaraženih HIV-om zna svoj status, da 90% zaraženih bude na antiretrovirusnoj terapiji i da 90% onih na terapiji ima nemjerljivu viremiju (engl. viral load) (3). 2017. je 75% zaraženih znalo svoj HIV-pozitivan status,

među njima je 79% osoba uzimalo terapiju, a 81% onih na terapiji imalo je nemjerljivu viremiju. Te je godine oko 47% od ukupnog broja zaraženih u svijetu imalo nemjerljivu viremiju (1). Taj je cilj dio strategije "testirati i liječiti" (engl. test and treat) temeljene na istraživanjima koja pokazuju da HIV-pozitivne osobe na antiretrovirusnoj terapiji s nemjerljivom viremijom ne mogu zaraziti HIV-negativne osobe (4). Zato je cilj što prije otkriti HIV-infekciju i započeti liječenje pri čemu to liječenje služi kao prevencija novih infekcija – TasP (od engl. treatment as prevention).

Cilj UNAIDS-a je da do 2020. u svijetu bude manje od 500 000 novih HIV-infekcija godišnje te manje od 200 000 do 2030 (5). Klasične metode prevencije HIV-a poput TasP-a, promoviranja upotrebe kondoma i obrezivanja muškaraca nisu uspjele dati rezultate koji bi pratili ambiciozne svjetske ciljeve te stoga postoji velika potreba za unaprjeđenjem kombinirane prevencije novim metodama te omogućavanjem boljeg pristupa tim metodama. Jedna od njih je PrEP – predekspozicijska profilaksa HIV-infekcije antiretrovirusnim lijekovima. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) preporuča propisivanje PrEP-a osobama koje su pod značajnim rizikom za HIV-infekciju tj. pripadnicima populacija kod kojih je incidencija HIV-a veća od 3/100 osoba-godina (6). U rizične populacije spadaju muškarci koji imaju spolne odnose s muškarcima (MSM), transrodne žene, intravenski korisnici droga (PWID od engl. people who inject drugs), seksualne radnice, muškarci i žene koji imaju heteroseksualne nezaštićene spolne odnose s više partnera nepoznatog HIV-statusa ili s HIV-pozitivnim osobama mjerljive viremije. Prema globalnim procjenama kod MSM, trans žena, PWID i seksualnih radnica nije bilo značajnog pada novih infekcija u razdoblju od 2010. do 2017. što također stavlja naglasak na potencijal PrEP-a kod ovih skupina (1,6). U Europi (EU/EEA) u 2017. glavni način prijenosa HIV-a bio je seks među muškarcima – 50% od novih infekcija za koje je poznat put prijenosa, a potom slijedi heteroseksualni put s 44% (7).

Ideja da se antiretrovirusni lijekovi počnu istraživati kao PrEP nije nova – počiva na rezultatima animalnih istraživanja i na ishodima postekspozicijske profilakse (PEP) HIV-infekcije antiretrovirusnim lijekovima. Jedno animalno ispitivanje dokazalo je da se upotrebom tenofovir dizoproksil fumarata (TDF) i emtricitabina (FTC) može spriječiti zaraza SHIV-om (simian/human immunodeficiency virus) preko rektalne sluznice kod makaki majmuna (8). Drugo istraživanje je pokazalo 80% manji rizik za zarazu HIV-om kod zdravstvenih radnika koji su uzimali zidovudin kao PEP nakon ubodnog incidenta s iglom HIV-pozitivnog pacijenta (9,10). Nakon dokazane sigurnosti i učinkovitosti u randomiziranim kliničkim ispitivanjima, danas su za predekspozicijsku profilaksu odobrena 2 lijeka – TDF i FTC koji se koriste u kombinaciji, a radi se o 2 nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze koji kompetitivno inhibiraju HIV-1 reverznu transkriptazu i

prekidaju lanac DNA (11,12). Ovisno o državi, TDF-FTC kombinacija se može uzimati u svakodnevnom režimu uzimanja tj. svaki dan 1 tableta (engl. daily regimen) ili po potrebi (engl. on-demand regimen) tako da se uzmu 2 tablete prije spolnog odnosa te po 1 tableta 24 i 48h nakon prve doze. TDF-FTC kombinacija prvi je put odobrena kao PrEP 2012. u Sjedinjenim Američkim Državama. Francuska je bila prva država u Europi koja je odobrila PrEP i u kojoj su ga korisnici mogli dobiti besplatno, a kasnije su joj se pridružile još neke europske zemlje (11). Na slici 2 prikazan je status implementacije PrEP-a u Europi. Kao najbitniji limitirajući faktori za provođenje implementacije PrEP-a najčešće se spominju troškovi lijekova te ograničeni tehnički kapaciteti (13). Zaključno s trećim kvartalom 2018. u svijetu je bilo oko 380 000 PrEP korisnika od kojih je većina iz SAD-a (oko 225 000), a iz Europe oko 22 000 – to je daleko ispod UNAIDS globalnog cilja da do 2020. 3 milijuna ljudi koristi PrEP (14).



Slika 2. Status formalne implementacije PrEP-a u Europi ovisno o tome plaćaju li korisnici PrEP sami ili su im troškovi pokriveni (prosinac 2018.) Preuzeto s: http://www.eacsociety.org/files/soc2019_what_is_new_in_prevention_programmes_j._rockstroh.pdf (pristupljeno 11.05.2019.)

2. UČINKOVITOST PrEP-a

2.1. Učinkovitost kod muškaraca koji imaju spolne odnose s muškarcima (MSM)

2.1.1. iPrEx

iPrEx istraživanje bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, multicentrično ispitivanje s 2499 MSM ispitanika i 339 MTF (engl. male-to-female) trans žena iz Perua, Ekvadora, Brazila, Tajlanda, Južnoafričke Republike i Sjedinjenih Američkih Država (15). Randomizacijom 1251 ispitanik svrstan je u skupinu koja je trebala uzimati TDF-FTC svaki dan (engl. daily regimen), a 1248 u placebo skupinu. Naknadno je iz ispitivanja isključeno 58 ispitanika – za 10 njih se ustanovilo da su već bili zaraženi HIV-om u vrijeme početka ispitivanja, a 48 ih na samom početku nije bilo testirano na HIV. Ključni rezultati:

- 100 ispitanika se zarazilo HIV-om – 36 u TDF-FTC skupini i 64 u placebo skupini (medijan praćenja 1,2 godine)
- to predstavlja smanjenje rizika za 44% (95% CI: 15-63)
- u TDF-FTC skupini mjerenje koncentracije lijeka u plazmi i intracelularno kod zaraženih i nezaraženih ispitanika pokazalo je smanjenje rizika za 92% (95% CI: 40-99) kod onih s detektibilnom razinom TDF-FTC-a u odnosu na one kojima lijek nije bio detektiran.

2.1.2. PROUD

PROUD istraživanje bilo je randomizirano, otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje koje je obuhvatilo 544 MSM ispitanika iz 13 klinika spolnog zdravlja u Engleskoj. Randomizacijom su dobivene 2 skupine – 275 ispitanika koji su odmah mogli početi s dnevnim režimom TDF-FTC-a i 269 ispitanika koji su tu mogućnost dobili s odgodom od 12 mjeseci (16). Prilikom preliminarne analize odbor za praćenje stopirao je ispitivanje uz preporuku da bi svi ispitanici trebali dobiti priliku uzimati TDF-FTC bez odgode. Ključni rezultati:

- 23 ispitanika se zarazilo HIV-om – 3 u TDF-FTC skupini i 20 u skupini s odgodom

- smanjenje relativnog rizika iznosilo je 86% (95% CI: 64-96), a NNT (engl. number needed to treat) bio je 13 što predstavlja broj osoba koje trebaju uzimati lijek tijekom godine dana da bi se spriječio jedan slučaj HIV zaraze
- lijek je detektiran u krvi svih 52 ispitanika koji su prilikom posjete prijavili uzimanje unazad 3 dana.

2.1.3. IPERGAY

IPERGAY istraživanje bilo je dvostruko slijepo, randomizirano, multicentrično ispitivanje s 414 MSM ispitanika iz Francuske i Kanade (17). Randomizacijom je dobivena skupina od 206 ispitanika koja je koristila TDF-FTC po potrebi (engl. on-demand regimen) i placebo skupina s 206 ispitanika. Režim uzimanja TDF-FTC-a po potrebi sastoji se od duple doze 2-24 sata prije spolnog odnosa, zatim jedna doza 24 sata nakon prve doze te opet jedna doza 48 sati nakon prve doze (ukupno 4 tablete u 3 dana, ne više od 7 tableta u 1 tjednu). Ukoliko ispitanici neko vrijeme nisu uzimali lijek pa su opet htjeli početi, a od zadnjeg je uzimanja prošlo manje od tjedan dana bilo je propisano uzeti 1 dozu 2-24 sata prije seksa, a 2 doze u slučaju da je prošlo više od tjedan dana od zadnjeg uzimanja. Ispitanici su svakih 8 tjedana bili testirani na HIV i savjetovani o rizičnom ponašanju te svakih 6 tjedana testirani na SPB. Nakon preliminarne analize ukinuta je placebo skupina te je tim ispitanicima također ponuđeno uzimanje TDF-FTC-a po potrebi. Ključni rezultati:

- 16 se ispitanika zarazilo HIV-om – 2 iz TDF-FTC skupine i 14 iz placebo skupine
- smanjenje relativnog rizika iznosilo je 86% (95% CI, 40-98) u dvostruko slijepoj fazi (431 OG)
- medijan uzimanja tableta bio je 15 mjesečno (metoda samoprocjene)
- prema mjerenju koncentracije lijeka u plazmi u TDF-FTC skupini 86% podvrgnutih mjerenju imalo je zaštitnu razinu lijeka konzistentnu s uzimanjem tijekom proteklog tjedna
- unatoč tome, intervjui uz pomoć kompjutera (CAI od engl. computer-assisted interview) pokazali su da 43% od 319 ispitanih nije uzelo lijek pravilno tijekom zadnjeg spolnog odnosa.

2.1.4. AMERIČKO ISPITIVANJE SIGURNOSTI KOD MSM

Radi se o randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju sigurnosti TDF-a kod 400 MSM ispitanika u San Franciscu, Bostonu i Atlanti (engl. US MSM Safety Trial). Randomizacijom 1:1:1:1 ispitanici su dnevno uzimali tabletu TDF-a ili placebo, odmah ili s odgodom od 9 mjeseci (18). Učinkovitost:

- 7 serokonverzija – 3 u placebo skupini, 3 u skupini s odgođenim uzimanjem TDF-a koji nisu počeli s uzimanjem i 1 ispitanik u odgođenoj placebo skupini za kojeg se kasnije ustanovilo da je već imao akutnu HIV-infekciju na početku ispitivanja
- adherencija je bila visoka – 92% mjereno metodom brojanja tableta, a 77% mjereno sustavom za praćenje otvaranja bočica.

2.1.5. ADOLESCENT TRIALS NETWORK (ATN) 082

ATN 082 bilo je randomizirano, slijepo ispitivanje koje je uspoređivalo dnevni TDF-FTC režim s i bez bihevioralnih intervencija s trećom grupom bez lijeka i bihevioralnih intervencija (19). Namjera je bila 24 tjedana pratiti 100 ispitanika iz Chicaga u dobi 18-22 godine, ali je daljnje priključivanje ispitanika zaustavljeno nakon objave iPrEx rezultata. Rezultati:

- praćeno je 68 ispitanika s niskom postignutom adherencijom (mjereno koncentracijom tenofovira u plazmi – 63,2% nakon 4 tjedna, 20% nakon 24 tjedana)
- nisu zabilježene serokonverzije.

2.1.6. OTVORENA EKSTENZIJA iPrEx ISPITIVANJA (iPrEx OLE)

Ispitanicima iz iPrEx, ATN 082 i US MSM Safety kliničkih ispitivanja besplatno je bio ponuđen PrEP (TDF-FTC) te su praćeni 72 tjedna.(20) Uključeno je 1603 ispitanika (1428 MSM i 175 trans žena) od kojih je 1225 odlučilo uzimati PrEP u dnevnom režimu. Mjerena je koncentracija lijeka u plazmi i osušenim mrljama krvi kod serokonvertera i slučajnog uzorka seronegativnih ispitanika. Rezultati:

- kod onih koji su uzimali PrEP incidencija HIV-a iznosila je 1,8/100 OG, a 2,6/100 OG kod onih koji nisu
- učinkovitost 49% (HR 0,51; 95% CI: 0,26-1,01)

- učinkovitost s obzirom na broj doza tjedno: **<2 doze – 44%** (HR 0,56; 95% CI: 0,23-1,31), **2 do 3 doze – 84%** (HR 0,16; 95% CI: 0,01-0,79), **4 do 6 doza – 100%** (HR 0,0; 95% CI: 0,0-0,21), **7 doza – 100%** (HR 0,0; 95% CI: 0,0-0,43)
- više koncentracije PrEP-a bile su povezane s: većom dobi ispitanika, višim stupnjem obrazovanja, prakticiranjem receptivnog analnog seksa, više seksualnih partnera, pozitivnom anamnezom sifilisa ili genitalnog herpesa.

2.1.7. OPSERVACIJSKO ISTRAŽIVANJE KAISER PERMANENTE

U ovom istraživanju navedeni su rezultati praćenja kohorte 653 MSM ispitanika, 3 heteroseksualne žene i 1 trans osobe s muškim seksualnim partnerom između srpnja 2012. i veljače 2015. u Kaiser Permanente Medical Center, San Francisco (21). Rezultati:

- 0 HIV infekcija tijekom 388 OG (medijan korištenja PrEP-a 7,2 mjeseci)
- 50% onih koji su PrEP koristili >12 mjeseci dobilo je jednu ili više dijagnoza SPB tijekom godine dana korištenja
- prema novijem izvještaju, do veljače 2017. nije zabilježena nijedna HIV-infekcija tijekom ukupnog praćenja 5104 OG (22).

2.1.8. OTVORENO ISTRAŽIVANJE DEMO PROJECT

U 3 klinike u Sjedinjenim Američkim Državama praćena je kohorta 430 MSM ispitanika i 5 trans žena kojima omogućeno besplatno korištenje PrEP-a 48 tjedana uz HIV testiranje, kliničko praćenje, kratko savjetovanje te testiranje i liječenje SPB (svakih 3 mjeseca) (23). Rezultati:

- 2 serokonverzije – incidencija HIV-a 0,43/100 OG
- oba serokonvertera su u krvi imali razinu lijeka koja odgovara <2 doze tjedno
- u sve 3 klinike protektivna razina tenofovira (≥4 doze tjedno) izmjerena je kod 80,0%-85,6% od 294 ispitanika
- visoka incidencija SPB zabilježena je već na početku istraživanja (90/100 OG), ali bez povećanja tijekom vremena praćenja.

2.1.9. OTVORENA EKSTENZIJA IPERGAY ISPITIVANJA (IPERGAY OLE)

361 ispitanik iz originalnog IPERGAY istraživanja uključen je u otvorenu fazu (OLE od engl. open-label extension) tog istraživanja te im je također omogućeno uzimanje PrEP-a (TDF-FTC) po potrebi (engl. on-demand regimen) (24). Rezultati:

- 1 serokonverzija kod ispitanika koji unazad 30 dana nije uzimao PrEP te je bio u vezi s HIV-pozitivnim partnerom
- incidencija HIV-a iznosila je 0,19/100 OG što je u odnosu na 6,60/100 OG u originalnom randomiziranom istraživanju smanjenje za 97% (95% CI: 81-100)
- prosječno trajanje praćenja iznosilo je 18,4 mjeseci
- od 336 ispitanika 71% ih je imalo detektibilan tenofovir prilikom posjeta 6. mjesec praćenja
- medijan korištenja bio je 18 tableta mjesečno (15 u IPERGAY istraživanju).

2.1.10. ISTRAŽIVANJE EPIC-NSW

Radi se prospektivnom istraživanju s kohortom od 3700 ispitanika visokog rizika od kojih 3676 otpada na MSM populaciju (25). Ispitanici su tijekom 8 mjeseci (ožujak 2016. – listopad 2016.) prikupljeni u 21 klinici na području Novog Južnog Walesa u Australiji. Navedeni broj ispitanika činio je oko 10% spolno aktivnih gay muškaraca na tom području. Dvanaesti mjesec praćenja kontrolni posjet obavilo je 3069 (83%) ispitanika. Rezultati:

- 2 serokonvertera tijekom 4100 OG, incidencija HIV-a 0,048/100 OG
- oba su imala lošu adherenciju – jednom je na početku dana tromjesečna zaliha PrEP-a koji nikad nije počeo koristiti, drugom je western blot ukazivao na tek nedavnu infekciju, a tromjesečnu je zalihu PrEP-a dobio 11 mjeseci prije toga
- broj HIV dijagnoza na području cijelog Novog Južnog Walesa smanjio se s 295 tijekom 12 mjeseci prije pokretanja istraživanja na 221 tijekom 12 mjeseci poslije pokretanja – smanjenje relativnog rizika 25,1% (95% CI: 10,5-37,4)
- došlo je i do značajnog pada recentnih HIV infekcija nastalih unazad 12 mjeseci s 149 na 102 – smanjenje relativnog rizika za 31,5% (95% CI: 11,3-47,3).

2.2. Učinkovitost kod heteroseksualnih muškaraca i žena

2.2.1. ISPITIVANJE PARTNERS PrEP

U ovom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju bilo je uključeno 4758 HIV-diskordantnih heteroseksualnih parova iz Ugande i Kenije te su HIV-negativni partneri randomizacijom raspoređeni 1:1:1 u TDF-FTC, TDF i placebo skupinu (dnevni režim uzimanja) (26)(27). Medijan CD4 limfocita HIV-pozitivnih partnera iznosio je 495 limfocita/μL i nisu uzimali antiretrovirusnu terapiju zbog kriterija lokalnih smjernica. 62% HIV-negativnih partnera bili su muškarci. Ispitanici su praćeni na mjesečnoj razini te je PrEP prekinut kod žena koje su zatrudnjele tijekom ispitivanja. Budući da je preliminarna analiza sredinom 2011. pokazala statistički značajnu djelotvornost kod TDF-FTC i TDF skupina u odnosu na placebo skupinu, ispitivanje je stopirano. Rezultati:

- ukupna učinkovitost kod oba spola iznosila je 67% (95% CI: 44-81) za TDF i 75% (95% CI: 55-87) za TDF-FTC u odnosu na placebo
- kod muškaraca: 63% za TDF i 84% za TDF-FTC
- kod žena: 71% za TDF i 66% za TDF-FTC
- kod ispitanika zaraženih HIV-om TDF je detektiran u njih 27,5%, a kod nezaraženih 78,5%
- kod onih s detektibilnom razinom tenofovira u plazmi smanjenje rizika za HIV-infekciju iznosilo je 90%
- nije bilo statistički značajne razlike u djelotvornosti TDF-a u odnosu na kombinaciju TDF-FTC (p=0,23)
- adherencija je bila visoka: 98% prema broju izdanih tableta, 92% prema broju potrošenih tableta, 82% prema mjerenju lijeka u plazmi kod slučajnog uzorka iz TDF-FTC i TDF skupina
- sekundarna analiza podataka pokazala je smanjenje rizika za 30% za HSV-2 infekciju kod početno HSV-2 seronegativnih ispitanika koji su koristili PrEP baziran na tenofoviru (28).

2.2.2. ISPITIVANJE BOTSWANA TDF2

Ispitivanje je uključivalo 1219 heteroseksualnih muškaraca i žena randomizacijom podijeljenih u TDF-FTC skupinu (dnevni režim uzimanja) i placebo skupinu (29). Praćeni su na mjesečnoj razini, a žene koje su zatrudnjele tijekom ispitivanja prestale su uzimati PrEP. Rezultati:

- u TDF-FTC skupini zabilježeno je 9, a u placebo skupini 24 serokonverzija
- učinkovitost PrEP-a za oba spola kombinirano iznosila je 62% (95% CI: 22-83)
- značajan dio ispitanika izgubljen je iz praćenja što je glavni nedostatak istraživanja – 33,1% ispitanika nije dovršilo ispitivanje po protokolu, ali finalni HIV test je ipak napravljen u 89,3% prvotno uključenih ispitanika
- adherencija u obje skupine iznosila je 84% (metoda brojanja tableta).

2.2.3. ISPITIVANJE FEM-PrEP

Ovo dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje uključivalo je 2120 žena iz Južnoafričke Republike, Kenije i Tanzanije (30). Randomizacijom su podijeljene u TDF-FTC i placebo skupinu (dnevni režim uzimanja). Praćene su na mjesečnoj razini te su isključene one koje su zatrudnjele. Ispitivanje je prekinuto 2011. kada je preliminarna analiza pokazala da vrlo vjerojatno neće biti statistički značajne razlike u djelotvornosti između TDF-FTC i placebo skupine. Rezultati:

- 33 serokonverzije u TDF-FTC skupini i 35 u placebo skupini (incidencija 4,7/100 OG u odnosu na 5,0/100 OG)
- adherencija je bila vrlo niska – manje od 50% žena u TDF-FTC skupini je imalo detektibilan lijek u plazmi.

2.2.4. ZAPADNOAFRIČKO ISPITIVANJE

Radi se o randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju učinka dnevnog uzimanja TDF-a (31). Uključeno je 936 žena iz Gane, Kameruna i Nigerije, no zbog operativnih prepreka ispitivanje je vrlo rano završilo u Kamerunu i Nigeriji što je rezultiralo nedovoljnim vremenom praćenja za procjenu učinkovitosti dnevnog TDF-a. Rezultati:

- 8 serokonverzija tijekom 476 OG – 2 u TDF skupini i 6 u placebo skupini što predstavlja relativnu stopu RR=0,35 (95% CI: 0,03-1,93, p=0,24) bez statističke značajnosti.

2.2.5. ISPITIVANJE VOICE (MTN-003)

VOICE (akronim od Vaginal and Oral Interventions to Control the Epidemic) je bilo randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje koje je uspoređivalo učinak dnevnog uzimanja TDF-FTC-a, TDF-a i primjenu vaginalnog gela s 1% tenofovira među 5029 heteroseksualnih žena iz Južnoafričke Republike, Ugande i Zimbabvea (32). Zbog preliminarne analize koja je ukazivala na beskorisnost intervencija, stopirana je TDF skupina i skupina koja je koristila tenofovir gel dok je TDF-FTC skupina s 1003 ispitanika nastavila ispitivanje po protokolu. Ukupno praćenje iznosilo je 5509 OG. Rezultati:

- 52 serokonverzije u TDF skupini, 61 u TDF-FTC skupini i 60 u skupini koja je uzimala oralni placebo
- u nijednoj skupini nije dokazana djelotvornost primijenjenog lijeka ni gela
- omjer rizika (HR) za TDF iznosio je 1,49 (95% CI: 0,97-2,29), za TDF-FTC 1,04 (95% CI: 0,73-1,49) i za tenofovir gel 0,85 (95% CI: 0,61-1,21)
- adherencija je bila vrlo niska – tenofovir je detektiran u plazmi kod 25-30% slučajnih ispitanika.

2.3. Učinkovitost kod intravenskih korisnika droga (PWID)

2.3.1. BANGKOK TENOFOVIR STUDIJA (BTS)

Ovo je jedino randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje učinkovitosti TDF-a (dnevni režim) kod populacije intravenskih korisnika droga (33). Napravljeno je u klinikama za liječenje ovisnosti u Bangkoku s 2413 PWID ispitanika koji su injicirali droge unazad godinu dana, podijeljenih u TDF i placebo skupinu. 80% ispitanika bili su muškarci, prosječna dob ispitanika bila je 31 godina (20-59) i 63% ih je injiciralo drogu u periodu 3 mjeseca prije početka ispitivanja. 53% ih je injiciralo metamfetamin, a 35% heroin. Praćeni su na mjesečnoj razini i kod svakog su posjeta mogli birati hoće li dobiti zalihu TDF tableta za 28 dana ili će svaki dan dolaziti u kliniku uzeti lijek (engl. directly-observed therapy) za što je nuđena novčana naknada zbog čega bi adherencija mogla biti precijenjena. Prosječno praćenje ispitanika iznosilo je 4,6 godina te su 87% vremena uzimali direktno opserviranu terapiju. Rezultati:

- 50 serokonverzija - 17 u TDF skupini (incidencija 0,35/100 OG, 95% CI: 0,21-0,56) i 33 u placebo skupini (incidencija 0,68/100 OG, 95% CI: 0,47-0,96)
- učinkovitost TDF-a 48,9% (95% CI: 9,6-72,2)
- učinkovitost TDF-a 73,5% (95% CI: 16,6-94,0) kod ispitanika koji su dolazili barem 71% dana na direktno opserviranu terapiju, nisu propustili više od 2 uzastopne doze te su imali detektibilnu razinu tenofovira u krvi.

2.3.2. OTVORENA EKSTENZIJA BANGKOK TENOFOVIR STUDIJE (BTS OLE)

Ispitanicima iz randomiziranog BTS ispitivanja koji su bili HIV-negativni i bez bubrežnih kontraindikacija ponuđen je besplatan TDF u dnevnom režimu godinu dana uz mjesečno testiranje na HIV (34). 798 (61%) ispitanika pristalo je sudjelovati (češće oni stariji od 30 godina, korisnici heroina i bivši zatvorenici). Rezultati:

- 1 serokonverzija tijekom 335 dana praćenja kod ispitanika koji nije uzeo nijednu dozu 60 dana prije pozitivnog HIV testa – incidencija 2,1/1000 OG (95% CI: 0,05-11,7)
- 220 (28%) ispitanika nije obavilo nijedan kontrolni posjet u sklopu praćenja
- adherencija je prema dnevniku uzimanja bila niža nego u randomiziranom ispitivanju (38,5% dana u odnosu na 83,8%)
- injiciranje midazolama i bivši zatvorenici su karakteristike koje su kod ispitanika najviše bile povezane s adherencijom većom od 90%.

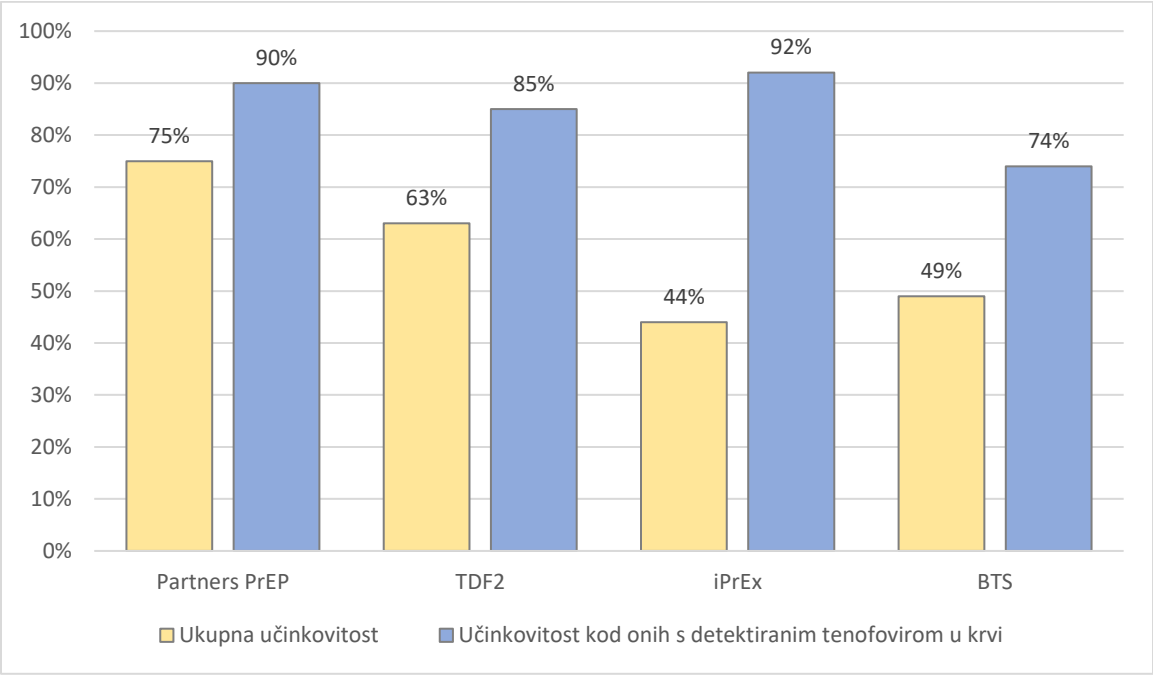
2.4. Zaključak o učinkovitosti PrEP-a

Kod muškaraca koji imaju spolne odnose s muškarcima (MSM) iPrEx istraživanje dokazuje učinkovitost oralne TDF-FTC kombinacije u dnevnom režimu uzimanja sa svrhom predekspozicijske profilakse HIV-infekcije. Učinkovitost značajno raste kada je adherencija visoka. Tako je u iPrEx istraživanju učinkovitost iznosila 92% kod onih kojima je u plazmi i intracelularno detektiran tenofovir, a u iPrEx OLE istraživanju učinkovitost je bila 100% kod onih koji su tjedno uzimali 4 do 7 doza. EPIC-NSW istraživanje demonstrira potencijal PrEP-a kao preventivne metode – pokrićem oko 10% seksualno aktivnih gay muškaraca Novog Južnog Walesa PrEP-om došlo je do smanjenja broja HIV dijagnoza za 25,1% u 12 mjeseci na tom području. Nema randomiziranih kliničkih ispitivanja o učinkovitosti oralne TDF profilakse bez emtricitabina kod MSM populacije.

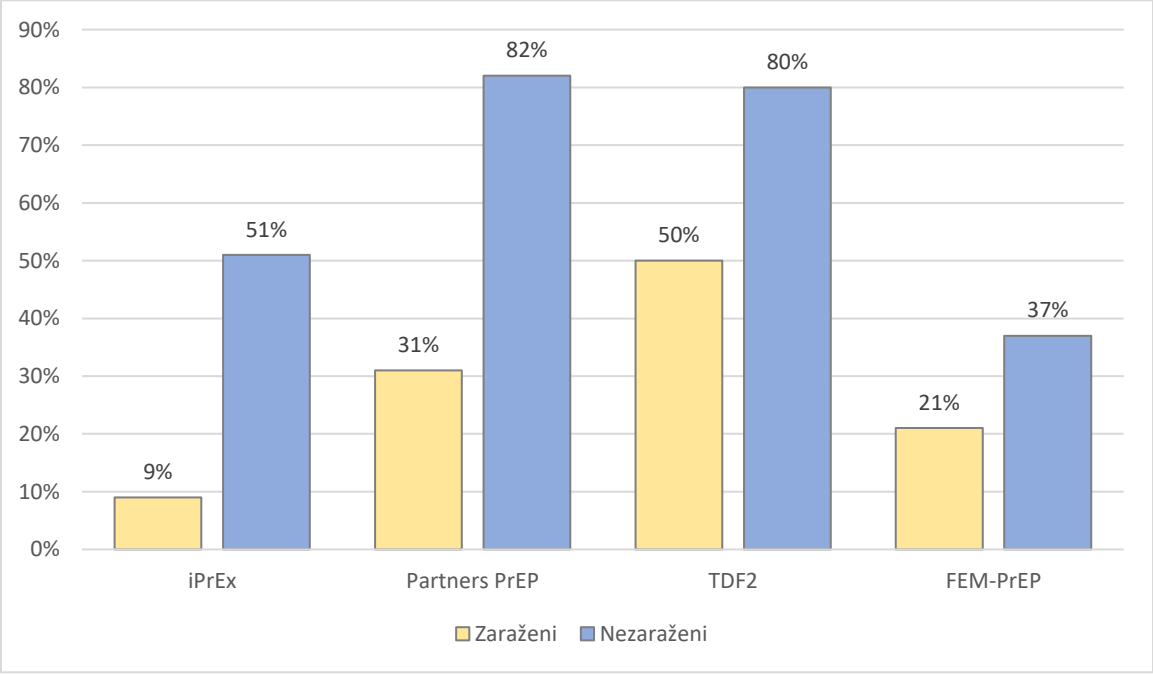
Istraživanja Partners PrEP i TDF2 dokazuju učinkovitost oralne TDF-FTC kombinacije te oralnog TDF-a u dnevnom režimu uzimanja kod heteroseksualnih muškaraca i žena. Učinkovitost značajno raste s porastom adherencije – u Partners PrEP istraživanju smanjenje rizika iznosilo je 90% kod onih s detektibilnim tenofovirom u plazmi. Ne postoje klinička ispitivanja o učinkovitosti PrEP-a kod heteroseksualnih muškaraca i žena u razvijenim zemljama s visokim dohotkom.

BTS istraživanje dokazuje učinkovitost oralne TDF profilakse u dnevnom režimu uzimanja kod intravenskih korisnika droga (PWID, od engl. people who inject drugs). Učinkovitost i kod ove rizične skupine pokazuje ovisnost o adherenciji. U BTS istraživanju učinkovitost je iznosila 74% kod ispitanika koji su dolazili barem 71% dana na direktno opserviranu terapiju, nisu propustili više od 2 uzastopne doze te su imali detektibilnu razinu tenofovira u krvi. Ovo je zasad jedino randomizirano kliničko ispitivanje PrEP-a kod PWID populacije.

Režim uzimanja oralne TDF-FTC kombinacije po potrebi (engl. on-demand regimen ili event-driven regimen) zasad je ispitan jedino kod MSM populacije te je njegova učinkovitost dokazana u istraživanjima IPERGAY (86%) i IPERGAY OLE (97%). Zbog velikog medijana korištenih tableta mjesečno (15 u IPERGAY, 18 u IPERGAY OLE) i visoke učestalosti spolnih odnosa, ovaj režim uzimanja zasad nije preporučen u američkim smjernicama CDC-a uz zaključak da iz ovih ispitivanja nije jasno u kojoj će mjeri on-demand PrEP biti učinkovit kod onih s niskom učestalošću spolnih odnosa ukoliko se uzme samo nekoliko sati ili dana prije spolnog odnosa bez da u rektalnom tkivu već ima nakupljenog lijeka od prošlih upotreba (35). Navedeni režim uzimanja službeno je odobren u Francuskoj kao prihvatljiva alternativa dnevnom režimu, a koristi se u još nekim zemljama, iako je prednost većinom dana dnevnom režimu (36,37).



Slika 3. Učinkovitost PrEP-a u randomiziranim kliničkim ispitivanjima. U ispitivanjima Partners PrEP, TDF2 i iPrEx korištena je oralna kombinacija TDF-FTC, a u BTS ispitivanju oralni TDF.



Slika 4. Postotak uzoraka krvi s tenofovirom detektiranim u plazmi prema HIV statusu. Prema Koenig et al., Figure 3, str. 92.

Tablica 1. Sažetak randomiziranih kliničkih ispitivanja s prikazom HIV incidencije i učinkovitosti predekspozicijske profilakse s oralnim tenofovir dizoproksil fumaratom (TDF) ili kombinacijom tenofovir dizoproksil fumarata i emtricitabina (TDF-FTC) u dnevnom režimu uzimanja. (NN – nije navedeno, NP – nije primjenjivo)

Istraživanje	**Populacija**	**Dizajn**	**HIV incidencija**			**Učinkovitost (mITT analiza)**	**Učinkovitost prema detekciji lijeka u krvi**
			TDF	**TDF-FTC**	**Placebo**		
iPrEx, 2010.	2499 - MSM i trans žene (SAD, Peru, Ekvador, Brazil, Tajland, JAR)	1:1 randomizacija – dnevni TDF-FTC ili placebo	NP	36 infekcija kod 1224 osoba	64 infekcija kod 1217 osoba	**44%**	**92%**
Partners PrEP, 2012.	2877 muškaraca i 1857 žena u hetero HIV-diskordantnim parovima (Kenija i Uganda)	1:1:1 randomizacija – dnevni TDF, TDF-FTC ili placebo	17 infekcija kod 1572 osobe	13 infekcija kod 1568 osoba	52 infekcije kod 1568 osoba	**67%** TDF **75%** TDF-FTC	**86%** TDF **90%** TDF-FTC
TDF2, 2012.	1219 hetero muškaraca i žena (Bocvana)	1:1 randomizacija – dnevni TDF-FTC ili placebo	NP	9 infekcija kod 601 osobe (1,2/100 OG)	24 infekcije kod 599 osoba (3,1/100 OG)	**62%**	**85%** (nije statistički značajno)
FEM-PrEP, 2012.	2129 žena (Kenija, JAR i Tanzanija)	1:1 randomizacija – dnevni TDF-FTC ili placebo	NP	33 infekcije kod 1024 osoba (4,7/100 OG)	35 infekcija kod 1032 osobe (5,0/100OG)	**6%** (nije statistički značajno)	NN
West African Trial, 2007.	936 žena (Gana, Kamerun i Nigerija)	1:1 randomizacija – dnevni TDF ili placebo	2 infekcije kod 427 osoba (0,86/100 OG)	NP	6 infekcija kod 432 osobe (2,48/100 OG)	**65%** (nije statistički značajno)	NN

Istraživanje	Populacija	Dizajn	HIV incidencija			Učinkovitost (mITT analiza)	Učinkovitost prema detekciji lijeka u krvi
			TDF	TDF-FTC	Placebo		
VOICE, 2015.	3019 žena (JAR, Uganda i Zimbabve)	1:1:1 randomizacija – dnevni TDF, TDF-FTC ili placebo	52 infekcije kod 993 osoba (6,3/100 OG)	61 infekcija kod 986 osoba (4,7/100 OG)	35 infekcija kod 999 osoba (4,2/100 OG)	**-50%** TDF **-4%** TDF-FTC	NN
BTS, 2013.	2413 intravenskih korisnika droga (Tajland)	1:1 randomizacija – dnevni TDF ili placebo	17 infekcija kod 1204 osobe (0,35/100 OG)	NP	33 infekcije kod 1207 osoba (0,68/100 OG)	**49%**	**74%**

3. NUSPOJAVE PrEP-a

Opisana randomizirana klinička ispitivanja i open-label istraživanja dokazuju da je PrEP u TDF-FTC obliku siguran i bez nuspojava kod većine korisnika. U oko 10% korisnika javljaju se blage i prolazne nuspojave. Najčešće su to različiti gastrointestinalni simptomi, glavobolja i smanjenje klirensa kreatinina (CrCl), a rjeđe blago smanjenje mineralne gustoće kostiju (37). Fonner et al. su u meta-analizi pokazali da u 10 randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja PrEP-a nije bilo razlike u učestalosti nuspojava između PrEP-a i placeba (omjer izgleda OR=1,01, 95% CI: 0,99-1,03, p=0,27) ili u učestalosti nuspojava 3. ili 4. stupnja (omjer rizika RR=1,02, 95% CI: 0,92-1,13, p=0,76) (38).

3.1. Bubrežne nuspojave

Budući da je već prije uočeno da TDF kao dio antiretrovirusnog liječenja može uzrokovati Fanconijev sindrom ili proksimalnu bubrežnu tubulopatiju, ispitivanja PrEP-a pažljivo su pratila razvoj bubrežnih nuspojava te su na početku bili isključivani ispitanici koji su imali neku bubrežnu bolest ili uzimali nefrotoksične lijekove (39). U iPrEx istraživanju s MSM ispitanicima, TDF-FTC je bio povezan s blagim, neprogresivnim i reverzibilnim smanjenjem klirensa kreatinina (CrCl). Stariji od 40 godina i oni s početnim CrCl <90 mL/min imali su blago povećan rizik za smanjenje klirensa kreatinina na ≤60 mL/min što je granica za prestanak korištenja (40)(41). Partners PrEP ispitivanje s heteroseksualnim ispitanicima pokazalo je povezanost PrEP-a i blagog smanjenja glomerularne filtracije do čije normalizacije dolazi unutar nekoliko tjedana od prestanka uzimanja (42). Također, nije bilo značajne povezanosti PrEP-a i razvoja tubulopatije tijekom medijana uzimanja od 24 mjeseci (43).

3.2. Mineralna gustoća kostiju

U iPrEx ispitivanju uočeno je statistički značajno smanjenje gustoće kostiju nakon perioda od 24 tjedana kod ispitanika na PrEP-u: -0,91% na kralježnici i -0,61% na kuku (44). Smanjenje je bilo proporcionalno koncentraciji tenofovir difosfata u plazmi, odnosno nešto veće kod onih s koncentracijom koja odgovara konzistentnom uzimanju. Nije bilo povećanja broja patoloških fraktura u odnosu na placebo skupinu. TDF2 i VOICE ispitivanja pokazala su slične rezultate kod žena (45,46). Nakon prestanka uzimanja PrEP-a, gustoća kostiju se vraća na početnu vrijednost u prosjeku za godinu dana (47). Trenutačno nema dokaza da ovo smanjenje gustoće kostiju kod korisnika PrEP-a povećava rizik za patološke frakture.

3.3. Gastrointestinalne nuspojave

Gastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja, proljeva i boli u trbuhu najčešće su nuspojave koje su javljaju kod korisnika PrEP-a od prvog tjedna korištenja. 28% ispitanika u iPrEx OLE istraživanju prijavilo je neki gastrointestinalni simptom prvi mjesec korištenja (13% ispitanika imalo je mučninu, 10% nadutost, 10% proljev, 8% bol u trbuhu i 3% povraćanje). Više od pola tih ispitanika okrivilo je TDF-FTC za neki od tih simptoma. Mučnina i abdominalna bol doveli su do prestanka uzimanja kod malog broja korisnika. Ovaj tip početnih simptoma dobio je naziv "start-up sindrom" i prolazi unutar prvih 3 mjeseca korištenja (48). BTS, TDF2 i FEM-PrEP ispitivanja također su zabilježila učestaliju pojavu gastrointestinalnih simptoma, ali samo tijekom prvog mjeseca korištenja (29,30,33). U FEM-PrEP ispitivanju uočeno je blago do umjereno povećanje jetrenih aminotransferaza (AST i ALT) kod žena u TDF-FTC skupini (49).

Tablica 2. Prikaz broja zabilježenih nuspojava 3. i 4. stupnja u randomiziranim kliničkim ispitivanjima. (NN – nije navedeno) Prema: https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2017.pdf (pristupljeno 18.04.2019.)

Istraživanje	**Broj zabilježenih nuspojava**	
	Lijek	**Kontrola**
Kliničke nuspojave 3. i 4. stupnja		
iPrEx	52	59
ATN 082	1	1
TDF2	9	10
West African Trial	NN	NN
Laboratorijske nuspojave 3. i 4. stupnja		
iPrEx	59	48
ATN 082	3	0
TDF2	32	32
West African Trial	1	5
Nuspojave 3. i 4. stupnja (kliničke i laboratorijske)		
Partners PrEP	TDF: 323, TDF-FTC: 337	307
FEM-PrEP	NN	NN
US MSM Safety Trial	36	26
VOICE	NN	NN
BTS	175	173

4. REZISTENCIJA NA ANTIRETROVIRUSNE LIJEKOVE

Istraživanjem predekspozicijske profilakse HIV-infekcije tenofovirom i emtricitabinom (TDF-FTC) nametnulo se pitanje mogućeg razvoja rezistencije na antiretrovirusne lijekove i zaraze već rezistentnim HIV-om (50). Kombinacijom samo ova dva lijeka bez trećeg aktivnog antiretrovirusnog lijeka brzo se selektiraju mutacije za rezistenciju HIV-a (36). Virusi rezistentni na emtricitabin s mutacijom M184V/I križno su rezistentni na lamivudin, ali zadržavaju osjetljivost na didanozin, stavudin, tenofovir i zidovudin. Mutacija K65R može se izdvojiti s tenofovirom, abakavirom ili didanozinom, a rezultira smanjenom osjetljivošću na ove lijekove plus lamivudin, emtricitabin i tenofovir. Uz to, tenofovirom je izdvojena K70E supstitucija u HIV-1 reverznoj transkriptazi što rezultira blagim smanjenjem osjetljivosti na abakavir, emtricitabin, lamivudin i tenofovir (12).

Fonner et al. su na temelju 6 kliničkih ispitivanja u svojoj meta-analizi izračunali rizik za razvoj rezistencije na TDF i/ili FTC u slučaju da pacijentu nije otkrivena novonastala HIV-infekcija prije nego što je počeo uzimati PrEP. Od 44 pacijenata koji su na početku imali neprepoznatu HIV-infekciju 8 (18%) ih je razvilo rezistenciju na TDF ili FTC (6 u PrEP skupinama, 2 u placebo skupinama). Relativni rizik za razvoj rezistencije na TDF i/ili FTC kod takvih pacijenata iznosio je 3,34 u PrEP skupinama u odnosu na placebo. Značajniji je rizik bio za razvoj rezistencije na FTC kod ispitanika koji su uzimali TDF-FTC u odnosu na placebo (RR=3,72). Rizik za razvoj rezistencije na TDF bio je jednak kod PrEP i placebo skupina neovisno o tome jesu li kao PrEP koristili TDF-FTC ili samo TDF. Kod pacijenata koji su se zarazili HIV-om nakon što su počeli uzimati PrEP nije bilo značajne razlike u razvoju rezistencije na TDF i/ili FTC u odnosu na placebo. Od 533 infekcije 5 je virusa bilo rezistentno na FTC u PrEP skupinama i 1 u placebo skupini (38). Iz tog je razloga kliničarima bitno kod potencijalnih korisnika PrEP-a isključiti postojanje akutne HIV-infekcije prije propisivanja PrEP-a kako ne bi došlo do razvoja rezistencije pri čemu je veći rizik za rezistenciju na FTC. Više o tome u dijelu "Primjena PrEP-a".

Objavljeni su prikazi slučajeva nekoliko pacijenata koji su se zarazili već rezistentnim HIV-om unatoč TDF-FTC PrEP-u i dobroj adherenciji. Radi se o zarazama multirezistentnim HIV-om uključujući M184V mutaciju u Knox et al. slučaju, K65R i M184V mutacije u Markowitz et al. slučaju te M184V, K65R i K70T mutacije u Thaden et al. slučaju(51–53). Hoornenborg et al. opisali su slučaj zaraze divljim tipom HIV-a bez poznatih mutacija povezanih s rezistencijom na lijekove, unatoč korištenju PrEP-a i visokoj adherenciji (54). Ovi slučajevi ukazuju na važnost praćenja korisnika PrEP-a te korištenja ostalih preventivnih metoda u kombinaciji s PrEP-om.

5. PRIMJENA PrEP-a

U upotrebi su različite nacionalne i internacionalne smjernice za primjenu PrEP-a kao što smjernice Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), američke smjernice Centra za kontrolu bolesti (CDC), smjernice Britanskog udruženja za HIV (BHIVA), smjernice Europskog kliničkog društva za AIDS (EACS), smjernice Francuske nacionalne agencije za istraživanje AIDS-a (ANRS), australske smjernice Novog Južnog Walesa (NSW) itd. U ovom su radu kao temelj za prikaz preporuka za primjenu PrEP-a korištene WHO smjernice uz navode i pojašnjenja iz drugih smjernica i radova ovisno o sukladnosti s WHO smjernicama.

5.1. Indikacije za primjenu PrEP-a

Tablica 3. Sažetak indikacija za primjenu PrEP-a kod različitih rizičnih skupina. Prema: CDC smjernice (2017.), WHO implementation tool (2017.) i BHIVA/BASHH smjernice (2018.)(35,37,55)

MSM	Heteroseksualne osobe	Intravenski korisnici droga
• HIV negativan status • spolni odnos s jednim ili više muškaraca unazad 6 mjeseci • nije u monogamnoj vezi s HIV negativnim partnerom nedavno testiranog statusa **Uz bar jedan od ovih kriterija:** • receptivni ili insertivni analni seks bez kondoma unazad 6 mjeseci • dijagnoza sifilisa, gonoreje ili klamidije unazad 6 mjeseci • prakticiranje chemsexa i/ili grupnog seksa • korištenje postekspozicijske profilakse (PEP) unazad 6 mjeseci • osoba sama zahtijeva PrEP	• HIV negativan status • spolni odnos sa suprotnim spolom unazad 6 mjeseci • nije u monogamnoj vezi s HIV negativnim partnerom nedavno testiranog statusa **Uz bar jedan od ovih kriterija:** • muškarac koji ima spolne odnose s oba spola (uzeti u obzir kriterije za MSM) • rijetko koristi kondom s 1 ili više partnera nepoznatog HIV statusa koji spada u neku od rizičnih skupina (PWID ili biseksualni muškarac) • u vezi je s HIV pozitivnim partnerom • dijagnoza gonoreje ili sifilisa unazad 6 mjeseci • korištenje PEP-a unazad 6 mj • osoba sama zahtijeva PrEP	• HIV negativan status • injiciranje bilo koje droge/lijeka koji nije propisao liječnik unazad 6 mjeseci **Uz bar jedan od ovih kriterija:** • dijeljenje pribora za injiciranje ili pripremu droge unazad 6 mjeseci • postoji povećan rizik za zarazu spolnim putem (uzeti u obzir kriterije za MSM ili heteroseksualne osobe)

5.1.1. HIV pozitivan spolni partner koji nema suprimiranu viremiju

HPTN 052 ispitivanje s 1753 HIV-diskordantna para dokazalo je da antiretrovirusna terapija (ART), koja suprimira replikaciju virusa na vrlo nisku razinu, ujedno vrlo uspješno štiti HIV-negativnog partnera od zaraze HIV-om (56). Pritom PrEP može poslužiti kao zaštita za HIV-negativnog partnera u periodu kada HIV-pozitivan partner još nije postigao supresiju viremije za što može trebati i do 6 mjeseci te u situacijama kada HIV-negativan partner sumnja u uspješnost ART terapije kod HIV-pozitivnog partnera ili nije upućen u rezultate mjerenja viremije (37).

5.1.2. Neredovito korištenje kondoma

Namjerno ili nenamjerno neredovito korištenje kondoma povezano je s većim rizikom za HIV-infekciju (57). U svjetlu biasa društvene prihvatljivosti potrebno je uzeti u obzir da pacijent, koji prijavi korištenje kondoma, ali izrazi želju za prestankom korištenja, možda već ne koristi kondome (37). Istraživanja također ukazuju na nisku stopu konzistentne upotrebe kondoma kod svakog spolnog odnosa i kod MSM populacije i kod ostalih spolno aktivnih osoba (56,58).

5.1.3. Nedavno dijagnosticirana spolno prenosiva bolest

Nedavna dijagnoza spolno prenosivih bolesti (SPB) indikator je povećanog rizika za HIV-infekciju. Dijagnoza sifilisa ili genitalnog herpesa snažan je prediktor HIV rizika kod MSM populacije te heteroseksualnih osoba u područjima visoke prevalencije HIV-a (37). Iz tog razloga kod MSM pacijenata potrebno je ispitati jesu li im ikad prije dijagnosticirani sifilis, gonoreja ili klamidija te ih testirati na navedene SPB (35). CDC navodi kako je klamidija kod heteroseksualnih žena, pogotovo mlađih, česta i nije čvrsto povezana s većim rizikom za HIV-infekciju te stoga ne preporučuju redovito testiranje žena na klamidiju u sklopu kontinuirane PrEP skrbi (35). Osim po dijagnozama SPB, kod MSM populacije moguće je prepoznati visoki rizik za HIV-infekciju na temelju učestalosti testiranja na HIV. Za MSM koji se češće testiraju vjerojatnije je da su imali više seksualnih partnera i prakticirali receptivni analni seks bez kondoma (59).

5.1.4. Prakticiranje chemsexa i/ili grupnog seksa

Chemsex je engl. naziv za prakticiranje seksa pod utjecajem droga kao što su metamfetamin, GHB i amil-nitrit (poznatiji kao poppers). Injiciranje tih droga s istom svrhom naziva se engl. slamming. Chemsex je povezan s upuštanjem u rizičnije spolno ponašanje poput grupnog seksa, većim brojem seksualnih partnera te češćim prakticiranjem analnog seksa bez kondoma. Time su osobe koje prakticiraju chemsex dobri kandidati za PrEP (55). Ispitanici u PROUD i IPERGAY istraživanjima prijavili su visoku učestalost rekreacijske upotrebe droga,

najčešće onih korištenih za chemsex (15,17). U PROUD istraživanju ispitanicima koji su prakticirali chemsex značajno je češće dijagnosticirana rektalna SPB u odnosu na one koji nisu prakticirali chemsex, a oni koji su bili randomizirani u skupinu za odgođeno uzimanje PrEP-a te su prakticirali chemsex, imali su višu incidenciju HIV-a (11,6/100 OG) (60).

5.1.5. Zahtijevanje PrEP-a

Pokazalo se da je već to što netko samostalno zatraži PrEP značajan indikator visokog rizika za HIV-infekciju i da je kod njih incidencija HIV-a veća od očekivane. Iz tog razloga kliničari bi trebali ozbiljno razmotriti svaki zahtjev za PrEP-om, pogotovo na području gdje epidemiologija upućuje na povećan HIV rizik u populacijskoj skupini kojoj pripada osoba koja želi uzimati PrEP. Takve osobe češće imaju bolju adherenciju te duže ostaju u PrEP skrbi (37,61).

Tablica 4. Prijevod obrasca Svjetske zdravstvene organizacije za probir za PrEP i PEP. Prema: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255889/WHO-HIV-2017.17-eng.pdf;jsessionid=36AF76AE3733C16B26A54C3EE32D3954?sequence=1 (pristupljeno 25.05.2017.)

Koji je vaš spol pri rođenju?	Muški	Ženski	Ostalo
Koji je vaš rod?	Muški	Ženski	Ostalo
Koliko trenutačno imate godina?			godina
U zadnjih 6 mjeseci:			
S koliko ste osoba imali vaginalni ili analni seks?	0 1 2* 3+* muškaraca 0 1 2* 3+* žena		
Jeste li koristili kondom za svaki spolni odnos?	Da	Ne*	Ne znam*
Jeste li imali spolno prenosivu bolest?	Da*	Ne	Ne znam*
Imate li partnera koji je HIV pozitivan?	Da	Ne	Ne znam*
Ako "Da", je li on/ona na antiretrovirusnoj terapiji 6 ili više mjeseci?	Da	Ne*	Ne znam*
Ako "Da", je li terapija suprimirala viremiju?	Da	Ne*	Ne znam*
U zadnjih 3 dana:			
Jeste li imali spolni odnos bez kondoma s nekim tko ima HIV i nije na terapiji?	Da**	Ne	Ne znam**
Jeste li imali simptome prehlade ili gripe poput grlobolje, vrućice, znojenja, povećanih limfnih čvorova, ulceracija u ustima, glavobolje ili osipa?	Da***	Ne	Ne znam
***razmotrite PrEP; **razmotrite PEP; ***razmotrite akutnu HIV-infekciju**			

This translation was not created by the World Health Organization (WHO). WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation. The original English edition shall be the binding and authentic edition.

5.2. Probir – laboratorijski testovi i ostala dijagnostika

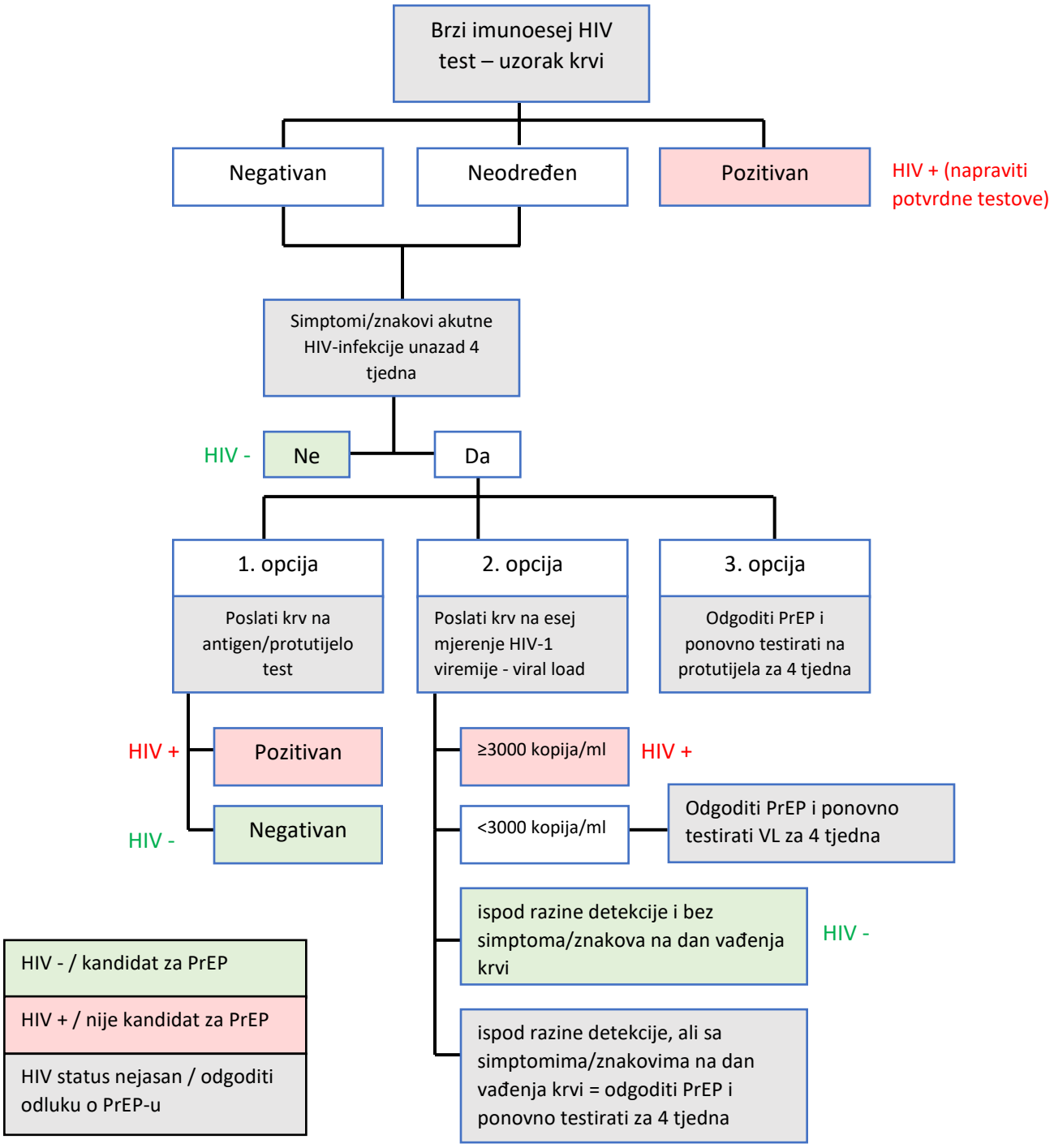
Glavne kontraindikacije za korištenje PrEP-a su HIV pozitivan status, simptomi i znakovi akutne HIV-infekcije koji upućuju na moguću nedavnu zarazu HIV-om, procijenjeni klirens kreatinina ≤60 ml/min te alergija i ostale kontraindikacije koje se odnose na tenofovir dizoproksil fumarat i/ili emtricitabin. Stoga je pacijenta kod prvog posjeta potrebno testirati na HIV te isključiti simptome i znakove akutne infekcije te procijeniti klirens kreatinina (eCrCl) pomoću Cockcroft-Gault formule. Uz to je preporučeno testiranje na hepatitis B, hepatitis C i spolno prenosive bolesti (klamidiju, gonoreju i sifilis) (37).

5.2.1. Testiranje na HIV i akutna HIV-infekcija

WHO preporučuje da se testiranje na HIV napravi na dan početka uzimanja PrEP-a i to pomoću brzih testova koji detektiraju protutijela u uzorku sline ili krivi iz prsta, ovisno o tome koji je dostupan. Ukoliko postoje simptomi nalik gripi ili prehladi, moguće da je akutna HIV-infekcija uzrok tome te je tada potrebno odgoditi propisivanje PrEP-a i ponoviti testiranje za 4 tjedna (37). Simptomi i znakovi akutne HIV-infekcije navedeni su u tablici 5 (62). Za PrEP probir od brzih testova američki CDC preporučuje isključivo test na protutijela u uzorku krvi iz prsta jer oralni testovi sa slinom mogu biti manje osjetljivi (35,63). Idealno bi bilo tijekom probira testirati HIV status pomoću antigen/protutijelo laboratorijskog testa na uzorku krvi tj. seruma (35). Algoritam HIV testiranja detaljnije je prikazan na slici 5.

Tablica 5. Simptomi i znakovi akutne HIV-infekcije prema učestalosti. Prema Daar et al. (2008.)(62)

Simptom/znak	Ukupno (n=378), %	Način prijenosa HIV-a	
		Spolni odnos (n=324), %	Injiciranje droge (n=34), %
Vrućica	75	77	50
Umor	68	71	50
Mijaligija	49	52	29
Kožni osip	48	51	21
Glavobolja	45	47	30
Faringitis	40	43	18
Cervikalna limfadenopatija	39	41	27
Artralgija	30	28	26
Noćno znojenje	28	30	27
Proljev	27	28	23



Slika 5. Algoritam određivanja HIV statusa u sklopu dijagnostičkog postupka prije propisivanja PrEP-a. Prema: https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2017.pdf (pristupljeno 24.04.2019.)

5.2.2. Procjena bubrežne funkcije

Budući da su kod HIV pozitivnih osoba na antiretrovirusnoj terapiji s TDF-om zabilježeni slučajevi bubrežnog zatajenja uključujući Fanconijev sindrom, u većini je PrEP ispitivanja kriterij uključivanja bio procijenjeni klirens kreatinina eCrCl ≥60 ml/min (39). U ispitivanjima dob iznad 40 godina i početni klirens kreatinina ≤90 ml/min bili su povezani s većim rizikom za pad CrCl na ≤60 ml/min (40)(41). Povećanje kreatinina kod pacijenata na PrEP-u uglavnom je blago, neprogresivno i reverzibilno (64). Sukladno tome klirens kreatinina eCrCl ≤60 ml/min smatra se kontraindikacijom za primjenu PrEP-a te je potrebno u sklopu dijagnostičkog postupka odrediti serumski kreatinin i klirens kreatinina ili ga procijeniti pomoću Cockcroft-Gault jednadžbe:

- eCrCl = spol * ((140 - dob) / (serumski kreatinin)) * (tjelesna masa / 72)
- spol = 1 za muški / 0,85 za ženski, dob = broj u godinama, serumski kreatinin = vrijednost u mg/dL, tjelesna masa = vrijednost u kilogramima
- jednadžba vrijedi za osobe starije od 12 godina
- kod trans osoba, u jednadžbi se koristi spol pri rođenju, a ukoliko su na hormonskoj terapiji duže od 3 mjeseca, spol se može odrediti prema sadašnjem rodnom identitetu (37).

Osim Cockcroft-Gault jednadžbe za procjenu bubrežne funkcije i glomerularne filtracije može se koristiti i preciznija CKD-EPI jednadžba (65). Serumski kreatinin ovisi i o faktorima poput stupnja hidracije, prehrane, tjelovježbe i upotrebe kreatina pa se kod jednog nalaza odstupanja od normalnih granica treba ponoviti mjerenje (37).

5.2.3. Serologija na hepatitis

Spolno aktivne osobe (pogotovo MSM) te osobe koje injiciraju droge pod povećanim su rizikom za hepatitis B (HBV) i hepatitis C (HCV) infekciju (35). Stoga bi HBV i HCV serološke pretrage trebale biti napravljene kod svih PrEP kandidata (37). TDF i FTC kao antivirusni lijekovi djeluju protiv hepatitis B virusa, ali nakon prestanka korištenja TDF/FTC-a postoji opasnost od tzv. povratnog efekta (engl. rebound effect) u obliku porasta HBV viremije i teškog oštećenja jetre. Zato PrEP nije kontraindiciran kod kronične HBV infekcije, ali po prekidu korištenja potrebno je pažljivo pratiti takve pacijente barem nekoliko mjeseci (12,66). Uzimanje PrEP-a po potrebi (engl. on-demand regimen) nije pogodan za pacijente s hepatitisom B. Svi pacijente kojima se po prvi put otkrije HBsAg, trebali bi biti upućeni na daljnju dijagnostiku zbog eventualne HBV terapije. Negativnim pacijentima koji nisu cijepljeni protiv HBV-a, potrebno je savjetovati cijepljenje (55).

Pokazalo se da MSM visokog rizika za HIV-infekciju, koji počinju s PrEP-om, imaju visoku prevalenciju HCV infekcije, a u napravljenim istraživanjima s HIV-negativnim MSM s HCV infekcijom nađeni su sojevi hepatitis C virusa koji su već svi cirkulirali među HIV-pozitivnim MSM (67–69). Pacijenti kojima je otkrivena aktivna hepatitis C infekcija (HCV RNA+ s ili bez anti-HCV protutijela) trebali bi biti evaluirani za HCV terapiju jer TDF i FTC ne liječe HCV infekciju (35).

5.2.4. Testiranje na spolno prenosive bolesti

U sklopu početne dijagnostike prilikom prvog posjeta PrEP kandidate se serološki testira na sifilis te pomoću NAAT testiranja (test amplifikacije nukleinske kiseline, od engl. nucleic acid amplification test) na gonoreju i klamidiju. Kod MSM pacijenata za NAAT test na gonoreju i klamidiju potrebno je uzeti 3 uzorka – urin, bris ždrijela i bris rektuma. Kod žena je uz vaginalni bris potrebno uzeti i rektalni ukoliko pacijentica prijavi prakticiranje analnog seksa (35,37).

5.3. Doziranje PrEP-a

U tablici 6 prikazane su doze lijekova i režimi uzimanja ovisno o rizičnoj skupini. WHO daje prednost dnevnom režimu uzimanja TDF-FTC-a, iako navodi i on-demand režim kao prihvatljivu opciju (37). Američki CDC savjetuje da se on-demand režim uzimanja TDF-FTC-a ne koristi kao PrEP (35). TDF profilaksa bez emtricitabina nije ispitana kod MSM populacije te se stoga ne preporučuje za MSM i trans žene (37). On-demand režim uzimanja zasad je dobro ispitan jedino kod MSM (17,24,55).

Tablica 6. PrEP lijekovi i preporučeni režimi uzimanja kod različitih rizičnih skupina. Prema: WHO implementation tool (2017.) i BHIVA/BASHH smjernice (2018.)(37,55)

Lijek	Doza	Režim uzimanja	Populacija
Tenofovir dizoproksil fumarat (TDF)	300 mg (1 tableta)	Svaki dan	Heteroseksualni muškarci i žene, PWID
TDF + emtricitabin (TDF-FTC)	300 mg TDF + 200 mg FTC (1 tableta)	Svaki dan	MSM, trans žene, heteroseksualni muškarci i žene, PWID
		Po potrebi (on-demand) – 2* tablete 2-24h prije spolnog odnosa pa tijekom idućih 48h po 1 tableta svaka 24h	MSM

*2-24h prije spolnog odnosa uzima se 1 tableta ukoliko je od zadnjeg korištenja PrEP-a prošlo manje od tjedan dana, a 2 tablete ako je prošlo više od tjedan dana. Maksimalna tjedna doza je 7 tableta.

5.4. Vrijeme potrebno za postizanje zaštite

Aktivni metaboliti PrEP-a su tenofovir-difosfat (TFV-DP) i emtricitabin-trifosfat (FTC-TP). Među ispitivanim tkivima zaštitna razina tih metabolita najbrže se od početka uzimanja postiže u donjem gastrointestinalnom traktu (kolonu), zatim u mononuklearnim stanicama periferne krvi pa tek onda u cerviko-vaginalnom tkivu. Pritom se TFV-DP jače koncentrira u sluznici donjeg GI trakta pa potom u stanicama krvi, a FTC-TP se jače koncentrira u ženskom spolnom sustavu (55,70–72).

IPERGAY ispitivanje pokazuje da se kod MSM klinička zaštita od HIV-infekcije postiže već s uzimanjem duple doze TDF-FTC-a 2-24h prije spolnog odnosa, a što podupiru i farmakokinetička ispitivanja na životinjama. S druge strane, na temelju farmakokinetičkih ispitivanja TDF-FTC-a smatra se da je kod žena potrebno 7 dana uzimanja da bi se postigla zaštitna razina metabolita u cerviko-vaginalnom tkivu (17,55).

Što se tiče vremena kada se PrEP može prestati koristiti nakon zadnjeg rizičnog analnog odnosa, IPERGAY ispitivanje demonstrira da je nakon rizičnog spolnog odnosa dovoljno uzeti 2 tablete TDF-FTC-a – jedna doza 24h poslije odnosa i jedna doza 48 sati poslije odnosa. To podupiru i ispitivanja na životinjama te farmakokinetička istraživanja, uglavnom za receptivni analni seks dok za insertivni ima manje podataka o zaštiti na razini prepucija i mokraćne cijevi. Za vaginalni seks vrijedi da se PrEP može prestati uzimati 7 dana nakon zadnjeg potencijalnog izlaganja HIV-u (55). S obzirom na nakupljanje metabolita u stanicama krvi, kod intravenskih korisnika droga preporučljivo je uzimati PrEP barem 7 dana prije i 7 dana poslije potencijalnog izlaganja HIV-u (55).

5.5. Kliničko praćenje

Ne postoji univerzalni konsenzus o učestalosti praćenja pacijenata na PrEP-u, ali smatra se da bi ih trebalo testirati na HIV svaka 3 mjeseca. U tablici 7 navedene su preporuke Svjetske zdravstvene organizacije o učestalosti pojedinih pretraga tijekom praćenja.

Tablica 7. Preporuke o kliničkom praćenju pacijenata na PrEP-u. Prema: WHO implementation tool (37).

Postupak	Preporučena učestalost tijekom praćenja
Testiranje na HIV	Svaka 3 mjeseca + razmotriti testiranje nakon 1. mjeseca.
Analiza nuspojava	Tijekom svakog posjeta.
Savjetovanje o adherenciji	Tijekom svakog posjeta.
Procjena klirensa kreatinina	Svakih 6 mjeseci. • razmotriti učestalije kod pacijenata koji imaju neku bolest koja zahvaća bubrege, poput dijabetesa ili hipertenzije • razmotriti rjeđe kod pacijenata koji imaju manje od 45 godina, početni procijenjeni klirens kreatinina iznad 90 ml/min i tjelesnu masu iznad 55 kg
Testiranje na hepatitis C	Svakih 12 mjeseci (MSM).
Spolno prenosive bolesti*	Testirati po potrebi, svakih 3 ili 6 mjeseci (sifilis, gonoreja, klamidija).
Ostalo savjetovanje	Pružati savjete o adherenciji, prevenciji i prepoznavanju spolno prenosivih bolesti, ponuditi besplatne kondome, po potrebi kontracepciju ili metode sigurnijeg začeća, savjetovati o mentalnim problemima, intimnom partnerskom nasilju, korištenju droga.

***Američki CDC preporučuje testiranje svih pacijenata na sifilis i gonoreju (uz klamidiju kod MSM) svakih 6 mjeseci uključujući i asimptomatske pacijente, a za MSM koji su već imali neku bakterijsku SPB ili imaju više seksualnih partnera preporučuju testiranje svaka 3 mjeseca (35).

5.5.1. Kratkotrajne nuspojave

Na početku korištenja PrEP-a mogu se javiti simptomi poput mučnine, nadutosti, boli u trbuhu, glavobolje i koji se obično povuku tijekom prvog mjeseca korištenja – tzv. start-up sindrom. Za olakšanje tih nuspojava pacijentu je moguće propisati lijekove poput analgetika i antiemetika (55).

5.5.2. Povećanje kreatinina

Povećanje serumskog kreatinina nije razlog za prekid korištenja PrEP-a ukoliko je procijenjeni klirens kreatinina iznad ≥60 ml/min. Pojedinačan nalaz povećanja ne mora nužno biti uzrokovan PrEP-om, već i faktorima poput dehidracije, prehrane i tjelovježbe. Potrebno je ponoviti mjerenje na drugom uzorku krvi uzetom neki drugi dan pri čemu većina povećanja serumskog kreatinina nestane i bez prekida PrEP-a (42). U slučaju pada procijenjenog klirensa kreatinina ispod ≤60 ml/min potrebo je prekinuti PrEP te ponoviti mjerenje poslije 1-3 mjeseca. Normalizacijom bubrežne funkcije moguće je pacijentu ponovno propisati PrEP, a ukoliko se funkcija ne popravlja ili se pogoršava, potrebna je daljnja nefrološka dijagnostika (37).

5.5.3. Serokonverzija tijekom uzimanja PrEP-a

Ako kod pacijenta na PrEP-u dođe do serokonverzije, pacijent može početi uzimati supresivnu antiretrovirusnu terapiju bez odgode prema lokalnim smjernicama za liječenje (37). Preporučeno je napraviti genotipsko testiranje HIV-a na mutacije povezane s rezistencijom na lijekove zbog bolje prilagodbe terapije (35). Budući da je serokonverzija na PrEP-u uglavnom rezultat već postojeće akutne HIV-infekcije u vrijeme početka uzimanja PrEP-a ili posljedica loše adherencije, potrebno je ispitati pacijenta o adherenciji i nedavnom izlaganju riziku te razmotriti mjerenje razine tenofovira i emtricitabina (55).

5.5.4. Postekspozicijska profilaksa (PEP)

U slučaju da je pacijent unazad 72h bio izložen potencijalnoj zarazi HIV-om, a nije redovito uzimao PrEP, može mu se propisati postekspozicijska profilaksa (PEP) u trajanju 28 dana. WHO preporučuje režim s 3 antiretrovirusna lijeka s tenofovirom i lamivudinom ili emtricitabinom (TDF+3TC/FTC) kao temeljem PEP-a (37). Nakon isteka 28 dana PEP-a i uz negativan HIV test, pacijent može nastaviti uzimati PrEP bez odgode (73). Britanske BHIVA smjernice specificiraju u kojim slučajevima nema potrebe za PEP-om (55). Ukoliko se potencijalna ekspozicija desila putem analnog seksa, a pacijent je unazad 7 dana uzeo barem 3 doze PrEP-a, pacijent može uzeti 1 dozu i dalje nastaviti sa svakodnevnim uzimanjem PrEP-a bez potrebe za PEP-om, a ako je uzeo manje od 3 doze unazad 7 dana, potrebno je provesti PEP. Za ekspoziciju HIV-u putem vaginalnog seksa potrebno je uzimati PEP ukoliko je žena uzela manje od 6 doza unazad 7 dana ili ako je od zadnje doze prošlo više od 48h. Navedene preporuke bazirane su na IPERGAY, iPrEx OLE i HPTN 066 istraživanjima te farmakokinetičkim ispitivanjima koja podupiru dobivenu 100%-

tnu učinkovitost PrEP-a kod MSM s 4 doze tjedno u iPrEx OLE dok je kod žena uočeno ubrzano nestajanje aktivnog metabolita tenofovira iz spolnog sustava (20,24,71,72,74,75).

5.6. Adherencija

Analize randomiziranih i open-label ispitivanja ukazuju na slabiju adherenciju u nekim skupinama što predstavlja značajnu prepreku uspješnoj implementaciji PrEP-a jer učinkovitost direktno ovisi o pridržavanju propisanom režimu uzimanja – dnevnom ili po potrebi (on-demand). Problem slabe adherencije najizraženiji je kod žena, mlađih MSM i trans žena (76–78). Objektivne metode mjerenja adherencije poput koncentracije lijeka u plazmi, stanicama krvi ili osušenim mrljama krvi pokazale su kako je adherencija u ispitivanjima najčešće bila slabija nego što su to prijavljivali sami korisnici PrEP-a. Nije u potpunosti jasno prijavljuju li pacijenti adherenciju veću od stvarne namjerno ili ne, ali moguće je da je tome razlog bias socijalne poželjnosti (engl. social desirability bias). S tim da treba oprezno tumačiti rezultate kliničkih ispitivanja gdje je kao objektivna mjera adherencije navedena detektibilnost TDF-a u plazmi iz razloga što je donja granica za detektibilnost najčešće postavljena količina koja odgovara manje od 2 doze tjedno (77). Najčešći kvalitativni razlozi za slabiju adherenciju su percepcija vlastitog rizika za HIV-infekciju nižim no što jest, zabrinutost oko nuspojava, stigmatiziranje od strane okoline ili samog sebe te otežano navikavanje na svakodnevni, ali i on-demand režim uzimanja (tablica 8).

Postoje različiti pristupi i metode za poboljšanje adherencije – edukacija o PrEP-u i važnosti dobre adherencije (npr. tijekom posjeta ili telefonski), pomoć oko nuspojava, pomoć da pacijent uspješno uskladi uzimanje tableta sa svakodnevnom rutinom (npr. s odlaskom u krevet ili pranjem zubi), poticanje na korištenje podsjetnika poput alarma na mobitelu, savjetovanje o socijalnim i mentalnim problemima i potrebama (79). Bitno je ne zauzeti osuđujuć stav prema pacijentima koji imaju problem s adherencijom već normalizirati povremeno propuštanje doze uz isticanje važnosti svakodnevnog uzimanja te identificiranje prepreka za dobru adherenciju. Ukoliko pacijent zaboravi uzeti dozu, potrebno ju je uzeti čim se sjeti ukoliko već nije vrijeme za iduću dnevnu dozu. U tom slučaju bi pacijent trebao preskočiti propuštenu dozu i nastaviti s dnevnim režimom uzimanja (35). Kod MSM ima više prostora za praštanje propuštenih doza jer klinička i farmakokinetička ispitivanja pokazuju kako kod muškaraca 2-3 doze tjedno imaju učinkovitost 75%-90% (s 4 i više doze tjedno gotovo 100%) dok kod žena učinkovitost značajno pada s manje od 6 doza tjedno (71).

Tablica 8. Grupirani razlozi za lošu adherenciju u randomiziranim i open-label istraživanjima. Prema: Deutsch et al. (2015.) i Sidebottom et al. (2018.)(76,77)

Nuspojave	• zabrinutost oko mogućih dugoročnih posljedica PrEP-a • simptomi start-up sindroma i ostale nuspojave • zabrinutost trans osoba oko interakcija PrEP-a s hormonima
Znanje	• mišljenje da je PrEP neučinkovit • pogrešna percepcija vlastitog rizika za HIV-infekciju nižim no što jest • slaba osviještenost o PrEP-u
Režim uzimanja PrEP-a	• ispitanici su navodili i dnevni i on-demand režim kao razloge za slabu adherenciju što ukazuje na potrebu za dugodjelujućim PrEP pripravcima
Socioekonomski faktori	• manjak socijalne podrške (partnera, obitelji i prijatelja) • financijski trošak (stvaran i pretpostavljen)
Stigma	• stigma o prihvatljivosti PrEP-a • stigma da je osoba, koja uzima lijekove za PrEP, već HIV pozitivna • stav da se uzimanje PrEP-a krši s vlastitom i društvenom percepcijom zdravlja (izraženo u ispitivanjima s ženskim ispitanicima u Africi)
Faktori svakodnevnog života	• pretrpan raspored • osobi je ponestalo PrEP lijekova • izlaganje riziku se desilo pod utjecajem alkohola ili droga • osoba je "daleko od kuće" • zaboravljivost

5.7. Primjena PrEP-a kod posebnih skupina pacijenata

Određene skupine pacijenata imaju karakteristike koje zahtijevaju posebnu pažnju i/ili kliničko praćenje prije propisivanja ili tijekom uzimanja PrEP-a.

5.7.1. Hormonalna kontracepcija i trudnoća

Podaci randomiziranih ispitivanja pokazuju da perikoncepcijska upotreba PrEP-a kod HIV-seronegativnih žena ne povećava rizik za gubitak trudnoće, kongenitalne anomalije, prijevremeno rođenje ili usporen rast novorođenčeta (80). Stoga, PrEP baziran na TDF-u može biti nastavljen u slučaju trudnoće ukoliko je žena i dalje pod povećanim rizikom za HIV-infekciju ili može biti ponuđen kao dodatna stavka strategije za sigurnije začeće u slučaju HIV-diskordantnih parova (37). PrEP može biti nastavljen ili ponuđen i tijekom dojenja (37). Sigurnost

PrEP-a temeljenog na TDF-u za djecu izloženu putem majčinog mlijeka nije adekvatno ispitana, ali istraživanja pokazuju da je izloženost lijeku minimalna zbog slabog izlučivanja TDF-a i FTC-a u mlijeko (81). TDF-FTC PrEP i hormonalna kontracepcija međusobno si ne smanjuju učinkovitost te se njihov metabolizam odvija različitim metaboličkim putevima.(27,82) Stoga, njihova istovremena upotreba nije kontraindicirana (37).

5.7.2. Adolescenti i maloljetnici

Podaci o učinkovitosti i sigurnosti PrEP-a kod mladih osoba (15-22 godine) postoje samo za MSM te su dobiveni kroz istraživački projekt ''Project PrEPare'' s 2 faze – randomizirana, placebo kontrolirana (ATN 082) i open-label faza (ATN 110).(19,83) ATN 110 ispitivanje pokazalo je visoku prihvatljivost PrEP-a u ovoj dobnoj skupini i dobru adherenciju (mjereno samoprocjenom i osušenim mrljama krvi) tijekom prva 3 mjeseca praćenja, ali je nakon 48 tjedana praćenja samo 34% ispitanika imalo razinu lijeka konzistentnu s 4 ili više doze tjedno. To upućuje na posebnu važnost savjetovanja o adherenciji te na eventualnu potrebu za češćim posjetima tijekom praćenja mlađih MSM (55).

U ispitivanjima nije bilo razlike u bubrežnoj funkciji među skupinama visoke i niske izloženosti PrEP-u što upućuje da je kratkotrajna primjena PrEP-a sigurna za bubrežnu funkciju u ovoj dobnoj skupini. Nema podataka o sigurnosti prilikom dugoročne primjene (84). S druge strane, uočen je progresivan gubitak mineralne gustoće kostiju kod skupine s visokom izloženošću PrEP-u, ali uz oporavak iste tijekom 48 tjedana nakon prestanka uzimanja PrEP-a što upućuje na reverzibilnost promjena gustoće kostiju i kod ove dobne skupine. Kod nekih ispitanika uočene su perzistentno niže Z-vrijednosti za kralježnicu i nakon 48 tjedana od prekida PrEP-a zbog čega bi upotreba PrEP-a kod adolescenata mogla biti od posebnog rizika budući da se vrhunac koštane mase kod muškaraca postiže oko 25. godine. Kao mehanizam utjecaja TDF-a na gustoću kostiju navodi se disrupcija endokrine osi PTH-FGF23 (paratiroidni hormon-fibroblastni faktor rasta 23). Potrebna su daljnja istraživanja uključujući ispitivanje korisnosti suplemenata kalcija i vitamina D (55,84,85).

Stoga, PrEP može biti ponuđen MSM adolescentima i maloljetnicima uz vođenje računa o mogućim problemima s adherencijom te uz poštivanje zakona o autonomiji maloljetnih pacijenata (37,55).

5.7.3. Transrodne osobe

Transrodne osobe su također pod povećanim rizikom za HIV-infekciju, ali zasad u randomiziranim kliničkim ispitivanjima nije uspješno dokazana učinkovitost PrEP-a kod ove

populacije zbog slabe adherencije (11). U iPrEx ispitivanju među trans ženama na PrEP-u zabilježeno je 11 serokonverzija, a u placebo skupini 10 serokonverzija. Nijedna trans žena sa serokonverzijom nije imala detektibilan PrEP u krvi u vrijeme kad im je otkrivena HIV-infekcija, a kod trans žena s količinom lijeka u krvi koja odgovara 4 ili više doze tjedno nije zabilježena nijedna serokonverzija. U iPrEx OLE serokonverzije su kod trans žena uočene samo kod onih koje su u krvi imale koncentraciju lijeka koja odgovara manje od 2 doze tjedno u prosjeku. Što se tiče rizičnih faktora, trans žene su češće prakticirale transakcionlani seks (seks u zamjenu za novac, darove ili druge usluge), imale su više seksualnih partnera i češće analni seks bez kondoma, a ukupno nižu adherenciju od MSM. Uočena je negativna veza rizičnih faktora i adherencije, dok je kod MSM ta veza bila pozitivna (76). Potrebna su daljnja istraživanja o učinkovitosti PrEP-a kod trans populacije s naglaskom na problem adherencije te o farmakokinetici i učinkovitosti PrEP-a na razini neo-vagine (11).

Zaključno, TDF-FTC PrEP u dnevnom režimu uzimanja može biti ponuđen trans osobama kao dodatna zaštita od HIV-infekcije, a on-demand režim samo onim trans osobama koje prakticiraju isključivo analni seks (37,55). Trans žene mogu biti posebno zabrinute o mogućoj interakciji feminizirajućih hormona s PrEP lijekovima pa im je potrebno razjasniti da trenutačno ne postoje dokazi o takvoj interakciji niti je ona vjerojatna zbog različitog metaboliziranja tih lijekova (55,86).

5.8. PrEP i darivanje krvi

Ukoliko se osoba koja redovito uzima TDF-FTC PrEP zarazi HIV-om, teoretski PrEP svojim antiretrovirusnim djelovanjem može suprimirati virusnu replikaciju do razine da ona bude nemjerljiva i najosjetljivijim NAT (engl. nucleic acid technology) testom koji detektira virusnu RNA, a uz to može biti i smanjeno stvaranje protutijela što može dovesti do lažno negativnih imunoesej testova uključujući i 4. generaciju antigen/protutijelo testa koji se koristi za dijagnostiku i probir prilikom darivanja krvi. Hipotetski bi tada takva krv mogla biti odobrena za transfuziju (87,88). Mali broj poznatih slučajeva zaraze HIV-om unatoč redovitom uzimanju PrEP-a (engl. breakthrough infection) upućuje na to da je rizik za takav hipotetski scenarij vrlo mali, ali bi ipak s njim trebali biti upoznati oni koji interpretiraju nejasne rezultate HIV testiranja darivateljske krvi. S obzirom na sve raširenu implementaciju PrEP-a, potrebno je razmotriti mogućnost da se u upitnike, koje ispunjavaju darivatelji krvi, uvrste pitanja o korištenju PrEP-a (87).

6. UTJECAJ PrEP-a NA RIZIČNO PONAŠANJE I SPOLNO PRENOSIVE BOLESTI

Jedna od učestalih briga vezanih uz implementaciju PrEP-a jest da će kod korisnika, koji se osjećaju zaštićeno od HIV-a, doći do porasta rizičnog spolnog ponašanja poput analnog seksa bez kondoma uz posljedično povećanje incidencije ostalih spolno prenosivih bolesti (SPB). Naziv za tu pojavu je kompenzacija rizika (engl. risk compensation). Dolazi li stvarno do pojave kompenzacije rizika ne može se pouzdano utvrditi na temelju randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja jer tijekom njih ispitanici nisu znali uzimaju li stvarno PrEP ili placebo pa nema očekivanja da će doći do promjene njihovog ponašanja u istoj mjeri kao u stvarnom svijetu kada pacijenti znaju da uzimaju PrEP te mogu biti svjesni njegove učinkovitosti u zaštiti od HIV-a (89). Pouzdanije dokaze o tome pružaju opservacijska, open-label istraživanja koja prate kohorte ispitanika na PrEP-u.

Warner et al. su u svojoj meta-analizi iz 2018. obuhvatili 5 randomiziranih kontroliranih ispitivanja i 15 kohortnih s ukupno 11 918 ispitanika i ukupnim praćenjem od 11 686 OG (90). Unatoč heterogenosti rezultata, zaključuju da istraživanja ukazuju na visoku incidenciju SPB kod MSM na PrEP-u, ali većina podataka o rizičnom spolnom ponašanju i/ili incidenciji SPB pokazuju kako je incidencija SPB ostala stabilna ili se smanjila tijekom vremena praćenja. Izračunali su sljedeće skupne procjene (engl. pooled estimate) incidencije: 9,1/100 OG za sifilis, 39,6/100 OG za gonoreju, 41,8/100 OG za klamidiju, 1,3/100 OG za hepatitis C te 72,4/100 OG skupno za sve SPB. Do sličnog su zaključka došli i Beymer et al. u svojem ukriženom slučaj-kontrola istraživanju gdje je kompenzacija rizika bila prisutna kod dijela PrEP korisnika, ali kod većine su rizično ponašanje i incidencija SPB ostali stabilni tijekom korištenja PrEP-a ili je došlo do smanjenja (91).

U 2 randomizirana kontrolirana ispitivanja i 4 kohortna tijekom praćenja nije zabilježena promjena u korištenju kondoma ni u broju seksualnih partnera (17,19,23,92–94). Dva od tih kohortnih istraživanja te još jedno dodatno nisu zapazila promjenu u incidenciji SPB (23,93,95). Jedno retrospektivno kohortno istraživanje pokazalo je povećanje incidencije SPB u odnosu na razdoblje prije korištenja PrEP-a, ali to povećanje prestaje biti statistički značajno nakon što se u obzir uzme učestalost testiranja tijekom korištenja PrEP-a (96). Tijekom praćenja, iPrEx i iPrEx OLE istraživanja zabilježila su smanjenje broja seksualnih partnera i analnog seksa bez kondoma (15,20). Kod jedne je kohorte zabilježeno smanjenje incidencije SPB tijekom druge polovice praćenja u odnosu na prvu polovicu (83). S druge strane, 3 su kohortna istraživanja pokazala

smanjenje upotrebe kondoma tijekom analnog seksa (24,97,98). Porast incidencije SPB uočen je u 2 kohortna istraživanja (99,100).

Zaključno, incidencija SPB kod MSM korisnika PrEP-a je visoka što je zabrinjavajuće u svjetlu rastuće rezistencije na antibiotike, pogotovo kod bakterije Neisseria gonorrhoeae. No, radi se o MSM koji, da bi bili uključeni u PrEP programe, moraju biti u skupini visokog rizika za zarazu HIV-om što uključuje i prošle dijagnoze spolno prenosivih bolesti kao jedan od kriterija. Sukladno tome, kod njih se i očekuje visoka incidencija SPB, a istraživanja zasad ukazuju da kod takvih MSM visokog rizika korištenje PrEP-a u većini slučajeva ne dovodi do dodatnog povećanja rizičnog ponašanja i incidencije SPB, iako heterogeni rezultati pokazuju da kompenzacija rizika ipak postoji kod jednog dijela korisnika. Navedeno nameće potrebu za češćim testiranjem MSM na spolno prenosive bolesti tijekom praćenja u sklopu PrEP skrbi (idealno svaka 3 mjeseca) te bi korisnike PrEP-a trebalo poticati da u slučaju SPB dijagnoze obavijeste seksualne partnere od kojih su se mogli zaraziti te one koje su sami potencijalno zarazili (89,90). Učestalije testiranje, a time i ranije otkrivanje te liječenje bakterijskih SPB, koje bi inače duže ostale asimptomatske i neliječene, s vremenom bi dovelo do značajnog smanjenja incidencije i prevalencije bakterijskih SPB. Takav pozitivan efekt učestalog testiranja predviđaju i istraživanja temeljena na matematičkom modeliranju čak i u slučaju visoke kompenzacije rizika (101,102). U sklopu IPERGAY projekta ispitanicima, koji uzimaju PrEP, ponuđeno je sudjelovanje u randomiziranom open-label ispitivanju postekspozicijske profilakse (PEP) bakterijskih SPB s 200 mg oralnog doksiciklina uzetog unutar 24h od spolnog odnosa te je praćena pojava prve epizode SPB. U skupini ispitanika koja je mogla uzeti doksiciklin nakon spolnog odnosa uočena je manja pojava prve epizode klamidije i sifilisa dok za gonoreju nije bilo razlike u odnosu na skupinu koja nije uzimala PEP doksiciklinom (103). Ovo je zasad jedino takvo istraživanje postekspozicijske profilakse bakterijskih SPB kod MSM na PrEP-u.

7. STIGMA

Smjernice Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) prepoznaju stigmu vezanu uz PrEP kao potencijalnu prepreku koja može od PrEP-a odvratiti one koji bi od njega možda imali najviše koristi. Primjeri toga su predrasuda da je korištenje PrEP-a znak promiskuiteta i neodgovornog ponašanja ili da osobe koje su već HIV-pozitivne predstavljaju svoju terapiju kao PrEP. WHO ističe potrebu da se PrEP prezentira kao odgovoran izbor koji štiti korisnika PrEP-a i njegove seksualne partnere te smanjuje troškove u zdravstvu prevencijom novih HIV-infekcija (37). U svjetlu toga, sve je jasnije da uspješnost implementacije PrEP-a ne ovisi samo o biološkoj učinkovitosti lijeka i adherenciji, već i o složenim sociološkim aspektima kako pojedinci i zajednice doživljavaju PrEP i osobe koje ga koriste. Vjeruju li da je PrEP učinkovit? Vjeruju li institucijama i pojedincima koji ga promoviraju? Imaju li pristup PrEP-u i mogu li si ga priuštiti? Uspijevaju li uopće dobro procijeniti svoj rizik za zarazu HIV-om i je li taj rizik za njih dovoljan da u obzir uzmu PrEP kao preventivnu metodu (104)? Članak u Huffington Postu iz 2012., u kojem autor korisnike PrEP-a naziva "Truvada kurvama", izazvao je burne reakcije na društvenim mrežama, potaknuo LGBT kampanje i znanstvenike da upozore na potrebu za destigmatizacijom PrEP-a (105).

Intervjui sa 160 MSM iz New Yorka (raspon dobi 18-61 godina, 5 korisnika PrEP-a) pokazali su kako je 80% ispitanika znalo za neki stereotip o PrEP-u – najčešće da su korisnici PrEP-a već HIV-pozitivni i da su promiskuitetni te rezistentni na korištenje kondoma (106). Dio ispitanika je naveo kako su MSM na PrEP-u doživljeni kao osobe koje su nemarne, ne vode brigu o svom spolnom zdravlju i uzimaju PrEP samo kako bi bezbrižno mogli prakticirati seks bez kondoma. Neki su to doživjeli kao potencijalan izvor dodatnih negativnih stavova o gay zajednici i njihovom životnom stilu. U istraživanju s 264 ispitanika iz SAD-a (MSM i trans žene) vjerovanje da je PrEP za promiskuitetne osobe bilo je povezano s manjim interesom za korištenje PrEP-a, iako su ispitanici s tim vjerovanjem češće prijavili rizično spolno ponašanje. Ukupno je 42% ispitanika imalo neku predrasudu o PrEP-u (107). U drugom istraživanju sa 620 ispitanika (mladi MSM i trans žene) oni koji su imali više prethodnog znanja o PrEP-u, imali su manje predrasuda i pozitivnije viđenje PrEP-a što ukazuje da bi prvi korak u smanjenju stigme trebalo biti povećanje osviještenosti o PrEP-u i edukacija. Predrasude su bile manje izražene kod bijelaca u donosu na druge manjine (108). U kvalitativnom istraživanju s 43 MSM korisnika PrEP-a, ispitanici su istaknuli različite oblike stigme s kojima su se osobno susreli – odbijanje od strane potencijalnih seksualnih partnera na aplikacijama za upoznavanje poput Grindra, odbijanje od strane sadašnjih partnera, predrasude da su promiskuitetni i "puni spolnih bolesti", da prakticiraju chemsex te su

se susreli s različitim etiketiranjem PrEP-a (npr. engl. gay drug, bareback pill, slut pill, recreational pill) (109).

Potrebna su daljnja istraživanja o ovom aspektu implementacije PrEP-a i napori da stigma i moralizirajuće poruke ne zasjene znanost te prosudbu zdravstvenih radnika, zakonodavaca, osiguravatelja i potencijalnih PrEP korisnika kako bi se omogućio pristup PrEP-u i izvukao maksimum iz ove učinkovite preventivne metode (105).

8. ANALIZA TROŠKOVA I KORISTI

Većina istraživanja troškovne isplativosti (engl. cost-effectiveness) PrEP-a bazirana su na podacima iz Sjedinjenih Američkih Država te je stoga ograničena njihova primjenjivost na ostatak svijeta. Većina njih pokazuje da implementacija PrEP-a može biti troškovno isplativa, pogotovo kod MSM najvišeg rizika (89). Nichols et al. su napravili analizu troškovne isplativosti za dvije vrlo različite zemlje u pogledu karakteristika HIV epidemije i životnog standarda – Nizozemsku i Zambiju (110,111). U Zambiji se PrEP može smatrati isplativim ukoliko se propisuje osobama najvišeg rizika (s najviše seksualnih partnera u godini) čak i u slučaju da adherencija i selekcija potencijalnih korisnika nisu optimalni. Prema matematičkom modelu za Nizozemsku PrEP je također isplativ, a dovest će i do značajnih ušteda (engl. cost-saving) ukoliko se trošak lijekova za svakodnevno uzimanje PrEP-a smanji za 70%, a za on-demand uzimanje za 30-40%. To se može očekivati nakon 2018. s dostupnošću generičkih TDF-FTC pripravaka niže cijene (11).

Općenito, troškovna isplativost ovisi o lokalnim faktorima. Tako prema analizi literature koju je sprovelo Britansko udruženje za HIV, u zemljama visokog dohotka ona ponajviše ovisi o incidenciji HIV-a u ciljanoj populaciji koja uzima PrEP (time i o dobi i korištenju kondoma u toj populaciji), prevalenciji HIV-a, cijenama lijekova za PrEP, učinkovitosti PrEP-a, stopi HIV dijagnoza u populaciji i cijeni antiretrovirusnog liječenja HIV-pozitivnih. On-demand PrEP se može smatrati troškovno isplativijim od dnevnog režima uzimanja s obzirom na manji broj potrebnih tableta, a podjednaku učinkovitost u zaštiti od HIV-infekcije (55). U Francuskoj se za on-demand režim pokazalo, temeljem analize IPERGAY ispitivanja, da može dovesti do ušteda tj. biti cost-saving (112).

9. BUDUĆNOST PrEP-a

Istražuju se novi načini predekspozicijske profilakse HIV-infekcije – lijekovi za oralnu primjenu, injekcije dugodjelujućih pripravaka, vaginalni prsteni, cjepiva, neutralizirajuća protutijela itd. Cilj je pronaći učinkovite opcije koje bi imale bolji profil nuspojava od TDF-FTC kombinacije, farmakokinetiku s boljim prodiranjem u genitalno tkivo i jednostavniji način uzimanja koji ne bi toliko ovisio o suradljivosti pacijenata (11,89). Sažetak ispitivanja u tijeku nalazi se u tablici 9.

- Ispitivanje učinkovitosti **maraviroka** (CCR5 inhibitor) samostalno i u kombinaciji s TDF-om ili FTC-om nije dalo obećavajuće rezultate. Zbog slabe adherencije nije zabilježena značajna razlika u broju serokonverzija među različitim skupinama ispitanika, ali u skupini koja je uzimala samo maravirok, zabilježene su 2 serokonverzije unatoč visokoj koncentraciji lijeka u tkivu (113). Stoga, nema planiranih istraživanja za daljnji razvoj maravirok PrEP-a (89).
- Vaginalni prsten s 25 mg **dapivirina** (nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze), koji se mijenja jednom mjesečno, ispitan je u 2 randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja kod afričkih žena. U onom s manjim uzorkom ispitanika dobivena je učinkovitost od 31% u odnosu na placebo, a u drugom ispitivanju učinkovitost je bila 37% (114,115).
- CAPRISA randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje istraživalo je učinkovitost **TDF vaginalnog gela** korištenog po potrebi (engl. on-demand) kod južnoafričkih žena. Dobivena je ukupna učinkovitost od 39% u odnosu na placebo (116). FACTS 001 i VOICE ispitivanja nisu uspjela dokazati učinkovitost tog gela zbog slabe adherencije (32,117).
- Nakon što se za **kabotegravir** (inhibitor integraze) pokazalo da je dobro podnošljiv i siguran kao dugodjelujući pripravak, u tijeku su 2 velika klinička ispitivanja njegove učinkovitosti kod MSM i trans žena te afričkih heteroseksualnih žena u obliku injekcija primijenjenih svakih 8 tjedana (36,118).
- Dugodjelujući pripravak **rilpivirina** (nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) u obliku intramuskularne injekcije pokazao je dobar farmakokinetički profil i kod muškaraca i kod žena s brzim postizanjem vršne koncentracije u plazmi, genitalnom i rektalnom tkivu uz detektibilnost lijeka tijekom 84 dana (119). Objavljen je slučaj pacijentice koja se zarazila divljim tipom HIV-a prilikom spolnog odnosa 41. dan od injekcije i koja je tada imala plazmatsku i tkivnu koncentraciju lijeka nedovoljnu za zaštitu, ali dovoljnu za selekciju mutacija za rezistenciju (120). Trenutačno nema planova za daljnji razvoj dugodjelujućeg rilpivirina za parenteralnu primjenu (121).

- **Tenofovir alafenamid** (TAF) ima značajno bolju intracelularnu bioraspoloživost od TDF-a te se pokazalo da se u liječenju HIV-a mogu koristiti manje doze s istim efektom, a uz manji rizik za oštećenje bubrežne funkcije ili smanjenje gustoće kostiju (89). TAF-FTC kombinacija u dnevnom režimu uzimanja trenutačno se istražuje u sklopu DISCOVER kliničkog ispitivanja (122). Osim u enteralnom obliku, PrEP baziran na TAF-u istražuje se i u obliku subdermalnih implantata koji su dali dobre farmakokinetičke rezultate (123).
- Istražuje se i upotreba široko neutralizirajućih monoklonalnih protutijela (bNAbs od engl. broadly neutralizing antibodies). Primjer takvog protutijela je **VRCO1** izolirano iz B stanica HIV-pozitivnog pacijenta koje može potentno neutralizirati različite HIV-1 sojeve vezanjem za CD4 receptore čime blokira ulazak virusa (124). Trenutačno su u tijeku 2 velika klinička ispitivanja učinkovitosti VRCO1 protutijela kod MSM/trans žena i heteroseksualnih žena (125).

Tablica 9. Klinička ispitivanja novih metoda predekspozicijske profilakse HIV-infekcije koja su u tijeku. Prema: Desai et al. (2017.)(89)

Metoda prevencije	Ispitivanje	Proizvod	Broj ispitanika	Populacija
Protutijelo	HVTN 704 / HPTN 085	VRCO1 protutijelo, intravenski svaka 2 mjeseca	2700	MSM/trans žene
	HVTN 703 / HPTN 081		1500	Heteroseksualne žene
HIV cjepivo	HVTN 702	ALVAC/gp120 MF59 adjuvantno pojačanje, 5 doza tijekom 12 mjeseci	5400	Heteroseksualni muškarci i žene
Oralni PrEP	DISCOVER	Dnevni režim TAF-FTC	5000	MSM/trans žene
Dugodjelujući pripravak za injiciranje	HPTN 083	Kabotegravir injekcije svaka 2 mjeseca	4500	MSM/trans žene
	HPTN 084		3200	Heteroseksualne žene
HIV cjepivo	HPX 2008 / HVTN 705	Ad26 Mosaic + gp140	2600	Heteroseksualne žene
Vaginalni prsten	MTN 034 / REACH	Dapivirin prsten i oralni TDF-FTC	300	Heteroseksualne žene

10. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Josipu Begovcu na ukazanom povjerenju i pomoći.

Zahvaljujem svojoj obitelji na svim odricanjima tijekom ovih 6 godina te prijateljima na podršci i motivaciji.

11. LITERATURA

1. Unaids. Fact sheet - Latest global and regional statistics on the status of the AIDS epidemic [Internet]. [citirano 23. svibanj 2019.]. Dostupno na: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf

2. Tharakan SM. Global Trends in HIV/AIDS [Internet]. 2018 [citirano 24. svibanj 2019.]. Dostupno na: https://fas.org/sgp/crs/row/IF11018.pdf

3. 90-90-90: treatment for all | UNAIDS [Internet]. [citirano 24. svibanj 2019.]. Dostupno na: https://www.unaids.org/en/resources/909090

4. Treatment as prevention (TasP) for HIV [Internet]. [citirano 24. svibanj 2019.]. Dostupno na: https://www.avert.org/node/377/pdf

5. Unaids. AIDS by the numbers [Internet]. [citirano 23. svibanj 2019.]. Dostupno na: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS-by-the-numbers-2016_en.pdf

6. Clinical guidelines: antiretroviral drugs for HIV prevention [Internet]. [citirano 24. svibanj 2019.]. Dostupno na: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en

7. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018 – 2017 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2018. 2018. [citirano 25. svibanj 2019.]; Dostupno na: https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/hiv-aids-surveillance-europe-2018.pdf

8. Garcia-Lerma JG, Cong M -e., Mitchell J, Youngpairoj AS, Zheng Q, Masciotra S, i ostali. Intermittent Prophylaxis with Oral Truvada Protects Macaques from Rectal SHIV Infection. Sci Transl Med [Internet]. 13. siječanj 2010. [citirano 24. svibanj 2019.];2(14):14ra4-14ra4. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20371467

9. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, i ostali. A Case–Control Study of HIV Seroconversion in Health Care Workers after Percutaneous Exposure. N Engl J Med [Internet]. 20. studeni 1997. [citirano 24. svibanj 2019.];337(21):1485–90. Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199711203372101

10. Buchbinder SP, Liu A. Pre-Exposure Prophylaxis and the Promise of Combination Prevention Approaches. AIDS Behav [Internet]. 18. travanj 2011. [citirano 24. svibanj 2019.];15(S1):72–9. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21331801

11. Siguier M, Molina JM. HIV preexposure prophylaxis: An essential, safe and effective prevention tool for sexual health [Internet]. Sv. 48, Medecine et Maladies Infectieuses. 2018 [citirano 31.

ožujak 2019.]. str. 318–26. Dostupno na: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X17308120

12. Sažetak opisa svojstava lijeka Truvada [Internet]. [citirano 20. travanj 2019.]. Dostupno na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160818135700/anx_135700_hr.pdf

13. Rockstroh JK. What is new in prevention programmes for HIV, TB and hepatitis in Europe and worldwide? [Internet]. [citirano 11. svibanj 2019.]. Dostupno na: http://www.eacsociety.org/files/soc2019_what_is_new_in_prevention_programmes_j._rockstroh.pdf

14. 380,000 people on PrEP globally, mostly in the USA and Africa [Internet]. [citirano 25. svibanj 2019.]. Dostupno na: http://www.aidsmap.com/300000-people-on-PrEP-globally-mostly-in-the-USA-and-Africa/page/3357159/

15. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, i ostali. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. N Engl J Med [Internet]. 30. prosinac 2010. [citirano 12. travanj 2019.];363(27):2587–99. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21091279

16. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, i ostali. 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 (London, England) [Internet]. 02. siječanj 2016. [citirano 12. travanj 2019.];387(10013):53–60. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26364263

17. Molina J-M, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, i ostali. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. N Engl J Med [Internet]. 03. prosinac 2015. [citirano 12. travanj 2019.];373(23):2237–46. Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1506273

18. Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R, Liu AY, Thompson M, Mayer KH, i ostali. Randomized Trial of Clinical Safety of Daily Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate Among HIV-Uninfected Men Who Have Sex With Men in the United States. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. rujan 2013. [citirano 13. travanj 2019.];64(1):79–86. Dostupno na: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00126334-201309010-00013

19. Hosek SG, Siberry G, Bell M, Lally M, Kapogiannis B, Green K, i ostali. The acceptability and

feasibility of an HIV preexposure prophylaxis (PrEP) trial with young men who have sex with men. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 01. travanj 2013. [citirano 13. travanj 2019.];62(4):447–56. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24135734

20. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M, i ostali. 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 [Internet]. rujan 2014. [citirano 31. ožujak 2019.];14(9):820–9. Dostupno na: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309914708473

21. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, Blechinger D, Nguyen DP, Follansbee S, i ostali. No New HIV Infections With Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting. Clin Infect Dis [Internet]. 15. studeni 2015. [citirano 01. travanj 2019.];61(10):1601–3. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26334052

22. Marcus JL, Hurley LB, Nguyen DP, Silverberg MJ, Volk JE. Redefining Human Immunodeficiency Virus (HIV) Preexposure Prophylaxis Failures. Clin Infect Dis [Internet]. 30. listopad 2017. [citirano 01. travanj 2019.];65(10):1768–9. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29020235

23. Liu AY, Cohen SE, Vittinghoff E, Anderson PL, Doblecki-Lewis S, Bacon O, i ostali. Preexposure prophylaxis for HIV infection integrated with municipal-and community-based sexual health services. JAMA Intern Med [Internet]. 01. siječanj 2016. [citirano 31. ožujak 2019.];176(1):75–84. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26571482

24. Molina JM, Charreau I, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitant C, i ostali. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. Lancet HIV [Internet]. rujan 2017. [citirano 31. ožujak 2019.];4(9):e402–10. Dostupno na: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352301817300899

25. Grulich AE, Guy R, Amin J, Jin F, Selvey C, Holden J, i ostali. Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: the EPIC-NSW prospective cohort study. Lancet HIV [Internet]. studeni 2018. [citirano 31. ožujak 2019.];5(11):e629–37. Dostupno na: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352301818302157

26. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, i ostali. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. N Engl J Med [Internet]. 02. kolovoz 2012. [citirano 01. travanj 2019.];367(5):399–410. Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1108524

27. Murnane PM, Celum C, Mugo N, Campbell JD, Donnell D, Bukusi E, i ostali. Efficacy of preexposure prophylaxis for HIV-1 prevention among high-risk heterosexuals: subgroup analyses from a randomized trial. AIDS [Internet]. 24. kolovoz 2013. [citirano 01. travanj 2019.];27(13):2155–60. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24384592

28. Celum C, Morrow RA, Donnell D, Hong T, Hendrix CW, Thomas KK, i ostali. Daily Oral Tenofovir and Emtricitabine–Tenofovir Preexposure Prophylaxis Reduces Herpes Simplex Virus Type 2 Acquisition Among Heterosexual HIV-1–Uninfected Men and Women. Ann Intern Med [Internet]. 01. srpanj 2014. [citirano 14. travanj 2019.];161(1):11. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979446

29. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, i ostali. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. N Engl J Med [Internet]. 02. kolovoz 2012. [citirano 01. travanj 2019.];367(5):423–34. Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1110711

30. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, i ostali. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. N Engl J Med [Internet]. 02. kolovoz 2012. [citirano 01. travanj 2019.];367(5):411–22. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22784040

31. Peterson L, Taylor D, Roddy R, Belai G, Phillips P, Nanda K, i ostali. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. PLoS Clin Trials [Internet]. 25. svibanj 2007. [citirano 01. travanj 2019.];2(5):e27. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525796

32. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodi N, Nair G, i ostali. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. N Engl J Med [Internet]. 05. veljača 2015. [citirano 01. travanj 2019.];372(6):509–18. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25651245

33. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, i ostali. 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 [Internet]. 15. lipanj 2013. [citirano 01. travanj 2019.];381(9883):2083–90. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769234

34. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Chaipung B, i ostali. 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 [Internet]. veljača 2017. [citirano 01. travanj 2019.];4(2):e59–66. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27866873

35. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States - 2017 Update – A Clinical Practice Guideline [Internet]. [citirano 10. travanj 2019.]. Dostupno na: https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2017.pdf

36. Riddell J, Amico KR, Mayer KH. HIV preexposure prophylaxis: A review [Internet]. Sv. 319, JAMA - Journal of the American Medical Association. 2018 [citirano 31. ožujak 2019.]. str. 1261–8. Dostupno na: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.1917

37. WHO Implementation tool for pre-exposure prophylaxis (PrEP) of HIV infection. Module 1: Clinical. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/HIV/2017.17). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

38. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, i ostali. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. AIDS [Internet]. 2016. [citirano 18. travanj 2019.];30(12):1973–83. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27149090

39. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, Vittecoq D, Cheng A, Jais CK, i ostali. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. AIDS [Internet]. 30. travanj 2004. [citirano 18. travanj 2019.];18(7):1074–6. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15096814

40. Solomon MM, Lama JR, Glidden D V, Mulligan K, McMahan V, Liu AY, i ostali. Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis. AIDS [Internet]. 27. ožujak 2014. [citirano 31. ožujak 2019.];28(6):851–9. Dostupno na: https://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201403270-00006

41. Gandhi M, Glidden D V, Mayer K, Schechter M, Buchbinder S, Grinsztejn B, i ostali. Association of age, baseline kidney function, and medication exposure with declines in creatinine clearance on pre-exposure prophylaxis: an observational cohort study. Lancet HIV [Internet]. 01. studeni 2016. [citirano 18. travanj 2019.];3(11):e521–8. Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352301816301539

42. Mugwanya KK, Wyatt C, Celum C, Donnell D, Kiarie J, Ronald A, i ostali. Reversibility of glomerular renal function decline in HIV-uninfected men and women discontinuing emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarate pre-exposure prophylaxis. U: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes [Internet]. 2016 [citirano 31. ožujak 2019.]. str. 374–80. Dostupno na: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00126334-201604010-00004

43. Mugwanya K, Baeten J, Celum C, Donnell D, Nickolas T, Mugo N, i ostali. Low Risk of Proximal Tubular Dysfunction Associated With Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Preexposure Prophylaxis in Men and Women. J Infect Dis [Internet]. 01. listopad 2016. [citirano 18. travanj 2019.];214(7):1050–7. Dostupno na: https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jiw125

44. Mulligan K, Glidden D V., Anderson PL, Liu A, McMahan V, Gonzales P, i ostali. Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Clin Infect Dis [Internet]. 15. kolovoz 2015. [citirano 18. travanj 2019.];61(4):572–80. Dostupno na: https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/civ324

45. Kasonde M, Niska RW, Rose C, Henderson FL, Segolodi TM, Turner K, i ostali. Bone mineral density changes among HIV-uninfected young adults in a randomised trial of pre-exposure prophylaxis with tenofovir-emtricitabine or placebo in Botswana. PLoS One [Internet]. 2014. [citirano 18. travanj 2019.];9(3):e90111. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625530

46. Mirembe BG, Kelly CW, Mgodi N, Greenspan S, Dai JY, Mayo A, i ostali. Bone Mineral Density Changes Among Young, Healthy African Women Receiving Oral Tenofovir for HIV Preexposure Prophylaxis. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 01. ožujak 2016. [citirano 18. travanj 2019.];71(3):287–94. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26866954

47. Glidden D V, Mulligan K, McMahan V, Anderson PL, Guanira J, Chariyalertsak S, i ostali. Brief Report: Recovery of Bone Mineral Density after Discontinuation of Tenofovir-Based HIV Pre-exposure Prophylaxis. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 01. listopad 2017. [citirano 31. ožujak 2019.];76(2):177–82. Dostupno na: http://insights.ovid.com/crossref?an=00126334-201710010-00010

48. Glidden D V., Amico KR, Liu AY, Hosek SG, Anderson PL, Buchbinder SP, i ostali. Symptoms, Side Effects and Adherence in the iPrEx Open-Label Extension. Clin Infect Dis [Internet]. 01. svibanj 2016. [citirano 31. ožujak 2019.];62(9):1172–7. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26797207

49. Mandala J, Nanda K, Wang M, De Baetselier I, Deese J, Lombaard J, i ostali. Liver and renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in combination with emtricitabine among African women in a pre-exposure prophylaxis trial. BMC Pharmacol Toxicol [Internet]. 24. prosinac 2014. [citirano 31. ožujak 2019.];15(1):77. Dostupno na: https://bmcpharmacoltoxicol.biomedcentral.com/articles/10.1186/2050-6511-15-77

50. Hurt CB, Eron JJ, Cohen MS, Cohen MS. Pre-exposure prophylaxis and antiretroviral resistance: HIV prevention at a cost? Clin Infect Dis [Internet]. prosinac 2011. [citirano 20. travanj 2019.];53(12):1265–70. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21976467

51. Knox DC, Anderson PL, Harrigan PR, Tan DHS. Multidrug-Resistant HIV-1 Infection despite Preexposure Prophylaxis. N Engl J Med [Internet]. 02. veljača 2017. [citirano 20. travanj 2019.];376(5):501–2. Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1611639

52. Markowitz M, Grossman H, Anderson PL, Grant R, Gandhi M, Horng H, i ostali. Newly Acquired Infection With Multidrug-Resistant HIV-1 in a Patient Adherent to Preexposure Prophylaxis. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2017. [citirano 20. travanj 2019.];76(4):e104–6. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29076941

53. Thaden JT, Gandhi M, Okochi H, Hurt CB, McKellar MS. Seroconversion on preexposure prophylaxis: a case report with segmental hair analysis for timed adherence determination. AIDS [Internet]. 01. lipanj 2018. [citirano 20. travanj 2019.];32(9):F1. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29683856

54. Hoornenborg E, Prins M, Achterbergh RCA, Woittiez LR, Cornelissen M, Jurriaans S, i ostali. Acquisition of wild-type HIV-1 infection in a patient on pre-exposure prophylaxis with high intracellular concentrations of tenofovir diphosphate: a case report. lancet HIV [Internet]. 01. studeni 2017. [citirano 20. travanj 2019.];4(11):e522–8. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28919303

55. BHIVA/BASHH guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) 2018 [Internet]. [citirano 12. travanj 2019.]. Dostupno na: https://www.bhiva.org/file/5b729cd592060/2018-PrEP-Guidelines.pdf

56. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, i ostali. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. N Engl J Med [Internet]. 18. rujan 2016. [citirano 21. travanj 2019.];375(9):830–9. Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1600693

57. Smith DK, Herbst JH, Zhang X, Rose CE. Condom Effectiveness for HIV Prevention by Consistency of Use Among Men Who Have Sex With Men in the United States. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 01. ožujak 2015. [citirano 21. travanj 2019.];68(3):337–44. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25469526

58. Reece M, Herbenick D, Schick V, Sanders SA, Dodge B, Fortenberry JD. Condom Use Rates in a National Probability Sample of Males and Females Ages 14 to 94 in the United States. J Sex Med

[Internet]. listopad 2010. [citirano 21. travanj 2019.];7:266–76. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21029384

59. Green N, Hoenigl M, Anderson CM, Smith DM, Little SJ, Mehta SR. Repeat HIV-testing is associated with an increase in behavioral risk among men who have sex with men: a cohort study. BMC Med [Internet]. 07. prosinac 2015. [citirano 31. ožujak 2019.];13(1):218. Dostupno na: http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-015-0458-5

60. Koechlin FM, Fonner VA, Dalglish SL, O'Reilly KR, Baggaley R, Grant RM, i ostali. Values and Preferences on the Use of Oral Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) for HIV Prevention Among Multiple Populations: A Systematic Review of the Literature. AIDS Behav [Internet]. svibanj 2017. [citirano 17. travanj 2019.];21(5):1325–35. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27900502

61. Grant RM, Glidden D V. HIV moments and pre-exposure prophylaxis. Lancet (London, England) [Internet]. 09. travanj 2016. [citirano 22. travanj 2019.];387(10027):1507–8. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27115970

62. Daar ES, Pilcher CD, Hecht FM. Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection. Curr Opin HIV AIDS [Internet]. siječanj 2008. [citirano 03. travanj 2019.];3(1):10–5. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19372938

63. Stekler JD, Ure G, O'Neal JD, Lane A, Swanson F, Maenza J, i ostali. Performance of Determine Combo and other point-of-care HIV tests among Seattle MSM. J Clin Virol [Internet]. ožujak 2016. [citirano 24. travanj 2019.];76:8–13. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26774543

64. Yacoub R, Nadkarni GN, Weikum D, Konstantinidis I, Boueilh A, Grant RM, i ostali. Elevations in Serum Creatinine With Tenofovir-Based HIV Pre-Exposure Prophylaxis: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 01. travanj 2016. [citirano 24. travanj 2019.];71(4):e115-8. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26627105

65. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease Work Group. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int 2013; 3 (Suppl): 1–150.

66. Gatanaga H, Hayashida T, Tanuma J, Oka S. Prophylactic Effect of Antiretroviral Therapy on Hepatitis B Virus Infection. Clin Infect Dis [Internet]. 15. lipanj 2013. [citirano 24. travanj 2019.];56(12):1812–9. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23487374

67. Hoornenborg E, Achterbergh RCA, Schim Van Der Loeff MF, Davidovich U, Hogewoning A, De

Vries HJC, i ostali. MSM starting preexposure prophylaxis are at risk of hepatitis C virus infection. AIDS [Internet]. 17. srpanj 2017. [citirano 31. ožujak 2019.];31(11):1603–10. Dostupno na: http://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201707170-00012

68. Charre C, Cotte L, Kramer R, Miailhes P, Godinot M, Koffi J, i ostali. Hepatitis C virus spread from HIV-positive to HIV-negative men who have sex with men. Shoukry NH, urednik. PLoS One [Internet]. 02. siječanj 2018. [citirano 24. travanj 2019.];13(1):e0190340. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29293630

69. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, Hare CB. Incident Hepatitis C Virus Infections Among Users of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting. Clin Infect Dis [Internet]. 01. lipanj 2015. [citirano 24. travanj 2019.];60(11):1728–9. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25694649

70. Louissaint NA, Cao Y-J, Skipper PL, Liberman RG, Tannenbaum SR, Nimmagadda S, i ostali. Single Dose Pharmacokinetics of Oral Tenofovir in Plasma, Peripheral Blood Mononuclear Cells, Colonic Tissue, and Vaginal Tissue. AIDS Res Hum Retroviruses [Internet]. 2013. [citirano 25. travanj 2019.];29(11):1443. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809387/

71. Cottrell ML, Yang KH, Prince HMA, Sykes C, White N, Malone S, i ostali. 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 [Internet]. 01. srpanj 2016. [citirano 25. travanj 2019.];214(1):55–64. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26917574

72. Seifert SM, Chen X, Meditz AL, Castillo-Mancilla JR, Gardner EM, Predhomme JA, i ostali. Intracellular Tenofovir and Emtricitabine Anabolites in Genital, Rectal, and Blood Compartments from First Dose to Steady State. AIDS Res Hum Retroviruses [Internet]. 2016. [citirano 25. travanj 2019.];32(10–11):981–91. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27526873

73. Grant RM, Smith DK. Integrating Antiretroviral Strategies for Human Immunodeficiency Virus Prevention: Post- and Pre-Exposure Prophylaxis and Early Treatment. Open forum Infect Dis [Internet]. prosinac 2015. [citirano 28. travanj 2019.];2(4):ofv126. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26512356

74. Hendrix CW, Andrade A, Bumpus NN, Kashuba AD, Marzinke MA, Moore A, i ostali. Dose Frequency Ranging Pharmacokinetic Study of Tenofovir-Emtricitabine After Directly Observed Dosing in Healthy Volunteers to Establish Adherence Benchmarks (HPTN 066). AIDS Res Hum Retroviruses [Internet]. siječanj 2016. [citirano 28. travanj 2019.];32(1):32–43. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26414912

75. Patterson KB, Prince HA, Kraft E, Jenkins AJ, Shaheen NJ, Rooney JF, i ostali. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. Sci Transl Med [Internet]. 07. prosinac 2011. [citirano 25. travanj 2019.];3(112):112re4. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22158861

76. Deutsch MB, Glidden PD V., Sevelius J, Keatley J, McMahan V, Guanira J, i ostali. HIV pre-exposure prophylaxis in transgender women: A subgroup analysis of the iPrEx trial. lancet HIV [Internet]. prosinac 2015. [citirano 28. travanj 2019.];2(12):e512. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26614965

77. Sidebottom D, Ekström AM, Strömdahl S. A systematic review of adherence to oral pre-exposure prophylaxis for HIV - How can we improve uptake and adherence? BMC Infect Dis [Internet]. 16. studeni 2018. [citirano 31. ožujak 2019.];18(1):581. Dostupno na: https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-3463-4

78. Wang N, Yun K, Zhang J, Shang H, Chu Z-X, Geng W-Q, i ostali. Female and younger subjects have lower adherence in PrEP trials: a meta-analysis with implications for the uptake of PrEP service to prevent HIV. Sex Transm Infect [Internet]. 29. srpanj 2017. [citirano 31. ožujak 2019.];94(3):sextrans-2017-053217. Dostupno na: http://sti.bmj.com/lookup/doi/10.1136/sextrans-2017-053217

79. Koenig LJ, Lyles C. Adherence to Antiretroviral Medications for HIV Pre-Exposure Prophylaxis: Lessons Learned from Trials and Treatment Studies. Am J Prev Med [Internet]. 01. siječanj 2013. [citirano 10. travanj 2019.];44(1):S91–8. Dostupno na: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749379712007143?via%3Dihub

80. Heffron R, Pintye J, Matthews LT, Weber S, Mugo N. PrEP as Peri-conception HIV Prevention for Women and Men [Internet]. Sv. 13, Current HIV/AIDS Reports. 2016 [citirano 31. ožujak 2019.]. str. 131–9. Dostupno na: http://link.springer.com/10.1007/s11904-016-0312-1

81. Mugwanya KK, Hendrix CW, Mugo NR, Marzinke M, Katabira ET, Ngure K, i ostali. Pre-exposure Prophylaxis Use by Breastfeeding HIV-Uninfected Women: A Prospective Short-Term Study of Antiretroviral Excretion in Breast Milk and Infant Absorption. PLoS Med [Internet]. 2016. [citirano 28. travanj 2019.];13(9):e1002132. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27676257

82. Nanda K, Stuart GS, Robinson J, Gray AL, Tepper NK, Gaffield ME. Drug interactions between hormonal contraceptives and antiretrovirals. AIDS [Internet]. 2017. [citirano 28. travanj 2019.];31(7):917–52. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28060009

83. Hosek SG, Rudy B, Landovitz R, Kapogiannis B, Siberry G, Rutledge B, i ostali. An HIV

Preexposure Prophylaxis Demonstration Project and Safety Study for Young MSM. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2017. [citirano 30. travanj 2019.];74(1):21–9. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27632233

84. Havens PL, Stephensen CB, Van Loan MD, Schuster GU, Woodhouse LR, Flynn PM, i ostali. Decline in Bone Mass With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Is Associated With Hormonal Changes in the Absence of Renal Impairment When Used by HIV-Uninfected Adolescent Boys and Young Men for HIV Preexposure Prophylaxis. Clin Infect Dis [Internet]. 01. veljača 2017. [citirano 30. travanj 2019.];64(3):317–25. Dostupno na: https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciw765

85. Mulligan K, Hosek S, Kapogiannis G et al. Changes in bone mass after discontinuation of PrEP with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) in young men who have sex with men: extension phase results of Adolescent Trials Network (ATN)110 (abstract WEAC0305LB). J Int AIDS Soc 2016; 19 (6 Suppl 5): 21264. U [citirano 30. travanj 2019.]. Dostupno na: http://www.natap.org/2016/IAC/IAC_11.htm

86. Yang D, Chariyalertsak C, Wongthanee A, Kawichai S, Yotruean K, Saokhieo P, i ostali. Acceptability of pre-exposure prophylaxis among men who have sex with men and transgender women in Northern Thailand. PLoS One [Internet]. 2013. [citirano 02. svibanj 2019.];8(10):e76650. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24116132

87. Seed CR, Yang H, Lee JF. Blood safety implications of donors using HIV pre-exposure prophylaxis. Vox Sang [Internet]. srpanj 2017. [citirano 31. ožujak 2019.];112(5):473–6. Dostupno na: http://doi.wiley.com/10.1111/vox.12516

88. Donnell D, Ramos E, Celum C, Baeten J, Dragavon J, Tappero J, i ostali. The effect of oral preexposure prophylaxis on the progression of HIV-1 seroconversion. AIDS [Internet]. rujan 2017. [citirano 31. ožujak 2019.];31(14):2007–16. Dostupno na: http://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201709100-00013

89. Desai M, Field N, Grant R, McCormack S. Recent advances in pre-exposure prophylaxis for HIV. BMJ [Internet]. 11. prosinac 2017. [citirano 31. ožujak 2019.];359:j5011. Dostupno na: http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j5011

90. Werner RN, Gaskins M, Nast A, Dressler C. Incidence of sexually transmitted infections in men who have sex with men and who are at substantial risk of HIV infection – A meta-analysis of data from trials and observational studies of HIV pre-exposure prophylaxis. Mugo PM, urednik. PLoS One [Internet]. 03. prosinac 2018. [citirano 31. ožujak 2019.];13(12):e0208107. Dostupno na: http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0208107

91. Beymer MR, DeVost MA, Weiss RE, Dierst-Davies R, Shover CL, Landovitz RJ, i ostali. Does HIV pre-exposure prophylaxis use lead to a higher incidence of sexually transmitted infections? A case-crossover study of men who have sex with men in Los Angeles, California. Sex Transm Infect [Internet]. 01. rujan 2018. [citirano 05. svibanj 2019.];94(6):457–62. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29487172

92. Grinsztejn B, Hoagland B, Moreira RI, Kallas EG, Madruga J V, Goulart S, i ostali. Retention, engagement, and adherence to pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men and transgender women in PrEP Brasil: 48 week results of a demonstration study. Lancet HIV [Internet]. ožujak 2018. [citirano 05. svibanj 2019.];5(3):e136–45. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29467098

93. Lalley-Chareczko L, Clark D, Conyngham C, Zuppa A, Moorthy G, Mounzer K, i ostali. Delivery of TDF/FTC for Pre-exposure Prophylaxis to Prevent HIV-1 Acquisition in Young Adult Men Who Have Sex With Men and Transgender Women of Color Using a Urine Adherence Assay. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. listopad 2018. [citirano 05. svibanj 2019.];79(2):173–8. Dostupno na: http://insights.ovid.com/crossref?an=00126334-201810010-00007

94. Hosek SG, Landovitz RJ, Kapogiannis B, Siberry GK, Rudy B, Rutledge B, i ostali. Safety and Feasibility of Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Adolescent Men Who Have Sex With Men Aged 15 to 17 Years in the United States. JAMA Pediatr [Internet]. 01. studeni 2017. [citirano 30. travanj 2019.];171(11):1063. Dostupno na: http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2017.2007

95. Hoornenborg E, Coyer LN, Achterbergh RC, Matser A, Davidovich U, Schim Van Der Loeff MF, et al. Incident HIV, hepatitis C and other STI in daily and event-driven PrEP users. Topics in Antiviral Medicine. 2018; 26(Supplement 1):468s–9s.

96. Nguyen V-K, Greenwald ZR, Trottier H, Cadieux M, Goyette A, Beauchemin M, i ostali. Incidence of sexually transmitted infections before and after preexposure prophylaxis for HIV. AIDS [Internet]. 2018. [citirano 05. svibanj 2019.];32(4):523–30. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29239887

97. Golub SA, Pena S, Boonrai K, Douglas N, Hunt M, Radix A. STI data from community-based prep implementation suggest changes to CDC guidelines. Topics in Antiviral Medicine. 2016; 24 (E-1):368.

98. Noret M, Balavoine S, Pintado C, Siguier M, Brun A, Bauer R, i ostali. Daily or on-demand oral tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine for HIV pre-exposure prophylaxis. AIDS [Internet]. 24. rujan 2018. [citirano 05. svibanj 2019.];32(15):2161–9. Dostupno na:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30212403

99. Lal L, Audsley J, Murphy DA, Fairley CK, Stoove M, Roth N, i ostali. Medication adherence, condom use and sexually transmitted infections in Australian preexposure prophylaxis users. AIDS [Internet]. 31. srpanj 2017. [citirano 05. svibanj 2019.];31(12):1709–14. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28700394

100. Marcus JL, Hurley LB, Hare CB, Nguyen DP, Phengrasamy T, Silverberg MJ, i ostali. Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention in a Large Integrated Health Care System: Adherence, Renal Safety, and Discontinuation. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 15. prosinac 2016. [citirano 05. svibanj 2019.];73(5):540. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27851714

101. Jenness SM, Sharma A, Goodreau SM, Rosenberg ES, Weiss KM, Hoover KW, i ostali. Individual HIV risk versus population impact of risk compensation after HIV preexposure prophylaxis initiation among men who have sex with men. Prestage G, urednik. PLoS One [Internet]. 06. siječanj 2017. [citirano 31. ožujak 2019.];12(1):e0169484. Dostupno na: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0169484

102. Jenness SM, Weiss KM, Goodreau SM, Gift T, Chesson H, Hoover KW, i ostali. Incidence of gonorrhea and chlamydia following human immunodeficiency virus preexposure prophylaxis among men who have sex with men: A modeling study. Clin Infect Dis [Internet]. 01. rujan 2017. [citirano 31. ožujak 2019.];65(5):712–8. Dostupno na: https://academic.oup.com/cid/article/65/5/712/3824878

103. Molina JM, Charreau I, Chidiac C, Pialoux G, Cua E, Delaugerre C, i ostali. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. Lancet Infect Dis [Internet]. ožujak 2018. [citirano 31. ožujak 2019.];18(3):308–17. Dostupno na: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309917307259

104. Auerbach JD, Hoppe TA. Beyond „‚getting drugs into bodies'": Social science perspectives on pre-exposure prophylaxis for HIV [Internet]. Sv. 18, Journal of the International AIDS Society. 2015 [citirano 31. ožujak 2019.]. Dostupno na: http://doi.wiley.com/10.7448/IAS.18.4.19983

105. Calabrese SK, Underhill K. How stigma surrounding the use of HIV preexposure prophylaxis undermines prevention and pleasure: A call to destigmatize „truvada whores". Am J Public Health [Internet]. 10. listopad 2015. [citirano 31. ožujak 2019.];105(10):1960–4. Dostupno na: http://ajph.aphapublications.org/doi/10.2105/AJPH.2015.302816

106. Golub SA, Gamarel KE, Surace A. Demographic Differences in PrEP-Related Stereotypes:

Implications for Implementation. AIDS Behav [Internet]. 05. svibanj 2017. [citirano 31. ožujak 2019.];21(5):1229–35. Dostupno na: http://link.springer.com/10.1007/s10461-015-1129-4

107. Eaton LA, Kalichman SC, Price D, Finneran S, Allen A, Maksut J. Stigma and Conspiracy Beliefs Related to Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) and Interest in Using PrEP Among Black and White Men and Transgender Women Who Have Sex with Men. AIDS Behav [Internet]. svibanj 2017. [citirano 05. svibanj 2019.];21(5):1236. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28108878

108. Mustanski B, Ryan DT, Hayford C, Phillips G, Newcomb ME, Smith JD. Geographic and Individual Associations with PrEP Stigma: Results from the RADAR Cohort of Diverse Young Men Who have Sex with Men and Transgender Women. AIDS Behav [Internet]. 22. rujan 2018. [citirano 05. svibanj 2019.];22(9):3044–56. Dostupno na: http://link.springer.com/10.1007/s10461-018-2159-5

109. Dubov A, Galbo P, Altice FL, Fraenkel L. Stigma and Shame Experiences by MSM Who Take PrEP for HIV Prevention: A Qualitative Study. Am J Mens Health [Internet]. 30. studeni 2018. [citirano 05. svibanj 2019.];12(6):1843–54. Dostupno na: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1557988318797437

110. Nichols BE, Boucher CAB, van der Valk M, Rijnders BJA, van de Vijver DAMC. Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis [Internet]. prosinac 2016. [citirano 31. ožujak 2019.];16(12):1423–9. Dostupno na: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309916303115

111. Nichols BE, Boucher CAB, van Dijk JH, Thuma PE, Nouwen JL, Baltussen R, i ostali. Cost-Effectiveness of Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) in Preventing HIV-1 Infections in Rural Zambia: A Modeling Study. McBryde ES, urednik. PLoS One [Internet]. 18. ožujak 2013. [citirano 07. svibanj 2019.];8(3):e59549. Dostupno na: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0059549

112. Durand-Zaleski I, Mutuon P, Charreau I, Tremblay C, Rojas D, Pialoux G, i ostali. Costs and benefits of on-demand HIV preexposure prophylaxis in MSM. AIDS [Internet]. siječanj 2018. [citirano 31. ožujak 2019.];32(1):95–102. Dostupno na: http://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201801020-00011

113. Gulick RM, Wilkin TJ, Chen YQ, Landovitz RJ, Amico KR, Young AM, i ostali. Phase 2 Study of the Safety and Tolerability of Maraviroc-Containing Regimens to Prevent HIV Infection in Men Who Have Sex With Men (HPTN 069/ACTG A5305). J Infect Dis [Internet]. 15. siječanj 2017. [citirano 07. svibanj 2019.];215(2):238. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27811319

114. Nel A, van Niekerk N, Kapiga S, Bekker L-G, Gama C, Gill K, i ostali. Safety and Efficacy of a Dapivirine Vaginal Ring for HIV Prevention in Women. N Engl J Med [Internet]. 30. prosinac 2016. [citirano 07. svibanj 2019.];375(22):2133–43. Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602046

115. Baeten JM, Palanee-Phillips T, Brown ER, Schwartz K, Soto-Torres LE, Govender V, i ostali. Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women. N Engl J Med [Internet]. 22. prosinac 2016. [citirano 07. svibanj 2019.];375(22):2121–32. Dostupno na: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1506110

116. Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, Grobler AC, Baxter C, Mansoor LE, i ostali. Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women. Science [Internet]. 03. rujan 2010. [citirano 07. svibanj 2019.];329(5996):1168–74. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643915

117. Rees H. FACTS 001 Phase III Trial of Pericoital Tenofovir 1% Gel for HIV Prevention in Women [Internet]. CROI. 2015 [citirano 07. svibanj 2019.]. Dostupno na: http://www.croiconference.org/sessions/facts-001-phase-iii-trial-pericoital-tenofovir-1-gel-hiv-prevention-women

118. Markowitz M, Frank I, Grant RM, Mayer KH, Elion R, Goldstein D, i ostali. Safety and tolerability of long-acting cabotegravir injections in HIV-uninfected men (ECLAIR): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. Lancet HIV [Internet]. kolovoz 2017. [citirano 07. svibanj 2019.];4(8):e331–40. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28546090

119. Jackson AGA, Else LJ, Mesquita PMM, Egan D, Back DJ, Karolia Z, i ostali. A Compartmental Pharmacokinetic Evaluation of Long-Acting Rilpivirine in HIV-Negative Volunteers for Pre-Exposure Prophylaxis. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 26. rujan 2014. [citirano 08. svibanj 2019.];96(3):314–23. Dostupno na: http://doi.wiley.com/10.1038/clpt.2014.118

120. Penrose KJ, Parikh UM, Hamanishi KA, Else L, Back D, Boffito M, i ostali. Selection of Rilpivirine-Resistant HIV-1 in a Seroconverter From the SSAT 040 Trial Who Received the 300-mg Dose of Long-Acting Rilpivirine (TMC278LA). J Infect Dis [Internet]. 15. ožujak 2016. [citirano 08. svibanj 2019.];213(6):1013–7. Dostupno na: https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jiv528

121. Rilpivirine LA (HIV prevention) | Clinical Trials, Side Effects | AIDSinfo [Internet]. [citirano 08. svibanj 2019.]. Dostupno na: https://aidsinfo.nih.gov/drugs/581/rilpivirine-la--hiv-prevention/0/patient

122. Safety and Efficacy of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide (F/TAF) Fixed-Dose Combination Once Daily for Pre-Exposure Prophylaxis in Men and Transgender Women Who Have Sex With Men and Are At Risk of HIV-1 Infection - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citirano 08. svibanj 2019.]. Dostupno na: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02842086

123. Gunawardana M, Remedios-Chan M, Miller CS, Fanter R, Yang F, Marzinke MA, i ostali. Pharmacokinetics of Long-Acting Tenofovir Alafenamide (GS-7340) Subdermal Implant for HIV Prophylaxis. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. srpanj 2015. [citirano 08. svibanj 2019.];59(7):3913–9. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25896688

124. Ledgerwood JE, Coates EE, Yamshchikov G, Saunders JG, Holman L, Enama ME, i ostali. Safety, pharmacokinetics and neutralization of the broadly neutralizing HIV-1 human monoclonal antibody VRC01 in healthy adults. Clin Exp Immunol [Internet]. prosinac 2015. [citirano 08. svibanj 2019.];182(3):289–301. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26332605

125. The Rise of Broadly Neutralizing Antibodies | AVAC [Internet]. [citirano 08. svibanj 2019.]. Dostupno na: https://www.avac.org/blog/rise-broadly-neutralizing-antibodies

12. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 1994. u Zagrebu. Nakon završene I. Osnovne škole Vrbovec 2009. upisao sam općU gimnaziju u Srednjoj školi Vrbovec. Odmah nakon gimnazije 2013. upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu kojeg završavam u roku. Tijekom studija sam godinu dana bio demonstrator na Zavodu za dječju endokrinologiju i dijabetes KBC-a Zagreb te sam se bavio znanstvenim radom na Zavodu za hematologiju KBC-a Zagreb. Aktivno se služim engleskim jezikom, a pasivno njemačkim. Područja medicinskog interesa su mi infektologija i hematologija.