

Assessment of HIV Screening Tests for Use in Preexposure Prophylaxis Programs

Оценка тестов на скрининг на ВИЧ для использования в программах доконтактной профилактики

C. Delaugerre,^{1,4} G. Antoni,⁷ N. Mahjoub,^{1,4} G. Pialoux,³

E. Cua,⁸ Armelle Pasquet,⁹ N. Hall,¹⁰ C. Tremblay,¹² L. Cotte,¹¹

C. Capitant,⁷ M.L. Chaix,^{1,4,5} L. Meyer,^{6,7} J.M. Molina,^{2,4} для Исследовательской группы IPERGAY

¹Virologie и ²Maladies infectieuses, Hôpital Saint-Louis и ³Maladies infectieuses, Hôpital Tenon, Assistance Publique Hôpitaux Париж, ⁴Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) Unité mixte de recherche 941, Университет де Пари Дидро, Сорбонна Париж, ⁵Централизованное национальное управление du VIH Primo-инфекция и ⁶Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Париж, ⁷INSERM SC10 US19, Villejuif, ⁸Инфекции Малазии, Hôpital de l'Archet, Центр Hospitalier de Nice, ⁹Hôpital G. Dron, Center Hospitalier Universitaire de Tourcoing, ¹⁰Hospitalier Center Universitaire Нант и ¹¹Hôpital de la Croix Rousse, Center Hospitalier Лионский университет, Франция; и ¹²Центр больницы Del'Université de Montréal, Канада

Программы доконтактной профилактики включают частые тестирование на вирус иммунодефицита (ВИЧ). Мы оценили чувствительность 2 иммуноанализа антигена / антитела (Architect и Bioplex), 2 экспресс-антитела (Vikia-HIV-1/2 и Autotest-VIH) и 1 экспресс-тест на антиген / антитело (**Alere HIV Combo**) для диагностики ВИЧ-инфекции. Среди 31 образца от ВИЧ-инфицированных участников ANRS-IPERGAY, РНК ВИЧ-1 была обнаружена сама по себе только в 2 образцах. Чувствительность Architect and Bioplex составила 83% (95% доверительный интервал [CI], 76% -99%) и 82% (95% ДИ, 63% 94%), соответственно. Чувствительность экспресс-тестов Vikia, Autotest, и Alere - 54% (95% ДИ, 34% -72%), 50% (95% CI, 31% -69%) и 78% (95% ДИ, 58% -91%) соответственно.

Тесты на антиген / антитело **Alere HIV Combo** следует использовать для выявления случаев острой ВИЧ-инфекции и снижения связанных с ними рисков передачи вируса и появления лекарственной устойчивости.

Недавно рандомизированных исследований показали, что доконтактная профилактика (ДКП) с использованием орально тенофовир/эмтрицитабин является безопасным и эффективным для профилактики ВИЧ-инфекции у неинфицированных мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ), трансгендерных женщин, имеющих половые контакты с мужчинами, и гетеросексуальных мужчин и женщин [1-6]. В виду этого последнего доказательства, ВОЗ рекомендует с 2015 года использовать антиретровирусную терапию в качестве ДКП в группах населения с высоким уровнем воздействия ВИЧ [7].

Получатели ДКП тестируются на ВИЧ как перед началом ДКП так и регулярно во время проведения ДКП, так как лекарственная резистентность может возникать при ДКП, несмотря на продолжающуюся инфекцию. ВОЗ рекомендует использование тестов на ВИЧ с наибольшей чувствительностью к недавней инфекции, согласно местной доступности [7].

ВИЧ-скрининг основан на 2 типах серологических тестов: антиген/антитело иммуноферментные тесты (EIA-4Gs) или экспресс-тесты [8].

Для индивидуалов с симптомами острой ВИЧ-инфекции, польза анализа на вирусную нагрузку ВИЧ является оправданным. Низкая доступность EIA-4Gs во многих медицинских учреждениях привело к более широкому использованию экспресс-тестов на основе антител в подготовительных программах. Мы оценили чувствительность диагностических тестов на ВИЧ, включая антиген / антитела экспресс-тесты, среди МСМ высокого риска, которые заразились ВИЧ-1 во время проведения ДКП АНРС IPERGAY.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Исследование ANRS IPERGAY было двойным слепым, рандомизированным исследованием доконтактной профилактики для ВИЧ-серонегативных в группах МСМ с высоким уровнем распространенности ВИЧ. В ноябре 2014 года исследования начались и продолжались до июня 2016 года [5, 9].

Тестирование на ВИЧ проводилось на скрининговом визите и при каждом пробном визите (M1, M2 и каждые 2 месяца после этого), используя один из следующих ИФА 4-го поколения на ВИЧ-1/2 (EIA-4Gs): the Architect HIV Ag/Ab Combo (Abbott, Rungis, Франция) или the Liaison XL Murex HIV Ab/Ag HT assay (Diasorin, Antony, Франция). В случае подозрения на первичную ВИЧ-инфекцию, плазменную вирусную нагрузку РНК ВИЧ-1 измеряли одновременно, используя AmpliPrep / CobasТест TaqMan HIV-1, версия 2.0. Протокол исследования требовал сбор образцов сыворотки и плазмы при каждом посещении для хранения при -80 ° С.

Методы

В случае положительного результата на ИФА 4-го поколения EIA-4G вирусная нагрузка РНК ВИЧ-1 была ретроспективно измерена в плазме, хранящейся от предыдущего визита, для оценки сроков заражения. Все пациенты с диагнозом ВИЧ-инфекции (основанной на обнаружении РНК ВИЧ-1 или положительном результате EIA-4G) были включены в эту программу.

Замороженные образцы повторно тестировались с помощью анализа Architect (в среднем чувствительность к антигену p24, 18,39 пг/мл; реактивный индекс, > 1). Мы также тестировали образцы с использованием анализа BioPlex 2200 HIV Ag-Ab (Bioplex, Biorad, Marnes-La-Coquette, France, средний p24 антигенная чувствительность, 5,2 пг / мл; реактивный индекс, > 1).

Мы оценили 2 высокоэффективных СУ сертифицированных экспресс-теста на антитела к ВИЧ-1/2: Vikia HIV-1/2 (Vikia; Biomerieux, Marcy-l'Etoile, Франция) и Autotest VIH (Autotest; AAZ, Франция).

Сыворотки были также протестированы на новой версии экспресс-теста антиген / антитело **Alere HIV Combo** (Alere, Alere, Jouy-en-Josas, Франция).

Используя результаты Вестерн-блоттинга ВИЧ-1 (Biorad, Marnes-La-Coquette, Франция), мы создали 3 группы: (1) отрицательные по антителам к ВИЧ-1, включающая пациентов без детектируемых антител; (2) неполный спектр антител к ВИЧ-1, включающая пациентов с выявлением от 1-6 антител; (3) полный спектр антител к ВИЧ-1, включающая пациентов с выявлением ≥ 7 антител. Пациенты также были классифицированы в соответствии с адаптированными стадиями инфекции Fiebig.

Статистический анализ

Чувствительность EIA-4G и быстрых тестов была определена путем вычисления процента положительных результатов, полученных на этих тестах, от всех образцов, которые оценили как положительные на ВИЧ (на основе обнаружение РНК ВИЧ-1 и положительного результата Architect). Точные доверительные интервалы (CI) были рассчитаны согласно биномиальному распределению. Вышеуказанный точный тест McNemar, основанный на биномиальном распределении, использовался, чтобы сравнить друг с другом чувствительности тестов.

Мы исследовали факторы, связанные с быстрой позицией теста, сравнивая следующие характеристики ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативные сывороток, используя точный тест Wilcoxon для оценки постоянных характеристик (т. е. индекса EIA, количества антител, обнаруженных Вестерн-блоттингом, стадией Фибига, log₁₀ РНК ВИЧ-1, уровнем и количеством лимфоцитов CD4⁺) и точный тест Фишера для анализа качественных характеристик (т. е. субтипов вируса).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты, у которых инфекция ВИЧ-1 была диагностирована в ходе IPERGAY

Тридцать один пациент получил диагноз ВИЧ-1, среди 478 МСМ пациентов высокого риска, которые были исследованы по программе IPERGAY (дополнительная таблица 1). Десять ВИЧ-1-положительных пациенты получили диагноз при скрининге, а 21 пациент (19 во время слепой фазы и 2 во время открытой фазы) заразился ВИЧ-1-инфекцией во время исследования. В течение слепой фазы, 3 участника получили диагноз ВИЧ-1 инфекции после случайного назначения, но до приема тенофовира проксифумарат (TDF) / эмтрицитабин (FTC) или плацебо,

и 16 (14 в группе плацебо и 2 во время TDF / FTC) получили диагноз после приема TDF / FTC или плацебо. В течение открытой фазы, 2 участника получили диагноз ВИЧ-1 инфекции (1 после скрининга, но до приема TDF / FTC и 1 во время наблюдения)

Мы ретроспективно оценили уровни РНК ВИЧ-1 в 19 образцах замороженной плазмы, полученные при посещении, предшествующему первому положительному результату ИФА 4-го поколения EIA-4G. Нагрузка ВИЧ-1 обнаруживалась в только 2 случая (450 и 110 копий / мл у пациентов 1 и 2, соответственно; Дополнительная таблица 1).

В целом, за все время диагностики ВИЧ (т. е. Времени первого положительного результата EIA-4G или первой обнаруживаемой вирусной нагрузки), 7 пациентов (6 при скрининге и 1 позже) имели полный ответ по антителам на Вестерн-блоте (в среднем, 9 антител) и средняя вирусная нагрузка РНК ВИЧ-1 составляла $5,16 \log_{10}$ копий / мл (диапазон, $3,86-6,12 \log_{10}$ копий / мл). Девять пациентов (2 при скрининге и 7 позже) имели неполный ответ (в среднем, 3 антитела) и средняя вирусная нагрузка $4,59 \log_{10}$ копий / мл (диапазон, $3,42-6,43 \log_{10}$ копий/мл).

Отрицательный ответ был обнаружен у 14 пациентов (1 при скрининге и 13 после), при средней вирусной нагрузке $6,69 \log_{10}$ копий / мл (диапазон, $2,04-8,18 \log_{10}$ копий / мл).

Данные Вестерн-блоттинга при 1 скрининговом посещении были утрачены.

Стадия Фибига I наблюдалась у 2 пациентов; стадия II - у 9-ти; стадия III-у 3-х; стадия IV-у 6-ти; стадия V- у 3-х; и стадия VI - у 7-ми; для 1 пациента стадия не могла быть классифицирована. Двадцать из 31 пациента были инфицированы ВИЧ-субтипом В (65%), 7 с субтипом CRF_02-AG (23%) и 4 (13%) с другими не-В субтипами.

Результаты иммуноанализа на антиген / антитела ВИЧ-1/2

Мы изучили способность ИФА тестов 4-го поколения (EIA-4G) выявлять ВИЧ-1 инфекцию на дату постановки диагноза. Хранимые образцы были доступны для 28 из 31 диагностированных случаев (7 из 7 с полным спектром антител в Вестерн-блоттинге, 8 из 9-ти с неполным спектром и 13 из 14-ти с отрицательным ответом). Результаты EIA-4G приведены в таблице 1. Для пациентов с неполным или полным спектром антител в Вестерн-блоттинге (пациенты 15-30; Таблица 1), чувствительность обоих EIA-4G составила 100%. Для 13 пациентов с отрицательным ответом (пациенты 1-14), Architect тест был положительным в 11 случаях (85%, 95% ДИ, 55% -98%) и тест Bioplex был положительным в 8 случаях (62%, 95% ДИ, 32% -86%).

Разница в чувствительности между Architect и Bioplex анализами не была статистически значимой ($P = 0,25$). Несогласные результаты между двумя EIA-4G были обнаружены в 3 случаях (пациенты 3-5): результаты Architect были положительными (значения индекса 1,08, 1,25 и 2,24 соответственно), а результаты Bioplex были отрицательными, вирусная нагрузка РНК ВИЧ-1 составляла 1 571 675, 138 442 и 130 030 копий / мл, соответственно.

Таблица 1. Результаты тестирования на вирус иммунодефицита человека 1/2 на иммуноанализе антиген / антитело, основанные на анализе хранимых образцов от 28 пациентов в исследовании IPERGAY

Результат Western Blot		Architect		Bioplex позитивный результат			
		позитивный результат	индекс	По Ag и /или Ат	По Ag только	По Ag и Ат	По Ат только
Образцы с полным спектром антител (n=7)							
	Образцы, кол-во из общего (%)	7	...	7	0	0	7 (100)
	Чувствительность % (95% ДИ)	100 (59–100)	...	100 (59–100)
	Индекс, средний (IQR)	...	416 (61–639)
Неполный спектр антител образцы (n=8)							
	Образцы, кол-во из общего, (%)	8	...	8	0	02 (25)	6 (75)
	Чувствительность % (95% ДИ)	100 (63–100)	...	100 (63–100)
	Индекс, средний (IQR)	...	9.8 (3.1–28.5)
Отрицательные образцы (n = 13)							
	Образцы, кол-во из общего (%)	11	...	7	7 (54)	1 (8)	0
	Чувствительность % (95% ДИ)	85 (55–98)	...	62 (32–86)
	Индекс, средний (IQR)	...	52.2 (.1–1079)
Всего образцов (n = 28)							
	Образцы, кол-во из общего (%)	26	...	23	7 (25)	3 (11)	13 (46)
	Чувствительность % (95% ДИ)	83 (76–99)	...	82 (63–94)
	Индекс, средний (IQR)	...	40.4 (.1–1079)

См. Методы определения результатов Вестерн-блота. Чувствительность теста Bioplex была рассчитана в соответствии с результатами теста Architect.

Сокращения: Ат- антитело; Ag- антиген; CI, доверительный интервал; IQR, межквартильный диапазон. Architect, Architect HIV Ag/Ab Combo test (Abbott); Bioplex, Bioplex 2200 HIV Ag-Ab assay (Biorad)

Результаты экспресс тестирования на ВИЧ-1/2

У 6 из 7 пациентов с полным спектром антител на Вестерн-блоттинге, результаты всех 3 экспресс-тестов были положительными, чувствительность 100% (95% ДИ, 54% -100%, таблица 2). В последнем случае результаты анализов экспресс-тестов Vikia и Autotest были положительными, но одна сыворотка была не доступна для анализа с помощью теста Alere HIV Combo. У 8 пациентов с неполным спектром чувствительность составила 75% (95% ДИ, 35% -97%) для теста Vikia, 88% (95% ДИ, 47% -100%) для Autotest и **100%** (95% ДИ, 63% -100%) для **Alere HIV Combo**. У 13 пациентов с отрицательным ответом чувствительность составляла 15% (95% ДИ, 2% -45%) для теста Vikia, 0% (95% ДИ, 0% -25%) для теста Autotest и 54% (95% ДИ, 25% -81%) для теста Alere HIV Combo. Чувствительность **Alere HIV Combo** была значительно лучше, чем у теста Vikia (7 сывороток дали положительный

результат на Alere HIV Combo и были на тесте Vikia - отрицательными; ни у кого из пациентов не было положительного результата на тесте Vikia и -отрицательного на Alere HIV Combo; P = 0,016). Тест **Alere HIV Combo** также был более чувствительный, чем тест Autotest (8 сывороток дали положительный результат на Alere HIV Combo и были на тесте Autotest - отрицательными; ни у кого из пациентов не было положительного результата на тесте Autotest и - отрицательного на Alere HIV Combo; P = 0,008)

Таблица 2. Результаты тестирования на вирус иммунодефицита человека 1/2 экспресс-тестами, основанные на анализе хранимых образцов от 28 пациентов в исследовании IPERGAY

Результат Western Blot	Vikia, позитивный	Autotest позитивный	Alere HIV Combo позитивный результат			
			По Ag и /или Ат	По Ag только	По Ag и Ат	По Ат только
Образцы с полным спектром антител (n =7)						
Образцы, кол-во из общего (%)	7	7	6 ^a	0	0	6 (100)
Чувствительность% (95% ДИ)	(59–100)	(59–100)	(54–100)
Неполный спектр антител образцы (n=8)						
Образцы, кол-во из общего, (%)	6	7	8	0	0	8 (100)
Чувствительность% (95% ДИ)	75 (35–97)	88 (47–100)	100 (63–100)
Отрицательные образцы (n = 13)						
Образцы, кол-во из общего (%)	2	0	7	4 (31)	3 (23)	0
Чувствительность% (95% ДИ)	15 (2–45)	0 (0–25)	54 (25–81)
Всего образцов (n = 28)						
Образцы, кол-во из общего (%)	15	14	21	4 (15)	3 (11)	14 (52)
Чувствительность% (95% ДИ)	54 (34–72)	50 (31–69)	78 (58–91)

См. Методы определения результатов Вестерн-блота. Чувствительность тестов Vikia, Autotest и Alere HIV Combo рассчитывали в соответствии с результатами теста Architect HIV Ag/Ab Combo (Эбботт).

Сокращение: Ат - антитело; Ag - антиген; ДИ - доверительный интервал Autotest, Autotest VIH test (AAZ); Vikia, Vikia HIV-1/2 test (Biomérieux).

^a Данные отсутствуют для 1 пациента с полным спектром антител, обнаруженным вестерн-блоттингом, из-за отсутствия образца для анализа на Alere HIV Combo.

Чувствительность тестов и фактор риска

Мы сравнили чувствительность 3 тестов антигена / антитела: Alere HIV Combo, Architect HIV Ag/Ab Combo EIA-4G и Bioplex. 4 сыворотки (от пациентов 3-5 и 7) имели Architect-позитивный и Alere- отрицательные результаты (P =0,125) и 1 образец сыворотки (от пациента

7) имел Bioplex-положительный и Alere - отрицательный результат (P = 1). Не было Alere-позитивных результатов, которые были бы отрицательные на Architect- или Bioplex.

Затем мы проанализировали факторы, связанные с отрицательными результатами на экспресс-тесте (дополнительная таблица 2). Ложноотрицательный результат экспресс-тестов был значительно связан с меньшим количеством антител, обнаруженных на Вестерн-блоте и ранней стадией Фибига (для экспресс-тестов Vikia, Autotest и Alere) и с более низким индекс Architect (для экспресс-тестов Vikia и Alere).

ОБСУЖДЕНИЕ

Надежный скрининг на ВИЧ имеет решающее значение как до начала процедуры доконтактной профилактики (ДКП) так и регулярно в течение ДКП (каждые 3 месяца в течение реализации программы). Оптимальные алгоритмы тестирования на ВИЧ необходимы, чтобы избежать не выявления случаев острой ВИЧ-инфекции, приобретенной до или во время ДКП и, таким образом, чтобы уменьшить риск как текущей передачи так и лекарственной резистентности.

Во время исследования ANRS IPERGAY заражение ВИЧ-1 было диагностировано у 31 пациента MSM высокого риска. Десять мужчин были ВИЧ-инфицированными при скрининге, 6 из которых имели полный ответ на антитела в Вестерн-блоттинге, что свидетельствует о хронической инфекции, хотя это не может быть подтверждено в отсутствие анализа сыворотки ранее собранной. Среди 25 пациентов 24 человека были с острой или недавней инфекцией. Таким образом, регулярное тестирование на ВИЧ во время программы ДКП привело не только к диагнозу ВИЧ-инфекции у людей, которые не знали о своем ВИЧ-статусе, но и к очень раннему диагнозу. Это важно, поскольку почти две трети новых выявленных инфекций связаны с передачей от пациентов, которые не знают о своем статусе [10]. Кроме того, риск передачи при первичной инфекции может быть до 30% -70% новых инфекций среди MSM.

Острая ВИЧ-инфекция представляет собой особую проблему для скрининг-тестов. В нашем исследовании тест Architect обнаружил 85% острых инфекций и не удалось обнаружить только 2-х пациентов с ранней инфекцией, которые имели очень низкие вирусные нагрузки (<500 копий / мл). Используя Bioplex EIA-4G, который утверждает, что улучшает чувствительность к p24 антигену (5 нг против 17 нг), мы пропустили еще 3-х пациентов с инфекцией, все с высокими вирусными нагрузками (> 5 log₁₀ копий / мл). В большом проспективном исследовании тестирования на ВИЧ в регионе США, с высокой распространенностью ВИЧ, Петерс и др. сообщали, что тест Architect диагностировал 82% острой стадии ВИЧ-инфекции, выявляемой путем тестирования РНК и рекомендовали его использование в этих популяциях [11]. EIA-4G могут быть (через 0,5-2 часа) и являются экономически эффективными, но они требуют специального оборудования и лабораторных процедур.

Оба теста на основе антител (Vikia и Autotest) дали положительные результаты для 100% пациентов с выявленным полным спектром антител на Вестерн-блоттинге и для большинства пациентов с неполным ответом на вестерн-блоте; оцененная чувствительность для тестов Vikia и Autotest составила 78% и 89%, соответственно. Как отмечалось ранее [12, 13], эти антительные экспресс-тесты плохо выявляли пациентов во время острой инфекции с отрицательным ответом на антитела в вестерн-блоте (чувствительность 15% и 0% для тестов Vikia и Autotest, соответственно).

Действительно, большинство случаев новой резистентности к лекарству во время ДКП наблюдалось у пациентов с недодиагностированной инфекцией и отрицательными результатами экспресс-тестов, на которых тестировали для программы ДКП во время острой фазы инфекции [1, 4, 6].

В качестве первой версии экспресс-теста Alere Determine антиген / антитело (который был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами FDA)

не удалось выявить большинство случаев острой инфекции в группе высокого риска населения [12, 14], поэтому мы протестировали новую версию Alere HIV Combo (который имеет знак CE) теста Alere, который дает положительные результаты для 100% сывороток с неполным и полным спектром антител на Вестерн-блоттинг и 54% с отрицательными ответами на Вестерн-блоттинг. Мы подтверждаем, что этот тест более чувствителен для выявления острой инфекции, чем другие экспресс-тесты, как показано ранее показанных на сероконверсионных панелях [15]. В наших руках, полученные характеристики эффективности экспресс - теста **Alere HIV Combo** не значительно отличались от характеристик эффективности ИФА тестов 4-го поколения (EIA-4G), но наша панель включала только 13 образцов с отрицательными ответами в Вестерн-блоте.

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, не планировалось проспективно оценить чувствительность различных диагностических тестов. Мы сравнили чувствительности Bioplex и экспресс-тестов с использованием образцов, для которых тест Architect дал положительные результаты или вирусная нагрузка РНК ВИЧ-1 была обнаружена в плазме. Следует отметить, что наши результаты, которые были получены с замороженными сыворотками, могут завышать производительность экспресс-тестов при применении

на образцах цельной крови из пальца, указанной в используемых типах образцов [12].

Наконец, мы протестировали относительно небольшое число ВИЧ-положительных образцов, хотя выявленный диагноз и исследования для некоторых из них произошло на очень ранней стадии инфекции (стадии Фибиг I или II).

Мы подтверждаем, что скрининговые тесты (ИФА или экспресс-тесты), которые могут одновременно выявлять p24 антиген и антитела к ВИЧ, наиболее подходят для диагностики острой ВИЧ-инфекции. С широким внедрением программ доконтактной профилактики (ДКП), конкретные местные руководящие стандарты для тестирования на ВИЧ будут необходимы, которые должны будут зависеть от доступности, целесообразности, простоты, и цены этих тестов в каждой конкретной постановке анализа.

Главное, так как большинство первичных инфекций бессимптомные, особенно при раннем диагнозе, повторное тестирование через 4 недели после начала ДКП должно обязательно рекомендоваться, чтобы обнаружить редкую первичную инфекцию, пропущенную при первом тестировании.

Литература:

1. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012; 367:399–410.
2. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med* 2012;367:423–434.
3. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010; 363:2587–2599.
4. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2016; 387:53–60.
5. Molina J-M, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2015; 373:2237–2246.
6. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovirbased preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015; 372:509–518.

7. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. 2015. [http:// www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/). Accessed September 2015.
8. Delaney KP, Hanson DL, Masciotra S, Ethridge SF, Wesolowski L, Owen SM. Time until emergence of HIV test 386 • JID 2017:216 (1 August) • BRIEF REPORT reactivity following infection with HIV-1: implications for interpreting test results and retesting after exposure. *Clin Infect Dis* 2017; 64:53–59.
9. Molina JM, Charreau I, Spire B. Efficacy of “on demand” PrEP in the ANRS IPERGAY Open-Label Extension Study. Durban: *Lancet HIV*, 2016.
10. Skarbinski J, Rosenberg E, Paz-Bailey G, et al. Human immunodeficiency virus transmission at each step of the care continuum in the United States. *JAMA Intern. Med* 2015; 175:588–596.
11. Peters PJ, Westheimer E, Cohen S, et al. Screening Yield of HIV Antigen/Antibody Combination and Pooled HIV RNA Testing for Acute HIV Infection in a High-Prevalence Population. *JAMA* 2016; 315:682–690.
12. Pavie J, Rachline A, Loze B, et al. Sensitivity of five rapid HIV tests on oral fluid or finger-stick whole blood: a real-time comparison in a healthcare setting. *PLoS One* 2010; 5:e11581.
13. Guanira JV, Leigler T, Kallas E, et al. Streamlining HIV testing for HIV preexposure prophylaxis. *J Clin Microbiol* 2015; 53:179–183.
14. Rosenberg NE, Kamanga G, Phiri S, et al. Detection of acute HIV infection: a field evaluation of the Determine® HIV-1/2 Ag/Ab combo test. *J Infect Dis* 2012; 205:528–534.
15. Fitzgerald N, Cross M, O’Shea S, Fox J. Diagnosing acute HIV infection at point of care: a retrospective analysis of the sensitivity and specificity of a fourth-generation point-of-care test for detection of HIV core protein p24. *Sex Transm Infect* 2016; 93:100–1.