

HIV Pre-expositie profylaxe (PrEP) richtlijn Nederland



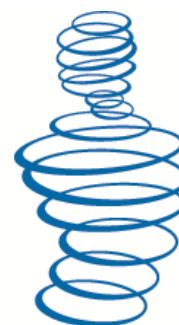
nvhb
NEDERLANDSE VERENIGING VAN
HIV BEHANDELAREN



EXPERTGROEP SOA
HIV EN SEKSUALITEIT



SOAIDS
Nederland



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport



Inhoud

Inhoud.....	2
Samenstelling Nederlandse PrEP-richtlijn	3
Afkortingen	4
1. Scope en plaatsbepaling	5
2. Achtergrond	6
3. Indicaties voor PrEP	6
4. Testen en opvolgen tijdens PrEP-gebruik.....	7
5. Wat te doen bij een positieve hiv-test?.....	11
6. Wat te doen bij afwijkingen van de nierfunctie?	12
7. PrEP-medicatie en inname-schema's.....	13
8. Regelgeving, registratie en kosteneffectiviteit	16
9. Waar en door wie kan PrEP worden voorgeschreven?.....	17

Samenstelling Nederlandse PrEP-richtlijn

Initiatiefnemer:

Nederlandse Vereniging van Hiv Behandelaren (NVHB)

Elske Hoornenborg en Bart Rijnders

Betrokken organisaties:

COC Nederland

Gerrit Jan Wielinga

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Arjan Hogewoning

Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers (NVZA)

David Burger

Huisartsen Advies groep Seksuele gezondheid (SeksHAG)

Rob Hermanussen

Adrie Heijnen

Soa Aids Nederland

Hanna Bos

Jan van Bergen

Werkgroep Artsen Sense en Soa (WASS), onderdeel van de Nederlandse Vereniging van artsen Infectieziektebestrijding (NVIB)

Hannelore Götz (tevens Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)/ Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding)

Afdeling Inwendige Geneeskunde, onderafdeling Nierziekten, Amsterdam UMC, locatie AMC

Liffert Vogt

PrEPnu

Sebastiaan Verboeket

Arjen Stam

Vastgesteld: september 2016: versie 1

Vastgesteld: 10 april 2019: versie 2

Afkortingen

EMA	European Medicines Agency
HBV	Hepatitis B virus
HCV	Hepatitis C virus
FTC	Emtricitabine
MSM	Mannen die seks hebben met mannen
PEP	Post-expositie profylaxe
PrEP	Pre-expositie profylaxe
SOA	Seksueel overdraagbare aandoening
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate

1. Scope en plaatsbepaling

Pre-expositie profylaxe (PrEP) biedt aan hiv-negatieve individuen met (leefstijl) factoren die de kans op het oplopen van een hiv-infectie substantieel vergroten, een manier om zich extra tegen hiv te beschermen. PrEP dient altijd in combinatie met andere bestaande preventie maatregelen te worden toegepast, zoals counseling over:

- kans op hiv en soa bij (anale) seks
- condoomgebruik
- risico's van druggebruik tijdens seks
- de noodzaak om zich frequent te laten testen op soa en op hiv

Ook kan gedacht worden aan begeleiding/verwijzing voor verslaving en overige psychische problematiek indien hier een aanleiding voor is. Tenslotte is goede voorlichting over het belang van therapietrouw de hoeksteen van een effectief PrEP-beleid want PrEP is alleen effectief als het goed wordt ingenomen.

De werkzaamheid en veiligheid van tenofovir disoproxil fumarate (TDF) al dan niet in combinatie met emtricitabine (FTC) als PrEP is intussen onomstotelijk bewezen. De combinatie van TDF en FTC is in 2012 in de Verenigde Staten als hiv preventie-interventie goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA). Sinds 2012 zijn vervolgens verschillende studies verschenen die de effectiviteit bij goede therapietrouw bevestigen. Registratie voor TDF/FTC als PrEP werd door Gilead in januari 2016 aangevraagd bij het Europees Geneesmiddelen bureau (EMA) en werd toegekend in augustus 2016.

De Gezondheidsraad heeft in maart 2018 de minister geadviseerd om hiv-remmers voor preventiedoeleinden te gaan verstrekken aan personen die een verhoogd risico hebben op het oplopen van een hiv-infectie voor een periode van 5 jaar en de resultaten te analyseren¹. Vervolgens, in juli 2018, heeft Minister Bruins een beperkt PrEP implementatie programma aangekondigd, dat in de tweede helft van 2019 zal starten. Op het moment van deze revisie zijn er geen verdere details bekend.

In februari 2019 was de goedkoopste generieke variant in sommige apotheken te koop voor 30 euro per 30 tabletten, waardoor ook zonder vergoeding door de overheid PrEP voor meer mensen betaalbaar is geworden. Als gevolg van toegenomen bekendheid met PrEP en de prijsontwikkelingen, krijgen artsen en andere gezondheidszorg professionals vragen over PrEP, zoals over hoe PrEP kan worden verkregen en verzoeken om PrEP voor te schrijven. Daarnaast komen soms vragen van een groep die op niet reguliere wijze PrEP heeft verkregen, bijvoorbeeld in het buitenland.

Deze professionele richtlijn beoogt handvaten te geven aan professionals met betrekking tot indicaties voor PrEP, testen en controleren van PrEP-gebruikers, verschillende inname-schema's, kosteneffectiviteit en regelgeving.

Er is bij de samenstelling van deze richtlijn waar mogelijk gebruik gemaakt van internationale PrEP-richtlijnen.

2. Achtergrond

Voor achtergrond informatie over PrEP, inclusief uitgebreide verwijzing naar bronnen, verwijzen we naar het advies van de [Gezondheidsraad](#) over preventief gebruik van hiv-remmers ¹.

3. Indicaties voor PrEP

PrEP is een geschikte additionele preventie optie voor mensen die een “substantieel risico” op een hiv-infectie lopen ²⁻⁵.

Met name de volgende groepen kunnen baat hebben bij PrEP in de Nederlandse situatie, aannemend dat hun risico op een hiv-infectie persisteert.

- MSM of transgender personen die de afgelopen 6 maanden insertieve en/of receptieve anale seks zonder condoom hadden met een mannelijke partner met onbekende hiv status of met een bekend hiv-positieve partner die een (veronderstelde) detecteerbare viral load had.
- MSM of transgender personen bij wie in de afgelopen 6 maanden een rectale soa of syfilis gediagnosticeerd werd.
- MSM of transgender personen aan wie in de afgelopen 6 maanden een Post-expositie profylaxe (PEP) kuur voorgeschreven werd.

In bijzondere omstandigheden kan PrEP ook geïndiceerd worden geacht in andere situaties, zoals voor migranten in een kwetsbare positie, vrouwelijke prostituees die (anale) seks zonder condoom hebben met cliënten.

Er zijn studies die aantonen dat mensen die PrEP willen starten zich melden in een periode met een hoog risico op een hiv-infectie ⁶. Een verzoek om PrEP dient daarom altijd serieus te worden genomen door hulpverleners, waarbij beoordeeld moet worden of de persoon een verhoogd risico heeft op het oplopen van een hiv infectie.

Van PEP naar PrEP

Wanneer post-expositie profylaxe (PEP) wordt voorgeschreven dan dient tijdens de 4 weken van PEP gebruik de mogelijkheid om in de toekomst PrEP te gebruiken te worden besproken wanneer de PEP gebruiker tot een van de hierboven vermelde risicogroepen behoort⁷. Indien dit het geval is, en de cliënt wil starten met PrEP dan is de aanbeveling om direct in aansluiting op de PEP kuur te starten met PrEP. Hierbij is het advies om tijdens de PEP kuur te counselen over PrEP, en aan het einde van de PEP kuur (conform het maand 1 bezoek bij PrEP) een hiv-test en de eGFR te bepalen. Daarna kunnen de controles vervolgd worden volgens het hieronder beschreven protocol.

4. Testen en opvolgen tijdens PrEP-gebruik

Onderstaande tekst en tabel geven een overzicht van de diagnostiek en controles die nodig zijn bij PrEP-gebruik.

(Acute) hiv-infectie uitsluiten

Bij start van PrEP dient te worden gevraagd naar klachten die kunnen duiden op een acute hiv infectie zoals *recent ontstane* koorts, faryngitis, rash, diarree, gegeneraliseerde lymfadenopathie, nachtzweeten, gewichtsverlies. Indien hiervan sprake is, moet acute hiv worden uitgesloten voordat PrEP wordt gestart. Dit kan worden gedaan door naast de 4^e generatie hiv-test, die een detectie-interval na infectie heeft van 15-20 dagen, ook een hiv-RNA-test aan te vragen (detectie-interval 7-10 dagen na infectie), of op korte termijn de 4^e generatie hiv test te herhalen alvorens met PrEP te starten ⁸. Op de site hebikhiv.nl staat een algoritme dat kan helpen om te beoordelen of er een verdenking is op een acute hiv-infectie. Indien PrEP wordt gestart tijdens een (acute) hiv-infectie bestaat er een verhoogde kans op het ontstaan van resistentie, daarom is een 4^e generatie hiv-combotest bij elk 3-maandelijks bezoek geïndiceerd omdat deze test sneller na de hiv-infectie positief wordt ⁹.

Het samenvoegen van een PrEP screeningsbezoek en start bezoek (zie tabel 2) is mogelijk, onder de voorwaarde dat het PrEP recept pas verstrekt wordt zodra de hiv-testuitslag bekend is. Een maand na de start van PrEP dient een tweede keer een 4^e generatie hiv-test te gebeuren om een heel vroege acute hiv-infectie uit te sluiten die niet werd opgepikt met de hiv-test tijdens het screeningsbezoek.

Nierfunctie

Het serum kreatinine en urine op eiwit en glucose moeten gecontroleerd worden omdat een verstoring van de nierfunctie een zeldzame maar bekende bijwerking van TDF is. Het gaat hierbij om twee verschillende mechanismen: een stoornis in de proximale tubulaire functie en een vermindering van de glomerulaire filtratie. De frequentie van deze bijwerkingen is laag en het komt maar zelden voor dat PrEP om deze reden gestopt moet worden. Als de nierschade tijdig wordt vastgesteld en TDF gestopt wordt dan herstelt de nierfunctie zich vrijwel altijd weer ¹⁰⁻¹³. Bij PrEP-gebruikers in de Partner PrEP studie werd een niet-klinisch significant verschil van de glomerulaire filtratie rate van 1,6 mL/min/1,73m² gezien in de PrEP-groep versus de placebo-groep; vergelijkbare uitkomsten waren er in andere PrEP studies ¹⁴. Echter, kleine maar mogelijk relevante afwijkingen bij langdurig PrEP-gebruik zijn nog niet bekend. Opvolgen van de nierfunctie is daarom noodzakelijk.

Soa testen

Internationaal onderzoek toont aan dat er bij mannen die seks hebben met mannen die PrEP gebruiken veel soa voorkomen, wat deels een gevolg is van de hierboven beschreven indicaties om PrEP te gebruiken (ref traeger). Bovendien is er een wereldwijde trend van een toename van soa over de tijd (ref unemo). Er is geen verdere stijging van soa tijdens PrEP gebruik vastgesteld onder deelnemers van het Amsterdam PrEP project (ref Lancet HIV 2019). Enkele andere onderzoeken suggereren wel een beperkte toename van soa bij vergelijken van de perioden voor en na PrEP (Nguyen en Beymer). Het regelmatig (elke 3 maanden) en volledig testen (chlamydia en gonorrhoe rectaal, faryngaal en urethraal en syfilis) op soa is daarom essentieel tijdens het gebruik van PrEP, en de voorschrijver dient erop toe te zien dat dit gebeurt.

Hepatitis C-virus

De incidentie van seksueel opgelopen hepatitis C-virus (HCV)-infectie is hoog onder hiv-positieve MSM^{15,16}. Onder hiv-negatieve MSM worden sporadisch ook HCV-infecties vastgesteld, maar er zijn aanwijzingen dat er onder mensen die voor PrEP in aanmerking komen meer seksueel overgedragen HCV-infecties voorkomen (baseline prevalentie in de AMPREP studie was 4,8%)¹⁷⁻¹⁹. Het is belangrijk om HCV-infecties op te sporen en te behandelen, zodat geen verdere verspreiding kan plaatsvinden. Daarom wordt geadviseerd om HCV 3-maandelijks te testen bij PrEP-gebruikers door een antistoffenbepaling. Bij aanwezigheid van antistoffen tegen HCV dient minstens 1 maar liefst 2 keer per jaar te worden getest met HCV-RNA. Gezien de hoge kosten van HCV-RNA meting kan ervoor gekozen worden om 1 keer per jaar een ALAT bepaling te doen ter vervanging van de HCV-RNA meting en 1 keer per jaar een HCV-RNA meting. Indien deze ALAT meting hoger is dan de bovengrens dient alsnog een HCV-RNA bepaling plaats te vinden.

Optioneel kan ook bij HCV-negatieve PrEP gebruikers in plaats van de 3-maandelijkse HCV antistof bepaling een ALAT bepaling gedaan worden en jaarlijks HCV-antistoffen worden bepaald. Bij elke ALAT stijging boven de bovengrens van het normale dient verdere diagnostiek naar HCV te gebeuren (antistof of HCV-RNA test).

Hepatitis B-virus

Screening op Hepatitis B-virus (HBV)-infectie wordt gedaan middels serologie (HBsAG en anti-HBcore; GGD-en testen volgens draaiboek consult seksuele gezondheid. Vaccinatie dient te volgen bij mensen die geen HBV-infectie hebben doorgemaakt ²⁰. Voor MSM en sekswerkers kan dit in het kader van het landelijke hepatitis B vaccinatieproject voor risicogroepen. Ook voor HBV geldt dat het belangrijk is om infecties op te sporen zodat verdere transmissie kan worden voorkomen. Echter er is nog een belangrijke reden om HBV te testen: mensen met een actieve HBV-infectie dienen dagelijks PrEP te gebruiken, omdat een *flair*, met een stijging van HBV load en transaminases mogelijk is bij intermitterende blootstelling aan TDF, dat HBV immers onderdrukt. Ook is in een dergelijke situaties begeleiding door een internist-infectioloog of hepatoloog noodzakelijk.

Hepatitis A-virus

Uitbraken van hepatitis A komen onder mannen die seks hebben met mannen wereldwijd regelmatig voor. De meeste recente globale uitbraak was in 2017. Vaccinatie tegen hepatitis A is daarom aangewezen ^{21,22}.

Bijwerkingen en contra-indicaties

TDF/FTC wordt over het algemeen door gebruikers erg goed verdragen. Zo waren bijwerkingen maar zelden de reden om te stoppen met PrEP in klinische studies en dit is ook de ervaring in de praktijk. Naast een daling van nierfunctie, waarvoor monitoring moet plaatsvinden zoals beschreven op pagina 7 van deze richtlijn en in tabel 10, is de enige vermeldenswaardige bijwerking een milde daling van de botdichtheid die niet geassocieerd is met een toename van fracturen en gezien de beperkte mate ervan (1 tot 3%) niet klinisch relevant is ²³. Bij mensen met een vastgestelde osteoporose of met een andere botziekte dient echter wel overleg met een hiv behandelaar plaats te vinden voordat PrEP wordt gestart.

Interacties

Het is van belang om te controleren of er interacties zijn tussen TDF/FTC en andere medicatie die wordt gebruikt. Deze interacties kunnen worden gecontroleerd via hiv-druginteractions.org. Raadpleeg bij twijfel de apotheker of stuur een mail naar IDPharmacology@radboudumc.nl. In het bijzonder dient het gebruik van NSAID met uitzondering van kortstondig gebruik van een lage dosis ibuprofen te worden vermeden vanwege een verhoogde kans op ernstige acute nierinsufficiëntie. Er zijn geen interacties tussen TDF/FTC en drugs bekend.

Daarnaast heeft het grote voordelen om, met toestemming van de cliënt, de eigen apotheker van cliënt van het PrEP gebruik op de hoogte te stellen, indien de verstrekking niet via de eigen apotheek loopt. Deze zal dan ook controleren op interacties. Apothekers kunnen gebruik maken van het Zorgpad PrEP dat voor hen gemaakt is (zie www.KNMP.nl; type in "PrEP" bij zoeken).

Counseling

Counseling over therapietrouw en motiverende gespreksvoering ten aanzien van (risico) seksueel gedrag zijn belangrijke onderdelen van een PrEP-consult. Bij PrEP-gebruik is het nodig om uit te leggen dat geen enkele preventie strategie 100% bescherming biedt en dat het risico op andere soa blijft bestaan. Counseling over risicoreductie-strategieën blijft dus van belang, evenals counseling over therapietrouw. Voor informatie en adviezen verwijzen we naar de website van [man tot man](http://man-tot-man.nl) en naar de Nederlandse handleiding motiverende gespreksvoering in de context van hiv pre-expositieprofylaxe ²⁴.

Communicatie met andere zorgverleners

Als het PrEP-consult niet in de eerste lijn wordt verricht, dient de huisarts te worden geïnformeerd wanneer er met PrEP gestart wordt en daarna met een extra bericht bij afwijkingen van nierfunctie, een diagnose van HCV-infectie of syfilis en bij hiv-seroconversie. De huisarts dient te overwegen om TDF/FTC op te nemen bij de chronische/actuele medicatie, en bij het voorschrijven van andere medicatie te controleren op interacties via de site hiv-druginteractions.org.

	Voor start PrEP ¹	Bij start PrEP ¹	Een maand na start PrEP	3-maandelijks na start PrEP	6-maandelijks na start PrEP
Nierfunctie (eGFR) tenminste 60 mL/min/1,73m ²) ²	X		X		X
HIV-combotest (4e generatie ELISA test)	X	X ³	X	X	
Soa testen: tenminste faryngaal en rectaal monster plus urine op Chlamydia en Gonorrhoe NAAT, syfilis serologie	X			X	
HCV- IgG	X			X	
Indien HCV-IgG positief: HCV-RNA of ALAT (gevolgd door HCV-RNA als ALAT verhoogd is)					X ⁴
HBV-status en -vaccinatie ⁵	X				
Urine op eiwit en glucose (dipstick) ⁶	X				X ⁶
Counseling ten aanzien van therapietrouw en risico-reducerende strategieën	X	X	X	X	
Check op interacties met andere geneesmiddelen ⁷	X	X	X	X	

1. Kan eventueel in 1 bezoek plaatsvinden, waarbij het recept wordt opgestuurd zodra de hiv-negatieve testuitslag bekend is

2. CKD-EPI formule gebruiken, bv via <https://www.mdcalc.com/ckd-epi-equations-glomerular-filtration-rate-gfr>

3. Indien in de voorafgaande 4 weken mogelijk blootgesteld aan hiv

4. Indien anti-HCV bekend positief: bepaal tenminste eens per 12 maanden HCV-RNA maar bij voorkeur elke 6 maanden voor uitsluiting van een her-infectie.

5. Screen volgens landelijk beleid en vaccineer indien geïndiceerd.

6. Wanneer er glucosurie of proteinurie wordt vastgesteld bij patiënt zonder leucocyturie dan dient dit herhaald te worden en indien bevestigd dient patiënt verwezen naar huisarts voor verdere analyse, die zo nodig kan doorverwijzen naar internist infectioloog om tenofovir-geïnduceerde tubulaire toxiciteit uit te sluiten. Indien bij start van PrEP en 6 maanden erna urine onderzoek telkens normaal is dan kan frequentie van urine onderzoek naar 1 keer per jaar worden verlaagd

7. Check via bijvoorbeeld hiv-druginteractions.org, overleg zo nodig met apotheker of hiv-behandelaar of stuur een mail naar IDPharmacology@radboudumc.nl

5. Wat te doen bij een positieve hiv-test?

Iedereen die met PrEP start, moet op hiv getest worden. Als de test positief is, moet de patiënt direct verwezen worden voor behandeling.

Als een PrEP gebruiker tijdens monitoring een positieve hiv-test uitslag heeft, dient dat met spoed worden uitgezocht, bij voorkeur door een internist-infectioloog. Direct telefonisch overleg en insturen is noodzakelijk, omdat bij continueren van PrEP resistentie van hiv tegen tenofovir en/of emtricitabine kan ontstaan.

Een positieve hiv-test tijdens PrEP gebruik kan verschillende redenen hebben. Ervan uitgaande dat de PrEP gebruiker hiv-negatief is getest voor start van PrEP, kan sprake zijn van (1) een fout-positieve test; (2) het niet correct innemen van PrEP in de voorgaande periode met blootstelling aan hiv; (3) een infectie met een virus dat resistent is voor tenofovir en/of emtricitabine, of (4) infectie met een normaal gevoelig virus bij adequate medicijnspiegels, mogelijk door blootstelling aan hiv in een mate waarbij het beschermend effect van PrEP niet afdoende was.

Ad (1) Een 4^e generatie combo test is zelden fout-positief²⁵. Als een eerdere hiv combotest negatief was en er dus dynamiek in de testuitslagen te zien is, is dit vermoedelijk een seroconversie en geen fout-positiviteit. Dit kan worden geanalyseerd door confirmatietesten te verrichten. Daarvoor zijn een blot en een hiv RNA test geïndiceerd. Een blot kan negatief zijn als het een vroege infectie betreft, maar een RNA test is naar verwachting positief in een dergelijke situatie.

Ad (2) Er kan worden overwogen om de intracellulaire tenofovirspiegel, een marker voor therapietrouw over de voorgaande weken, te meten^a.

Ad (3) Wereldwijd zijn enkele gevallen bekend waarbij er sprake was van een doorbraakinfectie met een multiresistent virus bij bewezen goede therapietrouw. Afgezet tegen het totaal aantal PrEP gebruikers, is dit echter zeer zeldzaam²⁶⁻²⁹.

Ad (4) Infectie met een normaal gevoelig virus bij bewezen goede therapietrouw is zeer zeldzaam en slechts éénmaal gerapporteerd³⁰.

a. Neem hiervoor contact op met de GGD Amsterdam. Deze analyse wordt in een laboratorium in de VS gedaan, via een “dried blood spot” sample.

6. Wat te doen bij afwijkingen van de nierfunctie?

De verwachting is dat in de toekomst PrEP met tenofovir alafenamide beschikbaar komt voor mensen met nierfunctiestoornissen³¹. Echter, registratie en een vergoedingsregeling ontbreken op het moment van het schrijven van deze richtlijn.

Voor start PrEP

- Ga bij de potentiële PrEP-gebruiker na of er momenteel sprake is van een nieraandoening of niertransplantatie. Zo ja, overleg met behandelend internist is aangewezen.
- Zo niet, berekenen van de eGFR: hiervoor dient de CKD-EPI formule gebruikt te worden. Indien er twee keer sprake is van een eGFR <60 mL/min/1.73m² kan pas met PrEP gestart worden nadat de oorzaak van de nierinsufficiëntie werd geanalyseerd en op voorwaarde dat eGFR >50 is. Bovendien is dan 3-maandelijke controle van eGFR nodig zodat bij verdere progressie van de nierinsufficiëntie tijdig gestopt kan worden.
- Urine analyse op eiwit met een dipstick. Indien positief (1+ of meer): meting herhalen en indien de proteïnurie wordt bevestigd dan kan PrEP niet gestart worden en is (verwijzing voor) verdere analyse naar de oorzaak geïndiceerd. Na analyse kan mogelijk alsnog met PrEP gestart worden.
- Urine analyse: geïsoleerde glucosurie. Hertest 1-2 weken later en indien de glucosurie geconfirmeerd wordt dan is (verwijzing voor) verdere analyse ter uitsluiting van nieuwe diabetes geïndiceerd. Er kan wel gestart worden met PrEP.

Tijdens gebruik van PrEP

- eGFR <60 ml/min/1,73 m² of eGFR daling >30% ten opzichte van de uitgangswaarde: Bevestig de daling binnen 1-2 weken met een nieuwe meting. Indien dit de daling van eGFR confirmeert dan dient er advies te worden ingewonnen van een internist/nefroloog over de oorzaak van de eGFR daling (waaronder uitsluiten van TDF geïnduceerde proximale tubulaire dysfunctie bv. door meting van albumine/creat en eiwit/creat ratio, glucosurie, fractionele fosfaat excretie, meting urine pH en plasma bicarbonaat). Bij daling tot <50ml/min/1,73m² dient PrEP bovendien gestopt te worden
- Urine analyse op eiwit is positief (1+ of meer): meting binnen 1-2 weken herhalen en indien de proteïnurie wordt bevestigd dan is (verwijzen voor) verdere analyse naar de oorzaak geïndiceerd (waaronder kwantificeren van de proteïnurie, uitsluiten van andere oorzaken, en eventueel uitsluiten van TDF geïnduceerde proximale tubulaire dysfunctie bv. door meting van albumine/creat en eiwit/creat ratio, glucosurie, fractionele fosfaat excretie, meting urine ph en plasma bicarbonaat). Afhankelijk van de ernst van de proteïnurie kan besloten worden om PrEP tijdelijk te stoppen.
- Urine analyse: geïsoleerde glucosurie: hertest binnen 1-2 weken en indien de glucosurie geconfirmeerd wordt dan is (verwijzing voor) verdere analyse nodig ter uitsluiting van een nieuwe diabetes en zo nodig ook uitsluiten van TDF geïnduceerde proximale tubulaire dysfunctie.

7. PrEP-medicatie en inname-schema's

Medicatie

De meeste onderzoeken naar PrEP hebben de effectiviteit van Truvada® (FTC 200 mg en TDF 245 mg) onderzocht, andere studies onderzochten Viread® (TDF 245 mg) als monotherapie; Bij gebruik van PrEP rondom het moment van risico op blootstelling aan hiv werd alleen de effectiviteit van TDF/FTC aangetoond. De effectiviteit van andere middelen, waaronder *long-acting injectables*, wordt nog onderzocht. Wij adviseren om alleen TDF/FTC te gebruiken als PrEP.

De verwachting is dat in de toekomst PrEP met tenofovir alafenamide beschikbaar komt voor mensen met nierfunctie stoornissen ³¹. Echter, registratie en een vergoedingsregeling ontbreken op het moment van het schrijven van deze richtlijn.

Regimes

Twee inname-schema's zijn onderzocht:

- Dagelijks gebruik van TDF/FTC als PrEP (elke dag een tablet op hetzelfde tijdstip)
- Alleen voor MSM: gebruik van TDF/FTC als PrEP rondom seks (2 tabletten tussen de 2 en 24 uur voor de mogelijke blootstelling aan hiv, een tablet 24 uur na de eerste inname, en nog een tablet 24 uur later. Als iemand daarna nog seks heeft, wordt dit schema voortgezet. waarbij er altijd 2 tabletten moeten worden ingenomen in de 48 uur volgend op de laatste mogelijke blootstelling aan hiv, zie figuur 2.

Zodra iemand die PrEP rondom seks gebruikt een dag geen TDF/FTC meer genomen heeft dient hij 24 tot 2 uur voor de volgende mogelijke blootstelling weer 2 tabletten te nemen gevolgd door 1 tablet 24 uur en 48 uur na de mogelijke blootstelling.

Er zijn meerdere studies uitgevoerd die de effectiviteit van dagelijks PrEP-gebruik hebben aangetoond ⁹. De effectiviteit van PrEP-gebruik rondom seks is aangetoond in één goed-opgezet klinisch onderzoek bij MSM en transgender vrouwen ³². Aan deze studie namen slechts weinig transgender vrouwen deel, waardoor er geen betrouwbare uitspraken kunnen worden gedaan over de bescherming bij deze groep. Aangezien beide regimes effectief zijn gebleken bij MSM, is het advies om de beide inname-schema's voor te leggen aan MSM zodat hij kan kiezen welke optie het best aansluit bij hem. Voor andere groepen, zoals transgender personen en personen die risico lopen via heteroseksueel contact, dient dagelijks PrEP-gebruik te worden geadviseerd.

Een andere belangrijke uitzondering betreft mensen met een HBV-infectie: zij dienen dagelijks PrEP te gebruiken omdat PrEP gebruik rondom seks geen adequate behandeling is voor een HBV infectie, en bovendien risico's met zich meebrengt. Bovendien dienen ze begeleid te worden door een internist-infectioloog of hepatoloog.

Voordelen van dagelijks gebruik zijn dat de gebruiker een vast inname-moment kan kiezen dat in zijn dagritme past, zodat inname routine wordt en hij/zij de hoogst haalbare bescherming heeft tegen hiv, dus ook in het geval van een ongeplande blootstelling. Voordeel van gebruik rondom seks is dat over het algemeen minder tabletten zullen worden ingenomen en hiermee de kosten van, en de blootstelling aan tenofovir lager zijn. Wel moet iemand zijn seksuele contacten enigszins kunnen plannen en niet vergeten om de 2 doses na 24 en 48 uur in te nemen.

Wanneer is iemand beschermd tegen hiv?

Bij start dagelijks PrEP, is iemand na 5 tot 7 dagen beschermd tegen hiv als het gaat om anale blootstelling ^{2,33}. Als iemand direct beschermd wil zijn is het verstandig om te beginnen met twee pillen tegelijkertijd, volgens het schema van PrEP rondom seks. In dat geval is iemand al vanaf 2 uur na inname beschermd ³⁴. Voor vaginale blootstelling geldt dat dagelijks PrEP tenminste 7 dagen van te voren moet zijn gestart, vanwege de minder snelle accumulatie van actieve metabolieten in de weefsels van de vrouwelijke genitale tractus ^{35,36}. Dit geldt dus ook voor transmannen die seks hebben via hun vagina.

Hoe kan een PrEP-gebruiker veilig stoppen met PrEP?

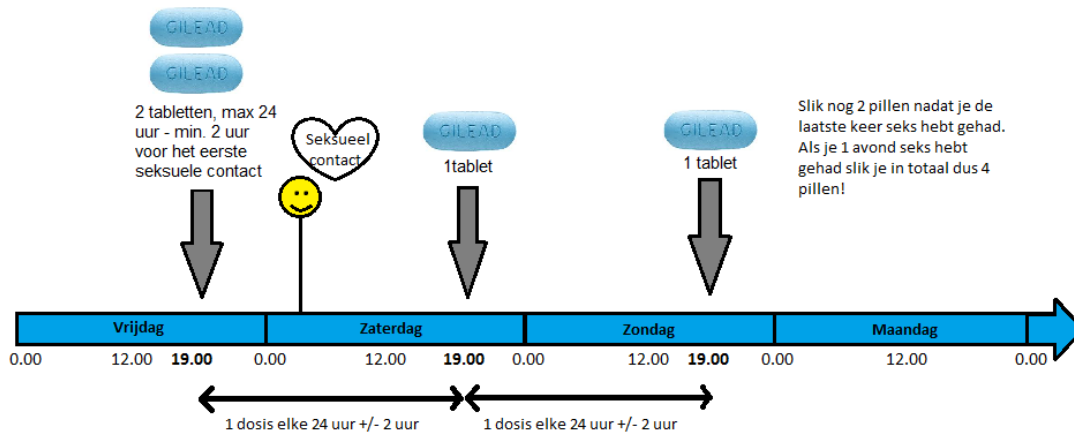
Na anale blootstelling is het advies om tenminste 2 dagen door te gaan met PrEP ³². Na vaginale blootstelling is dat tenminste 7 dagen ³⁷.

Wat te doen als PrEP wordt vergeten?

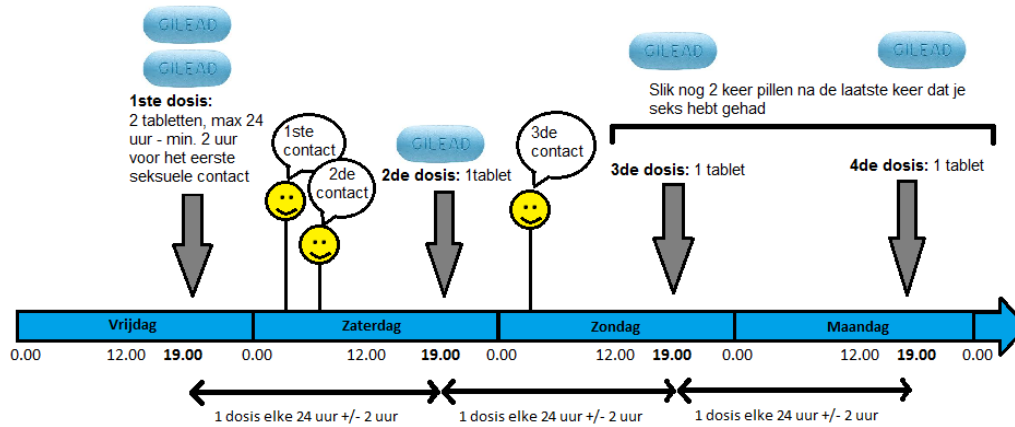
Bij dagelijks PrEP kan de vergeten pil alsnog ingenomen worden zodra eraan wordt gedacht. Als het vergeten wordt ontdekt bij het volgende inname-moment, hoeft de vergeten tablet niet alsnog worden ingenomen en gaat iemand door met het normale inname-schema. Een studie heeft berekend dat iemand op dagelijks PrEP goed beschermd is bij gebruik van tenminste 4 pillen per week ³⁸, echter dit inname schema adviseren wij niet omdat de bescherming bij een vergeten dosis naar verwachting onvoldoende is, en deze conclusie gebaseerd is op post-hoc analyse; de effectiviteit van dit inname schema is verder niet prospectief onderzocht. Wel kan op basis hiervan worden uitgelegd dat de bescherming goed blijft als PrEP incidenteel vergeten wordt.

Als de eerste 2 pillen van het schema van PrEP rondom de seks worden vergeten, is het advies om aanvullende beschermingsmaatregelen zoals condooms te nemen. Wordt een pil na het risico moment vergeten, dan kan de vergeten pil tot 12 uur na het oorspronkelijke inname moment worden ingenomen. Er kan worden overwogen om post-expositie profylaxe te geven bij gelopen seksueel risico waarbij PrEP niet (correct) is gebruikt. Hierbij dient een individuele inschatting op basis van de specifieke casus te worden gemaakt, met gebruik van het draaiboek seksaccidenten van de LCI (2013).

A



B



Figuur 2: in panel A het schema van gebruik van PrEP rondom seks in het geval van een eenmalige seksueel contact; in panel B het inname-schema als er meerdere seksuele contacten binnen enkele dagen plaatsvinden. Zie ook [mantotman website](#).

8. Regelgeving, registratie en kosteneffectiviteit

Registratie voor TDF/FTC als PrEP werd door Gilead in januari 2016 aangevraagd bij het Europees Geneesmiddelen bureau (EMA) en werd toegekend in augustus 2016. Dat betekent dat artsen in Nederland TDF/FTC kunnen voorschrijven als PrEP. Er is op dit moment (april 2019) geen vergoeding van de kosten van TDF/FTC voor PrEP door de ziektekostenverzekering. Dat betekent dat, zolang er nog geen vergoeding is, de cliënt zelf de TDF/FTC betaalt. Voor de actuele prijs van TDF/FTC, zie <https://www.medicijnkosten.nl>. De cliënt weet zo wat de prijs is van de goedkoopste generieke TDF/FTC die op dat moment waarschijnlijk in de apotheek leverbaar zou moeten zijn.

De Gezondheidsraad heeft in maart 2018 de minister geadviseerd over het verstrekken van hiv-remmers voor preventiedoeleinden, en in juli 2018 heeft Minister Bruins een beleidsbrief naar de tweede kamer gestuurd ^{1,39}. In deze beleidsbrief kondigt hij een nationaal PrEP programma aan gedurende een periode van 5 jaar, waarbij PrEP zal worden verstrekt aan een beperkte groep mensen die een verhoogd risico hebben op een hiv-infectie. Het programma zal in 2019 starten en verstrekking zal plaatsvinden via GGD centra voor seksuele gezondheid. Op het moment van deze revisie zijn er nog geen verdere details bekend.

De kosteneffectiviteit van PrEP hangt af van diverse factoren zoals de incidentie van hiv zonder PrEP, het aantal additionele hiv-infecties (transmissie van de potentiële PrEP-gebruiker naar zijn/haar partners) dat wordt voorkomen, het gebruik van dagelijks PrEP of rondom seks, de prijs van PrEP en van hiv-behandeling, de mate van bescherming door PrEP en (de gevolgen van) verandering in risicogedrag die als gevolg van PrEP zou kunnen optreden. In Nederland werd PrEP als kosteneffectief beoordeeld zelfs wanneer de geneesmiddelkosten door de overheid gedragen worden en hoger zijn dan 50 euro per maand ⁴⁰.

9. Waar en door wie kan PrEP worden voorgeschreven?

Het bepalen van de indicatie voor en het voorschrijven van PrEP volgens een richtlijn/protocol kunnen plaatsvinden binnen de context van een centrum seksuele gezondheid en door een ter zake deskundig (huis)arts die kennis heeft genomen van de vigerende richtlijn op dit gebied. PrEP zou tevens kunnen worden voorgeschreven door een nurse practitioner onder supervisie van een ter zake deskundig arts. Bij vragen kan overleg plaatsvinden met de centrale GGD die de PrEP zorg in uw regio coördineert, het regionale hiv behandel centrum of een regionaal lid van SeksHAG (<https://sekshag.nhg.org/>).

Onderzoek naar en registratie van PrEP-gebruik is van belang en dient te worden geborgd omdat het gaat om een nieuwe preventie strategie in Nederland met mogelijke implicaties op de hiv-epidemie, op resistentievorming, op veranderingen in risicogedrag en kans op bijwerkingen van de medicatie. Om meer ervaring hiermee op te doen, is het analyseren van deze gegevens belangrijk.

References

1. Health Council. Preventief gebruik van hiv-remmers [Dutch], <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2018/03/27/preventief-gebruik-van-hiv-remmers>, accessed at 23 November 2018.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV-United States, 2016. 2016.
3. WHO. WHO implementation tool for pre-exposure prophylaxis of HIV infection 2017, <https://www.who.int/hiv/pub/prep/en/>, accessed 23 November 2018. 2017.
4. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, 2016, <https://www.who.int/hiv/pub/prep/en/>, accessed 23 November 2018 2016.
5. European AIDS Clinical Society (EACS). European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe; Guidelines 9.0, available at <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. 2017, accessed Nov 6, 2017.
6. Grant RM, Glidden DV. HIV moments and pre-exposure prophylaxis. *Lancet* 2016; **387**(10027): 1507-8.
7. Jain S, Krakower DS, Mayer KH. The Transition From Postexposure Prophylaxis to Preexposure Prophylaxis: An Emerging Opportunity for Biobehavioral HIV Prevention. *Clin Infect Dis* 2015; **60 Suppl 3**: S200-S4.
8. Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding. Draaiboek Consult seksuele gezondheid, 2015, online beschikbaar via <https://lci.rivm.nl/sites/default/files/2018-12/Consult%20seksuele%20gezondheid%20-%20Deeldraaiboek%20%20-%20Testbeleid.pdf>.
9. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS* 2016; **30**(12): 1973-83.
10. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010; **51**(5): 496-505.
11. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2011; **57**(5): 773-80.
12. Solomon MM, Lama JR, Glidden DV, et al. Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS* 2014; **28**(6): 851-9.
13. Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2018; **93**(3): 545-59.
14. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012; **367**(5): 399-410.
15. Vanhommerig JW, Lambers FA, Schinkel J, et al. Risk Factors for Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among Human Immunodeficiency Virus-Infected

Men Who Have Sex With Men: A Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis* 2015; **2**(3): ofv115.

16. Hullegie SJ, van den Berk GEL, Leyten EMS, et al. Acute hepatitis C in the Netherlands: characteristics of the epidemic in 2014. *Clin Microbiol Infect* 2016; **22**(2): 209 e1- e3.

17. Hoornenborg E, Achterbergh RCA, Schim van der Loeff MF, et al. MSM starting preexposure prophylaxis are at risk of hepatitis C virus infection. *AIDS* 2017; **31**(11): 1603-10.

18. Cotte L, Cua E, Reynes J, et al. Hepatitis C virus incidence in HIV-infected and in preexposure prophylaxis (PrEP)-using men having sex with men. *Liver Int* 2018.

19. Boerekamps A, Wouters K, Ammerlaan HSM, Gotz HM, Laga M, Rijnders BJA. Case series on acute HCV in HIV-negative men in regular clinical practice: a call for action. *Neth J Med* 2018; **76**(8): 374-8.

20. LCI. Draaiboek consult seksuele gezondheid, hoofdstuk 5: Testbeleid. *Werkgroep artsen seksuele gezondheid en soa* 2015.

21. RIVM.

https://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Nieuwsberichten/2017/RIVM_adviseert_hepatitis_A_vaccinatie_voor_homomannen, accessed 19-10-2018.

22. Ndumbi P, Freidl GS, Williams CJ, et al. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. *Euro Surveill* 2018; **23**(33).

23. Tinago W, Cotter AG, Sabin CA, et al. Predictors of longitudinal change in bone mineral density in a cohort of HIV-positive and negative patients. *AIDS* 2017; **31**(5): 643-52.

24. Elske Hoornenborg, Kees de Jong, Kai Jonas, Remy Welleman, Shelly Gibson. Motiverende gespreksvoering in de context van hiv pre-expositie profylaxe: adviezen en handreikingen, opgesteld in samenspraak met het We are PrEPARED (WAP) initiatief. Online beschikbaar via <https://www.ggd.amsterdam.nl/infectieziekten/soa-hiv-sense/prep/informatie/>. 2018.

25. Marson KG, Marlin R, Pham P, et al. Real-world performance of the new US HIV testing algorithm in medical settings. *J Clin Virol* 2017; **91**: 73-8.

26. Knox DC, Anderson PL, Harrigan PR, Tan DH. Multidrug-Resistant HIV-1 Infection despite Preexposure Prophylaxis. *N Engl J Med* 2017; **376**(5): 501-2.

27. Colby DJ, Kroon E, Sacdalan C, et al. Acquisition of Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in a Patient Taking Preexposure Prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2018; **67**(6): 962-4.

28. Markowitz M, Grossman H, Anderson PL, et al. Newly Acquired Infection With Multidrug-Resistant HIV-1 in a Patient Adherent to Preexposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; **76**(4): e104-e6.

29. Cohen SE, Sachdev D, Lee SA, et al. Acquisition of tenofovir-susceptible, emtricitabine-resistant HIV despite high adherence to daily pre-exposure prophylaxis: a case report. *Lancet HIV*, [Epub ahead of print] 2018.

30. Hoornenborg E, Prins M, Achterbergh RCA, et al. 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* 2017; **4**(11): e522-e8.

Nederlandse PrEP Richtlijn, versie 1 [8 september 2016], gereviseerde versie 2 [15 april 2019]

31. Charles B. Hare, Josep Coll, Peter Ruane, et al. The phase 3 DISCOVER study: daily F/TAF or F/TDF for HIV Pre-Exposure Prophylaxis, presented at the Conference on Opportunistic Infections and Retroviruses, Seattle, March 4-7, 2019.
32. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2015; **373**(23): 2237-46.
33. Seifert SM, Glidden DV, Meditz AL, et al. Dose response for starting and stopping HIV preexposure prophylaxis for men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2015; **60**(5): 804-10.
34. Molina JM, Charreau I, Spire B, et al. 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* 2017; **4**(9): e402-e10.
35. Hendrix CW, Andrade A, Bumpus NN, et al. 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* 2016; **32**(1): 32-43.
36. Patterson KB, Prince HA, Kraft E, et al. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. *Sci Transl Med* 2011; **3**(112): 112re4.
37. Cottrell ML, Yang KH, Prince HM, et al. A Translational Pharmacology Approach to Predicting Outcomes of Preexposure Prophylaxis Against HIV in Men and Women Using Tenofovir Disoproxil Fumarate With or Without Emtricitabine. *J Infect Dis* 2016; **214**(1): 55-64.
38. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014; **14**(9): 820-9.
39. Rijksoverheid. Kamerbrief met beleidsreactie preventief gebruik van hiv-remmers [Dutch], <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2018/07/10/kamerbrief-met-beleidsreactie-preventief-gebruik-van-hiv-remmers-prep>, accessed at 23 November 2018.
40. Nichols BE, Boucher CA, van der Valk M, Rijnders BJ, van de Vijver DA. Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2016; **16**(12): 1423-9.