

HIV Pre-expositie profylaxe (PrEP) richtlijn Nederland



SOAIDS



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

Inhoud

| | |
|--|----|
| Samenstelling Nederlandse PrEP-richtlijn | 3 |
| Afkortingen | 4 |
| 1. Scope en plaatsbepaling | 5 |
| 2. Achtergrond | 6 |
| 3. Indicaties voor PrEP | 9 |
| 4. Testen en opvolgen tijdens PrEP-gebruik..... | 10 |
| 5. PrEP-medicatie en inname-schema's..... | 13 |
| 6. Regelgeving, registratie en kosteneffectiviteit | 16 |
| 7. Waar en door wie kan PrEP worden voorgeschreven?..... | 17 |

Samenstelling Nederlandse PrEP-richtlijn

Initiatiefnemer:

Nederlandse Vereniging van Hiv Behandelaren

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

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)/ Landelijke Coördinatie
Infectieziektebestrijding (LCI)

Hannelore Götz

Huisartsen Advies groep Seksuele gezondheid (SeksHAG)

Jan van Bergen

Rob Hermanussen

Adrie Heijnen

Soa Aids Nederland

Hanna Bos

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

Hannelore Götz

Vastgesteld: september 2016

Zal worden geactualiseerd: september 2017

Afkortingen

| | |
|------|--|
| CDC | Centers for Disease Control and prevention |
| 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 |
| WHO | World Health Organization |

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. 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). In de periode van 2012 -2016 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.

Op het moment van het schrijven van deze richtlijn, wordt PrEP (nog) niet op grote schaal voorgeschreven in Nederland. Wel 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.

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. Gezien de snelle ontwikkelingen rond PrEP zal naar verwachting deze richtlijn frequent geactualiseerd moeten worden.

2. Achtergrond

Voor achtergrond informatie over PrEP verwijzen we naar de *WHO guideline "When to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV"*, pagina's 42-46, welke hier zijn ingevoegd. De cursief geschreven stukken zijn door de auteurs van deze Nederlandse richtlijn toegevoegd.

Rationale and supporting evidence

A systematic review and meta-analysis of PrEP trials containing TDF demonstrated that PrEP is effective in reducing the risk of acquiring HIV infection (1). The level of protection did not differ by age, gender, regimen (TDF versus FTC + TDF) and mode of acquiring HIV (rectal, penile or vaginal). The level of protection was strongly correlated with adherence. *When PrEP is used intermittently, only TDF + FTC has been shown to be effective.*

HIV infection

The incidence of HIV infections was measured in 11 randomized controlled trials comparing PrEP to placebo, three randomized controlled trials comparing PrEP to no PrEP (such as delayed PrEP or "no pill") and three observational studies. Across data from 10 trials comparing PrEP with placebo, the results from a meta-analysis demonstrated a 51% reduction in risk of HIV infection for PrEP versus placebo (1).

Mode of acquisition

When studies were stratified by mode of acquisition (rectal, vaginal or penile exposure), PrEP showed similar effectiveness across groups. The relative risk of HIV infection for PrEP versus placebo for rectal exposure is 0.34 (95% CI: 0.15–0.80, P = 0.01). For penile or vaginal exposure, the relative risk of HIV infection for PrEP versus placebo is 0.54 (95% CI: 0.32–0.90, P = 0.02) (1). Parenteral exposure to HIV was not analysed separately because only one study explicitly included people who inject drugs, and their exposure to HIV arose from sexual practices and incomplete access to sterile injection equipment.

Sex and gender

Of the 10 randomized PrEP trials reporting HIV infection as the outcome, women were included in six studies and men in seven studies. PrEP was effective for both men and women. The relative risk of HIV infection for PrEP versus placebo was 0.57 (95% CI 0.34–0.94; P = 0.03) among women and 0.38 (95% 0.20–0.60; P = 0.0001) among men. Two placebo-controlled trials that targeted women exclusively showed very low uptake of PrEP (less than one third) in the active arm and no effectiveness on an intent-to-treat basis(2;3). PrEP effectiveness among women in four trials that included both women and men was higher. For example, among women younger than 30 years in a trial that included both men and women, the effectiveness was 72% (95% CI: 29–92%, P = 0.01) for TDF and 77% (95% CI: 25–90%, P = 0.01) for FTC + TDF PrEP (4). The results from a recent study (HPTN 067) among young, predominately single South African women receiving open-label FTC + TDF as PrEP showed that young women can maintain adherence, with 80% having substantial concentrations of drug detected at week 4 and 65% at week 24 in the daily PrEP arm (5). More information about PrEP in transgender populations is needed.

Adherence

When all studies were analysed together, the results produced significant heterogeneity. The results from meta-regression conducted to evaluate whether certain variables moderated the effect of PrEP on reducing the risk of acquiring HIV infection demonstrated that adherence is a significant moderator. When studies were stratified according to adherence levels (high, moderate and low), heterogeneity was greatly reduced within adherence subgroups, demonstrating that most heterogeneity between studies can be explained by differing adherence levels. Within adherence subgroups, PrEP is the most efficacious among the high-adherence group (defined as >70% drug detection, but all studies in this group had adherence at or above 80%) but PrEP also significantly reduces the risk of acquiring HIV infection in studies with moderate levels of adherence (41–70% drug detection). Among studies with low adherence (40% or lower drug detection), PrEP shows no effect in reducing HIV infection (1).

Safety

Ten randomized controlled trials comparing PrEP with placebo presented data on any adverse event. The risk of experiencing at least one adverse event during follow-up was common in participants in all trials. Across studies, the rates of any adverse event did not differ for PrEP versus placebo. Similarly, there were no differences across subgroups, including mode of acquisition, adherence, sex, drug regimen, drug dosing or age. Eleven randomized controlled trials comparing PrEP with placebo presented the results for any grade 3 or 4 adverse event. Across studies, there was no statistical difference in rates of any grade 3 or 4 adverse event for PrEP versus placebo and there were no statistical differences across subgroup analyses, including adherence, sex, drug regimen, drug dosing or age (1). Several studies noted subclinical declines in renal functioning and bone mineral density among PrEP users (6-8). These subclinical changes did not result in clinical events and were not progressive over time.

Drug resistance

The risk of drug resistance to FTC was very low overall (11 people with FTC- or TDF-resistant HIV infection among 9222 PrEP users, or 0.1%), and this occurred mainly among people who were acutely infected with HIV when initiating PrEP: 7 people with FTC- or TDF-resistant HIV infection among 9222 PrEP users. The proportion of people with drug-resistant HIV infection did not differ in the PrEP and placebo groups among everyone at risk, although the number of events was low (n = 6 people infected). Multiple HIV infections (8–50) were averted for every case of FTC resistance associated with starting PrEP in the presence of acute HIV infection (1). Modelling the HIV drug resistance resulting from ART is predicted to far exceed that resulting from PrEP (9). Although mathematical models inform the risk of resistance, their results rely on data from clinical trials and make assumptions about risk of drug resistance selection during PrEP. How implementing PrEP on a large scale affects resistance overall is unknown, and active surveillance during PrEP scale-up may therefore be warranted. *In this regard, it is crucial that every PrEP prescription is preceded by a very recent (<15 days old) documented negative HIV test that also includes a P24 antigen detection or an HIV RNA test.*

Sexual and reproductive health outcomes

No evidence indicated that PrEP led to risk compensation in sexual practices, such as decreased condom use or more sexual partners (10;11). PrEP does not appear to affect the effectiveness of hormonal contraception, although two studies found trends towards higher

rates of pregnancy among oral contraceptive users who also took PrEP. When multivariate analysis accounted for confounders, this relationship became nonsignificant. Oral PrEP was not associated with increased adverse pregnancy-related events among women taking PrEP during early pregnancy (2;4). More information is needed about interactions between PrEP and the hormone therapy used by transgender populations. The review sought to evaluate the effectiveness of PrEP in preventing HIV infection in the context of access to a combination of standard approaches to HIV prevention (1). Across all trials, PrEP was provided in the context of a package of HIV prevention interventions, including regular HIV testing and counselling, provision of condoms, screening and treatment for sexually transmitted infections, adherence counselling and other options relevant to the study population, such as access to contraception for women and methadone maintenance for people who inject opioids.

3. Indicaties voor PrEP

PrEP is een geschikte additionele preventie optie voor mensen die een “substantieel risico” op een hiv-infectie lopen (12-14).

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 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 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 of vrouwen die zwanger willen worden van een hiv-positieve partner. Bij deze laatste groep wordt geadviseerd om PrEP te bespreken met de hiv-behandelaar van de hiv-positieve partner en in overleg met deze al dan niet PrEP te starten.

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, bijvoorbeeld door een hiv-RNA test aan te vragen. Op de site hebikhiv.nl staat een algoritme om te beoordelen of een hiv-RNA test geïndiceerd is.

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-combotoest bij elk bezoek geïndiceerd (1).

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 (<1%) bij hiv-geïnfekteerden. Als TDF wordt gestopt en er zijn geen bijkomende nefrotoxische factoren zoals diabetes met complicaties, herstelt de nierfunctie in alle gevallen weer (8;15;16). 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 (4). Echter, kleine maar mogelijk relevante afwijkingen bij langdurig PrEP-gebruik zijn nog niet bekend. Opvolgen van de nierfunctie is daarom noodzakelijk.

Hepatitis C-virus

De incidentie van seksueel opgelopen hepatitis C-virus (HCV)-infectie is hoog onder hiv-positieve MSM (17). 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 (voorlopige data van het Amsterdam PrEP project). Daarom wordt geadviseerd om HCV 3-maandelijks te testen bij PrEP-gebruikers door een antistoffenbepaling. Bij aanwezigheid van antistoffen tegen HCV dient te worden getest met HCV-RNA.

Gezien de hoge kosten van de HCV-RNA test wordt geadviseerd om bij MSM met een doorgemaakte HCV-infectie (en dus reeds positieve antistoffen) 1 keer per jaar te testen op HCV-RNA. Optioneel kan in plaats van de 3-maandelijkse HCV antistofbepaling een ALAT bepaling gedaan worden en jaarlijks HCV-antistoffen worden bepaald. Bij elke ALAT stijging boven de bovengrens van het normale dient dan echter een HCV antistof test te volgen.

Hepatitis B-virus

Screening op Hepatitis B-virus (HBV)-infectie wordt gedaan volgens draaiboek consult seksuele gezondheid; vaccinatie dient te volgen bij mensen die geen HBV-infectie hebben doorgemaakt (18). 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.

Interacties

Daarnaast is het 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 langdurig gebruik van hoge doses NSAIDs te worden vermeden vanwege een verhoogde kans op acute nierinsufficiëntie. Er zijn geen interacties tussen TDF/FTC en drugs bekend.

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 adviezen verwijzen we naar de CDC guideline "[*Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States – 2014 Clinical Providers' Supplement*](#)".

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 jaarlijks, met een extra bericht bij afwijkingen van nierfunctie, een diagnose van HCV-infectie of syfilis en bij hiv-seroconversie.

| | Voor start PrEP | Bij start PrEP | Een maand na start PrEP | 3-mandelijks na start PrEP |
|--|-----------------|----------------|-------------------------|----------------------------|
| Kreatinine (geschatte klaring tenminste 60 mL/min) | X | | X | X ¹ |
| HIV-combtest (4e generatie ELISA test) | X | X ² | X | X |
| Soa testen: tenminste oraal en rectaal monster plus urine op Chlamydia en Gonorrhoe NAAT, syfiliis serologie | X | | | X |
| HCV- antistoffen, indien positief: HCV RNA | X | | | X ^{3,4} |
| HBV-status en -vaccinatie ⁵ | X | | | |
| Urine op eiwit en glucose (dipstick) ⁶ | X | | | X |
| 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. Indien kreatinine stabiel bij 6-maanden bezoek en geen additionele risicofactoren voor nierfunctie problematiek: kreatinine à 6 maanden bepalen
2. Indien in de voorafgaande 6 weken mogelijk blootgesteld aan hiv
3. Indien anti-HCV bekend positief: bepaal tenminste eens per 12 maanden HCV RNA voor uitsluiting van een her-infectie.
4. Optioneel kan in plaats van 3 mandelijks HCV antistofbepaling een ALAT bepaling gedaan worden en jaarlijks HCV antistoffen. Bij elke ALAT stijging boven de bovengrens van het normale dient dan echter een HCV antistoftest te volgen.
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.
7. Check via bijvoorbeeld eproctas.com of hiv-druginteractions.org. overleg zo nodig met apotheker of hiv-behandelaar of stuur een mail naar IDPharmacology@radboudumc.nl

5. 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 intermitterende PrEP 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.

Regimes

Twee inname-schema's zijn onderzocht:

- Dagelijks gebruik van TDF/FTC als PrEP (elke dag een tablet op hetzelfde tijdstip)
- Intermitterend gebruik van TDF/FTC als PrEP (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, waarbij er altijd 2 tabletten moeten worden ingenomen na de laatste mogelijke blootstelling aan hiv), zie figuur.

Zodra iemand die intermitterend PrEP gebruikt een dag geen TDF/FTC meer genomen heeft dient hij/zij 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. De effectiviteit van intermitterend PrEP-gebruik is aangetoond in één goed-opgezet klinisch onderzoek bij mannen die seks hebben met mannen (MSM) en transgender vrouwen (19). Aangezien beide regimes effectief zijn gebleken bij genoemde groepen, is het advies om deze beide opties voor te leggen aan MSM en transgender vrouwen, zodat hij/zij kan kiezen welke optie het best aansluit bij hem/haar. Voor andere groepen dient dagelijks PrEP-gebruik te worden geadviseerd.

Een andere uitzondering betreft mensen met een HBV-infectie: zij dienen dagelijks PrEP te gebruiken.

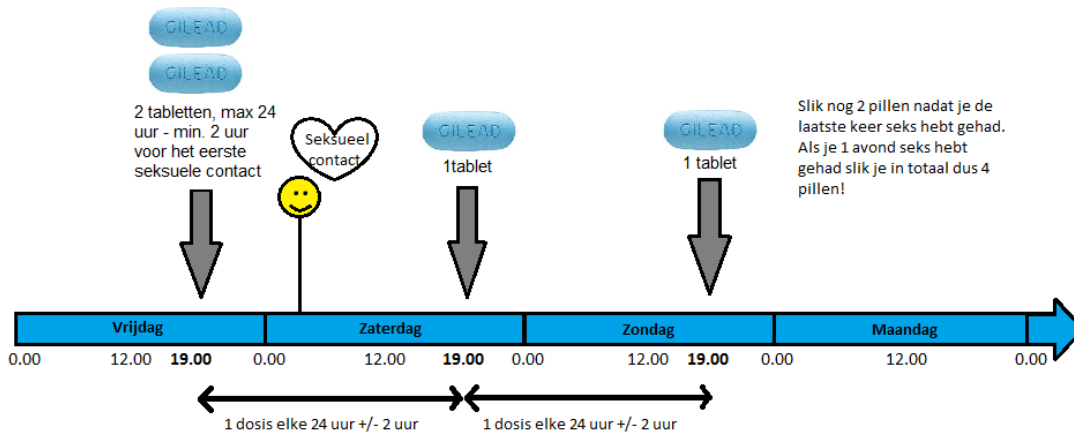
Voordeel van dagelijks gebruik zijn dat de gebruiker een vast inname-moment kan kiezen dat in zijn dagritme past, zodat inname routine wordt en hij/zij de hoogst haalbare bescherming heeft tegen hiv, dus ook in het geval van een ongeplande blootstelling. Voordeel van intermitterend gebruik is dat over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

Wat te doen als PrEP wordt vergeten?

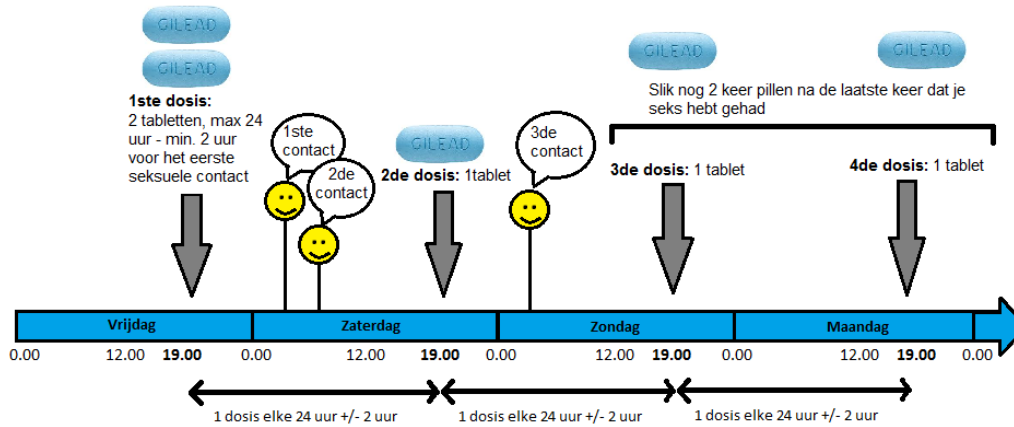
Bij dagelijks PrEP kan de vergeten pil tot 12 uur na het oorspronkelijke inname-moment worden ingenomen. Als het langer dan 12 uur na het vaste inname-moment is, dient deze tablet te worden overgeslagen en gaat iemand door met het normale inname-schema. Een studie heeft berekend dat iemand op dagelijks PrEP goed beschermd is bij gebruik van tenminste 4 pillen per week (20), echter dit is geen geadviseerd inname schema. 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 intermitterende PrEP worden vergeten, is het advies om aanvullende beschermingsmaatregelen te nemen. Vergeet een intermitterend PrEP-gebruiker een pil na het risico moment, 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: in panel A het schema van intermitterende PrEP in het geval van een eenmalige seksueel contact; in panel B het inname-schema als er meerdere seksuele contacten binnen enkele dagen plaatsvinden.

6. 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 geen vergoeding van de kosten van Truvada voor PrEP door de ziektekostenverzekering. Dat betekent dat, zolang er nog geen vergoeding is, de cliënt zelf de TDF/FTC betaalt. Voor de prijs van TDF/FTC, zie <https://www.medicijnkosten.nl>.

Of de toepassing van PrEP kosteneffectief is, 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 intermitterend of dagelijks PrEP, 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.

Er zijn signalen dat generieke PrEP via het internet besteld wordt en de gebruiker vervolgens op consult komt voor medische controle. Het bestellen van TDF/FTC via internet is illegaal en de kwaliteitsgaranties ontbreken, maar vanwege de risico's bij incorrect PrEP gebruik dienen ook in deze groep de controles die in hoofdstuk 4 zijn genoemd plaats te vinden. Er dient een registratie plaats te vinden hoe vaak via deze route PrEP gebruik wordt om de vraag naar PrEP verder inzichtelijk te krijgen. Op het moment dat PrEP via reguliere wijze verkrijgbaar is moet de gebruiker ontmoedigd worden deze illegale route gebruiken.

7. 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 soa-polikliniek en door een ter zake deskundig huisarts 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.

Het heeft in deze fase waarin de ontwikkelingen rond PrEP elkaar snel opvolgen en er, in Nederland, nog ervaring moet worden opgedaan, wel de voorkeur om de PrEP-implementatie initieel te centreren in enkele klinieken/praktijken in regio's met een grote MSM-gemeenschap.

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 centraliseren en analyseren van deze gegevens belangrijk.

Reference List

- (1) Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) for all populations: A systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2016 May 5.
- (2) Damme van L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2012 Aug 2;367(5):411-22.
- (3) Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med* 2015 Feb 5;372(6):509-18.
- (4) Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012 Aug 2;367(5):399-410.
- (5) Hoagland B, Veloso VG, De Boni RB, Madruga JV, Kallas EG, Martinez Fernandes N et al. PrEP uptake and associated factors among MSM and TGW in the PrEP Brasil demonstration project. *IAS 2015, Vancouver, BC, Canada, 19-22 July 2015*. 2016.
- (6) Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, et al. The impact of adherence to preexposure prophylaxis on the risk of HIV infection among people who inject drugs. *AIDS* 2015 Apr 24;29(7):819-24.
- (7) Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS One* 2011;6(8):e23688.
- (8) 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 Mar 27;28(6):851-9.
- (9) van de Vijver DA, Nichols BE, Abbas UL, et al. Preexposure prophylaxis will have a limited impact on HIV-1 drug resistance in sub-Saharan Africa: a comparison of mathematical models. *AIDS* 2013 Nov 28;27(18):2943-51.
- (10) Marcus JL, Glidden DV, Mayer KH, et al. No evidence of sexual risk compensation in the iPrEx trial of daily oral HIV preexposure prophylaxis. *PLoS One* 2013;8(12):e81997.
- (11) Guest G, Shattuck D, Johnson L, et al. Changes in sexual risk behavior among participants in a PrEP HIV prevention trial. *Sex Transm Dis* 2008 Dec;35(12):1002-8.
- (12) Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for HIV prevention with adults and adolescents with HIV in the United States. 2014.

- (13) WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for hiv. 1-9-2015.
- (14) EACS. Guidelines 8.0. 2015.
- (15) Cooper RD, Wiebe N, Smith N, et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010 Sep 1;51(5):496-505.
- (16) Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, et al. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2011 May;57(5):773-80.
- (17) 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 Sep;2(3):ofv115.
- (18) LCI. Draaiboek consult seksuele gezondheid, hoofdstuk 5: Testbeleid. Werkgroep artsen seksuele gezondheid en soa 2015.
- (19) 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 Dec 3;373(23):2237-46.
- (20) 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 Sep;14(9):820-9.