

## Pre-expositieprofylaxe tegen hiv (PrEP)

### Samenvatting

Hermanussen R. Pre-expositieprofylaxe tegen hiv (PrEP). *Huisarts Wet* 2017;60(6):264-7.

De Nederlandse hiv-behandelcentra zien nog steeds ongeveer duizend nieuwe patiënten per jaar. Dat aantal is gedaald door voorlichtingscampagnes, condoomgebruik en snellere behandeling, maar kan nog verder worden teruggebracht door pre-expositieprofylaxe (PrEP) bij hoogrisicogroepen, met name mannen die seks hebben met mannen. PrEP, een combinatie van de twee antiretrovirale middelen emtricitabine en tenofovir, is toegelaten door de EMA en mag door de huisarts worden voorgeschreven. Het middel werkt goed, heeft weinig bijwerkingen en kan kosteneffectief zijn, maar is duur en wordt in Nederland niet vergoed. Veel gebruikers kiezen daarom voor eigen import en informeel gebruik. Huisartsen zouden ook deze groep gebruikers moeten begeleiden.

De in 2016 verschenen Nederlandse PrEP-richtlijn geeft aanwijzingen voor indicatiestelling, begeleiding en gebruik. De gebruiker moet vooraf gecontroleerd worden op hiv om resistentieontwikkeling te voorkomen. Ook soa's, hepatitis B en C en de nierfunctie moeten gecontroleerd worden in verband met mogelijke bijwerkingen. Daarna is driemaandelijke controle op soa's, hiv en nierafwijkingen geboden.

Mick, 34 jaar oud en jurist bij een groot bedrijf, komt op uw spreekuur. Hij heeft geen vaste partner, twee tot drie keer per maand heeft hij seks met andere mannen, soms is dat anale seks. Als huisarts weet u dat Mick het belangrijk vindt zich tegen hiv te beschermen, hij probeert elke keer een condoom te gebruiken. Soms gaat het echter mis met het condoom. U heeft Mick een paar maanden geleden behandeld voor een rectale gonokokkeninfectie, waarschijnlijk opgelopen toen hij aangeschoten met iemand in bed belandde en in de opwindning vergat een condoom te gebruiken.

Naar aanleiding van dit voorval heeft Mick een paar dagen geleden opnieuw een hiv-test gedaan. Hij komt voor de uitslag, deze was gelukkig goed, maar hij heeft ook een verzoek. Naast condooms wil hij pre-expositieprofylaxe (PrEP) gaan gebruiken om zich te beschermen tegen hiv-infectie. Hij wil voor zichzelf generieke emtricitabine/tenofovir uit Thailand laten bezorgen bij een vriend in Londen, en vraagt of u hem hierin wilt begeleiden.

### INLEIDING

Onder andere door voorlichtingscampagnes, condoomgebruik, vroegtijdige opsporing en effectieve behandeling is het aantal patiënten dat jaarlijks bij de hiv-behandelcentra in Nederland komt, afgenomen van gemiddeld 1400 aan het begin van deze eeuw tot gemiddeld 1033 in 2015.<sup>1</sup> Er is een preventiestrategie die dit aantal verder kan verkleinen: pre-expositieprofylaxe (PrEP). PrEP houdt in dat iemand een combinatie van de antiretrovirale middelen emtricitabine en tenofovir gebruikt om infectie met hiv te voorkomen. In 2016 is deze combinatie geregistreerd bij het Europees geneesmiddelenbureau EMA en is een Nederlandse PrEP-richtlijn verschenen.<sup>2</sup> Deze richtlijn werd opgesteld op initiatief van de Nederlandse Vereniging van Hiv Behandelaren in samenwerking met zeven andere organisaties, waaronder SeksHAG, de expertgroep Seksualiteit, soa en hiv van het NHG.

In Nederland komen hiv-infecties vooral voor bij mannen die seks hebben met mannen (MSM). In 2015 vertegenwoordigde deze bevolkingsgroep 65% van het totale aantal nieuwe hiv-infecties.<sup>3</sup> Er zijn verschillende strategieën om het aantal nieuwe infecties bij deze mannen te verminderen. De eerste strategie is condoomgebruik. In 2012 bleek dat MSM vaker condooms gebruiken dan andere mannen. Bijna de helft (48%) van de heteroseksuele mannen en 61% van de vrouwen die seks hadden met een losse partner rapporteerde dat daarbij de laatste keer geen condoom gebruikt was; bij anale seks waren de percentages 47% en 71%. In de groep MSM die anale seks had, had 33% de laatste keer geen condoom gebruikt.<sup>4</sup> Een tweede strategie is *treatment as prevention*: zo vroeg mogelijk opsporen en behandelen, want vroegtijdige behandeling vermindert de kans dat het virus wordt overgedragen.<sup>5</sup>

Om het aantal hiv-infecties in de groep MSM verder te laten dalen, zijn meer preventiestrategieën nodig. Onderzoekers, gebruikers en voorschrijvers trekken vaak een parallel met anticonceptie: vrouwen die niet zwanger willen worden, hebben de keus uit condooms, een spiraaltje of de pil. Mochten zij desondanks toch zwanger worden, dan hebben ze laagdrempelige toegang tot een abortuskliniek. Het aantal ongewenste zwangerschappen is laag doordat het systeem meerdere keuzes én een *second-best*-strategie aanbiedt. In deze

De kern

- Pre-expositieprofylaxe (PrEP) heeft tot doel een hiv-infectie te voorkomen bij hoogrisicogroepen die nog niet geïnfecteerd zijn.
- PrEP bestaat uit de virusremmers emtricitabine en tenofovir, een combinatie die sinds augustus 2016 voor dit is doel toegelaten op de Europese markt.
- PrEP reduceert de kans op hiv aanzienlijk en heeft weinig bijwerkingen, maar wordt in Nederland nog niet vergoed.
- PrEP mag door de huisarts worden voorgeschreven; veel gebruikers kiezen echter voor informeel gebruik om de kosten te drukken. De huisarts zou ook deze gebruikers moeten begeleiden.
- De nieuwe Nederlandse PrEP-richtlijn adviseert PrEP-gebruikers driemaandelijks te controleren op soa's, hiv en nierfunctie.



Foto: Marc Bruyelle/Shutterstock

PrEP reduceert de kans op hiv aanzienlijk en heeft weinig bijwerkingen, maar wordt in Nederland nog niet vergoed.

vergelijking beschouwen sommigen PrEP als second-best-strategie en beschouwen anderen deze als een keuze in het verlengde van condooms.

PrEP met emtricitabine/tenofovir wordt in het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk, Noorwegen, Thailand, Zuid-Afrika en de Verenigde Staten al voorgeschreven aan hiv-negatieve mensen met een hoog risico op een hiv-infectie. In Nederland wordt PrEP officieel alleen gegeven in onderzoeksverband, namelijk in het onderzoek AmPrEP, waarin 370 Amsterdamse MSM prospectief worden gevolgd.

Emtricitabine/tenofovir is duur. In Nederland is het middel voor de indicatie PrEP alleen verkrijgbaar als de specialité Truvada®, het kost € 550 per maand en wordt niet vergoed (in een aantal andere landen wordt PrEP wél, of gedeeltelijk, vergoed). Het AmPrEP-onderzoek laat geen nieuwe gebruikers meer toe. Wanneer een huisarts of soa-poli het middel voorschrijft, moet de gebruiker het zelf betalen.

Een deel van de gebruikers kan of wil niet zoveel betalen en kiest voor informeel gebruik. Om de kosten te drukken, brengen ze het middel zelf mee uit landen waar het generiek verkrijgbaar is of krijgen ze het van vrienden en kennissen. Vooralsnog is de kwaliteit van deze generieke middelen goed, zeker wanneer de producent onder controle staat van de WHO.

#### PrEP zelf importeren

PrEP is officieel goedgekeurd door de EMA en mag door de huisarts worden voorgeschreven, maar is in Nederland duur en wordt niet vergoed. Het is verboden zelf medicatie te importeren, dus wanneer gebruikers generieke PrEP-medicatie in het buitenland bestellen en laten opsturen, zal de douane de zending in beslag nemen. Voor eigen gebruik mogen maximaal 300 pillen worden geïmporteerd (ook medicijnen van buiten de EU). Veel gebruikers gaan daarom naar een buitenlandse arts voor een recept en nemen daarna de PrEP-pillen mee naar Nederland. De pillen moeten herkenbaar als medicijn zijn verpakt. Tot 300 pillen beschouwt de douane als bestemd voor eigen gebruik; bij een groter aantal zal de douane eerst onderzoeken of het al dan niet voor eigen gebruik is.

#### EFFECTEN EN BIJWERKINGEN

Bij een goede therapietrouw is continu of intermitterend gebruik van PrEP zeer effectief. Onderzoeken laten zien dat de kans op infectie wordt gereduceerd met 86%.<sup>6-8</sup> Het middel is effectiever wanneer het trouw wordt gebruikt. In een Amerikaans onderzoek waarin het aantal wekelijks ingenomen PrEP-tabletten gemeten werd aan de hand van de bloedspiegel, werd geen enkele hiv-infectie per 100 persoonjaren gevonden in de groep die  $\geq 4$  tabletten per week nam.<sup>9</sup> In Londen daalde het aantal nieuwe hiv-infecties na het beschikbaar komen van PrEP in 2016 met 40%.<sup>10</sup>

Emtricitabine/tenofovir wordt over het algemeen goed verdragen. Bij 10% van de gebruikers treden voorbijgaande gastro-



Voor het starten met PrEP is counseling over therapietrouw en seksueel gedrag belangrijk. Benadruk daarbij het belang van condooms voor maximale zekerheid en om soa's te voorkomen.

intestinale klachten of hoofdpijn op, op langere termijn kan een daling van de leverfunctie optreden, een kleine, subklinische daling van de nierfunctie (bij 0,5%) of een daling van de botdichtheid (bij 1%).<sup>6</sup>

Recent Nederlands onderzoek liet zien dat PrEP ook bij de huidige prijs kosteneffectief is, mits op juiste indicatie voorgeschreven aan de hoogrisicogroep MSM. Voor deze hoogrisicogroep zijn de uitgaven aan PrEP gelijk aan de kosten die anders aan hiv-zorg zouden zijn besteed. Door PrEP toe te voegen aan bestaande hiv-preventie onder MSM kunnen in Nederland de komende tien jaar 1000 tot 2500 nieuwe hiv-infecties voorkomen worden; de besparing op behandelkosten is ongeveer € 13.000 per persoon.<sup>11</sup>

### INDICATIES

De Nederlandse PrEP-richtlijn stelt dat PrEP als additionele preventie een optie is voor mensen met een 'substantieel risico'. Dat zijn met name de volgende groepen:

- MSM en transgenders die de laatste zes maanden anale seks zonder condoom hebben gehad met een partner van wie de hiv-status onbekend was of die een detecteerbare *viral load* had;
- MSM en transgenders die de laatste zes maanden een anale soa hadden;
- MSM en transgenders die de laatste zes maanden post-expositieprofylaxe (PEP) kregen.

Ook kan PrEP voorgeschreven worden aan prostitués die anale seks hebben zonder condoom en aan omschreven kwetsbare groepen.

### STARTEN MET PREP

De Nederlandse PrEP-richtlijn geeft twee innameschema's, een voor dagelijks en een voor intermitterend gebruik. Intermitterend gebruik is geschikt voor mensen die incidenteel een hoger risico lopen, bijvoorbeeld op een partyweekend waar ze verwachten meerdere keren seks te zullen hebben. Bij intermitterend gebruik neemt de gebruiker 2 tot 24 uur voor de mogelijke blootstelling aan hiv 2 tabletten in, vervolgens zolang de seks duurt elke 24 uur 1 tablet en daarna 24 en 48 uur na afloop nogmaals 1 tablet.

#### Vorbereidingen voor PrEP

- Counseling.
- Controle op mogelijke interacties met andere geneesmiddelen ([www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)).
- Uitsluiten van hiv-infectie.
- Volledig soa-onderzoek, inclusief hepatitis B en C.
- Zo nodig vaccinatie tegen hepatitis B.
- Bepaling van creatinineklaring, urine-eiwit en -glucose.

De Nederlandse PrEP-richtlijn benadrukt het belang van counseling over therapietrouw en seksueel gedrag alvorens te starten met PrEP. Voor maximale zekerheid en om soa's te voorkomen, moet daarbij het belang van condooms worden benadrukt. Ook moet vóór de start worden uitgesloten dat er al een hiv-infectie aanwezig is. Om het virus te onderdrukken en resistentie te voorkomen is een combinatie van minstens drie antiretrovirale middelen nodig; de PrEP-kuur bevat er slechts twee en zou dus tot resistentieontwikkeling kunnen leiden als het virus al aanwezig is. Verder wordt een volledig soa-onderzoek gedaan, de nierfunctie gecontroleerd en worden tests op hepatitis B en C uitgevoerd. Dragerschap van het hepatitis-B-virus is een contra-indicatie voor intermitterend gebruik, want tenofovir onderdrukt het virus en kan bij intermitterend gebruik opflakeringen veroorzaken.

U vraagt Mick of hij de in voorafgaande weken een periode met koorts, huiduitslag of andere klachten heeft doorgemaakt die kunnen wijzen op een acute hiv-infectie, en vraagt laboratoriumonderzoek aan.<sup>12</sup> Op het aanvraagformulier kruist u de nierfunctie aan, *Chlamydia*- en gonorroe-onderzoek in keel, anus en urine, en onderzoek naar hepatitis C en syfilis. Onderzoek naar hepatitis B is niet nodig omdat Mick een paar jaar geleden hiertegen is gevaccineerd, en ook een hiv-test is niet nodig want hiv werd eerder deze week al uitgesloten. Onderzoek naar interacties is niet nodig, Mick gebruikt geen andere medicijnen.

Na een week komt Mick terug voor de uitslagen. De uitslagen zijn allemaal goed. Mick heeft inmiddels de generieke middelen ontvangen via zijn vriend in Engeland en gaat ze dagelijks innemen. U spreekt met Mick af dat hij zich voortaan elke drie maanden laat controleren op soa's en op bijwerkingen van de PrEP. U geeft Mick het advies mee om ook nu hij PrEP gebruikt condooms te blijven gebruiken, om de kans te verkleinen op andere soa's zoals hepatitis C, syfilis en lymphogranuloma venereum.

### CONTROLES

De Nederlandse PrEP-richtlijn adviseert de hiv-test en de nierfunctiecontrole te herhalen een maand nadat de PrEP gestart

is. Als de uitslagen goed zijn, worden bij de gebruiker voortaan elke drie maanden soa's, hiv en nierfunctie gecontroleerd. Bij de nierfunctiecontrole wordt de creatinineklaring bepaald en wordt in de urine gekeken naar eiwit en glucose. Glucosurie of proteïnurie zonder leukocyturie kan wijzen op tubulaire toxiciteit van tenofovir. Op langere termijn kan het middel ook leiden tot osteoporose, maar hierop wordt niet standaard gecontroleerd.

#### Controles bij PrEP-gebruik

Eén maand na de start:

- Creatinineklaring
- Hiv-test
- Counseling
- Interacties

Elke drie maanden:

- Creatinineklaring, urine-eiwit en -glucose
- Hiv-test
- Counseling
- Interacties
- Gonokokken en *Chlamydia* in keel, anus en urine
- Hepatitis C

Vier maanden later belt Mick, hij heeft de avond tevoren onbeschermd passief anaal contact gehad met twee mannen. Hij is in paniek, hij weet helemaal niets over ze! Hij vraagt of hij nu postexpositieprofylaxe (PEP) moet starten. Desgevraagd vertelt hij dat de afgelopen weken keurig elke dag PrEP heeft ingenomen.

U vertelt Mick dat PEP (post expositie profylaxe) niet nodig is, hij moet doorgaan met de dagelijkse PrEP. PEP is pas geïndiceerd wanneer het PrEP-schema niet goed gevolgd is. Hij kan zich over twee weken laten testen op *Chlamydia* en gonokokken in keel, anus en urine; syfilis en hepatitis worden bij de eerstvolgende geplande controle al meegenomen.

Mick gebruikt PrEP als aanvullende preventie naast condooms. PrEP beschermt hem tegen een infectie wanneer het condoom scheurt of vergeten wordt. Tot nog toe is in onderzoeken geen toename van onbeschermd seksueel contact gezien onder PrEP-gebruikers, maar het is de vraag of dit bij grootschaliger gebruik in het echte leven ook zo zal zijn. Hoge soa-percentages zijn zowel vóór als na PrEP-gebruik gerapporteerd.<sup>6,13</sup>

## DE TOEKOMST

PrEP is een veelbelovende, nieuwe preventiestrategie voor mensen met een groot risico op hiv. De Nederlandse PrEP-richtlijn geeft een duidelijke instructie hoe PrEP moet worden voorgeschreven en hoe gebruikers moeten worden gecontroleerd, zodat resistentieontwikkeling en nierfunctieproblemen voorkomen kunnen worden. Wanneer in Nederland net als in andere landen op grotere schaal PrEP wordt voorgeschreven aan hoogrisicogroepen, zal ook hier het aantal nieuwe hiv-infecties dalen.

De komende jaren verlopen de patenten op emtricitabine en tenofovir in Nederland. Mogelijk gaat de prijs daarna dalen. In Afrika kost generieke emtricitabine/tenofovir nu € 6 per maand, in Thailand € 50. In Nederland zou een dagelijks PrEP-kuur kosteneffectief worden bij prijzen tot € 165 per maand, intermitterende PrEP zou dat al zijn bij prijzen tot € 330 tot 385 per maand.<sup>11</sup>

Het is te hopen dat de Nederlandse zorgverzekeraars snel besluiten PrEP in hun vergoedingenpakket op te nemen, of dat er andere financiële regelingen getroffen worden. Tot die tijd zullen gebruikers zelf moeten blijven betalen en zullen velen van hen kiezen voor informeel gebruik. De huisarts heeft een taak om ook deze groep gebruikers goed te begeleiden. ■

## DANKWOORD

Jan van Bergen en Paul Zantkuyl, beiden werkzaam bij Soa Aids Nederland, hielpen bij de totstandkoming van dit artikel.

## LITERATUUR

- 1 Van den Broek I, Van Aar F, Van Oeffelen AAM, Woestenberg PJ, Heijne JCM, den Daas C, et al. Sexually transmitted infections in the Netherlands 2015. Bilthoven: RIVM, 2016.
- 2 Hoornenborg E, Rijnders B, et al. HIV Preexpositie profylaxe (PrEP) richtlijn Nederland. Amsterdam: Nederlandse Vereniging van Hiv Behandelaren, 2016.
- 3 Sighem AI, Boender TS, Wit FWNM, Smit C, Matser A, Reiss P. HIV monitoring report 2016. Amsterdam: Stichting HIV Monitoring; 2016.

De rest van de literatuurlijst staat bij dit artikel op [www.henw.org](http://www.henw.org).





## LITERATUUR

- 1 Van den Broek I, Van Aar F, Van Oeffelen AAM, Woestenberg PJ, Heijne JCM, den Daas C, et al. Sexually transmitted infections in the Netherlands 2015. Bilthoven: RIVM, 2016.
- 2 Hoornenborg E, Rijnders B, et al. HIV Preepositie profylaxe (PrEP) richtlijn Nederland. Amsterdam: Nederlandse Vereniging van Hiv Behandelaren, 2016.
- 3 Sighem AI, Boender TS, Wit FWNM, Smit C, Matser A, Reiss P. HIV monitoring report 2016. Amsterdam: Stichting HIV Monitoring; 2016.
- 4 Goenee M, Kedde H, Picavet C. Condoomgebruik en testgedrag in Nederland. Tijdschrift voor Seksuologie 2012;36:109-20.
- 5 Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365:493-505.
- 6 Fonner VA, Dalgligh SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS* 2016;30:1973-83.
- 7 McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, 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* 2016;387:53-60.
- 8 Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV1 infection. *N Engl J Med* 2015;373:2237-46.
- 9 Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M, 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: 820-9.
- 10 Londense klinieken zien drastische daling nieuwe hiv-infecties. *Sekssoa Magazine*, 20 januari 2017.
- 11 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;16:1423-9.
- 12 Prins JM. Serie soa: hiv-infectie. *Sekssoa Magazine*, 30 november 2008.
- 13 Marcus JL, Glidden DV, Mayer KH, Liu AY, Buchbinder SP, Amico KR, et al. No evidence of sexual risk compensation in the iPrEx trial of daily oral HIV preexposure prophylaxis. *PLoS One* 2013;8:e81997.