



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

## **PrEP-dossier**

Pre-Expositie Profylaxe voor  
hiv-negatieven in Nederland

RIVM Rapport 2017-0094

A.T. Urbanus et al.





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

**PrEP-dossier**  
Pre-Expositie Profylaxe voor  
hiv-negatieven in Nederland

RIVM Rapport 2017-0094

## Colofon

© RIVM 2017

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2017-0094

A.T. Urbanus (auteur), RIVM  
C. Blom (auteur), Soa Aids Nederland  
P. Zantkuijl (auteur), Soa Aids Nederland  
S. David (auteur), RIVM

Contact:  
anouk.urbanus@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van VWS

Dit is een uitgave van:  
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**  
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven  
Nederland  
www.rivm.nl

## Publiekssamenvatting

### **PrEP-dossier**

Pre-Expositie Profylaxe voor hiv-negatieven in Nederland

De minister van VWS heeft in oktober 2016 aan de Gezondheidsraad advies gevraagd over het gebruik van medicijnen om hiv-infecties te voorkomen (Pre-Expositie Profylaxe, ofwel PrEP) bij personen met een verhoogd risico op hiv. Om de Gezondheidsraad te ondersteunen heeft het RIVM achtergrondinformatie bijeengebracht. Belangrijke punten daaruit zijn:

Hiv blijft een gevaarlijke virusinfectie maar kan als een chronische ziekte beschouwd worden, mits het vroegtijdig wordt ontdekt en op een juiste wijze wordt behandeld. In deze gevallen is er ook een zeer beperkte kans dat het virus op een andere persoon wordt overgedragen. Besmettingen met hiv zijn te voorkomen door condoomgebruik, regelmatig testen op hiv en een snelle behandeling van een infectie.

PrEP is een middel om een hiv-infectie te voorkomen. Dit middel wordt geslikt vóórdát seksueel contact plaatsvindt met een (mogelijk) met hiv geïnfecteerd persoon. Op basis van een professionele richtlijn over het risico op hiv en seksueel gedrag bepalen zorgverleners wie ervoor in aanmerking komt. PrEP is geregistreerd en beschikbaar in Nederland, maar de (hoge) kosten voor gebruik en zorg worden niet vergoed.

PrEP is bewezen effectief en veilig als het goed gebruikt wordt. Therapietrouw is essentieel, net als de juiste zorg eromheen: de gebruiker van PrEP moet regelmatig getest worden op hiv om resistente hiv-infecties, waartegen het middel dus niet werkt, tijdig op te sporen. Daarnaast moet regelmatig worden gecontroleerd of lever en nieren nog goed functioneren. Verder moeten PrEP-gebruikers zich regelmatig op andere seksueel overdraagbare aandoeningen laten testen.

Kernwoorden: PrEP, achtergrondinformatie, Gezondheidsraad, RIVM



## Synopsis

### **PrEP-dossier**

Pre Exposure Profylaxis for hiv-negative individuals in the Netherlands

In October 2016, the Minister for Health, Welfare and Sport requested advice from the Health Council of the Netherlands on the use of medication to prevent HIV infection (pre-exposure prophylaxis, or PrEP) in people with an increased risk of HIV. The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) compiled background information to support the Health Council of the Netherlands. Important points in this background information are:

HIV continues to be a dangerous viral infection but can be regarded as a chronic disease, provided that it is discovered early on and properly treated. In these cases there is also a very small chance of the virus being transmitted to another individual. HIV transmission can be prevented by condom usage, regular HIV testing and prompt treatment of infection.

PrEP is a new method of preventing HIV infection, which involves taking antiviral medication before sexual contact with a (possibly) HIV-positive individual. Healthcare providers determine who is eligible to use PrEP based on a professional guideline on the risk of HIV and sexual behaviour. PrEP is registered and available in the Netherlands, but the high costs of usage and associated healthcare are not covered by insurance.

PrEP has been proven to be effective and safe when used properly. Compliance is essential, as is the associated healthcare: anyone using PrEP must be tested for HIV on a regular basis in order to promptly detect (resistant) HIV infections for which the medication is ineffective. Regular liver and kidney function tests are also required, and PrEP users should also undergo regular testing for other sexually transmitted diseases.

Keywords: PrEP, background information, Health Council, RIVM





## Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>Inleiding: Hiv en hiv-bestrijding in Nederland — 11</b>
1.1	Hiv — 11
1.2	Transmissie van hiv — 11
1.3	Hiv-epidemiologie in Nederland — 12
1.4	Hiv-bestrijding in Nederland — 13
1.5	Bestaande hiv-bestrijding-strategieën — 14
<b>2</b>	<b>PrEP: werking, gebruik en effectiviteit — 17</b>
2.1	Werkingsmechanisme en gebruik — 17
2.2	Effectiviteit, veiligheid en resistentie — 18
2.2.1	Effectiviteit — 18
2.2.2	Veiligheid — 20
2.2.3	Resistentie — 19
2.3	Verschillen met andere preventiemethoden — 23
2.3.1	Verschil PrEP en PEP — 23
2.3.2	Verschil PrEP en condooms — 23
2.3.3	Verschil PrEP en TasP — 24
2.4	Doelgroep — 24
2.5	Ethische overwegingen — 25
<b>3</b>	<b>Impact PrEP — 27</b>
3.1	Impact op hiv-epidemie — 27
3.2	Impact op overige soa's — 31
3.3	Informeel PrEP-gebruik — 34
3.4	De impact van PrEP op andere beleidsterreinen — 35
<b>4</b>	<b>Implementatie — 37</b>
4.1	Organisatie van de zorg — 37
4.1.1	Belegging van zorg rondom PrEP — 40
4.1.2	Capaciteit — 40
4.1.3	PrEP-monitoring — 41
4.2	Organisatie voorlichting — 41
4.3	Draagvlak — 42
4.3.1	Draagvlak in doelgroep — 42
4.3.2	Draagvlak onder professionals — 42
4.3.3	Draagvlak onder Nederlandse bevolking — 43
4.3.4	Draagvlak internationaal — 44
<b>5</b>	<b>Kosten — 47</b>
5.1	Kosten van PrEP-medicatie — 47
5.2	Kosten van PrEP-zorg per jaar — 48
5.3	Kosteneffectiviteit — 50
5.4	Budgetimpact — 50
<b>6</b>	<b>Literatuur — 53</b>
	<b>Bijlagen — 61</b>



## Samenvatting en leeswijzer

De effectiviteit van PrEP (*Pre-Expositie Profylaxe*) is in de afgelopen jaren door meerdere studies vastgesteld. PrEP bevat antiretrovirale middelen die voorkomen dat hiv de afweercellen binnendringt, en is bedoeld voor hiv-negatieven met een verhoogd risicogedrag op soa en hiv. PrEP geeft de mogelijkheid om naast andere preventiemiddelen zoals het gebruik van condooms, *Treatment as Prevention* (TasP) en PEP (*post exposure prophylaxis*) de geconcentreerde hiv-epidemie die in Nederland gaande is verder te beperken. In juli 2016 heeft de European Medicines Agency (EMA) de indicatie voor de toelating van Truvada® verbreed voor toepassing voor het gebruik als 'Pre-Expositie Profylaxe' (PrEP). Dit maakt het middel ook inzetbaar als preventief medicijn voor het oplopen van een hiv-infectie. In augustus 2016 heeft de Europese Commissie marktautorisatie verleend voor het gebruik van PrEP in alle 28 landen van de Europese Unie. De minister van VWS heeft in oktober 2016 een adviesaanvraag bij de Gezondheidsraad ingediend over de bijdrage van PrEP bij preventie van hiv in bijzondere risicogroepen in Nederland.

Dit huidige document dient als achtergronddocument voor de adviescommissie van de Gezondheidsraad ter voorbereiding van de adviesaanvraag.

In het onderliggende document worden verschillende perspectieven ten aanzien van het gebruik van PrEP nader toegelicht. Tevens worden ook aspecten ten aanzien van een eventuele (structurele) implementatie van PrEP besproken.

In **hoofdstuk 1** wordt kort besproken wat hiv is en wie de risicogroepen zijn (**hoofdstuk 1.1 en 1.2**). In Nederland is de hiv-epidemie vooral geconcentreerd op hoog-risico-groepen, zoals mannen die seks hebben met mannen (MSM). In **hoofdstuk 1.3** wordt ingegaan op de epidemiologische gegevens van de Stichting Hiv Monitoring over personen met hiv in zorg. In **hoofdstuk 1.4 en 1.5** wordt er beschreven wat de huidige bestrijdingsstrategieën zijn, namelijk gedragsgerichte, biomedische en structurele preventie-strategieën en wat hun eventuele beperkingen zijn.

**Hoofdstuk 2** beschrijft de werking en voorwaarden voor goed gebruik van PrEP, zoals monitoring van gebruik en de inbedding in de zorg met testen op soa en hiv en lever- en nierfunctie (**hoofdstuk 2.1 en 2.2**). In **hoofdstuk 2.3** worden de verschillen van PrEP met andere preventiemaatregelen zoals TasP, PEP en condooms beschreven. **Hoofdstuk 2.4** beschrijft de doelgroep die volgens de Nederlandse PrEP-richtlijn in aanmerking komt voor PrEP en **hoofdstuk 2.5** beschrijft enkele ethische aspecten die meegenomen kunnen worden in het al dan niet vergoeden van PrEP.

In **hoofdstuk 3** worden verschillende kanten van een eventuele implementatie van PrEP beschreven. **Hoofdstuk 3.1** gaat in op de organisatie van de zorg, waar kan de zorg rondom PrEP belegd worden, bij de preventieve zorg (zoals GGD) of bij de eerstelijnszorg (huisartsen)

of tweedelijnszorg (hiv-behandelaren). In dit hoofdstuk worden enkele voor- en nadelen benoemd. Omdat voorlichting en draagvlak een grote rol spelen in de acceptatie en implementatie van PrEP wordt dit op het gebied van zorgprofessionals, doelgroep en internationaal beschreven (**hoofdstuk 3.2 en 3.3**).

**Hoofdstuk 4** beschrijft de impact van PrEP op de hiv-epidemie en effecten op de soa-incidentie (**hoofdstuk 4.1 en 4.2**). **Hoofdstuk 4.3 beschrijft** informeel PrEP-gebruik: hierbij komt men op eigen initiatief aan PrEP. De risico's van dit gebruik worden toegelicht. In **hoofdstuk 4.4** wordt de impact van PrEP op andere beleidsterreinen zoals seksuele gezondheid beschreven.

In **hoofdstuk 5** worden de geschatte kosten van PrEP-gebruik en de hiermee samenhangende zorgkosten beschreven. In **hoofdstuk 5.1** wordt ingegaan op het mogelijke verloop van het patent en in **hoofdstuk 5.2** worden enkele kosteneffectiviteitsstudies beschreven. In **hoofdstuk 5.3** wordt een grove inschatting gegeven over de omvang van de doelgroep die in aanmerking zou komen voor PrEP. Tot slot beschrijft **hoofdstuk 5.4** de verwachte zorgkosten voor PrEP per jaar, waarin verschillende testen en consultmomenten zijn meegenomen.

## 1 Inleiding: Hiv en hiv-bestrijding in Nederland

Dit hoofdstuk gaat over hiv en de bestrijding van hiv en is gebaseerd op de LCI-richtlijn Hiv-infectie[1]. Voor verdere referenties ten aanzien van deze tekst verwijzen wij u naar de richtlijn. Daar waar andere bronnen (dan opgenomen in de richtlijn) gebruikt zijn, is een verwijzing opgenomen.

### 1.1 Hiv

Het humaan immunodeficiëntie virus (hiv) is een retrovirus. Een infectie met hiv leidt zonder behandeling bijna altijd tot een progressieve immunosuppressie. Dit kan leiden tot een nauw omschreven ziektebeeld dat ook wel *acquired immuno deficiency syndrome* (aids) wordt genoemd. Zonder behandeling, waarbij de infectie onderdrukt wordt, leidt deze uiteindelijk tot overlijden. Ondanks omvangrijk onderzoek is er nog geen algemeen toepasbare genezende therapie of een effectief preventief vaccin ontwikkeld. Wel is grote vooruitgang geboekt op therapeutisch gebied met een combinatietherapie van antiretrovirale middelen (cART) die de vermenigvuldiging van het virus sterk remt, zodat het virus niet meer detecteerbaar is. Het effect van een ondetecteerbare virale load is dat de levensverwachting van hiv-geïnfecteerde patiënten nu vergelijkbaar is met die van patiënten met andere chronische ziekten, zoals diabetes mellitus. Daarnaast is bij een voldoende onderdrukte infectie het risico op transmissie sterk beperkt, wat het belang van het vroegtijdig inzetten van cART onderstreept.

### 1.2 Transmissie van hiv

Hoewel hiv is geïsoleerd uit verschillende typen lichaamsvloeistoffen, is tot nu toe alleen overdracht bewezen via bloed(producten), transplantatieweefsel (met uitzondering van cornea), sperma, andere genitale secreta en moedermelk.

Infectie met hiv vindt plaats door contact met virusbevattende lichaamsvloeistoffen. Het virus dringt via slijmvliezen of de beschadigde huid binnen. Aangetoonde transmissiewegen zijn: seksueel contact, bloed/bloedproducten, donorzaad/donorweefsel, prikaccidenten, pre/perinataal en borstvoeding.

#### *Seksuele transmissie*

Onbeschermd anogenitaal contact geeft de grootste kans op transmissie, waarbij receptief anaal contact een groter risico vormt op overdracht dan insertief anaal contact. Bij onbeschermd vaginaal-genitaal contact kan transmissie plaatsvinden zowel van vrouw naar man als van man naar vrouw, waarbij de vrouw het grootste risico loopt.

#### *Kans op overdracht*

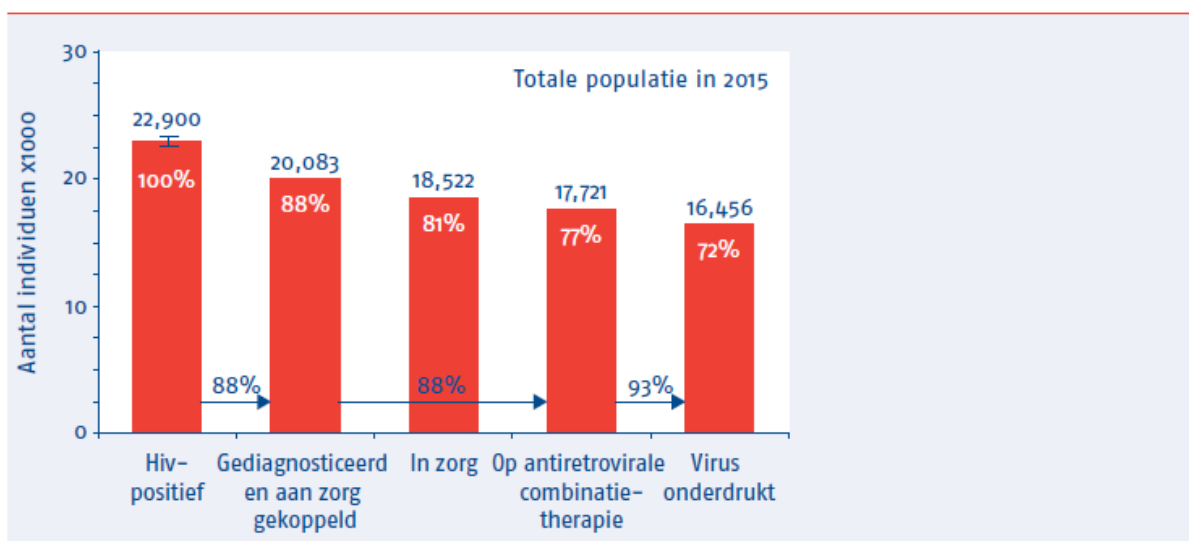
Deze is afhankelijk van de hoogte van de virusconcentratie. Epidemiologisch zijn er aanwijzingen dat men besmettelijker is in het begin van de infectie, tijdens toename van de immuundeficiëntie en bij klinische symptomen.

### Risicogroepen

Risicogroepen zijn mannen die seks hebben met mannen (MSM), heteroseksuele mannen en vrouwen met wisselende onbeschermd contacten, injecterende druggebruikers en de seksuele partners van net genoemde risicogroepen, personen afkomstig uit of met een partner uit een hiv-endemisch gebied, ontvangers van ongecontroleerde bloed- en donorproducten en kinderen geboren uit hiv-positieve moeders.

## 1.3 Hiv-epidemiologie in Nederland

In Nederland is sprake van een geconcentreerde hiv-epidemie, dat wil zeggen een lage hiv-prevalentie in de algemene bevolking, maar een hogere prevalentie in specifieke subgroepen. Per mei 2016 zijn er in Nederland naar schatting 22.900 mensen met hiv in Nederland. Daarvan is naar schatting 2.800 niet bekend met de eigen hiv-status. Van de mensen die wel bekend zijn met hun hiv-status zijn 20.083 met een hiv-diagnose gekoppeld aan zorg, zijn 17.721 gestart met combinatietherapie en is bij 16.456 het virus succesvol onderdrukt. Daarmee zijn de doelen van de WHO voor 2020 (90% is gediagnostiseerd, 90% ontvangt behandeling en bij 90% is het virus onderdrukt) nagenoeg bereikt. In 2017 wordt naar alle waarschijnlijkheid een nieuw Nationaal plan soa, hiv en seksuele gezondheid ontwikkeld, waarin waarschijnlijk de doelen voor hiv ambitieuzer worden bijgesteld naar 95-95-95.



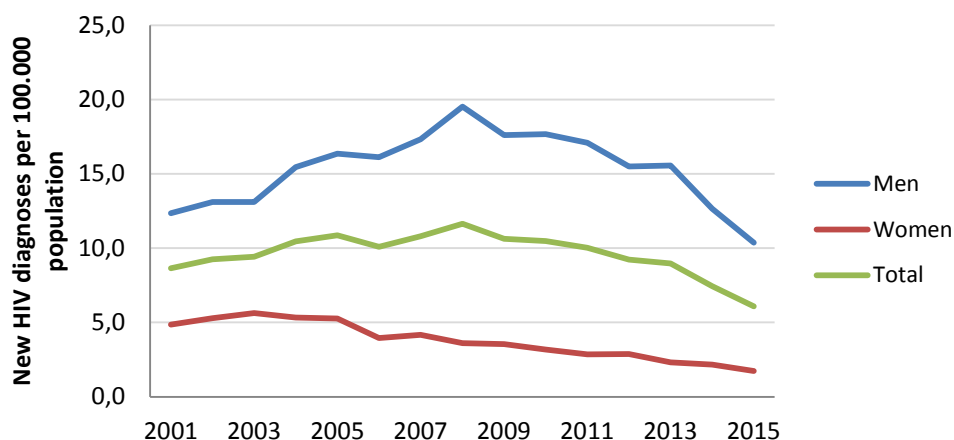
Figuur 1.1 Continuüm van hiv-zorg voor de geschatte totale hiv-positieve populatie in Nederland aan het eind van 2015 [2]

In 2015 zijn er rond de 900 nieuwe hiv-diagnoses vastgesteld. Daarvan werd 65% gevonden onder mannen die seks hebben met mannen, 28% werden opgelopen via heteroseksueel contact en ongeveer 7% via een andere of onbekende transmissieroute.[2] In Nederland is er de afgelopen jaren een lichte daling van het aantal hiv-infecties te zien (zie Figuur 1.2 en 1.3).



Legend: MSM=men who have sex with men; IDU=injecting drug users.

Figuur 1.2 Trend in het aantal nieuwe hiv-infecties (geregistreerd bij SHM: diagnose en gekoppeld aan zorg) in de afgelopen 10 jaar. De registratie in 2016 is nog niet compleet, de stippellijnen laten de verwachting zien op basis van de complete data (SHM[2]).



Figuur 1.3 Aantal nieuwe hiv-diagnoses per 100.000 inwoners naar geslacht en jaar, 2001-2015 [3]

#### 1.4 Hiv-bestrijding in Nederland

De mondiale standaard voor hiv-bestrijding beperkt zich niet tot primaire preventie door middel van gedragsgerichte strategieën, maar bestaat uit de combinatie preventie-aanpak. Daarin wordt erkend dat het niet effectief is om in te zetten op één strategie, maar worden gedragsgerichte, biomedische en structurele strategieën tegelijkertijd en in samenhang met elkaar ingezet [4]:

- Gedragsgerichte strategieën zoals voorlichting, condoompromotie.
- Biomedische preventie: testen, behandelen.
- Structurele preventie: wet- en regelgeving, voorzieningen, bestrijden stigma.

Daarnaast wordt voor laag-endemische landen (zoals Nederland) aanbevolen om in te zoomen op zogenoemde hot-spots: hoog-incidentie-gebieden, -groepen en -netwerken; en daar met een specifiek effectief preventiepakket op aan te sluiten [5].

De soa- en hiv-bestrijding in Nederland was in het verleden vooral geconcentreerd op primaire preventie door middel van gedragsgerichte strategieën. Door structurele voorlichting aan het algemene publiek en aan risicogroepen te geven, wordt kennis over soa en hiv geoptimaliseerd en geldt de veilig vrijen-boodschap als norm. Onder veilig vrijen wordt verstaan: het vermijden van onveilige seksuele contacten en technieken, door het gebruik van latex condooms bij vaginaal of anaal geslachtsverkeer.

Na introductie van de effectieve combinatietherapie in Nederland (1996) nam het aantal soa- en hiv-infecties (weer) toe. Waarschijnlijk als gevolg van het gegeven dat hiv niet langer een bedreigende dodelijke ziekte was. Daarom wordt in aanvulling op primaire preventie, sinds 2002 meer geïnvesteerd in secundaire preventie. Met een actief testbeleid wordt sindsdien geprobeerd soa- en hivinfecties in een vroeg stadium op te sporen en te behandelen. Het actief testbeleid richt zich vooral op bepaalde doelgroepen: mensen afkomstig uit een hiv-endemisch gebied, drugsgebruikers, mensen met veel wisselende partners, MSM, en partners van deze doelgroepen [1].

Aan de hiv-bestrijding in Nederland zijn door de tijd meerdere nieuwe strategieën toegevoegd, zoals:

- Post expositie profylaxe (PEP) na seksuele blootstelling aan hiv.
- Actief testbeleid op hiv en andere soa's.
- Hiv-opt-out-testbeleid bij alle centra seksuele gezondheid (CSG, voorheen soa-poli's).
- Direct starten met hiv-behandeling (Treatment as Prevention, TASP).
- Bevorderen herkenning indicatorziekten van hiv en symptomen acute hiv-infecties.

## 1.5 Bestaande hiv-bestrijding-strategieën

Zoals in hoofdstuk 1.4 beschreven, worden inmiddels verschillende strategieën ingezet om hiv te voorkomen dan wel vroeg op te sporen en te behandelen, om daarmee verdere transmissie te voorkomen. Niet elke strategie is echter 'waterdicht'. Hieronder wordt beschreven wat de mogelijke grenzen zijn van gedragsgerichte en biomedische strategieën.

*Gedragsstrategie: condoomgebruik*

- Laboratoriumtesten hebben aangetoond dat condooms ondoordringbaar zijn voor virussen, zoals hiv. De effectiviteit van condooms hangt in de praktijk af van correct en consequent gebruikt. Bij vaginale seks scheuren condooms in minder dan 2% van de gevallen en bij anale seks in minder dan 4% van de gevallen. Het afglijden van het condoom tijdens gebruik komt voor in 3 tot 5% van de gevallen [6]. Bij 9% van de vaginale contacten en 6% van de anale contacten is al contact met de



penis voor omdoen van het condoom, waardoor risico op hiv-overdracht ontstaat [6, 7].

- Daarnaast worden condooms niet consistent gebruikt. Uit onderzoek gedaan tussen 2011 en 2015 komt naar voren dat 33-59% van de Nederlandse MSM met losse partners niet consequent condooms gebruiken bij anale seks. Bij heteroseksuelen met losse partners gebruikt 48-70% geen condooms bij vaginale seks en geen condooms (47-71%) bij anale seks, zie ook Tabel 1.4. Ook in andere Europese landen en de Verenigde Staten gebruikt een hoog percentage mannen en vrouwen geen condooms tijdens seksueel contact met losse partners. In een buitenlandse studie naar condoomgebruik over een periode van drie jaar bleek 16% van deelnemers bij anale seks altijd condooms te gebruiken [8].

*Tabel 1.4 Condoomgebruik Nederland 2010/2011 (landelijke steekproeven) en 2015 (bezoekers Centra Seksuele Gezondheid)*

	Geen condoom gebruikt bij <b>vaginale</b> seks met losse partners	Geen condoom gebruikt bij <b>anale seks</b> met losse partners
Heteroseksuele mannen	70-48% [3, 7]	47% [7]
Heteroseksuele vrouwen	70,7-60% [3, 7]	71% [7]
MSM	-	33-59% [3, 7, 9, 10]

- Correct en consequent gebruik bepalen de uiteindelijke effectiviteit van condooms als preventiestrategie. Reviews van onderzoek naar de effectiviteit van condoomgebruik om soa en hiv te voorkomen in de praktijk komen uit op een effectiviteit van 80% bij vaginaal contact [11-13] en een effectiviteit van 76% bij anale seks [14]. Een studie onder MSM komt uit op een effectiviteit van 70% [8].
- De noodzaak voor correct en consequent condoomgebruik is bij MSM hoger. Gedrag alleen vormt een onvoldoende verklaring voor de hoge hiv-last in de MSM-populatie. Onder MSM is een hogere achtergrondprevalentie van hiv. De kans op overdracht van hiv bij anale seks is 18 keer hoger dan bij vaginale seks. Die overdracht wordt versterkt doordat beide partners van receptieve en insertieve rol kunnen wisselen en door sterk verknoopte netwerken van sekspartners [15].

#### *Biomedische strategie: testen en behandelen*

- Naar schatting is 12% van de hiv-positieven niet op de hoogte van zijn/haar status. Een deel komt ook pas laat in behandeling: 45% komt in een laat stadium en 27% heeft aids op het tijdstip van diagnose. Door vroegtijdige behandeling aan te bieden wordt het virus tijdig onderdrukt, wat verdere transmissie voorkomt [2]. In het vroegtijdig vinden en behandelen van hiv-infecties in Nederland is winst te behalen.
- Hoe vroegtijdig hiv-infecties ook worden gevonden en behandeld, naar alle waarschijnlijkheid blijft er altijd een periode zitten

tussen infectie en diagnose. Een periode waarin transmissies kunnen plaatsvinden.

- Richtlijnen van professionals gaan tegenwoordig uit van de noodzaak van zo spoedig mogelijk behandelen (zie TASP 2.3.3).
- PEP is een effectief middel om hiv-infectie te voorkomen nadat er risico is gelopen (zie ook 2.3.1).

#### *Structurele strategieën*

Om structurele strategieën zoals bijvoorbeeld het gratis aanbieden van testen via de CSG, het aanbieden van gratis condooms en *internet-based* testen (test kopen via internet waarbij de test in het lab uitgevoerd wordt) of *community-based* testen (testfaciliteiten worden directer aan gemeenschappen aangeboden), zijn duidelijke voorwaarden en kaders nodig. Deze kaders zijn internationaal opgesteld door de WHO [16].

## 2 PrEP: werking, gebruik en effectiviteit

### 2.1 Werking en gebruik

Antiretrovirale middelen worden niet alleen ingezet voor de behandeling van een hiv-infectie. Ze kunnen ook aan hiv-negatieve personen met een risico op hiv worden gegeven om een infectie te voorkomen. Van dit principe wordt sinds jaren gebruikgemaakt bij Post exposure profylaxis (PEP) en bij het voorkomen van hiv-overdracht van moeder op kind. PrEP tegen hiv werkt volgens hetzelfde principe: PrEP bevat antiretrovirale middelen die voorkomen dat hiv de afweercellen binnendringt, zich kan vermenigvuldigen en zich in het lichaam nestelt. De anti-retrovirale middelen die in het middel Truvada® zijn verwerkt zijn tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in combinatie met emtricitabine (FTC). Deze twee middelen zijn niet speciaal voor PrEP ontwikkeld. Sinds 2004 worden ze gebruikt bij de behandeling van hiv-infecties.

PrEP dient altijd in combinatie met andere bestaande preventiemaatregelen te worden aangeboden (combinatiepreventie), zoals counseling over kans op hiv en soa bij (anale) seks, condoomgebruik, risico's van druggebruik tijdens seks, en de noodzaak om zich frequent te laten testen op soa en op hiv [17].

Truvada® als PrEP dient volgens het Farmacotherapeutisch Kompas dagelijks oraal ingenomen te worden: één tablet 1x/dag. De Nederlandse PrEP-richtlijn noemt, naast dagelijks gebruik op hetzelfde tijdstip, ook de mogelijkheid van intermitterend gebruik (dit was nog niet opgenomen in het Farmacotherapeutisch Kompas, omdat de effectiviteit daarna pas is aangetoond, met name in *Ipergay*-trial, zie Tabel 2.1), zie ook paragraaf 2.2.1. De persoon neemt in dat geval twee 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. Er dienen altijd twee tabletten na de laatste mogelijke blootstelling aan hiv te worden ingenomen. Intermitterend gebruik, ook *event driven*- of *on-demand*-PrEP genoemd, is geschikt voor personen die hun seksleven goed kunnen plannen.

Naast orale toediening van PrEP worden ook andere toedieningswijzen bestudeerd. Zo is er onderzoek gestart naar injecteerbare PrEP (tweemaandelijke toediening [18]; resultaten hiervan worden verwacht in 2021). Toediening via een vaginale ring, een gel [19] of implantaat is ook in onderzoek [20].

PrEP hoeft niet altijd of levenslang gebruikt te worden, maar is afhankelijk van levensfasen met seksuele activiteit waarin een vergroot risico bestaat om hiv op te lopen ('*seasons of risk*'). Het gaat tevens om situaties waarin de ervaring leert dat er (onbedoeld) meer risico's plaatsvinden zoals vakanties, buitenlandse reizen, en feesten. Een ander voorbeeld van een tijdelijk situatie met verhoogd risico op hiv is: als hiv-negatieve partner in een sero-discordante relatie (relaties met ongelijke hiv-status) de tijd overbruggen tussen diagnose van de hiv-positieve partner en het moment waarop zijn *viral load* succesvol onderdrukt is.

## 2.2 Effectiviteit, veiligheid en resistentie

PrEP blijkt effectief te zijn voor volwassen hiv-negatieve mannen, vrouwen en transgenderpersonen. De effectiviteit van Truvada® als PrEP hangt sterk samen met de therapietrouw; bij vrouwen blijkt een hogere therapietrouw nodig dan bij mannen, omdat blijkt dat het bij vrouwen langer duurt voordat er voldoende TDF in het vaginale weefsel zit [21-24]. Mogelijk speelt ook de aanwezigheid van bepaalde bacteriën in vaginale flora een rol bij een verhoogde kwetsbaarheid voor hiv en een verminderde effectiviteit van PrEP. De effectiviteit van intermitterend gebruik is alleen bij mannen en transgenders die seks hebben met mannen aangetoond voor de combinatie TDF+FTC; intermitterend gebruik onder vrouwen is nog niet onderzocht [25-27]. Alcohol en druggebruik blijken geen nadelig effect te hebben op de effectiviteit. De effectiviteit van PrEP voor jongeren onder 18 jaar is nog niet aangetoond; onderzoek hiernaar is gestart.

### 2.2.1 Effectiviteit

De informatie over de effectiviteit van PrEP komt uit drie bronnen: wetenschappelijke trials, demonstratieprojecten en de routinepraktijk. De effectiviteit van PrEP hangt nauw samen met therapietrouw. Twee recente Europese RCT-trials naar zowel dagelijks [28] als intermitterend gebruik van PrEP [29] laten op groepsniveau een effectiviteit van PrEP tot 86% zien: voor iedere 20 infecties die zich voor hadden kunnen doen binnen de studies werden er 17 gestopt door PrEP. De eerdere i-PrEX-studie [30] (overall 44% bescherming) laat zien dat de effectiviteit groter is bij hiv-negatieve MSM die al voor het starten met PrEP onbeschermd receptief anale sekscontacten hebben. Open label-studies (klinische trials waarbij deelnemers en onderzoekers weten welke behandeling wordt gegeven) lieten een nog grotere effectiviteit zien. Zo liet de *open label* extensiestudie van Ipergay een effectiviteit zien van 97% [31]. Onderzoekers geven de volgende verklaringen voor het optreden van hiv-infecties tijdens PrEP-gebruik:

- De PrEP-gebruiker was al met hiv geïnfecteerd voordat hij met PrEP begon.
- PrEP werd niet volgens voorschrift ingenomen met onvoldoende bescherming tot gevolg.
- De PrEP-gebruiker kwam in aanraking met een multiresistent hiv-virus. Wereldwijd (80.000 gebruikers) zijn twee gevallen hiervan beschreven.
- Onbekende oorzaak (een casus die zich voordeed binnen de AmPrEP-studie, zie hieronder).

Hoewel de effectiviteit van PrEP niet onderzocht wordt in het Nederlandse demonstratieproject AmPrEP, bleken na een jaar nagenoeg alle deelnemers beschermd tegen hiv. Er zijn twee doorbraak-hiv-infecties ontdekt onder de deelnemers [32]. In een geval was er sprake van onvoldoende therapietrouw; in het andere geval was dit niet aan de orde en is de oorzaak onbekend. De onderzoekers geven aan dat er alleen maar kan worden gespeculeerd over onderliggende oorzaken. Dit is wereldwijd de eerste gedocumenteerde doorbraakinfectie met een niet-resistent virus van iemand die PrEP trouw heeft geslikt [33, 34].

Tabel 2.1 Effectiviteit van RCT-trials naar toepassing PrEP onder verschillende populaties

Studie	Effectiviteit	Onderzoeksdesign	Therapietrouw studiepopulatie	Risicopopulatie	Land(en)
<b>VOICE [35]</b>	<b>Geen</b> vergeleken met placebo	RCT met placebogroep; n=4969; TDF of TDF-FTC of TFV gel 1% dagelijks	30% had TDF in bloedplasma	Heteroseksuele vrouwen	Zuid-Afrika, Oeganda en Zimbabwe
<b>FEM-PrEP [36]</b>	<b>Geen</b> vergeleken met placebo	RCT met placebogroep; n=2120; TDF - FTC dagelijks	37% had TDF in bloedplasma	Jonge vrouwen	Zuid-Afrika, Tanzania en Kenia
<b>i-PrEx [30]</b>	<b>44%</b> vergeleken met placebo; <i>number needed to treat</i> [NNT] 62 per jaar	RCT met placebogroep; n=2441; TDF - FTC dagelijks	51% had TDF in bloedplasma	Mannen of transgender vrouwen die seks hebben met mannen en een hoog risico op een hiv-infectie hebben.	VS, Peru, Ecuador, Brazilië, Thailand en Zuid-Afrika
<b>Bangkok Tenofovir Study [37]</b>	<b>49%</b> vergeleken met placebo	RCT met placebogroep; n=2413; TDF dagelijks	67% had TDF in bloedplasma	Injecterende drugsgebruikers	Bangkok
<b>TDF2 [38]</b>	<b>62%</b> vergeleken met placebo	RCT met placebogroep; n=1219; TDF-FTC dagelijks	80% had TDF in bloedplasma	Heteroseksuele mannen en vrouwen	Botswana
<b>Partners PrEP [39]</b>	<b>67%</b> (TDF-groep) resp. <b>75%</b> (TDF-FTC-groep) vergeleken met placebo; NNT 68 per jaar voor TDF-FTC-groep)	RCT met placebogroep; n=4747; TDF of TDF-FTC dagelijks	82% had TDF in bloedplasma	Hiv-negatieve partners in serodiscordante heteroseksuele relaties	Kenia en Oeganda
<b>IPERGAY [29]</b>	<b>86%</b> vergeleken met placebo; NNT 18 per jaar	RCT met placebogroep; n=400; TDF - FTC intermitterend	Bij de eerste 113 deelnemers gemeten: 86% had TDF in bloedplasma en 82% FTC in bloedplasma	Mannen die seks hebben met mannen	Frankrijk en Canada
<b>PROUD [40]</b>	<b>86%</b> vergeleken met uitgestelde toediening PrEP; NNT 13 per jaar	Pragmatische Open Label gerandomiseerde studie met een ' <i>immediate group</i> ' en een ' <i>deferred group</i> '; n=523; TDF - FTC dagelijks	gemeten bij 52 deelnemers die rapporteerden dat ze PrEP innamen: 100%.	Mannen of transgender vrouwen die seks hebben met mannen	Verenigd Koninkrijk

De mate van bescherming hangt niet af van leeftijd, geslacht en overdrachtsroute (via rectum, penis of vagina), maar wel in hoge mate van de therapietrouw (meetbaar aan de hand van concentratie van de middelen in het bloed). Dit verklaart mede de verschillende uitkomsten binnen de PrEP-studies (variërend van 44% tot 86%), zie Tabel 2.1. Door uit te splitsen naar therapietrouw (hoog, gemiddeld, laag) verklaart de meta-analyse van Fonner et al. [41] de heterogeniteit in studie-uitkomsten (zie Tabel 2.2).

*Tabel 2.2 Therapietrouw en effectiviteit (bron: Fonner et al. [41])*

<b>Mate van therapietrouw</b>	<b>Hoeveelheid PrEP in het bloed</b>	<b>Effectiviteit</b>
Hoog	meer dan 70%	PrEP meest effectief
Gemiddeld	41-70%	PrEP vermindert risico aanzienlijk
Laag	40% of minder	PrEP geeft geen bescherming

In juni 2016 werden resultaten afkomstig van ruim 8.000 deelnemers aan 32 PrEP-studies (Truvada® gefinancierd door Gilead) wereldwijd bekendgemaakt tijdens een wetenschappelijk congres in Boston [42]. In deze 32 projecten waren er 67 hiv-infecties opgetreden (0,95 per 100 persoonsjaren); in 32 van de 67 personen was er een medicijnspiegel van het bloed bekend en in 31 hiervan was de spiegel zeer laag of onmeetbaar, wat een indicatie is voor een lage therapietrouw.

### 2.2.2 Veiligheid

In januari 2016 heeft Gilead Sciences registratie voor Truvada® (emtricitabine/tenofovir disoproxil 200 mg/245 mg) als PrEP gevraagd bij het Europees Geneesmiddelen Bureau (EMA) en in augustus 2016 werd deze aanvraag toegekend [43].

Truvada® wordt (in combinatie met andere antiretrovirale middelen) sinds 2004 voorgeschreven aan hiv-positieven. Data over veiligheid zoals vermeld in de Summary of Product Characteristics (SPC) [44] voor Truvada® zijn grotendeels gebaseerd op het gebruik bij hiv-behandeling. Daarnaast is informatie over de bijwerkingen van Truvada® als PrEP te vinden in de SPC, de systematische review en meta-analyse van Fonner et al., en de Nederlandse PrEP-richtlijn. Zie Tabel 7.1 in de bijlage.

Truvada® wordt over het algemeen goed verdragen. Een op de tien gebruikers heeft voorbijgaand gastro-intestinale klachten of hoofdpijn, op langere termijn wordt een kleine, subklinische daling van de nierfunctie (bij een op de tweehonderd gebruikers), van de leverfunctie en van de botdichtheid (bij een op de honderd gebruikers) gezien.

In alle PrEP-studies werden verhoogde creatinine-waarden gezien, maar zelden was dit reden om met PrEP te stoppen. Verstoringen in de nierfunctie waren in de meeste gevallen omkeerbaar. Dit blijkt uit een studie waarin deelnemers meer dan 5 jaar PrEP namen. De onderzoekers concluderen dat met een goede monitoring van creatinine-waarden bij baseline en bij follow-up, TDF als PrEP veilig is [45].

De Nederlandse richtlijn benadrukt daarnaast dat het belangrijk is te controleren of er interacties zijn tussen Truvada® en andere medicatie die wordt gebruikt. Conform de richtlijn kan door deel te nemen aan een begeleidend programma van medische controles PrEP-gebruik veilig zijn en veilig blijven.

De veiligheid van PrEP-gebruik tijdens de zwangerschap en bij het geven van borstvoeding worden momenteel onderzocht [46]. Ook is nog onvoldoende bekend over interacties tussen PrEP en hormoontherapie die door transgenderpersonen worden gebruikt.

### 2.2.3 *Resistentie*

Omdat bij PrEP hooguit twee anti-retrovirale middelen worden gebruikt, is het middel niet geschikt om de vermenigvuldiging van het virus langdurig te stoppen. Het is om deze reden van belang vóór de start met PrEP op hiv te testen om een hiv-infectie uit te sluiten.

Bij suboptimale behandeling van een reeds gevestigde hiv-infectie zou resistentie-ontwikkeling kunnen optreden. Ook tijdens het gebruik van PrEP moet regelmatig getest worden, om infectie met hiv uit te sluiten. In dit verband is het volgens de Nederlandse PrEP-richtlijn essentieel dat ieder recept voor PrEP wordt voorafgegaan door een zeer recente (< 15 dagen oude), negatieve hiv-test, waarbij tevens de aanwezigheid van het P24-antigeen is gemeten, of een hiv-RNA-test is gebruikt.

De meta-analyse van Fonner et al. laat zien dat het risico van resistentie over het geheel genomen laag is (11 personen met een FTC- of TDF-resistente hiv-infectie onder 9222 PrEP-gebruikers, of 0,1%), en dat dit zich vooral voordeed bij mensen die bij het starten met PrEP een acute hiv-infectie hadden. Er was vaker sprake van resistentie tegen FTC dan tegen TDF. In Tabel 2.3 zijn de bronnen te vinden die gegevens over effectiviteit, veiligheid en resistentie hebben verzameld.

Tabel 2.3 Achtergrondinformatie over effectiviteit, veiligheid en resistentie

<b>Bron</b>	<b>Publicatie- datum</b>	<b>Toelichting</b>
Meta-analyse van orale PrEP voor alle risicogroepen van Fonner et al [41] in opdracht van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)	Juli 2016	Evalueerde het effect van TDF en TDF-FTC-bevattende PrEP in 15 gerandomiseerde onderzoeken met controlegroep en in drie observationele onderzoeken.
European Public Assessment Report (EPAR) [43]	September 2016	Het verzoek aan de EMA tot label-extensie van Truvada® (FTC/TDF 200 mg/245 mg) voor de toepassing als PrEP was gebaseerd op het dossier dat in 2012 was ingediend bij de Amerikaanse FDA. De studies die centraal stonden bij de Europese aanvraag waren de iPrEx study [30, 47] en de Partners PrEP study [39, 48]. De aanvraag noemde echter ook de PROUD-studie [28] en de IPERGAY-studie [29].
Nederlandse PrEP-richtlijn [17]	September 2016	Verwijst deels naar WHO-richtlijn. Door de Nederlandse auteurs van de richtlijn zijn hier cursief bevindingen aan toegevoegd.
WHO: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection — Recommendations for a public health approach — Second edition [49].	Juni 2016	Zie chapter 3 (pag 52-61).
Effectiviteitssamenvatting PrEP voor risicogroepen door NICE [50] (National Institute voor Health and Care Excellence, Verenigd Koninkrijk)	Oktober 2016	Review van 4 gerandomiseerde onderzoeken naar toepassing Truvada® als PrEP bij hiv-negatieve mannen of transgender vrouwen die seks hebben met mannen, of bij hiv-negatieve heteroseksuelen die een relatie hebben met een hiv-infecteerde partner.



## 2.3 Verschillen met andere preventiemethoden

### Verschil PrEP en PEP

Om een hiv-infectie te voorkomen, wordt PrEP ingenomen voordat er mogelijk blootstelling is aan hiv. Hierin onderscheidt het zich van PEP (*post expositie profylaxe*). PEP-combinatietherapie (van drie middelen gedurende 28 dagen) verkleint de kans dat hiv zich in het lichaam nestelt nadat er mogelijk blootstelling aan het virus is geweest. Een PEP-kuur wordt bij voorkeur binnen 2 uur en uiterlijk binnen 72 uur gestart.

PEP is een effectief middel om hiv-infectie te voorkomen nadat er risico is gelopen, maar het vraagt om snel en doortastend handelen (zo spoedig mogelijk melden bij een GGD, hiv-behandelcentrum of eerstehulp post) en een juiste inschatting van de mate waarin er risico was. Bij PrEP kan worden volstaan met het vervolgen van het innameschema.

Tabel 2.4 Verschillen PrEP vs. PEP

PrEP	PEP
Vóór blootstelling aan het virus	Ná blootstelling aan het virus
Twee antiretrovirale middelen: emtricitabine/tenofovir disoproxil	Drie antiretrovirale middelen gedurende 28 dagen: emtricitabine/tenofovir disoproxil en dolutegravir
Bescherming door therapietrouw	Snel en doortastend handelen noodzakelijk

#### 2.3.1 Verschil PrEP en condooms

Condooms voorkomen dat hiv het lichaam in komt; PrEP doet dat niet. PrEP voorkomt dat hiv zich kan nestelen en vermenigvuldigen, nadat het in het lichaam is gekomen. Hoewel PrEP beschermt tegen een hiv-infectie, beschermt het niet tegen andere soa's en ook niet tegen zwangerschap. Goed gebruik van condooms en glijmiddel beschermt zowel tegen hiv als veel andere soa's, terwijl PrEP alleen ingezet kan worden als aanvullende bescherming tegen hiv.

Een ander verschil betreft het moment van toepassing. Een condoom wordt vlak voor penetratie omgedaan. Het condoom moet bovendien op de juiste manier omgedaan worden; dit dient te gebeuren voordat er contact is met de slijmvliezen en er moet voldoende glijmiddel gebruikt worden om het risico op scheuren te verkleinen. Daarnaast moet het condoom na 15 minuten vervangen worden. Door tal van omstandigheden, vaak samengevat als *'the heat of the moment'*, kan er incorrect condoomgebruik plaatsvinden of blijft condoomgebruik achterwege (zie ook 2.5). Het innemen van PrEP staat daarentegen los van het hebben van seks en is vaak gekoppeld aan andere dagelijkse bezigheden (zoals tandenpoetsen en dergelijke) waardoor *'the heat of the moment'* geen rol van betekenis speelt.

Tabel 2.5 PreP vs. condoom

PrEP	Condoom
Voorkomt innesteling in afweercellen.	Voorkomt dat hiv het lichaam in komt
Beschermst alleen tegen hiv.	Beschermst ook tegen veel soa's en zwangerschap.
'Heat of the moment' speelt niet of nauwelijks een rol bij therapietrouw.	'Heat of the moment' kan onjuist gebruik/achterwege laten condoms met zich meebrengen.

### 2.3.2

#### Verschil PrEP en TasP

*Treatment as Prevention* (TasP) duidt op het preventieve effect van een onderdrukte virale load bij de hiv-positieve partner als deze seks met een hiv-negatieve partner heeft. De studie HPTN 052 toonde aan dat de kans op hiv-overdracht onder serodiscordante heteroseksuele koppels met 96% afneemt als de seropositieve partner succesvol met antiretrovirale therapie wordt behandeld [51]. In dit onderzoek werd verondersteld dat het aantal virusdeeltjes per milliliter bloed lager dan 50 moet zijn. Mede naar aanleiding van dit onderzoek verscheen in 2013 de informatiesheet 'Nederlands advies voor vaste relaties met ongelijke hiv-status' [52]. Voorlopige resultaten uit de Partner Study en de Opposites Attract Study [53] tonen aan dat de kans op hiv-overdracht nagenoeg nul is, als de hoeveelheid hiv in het bloed lager is dan 200 virusdeeltjes per milliliter bloed [54]. Beide onderzoeken dienen nog langer vervolgd te worden. Ze worden in 2017/2018 afgerond, maar de voorlopige resultaten laten zien dat hiv-behandeling overdracht van het virus voorkomt, ook bij anale seks en ook bij co-infecties van andere soa's.

Een belangrijk verschil tussen PrEP en TasP is dat de hiv-negatieve persoon die zichzelf tegen hiv wil beschermen erop moet kunnen vertrouwen dat de virale load bij zijn hiv-positieve partner voldoende onderdrukt is. PrEP geeft hiv-negatieve individuen de mogelijkheid om het heft zelf in handen te nemen en hun eigen bescherming te waarborgen.

Tabel 2.6 PrEP vs. TasP

PrEP	TasP
Afhankelijk van eigen therapietrouw	Afhankelijk van therapietrouw van de seropositieve partner

## 2.4

### Doelgroep

Volgens de Nederlandse PrEP-richtlijn komt iedereen in aanmerking voor PrEP die een 'substantieel risico' op een hiv-infectie loopt:

*'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 [17].'*

Een professional zoals een GGD-arts of huisarts dient de afweging te maken of PrEP medisch noodzakelijk is. Om de juiste afweging te maken, kunnen de bovenstaande criteria uit de Nederlandse PrEP-richtlijn geraadpleegd worden. PrEP is echter niet voor iedereen met een substantieel risico op hiv een geschikte manier om zich tegen hiv te beschermen. PrEP kan alleen verstrekt worden aan hiv-negatieve personen die bereid zijn een begeleidend programma te volgen.

## 2.5 Ethische overwegingen

De Gezondheidsraad zal zich in de adviescommissie beraden over ethische aspecten rondom PrEP en waar nodig een afweging maken. Diverse auteurs noemen als belangrijkste relevante ethische principes:

- Utiliteit: kosten/baten, doelmatigheid/doeltreffendheid
- Egalitarisme: gelijke toegang tot preventie en zorg

### *PrEP en risicogedrag*

Specifiek voor PrEP zijn de ethische zorgen over toename in seksueel risicogedrag en het bevorderen of mogelijk maken van risicogedrag. Volgens Venter roept PrEP op dat gebied geen nieuwe ethische vraagstukken op [55]. Deze zorg betreft een empirische vraag: leidt PrEP feitelijk tot een toename van risicogedrag?

Een andere zorg is dat artsen, door het voorschrijven van PrEP, controversieel gedrag mogelijk maken of zelfs bevorderen. De verplichtingen van de arts beperken zich echter tot de gezondheid van de cliënt en betreffen niet de seksuele moraal van die cliënt. Een vergelijkbare situatie betreft de verstrekking van schone naalden aan druggebruikers ter voorkoming van hiv en hepatitis (harm-reductie-strategieën). De verstrekking maakt het druggebruik mogelijk, maar het primaire belang van de arts of verpleegkundige is de bijdrage die dit levert aan de gezondheid van de druggebruiker en aan de publieke gezondheid.

De autonomie van de cliënt kan niet doorslaggevend zijn in de keus om medicatie voor te schrijven. Er zijn wel degelijk redenen voor een arts om dit niet te doen. Bijvoorbeeld als voorschrijven niet passend is, geen medisch voordeel heeft, de voordelen voor de cliënt niet opwegen tegen de nadelen, als er contra-indicaties zijn of als de cliënt de benodigde therapietrouw niet kan realiseren. Het weigeren van PrEP is bijvoorbeeld gerechtvaardigd als de cliënt niet vooraf een hiv-test wil ondergaan.

Als de cliënt voldoet aan de criteria, vrijwillig meewerkt aan alle voorwaarden voor PrEP, inclusief counseling over risicogedrag, en zich bewust is van alle risico's, dan is er geen reden om PrEP te onthouden.

### 3 Impact PrEP

PrEP, en de zorg rondom gebruik ervan, heeft niet alleen een impact op de hiv-epidemie, maar ook op overige soa's. Verschillende modellen en praktijksituaties laten een daling zien van de hiv-incidentie als gevolg van PrEP. PrEP-gebruikers lopen, mits zij geen condooms gebruiken, een verhoogd risico op soa's. Door de juiste inbedding van PrEP-gebruik in de zorg en, conform de richtlijn, regelmatig soa-testen kan transmissie van soa worden beperkt.

PrEP-gebruik verbetert zelf gerapporteerde seksuele gezondheid van hoog-risico-MSM doordat de angst om hiv op te lopen vermindert. Bijkomend effect is dat het stigma op mensen met hiv afneemt, doordat bij hiv-negatieven de angst voor seks met een hiv-positieve partner minder wordt.

#### 3.1 Impact op hiv-epidemie

Om te voorspellen wat de impact van PrEP op de middellange termijn zou kunnen zijn, zijn verschillende modellen gebouwd. Een Amerikaans model [56] schat dat wanneer 40 procent van de MSM met een PrEP-indicatie volgens de CDC-richtlijn daadwerkelijk PrEP gebruikt, de hiv-incidentie in 10 jaar tijd met ongeveer een derde kan afnemen. Om één infectie te kunnen voorkomen, moeten volgens het model 25 mensen een jaar lang PrEP gebruiken (NNT = 25). Verhogen van de *uptake* én het verbeteren van de therapietrouw zorgen voor een nog grotere epidemiologische impact; een verlaging van de NNT lijkt enkel te kunnen worden gerealiseerd door betere therapietrouw [56]. NB: op het moment waarop de studie werd gepubliceerd gebruikte ongeveer 5% van de Amerikaanse hoog-risico-MSM PrEP [57].

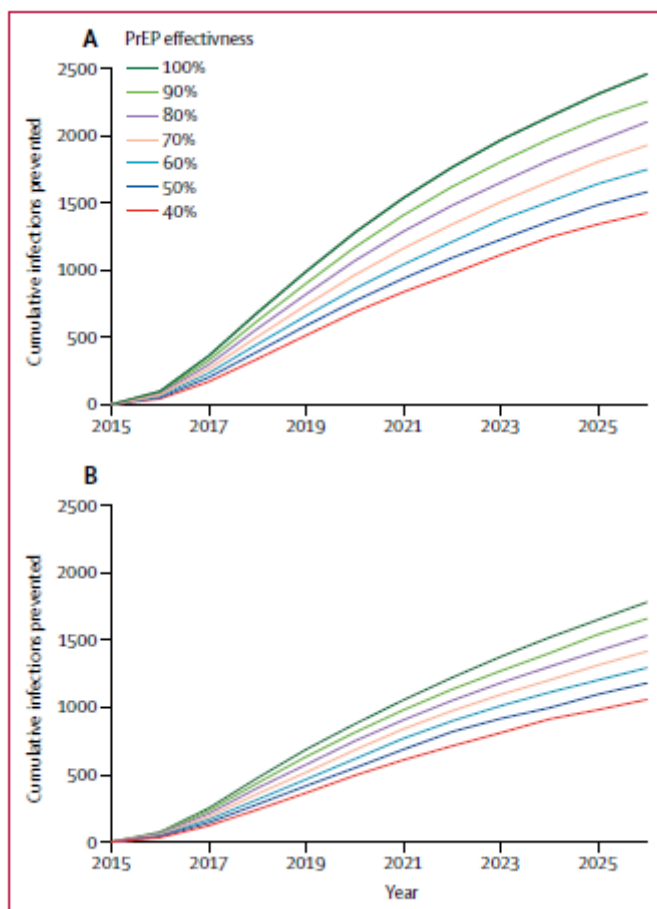
Een Nederlands model [58] heeft aan de hand van fylogenetische analyses een reconstructie gemaakt van 671 hiv-transmissies onder MSM tussen 1996 en 2010. Bij deze transmissies ging het om recente infecties (<12 maanden). De oorzaak van de meeste infecties bleek niet terug te brengen op therapiefalen of therapieontrouw van gediagnosticeerde patiënten of omdat hiv-patiënten uit de zorg verdwenen (het niet succesvol onderdrukken van hiv kan leiden tot verdere transmissie). Van 71% van de recente infecties was de bron een acute hiv-infectie bij een nog niet gediagnosticeerde bron. Het overgrote deel van deze infecties had volgens een model wel voorkomen kunnen worden met een gecombineerde aanpak van meer testen en het inzetten van biomedische preventie, oftewel het toepassen van *Treatment as Prevention* bij hiv-positieven en PrEP-verstrekking aan hiv-negatieven. Van de bekeken infecties had:

- 19% voorkomen kunnen worden als alle MSM jaarlijks waren getest en als in de gehele periode van 1996-2010 het principe van onmiddellijk behandelen van hiv-infecties was gehanteerd.
- 66% voorkomen kunnen worden dankzij biomedische preventie (onmiddellijke behandeling en PrEP voor de helft van alle hiv-negatieve mannen, uitgaande van de 86% effectiviteit uit de

Proud- en Ipergay-studies), maar alleen als tevens de helft van alle hoog-risico-MSM zich jaarlijks hadden laten testen.

De onderzoekers concludeerden dat bij een hiv-epidemie zoals Nederland kent – waarbij de incidentie vrijwel niet toe te schrijven is aan tekortschieten van hiv-behandeling of aan hiv-positieven die uit zorg verdwijnen en waarbij snel gestart wordt met hiv-behandeling – meer testen op hiv en PrEP-verstrekking aan hiv-negatieven de hiv-epidemie onder MSM aanzienlijk naar beneden brengt [58].

De Nederlandse studie naar kosteneffectiviteit van PrEP [59] heeft ook de impact van PrEP gemodelleerd. Het model voorspelt dat wanneer aan 2-3% van de totale MSM-populatie PrEP gegeven wordt en de bestaande hiv-preventiemiddelen worden gecontinueerd (uitgaande van een opschalingsperiode van twee jaar) de komende 10 jaar tussen de 1000 en 2500 minder nieuwe hiv-infecties voorkomen onder MSM in Nederland (100-250 per jaar). Door het gebruik van PrEP worden niet alleen hiv-infecties bij de PrEP-gebruikers voorkomen, maar ook bij diens sekspartner(s). Ook hier is de effectiviteit van PrEP afhankelijk van de therapietrouw. Als aan een hoger percentage MSM met risico op hiv PrEP wordt gegeven (dus meer dan de 10% van de hoog-risico-MSM uit dit model) dan zal dit een grotere impact op de hiv-incidentie hebben. De onderzoekers zijn ervan uitgegaan dat de intentie om PrEP te gebruiken maar een klein percentage zal zijn van de groep die risico op hiv heeft: 13% van cohort [60]. Uit recent onderzoek lijkt de intentie om PrEP te gebruiken mogelijk hoger te liggen: 61% van survey [61]. Zie hiervoor ook 4.3.1.



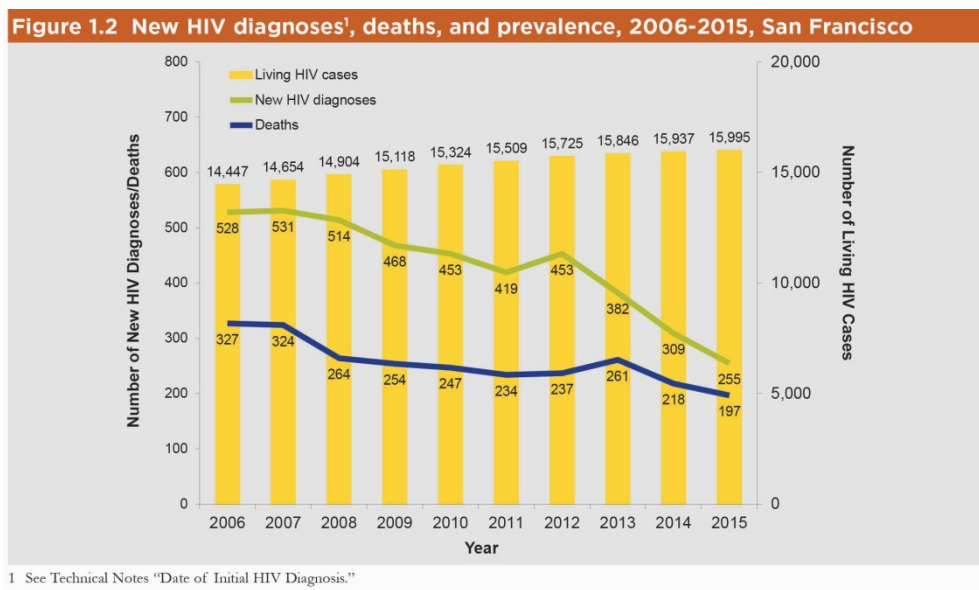
*Figuur 3.1 Impact PrEP op Nederlandse epidemie. Figuur A laat de impact zien wanneer ervan uitgegaan wordt dat de hiv-epidemie voorzet, Figuur B laat de impact van PrEP-gebruik zien bij een ingeschatte daling van de hiv-epidemie (mede door meer inzet TASP)[59].*

In het Verenigd Koninkrijk wordt PrEP niet vergoed, maar het online bestellen voor eigen gebruik van generieke PrEP (informele PrEP) is er echter toegestaan. Naar schatting 2.000 mensen maken gebruik van een community-website voor het online bestellen van PrEP. In 2016 nam het aantal nieuwe hiv-infecties in vier soa-poliklinieken in Londen af met 40%. Experts schrijven de afname van de incidentie mede toe aan de groei van het informele gebruik van PrEP [62, 63] onder de bezoekers van deze klinieken.

In San Francisco wordt het gebruik van PrEP wel vergoed en ook actief gepromoot. Het cumulatieve aantal PrEP-gebruikers in de stad wordt in 2016 geschat op 6.000. Verstrekking van PrEP in de VS buiten studies om laat tot nu toe de volgende resultaten zien: in San Francisco kregen tussen 2012 en 2015 657 mensen uit hoog-risico-groepen via zorgverzekeraar Kaiser Permanente, PrEP. In deze periode werden onder de deelnemers geen nieuwe hiv-infecties gevonden [64]. Bij ruim 1200 hoog-risico-MSM die PrEP kregen via soa-polikliniek Strut in San Francisco, werd gedurende anderhalf jaar follow-up, evenmin een hiv-infectie gevonden.

Ter vergelijking: in dezelfde periode diagnosticeerde dezelfde soa-poli 82 nieuwe hiv-infecties onder MSM die niet aan het PrEP-programma meededen (onbekend wat de noemer is) [65].

Deze ontwikkelingen hebben een aanvullend effect, naast dat van het sneller testen en sneller behandelen van mensen met hiv, op het terugdringen van het aantal hiv-infecties in de stad als geheel (zie Figuur 3.2).



Figuur 3.2 Trendlijn van aantal hiv-infecties tussen 2006 en 2015 in San Francisco, VS [66]

Een belangrijke vraag ten aanzien van de impact van PrEP is of men erin slaagt om de hoog-risico-groepen te bereiken. Bij de open-label-extensie studie iPrEX Ole [67] bleek bijvoorbeeld dat slechts 65% van de deelnemers uit de trial aan de Ole-studie wilden meedoen, terwijl ze wel een hoog risico hadden. De systematische review van Gomez 2013 merkt in dit verband op dat het identificeren en het verbinden van risicogroepen aan hiv-preventie-op-maat een grote uitdaging vormt voor beleidsmakers, zorgverleners en preventiemedewerkers [68]. Dit was ook het geval bij andere preventieve maatregelen, zoals het doorbreken van moeder-op-kind-transmissie, vrouwencondooms, PEP, verstrekken van schone naalden en het opschalen van mannenbesnijdenis.

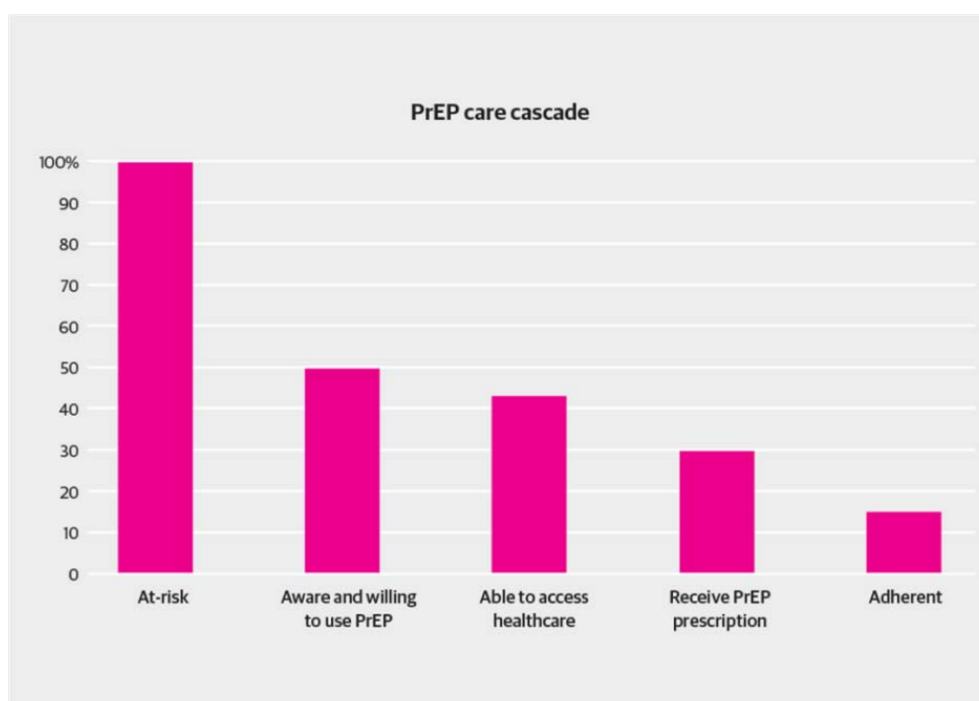
De impact van PrEP op de hiv-epidemie is afhankelijk van onder meer de volgende factoren:

- Een juiste prioritering, dat wil zeggen alleen voor mensen met een hoog risico op hiv.
- Voldoende *uptake* van PrEP door mensen voor wie het preventiemiddel bedoeld is.
- Voldoende therapietrouw (in het Amprep-project wordt die ondersteund door middel van een App).
- Goede counseling rond seksueel gedrag en driemaandelijke monitoring van de hiv-status (en soa-test).



- De mogelijkheid tot maatwerk in passende preventie door het aanbieden van de keus tussen dagelijks gebruik en intermitterend gebruik.
- Regelmatig vaststellen of iemand nog steeds PrEP nodig heeft: kan deze persoon stoppen? Of als de persoon is gestopt: is het nodig dat hij of zij opnieuw begint?

Bij het monitoren van de impact van PrEP kan de PrEP-cascade of -care (zie Figuur 3.3) helpen vaststellen waar tekortkomingen in de PrEP-zorg zitten. De cascade laat zien op welke terreinen beleidsaanpassingen of specifieke interventies nodig zijn. De laatste vier balken van de cascade zijn onder de ideale omstandigheden even hoog [69].



Figuur 3.3 Continuüm van zorg bij PrEP-gebruik [69]

### 3.2 Impact op overige soa's

Een van de zorgen over PrEP is het mogelijk ontstaan van 'risicocompensatie'; hiermee wordt bedoeld dat mensen hun risicogedrag verhogen omdat zij zich beter beschermd voelen door PrEP, met als mogelijk nadelig gevolg dat dit ten koste gaat van de preventiewinst van PrEP. Met name de impact van mogelijke risicocompensatie op de soa-incidentie is een zorg. De vraag zal zijn of PrEP hierop:

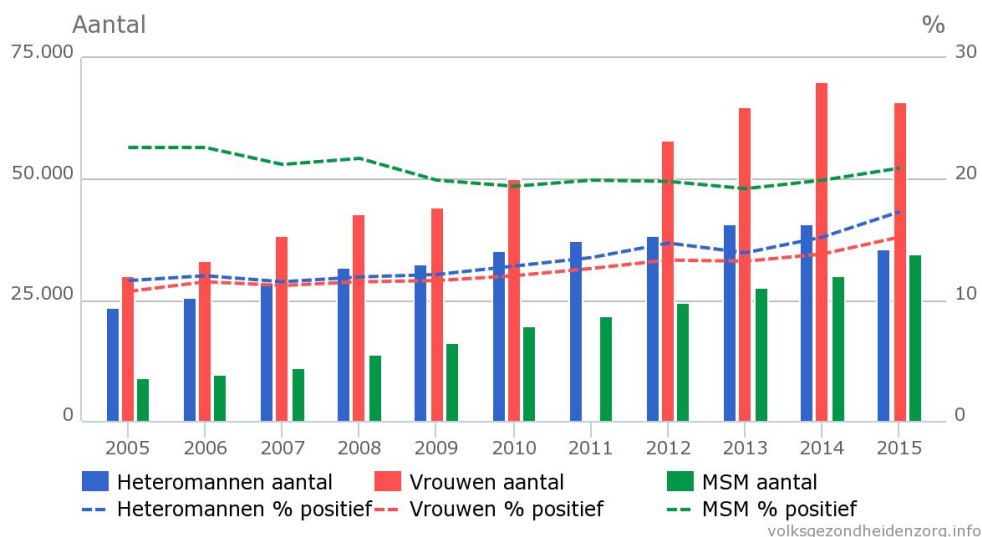
- Een negatieve impact zal hebben, omdat het mensen aanmoedigt om condoms achterwege te laten.
- Géén impact zal hebben, omdat door de inclusiecriteria geformuleerd in de Nederlandse PrEP-richtlijn, het een groep betreft met een reeds hoge soa-incidentie.
- Een positieve impact zal hebben, omdat volgens de Nederlandse PrEP-richtlijn er driemaandelijks op soa's getest wordt, waardoor soa's eerder gevonden en behandeld worden en er minder doorgaande transmissie zal zijn.

### Bevindingen uit de praktijk

Vanuit een historisch perspectief met de komst van aids, waardoor MSM extra risico liepen, ging alle aandacht naar die nieuwe dreiging en daalde het aantal soa's fors, doordat MSM massaal condooms gingen gebruiken. Met de komst van de effectieve hiv-combinatietherapie stegen soa's weer. Buitenlandse experts melden dat er al jaren een daling gaande is van het condoomgebruik onder zowel homo- als heteroseksuelen. In de VS leidde dit al voor de introductie van PrEP tot een stijging van soa's onder MSM [70, 71]. In Nederland is het niet bekend of het condoomgebruik onder MSM in het algemeen is afgenomen de laatste 6 jaar. De laatste landelijke gedragsmonitor onder hoog-risico-MSM dateert uit 2011 [9]. In dit onderzoek had van alle respondenten die in het afgelopen halfjaar seks hadden met losse partners, 36% een of meerdere keren onbeschermd anale seks. Een nieuwe gedragsmonitor gepland in 2017 zal een actueel landelijk inzicht in bieden. In de Amsterdamse Cohort Studie wordt onder hiv-negatieve MSM sinds 1996 een geleidelijke toename van onbeschermd anale seks gezien [72].

Het percentage soa's onder MSM is hoog vergeleken met andere risicogroepen, zie ook Figuur 3.4. Er is onder deze groep ook een stijging van zowel syfilis als gonorrhoe te zien. De stijging van syfilis komt voornamelijk door een sterkere stijging bij hiv-positieve MSM, van 4,5% in 2011 naar 8,0% in 2015 [73].

#### Aantal testen en positieve testen soa, 2005-2015



Figuur 3.4 Aantal testen en positieve testen op soa 2005-2015, uitgesplitst naar risicogroep

### Bevindingen uit studies

Specifiek ten aanzien van PrEP ondersteunen de WHO en het ECDC [64, 74, 75] het belang van een goede monitoring van de soa-incidentie onder PrEP-gebruikers. Tijdens de verschillende eerdergenoemde PrEP-trialstudies is geen risicocompensatie gevonden en geen toename van soa's.

Bij de open label-onderzoeken zijn of lichte dalingen in condoomgebruik of dalingen in een beperkt deel van de gebruikers gevonden, die zich niet vertaalde in meer soa's. In Tabel 3.5 wordt een overzicht gegeven van de bevindingen met betrekking tot risicocompensatie en soa's bij PrEP-gebruik binnen de verschillende PrEP-effectiviteit-studies.

De studies die tot nu toe gedaan zijn, bieden geen zicht op de seksuele partners van PrEP-gebruikers. Een toename/afname van soa onder deze groep zou ook meegenomen moeten worden bij het bepalen van de impact van PrEP op soa-incidentie. Daarnaast dient men er ook rekening mee te houden dat mensen met een hoog risico op hiv juist vaak degenen zijn die niet consequent condooms gebruiken [8]. Ze lopen hierdoor al risico op soa's. Anderzijds biedt een goede monitoring, dankzij de vele contactmomenten, een kans om de soa-incidentie onder hoog-risicogroepen omlaag te brengen. Door hen in zorg te brengen en vaker te testen op soa's, worden met name asymptomatische soa-infecties eerder gevonden en behandeld en daarmee uit de transmissieketen gehaald. In de VS worden, in tegenstelling tot de Nederlandse richtlijn, halfjaarlijkse testen op soa's aanbevolen. Een test met driemaandelijks testen op soa's tijdens een demonstratieproject toonde aan dat [76] ongeveer 35% van de gonorrhoe-infecties, 40% van de chlamydia-infecties en 20% van de syfilis-infecties gemist zouden zijn als er iedere zes maanden zou zijn getest. Door ieder kwartaal te testen, werd vertraagde behandeling voorkomen. Daarnaast werd blootstelling aan drie sekspartners (mediaan) voorkomen. Vergelijkbare resultaten werden gevonden in de Spark-studie [76].

Een recente modelstudie voorspelt een daling in soa-incidentie. PrEP-gebruikers hebben een aanzienlijk hogere soa-incidentie; wel twintig keer hoger dan in de algemene bevolking. Bij goed gebruik van PrEP worden zij vaker getest op soa's. Hierdoor worden met name asymptomatische en anorectale soa's eerder gevonden en behandeld. Als PrEP breed gebruikt worden onder MSM, dan zullen soa's eerst stijgen, maar daarna juist dalen [77].

Tabel 3.5 Overzicht risicocompensatie en andere soa dan hiv

<b>Studie/demonstratie- project</b>	<b>Risicocompensatie</b>	<b>Soa's</b>
I-PrEX	Geen risicocompensatie	syfilis: geen toename ( <i>Er is niet gekeken naar andere soa.</i> )
Partners-PrEP-studie	Geen risicocompensatie	Geen toename
Ipergay	Geen risicocompensatie Het aandeel deelnemers dat rapporteerde in de twee maanden ervoor minstens een keer anale sekscontacten zonder condoom te hebben gehad, bleef onveranderd, namelijk 70%. Ook het aantal keren dat de deelnemers receptieve anale sekscontacten hadden, bleef gelijk.	Geen toename Het percentage soa bleek gelijk aan dat van de placebogroep.
Ipergay Ole	Er was een lichte, maar significante daling in het condoomgebruik te zien bij receptief anale seks (condoomgebruik Open Label 20-30% vs RCT 25-40%).	<i>geen informatie gevonden</i>
PROUD-studie	Bij een groep deelnemers was er sprake van risicocompensatie, maar het vertaalde zich niet in een toename van het aantal soa's.	Het percentage soa's onder de deelnemers aan de PrEP-studies was bij 'baseline' al hoog; deze nam niet toe onder invloed van PrEP. Geen toename
Vic-PrEP	Daling condoomgebruik	toename soa.
NIAD	Geen risicocompensatie Het condoomgebruik bleef min of meer gelijk tijdens follow up. Soa-incidentie was bij 'baseline' hoog, tijdens follow-up nam het in de eerste 24 weken af. Na 48 weken was weer het oude (hoge) niveau bereikt.	Per saldo geen toename van soa's.

### 3.3 Informeel PrEP-gebruik

Een gevolg van het bestaan van een extra hiv-preventie-optie, het gebruik en de vergoeding daarvan in sommige landen en het ontbreken van betaalbare toegang in de meeste landen van Europa, is dat

potentiële gebruikers zelf de goedkopere generieke versie van de PrEP-medicatie gaan regelen. Dit wordt informeel gebruik genoemd.

Uit het onderzoek naar de kennis, houding en interesse van 15.880 MSM, vrouwen en transgender personen ten aanzien van PrEP (European Flash! PrEP; nog niet gepubliceerd [78]) blijken 312 (2%) MSM de besluitvorming over PrEP niet te willen afwachten en proberen op eigen wijze toegang tot PrEP te krijgen. Nederland hoort tot de landen waar informeel PrEP-gebruik het meest wordt gemeld (n=14, 3,3%).

Het onderzoek laat tevens zien dat een aanzienlijk deel van de informele PrEP-gebruikers niet de medische zorg zoekt die bij PrEP hoort. Dit geldt in sterke mate voor de intermitterende en 'recreatieve' (af en toe een pil slikken) gebruiker. De kans bestaat dat ze door suboptimaal gebruik van PrEP niet voldoende beschermd zijn tegen hiv en daarnaast is er de kans op het ontwikkelen van een resistente hiv-infectie en daarmee risico op transmissie.

De volgende manieren zijn bekend uit de praktijk in Europa om PrEP informeel te verkrijgen [79]:

- *Clinic hopping*: PEP-verzoek om medicatie te gebruiken als PrEP.
- *Pill sharing*: mensen met hiv delen hun medicatie met hiv-negatieven.
- *Smuggling*: mensen vragen vrienden om Truvada® uit het buitenland mee te nemen.
- *Online ordering*: mensen kopen generieke Truvada® via online apotheken. Met name in de UK, waar dit legaal is, bestaan online verwijzingen naar betrouwbare aanbieders.
- *Parties*: organisatoren van gay parties includeren PrEP in hun party package, samen met condooms.

### 3.4 De impact van PrEP op andere beleidsterreinen

In het meest recente rapport over PrEP heeft het European Centre for Disease Control (ECDC) zich uitgesproken over het feit dat PrEP een impact op de hiv-incidentie zal hebben [80]. Daarnaast benoemt de ECDC andere terreinen waarop PrEP impact zal hebben. Naar verwachting zorgt PrEP ervoor dat:

- Meer mensen uit hoog-risico-groepen zich vaker laten testen en eerder laten behandelen.
- Hiv-stigma afneemt, doordat bij hiv-negatieven de angst voor seks met een hiv-positieve partner minder wordt.
- Seksuele relaties verbeteren.
- Professionals op regelmatige basis met hiv-negatieven over preventie kunnen spreken (counseling).

PrEP kan hierdoor de 'backbone' worden van combinatiepreventie, door niet alleen preventie van hiv en van soa's aan te pakken, maar determinanten met een negatieve impact op seksuele gezondheid (zoals druggebruik, alcoholmisbruik en depressie) te adresseren.

Ook kan PrEP binnen risicogroepen het onderlinge gesprek over preventie op gang brengen. Doordat meerdere preventieopties naast elkaar bestaan (condoom, TasP, dagelijkse of intermitterende PrEP) is er

minder ruimte voor veronderstellingen over of iemand al dan niet hiv heeft en wat dit betekent voor risicopreventie en ontstaat er meer dialoog over de diversiteit en combinatie van keuzes.

*Dating apps* en sites voor MSM spelen hier een grote rol in [81]. In aparte velden op een dating app kunnen mannen soms aangeven voor welke (combinatie) van preventiestrategieën zij persoonlijk kiezen om zich tegen hiv te beschermen [82]. Bij de start van deze mogelijkheid leidde dat ertoe dat veel mannen zich beter verdiepten in deze mogelijkheden.

Dat PrEP de seksuele gezondheid kan verbeteren, blijkt ook uit onderzoek [83-85], websites over PrEP voor de doelgroepen [86-88], interviews in de media met PrEP-gebruikers [89, 90] en het debat *PrEP (n)iets voor jou?*[91] dat in 2016 werd gehouden: PrEP leidt tot daling van angst, stijging van psychisch welbevinden, en daarmee tot meer controle. Vrouwen en sekswerkers die niet afhankelijk willen zijn van het condoomgebruik van hun partner of klant, krijgen met PrEP een middel in handen om zichzelf tegen een hiv-infectie te beschermen [92-96].

## 4 Implementatie

Bij de implementatie van PrEP voor hiv zijn een aantal randvoorwaarden van grote invloed op de uiteindelijke effectiviteit in de praktijk: een goede borging van zowel de zorg als de voorlichting, draagvlak voor uitvoering en betaalbaarheid.

### 4.1 Organisatie van de zorg

In de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn [17] is een paragraaf opgenomen over waar en door wie PrEP kan worden voorgeschreven: *'Het bepalen van de indicatie voor en het voorschrijven van PrEP volgens een richtlijn/protocol kan 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.'*

Verantwoord PrEP-gebruik vraagt om een medische inbedding (vanwege noodzakelijke testen, zie richtlijn en Tabel 4.1). Het is onder andere belangrijk dat de hiv-status van de cliënt in de gaten gehouden wordt.

Tabel 4.1 Medische controles bij PrEP-gebruik [17]

	voor start PrEP	Bij start PrEP	Een maand na start PrEP	3-maandelijks na start PrEP
Kreatinine (geschatte klaring tenminste 60ml/min)	X		X	X <sup>1</sup>
HIOV-combotest (4e generatie ELISA test)	X	X <sup>2</sup>	X	X
Soa testen: tenminste oraal en rectaal monster plus urine op Chlamydia en Gonorrhoe NAAT, syfilis serologie	X			X
HCV-antistoffen, indien positief: HCV RNA	X			X <sup>3,4</sup>
HBV status en -vaccinatie <sup>5</sup>	X			X
Urine op eiwit en glucose (dipstick) <sup>6</sup>	X			X
Counseling ten aanzien van thearpietrouw en risicoreducerende strategieën	X	X	X	X
Check op interacties met andere geneesmiddelen <sup>7</sup>	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 maandelijks 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 proteïnurie wordt vastgesteld bij patiënt zonder leucocyturie dan dient dit herhaald te worden en indien bevestigd dient patient 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 [epocrates.com](http://epocrates.com) of [hiv-druginteractions.org](http://hiv-druginteractions.org), overleg zo nodig met apotheker of hiv-behandelaar of stuur een mail naar [IDPharmacology@radboudumc.nl](mailto:IDPharmacology@radboudumc.nl)

De indicatiestelling van PrEP en de daarbij behorende controles zoals hierboven beschreven, passen deels binnen de kaders van de Publieke Gezondheidszorg (GGD) en deels horen ze thuis bij de eerstelijnszorg (huisartsen). De tweedelijnszorg (hiv-behandelaren) hebben aangegeven geen rol voor zichzelf te zien in de verstrekking van PrEP, aangezien zij in principe geen (preventieve) zorg leveren voor gezonde personen (in tegenstelling tot Frankrijk waar hiv-behandelaren wel verantwoordelijk zijn voor de PrEP-zorg). Wel hebben hiv-behandelaren aangegeven te willen functioneren als achterwacht en vraagbaak voor professionals. De soa-poliklinieken van de GGD's, tegenwoordig onderdeel van de Centra Seksuele Gezondheid (CSG's), hebben op dit moment theoretisch



voldoende expertise in huis om PrEP-zorg (regelmatig testen op soa en hiv en creatininetest) aan te bieden. Verschillen tussen GGD's in mate van expertise en ervaring van PrEP-zorg en noodzakelijke scholing vormen punt van aandacht. Huisartsen met voldoende expertise van soa en hiv kunnen ook PrEP aanbieden. Op dit vlak is samenwerking tussen CSG's en huisartsen gewenst.

Hieronder volgt een kort overzicht met uitdagingen en kansen om de huisarts of een arts Maatschappij en Gezondheid (werkzaam op CSG) PrEP en/of de zorg rondom PrEP aan te bieden.

*Tabel 4.2 Kansen per discipline voor PrEP-zorg*

<b>Publieke zorg</b> (Arts Maatschappij en Gezondheid (CSG))	<b>Eerstelijns zorg</b> (Huisarts)
CSG kan goede monitoring verzorgen als onderdeel van centrale landelijke monitoring van soa en hiv.	
CSG heeft expertise in het behandelen van de doelgroep en kan de benodigde zorg rond PrEP bieden (exclusief vergoeding van PrEP), is bovendien expert in soa-bestrijding en partnerwaarschuwing en in handelen bij doorbraakinfectie met hiv.	Alle benodigde zorg kan worden geleverd door de huisarts, inclusief voorschrijven van PrEP, waarvan een deel vergoed zal worden door de zorgverzekering (de PrEP-medicatie vooralsnog niet).
Bekend met het bereiken en bekend met de behoefte van de doelgroep.	Bekend met individuele medische voorgeschiedenis.
Landelijk dekkend netwerk van Centra Seksuele Gezondheid.	Sterker lokaal of regionaal georiënteerd.
Vaak al een patiëntrelatie met doelgroep en kan tijdig veranderingen signaleren.	Relatie met individuele cliënt, kennis van co-medicatie/morbiditeit en inzicht in eventuele veranderingen in diens omgeving is afhankelijk van rapportage cliënt.
PrEP als hiv-preventiemiddel is inhoudelijk in lijn met de doelen van de publieke gezondheid.	Focus sterker op individuele gezondheid dan (mede) op publieke gezondheid.

Tabel 4.3 Uitdagingen per discipline voor PrEP-zorg

<b>Publieke zorg</b> (Arts Maatschappij en Gezondheid (CSG))	<b>Eerstelijns zorg</b> (Huisarts)
Het voorschrijven van PrEP door een GGD-arts wordt niet geaccepteerd door de zorgverzekering. Om dit te bewerkstelligen dient de NZA de beleidsregel 'overige geneeskundige zorg (BR/CU 708)' aan te passen.	Expertise is een vereiste bij voorschrijven PrEP. Sommige huisartsen zullen het niet noodzakelijk vinden om expertise op dit gebied op peil te houden indien er weinig patiënten in de praktijk hiervoor in aanmerking komen.
Bepaalde zorg, zoals nierfunctietest, wordt niet standaard door GGD aangeboden. Door afspraken met het lab te maken, zouden deze testen echter wel afgenomen en vergoed kunnen worden.	Draagvlak creëren voor het verstrekken van PrEP onder de huisartsen. Niet alle huisartsen staan achter het gebruik van PrEP. Daarnaast heeft een enkele praktijk vaak onvoldoende ervaring en expertise met het voorschrijven van PrEP.
Door een plafond in de huidige ASG-regeling zou prioritering van PrEP-gebruikers leiden tot verdringing van anderen.	De kosten van de lab-testen gaan uit eigen risico, wat mogelijk een barrière voor soa-controles opwerpt bij cliënten.

#### 4.1.1 *Belegging van zorg rondom PrEP*

In het kader van de landelijke werkgroep PrEPARED is door een werkgroep infrastructuur het volgende meest wenselijke model voor PrEPzorg ontwikkeld, in de situatie dat PrEP niet vergoed wordt vanuit het verzekeringspakket.

Het voorschrijven van PrEP en de zorg rondom PrEP zou via een huisarts in samenwerking met CSG's van de GGD aangeboden kunnen worden, waarbij er een goede verbinding en samenwerking wordt belegd met de hiv-behandelaren. De huisarts zou PrEP kunnen voorschrijven met inachtneming van de medische voorgeschiedenis van de cliënt, waarbij het CSG de zorg en counseling rondom PrEP kan aanbieden en haar rol vanuit publieke gezondheidszorg kan vervullen. Kanttekening is dat de zorg rondom PrEP-gebruik (periodiek soa en hiv-testen) bij een CSG financieel maar ten dele gedekt is.

Voordeel van betrekken van een CSG is de korte lijn met het hiv-behandelcentrum, die kennis en expertise over hiv-remmers hebben en eventuele interactie van medicatie. In een gecombineerde vorm van zorg door huisarts en CSG, zal de PrEP-zorg voor de doelgroepen op maat geleverd kunnen worden en daarmee een optimaal resultaat voor de collectieve preventie bereiken.

#### 4.1.2 *Capaciteit*

De omvang van de benodigde capaciteit is afhankelijk van de vraag. Die is moeilijk exact vooraf vast te stellen. Niet iedereen die in aanmerking komt zal (direct) overgaan tot een verzoek om PrEP.

In studies vanuit het buitenland is gebleken dat wanneer PrEP vergoed wordt er eerst een piek zal zijn in de vraag naar PrEP, vervolgens lijkt het gebruik meer te stabiliseren [64]. Daarnaast moet er rekening mee worden gehouden dat niet iedereen PrEP levenslang zal blijven gebruiken, maar slechts tijdens bepaalde periodes in het leven (*seasons of risk*).

De zorg rondom PrEP zal met name bij het opstarten extra tijd kosten (consult voor, tijdens en een maand na de start), maar daarna wordt er een routinematig patroon gevolgd (driemaandelijks). PrEP-gebruikers worden wel vaker getest op soa's dan andere bezoekers van de CSG; dat vraagt wel extra testcapaciteit. Het regelen van bepalingen, diagnose en verstrekking, kan bij een routinematig patroon van gebruik, wellicht efficiënt worden afgehandeld, bijvoorbeeld online. De counseling is echter essentieel en dient altijd *face to face* plaats te vinden.

#### 4.1.3 *PrEP-monitoring*

De multidisciplinaire PrEP-richtlijn vermeldt:

*'Registratie van PrEP-gebruik is van belang en dient te worden geborgd, omdat het gaat om een nieuwe preventiestrategie 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.'*

Het is vanuit het oogpunt van de publieke gezondheid belangrijk om PrEP en de zorg er omheen goed te monitoren om tijdig veranderingen te signaleren waarop ingespeeld moet worden. De Centra voor Seksuele Gezondheid monitoren momenteel al de zorg rondom soa's en zouden daarbij ook PrEP kunnen opnemen. Een huisarts registreert voor het eigen patiëntendossier en diens data zijn niet beschikbaar voor systematische landelijke of regionale monitoring; behalve als gebruik wordt gemaakt van rapportages van labuitslagen. Een huisarts zou daarom bepaalde surveillancedata aan een CSG voor monitoring moeten geven, wat veel afstemming en discipline vraagt. Omdat de infrastructuur voor monitoring van soa en hiv al bij CSG's en RIVM liggen, lijken deze organisaties de aangewezen partijen om dit te bewerkstelligen. Op dit moment worden er al vragen over PrEP-gebruik toegevoegd aan de SOAP-registratie (monitoringsysteem van RIVM en CSG). In de toekomst kunnen ook nog andere organisaties om expertise gevraagd worden omtrent de monitoring (bijvoorbeeld Stichting Hiv Monitoring, NIVEL).

## 4.2 **Organisatie voorlichting**

Een belangrijk punt bij het voorschrijven van PrEP-medicatie is dat er voldoende voorlichting en kennis is over het gebruik van het middel en de zorg rondom PrEP, zowel bij professionals als in mogelijke gebruikersgroepen.

### *Deskundigheidsbevordering professionals*

Een van de reguliere taken van de GGD is om nascholing te geven over actuele onderwerpen. Deze nascholing wordt intern maar ook extern gegeven, zoals bijvoorbeeld voor huisartsen. PrEP-nascholing zou goed binnen deze taken passen. Ook de NHG, met name de werkgroep

SeksHAG, verzorgt nascholing voor haar leden, waarbij PrEP-gebruik op de agenda gezet kan worden.

#### *Voorlichting doelgroepen*

Informatie over PrEP, gericht op risicogroepen, moet er in ieder geval voor zorgen dat leden in die groepen tot een adequate afweging kunnen komen over PrEP en over de andere preventie-activiteiten als onderdeel van hun seksuele gezondheid. Ook moeten ze op de hoogte zijn van de gevaren van een onjuist gebruik van PrEP, voor zichzelf en voor hun gemeenschap.

Voorlichting dient niet alleen gericht te zijn op mensen die PrEP willen gebruiken, maar ook op degenen die er niet voor kiezen maar wel in contact komen met gebruikers. Specifiek aandachtspunt is het voorkomen van stigma op PrEP-gebruik en het bevorderen van vrijheid in het kiezen van verschillende preventie-opties binnen een gemeenschap. Hier wordt door verschillende organisaties aandacht aan gegeven, maar het zal het komend jaar geïntensiveerd worden.

### **4.3 Draagvlak**

#### *4.3.1 Draagvlak in doelgroep*

Uit een *cross-sectioneel* onderzoek onder 448 hiv-negatieve deelnemers aan de Amsterdam Cohort Studie in de periode 2012-2013 blijkt dat 54% op de hoogte is van PrEP en slechts 13% meldt een hoge intentie tot gebruik [60]. MSM met een hoog risico hadden vaker een gemiddelde tot hogere intentie tot gebruik. Dit gold ook voor MSM met een hogere perceptie van zelf-effectiviteit in PrEP-gebruik en MSM met een hogere perceptie van verminderde angst. Een lagere intentie werd gevonden bij MSM met een hogere perceptie van schaamte door PrEP-gebruik en MSM met meer zorgen over bijwerkingen.

Aan een Europees online onderzoek [97] in 2016 (Jonas et al; nog niet gepubliceerd [78]) hebben 620 Nederlanders deelgenomen; voornamelijk MSM, waarvan 459 seksueel actief en hiv-negatief. De meeste van hen (90,2%) hebben een correcte kennis van PrEP. Een substantieel deel (62%) gebruikte bij de laatste keer anale seks geen condoom. Meer dan de helft van de seksueel actieve hiv-negatieve respondenten (61%) heeft interesse om PrEP te gebruiken, een deel van de geïnteresseerden (36,8%) heeft de intentie om PrEP te gebruiken als het officieel beschikbaar komt. Gezondheidscentra (zoals CSG's) of huisartspraktijken worden door hen gezien als de beste plek om PrEP voorgeschreven te krijgen en bijna de helft (47%) vindt dat PrEP beschikbaar moet komen als onderdeel van een uitgebreid preventiepakket. Van de geïnteresseerden wil de meerderheid (89,2%) (mee)betalen voor PrEP. De helft wil echter niet meer dan 30 euro uitgeven voor een pot van dertig pillen.

#### *4.3.2 Draagvlak onder professionals*

Een kwalitatief onderzoek [98] in 2014 onder zestien artsen, verpleegkundigen en arts-assistenten werkzaam in de soa-polikliniek van de GGD Amsterdam, liet zowel positieve als negatieve houdingen zien over PrEP onder deze professionals.

Tabel 4.4 Houding van zorgprofessionals ten aanzien van PrEP-gebruik op de soa-polikliniek Amsterdam

<b>Positieve houdingen</b>	<b>Negatieve houdingen</b>
PrEP is een effectief instrument voor de preventie van hiv.	PrEP is geen effectief instrument voor de preventie van hiv.
PrEP is een goede aanvulling op de bestaande preventie-strategieën.	Prioriteit zou moeten liggen bij het verkennen van de redenen voor het niet gebruiken van condooms, voorafgaande aan de introductie van PrEP.
PrEP is waarschijnlijk kosteneffectief.	De hoge kosten van PrEP zullen niet opwegen tegen de voordelen van PrEP.
PrEP voorschrijven behoort tot de kerntaken van de soa-polikliniek.	De soa-poli is niet de juiste plaats voor het voorschrijven van PrEP (beperkte kennis over hiv-behandeling, beperkte capaciteit voor begeleiding dagelijks gebruik).
	PrEP zal een negatieve invloed hebben op gedragsgerichte interventies.
	Er zijn alternatieve hiv-preventiestrategieën die effectiever zijn ( <i>treatment as prevention</i> , toename testen).
	Het gebruik van PrEP zal leiden tot een toename in hoog risicogedrag, met als mogelijk gevolg andere soa's.
	Er is onvoldoende kennis over PrEP.
	Het is onethisch om PrEP voor te schrijven aan gezonde individuen, omdat dit hen stimuleert zich patiënt te voelen en een leefstijl zonder condoomgebruik ondersteunt.

Een stakeholderbijeenkomst met alle partijen die een rol spelen in de besluitvormingsketen over PrEP leidde in 2015 tot de gezamenlijke conclusie dat een case opgebouwd dient te worden, met een onderbouwing die duidelijk maakt wat de meerwaarde van PrEP is [99].

De volgende beroepsgroepen hebben zich in 2016 uitgesproken voor de inzet van PrEP in Nederland:

- de Nederlandse Vereniging van Hiv Behandelaren (NVHB)
- de Huisarts Advies Groep Seksuele Gezondheid (seksHAG) van het Nederlands Huisarts Genootschap
- de Werkgroep Artsen Soa en Sense (WASS)

#### 4.3.3 Draagvlak onder Nederlandse bevolking

Uit een representatief online panelonderzoek [100] in 2016 waarbij 778 volledige vragenlijsten waren ingevuld, blijkt dat 15% van de algemene Nederlandse populatie van 16 jaar en ouder van het bestaan van PrEP af blijkt te weten. Twee derde is voor het beschikbaar stellen van PrEP in Nederland voor mensen die een hoog risico lopen op een hiv-infectie; terwijl één op de negen hier tegen is. Bijna een kwart twijfelt hierover.

De belangrijkste redenen voor het beschikbaar stellen van PrEP zijn dat alle middelen ingezet moeten worden om verspreiding van hiv te voorkomen en dat voorkomen beter is dan genezen.

De meest genoemde reden die door tegenstanders wordt aangedragen is dat men 'gewoon' veilig behoort te vrijen en/of men bang is dat het beschikbaar maken van PrEP onveilig vrijen zal stimuleren.

Over het al dan niet vergoeden van PrEP lopen de meningen sterker uiteen, al is de groep die hier voorstander van is (44%) nog altijd twee keer zo groot als de groep tegenstanders (23%). Een derde twijfelt hierover. De belangrijkste reden van voorstanders om PrEP te vergoeden, is de uiteindelijke kostenbesparing. Tegenstanders van een vergoeding stellen vooral dat het ieders eigen verantwoordelijkheid is om niet met hiv geïnfecteerd te raken. Voor twijfelaars hangt het zowel van de kosten als de situatie af.

#### 4.3.4 *Draagvlak internationaal*

##### **Mondiaal [101-104]**

De Wereld Gezondheid Organisatie (WHO) heeft in 2012 de eerste richtlijn over PrEP uitgebracht, met name om te stimuleren dat er na de klinische trials ook ervaring met PrEP wordt opgedaan in demonstratieprojecten. Op basis van beschikbare *evidence* beveelt de WHO PrEP aan voor hiv-negatieve partners in een sero-discordante relatie en voor mannen en transgender vrouwen die seks hebben met mannen en die een aanvullende preventie-optie nodig hebben. In 2014 werd het advies geactualiseerd en werd aanbevolen om PrEP aan te bieden als een aanvullende preventie-optie op de combinatie-aanpak voor alle doelgroepen die een verhoogd risico op hiv lopen. UNAIDS benoemt PrEP als aanvullend middel om de ambitie te realiseren een einde aan aids te maken: onder andere reductie van het aantal nieuwe hiv-infecties met 75% per 2020. In de meest actuele richtlijn van de WHO uit 2016 wordt het advies over PrEP bevestigd als sterke aanbeveling met een hoge kwaliteit van de bewijslast (*evidence*). In de VS en Europa benoemen de CDC (Centers for Disease Control and Prevention) en ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) PrEP als een aanvullende preventieve optie die het potentieel heeft om het de stijging in aantal nieuwe hiv-infecties in Europa te doen omslaan [105-108].

##### **VS**

De Food and Drug Administration (FDA) van de Verenigde Staten heeft op 16 juli 2012 als eerste ter wereld Truvada® goedgekeurd voor de preventie van hiv bij hiv-negatieve volwassenen die een hoog risico lopen op hiv. Tevens wordt PrEP in de VS vergoed door de zorgverzekeraar. Dit oordeel was gebaseerd op de uitkomsten van de iPREX en de PARTNERS PrEP klinische trials. *Verenigde Staten [109, 110]*.

##### **Europa [111]**

De European Medicines Agency (EMA) heeft in juli 2016 een positief advies gegeven over het gebruik van Truvada® voor PrEP om het risico op hiv-overdracht te verkleinen bij volwassenen met een verhoogd risico. PrEP dient gebruikt te worden als onderdeel van een omvattende hiv-preventiestrategie, die onder andere condoomgebruik includeert. Het advies is gebaseerd op een dossier ingediend door Gilead, dat zich

alleen baseerde op de klinische trials iPrEX en PARTNERS PrEP en niet op de resultaten van de PROUD- en IPERGAY-studies.

De Europese Commissie heeft in augustus 2016 dit advies overgenomen en marktautorisatie verleend voor gebruik van Truvada® voor PrEP in alle 28 landen van de Europese Unie. Lidstaten kunnen gebruik reguleren volgens nationale wet- en regelgeving.

Frankrijk en Noorwegen zijn de enige landen waar PrEP wordt verstrekt en vergoed; in diverse Europese landen lopen demonstratiestudies. De prijs van de medicatie wordt als grootste barrière voor de implementatie door de lidstaten genoemd.

Per 2016 is het beeld over de implementatie van PrEP in Europa als volgt (EATG, 2016):

*Tabel 4.5 Beeld over implementatie van PrEP*

<b>Status</b>	<b>Landen</b>
Verstrekking en vergoeding geregeld	Frankrijk, Noorwegen
Demonstatiestudies lopend	Nederland (Am-PrEP), België (Be-PrEP-ared)
Demonstatiestudies gepland	Spanje, Denemarken, Engeland, Ierland, Luxemburg, Portugal en Zweden (doorgang van deze studies is onzeker omdat Gilead niet langer meer de medicatie beschikbaar stelt; maar prioriteit legt bij trials met een opvolger van Truvada®)®.
PrEP aanbevolen in nationale richtlijnen	Nederland (NVHB); Verenigd Koninkrijk (British HIV Association, British Association for Sexual Health and HIV; Denemarken (Danish Society for Infectious Diseases); Noorwegen (Norwegian Association for Infectious Diseases); Spanje (Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology); Zweden (Reference Group for ARV); Zwitserland (Swiss Federal Commission for Sexual Health); Frankrijk
Procedure om vergoeding te regelen lopend	Verenigd Koninkrijk, Ierland, Zweden, België





## 5 Kosten

De kosten van PrEP (medicatie en zorg) bedragen per persoon per jaar: 7.234 euro bij dagelijks gebruik en 4.016 euro bij intermitterend gebruik. Het grootste deel hiervan betreft de kosten voor de medicatie: 6.435,60 euro bij dagelijks gebruik, 3.217,80 bij intermitterend gebruik. Tegenover de kosten van PrEP staan de baten in de vorm van het voorkomen van de kosten voor de behandeling van een hiv-infectie: 12.468,00-13.505,00 euro per persoon per jaar. Een recent model laat zien dat tegen de huidige prijs de toepassing van PrEP voor MSM in Nederland kosteneffectief is. Het is lastig de eventuele budgetimpact van de inzet van PrEP in te schatten.

### 5.1 Kosten van PrEP-medicatie

De huidige kosten van Truvada® zijn 536,39 euro per maand; zie ook Tabel 5.1. Omdat er een patent zit op de medicatie die voor PrEP wordt gebruikt, worden de kosten voor de medicatie bepaald door de prijs die de patenthouder vraagt. Patenthouder van Truvada® (TDF-FTC) is Gilead. Uit een analyse van I-MAK [112], in opdracht van het Aids Fonds, blijkt dat Gilead voor de periode 1997 - 2035 in totaal 21 patenten op Truvada in Nederland heeft geregistreerd, die zijn onder te verdelen in 9 patentclusters. Met name één cluster kan voorkomen dat concurrenten met een generieke versie de Nederlandse markt betreden. Dit patent vervalt weliswaar op 25 juli 2017, maar Gilead heeft een aanvraag ingediend voor verlenging van dit patent. Dit verzoek is afgewezen, waarop Gilead in beroep is gegaan. Een uitspraak over dit beroep wordt pas in de loop van 2018 verwacht. Bij toekenning wordt het patent verlengd tot 23 februari 2020. Er staan inmiddels 7 partijen geregistreerd voor de handel in generieke Truvada op de Nederlandse markt. Het is niet te verwachten dat deze partijen in actie komen voordat duidelijk is of en wanneer het bovengenoemde patent vervalt. Ook is niet duidelijk met welke prijs ze dat zullen doen. De ervaring met hiv-remmers leert dat concurrentie tussen meerdere partijen leidt tot een sterke daling van de prijs.

Gilead werkt aan een opvolger met minder bijwerkingen, genaamd Descovy (F/TAF). Als deze opvolger na het vervallen van het patent op Truvada® de nieuwe standaard wordt, zal de prijs voor PrEP naar verwachting niet dalen.

In het buitenland worden generieke versies van Truvada® aangeboden voor tussen de 45,00 en 89,00 euro per maand [113]. Het is in Nederland niet mogelijk om een generieke versie van Truvada® online te bestellen (zoals in het VK wel toegestaan is) of via de post te laten bezorgen. Het is echter wel toegestaan om een generieke versie van Truvada® in het buitenland te kopen en een beperkte hoeveelheid voor eigen gebruik persoonlijk mee te nemen naar Nederland. Dit blijkt uit recent juridisch advies van Kennedy en Van der Laan, opgevraagd door het Aids Fonds.

## **5.2 Kosten van PrEP-zorg per jaar**

Naast de kosten voor medicatie is het noodzakelijk dat de gebruiker van PrEP nauwlettend gemonitord wordt om een eventuele resistentie of seroconversie en/of interactie of bijwerkingen te identificeren. Volgens de richtlijn-PrEP zou een gebruiker voorafgaand aan de start enkele testen moeten ondergaan om te onderzoeken of men in aanmerking komt; vervolgens vindt er een startconsult plaats en een maand na de start krijgt men nogmaals een consult (0-1-3). Na deze consulten vindt er elke drie maanden een controle plaats [17].

Binnen de bestaande financiering van de Centra voor Seksuele Gezondheid (ASG-regeling) kunnen hoog-risico-groepen, waaronder MSM, gratis, laagdrempelige soa-zorg krijgen. Uit analyse van de gegevens blijkt dat deze risicogroep gemiddeld twee keer per jaar een soa-test laat uitvoeren. PrEP-gebruikers komen dus tweemaal meer op consult (namelijk bij start-PrEP en een maand na start-PrEP) dan een frequente CSG-bezoeker. Daarnaast zal het startconsult langer duren dan een gewoon CSG-consult.

Naast de standaard soa-testen wordt er bij een PrEP-consult ook een creatinine- en een urine- (op eiwit) test geadviseerd. De creatinine- en urinetest behoren niet standaard tot het zorgpakket van de GGD. Maar indien de GGD hier goede infrastructuur en prijsafspraken maakt met het lab, dan zijn zij wel in staat om deze aan te bieden.

Tabel 5.1 Overzicht kosten per handeling. Let op: prijzen zijn indicatief en hangen af van prijsafspraken tussen GGD en laboratorium.

Handeling	Kosten	Eenheid	Jaarlijkse kosten	Bron
Hiv-combotest	€ 15,-	Per kwartaal plus 3 maal voor, tijdens en na start PrEP	€ 60,- + € 45,-	De lasten van de lusten[114]
Soa-test (chlamydia, gonorrhoe en syfilis)	€ 55,-	Per kwartaal plus 1 maal voor start PrEP	€ 220,- + € 55,-	De lasten van de lusten[114]
HCV-antistof-test	€ 12,-	Per kwartaal plus 1 maal voor start PrEP	€ 48,- + € 12,-	GGD Amsterdam
HCV-RNA-test	€ 100,-	Alleen indien anti-HCV positief is		GGD Amsterdam
HBV-test	€ 30,-	eenmalig	€ 30,-	
Creatinine	€ 12,-	Per kwartaal plus 1 maal voor start PrEP en na start PrEP	€ 48,- + € 24,-	GGD Amsterdam
Urine op eiwit	€ 2,-	Per kwartaal plus 1 maal voor start PrEP	€ 8,- + € 2,-	GGD Amsterdam
Consult start-PrEP (à 60 min.)	€ 71,-	Eenmalig	€ 71,-	GGD Amsterdam
Consult een maand na PrEP (à 30 min.)	€ 35,-	Eenmalig	€ 35,-	GGD Amsterdam
Routine consult PrEP (à 30 min.)	€ 35,-	Per kwartaal	€ 140,-	GGD Amsterdam
Truvada® (1 maal daags 1 tablet)	€ 536,30	Per maand	€ 6435,60	NVHB
Truvada® <i>on demand</i> (gemiddelde van 15 tabletten per maand)	€ 268,15	Per maand	€ 3217,80	NVHB
TOTAAL van alle kosten		Pp per jaar	€ 7234,- (dagelijks gebruik) € 4016,- (intermitterend gebruik)	

### 5.3 Kosteneffectiviteit

Er zijn verschillende kosteneffectiviteit-modelleringsstudies uitgevoerd voor PrEP; de meeste daarvan betreffen de toepassing van PrEP bij MSM in situaties buiten Europa [59]. Deze studies vinden geen kosteneffectiviteit van PrEP voor MSM in de VS, Peru of Australië. Wel tonen ze het belang aan van het gericht inzetten van PrEP voor degenen met het hoogste risico op hiv. Andere factoren die ertoe kunnen leiden dat de studies geen kosteneffectiviteit aantonen zijn:

- Hogere zorgkosten in de bestudeerde landen in vergelijking met Europa.
- Een te korte tijdsperiode gehanteerd om de volledige voordelen te kunnen vaststellen.
- Het niet focussen op de MSM met het hoogste risico.
- In het model geen rekening houden met secundaire transmissie van hiv.

De eerste Europese kosten-effectiviteitsstudie is gebaseerd op de huidige Nederlandse situatie en kosten [59]. Hierin blijkt het gebruik van PrEP kosteneffectief, zelfs met de huidige prijs. Door PrEP toe te voegen aan bestaande hiv-preventiemiddelen kunnen de komende 10 jaar tussen de 1.000 en 2.500 nieuwe hiv-infecties voorkomen worden onder mannen die seks hebben met mannen in Nederland, en de daarbij komende kosten van behandeling à 12.486-13.305 euro bespaard worden. Met name de kosten voor de medicatie en de selectie van personen aan wie PrEP aangeboden zou kunnen worden, was in hun model van belang.

Een van de limitaties van deze studie is, dat er is aangenomen dat het seksuele gedrag constant over de tijd blijft, en er wordt geen rekening gehouden met de '*seasons of risk*'. Daarnaast zijn de kosten voor vier keer per jaar een soa-test in deze analyses niet meegenomen. Dit zou mogelijk de uitkomst kunnen beïnvloeden.

Bij daling van de prijs zal het gebruik van PrEP kosten-effectiever worden. Als de maatschappelijke gevolgen van hiv-infecties (zoals ziekteverzuim of arbeidsuitval) worden meegewogen, wat nu niet het geval is, dan beïnvloedt dit de uitkomst positief.

### 5.4 Budgetimpact

Het inschatten van de mogelijke budgetimpact van de inzet van PrEP is lastig, omdat de feitelijke omvang van groepen die in aanmerking komen niet bekend is en bekend is dat niet iedereen die in aanmerking komt voor PrEP, daar ook gebruik van zal (willen) maken.

Ter illustratie wordt hieronder een schatting gegeven met betrekking tot MSM. Het blijkt erg complex om een nauwkeurige schatting te geven van het aantal hiv-negatieve MSM die in aanmerking zou kunnen/willen komen voor PrEP. Op basis van de SOAP-registratiegegevens proberen we enkele schattingen te geven. Van MSM met hoog-risico-gedrag die zich langs een andere weg laten testen op soa en hiv, bijvoorbeeld bij de huisarts, zijn geen gegevens beschikbaar.

Gebaseerd op de aantallen hiv-negatieve MSM in 2015 bij de Centra voor Seksuele Gezondheid waren er 5.198-13.098 consulten bij mannen

met verhoogd risico (gewaarschuwd voor soa/hiv, symptomen van soa, eerder syfilis, gonorroe of chlamydia gehad, geen condoomgebruik bij laatste seksuele contact of twee keer per jaar getest).

Niet iedereen die in aanmerking komt, zal echter ook de intentie hebben om PrEP te gebruiken. Uit data van de Amsterdamse Cohort Studie in 2012-2013 bleek dat 18% van de hiv-negatieve MSM de intentie had om PrEP daadwerkelijk te gebruiken. Inmiddels is er meer kennis onder de doelgroepopulatie en zou dit percentage hoger kunnen liggen. De schatting die gegeven wordt in onderstaande tabel zou daarom een onderschatting kunnen zijn.

*Tabel 5.2 Schatting van aantal mogelijke PrEP-gebruikers*

	<b>Landelijk</b>
Ondergrens-bovengrens van aantal MSM met risicofactoren*	5.198-13.098
18% hoge intentie tot gebruik (ACS)**	936-2.358

\*- Gewaarschuwd voor soa/hiv

- > 3 seksuele contacten in afgelopen 6 maanden
- Het rapporteren van soa-gerelateerde symptomen
- Eerder een soa (Gonorroe/chlamydia/syfilis) gediagnosticeerd
- Geen condoomgebruik bij laatste informeel contact

\*\* De intentie tot gebruik is binnen de Amsterdam Cohort Studie (longitudinale studie onder hiv-negatieve MSM) in 2012-2013 gemonitord.

Per CSG-regio verschillen deze cijfers. Bij het interpreteren van deze aantallen moet er ook rekening gehouden worden met het feit dat men PrEP inneemt in bepaalde fases van het leven wanneer men geen vaste relatie heeft (*seasons of risk*); er wordt verwacht dat men zelden levenslang PrEP zal gebruiken. Daarnaast is PrEP naast dagelijks gebruik ook 'on demand' (intermitterend gebruik) te gebruiken, zie ook hoofdstuk 2.



## 6 Literatuur

1. RIVM, MinVWS: **LCI-richtlijn hivinfectie, 2014.**
2. van Sighem A, Boender T, Wit F, Smit C, Matser A, Reiss P: **Monitoring Report 2016. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in the Netherlands. Available online at [www.hiv-monitoring.nl](http://www.hiv-monitoring.nl).** *Stichting HIV Monitoring, Amsterdam* 2016.
3. Van den Broek I, van Aar F, van Oeffelen A, Woestenberg P, Heijne J, den Daas C, Hofstraat S, Hoenderboom B, van Wees D, van Sighem A: **Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2015.** *RIVM rapport 2016-0027* 2016.
4. UNAIDS, WHO: **AIDS epidemic update.** *December* 2007.
5. Jones A, Cremin I, Abdullah F, Idoko J, Cherutich P, Kilonzo N, Rees H, Hallett T, O'Reilly K, Koechlin F *et al*: **Transformation of HIV from pandemic to low-endemic levels: a public health approach to combination prevention.** *Lancet* 2014, **384**(9939):272-279.
6. Grady WR, Tanfer K: **Condom breakage and slippage among men in the United States.** *Fam Plann Perspect* 1994, **26**(3):107-112.
7. Goenee M, Kedde H, Picavet C: **Condoomgebruik en testgedrag in Nederland.** *Tijdschrift voor Seksuologie* 2012, **36**(2):109-120.
8. Smith DK, Herbst JH, Zhang X, Rose CE: **Condom effectiveness for HIV prevention by consistency of use among men who have sex with men in the United States.** *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2015, **68**(3):337-344.
9. Van Empelen P, Van Berkel M, Roos E, Zuilhof W: **Schorer Monitor 2011.** *Amsterdam: Schorer* 2011.
10. EMIS Network: **EMIS 2010: the European Men-Who-Have-Sex-with-Men Internet Survey: findings from 38 countries.** *Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control doi* 2013, **10**(2900):79639.
11. Davis KR, Weller SC: **The effectiveness of condoms in reducing heterosexual transmission of HIV.** *Fam Plann Perspect* 1999, **31**(6):272-279.
12. Pinkerton SD, Abramson PR: **Effectiveness of condoms in preventing HIV transmission.** *Social science & medicine (1982)* 1997, **44**(9):1303-1312.
13. Weller S, Davis K: **Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission.** *The Cochrane database of systematic reviews* 2001(3):Cd003255.
14. Golden M: **HIV serosorting among men who have sex with men: implications for prevention.** In: *13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: 2006*; 2006.
15. Beyrer C, Baral SD, van Griensven F, Goodreau SM, Chariyalertsak S, Wirtz AL, Brookmeyer R: **Global epidemiology of HIV infection in men who have sex with men.** *Lancet* 2012, **380**(9839):367-377.
16. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/>

17. NVHB S, NVZA, COC, NVIB, Soaids Nederland, NDVD, RIVM: **Hiv Pre-expositie profylaxe (PrEP) richtlijn Nederland.** 2016.
18. <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-launches-first-large-trial-long-acting-injectable-drug-hiv-prevention>
19. <http://www.aidsmap.com/Microbicides-can-work-CAPRISA-trial-shows-but-more-trials-needed-before-approval/page/1493579/>.
20. [http://www.avac.org/trial-search?keys=&title=&field\\_status\\_value=All&field\\_phase\\_value=All](http://www.avac.org/trial-search?keys=&title=&field_status_value=All&field_phase_value=All)
21. Louissaint NA, Cao YJ, Skipper PL, Liberman RG, Tannenbaum SR, Nimmagadda S, Anderson JR, Everts S, Bakshi R, Fuchs EJ *et al*: **Single dose pharmacokinetics of oral tenofovir in plasma, peripheral blood mononuclear cells, colonic tissue, and vaginal tissue.** *AIDS research and human retroviruses* 2013, **29**(11):1443-1450.
22. Patterson KB, Prince HA, Kraft E, Jenkins AJ, Shaheen NJ, Rooney JF, Cohen MS, Kashuba AD: **Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission.** *Sci Transl Med* 2011, **3**(112):112re114.
23. Hendrix CW, Andrade A, Bumpus NN, Kashuba AD, Marzinke MA, Moore A, Anderson PL, Bushman LR, Fuchs EJ, Wiggins I *et al*: **Dose Frequency Ranging Pharmacokinetic Study of Tenofovir-Emtricitabine After Directly Observed Dosing in Healthy Volunteers to Establish Adherence Benchmarks (HPTN 066).** *AIDS research and human retroviruses* 2016, **32**(1):32-43.
24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4967966/>
25. Abdool Karim Q: **HIV infection in young women in Africa: An overview. presentation TUSS0602.** In: *21st International AIDS Conference, : 2016; Durban; 2016.*
26. <http://www.aidsmap.com/Vaginal-bacteria-increase-HIV-susceptibility-and-may-reduce-PrEP-effectiveness/page/3077745>
27. <http://www.avac.org/trial/hptn-08>
28. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, Sullivan AK, Clarke A, Reeves I, Schembri G *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.** *The Lancet*, **387**(10013):53-60.
29. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, Tremblay C, Le Gall JM, Cua E, Pasquet A *et al*: **On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection.** *N Engl J Med* 2015, **373**(23):2237-2246.
30. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, Goicochea P, Casapía M, Guanira-Carranza JV, Ramirez-Cardich ME *et al*: **Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men.** *New England Journal of Medicine* 2010, **363**(27):2587-2599.



31. **PrEP rollout recipients in France top 1000: full trial results report 97% effectiveness**  
<http://www.aidsmap.com/PrEP-rollout-recipients-in-France-top-1000-full-trial-results-report-97-effectiveness/page/3075552/> Published: 29 July 2016
32. <http://www.ggd.amsterdam.nl/infectieziekten/soa-hiv-sense/prep/>
33. <http://www.aidsmap.com/Unique-case-of-PrEP-failure-without-drug-resistance-reported-from-Amsterdam/page/3118230/>
34. Hoornenborg E dBG: **Acute infection with a wild-type HIV-1 virus in a PrEP user with high TDF levels.** In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2017): 2017; Seattle; 2017.*
35. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G, Palanee T, Nakabiito C, van der Straten A, Noguchi L *et al*: **Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women.** *N Engl J Med* 2015, **372**(6):509-518.
36. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, Malahleha M, Owino F, Manongi R, Onyango J *et al*: **Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women.** *N Engl J Med* 2012, **367**(5):411-422.
37. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, Chiamwongpaet S, Kitisin P, Natrujirote P, Kittimunkong S *et al*: **Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.** *Lancet* 2013, **381**(9883):2083-2090.
38. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, Henderson FL, Pathak SR, Soud FA, Chillag KL *et al*: **Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana.** *N Engl J Med* 2012, **367**(5):423-434.
39. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, Tappero JW, Bukusi EA, Cohen CR, Katabira E: **Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women.** *New England Journal of Medicine* 2012, **367**(5):399-410.
40. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, Sullivan AK, Clarke A, Reeves I, Schembri G *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**(10013):53-60.
41. Fonner VA, Dalglisch SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koehlin FM, Rodolph M, Hodges-Mameletzis I, Grant RM: **Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations.** *AIDS (London, England)* 2016, **30**(12):1973-1983.
42. [http://www.natap.org/2016/HIV/063016\\_01.htm](http://www.natap.org/2016/HIV/063016_01.htm)

43. **EMA European Public Assessment Report (EPAR)**  
[[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine\\_s/human/medicines/000594/human\\_med\\_001113.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine_s/human/medicines/000594/human_med_001113.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)]
44. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/15826>
45. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Gvetadze RJ, Curlin ME, Leethochawalit M, Chiamwongpaet S, Cherdtrakulkiat T *et al*: **Renal function of participants in the Bangkok tenofovir study--Thailand, 2005-2012.** *Clin Infect Dis* 2014, **59**(5):716-724.
46. <http://www.mtnstopshiv.org/news/studies/mtn016/qa>
47. Buchbinder SP, Glidden DV, Liu AY, McMahan V, Guanira JV, Mayer KH, Goicochea P, Grant RM: **HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men and transgender women: a secondary analysis of a phase 3 randomised controlled efficacy trial.** *The Lancet Infectious diseases* 2014, **14**(6):468-475.
48. Baeten JM, Donnell D, Mugo NR, Ndase P, Thomas KK, Campbell JD, Wangisi J, Tappero JW, Bukusi EA, Cohen CR *et al*: **Single-agent tenofovir versus combination emtricitabine plus tenofovir for pre-exposure prophylaxis for HIV-1 acquisition: an update of data from a randomised, double-blind, phase 3 trial.** *The Lancet Infectious diseases* 2014, **14**(11):1055-1064.
49. World Health Organization: **Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach.** *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach* 2016(Ed. 2).
50. <https://www.nice.org.uk/advice/esnm78/chapter/Key-points-from-the-evidence>
51. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH *et al*: **Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy.** *N Engl J Med* 2011, **365**(6):493-505.
52. <https://www.soaaids.nl/sites/default/files/documenten/informatiesheet-hiv-viral-load-onbeschermde-seks.pdf>
53. Grulich AE, Bavinton BR, Jin F, Prestage G, Zablotska I, Koelsch K: **HIV transmission in male serodiscordant couples in Australia, Thailand and Brazil.** In: *Seattle, Washington: 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: 2015*; 2015.
54. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, Corbelli GM, Estrada V, Geretti AM, Beloukas A *et al*: **Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy.** *Jama* 2016, **316**(2):171-181.
55. Venter F, Allais L, Richter M: **Exposure ethics: does HIV pre-exposure prophylaxis raise ethical problems for the health care provider and policy maker?** *Bioethics* 2014, **28**(6):269-274.

56. Jenness SM, Goodreau SM, Rosenberg E, Beylerian EN, Hoover KW, Smith DK, Sullivan P: **Impact of the Centers for Disease Control's HIV Preexposure Prophylaxis Guidelines for Men Who Have Sex With Men in the United States.** *The Journal of infectious diseases* 2016.
57. <http://www.idsociety.org/Templates/nonavigation.aspx?pageid=32212268638>.
58. Ratmann O, van Sighem A, Bezemer D, Gavryushkina A, Jurriaans S, Wensing A, de Wolf F, Reiss P, Fraser C: **Sources of HIV infection among men having sex with men and implications for prevention.** *Science Translational Medicine* 2016, **8**(320):320ra322-320ra322.
59. 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.** *The Lancet Infectious diseases* 2016.
60. Bil JP, Davidovich U, van der Veldt WM, Prins M, de Vries HJ, Sonder GJ, Stolte IG: **What do Dutch MSM think of preexposure prophylaxis to prevent HIV-infection? A cross-sectional study.** *AIDS (London, England)* 2015, **29**(8):955-964.
61. Aidsfonds-Soa Aids Nederland: **PrEP: behoefte in Nederland. Resultaten van een Europees onderzoek.** 2016.
62. <http://www.hivequal.org/hiv-equal-online/london-sees-dramatic-decline-in-hiv-infections-in-2016>
63. <https://futurism.com/a-website-has-contributed-to-a-40-drop-in-hiv-infection-rates/>
64. Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, Blechinger D, Nguyen DP, Follansbee S, Hare CB: **No New HIV Infections With Increasing Use of HIV Preexposure Prophylaxis in a Clinical Practice Setting.** *Clin Infect Dis* 2015, **61**(10):1601-1603.
65. **Oral abstracts of the 21st International AIDS Conference 18–22 July 2016, Durban, South Africa.** *Journal of the International AIDS Society* 2016, **19**(6 Suppl 5).
66. San Francisco Department of Public Health: **HIV epidemiology, annual report 2016.**
67. **iPrEX OLE, 2012.**  
<http://www.iprexnews.com/pdfswhatisnew/closedenrollment/iPrEx%20OLE%20Fully%20Enrolled%20-%202011JUL12.pdf>.
68. Gomez GB, Borquez A, Case KK, Wheelock A, Vassall A, Hankins C: **The cost and impact of scaling up pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: a systematic review of cost-effectiveness modelling studies.** *PLoS Med* 2013, **10**(3):e1001401.
69. Kelley CF, Kahle E, Siegler A, Sanchez T, Del Rio C, Sullivan PS, Rosenberg ES: **Applying a PrEP Continuum of Care for Men Who Have Sex With Men in Atlanta, Georgia.** *Clin Infect Dis* 2015, **61**(10):1590-1597.

70. Chen YH, Snowden JM, McFarland W, Raymond HF: **Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) Use, Seroadaptation, and Sexual Behavior Among Men Who Have Sex with Men, San Francisco, 2004-2014.** *AIDS and behavior* 2016, **20**(12):2791-2797.
71. Paz-Bailey G, Mendoza MC, Finlayson T, Wejnert C, Le B, Rose C, Raymond HF, Prejean J: **Trends in condom use among MSM in the United States: the role of antiretroviral therapy and seroadaptive strategies.** *AIDS (London, England)* 2016, **30**(12):1985-1990.
72. [https://www.hiv-monitoring.nl/files/6614/7999/7485/HIV Monitoring Report 2016 24 Nov.pdf](https://www.hiv-monitoring.nl/files/6614/7999/7485/HIV_Monitoring_Report_2016_24_Nov.pdf)
73. <https://www.volksgezondheinzorg.info/onderwerp/soa/cijfers-context/syfilis#9211>
74. Mayer KH, Hosek S, Cohen S, Liu A, Pickett J, Warren M, Krakower D, Grant R: **Antiretroviral pre-exposure prophylaxis implementation in the United States: a work in progress.** *Journal of the International AIDS Society* 2015, **18**(4 Suppl 3):19980.
75. ECDC: **Evidence Brief: Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in Europe.**
76. Golub S, Pena S, Boonrai K, Douglas N, Hunt M, Radix A: **STI data from community-based PrEP implementation suggest changes to CDC guidelines.** In: *23rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: 2016*; 2016: 22-25.
77. Jenness S, et al: **STI incidence among MSM following HIV preexposure prophylaxis: a modelling study.** In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2017): 2017; Seattle*; 2017.
78. Jonas K, et al: **European Flash PrEP, oral presentation NCHIV nov 2016, unpublished.** In.
79. <http://www.eatg.org/wp-content/uploads/2016/10/PrEP-in-Europe-Initiative-report.pdf>
80. **ECDC Meeting report.** 2016.
81. Newcomb ME, Mongrella MC, Weis B, McMillen SJ, Mustanski B: **Partner Disclosure of PrEP Use and Undetectable Viral Load on Geosocial Networking Apps: Frequency of Disclosure and Decisions About Condomless Sex.** *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2016, **71**(2):200-206.
82. <http://www.thebodypro.com/content/78226/gay-dating-apps-join-hiv-prevention-and-treatment.html>
83. Baeten JM, Heffron R: **Pre-exposure prophylaxis to intensify the fight against HIV.** *The Lancet Infectious diseases* 2014, **14**(6):443-445.
84. McMahon JM, Myers JE, Kurth AE, Cohen SE, Mannheimer SB, Simmons J, Pouget ER, Trabold N, Haberer JE: **Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for prevention of HIV in serodiscordant heterosexual couples in the United States: opportunities and challenges.** *AIDS patient care and STDs* 2014, **28**(9):462-474.

85. Philbin M, Parker R, Wilson P, Grisham K, Parker C, Garcia J: **How Black men who have sex with men in New York city understand, talk about, and experience pre-exposure prophylaxis (PrEP). MOPE293.** In: *20th International AIDS Conference: 2014*; 2014: 20-25.
86. <http://www.projectinform.org/prep-videos/>
87. <http://www.thebody.com/content/78457/11-sexy-campaigns-that-spread-the-word--and-the-lo.html?getPage=1>
88. <http://fusion.net/story/266791/prep4love-campaign-hiv-pill/>
89. <https://www.nrc.nl/nieuws/2016/09/26/een-jaar-lang-aan-de-prep-4396438-a1523423>
90. <http://www.ndtv.com/world-news/could-one-little-pill-end-a-citys-aids-epidemic-1270415>
91. **PrEP, (n)iets voor jou?** . In: *Debat Aids Fonds olv Femke Halsema: sept 2016 Balie Amsterdam*; sept 2016
92. Hilber AM, Chersich MF, van de Wijgert JH, Rees H, Temmerman M: **Vaginal practices, microbicides and HIV: what do we need to know?** *Sexually transmitted infections* 2007, **83**(7):505-508.
93. Jackson T, Huang A, Chen H, Gao X, Zhang Y, Zhong X: **Predictors of willingness to use HIV pre-exposure prophylaxis among female sex workers in Southwest China.** *AIDS care* 2013, **25**(5):601-605.
94. Mack N, Evens EM, Tolley EE, Brelsford K, Mackenzie C, Milford C, Smit JA, Kimani J: **The importance of choice in the rollout of ARV-based prevention to user groups in Kenya and South Africa: a qualitative study.** *Journal of the International AIDS Society* 2014, **17**(3 Suppl 2):19157.
95. Peng B, Yang X, Zhang Y, Dai J, Liang H, Zou Y, Luo J, Peng H, Zhong X, Huang A: **Willingness to use pre-exposure prophylaxis for HIV prevention among female sex workers: a cross-sectional study in China.** *HIV/AIDS (Auckland, NZ)* 2012, **4**:149-158.
96. Potts M: **The urgent need for a vaginal microbicide in the prevention of HIV transmission.** *American journal of public health* 1994, **84**(6):890-891.
97. Aids Fonds: **PrEP: behoefte in Nederland.** 2016.
98. J. B.: **Beliefs and attitudes towards pre-exposure prophylaxis prescription among health care providers: a qualitative study.** In: *Aids Impact: 2015*; 2015.
99. Aidsfonds, Soa Aids Nederland: **Verslag en deelnemerslijst stakeholder meeting PrEP** In.
100. Aids Fonds: **Kien PrEP campagne Groningen/Haarlem.** In.; juni 2016
101. [http://www.who.int/hiv/pub/guidance\\_prep/en/](http://www.who.int/hiv/pub/guidance_prep/en/)
102. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128048/1/9789241507431\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128048/1/9789241507431_eng.pdf?ua=1&ua=1)
103. [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_JC2764\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_JC2764_en.pdf)
104. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1)

105. [http://ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvicelayouts/forms/Review\\_DispForm.aspx?List=a3216f4c-f040-4f51-9f77-a96046dbfd72&ID=774](http://ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvicelayouts/forms/Review_DispForm.aspx?List=a3216f4c-f040-4f51-9f77-a96046dbfd72&ID=774)
106. [http://ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvicelayouts/forms/Review\\_DispForm.aspx?List=a3216f4c-f040-4f51-9f77-a96046dbfd72&ID=780](http://ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvicelayouts/forms/Review_DispForm.aspx?List=a3216f4c-f040-4f51-9f77-a96046dbfd72&ID=780)
107. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=22508>
108. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/pre-exposure-prophylaxis-hiv-prevention-europe.pdf>
109. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312210.htm>
110. <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf>
111. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/07/news\\_detail\\_002578.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/07/news_detail_002578.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
112. I-MAK: **Preparing for PrEP. Ensuring Access in the Netherlands. Scenarios Evaluation and Strategy Recommendations.** In. New York: I-MAK; 2017.
113. <https://www.iwantprepnw.co.uk/buy-prep-now>
114. <https://www.ggdghorkennisnet.nl/?file=13972&m=1375704358&action=file.download>

## Bijlagen

Tabel B.1: Bijwerkingen

(bron: SPC, Fonner et al.[41] Nederlandse PrEP-richtlijn [17])

SPC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meest gerapporteerd: misselijkheid, maag- en darmklachten, hoofdpijn, vermoeidheid en gewrichtspijn. Minder dan één op de tien personen heeft hier last van en de klachten verdwijnen meestal na een maand.</li> <li>• TDF en FTC worden vooral via de nieren uitgescheiden. Omdat Truvada® als PrEP nooit onderzocht is bij mensen met een creatinineklaring &lt;60 ml/min, dient de geschatte creatinineklaring hoger dan deze waarde te zijn.</li> </ul>
Systematische review en meta-analyse van Fonner et al. (in opdracht van de WHO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geen verschillen in hoeveelheid bijwerkingen tussen PrEP-groepen en placebogroepen.</li> <li>• Hoeveelheid bijwerkingen was ook gelijk onder verschillende subgroepen PrEP-gebruikers.</li> <li>• Twee studies rapporteerden onderbreking van PrEP om medische redenen, met name vanwege maag-en-darmklachten. Bij hervatting van PrEP-gebruik deden deze symptomen zich meestal niet meer voor.</li> <li>• Geen significant verschil in hoeveelheid bijwerkingen bij vergelijking van behandelregimes TDF en TDF/FTC (Truvada®).</li> <li>• Verschillende studies rapporteerden een kleine maar klinisch niet-relevante verstoring van de nierfunctie. Na het stoppen met PrEP was de nierfunctie meestal weer normaal.</li> <li>• Sommige studies rapporteerden bij PrEP-gebruikers een kleine, klinisch niet-relevante verstoring van de leverfunctie.</li> <li>• Sommige studies rapporteerden bij PrEP-gebruikers een vermindering van de botdichtheid. Ook dit was niet-klinisch relevant, verergerde niet bij follow-up en leek in de meeste gevallen te verbeteren na het stoppen met TDF/FTC.</li> </ul>
Nederlandse PrEP-richtlijn	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verstoring van de nierfunctie is zeldzaam (&lt; 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.</li> <li>• NSAID's dienen te worden vermeden vanwege een verhoogde kans op acute nierinsufficiëntie.</li> <li>• Bij PrEP-gebruikers in de Partner PrEP-studie werd een niet-klinisch significant verschil van de glomerulaire filtratie-rate gezien in de PrEP-groep versus de placebo-groep; vergelijkbare uitkomsten waren er in andere PrEP-studies. Kleine maar mogelijk relevante afwijkingen bij langdurig PrEP-gebruik zijn echter nog niet bekend. Opvolgen van de nierfunctie is daarom noodzakelijk.</li> <li>• 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.</li> </ul>

**RIVM**

*De zorg voor morgen begint vandaag*