

# Preventief gebruik van hiv-remmers

Aan: de minister voor Medisch Zorg en Sport  
Nr. 2018/06, Den Haag 27 maart 2018

---

Gezondheidsraad



# inhoud

|                                                                   |           |                                                                                |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Samenvatting</b>                                               | <b>4</b>  | <b>04 Veiligheid van PrEP</b>                                                  | <b>17</b> |
| <b>01 Inleiding</b>                                               | <b>6</b>  | 4.1 Veiligheid                                                                 | 17        |
| 1.1 Aanleiding voor adviesaanvraag                                | 6         | 4.2 Resistentie                                                                | 18        |
| 1.2 Adviesvraag minister                                          | 6         | 4.3 Medische begeleiding                                                       | 18        |
| 1.3 PrEP in de context van hiv-preventie                          | 7         | 4.4 Conclusie                                                                  | 19        |
| 1.4 Werkwijze van de commissie                                    | 7         | <b>05 Kosteneffectiviteit van PrEP</b>                                         | <b>19</b> |
| 1.5 Leeswijzer                                                    | 7         | 5.1 Drempelwaarde                                                              | 19        |
| <b>02 Hiv in Nederland</b>                                        | <b>7</b>  | 5.2 Kosteneffectiviteit PrEP bij MSM                                           | 19        |
| 2.1 Ziektebeeld en transmissie                                    | 7         | 5.3 Conclusie                                                                  | 21        |
| 2.2 Verspreiding en ziektelast van hiv in Nederland               | 8         | <b>06 De rol van de overheid</b>                                               | <b>22</b> |
| 2.3 Hoogrisicogroepen                                             | 9         | 6.1 PrEP faciliteren past binnen de doelstellingen van de Nederlandse overheid | 22        |
| <b>03 Effectiviteit van PrEP</b>                                  | <b>11</b> | 6.2 Medische begeleiding en zorgvuldig monitoren zijn van belang               | 22        |
| 3.1 De effectiviteit van PrEP                                     | 11        | 6.3 De juiste doelgroep: hoogrisico-MSM                                        | 23        |
| 3.2 Therapietrouw                                                 | 13        | 6.4 Het bevorderen van eigen verantwoordelijkheid                              | 24        |
| 3.3 Effect van PrEP op de hiv-incidentie in de bevolking          | 14        | 6.5 Het <i>harm reduction</i> argument                                         | 25        |
| 3.4 Effect op risicogedrag en therapietrouw op de langere termijn | 16        | 6.6 Conclusie                                                                  | 25        |
| 3.5 Conclusie                                                     | 17        |                                                                                |           |



## 07 Advies 25

---

|     |                                                      |    |
|-----|------------------------------------------------------|----|
| 7.1 | Een collectief belang                                | 25 |
| 7.2 | Doelgroepen voor PrEP                                | 25 |
| 7.3 | Medische begeleiding noodzakelijk                    | 26 |
| 7.4 | Effecten op de hiv-incidentie in Nederland monitoren | 26 |
| 7.5 | Evaluatie essentieel                                 | 27 |

## Literatuur 27

---



# samenvatting

De hiv-epidemie is de afgelopen decennia flink teruggedrongen door de beschikbaarheid van effectieve antiretrovirale middelen en preventiestrategieën. Toch komen er jaarlijks in Nederland nog ongeveer 800 nieuwe hiv-diagnoses bij. Een relatief nieuwe manier om hiv te voorkomen is het gebruik van antiretrovirale middelen: Pre Expositie Profylaxe (PrEP). In 2016 heeft het Europese Geneesmiddelenagentschap EMA een combinatie van antiretrovirale middelen geregistreerd voor toepassing als PrEP. In diverse landen wordt PrEP vergoed als hiv-preventiemiddel. De prijs in Nederland is gedaald van € 536 per maand in 2015 tot € 48 per maand begin 2018. Zowel belangengroepen als zorgverleners dringen aan op verstrekking van PrEP in Nederland. De minister van VWS heeft de Gezondheidsraad advies gevraagd: moet PrEP beschouwd worden als essentiële zorg die voor de doelgroep beschikbaar zou moeten zijn? Wat zijn de gevolgen van invoering

voor de omvang van de hiv-epidemie, resistentieontwikkeling en optreden van andere seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's)? Voor de beantwoording van deze vragen heeft de raad de Commissie PrEP ingesteld.

## Ziektelast is aanmerkelijk

De commissie vindt de ziektelast van hiv groot genoeg om aanbieding van PrEP te overwegen. In Nederland zijn er zo'n 20.000 mensen besmet met hiv. Geschat wordt dat er 2.600 mensen rondlopen met een infectie zonder dat zij dit weten. Hiv is met de juiste behandeling nog steeds een ernstige chronische ziekte. Onbehandeld leidt het virus tot aids, met mogelijk overlijden tot gevolg. Er doen zich nog steeds nieuwe gevallen voor, ondanks stimuleren van condoomgebruik, testen en vroeg opsporen en behandelen om verdere verspreiding van hiv te voorkomen. Van de nieuwe infecties treedt tweederde op bij mannen die seks hebben met

mannen (MSM). Ruim een kwart komt voor bij heteroseksuele mannen en vrouwen, vooral migranten uit landen waar hiv veel voorkomt.

## PrEP is effectief bij trouwe inname

PrEP biedt effectieve bescherming tegen een hiv-infectie mits het middel trouw wordt ingenomen. Daarbij maakt het niet uit of iemand dagelijks PrEP slikt of alleen rond risicovol seksueel contact. De commissie verwacht dat invoering van PrEP ook een positief effect zal hebben op het aantal nieuwe hiv-infecties in Nederland, maar onzeker is hoe groot dat effect zal zijn. Van belang daarbij is dat de juiste doelgroep wordt bereikt: de mensen die het grootste risico lopen. Ook therapietrouw bij gebruikers is essentieel. Niet goed in te schatten is verder wat het effect zal zijn op risicogedrag en optreden van andere soa's.

## Medische begeleiding is essentieel

Medische begeleiding is nodig om een veilig gebruik van PrEP te garanderen. De bijwerkingen van PrEP zijn meestal niet ernstig



(maag-darmklachten, hoofdpijn, gewichtsverlies), maar er kan ook een minimale (tijdelijke) verstoring van de nierfunctie optreden. Regelmatige medische controle is daarom nodig.

Daarbij moeten gebruikers ook getest worden op hiv en andere soa's. Verder is het van belang de eventuele resistentieontwikkeling te volgen.

### **PrEP lijkt kosteneffectief**

De kosteneffectiviteit van de invoering van PrEP hangt onder meer af van de prijs van het middel. De afgelopen tijd is deze sterk gedaald doordat er generieke middelen op de markt zijn gekomen. Ook speelt mee welke doelgroep PrEP krijgt en hoe de implementatie wordt vormgegeven. Pas bij daadwerkelijke invoering wordt meer duidelijk over de effectiviteit in de Nederlandse praktijk. De commissie verwacht dat PrEP bij een prijs tussen de € 40 en € 50 per

maand kosteneffectief of zelfs kostenbesparend is als PrEP wordt toegepast in een hoogrisicogroep die het middel trouw slikt.

### **Rol voor de overheid**

De commissie ziet een rol voor de overheid in het aanbieden van PrEP aan de hoogrisicogroep van MSM. Volgens haar biedt dit een goede kans om de hiv-incidentie te verminderen in deze groep waarbij van andere preventiestrategieën geen winst meer te verwachten valt. De MSM vormen in zekere zin een kwetsbare groep, omdat hiv en aids nog steeds omgeven zijn met een stigma. PrEP bevordert dat mensen die risico lopen op hiv zelf de verantwoordelijkheid kunnen nemen om zich te beschermen (zonder dat daarbij instemming van een partner nodig is). De commissie vindt het belangrijk dat PrEP toegankelijk is voor de doelgroep. Omdat

zij ook een eigen verantwoordelijkheid hebben voor hun individuele risico kan de commissie zich voorstellen dat er een eigen bijdrage gevraagd wordt. Omdat onduidelijk is welk effect invoering van PrEP precies zal hebben op de epidemie, is goede monitoring noodzakelijk.

### **Advies**

De commissie adviseert PrEP te verstrekken aan hoogrisico-MSM en daarbij goede medische begeleiding te organiseren. Dit laatste is urgent, omdat de recente prijsdalingen ertoe kunnen leiden dat mensen zonder goede medische begeleiding het middel gaan gebruiken. Verder adviseert zij het langetermijneffect van PrEP zorgvuldig te monitoren en na vijf jaar te bezien of PrEP-verstrekking voortgezet moet worden.



# 01 inleiding

## 1.1 Aanleiding voor adviesaanvraag

De hiv-incidentie is door de beschikbaarheid van effectieve antiretrovirale middelen en preventiestrategieën aanzienlijk teruggedrongen in de afgelopen decennia. Toch komen er in Nederland jaarlijks nog ongeveer 800 nieuwe hiv-diagnoses bij. Hiv komt meer voor in bepaalde hoogrisicogroepen, zoals mannen die seks hebben met mannen (MSM) en migranten uit landen waar hiv veel voorkomt.

Een relatief nieuwe manier om een hiv-infectie te voorkomen is het gebruik van antivirale middelen door mensen die nog geen hiv hebben, maar wel hoog risico lopen: Pre Expositie Profylaxe (PrEP). De afgelopen jaren zijn er een aantal wetenschappelijke studies afgerond die het beschermend effect van PrEP overtuigend hebben aangetoond.

De *European Medicines Agency* (EMA) heeft de combinatie van antivirale middelen *Tenofovir disoproxil fumarate* en *Emtricitabine* (TDF/FTC) in augustus 2016 geregistreerd voor toepassing als PrEP in Europa. In een aantal Europese landen is PrEP opgenomen in het repertoire van vergoede hiv-preventiemiddelen en in een aantal andere landen wordt overwogen PrEP te financieren of te faciliteren. Er lijkt toenemend (informeel) PrEP-gebruik in binnen- en buitenland. In Nederland werd PrEP via het reguliere circuit (huisarts) nauwelijks voorgeschreven vanwege de hoge kosten (€ 536 per maand in 2015) die niet worden vergoed; in

januari 2018 is een veel goedkoper, generiek middel (€ 48 per maand) op recept verkrijgbaar. Zowel belangengroepen als zorgverleners in het soa/hiv-veld dringen aan op verstrekking van PrEP voor hoogrisicogroepen in Nederland.

## 1.2 Adviesvraag minister

De minister heeft de Gezondheidsraad verzocht om te adviseren over de vraag of er in het geval van PrEP sprake is van een zogenoemd collectief belang. Hierbij kan het beoordelingskader dat de raad hanteert bij de advisering over vaccinaties als uitgangspunt dienen. In dit kader betekent collectief belang of PrEP beschouwd moet worden als essentiële zorg die voor de doelgroep beschikbaar gesteld zou moeten worden. De minister vraagt in te gaan op de omvang van de geschatte bijdrage van PrEP aan de hiv-preventie in een situatie waarin de verdere preventie, opsporing en behandeling van hiv geoptimaliseerd is. Ook vraagt de minister naar afbakening van een specifieke risicogroep en naar bij- en neveneffecten die te verwachten zijn bij de inzet van PrEP, bijvoorbeeld ten aanzien van resistentieontwikkeling en het optreden van seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's).

Ter beantwoording van de adviesvragen is de Commissie PrEP geïnstalleerd. De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft het advies aangeboden aan de minister. De [adviesaanvraag](#), de [samenstelling van de commissie](#) en de [aanbiedingsbrief](#) zijn te vinden op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).



### 1.3 PrEP in de context van hiv-preventie

PrEP is een profylactische toepassing van hiv-medicatie met als doel een hiv-infectie te voorkomen. Iemand kan dagelijks PrEP nemen of rond momenten waarop risico gelopen wordt (intermitterend). PrEP is een recente hiv-preventiemethode en moet gezien worden in samenhang met andere preventiemethoden zoals condoomgebruik, vroeg opsporen door regelmatig testen en na diagnose direct behandelen om verdere verspreiding te voorkomen (*Treatment as Prevention* (TasP)).

### 1.4 Werkwijze van de commissie

De commissie baseert zich primair op wetenschappelijke publicaties. Als dat niet mogelijk is, gebruikt zij data uit de zogenoemde grijze literatuur: rapporten en andere data die niet aan *peer review* zijn onderworpen. In het geval van PrEP zijn tevens resultaten besproken van interimanalyses van twee studies (in Amsterdam en Antwerpen) over PrEP-implementatie en een ongepubliceerde kosteneffectiviteitsstudie van het RIVM. Het RIVM heeft op verzoek van de minister een overzichtsdokument geleverd ter voorbereiding van het advies.<sup>1</sup> Daarnaast zijn rapporten van de Stichting Hiv Monitoring (SHM), het RIVM en andere overheids- en adviesorganen uit het buitenland meegenomen en presentaties op congressen. Tijdens het adviesproces zijn in een bijeenkomst vertegenwoordigers van belangengroepen gehoord (SoaAids Nederland, COC Nederland, PrEPnu, Hiv Vereniging Nederland).

### 1.5 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft het verloop van de hiv-incidentie en de ziektelast van hiv in Nederland en de risicogroepen. Daarna komen in de hoofdstukken 3, 4 en 5 de effectiviteit, de veiligheid en de kosteneffectiviteit van PrEP aan bod. In hoofdstuk 6 gaat de commissie in op de vraag of er een rol is voor de overheid bij invoering van PrEP. In hoofdstuk 7 formuleert de commissie haar advies.

In dit document vat de commissie de stand van wetenschap over effectiviteit en kosteneffectiviteit samen. Uitgebreidere gegevens staan in het achtergronddocument: [PrEP effectiviteit en kosteneffectiviteit – overzicht van de literatuur](#), dat te vinden is op [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

## 02 hiv in Nederland

Hiv is een virusinfectie die tot ernstige ziekte kan leiden; de ziektelast als gevolg van hiv in Nederland is aanmerkelijk. Hiv-infecties zijn geconcentreerd in hoogrisicogroepen, met name onder mannen die seks hebben met mannen (MSM) en (partners van) heteroseksuele mannen en vrouwen afkomstig uit landen waar hiv veel voorkomt.

### 2.1 Ziektebeeld en transmissie

Het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) werd voor het eerst geïdentificeerd in 1983.<sup>2</sup> Een infectie met hiv leidt zonder behandeling bijna altijd



tot aftakeling van het immuunsysteem, acquired immuno deficiency syndrome (aids) en uiteindelijk tot overlijden. Ondanks grootschalig onderzoek is er nog geen genezende therapie of effectief vaccin ontwikkeld. Wel is sinds 1996 grote vooruitgang geboekt met combinatietherapie van antiretrovirale middelen (ART) die levenslang moet worden ingenomen. Uit diverse studies blijkt dat hiv is veranderd van een dodelijke ziekte in een ernstige chronische aandoening met een vrijwel normale levensverwachting.<sup>3,4</sup>

Hiv wordt overgedragen door seksueel contact, bloedcontact en van moeder op kind bij de geboorte of door borstvoeding. De incubatietijd is 2-6 weken. De meerderheid van de hiv-geïnfecteerden ontwikkelt een acute hiv-infectie, soms merkbaar als een korte periode met aspecifieke griepachtige klachten. Zonder behandeling volgt na de acute fase een lange asymptomatische fase (gemiddeld 8-10 jaar). Uiteindelijk vermindert de werking van het immuunsysteem dusdanig dat opportunistische infecties, bepaalde tumoren, huidafwijkingen en cerebrale afwijkingen optreden.<sup>5</sup> De besmettelijkheid is vooral hoog tijdens de acute hiv-infectie en wanneer klinische symptomen optreden.

Na een hiv-diagnose wordt geadviseerd de behandeling zo snel mogelijk te starten en om alle partners vanaf het vermoedelijke moment van infectie te waarschuwen.<sup>6</sup> ART remt de vermenigvuldiging van het virus sterk, zodat de ziekteverschijnselen niet optreden. Indien de hiv-remmers trouw worden ingenomen, is het virus meestal niet meer detecteerbaar in het bloed van de patiënt en wordt het risico op transmissie zeer sterk

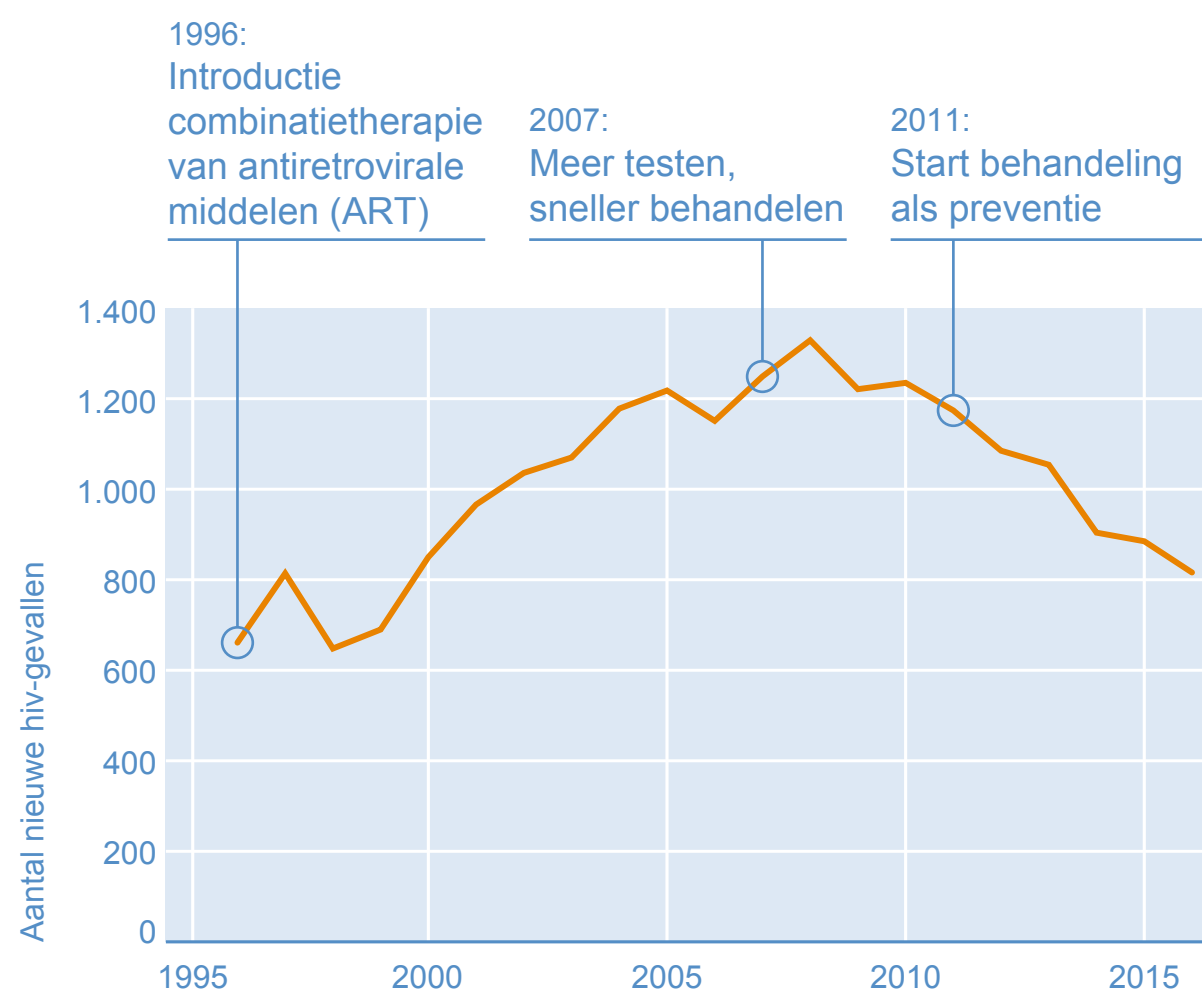
beperkt. Daardoor is direct behandelen met ART ook belangrijk om nieuwe hiv-infecties bij seksuele partners te voorkomen.<sup>5,7,8</sup> Tijdens de behandeling kunnen wel (milde) bijwerkingen optreden; waarbij het lastig is te onderscheiden wat door medicatie of door de hiv-infectie komt. Hiv kan naast lichamelijke effecten ook effect hebben op het psychisch welbevinden door angst, stigma, discriminatie of sociale isolatie.

## 2.2 Verspreiding en ziektelast van hiv in Nederland

Eind 2016 waren er in Nederland 20.264 mensen met hiv gediagnosticeerd waarvan er 19.136 onder behandeling waren bij een van de hiv-behandelcentra. Naar schatting zijn er daarnaast 2.600 mensen met een hiv-infectie die dat zelf niet weten.<sup>9</sup> Jaarlijks komen er rond de 800 nieuw-geïdiagnosticeerde hiv-patiënten bij; dit aantal daalt sinds een paar jaar.<sup>9</sup> De verwachting is dat het aantal nieuw gediagnosticeerde gevallen van hiv zal blijven dalen als behandeling sneller wordt ingezet en er meer aanbod is van laagdrempelig testen. Het is echter onzeker hoe ver die daling zal doorzetten met (een optimalisatie van) het huidige beleid. De afgelopen jaren is de sterfte onder hiv-positieven sterk gedaald, van 18 op de 1.000 personen per jaar in 1996 naar ongeveer 8 op de 1.000 personen per jaar in 2014-16. Jaarlijks overlijden rond de 160 hiv-positieven, bij 12,5% is de oorzaak aids. De rest overlijdt door een andere oorzaak, die soms indirect gerelateerd is aan de effecten van hiv/aids of de behandeling. De sterfgevallen door aids betreffen voornamelijk mensen die laat onder behandeling zijn gekomen. Hiervan is sprake als



**Jaarlijks komen er ongeveer 800 nieuwe hiv-diagnoses bij; dit aantal daalt sinds een paar jaar**



**Figuur 1.** Aantal nieuwe hiv diagnoses per jaar in Nederland van 1995-2016  
Bron: Stichting Hiv Monitoring; Monitoring Report 2017.

iemand een CD4-count heeft (een maat voor de staat van het immuunsysteem) ver beneden de 350/microliter of wanneer er al verschijnselen van aids zijn. Hoewel het percentage patiënten dat laat in behandeling

komt daalt, blijft het relatief hoog: de laatste jaren ging het om ongeveer de helft van de nieuw gediagnosticeerden.<sup>9</sup>

De ziektelast kan worden berekend als verlies in gezonde levensjaren, waarbij zowel voortijdig overlijden als vermindering van gezondheid wordt meegenomen. De recentste schatting van de hiv-ziektelast komt op een vermindering van 5,6 gezonde levensjaren per infectie (in 2016).<sup>10</sup> Dit is relatief hoog, vergelijkbaar met ernstige infecties zoals invasieve meningokokken, of haemophilus influenza. Door het relatief beperkte aantal nieuwe infecties per jaar ligt de ziektelast in zijn totaliteit lager dan voor de meeste andere (chronische) ziekten. In de Nederlandse ranglijst van alle ziekten staat hiv/aids op nummer 53,<sup>11</sup> vergelijkbaar met de landelijke ziektelast van kinkhoest en legionella en ongeveer tweemaal die van mazelen of tuberculose.<sup>12</sup>

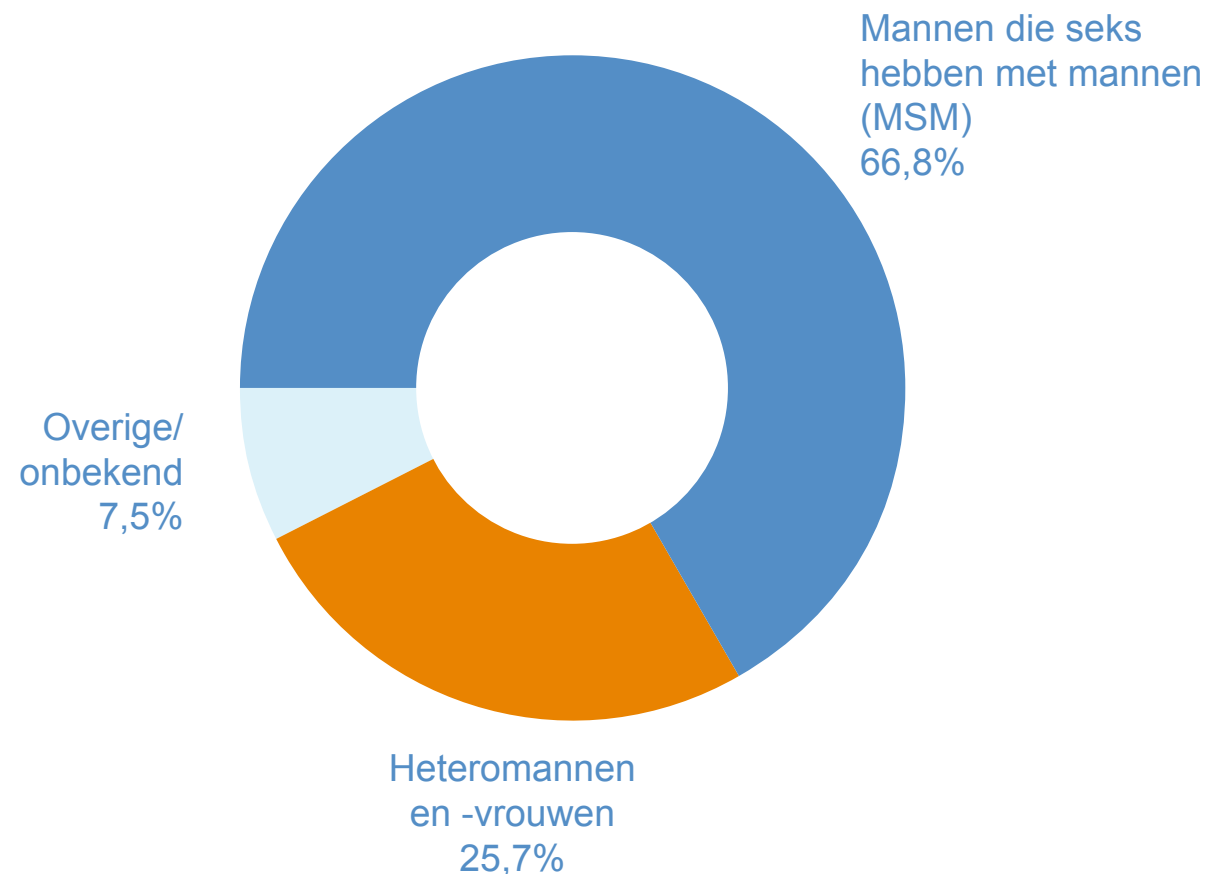
## 2.3 Hoogrisicogroepen

In Nederland is sprake van een geconcentreerde hiv-epidemie, dat wil zeggen een lage hiv-prevalentie in de algemene bevolking en een hogere in specifieke risicogroepen. De prevalentie van reeds bestaande hiv-infecties (gediagnosticeerd plus nog onbekende infecties)<sup>13</sup> werd voor de bevolking in Nederland geschat op 0,2% in 2012.

Het risico om met hiv geïnfecteerd te worden is, door verschillen in risicogedrag en de verdeling van reeds bestaande infecties, niet gelijk verdeeld over de bevolking.



## Van de nieuw gediagnosticeerde hiv-infecties in Nederland in 2016 trad het overgrote deel op bij MSM



**Figuur 2.** Verdeling van nieuwe hiv diagnoses in 2016 naar risicogroep  
Bron: Stichting Hiv Monitoring; Monitoring Report 2017.

### 2.3.1 Mannen die seks hebben met mannen

Een belangrijke risicogroep zijn mannen die seks hebben met mannen (MSM). De prevalentie van hiv onder deze groep is naar schatting 8%.<sup>13</sup> Twee derde van de hiv-patiënten die onder behandeling zijn, is geïnfecteerd door homoseksuele contacten. Door de hogere prevalentie in de populatie waarin zij seksuele contacten hebben, lopen MSM een grotere

kans op een hiv-infectie bij onbeschermd seksueel contact met iemand die niet weet dat hij hiv heeft of niet (adequaat) behandeld wordt. De kans op overdracht van een hiv-infectie is bij onbeschermd anaal contact ongeveer tien keer hoger dan bij onbeschermd heteroseksueel (coïtaal) contact.<sup>14,15</sup>

Van de nieuw gediagnosticeerde hiv-infecties in Nederland in 2016 trad 67% op bij MSM. Doordat deze risicogroep zich vaker laat testen op hiv, worden infecties vaker tijdig opgespoord. De afgelopen jaren daalt het aantal nieuwe diagnoses bij MSM.<sup>9,16</sup>

### 2.3.2 Overige hoogrisicogroepen

Andere hoogrisicogroepen in Nederland zijn heteroseksuele mannen en vrouwen afkomstig uit een hiv-endemisch gebied of hun partners. Een derde van de heteroseksuele hiv-patiënten in Nederland die onder behandeling zijn, komt uit Afrika ten zuiden van de Sahara.<sup>9</sup> De prevalentie van hiv onder migranten uit dit gebied is geschat op 2,3%. Onder migranten uit de Cariben ligt dit percentage op 0,3%.<sup>13</sup>

Verder lopen andere heteroseksuele mannen en vrouwen met veel wisselende (onbeschermd) seksuele contacten ook risico op hiv, maar dit is relatief laag.<sup>16</sup> Ook transgender(vrouwen) worden wel genoemd als risicogroep, maar de omvang van deze groep is zeer beperkt.<sup>17</sup> Verder heeft 2% van de hiv-patiënten die onder behandeling zijn ooit een infectie opgelopen door injecterend druggebruik. Sinds enkele jaren worden geen nieuwe infecties meer gemeld door injecterend druggebruik, doordat dit

nog maar weinig voorkomt en er aan deze groep schone naalden worden verstrekt.<sup>18</sup>

Van de nieuw gediagnosticeerde infecties in 2016 werd 26% opgelopen onder heteroseksuele mannen en vrouwen, waarvan de meerderheid bij mensen met een migratieachtergrond uit hiv-endemische gebieden (met name Afrika ten zuiden van de Sahara). De hoogrisicogroep migranten wordt minder goed bereikt met hiv-testen, waardoor hiv-infecties in deze groep vaak langer ongediagnosticeerd blijven en patiënten laat in behandeling komen.<sup>19,20</sup> Studies laten zien dat de laatste jaren een aanzienlijk deel van de hiv-infecties onder migranten in Nederland opgelopen wordt en niet in het land van herkomst.<sup>9,21</sup>

### 2.3.3 Conclusie

Nederland telt ruim 20.000 gediagnosticeerde hiv-patiënten. Naar schatting zijn er 2.600 mensen die hiv hebben zonder dat ze dat weten. Jaarlijks worden er ongeveer 800 nieuwe diagnoses gesteld. Met de juiste behandeling is hiv een ernstige chronische ziekte met een vrijwel normale levensverwachting. Als hiv onbehandeld blijft of de behandeling te laat wordt ingezet, kan aids ontstaan met overlijden tot gevolg. Jaarlijks overlijden ongeveer 160 hiv-patiënten (bij 12,5% is aids de doodsoorzaak). Er zijn duidelijke risicogroepen aan te wijzen voor hiv. Van de nieuwe infecties treedt 67% op bij mannen die seks hebben met mannen. Daarnaast treedt 26% op bij heteroseksuele mannen en vrouwen, voornamelijk bij migranten uit landen waar hiv veel voorkomt.

## 03 effectiviteit van PrEP

PrEP is effectief in het voorkómen van een hiv-infectie bij individuen die de medicatie trouw innemen. Dit is gebleken uit resultaten van diverse gecontroleerde studies. De commissie verwacht dat PrEP tevens effect zal hebben op het aantal hiv-infecties, op populatieniveau en op de lange termijn, maar het is onzeker hoe groot dit effect zal zijn.

### 3.1 De effectiviteit van PrEP

In 2007 verscheen de eerste publicatie over het preventieve effect van Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) op hiv.<sup>22</sup> Sindsdien is de effectiviteit van TDF alleen of TDF in combinatie met Emtricitabine (FTC) als PrEP onderzocht in twintig gerandomiseerde studies en vervolgstudies (zie [achtergronddocument](#)). Er zijn vijf overzichtsstudies gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van PrEP.<sup>23-27</sup> Het recentste overzicht werd gemaakt voor de Wereldgezondheidsorganisatie WHO en omvatte data van 18 studies met ruim 18.000 deelnemers.<sup>27,28</sup>

De effectiviteit van PrEP in het voorkomen van hiv-infectie is overtuigend aangetoond. Beschikbare reviews en meta-analyses laten zien dat PrEP de kans op hiv-infectie halveert.<sup>23-27</sup> Dit is gebaseerd op de resultaten van de studies in de diverse risicogroepen samen genomen (MSM, heteroseksuele mannen en vrouwen uit gebieden met een hoge prevalentie, stellen van wie een van beiden hiv heeft (serodiscordante koppels) en mensen die drugs injecteren). De effectiviteit varieert sterk tussen de studies, die



in verschillende landen en diverse risicogroepen werden uitgevoerd (van 0 tot 100%). In studies met goede therapietrouw was de effectiviteit gemiddeld 70%.<sup>24</sup>

### 3.1.1 MSM

Voor MSM is de gerapporteerde effectiviteit van PrEP het grootst: gemiddeld 66%<sup>24</sup> en rond 90% in studies met goede therapietrouw.<sup>29-31</sup> In de onderzoeken in hoge inkomenslanden werd in het algemeen een hogere effectiviteit gerapporteerd. Deze studies (in Europa,<sup>31,32</sup> de Verenigde Staten, Canada<sup>29,30,32,33</sup> en Australië<sup>34</sup>) waren vooral gericht op hoogrisico-MSM: deelnemers werden geselecteerd op basis van risicogedrag, zoals recent onbeschermd (anaal) seksueel contact met meerdere partners, seksueel overdraagbare aandoeningen (soa) of gebruik van PEP (Post Expositie Profylaxe voor hiv). Er is minder zicht op de effectiviteit van PrEP in andere groepen die er mogelijk ook baat bij hebben, zoals jonge MSM, MSM met een migratieachtergrond of groepen die niet of minder bekend zijn met PrEP. Recente studies in de VS rapporteerden in deze groepen een lagere acceptatie<sup>39</sup> en therapietrouw.<sup>40</sup>

Er zijn twee recente trials in Europa (verschenen na de publicatie van het WHO-rapport<sup>28</sup>) met hoogrisico-MSM (PROUD en IPERGAY).<sup>31,32</sup> PROUD (in het Verenigd Koninkrijk) onderzocht de effectiviteit van dagelijks PrEP-gebruik.<sup>31</sup> IPERGAY (in Frankrijk en Canada) was de eerste trial die intermitterend PrEP-gebruik onderzocht, waarbij PrEP 2 tot 24 uur voor verwacht risicovol seksueel contact wordt ingenomen en daarna tot en

met 2 dagen na het laatste risicovolle contact.<sup>32</sup> De effectiviteit van PrEP was in beide trials even hoog, namelijk 86%.<sup>31,32</sup> In de vervolgstudie van IPERGAY werd een nog hogere effectiviteit gerapporteerd: 97%.<sup>35</sup>

De commissie verwacht dat de effectiviteit van PrEP voor de Nederlandse doelgroep MSM in lijn zal zijn met de resultaten uit deze trials. Het bewijs voor de effectiviteit van intermitterend PrEP-gebruik is minder sterk door het beperkte aantal studies.

Gegevens uit de praktijk in landen waar PrEP geïmplementeerd is, zijn nog beperkt beschikbaar. Er zijn wel twee PrEP-demonstratieprojecten voor MSM in Amsterdam (AMPrEP)<sup>36</sup> en in Antwerpen (Be-PrEP-ared),<sup>37</sup> waarvan de eerste gegevens gedeeld zijn met de commissie. Deelnemers kunnen kiezen voor een continu of intermitterend schema van PrEP.

Ongeveer een kwart kiest voor intermitterend PrEP. Beide studies rapporteerden in tussentijdse resultaten een zeer hoge effectiviteit.<sup>38</sup> Naast deze twee projecten zijn er ook demonstratieprojecten gaande in het Verenigd Koninkrijk (NHS, start september 2017), de Verenigde Staten<sup>39,40</sup> en Australië,<sup>34</sup> die meer inzicht zullen geven in de interesse en bereidheid om PrEP te gebruiken binnen de MSM-doelgroep en de effectiviteit op langere termijn.

### 3.1.2 Andere risicogroepen

Over de effectiviteit van PrEP bij andere risicogroepen zijn alleen gegevens beschikbaar uit studies in Afrika, Zuid-Amerika en Azië onder heteroseksuele vrouwen, serodiscordante koppels en injecterende druggebrui-



kers.<sup>24,41</sup> Deze vinden een lagere effectiviteit van PrEP, die wordt verklaard door een minder goede therapietrouw.<sup>25</sup>

Bij vrouwen was de effectiviteit van PrEP gemiddeld 43%, en 61% bij goede therapietrouw.<sup>24,25</sup> Er zijn aanwijzingen dat de concentratie van PrEP in vaginaal weefsel lager is waardoor een hogere dosering nodig is om hetzelfde beschermende effect te bereiken als in rectaal weefsel.<sup>42</sup> Gemiste doseringen bij vrouwen geven mogelijk meer risico op hiv.<sup>25,42,43</sup> De commissie verwacht dat PrEP bij de andere risicogroepen in Nederland, zoals migranten en hun partners op individuele basis even effectief kan zijn als bij MSM bij goede therapietrouw. De overdracht van hiv blijft bij hen beperkt tot een kleine groep, omdat zij meestal geen hoogrisicogedrag vertonen en vaak een vaste partner hebben.

### 3.2 Therapietrouw

De therapietrouw is de belangrijkste bepalende factor voor de effectiviteit. Therapietrouw varieerde sterk in de gepubliceerde PrEP-studies (30-94%).<sup>24</sup> Registratie van therapietrouw vond niet in alle studies plaats en ook niet altijd op dezelfde manier. Therapietrouw kan worden geschat op basis van het tellen van (overgebleven) pillen of zelf gerapporteerd pilgebruik; de betrouwbaarste methode is het meten van de aanwezigheid van medicatie in het bloed.

Vrijwel alle hiv-infecties bij PrEP-gebruikers in studies zijn gerelateerd aan onvoldoende inname van PrEP.<sup>29-33,35,44</sup> Tot dusver is er slechts één seroconversie gevonden bij een deelnemer die consistent dagelijks PrEP

gebruikte: dat was bij een man (in de AMPREP-trial), die veel risicogedrag vertoonde en meerdere soa-infecties had.<sup>38</sup>

In de studies onder MSM varieerde de therapietrouw tussen de 51% en 100%. In de iPrEX-studie (VS en vijf niet-westerse landen) was slechts bij 51% van een steekproef van deelnemers medicatie aantoonbaar in het bloed.<sup>23,33</sup> Tijdens de vervolgstudie was de therapietrouw 71% op basis van medicatie in het bloed.<sup>45</sup> De PROUD-studie<sup>31</sup> rapporteerde 88% therapietrouw op basis van uitgave van recepten en 100% op basis van bloedwaarden in een steekproef van deelnemers. In het PrEP-demonstratieproject in Australië had meer dan 90% van de deelnemers voldoende medicatie in het bloed.<sup>34</sup>

Bij PrEP-gebruikers met aantoonbare medicatie in het bloed is de effectiviteit van PrEP hoog.<sup>24,29</sup> De therapietrouw hoeft niet maximaal te zijn voor effectiviteit: bij inname van tenminste 4 doses per week blijken PrEP-gebruikers in dezelfde hoge mate beschermd als bij 7 tabletten.<sup>29</sup> Bij bloedwaarden equivalent aan 4 of meer tabletten per week was de effectiviteit optimaal; bij 2-3 tabletten daalde die en de effectiviteit was veel minder als er minder dan 2 tabletten waren ingenomen.<sup>29</sup>

Bij intermitterend PrEP-gebruik is de therapietrouw lastiger te meten. In IPERGAY bleek het aantal sekscontacten waarbij de deelnemer was beschermd door PrEP-inname ervoor en erna vrij laag (43% van het aantal sekscontacten). Het percentage deelnemers met detecteerbare medicatie in bloed (duidend op inname TDF of FTC in voorgaande 9 dagen) was wel hoog: 82-86%.<sup>32</sup> In de open label fase van de IPERGAY



studie werd gevonden dat 71% van de gebruikers een detecteerbaar niveau van medicatie had; gemiddeld werden 18 pillen per maand genomen.<sup>35</sup>

In de nog lopende AMPREP en Be-PrEP-ared trials werd ook een hoge mate van therapietrouw gevonden bij intermitterend PrEP-gebruikers. Voorlopige resultaten van AMPREP en Be-PreP-ared laten zien dat adequate inname van PrEP rondom seks voor het overgrote deel van de gebruikers haalbaar is; indien niet volledig adequaat heeft dit vooralsnog niet geleid tot seroconversie (voorlopige resultaten Be-PreP-ared). De mate van therapietrouw bij langdurig gebruik is nog niet goed onderzocht, door de relatief korte follow-up van de studies. In een aantal studies is vastgesteld dat PrEP-gebruik frequent wordt onderbroken of gestopt en binnen een jaar kan dalen.<sup>29,33</sup> Soms is dit gerelateerd aan bijwerkingen of ziekte, maar vaak ook aan een veranderde persoonlijke situatie die effect heeft op het seksueel risicogedrag.<sup>29,46</sup> In Engeland bleek na een jaar nog maar 26% van de oorspronkelijke hoogrisicogroep van MSM die in aanmerking zou komen voor PrEP op hetzelfde (zeer hoge) risiconiveau te zitten en na twee jaar nog maar 10%.<sup>47</sup>

Er zijn tot nu toe weinig interventies ontwikkeld om therapietrouw te verbeteren en het effect van deze interventies is nog niet uitgebreid onderzocht. De interventies zijn (combinaties van) verbeterde counseling, terugkoppeling van objectieve therapietrouwmeting en sms-en ter herinnering.<sup>48</sup> Regelmatige controlebezoeken zouden kunnen helpen de therapietrouw te verbeteren, hoewel de optimale frequentie onduidelijk en context-afhan-

kelijk is: maandelijkse controlebezoeken (iPrEX) leidden niet tot een hogere therapietrouw dan driemaandelijkse (CDC en PROUD),<sup>30,31,33</sup> terwijl bij jonge MSM frequentere, maandelijkse controle wel nuttig lijkt te zijn.<sup>41,42,43</sup> Counseling kan worden ingezet bij de controlebezoeken om therapietrouw te optimaliseren maar ook om goede informatie te verstrekken over PrEP-inname (dagelijks of intermitterend gebruik) of om eventueel switchen of onderbrekingen op een veilige manier te laten verlopen (voorlopige resultaten Be-PreP-ared). Andere wijzen van therapietrouw bevorderen, zoals een herinnering per app (AMPREP) kunnen onderzocht worden.

### 3.3 Effect van PrEP op de hiv-incidentie in de bevolking

Trouwe inname van PrEP leidt tot effectieve bescherming van de gebruikers. Het is echter lastig te voorspellen wat de grootte van het effect op het aantal hiv-infecties in de bevolking in Nederland zal zijn. De effecten op de lange termijn zijn onzeker, omdat de incidentie van hiv bij MSM in veel hoge inkomenslanden stabiliseert of daalt. Dit is het gevolg van de goede beschikbaarheid van effectieve hiv-remmers en de snelle opsporing en behandeling.

Het effect dat PrEP zal hebben op de incidentie hangt van diverse factoren af: bereik van de hoogrisicogroep, en de mate van hiv-overdracht binnen de hoogrisicogroep (tussen mensen met en zonder PrEP) en tussen de hoogrisicogroep en andere groepen (bijvoorbeeld MSM met laag risico, hetero's).



Verstrekken van PrEP kan een extra positief effect hebben, omdat bij de test voorafgaand aan gebruik eventuele reeds aanwezige hiv-infecties worden gedetecteerd. Bij de AMPREP-trial werden aan het begin diverse hiv-infecties gevonden.

### 3.3.1 Bereik van de hoogrisicogroep

Het effect van PrEP op de incidentie van hiv blijft per definitie beperkt zolang het aantal PrEP-gebruikers beperkt is. In de meeste landen is het aantal PrEP-gebruikers nog laag. Deels komt dit door praktische obstakels (beperkte toegankelijkheid, hoge prijs of onbekendheid) of omdat slechts een deel van de doelgroep geïnteresseerd is om het te gebruiken. Hoe groot de groep in Nederland is die uiteindelijk PrEP gaat gebruiken, hangt af van de omvang van de groep die aan gestelde criteria voor PrEP-gebruik zal voldoen en de bereidheid om PrEP te nemen. Het geschatte aantal PrEP-gebruikers van twee verschillende modelleringstudies loopt uiteen van 2% tot 6% van de totale MSM-populatie in Nederland (4.500-11.000 MSM). Bij deze aantallen PrEP-gebruikers zouden in tien jaar tijd naar schatting 1.400 tot 3.500 nieuwe infecties bij MSM worden voorkomen, dat wil zeggen een daling van 20% tot 60% (Nichols<sup>20</sup> en ongepubliceerde voorlopige resultaten RIVM).

Modelleringstudies voor het Verenigd Koninkrijk gaan uit van een lager percentage PrEP-gebruikers<sup>47,49</sup> (1% van de totale MSM-populatie) en voorspellen een daling van 15-25% in het aantal nieuwe hiv-infecties berekend over een langere tijdsperiode. Een modelleringstudie voor-

spelde dat de hiv-incidentie in de VS in tien jaar met ongeveer een derde kan dalen als 40% van de MSM met een PrEP-indicatie het middel ook daadwerkelijk gebruikt.<sup>50</sup> Dit percentage wordt vooralsnog niet gehaald. In de VS is PrEP sinds 2012 beschikbaar, maar het gebruik is langzaam op gang gekomen: van de 1,2 miljoen potentiële gebruikers namen er eind 2006 rond de 50.000 PrEP.<sup>51,52</sup> In San Francisco, een koploper in PrEP-implementatie, werd in 2016 30% gebruik van PrEP gerapporteerd bij MSM gezien in de soa-klinieken.<sup>53</sup>

### 3.3.2 Effect van PrEP naast andere maatregelen ter bestrijding van hiv

Het effect van PrEP is niet los te zien van andere gelijktijdige ontwikkelingen. Een gecombineerde strategie van PrEP met andere maatregelen zal een groter effect hebben op de hiv-incidentie onder MSM dan PrEP alleen. Schattingen gebaseerd op gegevens tussen 2008-2010 in Nederland laten zien dat ongeveer 20% van de infecties voorkomen had kunnen worden door direct behandelen alleen, 30% als PrEP daarbij wordt ingezet en 66% door de combinatie van PrEP, direct behandelen en verhoogd jaarlijks testen.<sup>54</sup> Sinds 2010 is de daling van de hiv-incidentie bij MSM al ingezet, door meer (frequent) testen en direct behandelen, waardoor het (aanvullende) effect van PrEP mogelijk lager is dan voorspeld.<sup>16,19</sup>

Gegevens uit andere landen zijn beperkt. In Engeland werd een daling in hiv-incidentie onder MSM (met 17% in de periode 2014-2016) toegeschreven aan PrEP, maar dit bleek vooral veroorzaakt door frequenter



(her)testen onder MSM en direct behandelen.<sup>55,56</sup> In San Francisco is de incidentie van hiv met de helft gedaald in de periode 2012-2016, waarschijnlijk door een strategie die PrEP en gedragsinterventies combineert met vaker en sneller inzetten van antiretrovirale middelen bij hiv-geïnfec-teerden wat het risico op overdracht van hiv vermindert.<sup>57</sup> In New York is ook een daling ingezet van de hiv-incidentie, door een combinatie van diverse preventiestrategieën.<sup>58</sup>

### 3.3.3 Andere risicogroepen

De Nederlandse richtlijn noemt, naast hoogrisico-MSM of transgenders, als doelgroepen van PrEP voor afweging door een arts op individuele basis: heteroseksuele migranten in een kwetsbare positie, vrouwelijke prostituees met onbeschermd anale seks met cliënten en vrouwen die zwanger willen worden van een hiv-positieve partner.<sup>59</sup> Het effect van PrEP-gebruik in een grotere groep met lager risico op hiv zal waarschijnlijk zeer beperkt zijn omdat hier het transmissieniveau veel lager ligt en de hiv-infecties die gediagnosticeerd worden vaak al langer geleden zijn opgelopen. Deze groep heeft vooral baat bij inzetten op de strategie van sneller opsporen en direct behandelen.

## 3.4 Effect op risicogedrag en therapietrouw op de langere termijn

PrEP kan een effect hebben op het seksueel risicogedrag: als mensen zich beter beschermd voelen tegen hiv nemen zij meer risico's. Deze

zogenoemde risicocompensatie kan een stijging van de soa-incidentie tot gevolg hebben (met een verhoogde kans op hiv-transmissie). Er zijn echter ook studies die juist een daling voorspellen in soa-incidentie door toegenomen testgedrag.<sup>60,61</sup>

In de *Randomised Controlled Trials* (RCT's) (waar deelnemers niet weten of ze PrEP of een placebo gebruiken) is geen verschil gevonden in condoomgebruik, geen toename van het aantal partners en, voor zover gemeten, geen verschil in de incidentie van soa zoals syfilis of gonorroe.<sup>24,33,35</sup> Bij de *open label* onderzoeken (alle deelnemers krijgen PrEP) zijn wel lichte dalingen in condoomgebruik en toename van het risicogedrag gevonden, die zich (nog) niet vertaalden in meer soa's.<sup>24</sup> In recent gepubliceerde resultaten van een demonstratieproject in Australië werd een significante afname van condoomgebruik en toename in soa-incidentie gerapporteerd in de periode van 12 maanden na de start met PrEP.<sup>34</sup> In de AMPREP studie was het seksueel gedrag na 3 en 6 maanden PrEP-gebruik niet veranderd wat betreft aantal en type seks-partners, maar werd wel een toename van het aantal anale sekscontacten zonder condoom gevonden (in totaal en met losse partners). De incidentie van bacteriële soa was al erg hoog bij de start van PrEP en bleef gedurende de tijd op PrEP gelijk (gemiddeld 1 soa per jaar; follow-up tot 15 maanden).

De meeste studies hebben een beperkte tijdsduur, waardoor er nog weinig bekend is over risicocompensatie in de praktijk. PrEP wordt gebruikt door een hoogrisicogroep MSM, zowel in trials als in lopende



projecten. Dit is de groep die (ook zonder PrEP) niet consequent condooms gebruikt en een (zeer) hoge soa-incidentie heeft.<sup>62</sup> Daardoor is een verhoging in de incidentie van soa moeilijk te detecteren.

Het is verder ook onduidelijk of PrEP op termijn invloed kan hebben op het seksueel gedrag in een grotere groep dan alleen de PrEP-gebruikers, bijvoorbeeld door een afname van de angst voor hiv (zoals eerder na invoering van ART).

### 3.5 Conclusie

Trouwe inname van PrEP beschermt de gebruiker effectief tegen hiv-infecties; zowel bij dagelijks als intermitterend gebruik. Het effect op de hiv-incidentie in trials is groter in groepen met een hoog risico op hiv door seksueel risicogedrag. Voor Nederland zijn dit de hoogrisico-MSM; bij andere risicogroepen is het effect van PrEP minder sterk. Het is te verwachten dat PrEP zal leiden tot een daling van het aantal nieuwe hiv-infecties bij MSM maar hoe groot dat effect zal zijn als PrEP wordt ingezet in de hiv-bestrijding in Nederland is nu niet goed in te schatten. Een goed bereik van de beoogde hoogrisicogroep en goede therapietrouw bij PrEP-gebruikers zijn daarbij essentieel. Het effect van PrEP op risicogedrag en soa dient gemonitord te worden.

## 04 veiligheid van PrEP

Bijwerkingen van PrEP zijn beperkt tot milde klachten en enkele ernstiger verschijnselen die subklinisch en omkeerbaar zijn. Resistentie tegen TDF-FTC is zeldzaam, maar detectie daarvan vraagt wel aandacht. Verder is medische begeleiding bij PrEP-gebruik onontbeerlijk.

### 4.1 Veiligheid

In februari 2016 is TDF-FTC (Truvada®) goedgekeurd als PrEP door de *European Medicines Agency* op basis van gerapporteerde veiligheid en effectiviteit. Er zijn vrijwel geen ernstige bijwerkingen van PrEP beschreven. TDF-FTC wordt als hiv-behandeling (in combinatie met andere middelen) gebruikt sinds 2004 voor volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar; voor TDF-FTC als PrEP zijn geen andere bijwerkingen gevonden dan wanneer dit middel wordt gebruikt voor hiv-behandeling. Milde klachten (gastro-intestinale klachten, hoofdpijn, gewichtsverlies) komen voor bij een op de tien PrEP-gebruikers.<sup>24</sup> Bij een klein percentage PrEP-gebruikers kunnen ernstiger bijwerkingen optreden: een subklinische daling van de nierfunctie (1/200)<sup>63</sup>, leverfunctie<sup>74</sup> of vermindering van de botdichtheid (1/100).<sup>64</sup> Het is van belang deze tijdig op te merken (door vooraf en tijdens gebruik PrEP hierop te testen), want de verstoringen zijn in de meeste gevallen omkeerbaar.<sup>65</sup> Depressie werd eerder ook genoemd als mogelijke neveneffect, maar in een vervolgstudie werd geen grotere kans op depressieve symptomen gevonden.<sup>66</sup> In een review gebaseerd op



vijf PrEP-studies werd de veiligheid van TDF-FTC vergeleken met aspirine als profylaxe en geconcludeerd dat de bijwerkingen van (kort/intermediair gebruik van) PrEP minder zijn dan die van aspirine.<sup>67</sup>

De veiligheid van PrEP-gebruik tijdens de zwangerschap en bij het geven van borstvoeding zijn minder goed onderzocht, maar op basis van de beschikbare gegevens lijken er geen risico's te zijn voor moeder of kind; bij zwangerschap kan het door de arts worden voorgeschreven indien noodzakelijk.<sup>68,69</sup>

Hoewel transgendervrouwen wel geïnccludeerd zijn in studies, is nog onvoldoende bekend over interacties tussen PrEP en de hormoontherapie die door transgenders wordt gebruikt.<sup>70</sup>

Er zijn nieuwe ontwikkelingen die de opties voor PrEP in de toekomst mogelijk verruimen. Bij hiv-behandeling kan TDF al vervangen worden door Tenofovir Alafenamide (TAF), wat minder kans geeft op bijwerkingen.<sup>71</sup> Nieuwe ontwikkelingen die PrEP-gebruik faciliteren zijn toediening via langdurig werkzame injectie, implantaat of door een vaginale ring.<sup>72,73</sup>

## 4.2 Resistentie

Resistentie van het hiv-virus tegen TDF-FTC is zelden gerapporteerd en lijkt vooralsnog niet vaker op te treden bij PrEP-gebruikers.<sup>24,74,75</sup> Resistente infecties zijn goed behandelbaar met andere antiretrovirale middelen. Het risico op resistentie-ontwikkeling is wel hoger als er een ongedetecteerde acute hiv-infectie was bij het starten met PrEP. Een

hiv-infectie wordt pas na enkele weken of maanden detecteerbaar, afhankelijk van de gebruikte test. Daarom is het van belang voor de start met PrEP een gevoelige hiv-test te gebruiken die vroege infecties kan opsporen. PrEP-gebruik kan er bovendien voor zorgen dat de detectie van een infectie wordt vertraagd omdat het virus deels onderdrukt wordt. Dit kan het risico op resistentie vergroten.<sup>76</sup> Het is dan ook belangrijk om eventuele resistentie van virussen die gevonden worden na seroconversies te blijven monitoren en acute hiv-infecties tijdens PrEP-gebruik zo snel mogelijk op te sporen door regelmatig een goede, sensitieve hiv-test te doen en alert te zijn op symptomen van acute infecties.

## 4.3 Medische begeleiding

Medische begeleiding is voorafgaand aan de start en tijdens het gebruik van PrEP noodzakelijk. Het is essentieel een hiv-infectie en ernstige zeldzame bijwerkingen tijdig op te sporen. De nierfunctie (kreatinineklaring) moet gemonitord worden bij de start en tijdens PrEP-gebruik. Bovendien moet getest worden op soa's, waaronder hepatitis B en C en kan counseling over PrEP-gebruik en risicogedrag een onderdeel zijn van het traject.<sup>59</sup> Bij optreden van een hiv-infectie is het noodzakelijk resistentie te monitoren. Door ervaren bijwerkingen wordt het PrEP-gebruik soms onderbroken, wat de kans op hiv-infectie vergroot.<sup>9</sup> Zowel voor aanvang van PrEP als tijdens het gebruik moet getest worden op de aanwezigheid van een hiv-infectie met een gevoelige hiv-test (in een gecertificeerd laboratorium) en bij hiv-infectie moet worden doorgetest op resistentie. Er kan



ook geëvalueerd worden of de aanleiding om PrEP te gebruiken nog aanwezig is, bijvoorbeeld bij veranderd risicogedrag.

In hoeverre PrEP-gebruikers langdurig zullen terugkomen voor medische controle-consulten is nog onzeker. Dit is nog niet goed gerapporteerd in studies of implementatieprojecten. Bij hiv-positieve patiënten wordt na jarenlange behandeling ook uitval of onderbreking van vervolgconsulten gezien.

#### 4.4 Conclusie

Goede medische begeleiding is nodig om veilig gebruik van PrEP te garanderen, te voorkomen dat hiv-infecties onopgemerkt blijven, of dat er zeldzame bijwerkingen of resistentie tegen TDF-FTC optreden.

## 05 kosteneffectiviteit van PrEP

Kosteneffectiviteit is een belangrijke component van het beoordelen van nieuwe medicatie. Kosteneffectiviteitsstudies zijn altijd in bepaalde mate onzeker. Dat komt doordat ze gebaseerd zijn op modellering van effecten en daaraan verbonden kosten en baten met aannames over het verloop hiervan op langere termijn. In het geval van PrEP zijn er bovendien wetenschappelijke onzekerheden over het effect op de hiv-incidentie in de praktijk. Ondanks deze onzekerheden is het waarschijnlijk dat PrEP bij juist

gebruik in de hoogrisicogroep een kosteneffectieve interventie zal zijn in Nederland.

### 5.1 Drempelwaarde

Bij kosteneffectiviteitsstudies wordt vaak gerekend met QALYs (*quality adjusted life year*, gewonnen levensjaar in goede gezondheid). Als een preventieve interventie leidt tot zowel gezondheidswinst als kostenbesparingen verdient het aanbeveling om deze interventie te implementeren. Echter, meestal moeten er kosten worden gemaakt om gezondheidswinst te realiseren. De vraag rijst dan: welke kosten zijn acceptabel in verhouding tot de gezondheidswinst? Er is geen formele grens voor kosteneffectiviteit, maar vaak wordt voor een preventieve interventie € 20.000 per QALY als drempelwaarde genomen.

### 5.2 Kosteneffectiviteit PrEP bij MSM

Uit de bestaande studies over kosteneffectiviteit voor PrEP heeft de commissie de meest relevante voor de Nederlandse situatie geselecteerd. Dat zijn twaalf studies over de kosteneffectiviteit bij MSM in welvarende landen.<sup>47,49,77-86</sup> De commissie vat de uitkomsten van de studies hierna samen en beschrijft welke variabelen de grootste rol spelen bij de kosteneffectiviteit. Een overzicht van de studies is te vinden in het achtergrond-document. Daarnaast is de commissie geïnformeerd over de voorlopige resultaten van een nog ongepubliceerde studie van het RIVM.



De kosteneffectiviteit van PrEP varieert sterk in de verschillende studies: de kosten per QALY verschillen van kostenbesparend (in enkele van de meest positieve scenario's)<sup>49,84,86,87</sup> tot extreem hoog (meer dan € 100.000 per QALY).<sup>81,85</sup> De verschillen zijn gedeeltelijk verklaarbaar door het gekozen model van de epidemie en de gebruikte tijdshorizon. Daarnaast is er variatie in de economische parameters waarmee wordt gerekend en de schattingen van kosten en kwaliteit van leven. Verder spelen de wetenschappelijke onzekerheden rondom PrEP-gebruik een grote rol. De aannames die het meeste effect hebben op de kosteneffectiviteit zijn de effectiviteit van PrEP, de incidentie van hiv in de groep die PrEP gebruikt en de kosten van PrEP en hiv-behandeling (ART).

### 5.2.1 Aannames over de effectiviteit van PrEP

De gerapporteerde effectiviteit van PrEP voor MSM in de grote RCT's varieert van 45-100%. De meeste kosteneffectiviteitanalyses gaan uit van één van deze studies, wat een deel van de variatie verklaart. Het is niet duidelijk wat de effectiviteit zal zijn op de lange termijn bij implementatie van PrEP. Dit komt onder andere omdat dit sterk afhankelijk is van therapietrouw. Hoe hoog de therapietrouw zal zijn buiten studieverband is onzeker. Bovendien is er onduidelijkheid over de mate van verandering in risicogedrag bij implementatie van PrEP. Een aantal kosteneffectiviteitsstudies gaan ervan uit dat het risicogedrag niet verandert, andere modelleren een toename tot 20%. De modellen gaan ervan uit dat een toename van risicogedrag leidt tot een afname van de effectiviteit. Het moet nog

blijken of deze aanname bewaarheid wordt. Het effect van PrEP op risicogedrag is onduidelijk in de RCT's; sommige studies laten een toename zien van risicogedrag (waaronder AmPrEP volgens de voorlopige resultaten) maar het risico op hiv was daardoor niet groter. Meer risicogedrag kan wel effect hebben op de soa-incidentie, en dan zijn er bijkomende kosten voor de diagnostiek en behandeling van de extra soa's.

In de meest relevante studies met MSM in Europa is aangenomen dat PrEP een grote effectiviteit heeft (80-90%) en dat bij een juiste invoering de therapietrouw groot blijft.<sup>47,49,83</sup> Wanneer de implementatieprojecten afgerond zijn of een grondige evaluatie wordt gedaan van PrEP in de praktijk, zal het duidelijker zijn hoe de effectiviteit zich ontwikkelt onder invloed van de therapietrouw en risicocompensatie in grotere populaties op langere termijn.

### 5.2.2 Aannames over prevalentie en incidentie hiv

Er is een grote variatie in de prevalentie en incidentie van hiv, tussen de studies en ook tussen groepen in een enkele studie. Wanneer in een groep hiv meer voorkomt en dus de kans op een hiv-besmetting bij seksueel contact groter is, gaat het aantal mensen dat een preventieve behandeling moet ontvangen om een vergelijkbare gezondheidswinst te boeken omlaag. Hoe hoger de incidentie van hiv in de doelgroep van PrEP-gebruikers, des te lager de kosten per QALY.<sup>81,84-87</sup> Dus PrEP is het meest kosteneffectief wanneer het gebruikt wordt door MSM met het hoogste risico op infectie. De studies verschillen in de aannames over



hiv-verspreiding en de duur van het hoogrisicogedrag van MSM. Veel modellen nemen aan dat individueel risicogedrag langere tijd stabiel is, terwijl andere op basis van empirische gegevens uitgaan van kortere periodes van hoog risico waarna er fases zijn van gemiddeld of laag risico.

Voor de Nederlandse situatie is het belangrijk om het PrEP-aanbod te richten op de MSM met de hoogste hiv-incidentie. De Nederlandse kosteneffectiviteitsstudie van Nichols e.a. ging uit van het bereik van 2-3% van de MSM in Nederland, de nog ongepubliceerde studie van het RIVM van 6% van de MSM (geselecteerd op basis van risicogedrag of soa-diagnose).<sup>83</sup> Het is onduidelijk in hoeverre deze groep bereikt zal worden met een PrEP-aanbod en of het aanbod tot deze groep beperkt kan worden.

### 5.2.3 Aannames over kosten van PrEP en hiv-behandeling

Een laatste onderdeel dat sterk varieerde in de kosteneffectiviteitsstudies waren de geraamde kosten voor PrEP en hiv-behandeling. Dit hangt samen met verschillen tussen landen met betrekking tot geneesmiddelenprijzen, en in hoeverre de kosten voor testen en medische begeleiding meegenomen worden. Ook is er binnen veel studies gevarieerd met de prijs van PrEP om na te gaan bij welke prijs een aanbod van PrEP kosteneffectief wordt (sensitiviteitsanalyses). Als de kosten van PrEP lager worden, dalen ook de kosten per QALY; als de kosten voor hiv-behandeling lager worden, stijgen de kosten per QALY juist.

De kosten van PrEP in Nederland zijn de afgelopen periode sterk gedaald (van ongeveer € 536 per maand bij dagelijks gebruik in 2015 naar € 48 per maand in januari 2018),<sup>88,89</sup> doordat er generieke middelen beschikbaar zijn gekomen. Mogelijk kan de prijs van PrEP nog verder dalen. Volgens Nichols e.a. is de reductie in de kosten voor PrEP in Nederland zo substantieel dat in de sensitiviteitsanalyse de uitkomst verschuift richting kostenbesparend.<sup>83</sup> De recente kosteneffectiviteitsstudie van het RIVM stelt dat PrEP kosteneffectief is bij een prijs van € 50 per maand. Deze studie gebruikt een uitgebreide inschatting van de kosten van medische begeleiding en diagnostische testen. Het effect van kosten voor (noodzakelijke) medische begeleiding wordt relatief gezien hoger wanneer de prijs van PrEP sterk daalt.

De beschikbaarheid van generieke middelen kan ook effect hebben op de prijs van ART voor hiv-behandeling, aangezien de werkzame delen van PrEP eveneens onderdeel uitmaken van de combinatietherapie ART. Of dat daadwerkelijk gebeurt, staat echter niet vast: de afgelopen zeven jaar is de prijs van hiv-behandeling in Nederland juist gestegen doordat er nieuwe middelen op de markt kwamen die nog octrooibescherming hebben.<sup>90</sup>

## 5.3 Conclusie

De kosteneffectiviteit hangt sterk af van de prijsontwikkeling van PrEP en ART en van de incidentie van hiv in de doelgroep voor PrEP. Daarnaast zijn er onzekerheden over de effectiviteit bij implementatie. Data hierover



zullen beschikbaar komen uit de implementatieprojecten. Op basis van twee Nederlandse studies concludeert de commissie dat PrEP bij een prijs van € 40 tot € 50 per maand kosteneffectief (en mogelijk zelfs kostenbesparend) is voor de hoogrisicopopulatie. Daarbij is het noodzakelijk dat PrEP verstrekt wordt aan een doelgroep waar de incidentie hoog is en er sprake is van goede therapietrouw.

## 06 de rol van de overheid

Naar de mening van de commissie is er een rol voor de overheid in het faciliteren van PrEP-gebruik, vanwege de bijdrage die PrEP naar verwachting kan leveren aan het terugdringen van de incidentie van hiv in Nederland. De commissie beschouwt PrEP als dusdanig veelbelovend dat zij adviseert niet te wachten tot de grootte van het effect op de epidemie in Nederland met zekerheid te voorspellen is. De hoge effectiviteit maakt PrEP tot een beloftevolle, aanvullende interventie in het repertoire van hiv-preventie, in het bijzonder voor de hoogrisico-MSM. Een dergelijke aanpak past binnen de (internationale) doelstellingen van de hiv-bestrijding.

De commissie beveelt aan om het effect van PrEP gebruik te optimaliseren en de bijkomende risico's voor gebruikers en maatschappij te beperken. Daarom is zij voorstander van een geïntegreerde aanpak van

PrEP-verstrekking aan de juiste doelgroep waarbij goede medische begeleiding en monitoring gewaarborgd worden.

### 6.1 PrEP faciliteren past binnen de doelstellingen van de Nederlandse overheid

Introductie van PrEP past in de internationale doelstellingen om hiv-verspreiding tegen te gaan.<sup>91-93</sup> Recent is door veldpartijen een Nationaal soa/hiv Actieplan opgesteld dat als doel noemt de hiv incidentie in Nederland in 2022 te halveren ten opzichte van eind 2017.<sup>91</sup> PrEP betekent volgens de commissie een aanvulling binnen het beleid van infectieziektenbestrijding omdat preventie van hiv-infecties bij individuen ook verdere verspreiding naar derden voorkomt en daarmee een algemeen volksgezondheidsbelang dient. Dit sluit aan bij het Nederlandse beleid van soa-bestrijding gebaseerd op de Wet publieke gezondheid.

### 6.2 Medische begeleiding en zorgvuldig monitoren zijn van belang

Om te voorkomen dat resistentie ontstaat en dat het aantal soa's sterk toeneemt, is het van groot belang bij aanvang en tijdens het gebruik van PrEP te testen op hiv- en soa-infecties. Ook moeten gebruikers van PrEP beschermd worden tegen (reversibele) zeldzame bijwerkingen. Het is voor individuele gebruikers lastig om de noodzakelijke medische begeleiding te organiseren. Daarom ziet de commissie hier een rol voor de overheid. Gezien de toelating van PrEP op de Nederlandse markt en de recente



prijzdalingen, is PrEP ook op eigen initiatief bereikbaar voor veel gebruikers zonder goede medische begeleiding. Dat maakt volgens de commissie de organisatie van goede medische begeleiding urgent. Daarnaast is het volgens de commissie belangrijk om de noodzakelijke gegevens over de langetermijneffecten te verzamelen bij landelijke implementatie.

### 6.3 De juiste doelgroep: hoogrisico-MSM

De commissie beschouwt de hoogrisico-MSM als de belangrijkste groep die baat kan hebben bij PrEP. Door de invoering op deze groep te richten, wordt het effect van PrEP gemaximaliseerd.

In Nederland vindt twee derde van de nieuwe hiv-infecties plaats bij MSM. De meeste hoogrisico-MSM zijn bekend met de huidige preventiemethoden voor hiv: (goed) condoomgebruik en frequent testen en direct behandelen (TasP). Het condoomgebruik in deze doelgroep is hoog maar niet maximaal en dit is al jaren stabiel (of neemt af), ondanks campagnes en persoonlijke voorlichting. Een groot deel van deze risicogroep maakt gebruik van de mogelijkheid zich te laten testen bij de Centra Seksuele Gezondheid<sup>82,94</sup> en de doorstroom naar hiv-behandeling gaat in veel gevallen goed.<sup>95,96</sup> Vroege opsporing, herhaald testen en direct behandelen hebben geleid tot een daling in de incidentie van hiv in deze groep. De acute fase van een hiv-infectie voorafgaand aan detectie blijft een risico vormen. De verwachting is dat dit een steeds belangrijkere rol zal

gaan spelen in de verspreiding van hiv in deze groep zo lang de testfrequentie niet verder toeneemt.<sup>54,97</sup> De commissie constateert dat voor de groep hoogrisico-MSM de preventie van hiv met de huidige methoden het maximale effect is bereikt. Bij verdere reductie van de verspreiding van hiv kan PrEP een belangrijke rol spelen.

Bij andere hoogrisicogroepen zoals (heteroseksuele) mensen met een migratieachtergrond uit hiv-endemische landen zijn de bestaande preventiemethoden nog niet geoptimaliseerd. Het percentage hiv-geïnfecteerden in deze groep is hoger dan in andere groepen, maar lager dan bij MSM. Deze groep heeft doorgaans een lager risicogedrag, maar komt wel later in behandeling met verder gevorderde infecties.<sup>19</sup> Dit heeft negatieve gezondheidseffecten voor de patiënt zelf en betekent dat er een langere fase is geweest waarin de infectie overgedragen kan worden. Stigma op hiv speelt nog steeds een grote rol in deze groep, wat tijdig testen belemmert en daarmee de behandeling en preventie van verdere verspreiding vertraagt.<sup>19</sup> Een optimalisatie van het huidige preventie- en testbeleid kan bij deze risicogroep nog veel opleveren. Op individuele basis zou PrEP wel overwogen kunnen worden.

#### 6.3.1 MSM als kwetsbare groep

Een aanvullend argument voor overheidssturing zou zijn als PrEP de positie en gezondheid van een kwetsbare groep kan verbeteren.



In Nederland zijn MSM minder kwetsbaar dan internationaal. De groep vindt zijn weg naar de zorg goed, is goed georganiseerd en weet de media en politiek te bereiken. Desalniettemin zijn er subgroepen (bijvoorbeeld jonge MSM, migranten MSM) die kwetsbaarder zijn. Hoewel er stappen zijn gezet om discriminatie op grond van hiv-status te verminderen, speelt angst en stigma nog altijd een grote rol.<sup>98-100</sup> Het feit dat de belangrijkste risicogroep voor hiv-infectie in veel welvarende landen MSM zijn (en mensen die drugs injecteren), versterkt de stigmatisering.<sup>87</sup> Het hoge risico op hiv dat deze groep loopt, wordt behalve door seksueel gedrag ook bepaald door de hoge prevalentie van de infectie in hun (seksuele) omgeving.<sup>101,102</sup> MSM hebben dus een verhoogd risico op hiv waarop ze slechts gedeeltelijk zelf invloed kunnen uitoefenen.

De gehoorde belangengroepen en de (voorlopige, ongepubliceerde) data uit de AmPrEP-studie bevestigen het voortdurende bestaan van stigma door hiv en angst voor besmetting. Daarnaast laten deze data zien dat PrEP een duidelijk positief effect kan hebben op de kwaliteit van leven door vermindering van de angst voor hiv.

Dit maakt dat de MSM volgens de commissie een groep zijn die als kwetsbaar aan te merken is.

### 6.3.2 Bereiken nieuw deel van hoogrisicogroep

Er zijn aanwijzingen uit de AmPrEP-studie en andere studies dat een deel van de mannen die zich melden voor PrEP-gebruik een groep vormen die nu niet bereikt wordt. Dit blijkt onder meer uit de hiv- en soa-infecties die

gedetecteerd worden bij aanvang van PrEP-gebruik. Als deze groep PrEP gebruikt zullen ze regelmatig op consult worden gevraagd voor medische controle, soa en hiv-testen en counseling. Dit kan vroege opsporing van soa- en hiv-infecties bevorderen.

### 6.4 Het bevorderen van eigen verantwoordelijkheid

PrEP bevordert dat mensen die risico lopen op hiv zelf verantwoordelijkheid kunnen nemen. Een belangrijk voordeel voor de gebruikers van PrEP is namelijk de mogelijkheid die PrEP biedt tot het voorkomen van hiv-infectie, zonder dat daarbij de partner betrokken hoeft te worden. Het kan aantrekkelijk zijn om die verantwoordelijkheid neer te leggen bij degene die een infectie wil voorkomen in plaats van deze te delen tussen de partners (bij condoomgebruik) of neer te leggen bij een geïnfecteerde partner (TasP).<sup>103</sup> Sommigen in de hoogrisicogroep willen graag deze verantwoordelijkheid nemen, en die mogelijkheid biedt PrEP in aanvulling op condoomgebruik.

De commissie vindt het belangrijk dat PrEP bereikbaar is voor alle potentiële gebruikers die er baat bij kunnen hebben, zowel het middel als de medische controle. Zij denkt daarbij juist ook aan de kwetsbare hoogrisico-MSM (jonge MSM of migranten MSM). De commissie beschouwt de potentiële gebruikers van PrEP als mede verantwoordelijk voor hun individuele risico op hiv, en kan zich daarom voorstellen dat een eigen bijdrage gevraagd wordt.



## 6.5 Het *harm reduction* argument

Een overheidsrol kan verder gaan dan het scheppen van randvoorwaarden voor veilig gebruik van PrEP en het monitoren van de effecten. Deze kan zich ook uitstrekken tot de wens om schade bij risicovol gedrag te voorkomen, ook als dat risicogedrag in de ogen van anderen problematisch is. Hoewel niet in elk land dergelijk *harm reduction* beleid omarmd wordt, is er in Nederland al langere tijd draagvlak voor. Het schone naalden-programma voor drugsverslaafden is een voorbeeld van hoe dit *harm reduction* argument in de praktijk effectief wordt gehanteerd. Zo worden in Nederland geen nieuwe hiv-infecties onder druggebruikers meer vastgesteld, terwijl dit in Oost Europa de belangrijkste risicogroep is. Het verstrekken van PrEP zou in diezelfde traditie passen als de conclusie is dat een hiv-infectie het gevolg is van gedrag waar inherente risico's aan zitten en de andere mogelijkheden tot beperking van schade uitgeput zijn.

## 6.6 Conclusie

De commissie ziet verschillende argumenten voor een rol van de overheid bij het aanbieden van PrEP. Zij beschouwt de mogelijkheid om de hiv incidentie te verminderen in een doelgroep van hoogrisico-MSM bij wie de hiv-preventie een plafond bereikt heeft als veelbelovend. Zij adviseert de overheid goed PrEP gebruik te faciliteren zodat het effect zo groot mogelijk is, de nut-risico-verhouding voor de gebruikers gunstig is en de risico's voor de maatschappij zo beperkt mogelijk zijn.

# 07 advies

De commissie adviseert de minister om PrEP te verstrekken aan hoogrisico-MSM, daarbij goede medische begeleiding te organiseren en de (langetermijn)effecten te monitoren zodat deze aanpak na vijf jaar geëvalueerd kan worden.

## 7.1 Een collectief belang

Alles overwegende concludeert de commissie dat er sprake is van een collectief belang. Deze conclusie is gebaseerd op de overtuigend bewezen hoge effectiviteit van PrEP (zowel bij dagelijks als intermitterend gebruik) en de gerede verwachting dat PrEP-verstrekking daardoor een effect zal hebben op de hiv-incidentie. Daarnaast lijkt PrEP kosteneffectief en mogelijk zelfs kostenbesparend bij het bereiken van de juiste doelgroep en een lage prijs. Volgens de commissie zijn de voordelen voor de gebruikers groter dan de nadelen, mits zorgvuldige medische begeleiding is gekoppeld aan verstrekking van PrEP.

## 7.2 Doelgroepen voor PrEP

De commissie adviseert het PrEP-aanbod te richten op MSM met een hoog risico op een hiv-infectie, omdat de effectiviteit van PrEP in welvarende landen bij deze groep het meest overtuigend is aangetoond. Mensen uit andere risicogroepen (met name heteroseksuele mannen en vrouwen afkomstig uit landen waar hiv veel voorkomt) zouden in overleg



met een arts op individuele basis in aanmerking kunnen komen voor verstrekking van PrEP.

De commissie adviseert de toegang tot PrEP te waarborgen voor potentiële gebruikers die hoog risico lopen op hiv en met name voor degenen die extra kwetsbaar zijn, zoals jonge MSM en migranten-MSM. De commissie beschouwt de potentiële gebruikers van PrEP als deels verantwoordelijk voor hun individuele risico op hiv. Zij beveelt daarom aan een eigen bijdrage te overwegen.

### 7.3 Medische begeleiding noodzakelijk

De commissie adviseert PrEP in te voeren in een programma dat zorgvuldige medische begeleiding koppelt aan PrEP-verstrekking. Dat is nodig om te garanderen dat het nut voor de deelnemers opweegt tegen het risico. De begeleiding betreft enerzijds testen op hiv en goede informatie bij de start van PrEP, en anderzijds het opsporen van zeldzame bijwerkingen en regelmatige soa- en hiv-testen gedurende PrEP-gebruik. Organiseren van goede medische begeleiding is naar de mening van de commissie urgent, omdat zij verwacht dat de recente prijsdaling kan leiden tot een snelle toename in individueel gebruik.

### 7.4 Effecten op de hiv-incidentie in Nederland monitoren

Het is op dit moment niet wetenschappelijk vast te stellen hoe groot de bijdrage van PrEP zal zijn op de preventie van hiv in Nederland. Op basis van de gegevens over de effectiviteit in studies op individueel niveau

verwacht de commissie dat PrEP een bijdrage kan leveren op het verder terugdringen van de hiv-incidentie.

De commissie adviseert het langetermijneffect van PrEP zorgvuldig te monitoren. Het effect op de hiv-incidentie in Nederland kan gevolgd worden door implementatie van PrEP met zorgvuldige registratie van gegevens over de aantallen (en profiel van) gebruikers en nieuwe hiv-infecties. Er is relatief goede toegang tot gegevens van de specifieke hoogrisicogroep MSM via de Centra voor Seksuele Gezondheid en aantallen nieuwe hiv-diagnoses in hiv-behandelcentra in Nederland. Voor het monitoren van PrEP en hiv buiten de hoogrisicogroep zijn andere databronnen, zoals gegevens uit de huisartsenregistratie, ook van belang. De commissie vindt de volgende aandachtspunten belangrijk voor de monitoring:

- beschikbaarheid van PrEP en bereik van de hoogrisicogroep op landelijk niveau
- het effect op de hiv-incidentie in Nederland (trends in aantallen nieuwe hiv-diagnoses naar risicogroep)
- de vraag naar PrEP binnen en buiten de hoogrisicogroep
- de ontwikkelingen in therapietrouw en daarmee samenhangend de effectiviteit
- veranderingen in risicogedrag en soa-incidentie
- het ontstaan van resistentie.



## 7.5 Evaluatie essentieel

De commissie adviseert het effect van PrEP gebruik na vijf jaar te evalueren op basis van de gegevens verzameld in de monitoring en veranderingen in de kosteneffectiviteit. Hierbij is het belangrijkste een daling van het aantal nieuwe hiv-infecties. Aan de hand van de resultaten kan het verstrekken van PrEP voor een volgende periode overwogen worden. Wanneer de PrEP-verstrekking voortgezet wordt, beveelt de commissie aan de effecten op de hiv-incidentie en de doelmatigheid periodiek te blijven evalueren.

Tot slot wijst de commissie erop dat PrEP een nieuw middel is in de bestrijding van hiv, maar dat implementatie van PrEP de reeds bestaande andere preventieve strategieën zoals condoomgebruik en frequent testen en direct behandelen zeker niet moet verdringen. De commissie beschouwt PrEP als een nuttige aanvulling op het bestaande preventieve arsenaal.

## literatuur

- <sup>1</sup> Urbanus A, Blom C, Zantkuijl P, David S. *PrEP-dossier: Pre-Exposure Profylaxis voor hiv-negatieven in Nederland. RIVM Rapport 2017-0094*. Bilthoven, juni 2017.
- <sup>2</sup> Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, e.a. *Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. Science 1983; 220(4599): 868-71.
- <sup>3</sup> Sighem AI van, Gras LA, Reiss P, Brinkman K, de Wolf F. *Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals*. AIDS 2010; 24(10): 1527-35.
- <sup>4</sup> Brinkman K, Boender TS, van der Valk M, van Sighem A, Reiss P, Kroon FP. *[Twenty years of combination antiretroviral therapy for HIV infection in the Netherlands: progression and new challenges]*. Ned Tijdschr Geneesk 2017; 161(0): D1123.
- <sup>5</sup> RIVM, MinVWS. *LCI-richtlijn hivinfectie* Bilthoven, 2014.
- <sup>6</sup> Bergen J van, Dekker J, Boeke A, Kronenberg E, Van der Spruit R, Burgers J, e.a. *NHG-Standaard Het soa-consult (Eerste herziening)*. Huisarts Wet 2013; 56(9): 450-63.
- <sup>7</sup> Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, e.a. *Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy*. N Engl J Med 2011; 365(6): 493-505.
- <sup>8</sup> Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, e.a. *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): 171-81.
- <sup>9</sup> Sighem AI van, Boender TS, Wit FWNM, Smit C, Matser A, Reiss P. *Monitoring Report 2017. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in the Netherlands*. Amsterdam: Stichting HIV Monitoring, 2017.
- <sup>10</sup> Gier B de, Nijsten D, Duijster J, Hahné S. *State of Infectious Diseases*



*in the Netherlands, 2016*. Bilthoven: DOI 10.21945/RIVM-2017-0029 ISSN: 1875-0885, 2017.

- <sup>11</sup> Volksgezondheid en zorg, RIVM. *Ranglijst ziekten op basis van ziektelast (DALY's)*. <https://www.volksgezondheidenzorg.info/ranglijst/ranglijst-ziekten-op-basis-van-ziektelast-dalys>: <https://www.volksgezondheidenzorg.info/ranglijst/ranglijst-ziekten-op-basis-van-ziektelast-dalys>, geraadpleegd: 5 maart 2018.
- <sup>12</sup> Lier A van, McDonald SA, Bouwknecht M, Kretzschmar ME, Havelaar AH, Mangen MJ, e.a. *Disease Burden of 32 Infectious Diseases in the Netherlands, 2007-2011*. PLoS One 2016; 11(4): e0153106.
- <sup>13</sup> Coul EL op de, Schreuder I, Conti S, van Sighem A, Xiridou M, Van Veen MG, e.a. *Changing Patterns of Undiagnosed HIV Infection in the Netherlands: Who Benefits Most from Intensified HIV Test and Treat Policies?* PLoS One 2015; 10(7): e0133232.
- <sup>14</sup> Boily MC, Baggaley RF, Wang L, Masse B, White RG, Hayes RJ, e.a. *Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies*. Lancet Infect Dis 2009; 9(2): 118-29.
- <sup>15</sup> Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, McKirnan D, MacQueen K, Buchbinder SP. *Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners*. Am J Epidemiol 1999; 150(3): 306-11.
- <sup>16</sup> Visser M, van Aar F, van Oeffelen AAM, van den Broek IVF, Op de Coul ELM, Hofstraat SHI, e.a. *Sexually transmitted infections in the Netherlands in 2016*. Bilthoven: RIVM Rapport 2017-0003, 2017.
- <sup>17</sup> Kuyper L. *Transgenders in Nederland: prevalentie en attitudes*. Tijdschrift voor Seksuologie 2012; 36(2): 129-35.
- <sup>18</sup> Knaap N van der, Grady BPX, MF Schim van der Loeff MF, Heijman T, Speksnijder A, Geskus R, e.a. *Druggebruikers in Amsterdam: lopen ze nog risico op hiv?* Infectieziektenbulletin 2013; Jaargang 24 (Nummer 10): 321-7.
- <sup>19</sup> Coul EL op de, van Sighem A, Brinkman K, van Benthem BH, van der Ende ME, Geerlings S, e.a. *Factors associated with presenting late or with advanced HIV disease in the Netherlands, 1996-2014: results from a national observational cohort*. BMJ Open 2016; 6(1): e009688.
- <sup>20</sup> UNAIDS 2015: *Oral Pre-exposure prophylaxis, putting a new choice in context*. [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), geraadpleegd: 5 maart 2018.
- <sup>21</sup> Alvarez-Del Arco D, Fakoya I, Thomadakis C, Pantazis N, Touloumi G, Gennotte AF, e.a. *High levels of post-migration HIV acquisition within nine European countries*. AIDS 2017; 31(14): 1979-88.
- <sup>22</sup> Peterson L, Taylor D, Roddy R, Belai G, Phillips P, Nanda K, e.a. *Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. PLoS Clin Trials 2007; 2(5): e27.
- <sup>23</sup> Centers for Disease Control and Prevention. *Preexposure prophylaxis for the prevention of hiv infection in the united states 2014 a clinical practice guideline*. Atlanta, 2014.



- <sup>24</sup> Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, e.a. *Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations*. AIDS 2016; 30(12): 1973-83.
- <sup>25</sup> Hanscom B, Janes HE, Guarino PD, Huang Y, Brown ER, Chen YQ, e.a. *Brief Report: Preventing HIV-1 Infection in Women Using Oral Preexposure Prophylaxis: A Meta-analysis of Current Evidence*. J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 73(5): 606-8.
- <sup>26</sup> NHS England. *Evidence Review: Pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent the acquisition of HIV in adults*. October 2015.
- <sup>27</sup> Okwundu CI, Uthman OA, Okoromah CA. *Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals*. Cochrane Database Syst Rev 2012; (7): CD007189.
- <sup>28</sup> WHO. *Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV*. Geneve, 2015; WHO/HIV/2015.36.
- <sup>29</sup> Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M, e.a. *Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study*. Lancet Infect Dis 2014; 14(9): 820-9.
- <sup>30</sup> Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R, Liu AY, Thompson M, Mayer KH, e.a. *Randomized trial of clinical safety of daily oral tenofovir disoproxil fumarate among HIV-uninfected men who have sex with men in the United States*. J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 64(1): 79-86.
- <sup>31</sup> McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, e.a. *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.
- <sup>32</sup> Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, e.a. *On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection*. N Engl J Med 2015; 373(23): 2237-46.
- <sup>33</sup> Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, e.a. *Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men*. N Engl J Med 2010; 363(27): 2587-99.
- <sup>34</sup> Lal L, Audsley J, Murphy D, Fairley CK, Stooze M, Roth N, e.a. *Medication adherence, condom use and sexually transmitted infections in Australian PrEP users: interim results from the Victorian PrEP Demonstration Project*. AIDS 2017; 31(12): 1709-14.
- <sup>35</sup> Molina JM, Charreau I, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitant C, e.a. *Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study*. Lancet HIV 2017; 4(9): e402-e10.
- <sup>36</sup> AMPREP. *Biomedical interventions for HIV prevention in MSM in Amsterdam: a demonstration project*. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002569-32/NL#A>, geraadpleegd: 5 maart 2018.
- <sup>37</sup> Baetselier I de, Reyniers T, Nostlinger C, Wouters K, Fransen K, Crucitti T, e.a. *Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) as an Additional Tool for HIV Prevention Among Men Who Have Sex With Men in Belgium: The Be-PrEP-ared Study Protocol*. JMIR Res Protoc 2017; 6(1): e11.
- <sup>38</sup> Hoornenborg E, Prins M, Achterbergh RCA, Woittiez LR, Cornelissen



- M, Jurriaans S, e.a. *Acquisition of wild-type HIV-1 infection in a patient on pre-exposure prophylaxis with high intracellular concentrations of tenofovir diphosphate: a case report*. Lancet HIV 2017; 4(11): e522-e8.
- <sup>39</sup> Young LE, Schumm P, Alon L, Bouris A, Ferreira M, Hill B, e.a. *PrEP Chicago: A randomized controlled peer change agent intervention to promote the adoption of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention among young Black men who have sex with men*. Clin Trials September 2017.
- <sup>40</sup> Dimitrov D, Mitchell K, Hughes J, Donnell D, Bekker L, Grant R, e.a. *Modeled Effectiveness of Non-Daily PrEP Based on Sex Coverage Data from HPTN 067/ADAPT Study*. Poster Number: 1055. CROI Conference Boston, USA 2016.
- <sup>41</sup> Mutua G, Sanders E, Mugo P, Anzala O, Haberer JE, Bangsberg D, e.a. *Safety and adherence to intermittent pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV-1 in African men who have sex with men and female sex workers*. PLoS One 2012; 7(4): e33103.
- <sup>42</sup> Flash CA, Dale SK, Krakower DS. *Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in women: current perspectives*. Int J Womens Health 2017; 9: 391-401.
- <sup>43</sup> Cottrell ML, Yang KH, Prince HM, Sykes C, White N, Malone S, e.a. *A Translational Pharmacology Approach to Predicting Outcomes of Preexposure Prophylaxis Against HIV in Men and Women Using Tenofovir Disoproxil Fumarate With or Without Emtricitabine*. J Infect Dis 2016; 214(1): 55-64.
- <sup>44</sup> Mascolini M. *Under 1% in TDF/FTC PrEP Demonstration Projects Picked Up HIV; HIV-1 Seroconversion Across 17 International Demonstration Projects Using Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) With Oral Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/TDF)* Boston: ICAAC; 2016.
- <sup>45</sup> Amico K, Marcus J, McMahan V, e.a. *Near-perfect adherence in US iPrEx RCT sites: frequency and Correlates*. Paper presented at: Forum for collaborate HIV research; National Summit on HIV and Viral Hepatitis Diagnosis, Prevention and Access to Care. Washington, DC 2012.
- <sup>46</sup> Chan PA, Mena L, Patel R, Oldenburg CE, Beauchamps L, Perez-Brumer AG, e.a. *Retention in care outcomes for HIV pre-exposure prophylaxis implementation programmes among men who have sex with men in three US cities*. J Int AIDS Soc 2016; 19(1): 20903.
- <sup>47</sup> Ong KJ, Desai S, Field N, Desai M, Nardone A, van Hoek AJ, e.a. *Economic evaluation of HIV pre-exposure prophylaxis among men who have sex with men in England in 2016*. Euro Surveill 2017; 22(42): 2017-10-12.
- <sup>48</sup> Haberer JE. *Current concepts for PrEP adherence in the PrEP revolution: from clinical trials to routine practice*. Curr Opin HIV AIDS 2016; 11(1): 10-7.
- <sup>49</sup> Cambiano V, Miners A, Dunn D, McCormack S, Ong KJ, Gill ON, e.a. *Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men in the UK: a modelling study and health economic evaluation*. Lancet Infect Dis 2017; 18(1): 85-94.
- <sup>50</sup> Jenness SM, Goodreau SM, Rosenberg E, Beylerian EN, Hoover KW,



- Smith DK, e.a. *Impact of the Centers for Disease Control's HIV Preexposure Prophylaxis Guidelines for Men Who Have Sex With Men in the United States*. J Infect Dis 2016; 214(12): 1800-7.
- <sup>51</sup> Smith DK, van Handel M, Wolitski RJ, Stryker JE, Hall HI, Prejean J, e.a. *Vital Signs: Estimated Percentages and Numbers of Adults with Indications for Preexposure Prophylaxis to Prevent HIV Acquisition-United States, 2015*. J Miss State Med Assoc 2015; 56(12): 364-71.
- <sup>52</sup> UNAIDS. *Cumulative number of completed, ongoing and planned PrEP open-label, demonstration and implementation projects, 2011–2016*. Prevention Gap Report (page 66). Geneva, Switzerland 2016.
- <sup>53</sup> Cohen S. *Expanding PrEP Access and Implementation in San Francisco*. San Francisco Health Commissions. 2016.
- <sup>54</sup> Ratmann O, van Sighem A, Bezemer D, Gavryushkina A, Jurriaans S, Wensing A, e.a. *Sources of HIV infection among men having sex with men and implications for prevention*. Sci Transl Med 2016; 8(320): 320ra2.
- <sup>55</sup> Brown AE, Mohammed H, Ogaz D, Kirwan PD, Yung M, Nash SG, e.a. *Fall in new HIV diagnoses among men who have sex with men (MSM) at selected London sexual health clinics since early 2015: testing or treatment or pre-exposure prophylaxis (PrEP)?* Euro Surveill 2017; 22(25): pii: 30553.
- <sup>56</sup> Public Health England. *HIV in the United Kingdom: decline in new HIV diagnoses in gay and bisexual men in London, 2017 report*. 3 October 2017.
- <sup>57</sup> San Francisco Department of Public Health, Population Health Division. *HIV Epidemiology Annual Report 2015*. San Francisco, 2016.
- <sup>58</sup> Demetre Daskalakis, New York City Dept. Health & Mental Hygiene NY. *Ending the HIV epidemic in New York: lessons from New Amsterdam*. NCHIV, Amsterdam, December 2017.
- <sup>59</sup> Nederlandse Vereniging van Hiv Behandelaren (initiatiefnemer). *HIV Pre-expositie profylaxe (PrEP) richtlijn Nederland*. 2016.
- <sup>60</sup> Jenness SM e.a. *STI incidence among MSM following HIV preexposure prophylaxis: a modelling study*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2017), abstract 1034. Seattle, USA 2017.
- <sup>61</sup> Jenness SM, Weiss KM, Goodreau SM, Gift T, Chesson H, Hoover KW, e.a. *Incidence of Gonorrhea and Chlamydia Following Human Immunodeficiency Virus Preexposure Prophylaxis Among Men Who Have Sex With Men: A Modeling Study*. Clin Infect Dis 2017; 65(5): 712-8.
- <sup>62</sup> 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*. J Acquir Immune Defic Syndr 2015; 68(3): 337-44.
- <sup>63</sup> Solomon MM, Lama JR, Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, Liu AY, e.a. *Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis*. AIDS 2014; 28(6): 851-9.
- <sup>64</sup> Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, Liu A, McMahan V, Gonzales P,



- e.a. *Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*. Clin Infect Dis 2015; 61(4): 572-80.
- <sup>65</sup> Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, Anderson PL, Guanira J, Chariyalertsak S, e.a. *Brief Report: Recovery of Bone Mineral Density After Discontinuation of Tenofovir-Based HIV Pre-exposure Prophylaxis*. J Acquir Immune Defic Syndr 2017; 76(2): 177-82.
- <sup>66</sup> Defechereux PA, Mehrotra M, Liu AY, McMahan VM, Glidden DV, Mayer KH, e.a. *Depression and Oral FTC/TDF Pre-exposure Prophylaxis (PrEP) Among Men and Transgender Women Who Have Sex With Men (MSM/TGW)*. AIDS Behav 2016; 20(7): 1478-88.
- <sup>67</sup> Kojima N, Klausner JD. *Is Emtricitabine-Tenofovir Disoproxil Fumarate Pre-exposure Prophylaxis for the Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection Safer Than Aspirin?* Open Forum Infect Dis 2016; 3(1): ofv221.
- <sup>68</sup> Mofenson LM, Baggaley RC, Mameletzis I. *Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding*. AIDS 2017; 31(2): 213-32.
- <sup>69</sup> European Medicine Agency. *Summary of Product Characteristics Truvada* 2015.
- <sup>70</sup> Grant RM, Sevelius JM, Guanira JV, Aguilar JV, Chariyalertsak S, Deutsch MB. *Transgender Women in Clinical Trials of Pre-Exposure Prophylaxis*. J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 72 Suppl 3: S226-9.
- <sup>71</sup> Clercq E de. *Role of tenofovir alafenamide (TAF) in the treatment and prophylaxis of HIV and HBV infections*. Biochem Pharmacol 2017: pii: S0006-2952(17)30709-8.
- <sup>72</sup> Lykins WR, Luecke E, Johengen D, van der Straten A, Desai TA. *Long acting systemic HIV pre-exposure prophylaxis: an examination of the field*. Drug Deliv Transl Res 2017; 7(6): 805-16.
- <sup>73</sup> Smith JM, Moss JA, Srinivasan P, Butkyavichene I, Gunawardana M, Fanter R, e.a. *Novel multipurpose pod-intravaginal ring for the prevention of HIV, HSV, and unintended pregnancy: Pharmacokinetic evaluation in a macaque model*. PLoS One 2017; 12(10): e0185946.
- <sup>74</sup> Tetteh RA, Yankey BA, Nartey ET, Larney M, Leufkens HG, Dadoo AN. *Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention: Safety Concerns*. Drug Saf 2017; 40(4): 273-83.
- <sup>75</sup> Spinner CD, Boesecke C, Zink A, Jessen H, Stellbrink HJ, Rockstroh JK, e.a. *HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP): a review of current knowledge of oral systemic HIV PrEP in humans*. Infection 2016; 44(2): 151-8.
- <sup>76</sup> Donnell D, Ramos E, Celum C, Baeten J, Dragavon J, Tappero J, e.a. *The Effect of Oral Pre-Exposure Prophylaxis on the Progression of HIV-1 Seroconversion*. AIDS 2017; 31(14): 2007-16.
- <sup>77</sup> Chen A, Dowdy DW. *Clinical effectiveness and cost-effectiveness of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: risk calculators for real-world decision-making*. PLoS One 2014; 9(10): e108742.
- <sup>78</sup> Desai K, Sansom SL, Ackers ML, Stewart SR, Hall HI, Hu DJ, e.a.



*Modeling the impact of HIV chemoprophylaxis strategies among men who have sex with men in the United States: HIV infections prevented and cost-effectiveness.* AIDS 2008; 22(14): 1829-39.

- <sup>79</sup> Juusola JL, Brandeau ML, Owens DK, Bendavid E. *The cost-effectiveness of preexposure prophylaxis for HIV prevention in the United States in men who have sex with men.* Ann Intern Med 2012; 156(8): 541-50.
- <sup>80</sup> Kessler J, Myers JE, Nucifora KA, Mensah N, Toohey C, Khademi A, e.a. *Evaluating the impact of prioritization of antiretroviral pre-exposure prophylaxis in New York.* AIDS 2014; 28(18): 2683-91.
- <sup>81</sup> Koppenhaver RT, Sorensen SW, Farnham PG, Sansom SL. *The cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men in the United States: an epidemic model.* J Acquir Immune Defic Syndr 2011; 58(2): e51-2.
- <sup>82</sup> MacFadden DR, Tan DH, Mishra S. *Optimizing HIV pre-exposure prophylaxis implementation among men who have sex with men in a large urban centre: a dynamic modelling study.* J Int AIDS Soc 2016; 19(1): 20791.
- <sup>83</sup> Nichols BE, Boucher CAB, van der Valk M, Rijnders BJA, van de Vijver D. *Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study.* Lancet Infect Dis 2016; 16(12): 1423-9.
- <sup>84</sup> Ouellet E, Durand M, Guertin JR, LeLorier J, Tremblay CL. *Cost effectiveness of 'on demand' HIV pre-exposure prophylaxis for non-injection*

*drug-using men who have sex with men in Canada.* Can J Infect Dis Med Microbiol 2015; 26(1): 23-9.

- <sup>85</sup> Paltiel AD, Freedberg KA, Scott CA, Schackman BR, Losina E, Wang B, e.a. *HIV preexposure prophylaxis in the United States: impact on lifetime infection risk, clinical outcomes, and cost-effectiveness.* Clin Infect Dis 2009; 48(6): 806-15.
- <sup>86</sup> Schneider K, Gray RT, Wilson DP. *A cost-effectiveness analysis of HIV preexposure prophylaxis for men who have sex with men in Australia.* Clin Infect Dis 2014; 58(7): 1027-34.
- <sup>87</sup> Nichols BE, Boucher CA, van Dijk JH, Thuma PE, Nouwen JL, Baltussen R, e.a. *Cost-effectiveness of pre-exposure prophylaxis (PrEP) in preventing HIV-1 infections in rural Zambia: a modeling study.* PLoS One 2013; 8(3): e59549.
- <sup>88</sup> Volkskrant. *Farmaceut verliest patent: prijs hiv-preventiepil PrEP gaat flink omlaag:* 27-10-2017.
- <sup>89</sup> Het Parool. *Prijs hiv-preventiepil PrEP drastisch verlaagd:* 12-01-2018.
- <sup>90</sup> Stichting Farmaceutische Kengetallen. *Uitgavenstijging hiv-remmers door nieuwe middelen.* Pharmaceutisch Weekblad 2017-11-10; 152(45):
- <sup>91</sup> United Nations General Assembly. *Draft resolution submitted by the President of the General Assembly; Political Declaration on HIV and AIDS: On the Fast-Track to Accelerate the Fight against HIV and to End the AIDS Epidemic by 2030.* A/RES/70/266. 2016.
- <sup>92</sup> UNAIDS. *90-90-90. An ambitious treatment target to help end the AIDS*



*epidemic*. 2014.

<sup>93</sup> RIVM. *Nationaal Actieplan Soa, hiv en seksuele gezondheid: Doelstellingen*. 2017.

<sup>94</sup> Visser M HJ, Hogewoning AA, van Aar F. *Frequency and determinants of consistent STI/HIV testing among men who have sex with men testing at STI outpatient clinics in the Netherlands: a longitudinal study*. Sex Transm Infect 2017; 93(6): 396-403.

<sup>95</sup> RIVM. *Thermometer seksuele gezondheid. De meest recente gegevens uit de nationale soa-surveillance bij Centra Seksuele Gezondheid*. Bilthoven, 2017.

<sup>96</sup> Sighem A van, de Bree G, Op de Coul E, Hoornenborg E, Bezemer D, Zuilhof W, e.a. *Estimating the HIV epidemic on a local level: the HIV care continuum in Amsterdam*. Presentatie NCHIV november 2016.

<sup>97</sup> Xiridou M, Geskus R, de Wit J, Coutinho R, Kretzschmar M. *Primary HIV infection as source of HIV transmission within steady and casual partnerships among homosexual men*. AIDS 2004; 18(9): 1311-20.

<sup>98</sup> Parmet WE. *Stigma, hysteria, and HIV*. Hastings Cent Rep 2008; 38(5): 57.

<sup>99</sup> Wynia MK. *Routine screening: informed consent, stigma and the waning of HIV exceptionalism*. Am J Bioeth 2006; 6(4): 5-8.

<sup>100</sup> Wahlert L, Fiester A. *The re-queering of HIV testing practices and the reinforcement of stigma*. Am J Bioeth 2011; 11(4): 41-3.

<sup>101</sup> Haire B, Folayan MO, Hankins C, Sugarman J, McCormack S, Ramjee G, e.a. *Ethical considerations in determining standard of prevention*

*packages for HIV prevention trials: examining PrEP*. Dev World Bioeth 2013; 13(2): 87-94.

<sup>102</sup> Haire B, Kaldor J, Jordens CF. *How good is “good enough”? The case for varying standards of evidence according to need for new interventions in HIV prevention*. Am J Bioeth 2012; 12(6): 21-30.

<sup>103</sup> Haire B, Kaldor JM. *Ethics of ARV based prevention: treatment-as-prevention and PrEP*. Dev World Bioeth 2013; 13(2): 63-9.



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Preventief gebruik van hiv-remmers. Den Haag:  
Gezondheidsraad, 2018; publicatienr. 2018/06.

Infographics: Joris Fiselier Infographics

Auteursrecht voorbehouden

