

Hiv Pre-expositie profylaxe (PrEP)

Arjen Stam, Elske Hoornenborg

Samenvatting

Pre-expositie profylaxe (PrEP) is een effectieve manier om hivinfecties te voorkomen met behulp van antiretrovirale medicatie. In de meeste gevallen wordt tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in combinatie met emtricitabine (FTC) gebruikt. Sinds 2012 is de combinatie TDF/FTC door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) als preventiemiddel goedgekeurd en in 2016 door het Europees Medicijn Agentschap (EMA). Na het verlopen van het patent op Truvada® in 2017 is PrEP een kosteneffectieve methode die ingezet kan worden in de hivbestrijding. Sinds augustus 2019 is PrEP in Nederland niet meer alleen beschikbaar via onderzoeksprojecten of voor eigen kosten via een recept van een huisarts, maar ook binnen een vijfjarige PrEP-regeling voor 6500 mensen die een verhoogd risico lopen op een hivinfectie, voornamelijk mannen die seks hebben met mannen (MSM). In 2016 (update in 2019) is er een professionele Nederlandse richtlijn over de toepassing van PrEP verschenen.[1] In dit artikel geven we een overzicht van de stand van zaken van de toepassing van PrEP, en kijken we kort vooruit naar nieuwe ontwikkelingen.

Abstract

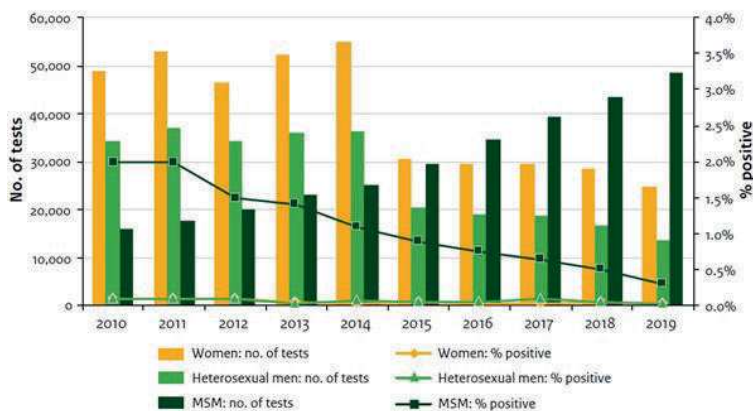
Pre-exposure prophylaxis (PrEP) is an effective way to prevent HIV infection by using antiretroviral medication. In most cases tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is used in combination with emtricitabine (FTC). TDF/FTC has been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) as a preventative measure since 2012 and by the European Medicines Agency (EMA) since 2016. After the patent on Truvada® expired in 2017, PrEP became a cost-effective prevention method that can be used in the fight against HIV. PrEP became more

accessible in the Netherlands as of August 2019 when a 5-year PrEP pilot for 6,500 people who have an increased risk for HIV infection, mainly men having sex with men (MSM), took off. In 2016 (update in 2019), a professional Dutch guideline on the application of PrEP was published. In this article, we provide an overview of the current state of affairs regarding PrEP and briefly look ahead at new developments.

Epidemiologie van hiv in Nederland

In Nederland leven zo'n 22.000 mensen met hiv, van wie ruim 20.000 mensen in beeld zijn bij zorgverleners. De laatste jaren is er een dalende trend in het aantal nieuwe hivdiagnoses.[2] In 2018 zijn er 664 nieuwe diagnoses gesteld en wordt geschat dat het aantal nieuwe infecties is gedaald naar 320 gevallen.[2] Nieuwe diagnoses vinden voornamelijk plaats bij mannen die seks hebben met mannen (MSM) (66 procent van alle nieuwe diagnoses).[2] Heteroseksuele transmissie wordt gezien bij 22 procent en bij ongeveer 12 procent is hiv op andere of onbekende wijze opgelopen. Van alle diagnoses vanaf 2016 was 33 procent gediagnosticeerd bij een centrum voor seksuele gezondheid/soa-polikliniek, 29 procent bij een ziekenhuis en 32 procent bij een huisarts.[2]

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Medische Microbiologie, Saltro Diagnostisch Centrum, Utrecht, A.J. Stam, arts-microbioloog. GGD Amsterdam, afdeling Infectieziekten, E. Hoornenborg, internist-infectioloog. Correspondentieadres: a.j.stam-2@umcutrecht.nl



Figuur 1.

Aantal testen en vindpercentage van nieuwe hivdiagnoses per geslacht en type seksueel contact in de periode van 2010 tot 2019 in centra voor seksuele gezondheid. Figuur met toestemming overgenomen uit het jaarrapport soa in Nederland in 2019 van het RIVM.[3]

In figuur 1 is te zien dat het aantal hivtesten bij MSM bij centra voor seksuele gezondheid toeneemt over de tijd, tegen een daling in het aantal testen bij heteroseksuele mannen en vrouwen. Het percentage dat positief test, daalt onder MSM en lag in 2019 onder de 0,5 procent.[3]

Hiv naar 0

Er zijn op populatieniveau verschillende manieren om de hiv-epidemie te stoppen. Preventie, testen en behandelen vormen belangrijke pijlers voor interventies. UNAIDS heeft voor 2020 het 90-90-90-doel geformuleerd. Dit houdt in dat 90 procent van de mensen die leven met hiv ook weten dat ze hiv hebben, van hen wordt minstens 90 procent behandeld met antiretrovirale therapie, van wie 90 procent een onderdrukte hiv-RNA-load heeft.[4] Nederland heeft deze doelen al in 2017 behaald en streeft nu naar 95-95-95 uiterlijk in 2030.[2] Het doel is dat zoveel mogelijk mensen een niet-detecteerbare viral load hebben, want daarmee kunnen ze het virus niet meer overdragen: het N = N (niet-detecteerbaar is niet-overdraagbaar)-principe.[5] Tenslotte vormt preventie, waaronder PrEP en informatie-campagnes over andere preventiemethoden zoals condooms en het belang van testen, een belangrijk onderdeel van de strategie om transmissieketens te doorbreken.

Pre-expositie profylaxe

De meest gebruikte antiretrovirale middelen die worden gebruikt als PrEP zijn emtricitabine (FTC) en tenofovir-fumaraat in de disoproxil- (TDF) of de alafenamide (TAF)-variant. Emtricitabine en tenofovir behoren beide tot de nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI's) en remmen het reverse transcriptase-enzym zodat enkelstrengs viraal RNA niet meer kan worden omgezet in viraal dsDNA.[6] Op deze wijze wordt de replicatiecyclus in een vroeg stadium onderbroken en kunnen volgende stappen, zoals integratie in gastheercel-DNA en virale genexpressie niet plaatsvinden (zie figuur 2).[6] Ook als NRTI's als profylaxe worden gegeven is het noodzakelijk dat de intracellulaire spiegels zodanig zijn dat de stap naar integratie van viraal DNA in de gastheercel niet kan plaatsvinden. Om deze effectieve remming te bereiken worden de NRTI's in dezelfde dosering (TDF 245 mg, FTC 200 mg) gebruikt als normaal gesproken bij een hivbehandeling. Het verschil met een hivbehandeling is dat bij PrEP twee NRTI's worden gebruikt en bij hivbehandeling wordt doorgaans een combinatietherapie met drie middelen gebruikt om het virus te onderdrukken.[6] PrEP kan zowel dagelijks (1 dd 1 ztablet) worden gedoseerd als in een schema rondom seks (24 tot uiterlijk twee uur voor seks twee tabletten, gevolgd door één tablet 24 en één tablet 48 uur later).[1]

Effectiviteit

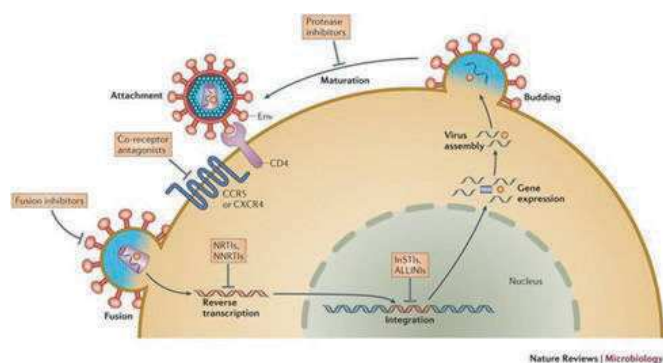
PrEP is zeer effectief en de effectiviteit is direct gecorreleerd aan therapietrouw.[7] Verschillende klinische trials hebben een effect aangetoond, maar de mate van effectiviteit wisselt. Voor MSM is belangrijke informatie verkregen via de iPrEx-, PROUD- en IPERGAY-studies (zie tabel 1).[8-10] iPrEx was een placebo-gecontroleerde studie onder MSM en transgendervrouwen, waarbij door dagelijks TDF/FTC een risicoreductie van 44 procent werd gezien.[8] De PROUD-studie vergeleek een groep MSM die dagelijks PrEP kreeg met een controlegroep die counseling ontving en in een later stadium (na 12 maanden) PrEP zou krijgen. In deze studie werd door dagelijks TDF/FTC een risicoreductie van 86 procent gezien.[9] De IPERGAY-studie was een placebo-gecontroleerde studie onder MSM waarbij een ander doseerschema werd toegepast, met twee pillen tussen 2 en 24 uur vóór seks en één pil per dag gedurende de twee dagen na de seks.

Ook in deze studie werd een risicoreductie van 86 procent gezien.[10] De effectiviteit nam toe tot 97 procent nadat de placebogroep open-label TDF/FTC kreeg aangeboden (in vergelijking met de placebogroep).[10]

Ook in andere groepen dan MSM is een

beschermend effect gezien (zie tabel 1). De grote verschillen in effectiviteit kunnen worden verklaard door verschillen in therapietrouw tussen de studies, en biologische verschillen in de spiegels die in genitale (bij vaginale seks) of rectale weefsels (bij anale seks) worden opgebouwd. In de studies die geen effect aantoonden (VOICE en FEM-PrEP, beide bij vrouwen) was de therapietrouw laag met respectievelijk 28 procent en 37 procent.[11] Uit post-hocanalyses van de iPrEx-, Partners PrEP- en TDF-2-studies bleek dat bescherming van hiv varieerde tussen 92 procent en 100 procent bij personen met goede plasmaspiegels van TDF/FTC. Therapietrouw en dagelijks gebruik is bij vrouwen van groter belang omdat effectieve spiegels in cervicovaginaal weefsel langzamer worden opgebouwd dan in colorectaal weefsel.[12] Ook dienen vrouwen nog ten minste zeven dagen na de laatste keer seks door te gaan met PrEP voordat ze veilig kunnen stoppen.[13]

Recent is de effectiviteit van TAF/FTC (Descovy) versus TDF/FTC in het voorkomen van hiv beschreven: de DISCOVER-studie, een gerandomiseerde dubbelblinde non-inferiority-studie voor bijna 6000 MSM en transgender-personen.[14]



Figuur 2.

HIV-virale replicatiecyclus. Afgebeeld staat een CD4+-cel met CCR5 of CXCR4 co-receptor. Het virale gp120 (envelopeiwit) moet zowel aan CD4 als de co-receptor binden om fusie te laten plaatsvinden en de cel te kunnen infecteren. Twee kopieën van viraal RNA belanden in het cytoplasma waarbij viraal reverse transcriptase het RNA omzet in viraal dsDNA. Deze stap wordt door reversetranscriptaseremmers geblokkeerd. Zonder remming van NRTI's zal het virale dsDNA integreren in het genoom van de gastheercel. In geactiveerde cellen kan vervolgens transcriptie en translatie plaatsvinden zodat nieuwe virusdeeltjes gevormd kunnen worden.[31]

Tabel 1. Overzicht van belangrijkste bevindingen van verschillende PrEP-studies

Onderzoek	Design	PrEP*	Populatie	Belangrijkste bevinding en toelichting
iPrEX [8]	RCT	TDF+FTC versus placebo	MSM, transgender	44% risicoreductie
PROUD [9]	RCT	TDF+FTC versus placebo	MSM	86% risicoreductie
IPERGAY [10]	RCT	TDF+FTC versus placebo (dosering: intermitterend)	MSM	86% risicoreductie
Bangkok Tenofovir Study [32]	RCT	TDF+FTC	Personen die drugs injecteren	48,9% risicoreductie
Partners in PrEP [33]	RCT	TDF+FTC of TDF versus placebo	Mannen en vrouwen	TDF+FTC: 75% risicoreductie TDF: 67% risicoreductie
TDF-2 [34]	RCT	TDF+FTC versus placebo	Mannen en vrouwen	62,2% risicoreductie
VOICE [35]	RCT	TDF+FTC of TDF of TFV vaginale gel (1%)	Vrouwen	Geen risicoreductie
FEM-PrEP [36]	RCT	TDF+FTC versus placebo	Vrouwen	Geen risicoreductie
DISCOVER [14]	RCT	TAF/FTC versus TDF/FTC	MSM, transgender	Non-inferioriteit van TAF/FTC Hivincidentie TAF/FTC: 0,16 per 100 persoonsjaren Hivincidentie TDF/FTC: 0,34 per 100 persoonsjaren
AMPrEP [16]	Cohort (open label)	TDF+FTC (dosering: dagelijks of intermitterend)	MSM, transgender	Hivincidentie: 0,30 per 100 persoonsjaren
IPERGAY (open label extension) [15]	Cohort (open label)	TDF+FTC (dosering: intermitterend)	MSM	Hivincidentie: 0,19 per 100 persoonsjaren
EPIC - NSW [14]	Cohort (open label)	TDF+FTC	MSM, transgender	Hivincidentie: 0,048 per 100 persoonsjaren

MSM = mannen die seks hebben met mannen. *Dosering dagelijks, tenzij anders aangegeven.

In de TAF/FTC-groep was de incidentie van hiv 0,16/100 persoonsjaar en in de TDF/FTC-groep 0,34/100 persoonsjaar waarbij non-inferioriteit werd aangetoond. Vanwege minder nefrotoxiciteit vergeleken met TDF lijkt TAF/FTC als PrEP vooral een optie voor personen met een minder goede nierfunctie. Registratie voor de indicatie als hivpreventiemiddel is bij het schrijven van dit artikel (oktober 2020) aangevraagd bij de FDA maar nog niet verkregen.

Naast deze klinische studies zijn er verschillende observationele studies verricht die de effectiviteit en andere effecten in de dagelijkse praktijk hebben onderzocht. Deze studies zijn belangrijk omdat deelnemers in deze studies weten dat ze PrEP gebruiken en weten dat zij beschermd zijn tegen hiv. Kennis over de hoge effectiviteit bij goede therapietrouw kan van grote invloed zijn op gedrag en andere uitkomsten.

In tabel 1 staan drie voorbeelden van open-label cohortonderzoeken uit Frankrijk (IPERGAY), Nederland (AMPrEP) en Australië (EPIC-NSW).[15-17] In alle gevallen was de hivincidentie laag, waarbij in Australië ook een belangrijke daling van hivdiagnoses werd gezien, van 295 in de 12 maanden voor start naar 221 na start van de studie onder MSM in New South Wales.[17] Een daling van hiv in steden en regio's na een brede implementatie van PrEP werd ook gerapporteerd vanuit onder anderen het Verenigd Koninkrijk en San Francisco.[18,19]

Dit maakt PrEP vergelijkbaar in effectiviteit tegen een hivinfectie met het condoom. Bij consequent gebruik is de effectiviteit van het condoom bij het reduceren van hivacquisitie rond 90 tot 95 procent, maar in de dagelijkse praktijk komt dat neer op 70 tot 90 procent.[20] Belangrijk voordeel van condooms is dat deze ook beschermen tegen andere seksueel overdraagbare aandoeningen (soa's).

Soa's bij PrEP-gebruik

PrEP beschermt tegen hiv, maar niet tegen andere soa's (met uitzondering van hepatitis B). Een van de grootste zorgen over PrEP betrof initieel het risico op een stijging in de incidentie van soa's, doordat gebruikers van PrEP minder vaak condooms zouden gebruiken. Dit fenomeen wordt ook wel risicocompensatie genoemd. In verschillende studies werd een hoge prevalentie of incidentie van soa's gevonden onder PrEP-gebruikers.[21] Maar ook onder MSM die geen PrEP gebruiken komen veel soa's voor. Dit geldt vooral voor hivpositieve MSM, maar in mindere mate ook voor hivnegatieve MSM. Het meest recente jaarverslag van het RIVM met data van de centra voor seksuele gezondheid van GGD's laat zien dat MSM die PrEP gebruiken een soa-prevalentie hebben die tussen hivnegatieve MSM zonder PrEP en hivpositieve MSM in ligt. Dit geldt voor infecties met *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* en *T. pallidum*. [3] Ook wordt uit deze gegevens duidelijk dat soa's al voor de introductie van PrEP aan het stijgen waren. Dat past bij trends van een dalend condoomgebruik zowel in Nederland als elders.[22]

In de Amsterdam PrEP-studie onder 376 MSM en transgenderpersonen werd in de periode 2015 tot 2018 weliswaar een hoge soa-incidentie gezien, maar deze steeg niet over de tijd.[16] Het condoomgebruik daalde, maar het aantal partners en het aantal keren seks steeg niet over de tijd.

Hepatitis C komt vaker voor bij hivnegatieve PrEP-gebruikers vergeleken bij hivnegatieve MSM die geen PrEP gebruiken. Dat effect wordt zowel gezien bij start van PrEP als tijdens gebruik.[23] Zowel primaire infecties (1,27/100 persoonsjaar) als herinfecties (27,8/100 persoonsjaar) komen frequent voor. Deze uitkomsten onderschrijven het belang om PrEP-gebruikers iedere drie maanden te testen op chlamydia en gonorroe op alle drie de anatomische locaties (faryngeaal, urogenitaal en rectaal), op syfilis, hepatitis C en uiteraard op hiv.

MSM kunnen zich kosteloos laten vaccineren tegen een hepatitis B-infectie via GGD's. TDF (dagelijks gebruik) is ook geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis B. Bij onregelmatig gebruik, bijvoorbeeld rondom seks, bestaat het risico op flares: een snelle stijging van het aantal virusdeeltjes in het bloed met risico op ontsteking en daardoor schade van de lever. Daarom is het belangrijk om voor de aanvang van PrEP de hepatitis B-vaccinatie-status uit te vragen en een actieve infectie uit te sluiten. Indien er sprake is van een actieve hepatitis B-infectie is het advies om PrEP alleen voor te schrijven als de cliënt onder behandeling is in de tweede lijn, bij een hepatoloog of infectioloog.

PrEP is veilig

PrEP is veilig en er is jarenlang ervaring opgedaan met TDF/FTC als onderdeel van de behandeling van hiv. Vanwege een licht verhoogd risico op nefrotoxiciteit, zoals daling van de nierfunctie, proximale tubulopathie en acute tubulusnecrose, moeten PrEP-gebruikers voorafgaand en gedurende gebruik de nierfunctie laten controleren.[1] De nierfunctiestoornissen zijn in de meeste gevallen reversibel na staken van PrEP-medicatie. Om nefrotoxiciteit verder te beperken bestaat de mogelijkheid om voor TAF te kiezen in plaats van TDF. In de DISCOVER-trial zijn beide vergeleken en bij gebruik van TAF/FTC werden minder renale bijwerkingen gerapporteerd dan in de TDF/FTC-groep (14 versus 26 gevallen, waarvan in twee versus zes gevallen de medicatie moest worden gestopt).[14] De frequentie van deze bijwerking is echter in beide groepen laag: 1 procent of lager. Een andere bijwerking van TDF is osteopenie, maar deze bijwerking wordt doorgaans niet klinisch significant geacht omdat geen verschil in fracturen wordt gezien tussen PrEP en placebo.

Resistentie

Duale therapie (TDF/FTC) is ongeschikt als behandeling van een hivinfectie vanwege het risico

op selectie van resistentie mutaties. Dit kan zowel nadelige consequenties hebben voor de behandelopties van het individu als voor de publieke gezondheid, vanwege het risico op transmissie van voor NRTI's resistente virusstammen.

De meest voorkomende situatie waarbij PrEP wordt gegeven terwijl er sprake is van een hivinfectie is wanneer een acute hivinfectie bij start van PrEP niet gediagnosticeerd wordt. In een meta-analyse van zes klinische studies is de relatie tussen acute hiv en resistentie verder onderzocht en hieruit bleek dat de groep waarbij PrEP werd gestart ten tijde van een acute hivinfectie vaker resistentie-geassocieerde mutaties heeft dan de placebogroep (RR = 3,34, 95 procent BI 1,1-10,06; $p = 0,03$) en mutaties voor emtricitabine vaker voorkomen dan voor tenofovir.[7] Het starten van PrEP ten tijde van een acute hivinfectie was echter een zeer weinig voorkomende gebeurtenis ($n = 44$ in zes trials met ruim 17.000 deelnemers). Bovendien was er in slechts zes gevallen van degenen die PrEP startten tijdens een acute hivinfectie sprake van een emtricitabine-resistentiegerelateerde mutatie, versus één in de placebogroep.

Resistentie wordt ook waargenomen als hiv wordt opgelopen tijdens het gebruik van PrEP met suboptimale therapietrouw.[11]

Zeldzaam zijn doorbraakinfecties gedurende goede therapietrouw, al zijn er een aantal casus bekend waarbij dit is voorgevallen. In de meeste van deze casus zijn meervoudige resistentiemutaties aanwezig inclusief tegen NNRTI's,[24,25] wijzend op blootstelling aan circulerend meervoudig resistent virus in plaats van selectie van resistentie tijdens PrEP.

Hivdiagnostiek tijdens PrEP

Vanwege het risico op selectie van resistentie is het belangrijk om een eventuele hivinfectie tijdig op te sporen. Daarom dient voorafgaand aan PrEP en tijdens het gebruik van PrEP regelmatig hivdiagnostiek uitgevoerd te worden.[1]

Voor het vaststellen van een hivinfectie wordt in

Nederland doorgaans gebruikgemaakt van vierdegeneratie ELISA-testen die zowel hiv1 p24 capside-antigeen als antistoffen tegen de envelop van hiv1 (groep M en O) en hiv2 kunnen aantonen. Het virale capside-antigeen p24 is aantoonbaar vanaf de 14e tot 21e dag van infectie en de IgG-antistoffen vanaf dag 20 tot 25.[26]

Foutpositieve uitslagen kunnen voorkomen door kruisreactiviteit en niet-specifieke immuunreactiviteit. Een positief signaal in de ELISA-test dient altijd geconfirmeerd te worden. Doorgaans gebeurt dit via een immunoblot, waarmee ook het onderscheid tussen een hiv1- en hiv2- infectie gemaakt kan worden, maar bij verdenking op een acute infectie is een RNA-test of p24- antigeentest meer geschikt.

Foutnegatieve uitslagen kunnen optreden kort na infectie. De vierdegeneratie ELISA's kunnen al vroeg infecties opsporen; 50 procent van de personen die een hivinfectie heeft opgelopen, heeft op dag 17,8 al een positieve uitslag en na 44,3 dagen is dit gestegen tot 99 procent,[27] maar heel recent opgelopen infecties kunnen dus worden gemist. Om dit te ondervangen kan bij verdenking op een acute infectie met klachten als recent ontstane koorts, faryngitis, maculopapulair exantheem, diarree, gegeneraliseerde lymfadenopathie, nachtzweet en gewichtsverlies een hiv-RNA-test worden gedaan, die vanaf zeven tot tien dagen na infectie positief kan worden. De acute hivcampagne (hebikhiv.nl) informeert doelgroepen over het belang om te testen op hiv bij dergelijke klachten, en een recent artikel toonde aan dat een speciaal test- en behandeltraject in Amsterdam leidde tot een korter interval tussen testen en het bereiken van virale suppressie.[28] Daarnaast wordt altijd een maand na de start van PrEP opnieuw een vierdegeneratie ELISA-test uitgevoerd om ook een subklinische vroege acute hivinfectie te ondervangen als de screeningstest nog negatief was.[1]

PrEP kan de normale dynamiek van infectieprogressie en immuunrespons vertragen,

waardoor seroconversie later plaatsvindt, hiv-RNA vanwege de antivirale werking van PrEP niet altijd aantoonbaar is, en het virale reservoir nog dermate klein kan zijn dat ook hiv-DNA-testen de infectie niet opsporen.[29] Het onderscheid tussen een échte infectie tijdens PrEP-gebruik en een mogelijk foutpositieve testuitslag is een verschijnsel waaraan een laboratorium zorgvuldig ontwikkelingslanden, goedgekeurd door de EMA. Twee studies hebben aangetoond dat de ring hivinfecties voorkomt. Minder ver in ontwikkeling, maar ook veelbelovend: tussentijdse uitkomsten over de effectiviteit van de eerste injecteerbare PrEP, langdurig werkend cabotegravir met injecties elke acht weken, toonden aan dat de incidentie van hiv in de interventiearm 66 procent lager aandacht dient te besteden.

Ontwikkelingen in onderzoek en toekomst

Een breed palet aan nieuwe PrEP-formuleringen en stoffen is momenteel in ontwikkeling. Dat is belangrijk, want daarmee is er een keuzemogelijkheid, met een grotere kans op een geschikte optie voor mensen die zich extra willen beschermen tegen een hivinfectie. We bespreken hier twee producten.

Op 24 juli 2020 werd de dapivirine vaginale siliconenring, te gebruiken door vrouwen in was dan in de controlearm (dagelijks TDF/FTC).[30] Andere langdurig werkende middelen zijn in ontwikkeling, waaronder islatravir, een nieuwe nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor (NRTTI), en lenacapavir, een capsideremmer.

Onderzoek naar implanteerbare apparaten, gels en andere rectale en vaginale inserts, en vaginale ringen die zowel anticonceptie als bescherming tegen hiv bieden, zijn enkele producten in de pijplijn. Ook wordt er onderzoek gedaan naar de rol van breed neutraliserende antistoffen bij preventie van hiv.

Conclusie

PrEP is een effectieve en veilige methode om hivinfecties te voorkomen en als preventiemethode

volop in ontwikkeling. Samen met andere interventies, zoals veelvuldig testen en vroeg behandelen, biedt het ondersteuning om het aantal nieuwe hivinfecties in Nederland verder te laten dalen. Vooraf en gedurende het gebruik van PrEP is regelmatige diagnostiek naar hiv en soa's van belang om selectie van resistentie te voorkomen en het verspreiden van soa's te beperken. Indien er toch een hivinfectie speelt gedurende PrEP kan er een vertraagde en onderdrukte immuunrespons optreden waardoor atypische uitslagen mogelijk zijn.

Referenties

1. HIV Pre-expositie profylaxe (PrEP) richtlijn Nederland. Published online 2019. <https://www.soaaid.nl/files/2019-07/PrEP-richtlijn-Nederland-versie-2-dd-15-april-2019.pdf>
2. van Sighem A, Gras L, Smit C, Stolte I, Reiss P. HIV Monitoring Report 2019. https://www.hivmonitoring.nl/application/files/4115/7616/1682/Monitoring_Report_2019_update_dec_2019.pdf.
3. Centre for Infectious Disease Control National Institute for Public Health and the Environment. Sexually Transmitted Infections in the Netherlands in 2019. doi:10.1016/j.emc.2019.07.009.
4. UNAIDS. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Published online 2014. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90>.
5. Rodger AJ, Cambiano V, Phillips AN, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIVpositive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a Multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. 2019;393:2428-38. doi:10.1016/S0140-6736(19)30418-0.
6. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: Current drugs. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28:371-402. doi:10.1016/j.idc.2014.06.001.
7. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *Aids*. 2016;30:1973-83. doi:10.1097/QAD.0000000000001145.
8. Grant RM, Lama JR AP. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. *N Engl J Med*. 2010;362:2587-99.
9. McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet*. 2016;387:53-60.
10. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV1 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2237-46. doi:10.1056/NEJMoa1506273.
11. Desai M, Field N, Grant R, McCormack S. Recent advances in pre-exposure prophylaxis for HIV. *BMJ*. 2017;359:j5011. doi:10.1136/bmj.j5011.
12. Sheth AN, Rolle CP, Gandhi M. HIV pre-exposure prophylaxis for women. *J Virus Erad*. 2016;2:149-55. doi:10.1016/S2055-6640(20)30458-1.
13. BHIVA/BASHH. Guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP). Published online 2018. <https://www.bhiva.org/file/5b729cd592060/2018-PrEP-Guidelines.pdf>.
14. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396:239-54. doi:10.1016/S0140-6736(20)31065-5.
15. Molina JM, Charreau I, Spire B, et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2017;4:e402-e410. doi:10.1016/S2352-3018(17)30089-9.
16. Hoorneborgh E, Coyer L, Achterbergh RCA, et al. Sexual behaviour and incidence of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men using daily and event-driven pre-exposure prophylaxis in AMPrEP: 2 year results from a demonstration study. *Lancet HIV*. 2019;6:e447-e455. doi:10.1016/S2352-3018(19)30136-5.
17. Grulich AE, Guy R, Amin J, et al. Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: the EPIC-NSW prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2018;5:e629-e637. doi:10.1016/S2352-3018(18)30215-7.
18. Brown AE, Mohammed H, Ogaz D, et al. 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)? *Eurosurveillance*. 2017;22:1-6. doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.25.30553.
19. San Francisco Department of Public Health. HIV Epidemiology - Annual Report 2019. https://www.sfdph.org/dph/files/reports/RptsHIVAIDS/AnnualReport2019_Indigo_20200908_Web.pdf.
20. Johnson WD, O'Leary A, Flores SA. Per-partner condom effectiveness against HIV for men who have sex with men. *Aids*. 2018;32:1499-505. doi:10.1097/QAD.0000000000001832
21. Werner RN, Gaskins M, Nast A, Dressler C. Incidence of sexually transmitted infections in men who have sex with men and who are at substantial risk of HIV infection – A meta-analysis of data from trials and observational studies of HIV pre-exposure

- prophylaxis. *PLoS One*. 2018;13:1-24. doi:10.1371/journal.pone.0208107.
22. Holt M, Lea T, Mao L, et al. Community-level changes in condom use and uptake of HIV pre-exposure prophylaxis by gay and bisexual men in Melbourne and Sydney, Australia: results of repeated behavioural surveillance in 2013-17. *Lancet HIV*. 2018;5:e448-e456. doi:10.1016/S2352-3018(18)30072-9.
 23. Hoornenborg E, Coyer L, Boyd A, et al. High incidence of HCV in HIVnegative men who have sex with men using pre-exposure prophylaxis. *J Hepatol*. 2020;72:855-64. doi:10.1016/j.jhep.2019.11.022.
 24. Markowitz M, Grossman H, Anderson PL, Grant R, Gandhi M, Horng HMH. Patient Adherent to Pre-Exposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;76:1-6. doi:10.1097/QAI.0000000000001534.Newly.
 25. Cohen SE, Sachdev D, Lee SA, et al. Acquisition of tenofovir-susceptible, emtricitabine-resistant HIV despite high adherence to daily pre-exposure prophylaxis: a case report. *Lancet HIV*. 2019;6:e43-e50. doi:10.1016/S2352-3018(18)30288-1.
 26. Fiebig E, Wright DJ, Rawald BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *Aids*. 2003;17:1871-9. doi:10.1097/01.aids.0000076308.76477.b8.
 27. Delaney KP, Hanson DL, Masciotra S, Ethridge SF, Wesolowski L, Owen SM. Time Until Emergence of HIV Test Reactivity Following Infection With HIV1: Implications for Interpreting Test Results and Retesting After Exposure. *Clin Infect Dis*. 2017;64:53-9. doi:10.1093/cid/ciw666.
 28. Dijkstra M, van Rooijen MS, Hillebrecht MM, et al. Decreased Time to Viral Suppression After Implementation of Targeted Testing and Immediate Initiation of Treatment of Acute Human Immunodeficiency Virus Infection Among Men Who Have Sex With Men in Amsterdam. *Clin Infect Dis*. Published online 2020. doi:10.1093/cid/ciaa505.
 29. Donnell D, Ramos E, Celum C, et al. The effect of oral preexposure prophylaxis on the progression of HIV1 seroconversion. *Aids*. 2017;31:2007-16. doi:10.1097/QAD.0000000000001577.
 30. Collins S. Long-acting cabotegravir injections are effective as HIV PrEP in gay men and transgender women: results from HPTN 083. Published 2020. <https://i-base.info/htb/38534>.
 31. Laskey SB, Siliciano RF. A mechanistic theory to explain the efficacy of antiretroviral therapy. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12:772-80. doi:10.1038/nrmicro3351.
 32. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:2083-90. doi:10.1016/S0140-6736(13)61127-7.
 33. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367(5):399-410. doi:10.1056/NEJMoa1108524.
 34. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367:423-34. doi:10.1056/NEJMoa1110711.
 35. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2015;372:509-18. doi:10.1056/NEJMoa1402269.
 36. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2012;367:411-22. doi:10.1056/NEJMoa1202614.