



nvhb
 NEDERLANDSE VERENIGING VAN
 HIV BEHANDELAREN

seksHAG
 EXPERTGROEP SOA
 HIV EN SEKSUALITEIT



NVIB
 infectieziektebestrijding

SOAIDS
 Nederland



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



Amsterdam UMC
 Universitair Medische Centra



GGD
 Amsterdam



GGD
 Rotterdam-
 Rijnmond

GGD
 Haaglanden

GGD
 regio Utrecht

Nederlandse multidisciplinaire richtlijn
 Pre-expositie profylaxe (PrEP) ter preventie van hiv

update 2022

Tabel 1: Samenvattingskaart MDR PrEP

Indicatie- stelling	<p>Ieder verzoek om PrEP dient serieus genomen te worden. In ieder geval komen in aanmerking:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mannen en transgender personen die seks hebben met mannen of transgender personen, met in de afgelopen 6 maanden: <ul style="list-style-type: none"> ◦ insertieve of receptieve anale seks zonder condoom met een partner met onbekende hiv-status of een onbekende of bekend detecteerbare viral load; ◦ een rectale soa of infectieuze syfilis; ◦ een voorgeschreven post-expositie profylaxe (PEP) kuur. <p>Hiernaast alle andere mensen die een substantieel risico op hiv lopen, bijvoorbeeld omdat zij (ook) seks hebben met MSM, transgender personen of personen afkomstig uit een gebied met hoge hiv-prevalentie.</p>
Bij start	<ul style="list-style-type: none"> • 4^e generatie hiv-combotest. NB: zorg dat de PrEP-gebruiker goed bereikbaar is in geval van een afwijkende uitslag; • HBV-screening en evt. vaccinatie; • Geen symptomen van een acute hiv-infectie (zie Box 2); • Geen gecontra-indiceerde comedicaatie; • Soa-screening (serologie voor HCV en syfilis, NAAT chlamydia en gonorrhoe urogenitaal/oraal/rectaal); • Nierfunctie (kreatinine en eGFR volgens CKD-EPI); • Urinestick (proteïne) indien: ≥50 jaar, nefrotoxische comedicaatie, eGFR<90 mL/min/1,73m² of renale comorbiditeit¹.
Dosering	<ul style="list-style-type: none"> • Dagelijks 1 tablet emtricitabine/tenofoviridisoproxil 200 / 245 mg, bescherming vanaf 5 dagen²; óf: • 2 tabletten 2 uur vóór seksueel contact, gevolgd door dagelijks 1 tablet tot en met 2 dagen na het laatste contact.
Follow-up	<p>1 maand na start</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4^e generatie hiv-combo test. <p>Iedere 3 maanden³</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4^e generatie hiv-combo test; • Soa-screening (serologie voor syfilis, NAAT chlamydia en gonorrhoe urogenitaal/oraal/rectaal). <p>Iedere 6 maanden</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCV-serologie indien verhoogd risico⁴. <p>Iedere 12 maanden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nierfunctie en urinestick (proteïne) indien: ≥50 jaar, nefrotoxische comedicaatie, eGFR<90 mL/min of renale comorbiditeit⁴; • HCV-serologie bij alle PrEP-gebruikers.

¹ Hypertensie, diabetes of cardiovasculaire voorgeschiedenis;

² Bij (neo)vaginale seks vanaf 7 dagen;

³ Interval van controles kan op basis van de individuele situatie verlengd worden naar bijvoorbeeld vier- of zesmaandelijks;

⁴ Bijvoorbeeld indien er sprake is intraveneus drugsgebruik, chemsex of groepsseks¹⁰.

Tabel 2: Overzicht diagnostiek bij PrEP-gebruik

	Bij start PrEP	Na 1 maand	3-maandelijks	6-maandelijks	12-maandelijks	3 maanden na staken PrEP
4 ^e generatie hiv-combo	X	X	X ¹			X
Soa (syfilisserologie, NAAT chlamydia/gonorrhoe urogenitaal/oraal/rectaal)	X		X ¹			
HCV (anti-HCV of indien doorgemaakt HCV-RNA)	X			Indien verhoogd risico op HCV ²	X	
HBV-status en -vaccinatie	X					
Nierfunctie (kreatinine, eGFR volgens CKD-EPI)	X				Op indicatie ³	
Urinstick (proteïne)	Op indicatie ³				Op indicatie ³	

¹ Controles voor hiv en bacteriële soa vinden in principe driemaandelijks plaats, maar op indicatie kan middels *shared decision making* gekozen worden éénmalig of met regelmaat het interval te verlengen, passend bij de individuele situatie (naar bijvoorbeeld vier- of zesmaandelijks);

² Bijvoorbeeld indien er sprake is intraveneus drugsgebruik, chemsex of groepsseks¹⁰;

³ Indicaties voor urinstick bij start en ten minste jaarlijkse controle van nierfunctie en proteïnurie: leeftijd ≥ 50 jaar, nefrotoxische comedicatie, eGFR < 90 mL/min/1,73m² en/of renale comorbiditeit (hypertensie, diabetes of cardiovasculaire voorgeschiedenis).

Inhoud

Tabel 1: Samenvattingskaart MDR PrEP.....	2
Tabel 2: Overzicht diagnostiek bij PrEP-gebruik.....	3
Inhoud	4
Samenstelling Nederlandse MDR PrEP versie 3	4
Afkortingen.....	5
1. Scope en plaatsbepaling	6
2. Achtergrond	7
3. Indicaties voor PrEP	8
4. Testen bij start en tijdens PrEP-gebruik	9
5. Wat te doen bij een positieve hiv-test?	14
6. PrEP-medicatie en inname-schema's	15
7. Regelgeving, registratie en kosteneffectiviteit.....	17
8. Referenties	18

Samenstelling Nederlandse MDR PrEP versie 3

Initiatiefnemer

Nederlandse Vereniging van Hiv Behandelaren (NVHB)
Wouter Bierman, Elske Hoornborg en Jeannine Nellen

Betrokken organisaties

COC Nederland: Freek Janssens

Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers (NVZA): David Burger

Huisartsen Adviesgroep Seksuele gezondheid (SeksHAG): Rob Hermanussen & Adrie Heijnen

Soa Aids Nederland: Hanna Bos & Mariëtte Hamers

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

Infectieziektebestrijding (NVIB): Hannelore Götz (tevens GGD Rotterdam Rijnmond, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM-EPI))

Afdeling Inwendige Geneeskunde, onderafdeling Nierziekten, Amsterdam UMC, locatie AMC:
Liffert Vogt

PrEPnu: Sebastiaan Verboeket

GGD Amsterdam: Kees de Jong & Kenneth Yap

GGD Haaglanden: Jean-Marie Brand

GGD Rotterdam Rijnmond: Martijn Stip

GGD regio Utrecht: Mark van den Elshout

Versie 1: 8 september 2016

Versie 2: 10 april 2019

Versie 3: 11 juli 2022

Afkortingen

AMPrEP	Amsterdam PrEP demonstratieproject
CAB	Cabotegravir
CSG	Centrum voor Seksuele Gezondheid (bij de GGD)
DAA	Direct-acting antivirals voor behandeling van HCV
eGFR (CKD-EPI)	estimated Glomerular Filtration Rate volgens de formule van Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Emtricitabine
HAV	Hepatitis A virus
HBV	Hepatitis B virus
HCV	Hepatitis C virus
HRT	Hormone replacement therapy
LCI	Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (RIVM)
MSM	Mannen die (ook) seks hebben met mannen
NAAT	Nucleic acid amplification test
PEP	Post-expositie profylaxe
PrEP	Pre-expositie profylaxe
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RNA	Ribonucleïnezuur
TAF	Tenofovirafenamidofumaraat
TDF	Tenofoviridisoproxilfumaraat

1. Scope en plaatsbepaling

Pre-expositie profylaxe (PrEP) biedt aan hiv-negatieve individuen met (leefstijl)factoren die de kans op het oplopen van een hiv-infectie substantieel vergroten, een manier om zich extra tegen hiv te beschermen. PrEP dient altijd in combinatie met andere bestaande preventie maatregelen te worden toegepast, zoals counseling over:

- het belang van een goede therapietrouw;
- de kans op hiv en soa bij (anale) seks en het belang van testen; de toegevoegde waarde van condoomgebruik;
- druggebruik tijdens seks en eventuele begeleiding/verwijzing voor verslaving en overige psychische problematiek.

De werkzaamheid en veiligheid van PrEP is intussen onomstotelijk bewezen. De combinatie van TDF en FTC is in 2012 in de Verenigde Staten als hiv-preventie-interventie goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA). Registratie bij het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) werd toegekend in augustus 2016.

De Gezondheidsraad heeft in maart 2018 de minister geadviseerd om hiv-remmers voor preventiedoeleinden te gaan verstrekken aan personen die een verhoogd risico hebben op het oplopen van een hiv-infectie voor een periode van 5 jaar en de resultaten te analyseren ¹¹. Vervolgens, in juli 2018, heeft Minister Bruins een beperkt PrEP-implementatieprogramma aangekondigd, dat in het najaar van 2019 gestart is via de GGD'en en plek biedt aan 8500 deelnemers. Deze betalen een eigen bijdrage voor de PrEP van €7,50 per 30 tabletten. De prijzen die apotheken vragen lopen erg uiteen. Bij het opstellen van deze richtlijn was de goedkoopste generieke variant €17,50 per 30 tabletten (zie [de website van PrEPnu](#) voor een overzicht). Het lokale CSG- of SeksHAG-lid kan geraadpleegd worden voor de up-to-date stand van zaken.

Deze professionele richtlijn beoogt handvatten te geven aan professionals met betrekking tot indicaties voor PrEP, testen en controleren van PrEP-gebruikers, verschillende inname-schema's, kosteneffectiviteit en regelgeving.

Er is bij de samenstelling van deze richtlijn waar mogelijk gebruik gemaakt van internationale PrEP-richtlijnen en beschikbare evidence.

2. Achtergrond

Voor achtergrondinformatie over PrEP, inclusief uitgebreide verwijzing naar bronnen, verwijzen we naar het advies van de [Gezondheidsraad](#) over preventief gebruik van hiv-remmers¹¹.

Wie kunnen PrEP voorschrijven?

Indicatiestelling en voorschrijven van PrEP volgens de richtlijn kan plaatsvinden bij een CSG van de GGD en door (huis)artsen die kennisgenomen hebben van de richtlijn. Ook zou een nurse practitioner of verpleegkundig specialist PrEP kunnen voorschrijven. Bij vragen kan overleg plaatsvinden met de GGD die de PrEP-zorg in de regio coördineert, het regionale hiv-behandelcentrum of een regionaal lid van de [SeksHAG](#).

Gezien het beperkte aantal plekken binnen het nationale PrEP-programma bij GGD'en en het publiek belang zoveel mogelijk nieuwe hiv-infecties te voorkomen is samenwerking met huisartsen noodzakelijk. GGD'en kunnen hierbij huisartsen tegemoetkomen door zich vooral te richten op het bedienen van kwetsbare groepen (e.g. statushouders, sekswerkers, zij die extra aandacht behoeven m.b.t. bijkomende seksualiteitsproblematiek, therapietrouw of hoge soa-incidentie) en opstarten van nieuwe PrEP-gebruikers. Laag-complexe PrEP-gebruikers die door de GGD opgestart zijn en inmiddels ervaren zijn in het gebruik van PrEP kunnen in overleg met de huisarts terugverwezen worden naar de eerste lijn. Huisartsen kunnen te allen tijde overleggen met het CSG of regionale SeksHAG-lid.

Indien er sprake is van somatische comorbiditeit met mogelijke invloed op PrEP (e.g. diabetes, hypertensie en een cardiovasculaire voorgeschiedenis), dient de afweging gemaakt te worden of de zorg verantwoord geleverd kan worden bij een GGD of dat deze primair bij de huisarts thuishoort.

Counseling-kader 1

Handvatten voor counseling bij PrEP-gebruik zijn te vinden in de [aparte handreiking](#) en worden per hoofdstuk samengevat in deze kaders.

Bespreek in een consult naast PrEP, ook andere soa- en hiv-preventiemogelijkheden. Doe dit vanuit een positieve, oordeelsvrije kijk op seksualiteit. Voorbeeldvragen: "Wat zijn voor jou belangrijke voorwaarden voor een goed en veilig seksleven?", "Op welke manier bescherm je jezelf tegen soa?".

Stel samen vast welke onderwerpen tijdens het consult besproken gaan worden. Begin het gesprek met de prioriteit van de cliënt. Voorbeeldvraag: "Wat is op dit moment voor jou het belangrijkste? Er zijn verschillende onderwerpen die we kunnen bespreken. Bijvoorbeeld hoe je PrEP gebruikt, wat de bijwerkingen zijn maar ook het voorkomen van soa of het gebruik van drugs tijdens seks".

3. Indicaties voor PrEP

PrEP is een geschikte additionele preventie-optie voor alle mensen die een substantieel risico op een hiv-infectie lopen¹²⁻¹⁵. Een verzoek om PrEP dient echter altijd serieus genomen te worden, ook als dit risico niet direct evident is: studies tonen aan dat mensen die PrEP willen starten zich melden in een periode met een verhoogde kans op een hiv-infectie¹⁶.

Met name de volgende groepen kunnen baat hebben bij PrEP in de Nederlandse situatie: MSM en transgender personen

- die de afgelopen 6 maanden insertieve en/of receptieve anale seks zonder condoom hadden*;
- met in de afgelopen 6 maanden een rectale soa of infectieuze syfilis;
- met in de afgelopen 6 maanden een post-expositie profylaxe (PEP)-indicatie (zie ook Box 1).

Hiernaast alle andere mensen die een substantieel risico op hiv lopen, bijvoorbeeld (cisgender) vrouwen die (ook) seks hebben met MSM, transgender personen of personen afkomstig uit een gebied met hoge hiv-prevalentie (e.g. migranten, reizigers, sekswerkers).

* Bij seksueel contact met partners die leven met hiv en een ondetecteerbare viral load hebben, is hiv niet overdraagbaar en PrEP dus niet geïndiceerd, zie [n=n](#).

Box 1: van PEP naar PrEP

Wanneer PEP wordt voorgeschreven dient tijdens de 4 weken van PEP-gebruik de mogelijkheid om in de toekomst PrEP te gebruiken te worden besproken, als er kans op herhaling is⁸. Indien dit het geval is en de cliënt wil starten met PrEP, dan is de aanbeveling om direct in aansluiting op de PEP-kuur te starten met PrEP. Hierbij is het advies om tijdens de PEP kuur te counsellen over PrEP en aan het einde van de kuur een hiv-test en de eGFR te bepalen. Daarna kunnen de controles vervolgd worden volgens het hieronder beschreven protocol.

Transgender en genderdiverse personen

Het gebruik van Hormone Replacement Therapy (HRT) vormt geen belemmering voor het gebruik van PrEP. Er zijn geen aanwijzingen dat gelijktijdig HRT en PrEP-gebruik een cumulatieve verslechtering van botdichtheid veroorzaakt. Extra screening van botdichtheid is niet geïndiceerd, behalve bij¹⁷:

- Transgender personen vanaf 50 jaar, met aanvullende risicofactoren;
- Transgender personen vanaf 65 jaar, zonder aanvullende risicofactoren;
- Hypogonadale transpersonen (personen die gonadectomie hebben ondergaan én ≥5 jaar geen HRT gebruiken).

Indien één van bovenstaande criteria van toepassing is, is het advies om voor start van PrEP met een specialist van een genderteam, hiv-behandelaar of endocrinoloog te overleggen.

Counseling-kader 2

Ondersteun je cliënt bij het afwegen van het risico op hiv en de voor- en nadelen van PrEP. Zo vergroot je de motivatie voor PrEP-gebruik. Voorbeeldvraag: "Zou PrEP een geschikte preventieoptie voor je kunnen zijn?" "Waarom wel, waarom niet?" "Wat zijn voor jou de voordelen van PrEP-gebruik? Zijn er voor jou ook nadelen aan?"

Geef geen ongevraagd advies. Pas bij het uitwisselen van informatie de volgende stappen toe:

1. Vraag toestemming ("Vind je het goed om verder te praten over preventie van hiv?")
2. Vraag wat de ander al weet ("Wat weet je al over PrEP-gebruik?")
3. Geef objectieve heldere informatie ("Met PrEP voorkom je hiv...")
4. Vraag wat de informatie voor de ander betekent ("Hoe denk je over PrEP?")

4. Testen bij start en tijdens PrEP-gebruik

Tabellen 1 en 2 geven een overzicht van de diagnostiek en controles die nodig zijn bij PrEP-gebruik. In onderstaande tekst worden deze verder toegelicht en onderbouwd.

Same day PrEP start

PrEP kan direct gestart worden, mits er een hiv-test verricht wordt en de PrEP-gebruiker bereikbaar is in de dagen erna om een eventuele afwijkende testuitslag te kunnen doorgeven.

Hiv-screening

Beleid

Controles voor hiv en bacteriële soa vinden in principe driemaandelijks plaats, maar op indicatie kan middels *shared decision making* gekozen worden éénmalig of met regelmaat het interval te verlengen, passend bij de individuele situatie (naar bijvoorbeeld vier- of zesmaandelijks). Hiv wordt tevens één maand na start en drie maanden na het staken van PrEP getest.

Achtergrond

Daar duotherapie middels emtricitabine en tenofoviridisoproxil onvoldoende is voor behandeling van hiv, kan PrEP-gebruik bij iemand die leeft met hiv uiteindelijk leiden tot ontwikkeling van resistentiemutaties. Daarom is het belangrijk regelmatig te screenen op hiv middels een 4^e generatie hiv-combotest. Deze test antistoffen en antigenen, heeft een windowfase van 2-6 weken en kan dus zeer vroeg een hiv-infectie detecteren. Echter in een zeer acute fase van hiv is deze test mogelijk nog vals negatief. Daarom mag bij klachten passend bij een acute hiv-infectie⁷ (zie Box 2) PrEP niet gestart worden en dient –als de 4^e generatie hiv-combo negatief is– een hiv-RNA test overwogen te worden of de hiv-combo uiterlijk na 4 weken herhaald te worden.

Box 2: klachten passend bij een acute hiv-infectie, in de afgelopen maand^{2,7}:

- koorts (77%);
- moeheid (71%);
- spierpijn (52%);
- huiduitslag (51%);
- hoofdpijn (47%);
- faryngitis (43%);
- cervicale lymfadenopathie (41%);
- gewrichtspijn (28%);
- nachtzweeten (30%);
- diarree (28%).

Nierfunctie en urinestick

Beleid

De nierfunctie wordt bij start van PrEP eenmalig bepaald middels **serumkreatinine** en de **eGFR** (volgens CKD-EPI)^{18,19}.

Serumkreatinine en urinestick voor proteïnurie worden hierna ten minste jaarlijks bepaald indien (een PrEP-gebruiker):

- ≥ 50 jaar is;
- nefrotoxische comedicaatie gebruikt;
- eGFR < 90 mL/min/1,73m²;
- renale comorbiditeiten (zoals hypertensie, diabetes of een cardiovasculaire voorgeschiedenis).

Bij nefrotoxische comedicaatie dient PrEP tevens zo mogelijk rondom de seks gebruikt te worden.

Achtergrond

Het serumkreatinine en proteïnurie worden gecontroleerd, omdat een verstoring van de nierfunctie een zeldzame bijwerking van TDF is. Het gaat hierbij om twee verschillende mechanismen: een stoornis in de proximale tubulaire functie en een vermindering van de glomerulaire filtratie. De frequentie van deze bijwerkingen is zeer laag en het komt zeer zelden voor dat PrEP om deze reden gestopt moet worden. Als de nierschade tijdig wordt vastgesteld en TDF gestopt wordt, dan herstelt de nierfunctie zich vrijwel altijd²⁰⁻²³. Daarnaast zijn er andere mogelijke oorzaken van een verhoogd serumkreatinine (Box 3).

Box 3: Andere oorzaken van een verhoogd serumkreatinine dan een verminderde nierfunctie⁶

Het meten van serumkreatinine is een proxy voor de daadwerkelijke nierfunctie. Er zijn diverse oorzaken van een verhoogd serumkreatinine die niet veroorzaakt worden door een verminderde nierfunctie, waaronder:

- een verhoogde spiermassa;
- recente krachtsport;
- gebruik van creatine(sport)supplementen (i.e. creatine-ethylester, niet het vaker gebruikte creatinemonohydraat⁹);
- recente vleesconsumptie;
- vasten;
- bepaalde medicatie (bijv. trimethoprim, cimetidine en OCT2-remmers).

Indien er sprake is van bovenstaande factoren adviseer de cliënt deze zo mogelijk te staken en herhaal de meting (afhankelijk van de oorzaak dan het tot 6 weken duren voor normalisering verwacht wordt). PrEP hoeft onderwijl niet gestaakt te worden.

Wat te doen bij afwijkingen?

Voor start PrEP

- Is er sprake van een nieraandoening of -transplantatie? Zo ja, overleg met behandelend specialist;
- Zo niet, en indien tweemaal eGFR <60 mL/min/1,73m²: analyseer de oorzaak van de nierinsufficiëntie (via de huisarts). Als eGFR ≥ 50 mL/min/1,73m² mag wel met PrEP gestart worden. Indien eGFR <50 mL/min/1,73m² is, start niet met PrEP en verwijs naar een nefroloog (via de huisarts) voor analyse en inschatting of PrEP gestart kan worden.

Tijdens gebruik van PrEP

- eGFR <90 mL/min/1,73m²: jaarlijks bepalen van eGFR en urinestick;
- eGFR <60 mL/min/1,73m² of eGFR-daling $>30\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde: bevestig binnen 2 weken. Indien persistent: overleg met internist/nefroloog over de oorzaak van de eGFR-daling (waaronder uitsluiten van TDF-geïnduceerde proximale tubulaire dysfunctie bv. door meting van albumine/kreatinine- en eiwit/kreatinine-ratio, glucosurie, fractionele fosfaatexcretie, meting urine-pH en plasmabicarbonaat).

NB: terughoudendheid dient geboden te worden PrEP te staken, nierfunctiestoornissen zijn in de meeste gevallen reversibel, een hiv-infectie niet.

Urinestick (NB: voor PrEP is alleen analyse van proteïnurie geïndiceerd)

- Proteïnurie. Indien positief ($\geq 2+$): meting herhalen en indien persistente proteïnurie ($\geq 2+$): overleg met internist/nefroloog over de oorzaak (waaronder uitsluiten van TDF-geïnduceerde proximale tubulaire dysfunctie bv. door meting van albumine/kreatinine en eiwit/kreatinine-ratio, glucosurie, fractionele fosfaatexcretie, meting urine-pH en plasmabicarbonaat) en of PrEP gestaakt moet worden en verwijs eventueel voor analyse.

NB: terughoudendheid dient geboden te worden PrEP te staken, nierfunctiestoornissen zijn in de meeste gevallen reversibel, een hiv-infectie niet.

NB: Indien de urinestick albumine bepaalt, dient 1+ al als positief gezien te worden.

Andere mogelijke afwijkingen en beleid bij gebruik van combinatie-urinstick:

- Geïsoleerde glucosurie. Hertest na 1-2 weken en indien de glucosurie geconfirmeerd wordt dan is (verwijzing voor) verdere analyse ter uitsluiting van nieuwe diabetes geïndiceerd. Er kan wel gestart worden met PrEP. Indien het tijdens PrEP-gebruik optreedt en DM uitgesloten is, is analyse geïndiceerd.
- Asymptomatische leukocyturie: expectatief.
- Leukocyturie én urethritis-klachten: test voor chlamydia en gonorrhoe, indien negatief en persisterende klachten: overweeg diagnostiek naar *Mycoplasma genitalium* en urineweginfectie (zie de multidisciplinaire richtlijn soa).
- Erythrocyturie: verricht urinesediment en volg desbetreffende richtlijnen.

In de Verenigde Staten wordt PrEP met dagelijks orale tenofoviralfenamidedefumaraat (TAF) en/of langwerkende cabotegravir (CAB) middels tweemaandelijks injecties toegepast voor mensen met nierfunctiestoornissen²⁴⁻²⁶. Echter staat aanvraag voor registratie van TAF bij de EMA niet op de planning van de farmaceut en een vergoedingsregeling ontbreekt op het moment van het schrijven van deze richtlijn.

Soa-screening

Beleid

Controles (syfilisserologie, NAAT chlamydia/gonorrhoe [faryngaal, urogenitaal, rectaal]) vinden in principe driemaandelijks plaats.

- Indien een PrEP-gebruiker tussen geplande controles door komt, i.v.m. partnertificatie of symptomen, kan afhankelijk van de timing het soa-consult uitgebreid worden tot PrEP-consult en het geplande volgende PrEP-consult uitgesteld worden, om consultfrequentie te beperken.
- Op indicatie kan middels *shared decision making* gekozen worden éénmalig of met regelmaat het consultinterval te verlengen, passend bij de individuele situatie (naar bijvoorbeeld vier- of zesmaandelijks).

Achtergrond

Internationaal onderzoek toont aan dat er bij MSM die PrEP gebruiken veel soa voorkomen, wat deels een gevolg is van de hierboven beschreven indicaties om PrEP te gebruiken²⁷. Bovendien is er een wereldwijde trend van een toename van soa over de tijd²⁸. Er is geen verdere stijging van soa tijdens PrEP-gebruik vastgesteld onder deelnemers van het Amsterdam PrEP demonstratieproject²⁹. Enkele andere onderzoeken suggereren wel een beperkte toename van soa bij vergelijken van de perioden voor en na PrEP^{30,31}. Het regelmatig en volledig testen (chlamydia en gonorrhoe rectaal, faryngaal en urogenitaal, HCV en syfilis) op soa is daarom essentieel tijdens het gebruik van PrEP, de voorschrijver dient erop toe te zien dat dit gebeurt.

Hepatitis C

Beleid

Jaarlijkse controle van anti-HCV (of HCV-RNA indien anti-HCV bekend positief is). Op basis van individuele risico-inschatting kan de testfrequentie verhoogd worden (bijvoorbeeld indien er sprake is intraveneus drugsgebruik, chemsex of groepsseks¹⁰).

Achtergrond

De incidentie van seksueel opgelopen HCV is hoog onder MSM die leven met hiv^{32,33}. Sinds introductie en bredere toepassing van DAAs vanaf 2015 is deze dalende^{34,35}. Onder hiv-negatieve MSM wordt sporadisch HCV vastgesteld, maar bij de eerste Nederlandse PrEP-studie (AMPrEP) werd een baselineprevalentie gevonden van 4,8%³⁶⁻³⁸. Deze hoge prevalentie wordt niet bevestigd onder deelnemers van het Nationale PrEP-programma, waar vooral nog een incidentie van 0-0,5% gezien wordt³⁹.

Hepatitis B

Beleid

Als iemand niet gevaccineerd is, wordt bij start van PrEP gescreend op HBV middels serologie (anti-HBc). PrEP-gebruikers die geen HBV-infectie hebben doorgemaakt worden gevaccineerd⁴⁰. Voor MSM en sekswerkers kan dit gratis in het kader van het landelijke hepatitis B vaccinatieproject voor risicogroepen via de GGD.

Een **titercontrole** na vaccinatie is niet routinematig geïndiceerd, maar kan geadviseerd worden bij een verhoogde kans op non-respons (e.g. >40 jaar, roken, obesitas, genetische predispositie) of op verzoek⁴¹⁻⁴³. Een titerbepaling is het meest betrouwbaar 4-8 weken na de laatste vaccinatie of booster. Indien iemand langer geleden gevaccineerd is, heeft een te lage titer geen betekenis en is het dus niet altijd zinvol die te verrichten zonder eerst een booster te geven.

Bij een **chronische HBV** wordt in overleg met de hepatoloog/infectioloog dagelijkse PrEP voorgeschreven. Dit kan in overleg met de hepatoloog/infectioloog bij de PrEP-voorschrijver of in de tweede lijn. PrEP/soa-controles worden in principe bij de PrEP-zorgverlener verricht, evt. hepatologische controles blijven in tweede lijn. Zie ook hoofdstuk 6.

Indien **non-respons** voor HBV: 3-maandelijks screenen middels serologie, evt. overleggen met infectioloog/reizigersvaccinatiepoli/CSG over mogelijkheden om toch een immuunrespons te bereiken middels alternatieve vaccinatie en adviseren PrEP dagelijks te gebruiken⁴⁴.

Achtergrond

Het is belangrijk een HBV-infectie uit te sluiten bij PrEP-gebruik: mensen met een actieve HBV-infectie dienen dagelijks PrEP te gebruiken, omdat een *flair*, met een stijging van HBV load en transaminases mogelijk is bij intermitterende blootstelling aan TDF, dat HBV onderdrukt. Ook is in dergelijke situaties begeleiding door een internist-infectioloog of hepatoloog noodzakelijk. Er zijn tevens aanwijzingen dat PrEP een profylactisch effect heeft ter voorkóming van HBV⁴⁴.

Hepatitis A

Uitbraken van HAV komen onder mannen die seks hebben met mannen wereldwijd regelmatig voor. De meeste recente globale uitbraak was in 2017. Vaccinatie tegen hepatitis A is daarom aangewezen^{45,46} en kunnen tegen korting verkregen worden bij CSG's.

Box 4: bijwerkingen van PrEP (emtricitabine/tenofoviridisoproxil)

- Zeer vaak (>10%)
Hoofdpijn, duizeligheid. Misselijkheid, braken, diarree. Asthenie.
- Vaak (1-10%)
Buikpijn, flatulentie. Slapeloosheid, levendige dromen. Huiduitslag.
- Soms (0,1-1%)
Stijging serumcreatinine, proteïnurie, proximale tubulopathie.
- Zelden (0,01-0,1%)
Nierfalen, acute tubulusnecrose. Osteomalacie. Daling van botdichtheid is niet geassocieerd met toename van fractures²⁻⁵. Bij mensen met een vastgestelde osteoporose of met een andere botziekte dient echter wel overleg met een hiv-behandelaar plaats te vinden voordat PrEP wordt gestart.

Bijwerkingen zijn veelal mild en self-limiting na dagen tot weken.

Tips indien bijwerkingen aanhouden:

- Ander innamemoment op de dag: ochtend, middag, avond;
- Wel –of juist niet– tegelijk of na maaltijd innemen;
- Ander regime proberen: dagelijks of rondom seks;
- Ander merk proberen.

Interacties

Het is van belang om te controleren of er interacties zijn tussen TDF/FTC en andere medicatie die wordt gebruikt, bijvoorbeeld via hiv-druginteractions.org. Raadpleeg bij twijfel de apotheker of stuur een mail naar IDPharmacology@radboudumc.nl. In het bijzonder dient het gebruik van NSAID –met uitzondering van kortstondig gebruik van lage doses– te worden vermeden, vanwege een verhoogde kans op ernstige acute nierinsufficiëntie. Er zijn geen interacties tussen TDF/FTC en recreatieve drugs bekend.

Daarnaast dient, met toestemming van de cliënt, de eigen apotheker van cliënt geïnformeerd te worden indien de verstrekking niet via de eigen apotheek loopt. Deze kan dan ook controleren op interacties. Apothekers kunnen gebruik maken van het Zorgpad PrEP dat voor hen gemaakt is (zie www.KNMP.nl; type "PrEP" in bij zoeken).

Counseling

Counseling over therapietrouw en motiverende gespreksvoering ten aanzien van seksueel gedrag zijn belangrijke onderdelen van een PrEP-consult. Bij PrEP-gebruik is het belangrijk om uit te leggen dat geen enkele preventiestrategie 100% bescherming biedt en dat het de kans op andere soa niet verlaagt. Counseling over preventiestrategieën blijft dus van belang, evenals counseling over therapietrouw. Een app, zoals de YourPrEP app ([Android](#), [iOS](#)), of een alarm op de telefoon kan gebruikt worden om therapietrouw te verbeteren. Voor informatie en adviezen verwijzen we naar de website van [man tot man](#) en naar de Nederlandse handleiding motiverende gespreksvoering in de context van PrEP⁴⁷. Daar is ook informatie beschikbaar indien er problemen rondom chemsex (i.e. de specifieke intentie om seks en drugs te combineren) spelen, echter bieden [Mainline](#) en [SexnTina](#) daar meer specifieke informatie over, waaronder een [zorgkaart](#).

Communicatie met andere zorgverleners

Als het PrEP-consult niet in de eerste lijn wordt verricht, is het wenselijk de huisarts en apotheek te informeren wanneer er met PrEP gestart en gestopt wordt en bij afwijkingen van nierfunctie, een diagnose van HCV-infectie of syfilis en bij hiv-seroconversie. De huisarts kan dan TDF/FTC opnemen bij de chronische/actuele medicatie en bij het voorschrijven van andere medicatie controleren op interacties.

Counseling-kader 3

Onderwerpen om te bespreken tijdens PrEP-gebruik zijn: goed & veilig gebruiken, stoppen en herstarten, test- en slikschema's. Voorbeeldvraag: "Hoe is de afgelopen periode verlopen voor je?" "Hoe is het je gelukt elke dag/ rondom seks de PrEP in te nemen?"

Om inzicht in het PrEP-gebruik te krijgen is het goed om ervaringen met seks te bespreken. Je kunt de ander uitnodigen hierover verder te praten met de volgende voorbeeldvraag: "Hoe ervaar je de seks op dit moment"?

In [de handreiking Motiverende Gesprekvoering en PrEP](#) vind je meer voorbeeldzinnen om goed PrEP gebruik te bespreken met je cliënt

5. Wat te doen bij een positieve hiv-test?

Als een PrEP-gebruiker tijdens monitoring een positieve hiv-test uitslag heeft, dient dit met spoed te worden uitgezocht, bij voorkeur door een internist-infectioloog. Direct telefonisch overleg en insturen is noodzakelijk, omdat bij continueren van PrEP resistentie van hiv tegen tenofovir en/of emtricitabine kan ontstaan.

Een positieve hiv-test tijdens PrEP-gebruik kan verschillende redenen hebben. Ervan uitgaande dat de PrEP gebruiker hiv-negatief is getest bij start van PrEP, kan er sprake zijn van (1) een fout-positieve test; (2) het niet correct innemen van PrEP in de voorgaande periode met blootstelling aan hiv; (3) een infectie met een virus dat resistent is tegen tenofovir en/of emtricitabine, of (4) infectie met een normaal gevoelig virus bij adequate medicijnspiegels, mogelijk door blootstelling aan hiv in een mate waarbij het beschermend effect van PrEP niet afdoende was.

Ad (1) Een 4^e-generatie hiv-combotest is zelden fout-positief⁴⁸. Als een eerdere hiv-combotest negatief was en er dus dynamiek in de testuitslagen te zien is, is dit vermoedelijk een seroconversie en geen fout-positiviteit. Dit kan worden geanalyseerd door confirmatietesten te verrichten. Daarvoor zijn een Western-blot en een hiv-RNA test geïndiceerd.

Ad (3) Wereldwijd zijn enkele gevallen bekend waarbij er sprake was van een doorbraakinfectie met een (multi)resistent virus bij bewezen goede therapietrouw. Afgezet tegen het totaal aantal PrEP gebruikers, is dit echter zeer zeldzaam⁴⁹⁻⁵⁴.

Ad (4) Infectie met een normaal gevoelig virus bij bewezen goede therapietrouw is zeer zeldzaam en slechts éénmaal gerapporteerd¹.

Box 5: hiv-seroconversie onder PrEP-gebruik¹⁻⁴

Indien een hiv-infectie optreedt onder PrEP-gebruik kan er sprake zijn van een afwijkend seroconversiepatroon met verlenging van de windowfase. Dit komt omdat PrEP (aanvankelijke) virale suppressie geeft, waardoor hiv-replicatie en daarmee hiv-RNA en -antigenen onderdrukt worden en antistofvorming vertraagd kan worden¹.

Wanneer bij een PrEP-gebruiker sprake is van een afwijkende hiv-combo screeningstest met al dan niet een afwijkende bevestigingstest, overleg dan direct met een hiv-behandelcentrum en verricht laagdrempelig een hiv-RNA test.

6. PrEP-mediatie en inname-schema's

Beleid

Veilig starten en veilig stoppen

Er is sprake van adequate bescherming vanaf **2 uur** na inname van **2 tabletten**. Vervolgens dient er **iedere dag één tablet** genomen te worden op hetzelfde tijdstip **tot en met 2 dagen** na het laatste contact. NB1: Als er met één tablet gestart wordt is iemand beschermd na 5 dagen. NB2: voor (neo)vaginale seks geldt 7 dagen vóór tot en met 7 dagen na contact.

Achtergrond

Twee inname-schema's zijn onderzocht: dagelijks gebruik en (bij uitsluitend anale seks) gebruik rondom seks, zie ook Box 6 en Figuur 2.

Box 6: Overzicht effectieve innameschema's	
Anale seks	<ul style="list-style-type: none">- "Rondom seks": 2 tabletten 24-2uur vóór mogelijke blootstelling, vervolgens elke 24uur één tablet tot en met 48uur na de laatste mogelijke blootstelling.- "Dagelijks": één tablet per dag gedurende 5 dagen vóór mogelijke blootstelling en vervolgens één tablet per dag. Niet eerder staken dan 2 dagen na de laatste mogelijke blootstelling.
(Neo)vaginale seks	<ul style="list-style-type: none">- "Dagelijks": één tablet per dag gedurende 7 dagen vóór mogelijke blootstelling en vervolgens één tablet per dag. Niet eerder staken dan 7 dagen na de laatste mogelijke blootstelling.
Chronische HBV-infectie	<ul style="list-style-type: none">- Alleen continue dagelijks gebruik.

Zodra iemand die PrEP rondom seks gebruikt een dag geen tablet heeft genomen, dient deze 24 tot 2 uur voor de volgende mogelijke blootstelling weer 2 tabletten te nemen gevolgd door 1 tablet 24 uur en 48 uur na de mogelijke blootstelling.

Effectiviteit

Er zijn meerdere studies uitgevoerd die de effectiviteit van PrEP bij dagelijks⁵⁵ en rondom seksgebruik^{56,57} hebben aangetoond. Aan studies die gebruik rondom seks onderzochten namen slechts weinig transgender vrouwen deel, waardoor er geen betrouwbare uitspraken kunnen worden gedaan over de bescherming bij deze groep. Daarom kan op dit moment alleen dagelijkse PrEP geadviseerd worden aan transpersonen en cisgendervrouwen die (ook) (neo)vaginale seks hebben. Bij vaginale seks heeft dit te maken met de minder snelle accumulatie van actieve metaboliëten in de weefsels van de vrouwelijke genitale tractus^{58,59} Indien er sprake is van uitsluitend anale seks kan PrEP ook rondom seks gebruikt worden.

Chronische HBV-infectie

Een andere belangrijke uitzondering betreft mensen met een chronische HBV-infectie: zij dienen dagelijks PrEP te gebruiken, omdat PrEP rondom seks geen adequate behandeling is voor een HBV infectie, en bovendien risico's met zich meebrengt. Bovendien dienen ze begeleid te worden door een internist-infectioloog of hepatoloog. Zie ook hoofdstuk 4.

Voordelen van PrEP dagelijks en rondom seks

Voordelen van dagelijks gebruik zijn dat de gebruiker een vast inname-moment kan kiezen dat in diens dagritme past, zodat inname routine wordt en er de hoogst haalbare bescherming is tegen hiv, dus ook in het geval van een ongeplande blootstelling. Voordeel van gebruik rondom seks is dat over het algemeen minder tabletten zullen worden ingenomen en hiermee de kosten van, en de blootstelling aan tenofovir lager zijn. Wel moet iemand seksuele contacten enigszins kunnen plannen en niet vergeten om de 2 doses na 24 en 48 uur in te nemen.

Hoe kan iemand veilig stoppen met PrEP?

Na anale blootstelling is het advies om tenminste 2 dagen door te gaan met PrEP⁵⁶. Na (neo)vaginale blootstelling is dat tenminste 7 dagen⁶⁰. Drie maanden na staken dient een hiv-test verricht te worden. Daarnaast wordt er gesproken over het toepassen van andere hiv-preventiestrategieën, zie bijvoorbeeld www.yoursex.nl.

Wat te doen bij gemiste doses?

Bij dagelijks PrEP kan de vergeten pil binnen 12 uur alsnog ingenomen worden. Daarna hoeft de vergeten tablet niet alsnog worden ingenomen en gaat iemand door met het inname-schema. Er hoeven geen aanvullende maatregelen genomen te worden. Een studie heeft namelijk berekend dat iemand die dagelijks PrEP gebruikt goed beschermd is bij tenminste 4 pillen per week⁶¹, echter adviseren wij dit niet als inname-schema, omdat de bescherming bij een vergeten dosis naar verwachting onvoldoende is en deze conclusie gebaseerd is op post-hoc analyse; de effectiviteit van dit inname-schema is verder niet prospectief onderzocht. Wel kan op basis hiervan worden uitgelegd dat de bescherming goed blijft als PrEP incidenteel vergeten wordt.

Als de eerste 2 pillen van het schema van PrEP rondom de seks vergeten worden, is het advies om aanvullende beschermingsmaatregelen zoals condooms te nemen. Wordt een pil na het risicomoment vergeten, dan kan de vergeten pil tot 12 uur na het oorspronkelijke inname-moment ingenomen worden. Er kan worden overwogen om post-expositie profylaxe te geven bij gelopen seksueel risico waarbij PrEP niet (correct) is gebruikt. Hierbij dient een individuele inschatting op basis van de specifieke casus te worden gemaakt, met gebruik van het draaiboek seksaccidenten van de LCI (2020).

Is een dosisaanpassing nodig wanneer resorptie mogelijk verminderd is, bv. na een partiële darmresectie (e.g. in het kader van een gastric-bypass)?

Overleg in geval van mogelijke resorptieproblematiek individuele casus met de lokale hiv-behandelaar om te bepalen of dosisaanpassing c.q. het bepalen van medicijnspiegels nodig is.

Counseling-kader 4

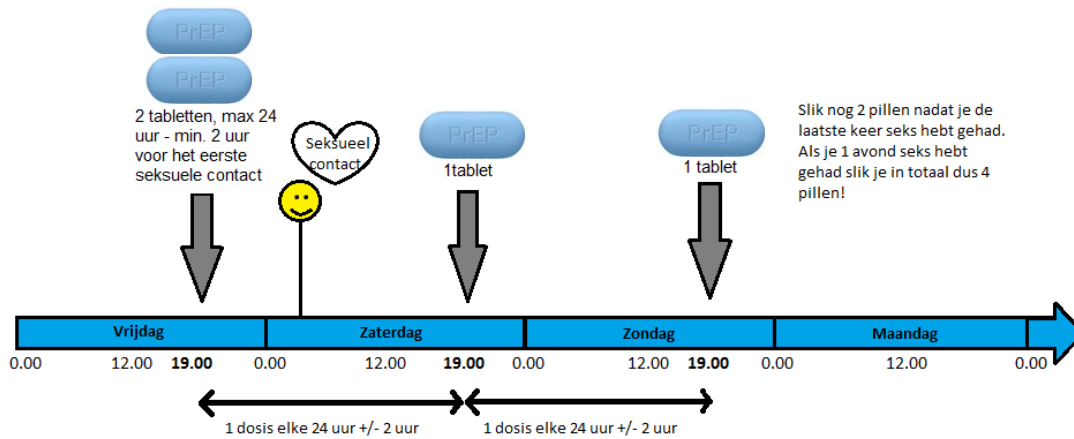
Het correct innemen van PrEP is de meest bepalende factor van de effectiviteit van PrEP. Bespreek met de cliënt wat zijn strategie wordt om PrEP niet te vergeten. Voorbeeldvraag: "Het is bekend dat er goede strategieën nodig zijn om PrEP regelmatig in te nemen, zeker omdat het om een preventief middel gaat. Hoe denkt je dat dat voor jou zou zijn?"

We weten dat condoomgebruik verandert bij sommige mensen die met PrEP beginnen. Iemand start met PrEP omdat hij niet altijd condooms gebruikt, minder condooms wil gebruiken of alleen nog met losse partners. Je kunt de volgende vragen gebruiken om hier specifiek naar te vragen. Voorbeeldvraag: "Uit ervaring weten we dat condoomgebruik en seks verandert bij sommige mensen die met PrEP beginnen. Je bent nu immers beschermd tegen hiv. Hoe zal dat voor jou zijn / hoe is dit tot nu toe gegaan?"

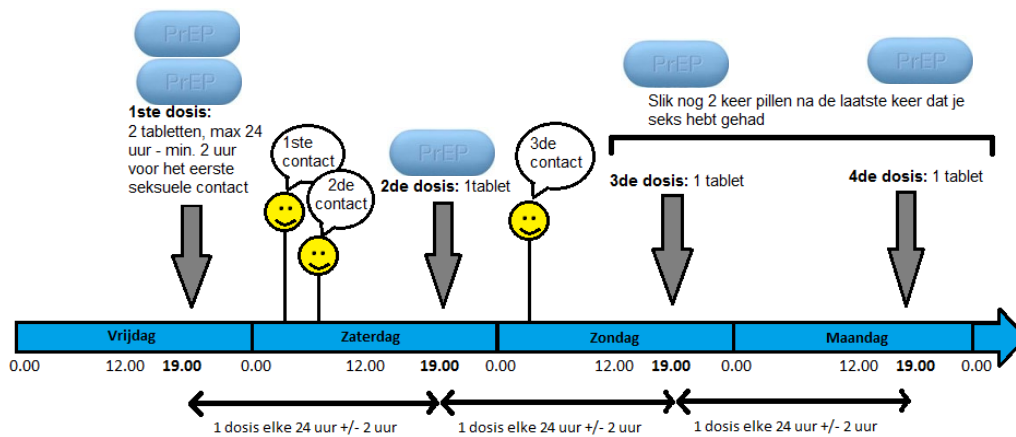
Bij stoppen met PrEP is de context van belang. Bespreek de redenen om te stoppen met PrEP en kijk of je iets van de barrières kunt wegnemen. Bespreek in ieder geval de alternatieve preventiemogelijkheden. Voorbeeldvraag: "Wat heeft je doen besluiten om met PrEP te stoppen? "Wat doet het met je, dat je binnenkort geen PrEP meer kunt/gaat gebruiken?" "Heb je over alternatieve hiv-preventie nagedacht?" "Wat zou goed werken voor je?"

Hoe breng je condooms ter sprake tijdens je PrEP consult? Kijk in [de handreiking Motiverende Gespreksvoering en PrEP](#) voor meer voorbeeldzinnen.

A



B



Figuur 2: in panel A het schema van gebruik van PrEP rondom seks in het geval van een eenmalig seksueel contact; in panel B het inname-schema als er meerdere seksuele contacten binnen enkele dagen plaatsvinden. Zie ook de [man tot man website](#).

7. Regelgeving, registratie en kosteneffectiviteit

Registratie voor TDF/FTC als PrEP werd in augustus 2016 toegekend door het EMA. Dat betekent dat artsen in Nederland TDF/FTC kunnen voorschrijven als PrEP. De Gezondheidsraad heeft in maart 2018 de minister geadviseerd over het verstrekken van hiv-remmers voor preventiedoeleinden, en in juli 2018 heeft Minister Bruins een beleidsbrief naar de tweede kamer gestuurd^{11,62}. In deze beleidsbrief kondigt hij een nationaal PrEP-programma aan gedurende een periode van 5 jaar, waarbij PrEP zal worden verstrekt aan een beperkte groep mensen die een verhoogd risico hebben op een hiv-infectie. Het programma is in 2019 gestart bij CSG's van de GGD'en. Ten tijde van de totstandkoming van deze richtlijn is er nog geen duidelijkheid over de situatie na aflopen van de pilot in 2024.

De kosteneffectiviteit van PrEP hangt af van diverse factoren, zoals de incidentie van hiv zonder PrEP, het aantal additionele hiv-infecties (transmissie van de potentiële PrEP-gebruiker naar partners) dat wordt voorkomen, het gebruik van dagelijks PrEP of rondom seks, de prijs van PrEP en van hiv-behandeling, de mate van bescherming door PrEP en (de gevolgen van) verandering in risicogedrag die als gevolg van PrEP zou kunnen optreden. In Nederland werd PrEP als kosteneffectief beoordeeld, zelfs wanneer de geneesmiddelenkosten door de overheid gedragen worden en hoger zijn dan 50 euro per maand⁶³.

8. Referenties

1. Hoornenborg E, Prins M, Achterbergh RCA, et al. 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.
2. Donnell D, Ramos E, Celum C, et al. The effect of oral preexposure prophylaxis on the progression of HIV-1 seroconversion. *AIDS (London, England)* 2017; **31**(14): 2007.
3. Zucker J, Carnevale C, Rai AJ, Gordon P, Sobieszczyk ME. Positive or not, that is the question: HIV testing for individuals on pre-exposure prophylaxis (PrEP). *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2018; **78**(2): e11.
4. Ambrosioni J, Petit E, Liegeon G, Laguno M, Miró JM. Primary HIV-1 infection in users of pre-exposure prophylaxis. *The Lancet HIV* 2021; **8**(3): e166-e74.
5. Tinago W, Cotter AG, Sabin CA, et al. Predictors of longitudinal change in bone mineral density in a cohort of HIV-positive and negative patients. *AIDS* 2017; **31**(5): 643-52.
6. LA Inker, Perrone R. Assessment of kidney function. Apr 2022. <https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-kidney-function> (accessed Apr 29, 2022).
7. Daar ES, Pilcher CD, Hecht FM. Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection. *Current Opinion in HIV and AIDS* 2008; **3**(1): 10-5.
8. Jain S, Krakower DS, Mayer KH. The Transition From Postexposure Prophylaxis to Preexposure Prophylaxis: An Emerging Opportunity for Biobehavioral HIV Prevention. *Clin Infect Dis* 2015; **60** Suppl 3: S200-S4.
9. Velema M, De Ronde W. Elevated plasma creatinine due to creatine ethyl ester use. *Neth J Med* 2011; **69**(2): 79-81.
10. Jongen VW, van Rooijen MS, van der Loeff MFS, et al. Evaluation of the Hepatitis C Testing Strategy for Human Immunodeficiency Virus-Positive Men Who Have Sex With Men at the Sexually Transmitted Infections Outpatient Clinic of Amsterdam, the Netherlands. *Sexually transmitted diseases* 2020; **47**(9): 587-95.
11. Health Council. Preventief gebruik van hiv-remmers [Dutch], <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2018/03/27/preventief-gebruik-van-hiv-remmers>, accessed at 23 November 2018.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV-United States, 2016. 2016.
13. WHO. WHO implementation tool for pre-exposure prophylaxis of HIV infection 2017, <https://www.who.int/hiv/pub/prep/en/>, accessed 23 November 2018. 2017.
14. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
15. European AIDS Clinical Society (EACS). European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe; Guidelines 9.0, available at <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. 2017, accessed Nov 6, 2017.
16. Grant RM, Glidden DV. HIV moments and pre-exposure prophylaxis. *Lancet* 2016; **387**(10027): 1507-8.
17. Deutsch MB. Guidelines for the Primary and Gender-Affirming Care of Transgender and Gender Nonbinary People. 2 ed: UCSF Gender Affirming Health Program, Department of Family and Community Medicine, University of California San Francisco; June 2016; available at transcare.ucsf.edu/guidelines.
18. Schaefer R, da Costa Leite PHA, Silva R, et al. Kidney function in tenofovir disoproxil fumarate-based oral pre-exposure prophylaxis users: a systematic review and meta-analysis of published literature and a multi-country meta-analysis of individual participant data. *The Lancet HIV* 2022.
19. U.S. Centers for Disease Control and Prevention: U.S. Public Health Service; Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States - 2021 update. *Clinical Practice Guideline* December 2021.
20. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010; **51**(5): 496-505.
21. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2011; **57**(5): 773-80.

22. Solomon MM, Lama JR, Glidden DV, et al. Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS* 2014; **28**(6): 851-9.
23. Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2018; **93**(3): 545-59.
24. Charles B . Hare, Josep Coll, Peter Ruane, et al. The phase 3 DISCOVER study: daily F/TAF or F/TDF for HIV Pre-Exposure Prophylaxis, presented at the Conference on Opportunistic Infections and Retroviruses, Seattle, March 4-7, 2019.
25. FDA Approves First Injectable Treatment for HIV Pre-Exposure Prevention. December 20, 2021. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-injectable-treatment-hiv-pre-exposure-prevention>.
26. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, et al. Cabotegravir for HIV prevention in cisgender men and transgender women. *New England Journal of Medicine* 2021; **385**(7): 595-608.
27. Traeger MW, Schroeder SE, Wright EJ, et al. Effects of pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection on sexual risk behavior in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2018.
28. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *The Lancet infectious diseases* 2017; **17**(8): e235-e79.
29. Hoornenborg E, Coyer L, Achterbergh RC, 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. *The lancet HIV* 2019; **6**(7): e447-e55.
30. Nguyen V-K, Greenwald ZR, Trottier H, et al. Incidence of sexually transmitted infections before and after preexposure prophylaxis for HIV. *AIDS (London, England)* 2018; **32**(4): 523.
31. Beymer MR, DeVost MA, Weiss RE, et al. Does HIV pre-exposure prophylaxis use lead to a higher incidence of sexually transmitted infections? A case-crossover study of men who have sex with men in Los Angeles, California. *Sexually transmitted infections* 2018; **94**(6): 457-62.
32. Vanhommerig JW, Lambers FA, Schinkel J, et al. Risk Factors for Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men: A Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis* 2015; **2**(3): ofv115.
33. Hulleger SJ, van den Berk GEL, Leyten EMS, et al. Acute hepatitis C in the Netherlands: characteristics of the epidemic in 2014. *Clin Microbiol Infect* 2016; **22**(2): 209 e1- e3.
34. Prinsen T, Illidge J, Zantkuijl P, et al. Usability, acceptability, and self-reported impact of an innovative hepatitis C risk reduction intervention for men have sex with men: A mixed methods study. *PLoS one* 2022; **17**(2): e0263654.
35. Smit C, Boyd A, Rijnders BJ, et al. HCV micro-elimination in individuals with HIV in the Netherlands 4 years after universal access to direct-acting antivirals: a retrospective cohort study. *The Lancet HIV* 2021; **8**(2): e96-e105.
36. Hoornenborg E, Achterbergh RCA, Schim van der Loeff MF, et al. MSM starting preexposure prophylaxis are at risk of hepatitis C virus infection. *AIDS* 2017; **31**(11): 1603-10.
37. Cotte L, Cua E, Reynes J, et al. Hepatitis C virus incidence in HIV-infected and in preexposure prophylaxis (PrEP)-using men having sex with men. *Liver Int* 2018.
38. Boerekamps A, Wouters K, Ammerlaan HSM, Gotz HM, Laga M, Rijnders BJA. Case series on acute HCV in HIV-negative men in regular clinical practice: a call for action. *Neth J Med* 2018; **76**(8): 374-8.
39. Personal communication Dr. Ir. Eline Op de Coul, waarnemend afdelingshoofd SOA Centrum Infectieziektebestrijding, Epidemiologie & Surveillance, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), 25 april 2022.
40. LCI. Draaiboek consult seksuele gezondheid, hoofdstuk 5: Testbeleid. *Werkgroep artsen seksuele gezondheid en soa* 2015.
41. Vermeiren AP, Hoebe CJ, Dukers-Muijers NH. High non-responsiveness of males and the elderly to standard hepatitis B vaccination among a large cohort of healthy employees. *Journal of Clinical Virology* 2013; **58**(1): 262-4.
42. Hoebe CJ, Vermeiren AP, Dukers-Muijers NH. Revaccination with Fendrix® or HBVaxPro® results in better response rates than does revaccination with three doses of Engerix-B® in previous non-responders. *Vaccine* 2012; **30**(48): 6734-7.
43. Saco TV, Strauss AT, Ledford DK. Hepatitis B vaccine nonresponders: Possible mechanisms and solutions. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2018; **121**(3): 320-7.

44. Mizushima D. Prophylactic effect of PrEP against HBV infection among MSM. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; abstract 1025; 2020; 2020.
45. RIVM.
https://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Nieuwsberichten/2017/RIVM_adviseert_hepatitis_A_vaccinatie_voor_homomannen, accessed 19-10-2018.
46. Ndumbi P, Freidl GS, Williams CJ, et al. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. *Euro Surveill* 2018; **23**(33).
47. Elske Hoornenborg, Kees de Jong, Kai Jonas, Remy Welleman, Shelly Gibson. Motiverende gespreksvoering in de context van hiv pre-expositie profylaxe: adviezen en handreikingen, opgesteld in samenspraak met het We are PrEPARED (WAP) initiatief. Online beschikbaar via <https://www.ggd.amsterdam.nl/infectieziekten/soa-hiv-sense/prep/informatie/>. 2018.
48. Marson KG, Marlin R, Pham P, et al. Real-world performance of the new US HIV testing algorithm in medical settings. *J Clin Virol* 2017; **91**: 73-8.
49. Knox DC, Anderson PL, Harrigan PR, Tan DH. Multidrug-Resistant HIV-1 Infection despite Preexposure Prophylaxis. *N Engl J Med* 2017; **376**(5): 501-2.
50. Colby DJ, Kroon E, Sacdalan C, et al. Acquisition of Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in a Patient Taking Preexposure Prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2018; **67**(6): 962-4.
51. Markowitz M, Grossman H, Anderson PL, et al. Newly Acquired Infection With Multidrug-Resistant HIV-1 in a Patient Adherent to Preexposure Prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; **76**(4): e104-e6.
52. 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*, [Epub ahead of print] 2018.
53. Koole JC, Welkers MR, Yap K, et al. HIV-1-infection in a man who has sex with men despite self-reported excellent adherence to pre-exposure prophylaxis, the Netherlands, August 2021: be alert to emtricitabine/tenofovir-resistant strain transmission. *Eurosurveillance* 2022; **27**(14): 2200275.
54. To K, Lee S. A review of reported cases of HIV pre - exposure prophylaxis failure with resultant breakthrough HIV infections. *HIV medicine* 2021; **22**(2): 75-82.
55. Fonner VA, Dalglis SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS* 2016; **30**(12): 1973-83.
56. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2015; **373**(23): 2237-46.
57. Molina J-M, Ghosn J, Assoumou L, et al. Daily and on-demand HIV pre-exposure prophylaxis with emtricitabine and tenofovir disoproxil (ANRS PREVENIR): a prospective observational cohort study. *The Lancet HIV* 2022.
58. Hendrix CW, Andrade A, Bumpus NN, et al. Dose Frequency Ranging Pharmacokinetic Study of Tenofovir-Emtricitabine After Directly Observed Dosing in Healthy Volunteers to Establish Adherence Benchmarks (HPTN 066). *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016; **32**(1): 32-43.
59. Patterson KB, Prince HA, Kraft E, et al. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. *Sci Transl Med* 2011; **3**(112): 112re4.
60. Cottrell ML, Yang KH, Prince HM, et al. 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.
61. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014; **14**(9): 820-9.
62. Rijksoverheid. Kamerbrief met beleidsreactie preventief gebruik van hiv-remmers [Dutch], <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2018/07/10/kamerbrief-met-beleidsreactie-preventief-gebruik-van-hiv-remmers-prep>, accessed at 23 November 2018.
63. Nichols BE, Boucher CA, van der Valk M, Rijnders BJ, van de Vijver DA. Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2016; **16**(12): 1423-9.