

# PrEP in Nederland: de introductie van pre-expositieprofylaxe ter voorkoming van een hiv-infectie

PrEP in the Netherlands: the introduction of HIV pre-exposure prophylaxis

dr. E. Hoornenborg

## SAMENVATTING

Op 22 januari 2020 promoveerde Elske Hoornenborg aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift getiteld 'PrEP in the Netherlands. The introduction of HIV pre-exposure prophylaxis'. Het onderzoek werd verricht onder supervisie van promotoren prof. dr. M. Prins en prof. dr. H.J.C. de Vries, en co-promotor prof. dr. M.F. Schim van der Loeff. (TIJDSCHR INFECT 2020;15(4):158-60)

## SUMMARY

On January 22<sup>nd</sup>, 2020, Elske Hoornenborg defended her PhD thesis entitled 'PrEP in the Netherlands. The introduction of HIV pre-exposure prophylaxis', supervised by prof. dr. M. Prins, prof. dr. H.J.C. de Vries, and prof. dr. M.F. Schim van der Loeff. This article summarizes the most important findings of this thesis.



## INLEIDING

Dit proefschrift gaat over het voorkomen van een hiv-infectie door het gebruik van antiretrovirale middelen (pre-expositieprofylaxe: PrEP). PrEP bevat meestal tenofovirdisoproxil en emtricitabine (beide 'nucleoside reverse'-transcriptasremmers) en is bedoeld voor mensen die geen hiv hebben,

maar die wel een verhoogd risico lopen om geïnfecteerd te raken. Eerder onderzoek toonde al aan dat PrEP een effectieve manier is om hiv te voorkomen voor mannen die seks hebben met mannen (MSM) en transgenders, mits de pillen goed worden gebruikt.<sup>1-3</sup> Ook is uit eerdere studies bekend dat PrEP veilig is om te gebruiken.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. E. Hoornenborg, internist-infectioloog, GGD Amsterdam, afdeling Infectieziekten, Soa-polikliniek/Centrum voor seksuele gezondheid, Nieuwe Achtergracht 100, 1018 WT Amsterdam, tel.: 020 555 51 93,

e-mailadres: ehoornenborg@ggd.amsterdam.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: voor de uitvoering van de in dit proefschrift beschreven studies ontving de GGD Amsterdam een subsidie van ZonMw. De PrEP-medicatie en een financiële bijdrage werden verkregen van Gilead Sciences. Het H-TEAM verstrekte cofinanciering voor de studies in dit proefschrift. De GGD Amsterdam ontving een vergoeding voor deelname van de auteur aan een bijeenkomst van een adviesgroep van Gilead Sciences. Voor het drukken van het proefschrift werd een financiële bijdrage geleverd door de GGD Amsterdam en het Amsterdam UMC, locatie AMC.

**Trefwoorden:** hiv, mannen die seks hebben met mannen, pre-expositieprofylaxe.

**Keywords:** HIV, men who have sex with men, pre-exposure prophylaxis.

ONTVANGEN 13 MEI 2020, GEACCEPTTEERD 11 JUNI 2020.

In dit proefschrift werden de diverse aspecten bestudeerd van de implementatie van PrEP. Daarbij werden gegevens gebruikt uit het Amsterdam PrEP-project (AMPrEP). AMPrEP is een demonstratieproject voor hiv-negatieve MSM en transgenders. In 2015 is AMPrEP gestart bij de GGD Amsterdam met het doel te onderzoeken hoeveel mensen PrEP willen gebruiken en hoe het PrEP-gebruik wordt ervaren. Deelnemers kregen de keuze tussen dagelijks gebruik van PrEP of gebruik rondom seks en werden 3-maandelijks gezien. Data werd verzameld over deelnemerkenmerken, hoe het PrEP-gebruik werd ervaren, bijwerkingen, therapietrouw, optreden van soa's en hiv, seksueel gedrag, en het gebruik van drugs.

### DEELNEMERKARAKTERISTIEKEN

De interesse om deel te nemen aan AMPrEP was groter dan de capaciteit van het project, wat zeer ongebruikelijk is voor wetenschappelijk onderzoek. Vrijwel alle deelnemers waren MSM (374 van de 376 deelnemers) en slechts 2 waren transvrouw (persoon die geboren is als man, maar zich vrouw voelt). Ongeveer driekwart van de deelnemers koos ervoor om dagelijks PrEP te gebruiken, de rest koos voor gebruik van PrEP rondom seks.<sup>4</sup> De prevalentie van soa's was bij inclusie in de studie hoog: 71/374 (19%) had ten minste 1 van de soa's chlamydia, gonorrhoe of syfilis. Deelnemers die kozen voor het gebruik van PrEP rondom seks waren ouder in vergelijking met degenen die kozen voor dagelijks gebruik. Ook rapporteerden zij minder anale seks zonder condoom, gebruikten minder vaak andere dagelijkse medicijnen en hadden minder vaak een vaste relatie.

Een bijzondere bevinding was dat de prevalentie van hepatitis C bij het starten van PrEP hoog was (4,8%, 95%-BI: 2,9-7,5%).<sup>5</sup> Dit was hoger dan eerder werd gevonden bij hiv-negatieve MSM. Het bleek dat de hepatitis C-virusstammen bij de hiv-negatieve AMPrEP-deelnemers leken op de stammen bij hiv-positieve MSM, maar niet op die in andere groepen. Dat suggereerde dat sprake was van seksuele overdracht van hepatitis C tussen hiv-positieve MSM en hiv-negatieve MSM die starten met PrEP.

### MOBIELE APPLICATIE

In AMPrEP is een mobiele applicatie (app) gebruikt om de therapietrouw van PrEP en het seksuele gedrag te meten. Het bleek dat tijdens het eerste jaar van deelname aan AMPrEP de app regelmatig werd gebruikt, vooral door deelnemers die dagelijks PrEP gebruikten.<sup>6</sup> De gegevens die dagelijks werden verzameld met de app waren vergelijkbaar met gegevens uit online vragenlijsten waarmee eens per 3 maanden werd gevraagd naar het gebruik van PrEP en sek-

sueel gedrag in de voorgaande periode. Daarom werd geconcludeerd dat een app een veelbelovende manier is om data te verzamelen over therapietrouw van PrEP en over seksueel gedrag.

### CASUS

In het proefschrift wordt een casus beschreven van een 50-jarige deelnemer bij wie een hiv-infectie met normaalgevoelig virus zonder resistentiemutaties werd vastgesteld.<sup>7</sup> De deelnemer had zijn dagelijkse PrEP trouw geslikt gedurende langere tijd, wat onderbouwd werd met een spiegelbepaling in een 'dried blood spot'. Het was niet eenvoudig om een diagnose te stellen, omdat wel antistoffen tegen hiv werden gevonden, maar hiv-RNA niet aantoonbaar was in bloed, in 'peripheral blood mononuclear cells' en biopten uit het sigmoid. Besloten werd om PrEP te stoppen; 3 weken later was hiv-RNA meetbaar in bloed en werd gestart met cART. Deze casus is wereldwijd uniek en toont aan dat hiv gedurende correct PrEP-gebruik in een zeer zeldzame situatie toch een infectie kan veroorzaken. PrEP blijft echter een zeer effectieve manier van preventie van een hiv-infectie en beschermt vrijwel iedereen die PrEP gebruikt volgens voorschrift, zoals deze en andere studies aantonen.

### RISICOCOMPENSATIE

Toen PrEP voor het eerst werd onderzocht, waren er zorgen over zogenoemde 'risicocompensatie': een toename van risicogedrag door een lagere inschatting van het risico op een hiv-infectie bij gebruik van PrEP. Diverse aspecten die kunnen wijzen op risicocompensatie werden onderzocht, waaronder veranderingen in seksueel gedrag en de incidentie van soa's. Seksueel gedrag in de 3 maanden voor het starten met PrEP werd vergeleken met het gedrag in maanden 4-6 na het starten met PrEP.<sup>8</sup> Over deze perioden vergeleken nam het aantal keren seks zonder condoom toe, maar het aantal sekspartners en het aantal keren seks bleven stabiel. Factoren die samenhangen met een toename van seksueel risicogedrag waren een hogere leeftijd, het gebruik van drugs kort voor seks in de 6 maanden voor de start met PrEP, het gebruik van postexpositieprofylaxe in de 6 maanden voor de start met PrEP, en het kiezen van dagelijks PrEP.

### SOA'S

Het seksuele gedrag en de incidentie van soa's werden ook bekeken gedurende de eerste 2 jaar van PrEP-gebruik. Daarbij werd geconstateerd dat de incidentie van 1 of meer soa's hoog was (90,4/100 persoonsjaren), maar niet toenam gedurende de tijd.<sup>9</sup> De incidentie van soa's was 41% lager onder deelnemers die PrEP gebruikten rondom seks dan onder dagelijkse PrEP-gebruikers, wat vermoedelijk een gevolg is

van verschillen in seksueel gedrag tussen beide groepen. Het condoomgebruik nam af, maar het aantal sekspartners en het aantal keren seks veranderden niet gedurende de eerste 2 jaar. De resultaten van eerdere onderzoeken werden bevestigd, waaruit blijkt dat PrEP effectief is in het voorkomen van een hiv-infectie.

### HEPATITIS C

Naast de hoge prevalentie was ook de incidentie van een hepatitis C-infectie hoog (2,3/100 persoonsjaren).<sup>10</sup> Zowel primaire infecties (1,27/100 persoonsjaren) als her-infecties (27,8/100 persoonsjaren) kwamen frequent voor. Factoren die samenhangen met de incidentie van een hepatitis C-infectie waren receptieve anale seks met losse partners zonder condoom, een recente anale soa, het injecteren van drugs en het delen van rietjes tijdens het snuiven van drugs. Eerder werden hiv-negatieve MSM niet beschouwd als een risicogroep voor een hepatitis C-infectie. De resultaten van dit proefschrift tonen een verhoogd risico op hepatitis C in een setting van PrEP-gebruik door hiv-negatieve MSM. Nationale en internationale richtlijnen adviseren nu om hiv-negatieve MSM bij de start en tijdens het gebruik van PrEP te testen op hepatitis C.<sup>11,12</sup>

### CONCLUSIE

PrEP, zowel volgens een dagelijks schema als volgens een schema rondom seks, is een goed toepasbare interventie om een hiv-infectie te voorkomen voor MSM. PrEP-verstrekking moet samengaan met een goede voorlichting over bescherming tegen soa's, inclusief hepatitis C, en frequent testen op deze infecties.



Naar het proefschrift

### REFERENTIES

- McCormack S, Dunn DT, Desai M, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016;387:53-60.
- 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;373:2237-46.
- Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010;363:2587-99.
- Hootenborg E, Achterbergh RC, Van der Loeff MF, et al. Men who have sex with men more often chose daily than event-driven use of pre-exposure prophylaxis: baseline analysis of a demonstration study in Amsterdam. *J Int AIDS Soc* 2018;21:e25105.
- Hootenborg E, Achterbergh RC, Schim van der Loeff MF, et al. MSM starting preexposure prophylaxis are at risk of hepatitis C virus infection. *AIDS* 2017;31:1603-10.
- Finkenflugel RN, Hootenborg E, Achterbergh RC, et al. A mobile application to collect daily data on preexposure prophylaxis adherence and sexual behavior among men who have sex with men: use over time and comparability with conventional data collection. *Sex Transm Dis* 2019;46:400-6.
- Hootenborg E, Prins M, Achterbergh RC, 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:e522-e8.
- Hootenborg E, Coyer L, Van Laarhoven A, et al. Change in sexual risk behaviour after 6 months of pre-exposure prophylaxis use: results from the Amsterdam pre-exposure prophylaxis demonstration project. *AIDS* 2018;32:1527-32.
- Hootenborg 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. *Lancet HIV* 2019;6:e447-e55.
- Hootenborg E, Coyer L, Boyd A, et al. High incidence of HCV in HIV-negative men who have sex with men using pre-exposure prophylaxis. *J Hepatol* 2020;72:855-64.
- NVHB-richtlijn HIV. Te raadplegen op: <http://richtlijn.hiv.nvhb.nl/index.php/Inhoud>.
- Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2018;320:379-96.