

Hiv-behandeling anno 2019: stand van zaken

David Burger ^{a*}, Piter Oosterhof ^b, Hylke Waalewijn ^c,
Pauline Bollen ^d en Matthijs van Luin ^e

^a Ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, Radboudumc, Nijmegen.

^b Poliklinisch apotheker/onderzoeker, OLVG, Amsterdam en
Radboudumc, Nijmegen.

^c Apotheker/onderzoeker, Radboudumc, Nijmegen.

^d Ziekenhuisapotheker/onderzoeker, Radboudumc, Nijmegen.

^e Ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, Rijnstate, Arnhem.

* Correspondentie: David.Burger@radboudumc.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Burger D, Oosterhof P, Waalewijn H, Bollen P, van Luin M.
Hiv-behandeling anno 2019: stand van zaken. Nederlands Platform voor
Farmaceutisch Onderzoek. 2019;4:a1698.

Kernpunten

- Alle richtlijnen voor hiv-behandeling bevelen nu aan om hiv-patiënten direct met cART te laten starten.
- Het primaire doel van hiv-behandeling is het behalen van een onmeetbare virale load (gedefinieerd als < 50 kopieën/mL).
- Anno 2019 hebben we 25 hiv-middelen tot onze beschikking verdeeld over zes verschillende klassen.
- Doordat nieuwe hiv-middelen een verbeterde farmacokinetiek vertonen is de noodzaak tot routinematig meten van spiegels van hiv-medicatie komen te vervallen.
- Er is een zorgpad opgesteld voor apothekers voor het begeleiden van personen die met een recept voor PrEP in de apotheek komen.
- Door de komst van generieke varianten is een significante daling in kosten van hiv-medicatie mogelijk geworden.

Inleiding

Door de introductie van combinatie antiretrovirale therapie (cART) in het midden van de jaren negentig van de vorige eeuw, hoeft een hiv-infectie niet langer meer een fatale aandoening te zijn; het is daarmee een chronische infectie geworden. Cohortonderzoeken laten zien dat de levensverwachting van een persoon die op zijn vijftiengste geïnfecteerd raakt slechts enkele jaren minder is dan die van een gezond persoon,

ABSTRACT

Hiv therapy in the year 2019

BACKGROUND and METHODS

HIV infection has become a chronic infection due to the high efficacy and good tolerability of combination antiretroviral therapy (cART). In contrast to earlier days, cART is now recommended to all HIV-positive persons, for their own health and to prevent transmission of the virus to other persons ("treatment as prevention").

RESULTS

More recently introduced anti-hiv agents have more favorable pharmacokinetics than older ones. First line regimens usually consist of a backbone of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors to which an integrase inhibitor is added as a third drug. Pre-exposure prophylaxis by using two antiretroviral agents (tenofovir DF/emtricitabine) is receiving increased interest for use in hiv-negative people who are at risk for hiv infection.

CONCLUSION

Generic forms of widely-used antiretroviral agents have been introduced in the Netherlands, and make considerable cost savings possible. Drug-drug interactions remain an important safety risk for hiv-positive patients on cART.

en gelijk is aan patiënten met andere chronische aandoeningen zoals reuma of diabetes [1]. In de afgelopen jaren zijn er vele verbeteringen doorgevoerd in het toepassen van cART bij hiv-positieve patiënten. De ouder wordende hiv-patiënt met een toenemende kans op polyfarmacie zal frequent een apotheek bezoeken; apothekers dienen derhalve goed op de hoogte te zijn van de laatste ontwikkelingen. Tevens is recent de pre-expositieprofylaxe (PrEP) geïntroduceerd voor hiv-negatieve personen die een groot risico lopen om geïnfecteerd te raken.

Dit artikel is bedoeld om een overzicht te geven van de stand van zaken met betrekking tot hiv-behandeling in Nederland. Waar mogelijk zal de rol van de apotheker expliciet benoemd worden. Indien van toepassing zal er aandacht worden besteed aan onderzoek naar hiv-medicatie zoals dat in Nederland plaatsvindt. Voor de opzet van dit overzichtsartikel is gekozen om de zogenaamde *WHO-6-step*-methode voor toepassing van farmacotherapie als kapstok te hanteren (tabel 1).

Tabel 1 Beschrijving van de WHO-6-step-methode voor farmacotherapie

Stap	Onderwerp
1	definitie probleem
2	doel van therapie
3	beschikbare medicatie
4	keuzecriteria medicatie
5	behandelplan inclusief patiënteducatie
6	evaluatie

Stap 1: definitie probleem

Met de kennis dat hiv-infectie voor vrijwel iedereen een dodelijke ziekte is, lijkt het definiëren van het probleem overbodig. Toch kan hier nog wel nuancering plaatsvinden. Vanaf het moment dat effectieve cART beschikbaar was, werd in de medische wereld gedebatteerd over het juiste moment voor het starten van hiv-therapie. Immers, personen bij wie een hiv-infectie wordt vastgesteld (seropositiviteit) kunnen vele jaren zonder symptomen door het leven gaan, terwijl het direct starten van cART kan leiden tot zowel acute als chronische toxiciteit. Tevens gaan met directe behandeling hogere kosten gepaard en wordt een verder gezond persoon gemedicaliseerd. Bij een uitgestelde behandeling wordt het moment van starten van cART bepaald door de mate van immuniteit, weergegeven door het CD4 aantal. De voor- en nadelen van vroege ten opzichte van uitgestelde behandeling staan in tabel 2.

In de afgelopen jaren is door de resultaten van een aantal grote onderzoeken een helder antwoord gekomen op de vraag wat het beste moment is om te starten met behandeling. In 2015 zijn de uitkomsten van de START-trial bekend gemaakt [2]. In dit onderzoek werden 4685 hiv-positieve patiënten met > 500 CD4-cellen/mm³ die nog geen

cART gebruikten, gerandomiseerd naar direct beginnen of wachten met behandeling totdat het CD4-aantal was gedaald tot < 350 cellen/mm³. Het primaire eindpunt was het ontwikkelen van een aids-diagnose, overlijden, of niet-aids-gerelateerde complicaties. Na een gemiddelde follow-up van drie jaar bleek dit gecombineerde eindpunt bij 4,1% van de patiënten met een uitgestelde behandeling te zijn voorgekomen ten opzichte van 1,8% bij de patiënten die direct met cART waren gestart. De *Data Monitoring and Safety Board* greep in en gelastte dat alle patiënten in het onderzoek direct met cART moesten beginnen gezien het aangetoonde voordeel. Naast minder aids- en niet-aids-gerelateerde complicaties was er ook een niet-significante trend in een lagere mortaliteit bij direct beginnen met cART ten opzichte van uitgestelde cART.

Het tweede onderzoek dat antwoord probeerde te geven over het juiste moment van starten was de zogenaamde ‘*treatment as prevention*’-trial[3]. Hierin werden 1763 hiv-positieve patiënten geïncludeerd met een CD4-aantal tussen 350 en 550 cellen/mm³ die nog geen cART gebruikten én een stabiele relatie hadden met een hiv-negatieve partner (serodiscordante koppels). Deze patiënten werden gerandomiseerd naar direct starten met cART of wachten tot het CD4-aantal was gedaald tot < 250 cellen/mm³. Uiteraard werd aan alle deelnemers ook informatie gegeven over preventie van hiv-transmissie zoals het gebruik van condooms. Na een mediane follow-up van 5,5 jaar waren er 46 partners besmet geraakt waarvan door genetisch onderzoek kon worden bewezen dat het om dezelfde virusstam ging als waarmee de partner was geïnfecteerd. Er was echter een groot verschil tussen de twee groepen: er waren maar drie besmettingen bij patiënten die meteen begonnen waren met cART ten opzichte van 43 in de groep waarbij cART was uitgesteld tot een CD4-aantal < 250 cellen/mm³.

Alle richtlijnen voor hiv-behandeling bevelen nu aan om hiv-patiënten direct met cART te laten starten. Uit gegevens

Tabel 2 Argumenten voor vroege ten opzichte van uitgestelde behandeling van hiv-infectie

Vroege behandeling

- preventie van ontwikkeling van aids-aandoeningen (infecties, maligniteiten)
- preventie van ontwikkeling van niet-aids-gerelateerde aandoeningen (bijvoorbeeld cognitieve dysfunctie, vermoeidheid)
- preventie van transmissie van hiv naar andere personen
- mogelijk een grotere kans op volledig herstel van het immuunsysteem (normale CD4-aantallen, verminderde immuunactivatie en inflammatie)

Uitgestelde behandeling

- vermindert bijwerkingen op de lange termijn
- verlaagt kosten van medicatie, ziekenhuisbezoeken, laboratoriumcontroles, et cetera.
- vermindert medicalisering van een verder gezond persoon

Tabel 3 Beschikbare antiretrovirale middelen

NRTI	NNRTI	PI	InSTI	CCR5-antagonist
abacavir (ABC)	efavirenz (EFV)	atazanavir (ATV)*	raltegravir (RAL)	maraviroc
didanosine (ddl)	etravirine (ETR)	darunavir (DRV)*	elvitegravir (EVG)*	fusie-inhibitor
emtricitabine (FTC)	nevirapine (NVP)	fosamprenavir (FPV)*	dolutegravir (DTG)	enfuvirtide (T-20)
lamivudine (3TC)	rilpivirine (RPV)	indinavir (IDV)*	bictegravir (BIC)	
stavudine (d4T)		lopinavir (LPV)*		
tenofovir (TDF, TAF)		ritonavir (RTV)		
zidovudine (ZDV, AZT)		saquinavir (SQV)*		
		tipranavir (TPV)*		

* Hiv-middel wordt geboost door ritonavir of cobicistat.

De in oranje weergegeven middelen worden het meest gebruikt.

(N)NRTI = (*Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, PI = *protease inhibitor*, InSTI: *integrase strand transfer inhibitor*, CCR5: chemokine-receptor.

van de Stichting HIV Monitoring weten we dat inmiddels in Nederland een grote meerderheid van patiënten met een hiv-diagnose binnen een maand met cART start.

Een bijzondere groep van hiv-patiënten die met name in aanmerking komt om snel te starten zijn patiënten met een zogenaamde acute hiv-infectie. Dit zijn patiënten bij wie al wel virus in het bloed kan worden aangetoond maar bij wie nog niet voldoende antistoffen zijn aangemaakt voor een positieve hiv-test. Er zijn twee redenen om snel te beginnen. Allereerst kan op theoretische gronden hiv bij start van cART kort na de besmetting minder schade aan het immuunsysteem berokkenen en is de kans groter dat patiënten uiteindelijk een hoger CD4-aantal zullen bereiken na langdurige toepassing van cART. De diverse onderzoeken die zijn uitgevoerd, onder andere in Nederland, spreken elkaar echter tegen [4]. Een tweede reden om een acute hiv-infectie snel te behandelen is omdat die groep van patiënten een belangrijke bron vormt voor het in stand houden van de hiv-epidemie. Zij hebben op dat moment immers veel virus in hun bloed maar weten zelf nog niet van hun hiv-infectie. In Amsterdam is door het zogenaamde H-team een project opgestart om deze patiënten zo snel als mogelijk in behandeling te krijgen om verdere voortgang van de epidemie in te dammen (zie <https://hteam.nl/>).

Stap 2: doel van therapie

Het doel van therapie is verlagen van mortaliteit en morbiditeit als gevolg van de hiv-infectie. Omdat deze 'harde' eindpunten wellicht pas na vele jaren optreden bij een asymptomatische hiv-patiënt, wordt al vele jaren gebruik gemaakt van surrogaatmarkers in de vorm van het aantal CD4-cellen en het aantal hiv-RNA-deeltjes in het plasma (de zogenaamde virale load). Het primaire doel is het behalen van een onmeetbare virale load (gedefinieerd als < 50 kopieën/mL). Dit gaat in het algemeen gepaard met een stijging van het aantal CD4-cellen waarbij

gestreefd wordt om deze te laten stijgen tot > 500 cellen/mm³, wat overeenkomt met een acceptabele immuniteit in personen zonder hiv. Vanzelfsprekend is tevens het doel dat de patiënt deze laboratoriumwaarden haalt met zo min mogelijke bijwerkingen. Samengenomen vertaalt zich dit in een verbeterde kwaliteit van leven. Daarnaast wordt bij het bereiken van een onmeetbare virale load overdracht van het virus naar anderen voorkomen.

Hiv-therapie is dus chronische medicatie die levenslang ingenomen moet worden. Toch gloort er ver aan de horizon een klein beetje hoop dat we ooit in staat moeten zijn om hiv te genezen [5]. Door zowel academische onderzoekers als de farmaceutische industrie wordt nog veel geïnvesteerd in onderzoek. We hopen door toegenomen kennis van virale pathogenese geneesmiddelen te vinden met een nieuw werkingsmechanisme die idealiter kort na besmetting kunnen worden gestart [6].

Stap 3: beschikbare medicatie

Meer dan 30 jaar geleden, in 1987, kwam het eerste antiretrovirale middel beschikbaar: zidovudine, ook wel bekend als AZT. Zidovudine is een *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTI). Sinds die tijd zijn er vele middelen bijgekomen, deels ook met andere werkingsmechanismen zoals de *protease inhibitors* (PI's) en *integrase strand transfer inhibitors* (InSTI's). Er is ook een aantal middelen alweer van de markt verdwenen, bijvoorbeeld vanwege bijwerkingen, suboptimale effectiviteit, of hoge *pill burden*. Anno 2019 hebben we 25 middelen tot onze beschikking verdeeld over zes verschillende klassen (tabel 3). Daarbij moet wel vermeld worden dat ongeveer 10 daarvan het meest gebruikt worden. De overige middelen worden vooral ingezet bij patiënten met intolerantie of resistentie voor de meest gebruikte middelen. Tevens zijn een aantal middelen beschikbaar in de vorm van combinatiepreparaten. Indien

Tabel 4 Aanbevolen combinaties voor initiële therapie bij een patiënt met hiv

NRTI backbone	InSTI	Pluspunten	Nadelen
abacavir/ lamivudine	dolutegravir	STR	<ul style="list-style-type: none"> • HLA testen • hoogste prijs indien STR • mogelijk verhoogde kans op cardiovasculaire comorbiditeit • licht verhoogde kans op neuropsychiatrische bijwerkingen • kan niet bij HBV-co-infectie
tenofovir/ emtricitabine	dolutegravir	<ul style="list-style-type: none"> • indien TDF: lagere prijs dan STR • kleine tablet 	<ul style="list-style-type: none"> • TDF niet wenselijk bij nierfunctiestoornissen • licht verhoogde kans op neuropsychiatrische bijwerkingen
tenofovir/ emtricitabine	elvitegravir/ cobicistat	STR	<ul style="list-style-type: none"> • interacties • innemen met voeding • hoogste prijs
tenofovir/ emtricitabine	raltegravir	<ul style="list-style-type: none"> • indien TDF: lagere prijs dan STR • veel ervaring 	<ul style="list-style-type: none"> • TDF niet wenselijk bij nierfunctiestoornissen • groter aantal tabletten
tenofovir/ emtricitabine	bictegravir	STR	<ul style="list-style-type: none"> • beperkte ervaring • hoogste prijs

NRTI: *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, InSTI: *integrase strand transfer inhibitor*, STR: *single-tablet regimen*, HLA: *human leukocyte antigen*, HBV: hepatitis B-virus, TDF: tenofovir.

een volledige cART beschikbaar is in één pil noemen we dat een *single-tablet regimen* (STR).

De doorbraak in de hiv-behandeling in de midden jaren negentig was mogelijk doordat naast de bestaande groep van NRTI's toen een nieuwe groep van PI's beschikbaar kwam. Een PI toegevoegd aan een NRTI duocombinatie leverde de tripeltherapie die nu nog steeds de standaard is. Omdat de farmacokinetiek van PI's vaak suboptimaal is – slechte absorptie, snelle eliminatie – worden deze middelen vaak gecombineerd met een booster, bijvoorbeeld ritonavir of cobicistat.

Behalve een PI kan nu ook een *non-nucleoside RTI* (NNRTI) of een InSTI als derde middel worden toegevoegd aan het fundament – *backbone* – van twee NRTI's. Op basis van bijwerkingen kunnen ook andere tripel- of duocombinaties gemaakt worden. Bij de ontwikkeling van een nieuw antiretroviraal geneesmiddel wordt als eerste de effectiviteit en veiligheid onderzocht als onderdeel van de klassieke tripeltherapie. Bij gebleken effectiviteit wordt later vervolgonderzoek opgestart naar andere niet-klassieke combinaties die als onderhoudsbehandeling kunnen worden ingezet, zoals dolutegravir + lamivudine [7], dolutegravir + rilpivirine [8] of darunavir/ritonavir + etravirine [9]. Het is nog niet algemeen beleid om na een succesvolle

respons op tripeltherapie patiënten proactief om te zetten naar duotherapie, maar bij incidentele patiënten met bijwerkingen kan dat soms wel toegepast worden. Onder andere onderzoek vanuit het Erasmus MC naar monotherapie met dolutegravir heeft duidelijk gemaakt dat monotherapie inferieur is aan tripeltherapie [10]. cART zal vooralsnog uit minimaal twee – meestal drie – middelen bestaan van minimaal twee verschillende klassen.

Stap 4: keuzecriteria

Er is een groot aantal mogelijkheden voor het samenstellen van een tripeltherapie op basis van het principe van twee NRTI's plus een derde middel. Wereldwijd is de richtlijn van het Department of Human Health Services (DHHS) van het National Institute of Health in de Verenigde Staten het meest toonaangevend (zie <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/>). De Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren volgt deze richtlijn ook (<http://richtlijn.hiv.nvhb.nl/index.php/Inhoud>). De DHHS-richtlijn wordt jaarlijks bijgewerkt en biedt een zorgvuldige onderbouwing van aanbevolen therapieën. Er zijn aparte richtlijnen voor de behandeling van kinderen en zwangere vrouwen. In de laatste editie van de richtlijn voor volwassenen is gekozen om bij voorkeur te starten met een

tripelcombinatie van twee NRTI's en een InSTI (tabel 4).

De genoemde combinaties ontlopen elkaar niet veel in effectiviteit en veiligheid, hoewel er weinig direct-vergelijkende onderzoeken zijn uitgevoerd om daar een definitieve uitspraak over te kunnen doen. Er moet dus naar andere criteria gekeken worden om tot een keuze te komen, zoals aantal tabletten, comorbiditeit, interacties en prijs (tabel 4). Tenofovir is een veel gebruikte NRTI voor deze eerste keus combinatie en is beschikbaar in twee varianten: tenofovir disoproxyl fumarate (TDF) en tenofovir alafenamide (TAF). Voordeel van TAF is dat het op surrogaateindpunten minder toxisch is voor de nieren en botten [11]; voordeel van TDF is dat er inmiddels een generieke variant beschikbaar is waardoor de prijs van cART veel lager kan uitvallen. Een overzicht van de prijzen van de door de DHHS als eerstelijnscombinatie aanbevolen schema's staat in figuur 1 (op basis van taxe november 2018).

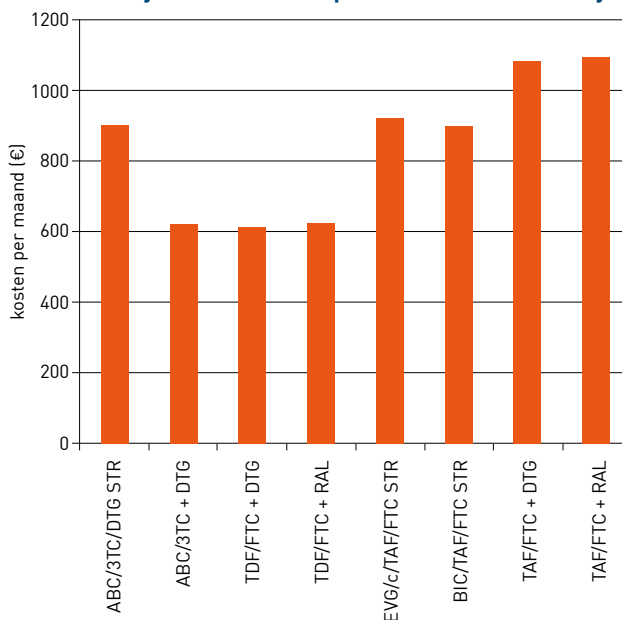
Een groot gedeelte van de hiv-patiënten die start met één van de bovengenoemde combinaties zal een goede virologische respons hebben en dit goed kunnen verdragen. Maar vele patiënten – percentage niet goed bekend bij nieuwe combinaties – zullen aanpassing nodig hebben op basis van bijwerkingen, interacties en innameproblemen. Tevens zijn er nog vele patiënten die in het verleden zijn gestart met 'oude' combinaties en die het daar goed op doen en (mede) daarom zien arts en patiënt geen reden om dit te veranderen. Het gevolg is dat in een willekeurige polikliniek van een hiv-behandelcentrum een groot aantal uiteenlopende combinaties voorgeschreven zal worden.

Stap 5: behandelplan en instructie aan patiënt

Het behandelplan van een hiv-patiënt ziet er relatief eenvoudig uit: de therapie is in principe levenslang en kan niet gestopt worden. De tabletten dienen heel ingenomen te worden; van een aantal STR's is onderzocht of ze fijn gemalen mogen worden (zie http://richtlijn.hiv.nvvh.nl/index.php/9.5_Advies_m.b.t._gebruik_anti-HIV_middelen_door_de_sonde). In het verleden werden door patiënten nog wel eens 'drug holidays' toegepast maar dat wordt nu zeker niet meer aangeraden, omdat uit onderzoek is gebleken dat er dan een kleine kans is op het optreden van het acute antiretrovirale syndroom met toegenomen morbiditeit en mortaliteit. Anderzijds weten we dat patiënten, mede vanwege het ervaren van bijwerkingen of sociale problematiek, wel eens periodes hun medicatie niet goed innemen en zal door de behandelend arts samen met de patiënt onderzocht moeten worden hoe dit verbeterd kan worden.

Bij de instructie aan de patiënt zal zeker ook het belang van therapietrouw aan de orde komen. In het verleden is uit onderzoek gebleken dat van de toenmalige cART > 95% moest worden ingenomen voor optimale virologische respons. Dit was met name het gevolg van een relatief korte halfwaardetijd en strikte voedselinstructies. De moderne cART heeft een betere farmacokinetiek, wordt in het algemeen eenmaal daags gedoseerd en steeds

Figuur 1 Kosten per maand voor de aanbevolen eerstelijns combinaties op basis van DHHS-richtlijn



DHHS: Department of Human Health Services, ABC: abacavir, 3TC: lamivudine, DTG: dolutegravir, STR: *single-tablet regimen*, TDF: tenofovir disoproxyl fumarate, FTC: emtricitabine; RAL: raltegravir; EVG: elvitegravir, c: co-bicistat, TAF: tenofovir alafenamide, BIC: bictegravir.

meer middelen kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Kleinschalig onderzoek met de combinatie TDF, emtricitabine en efavirenz heeft aangetoond dat strikte inname op vijf opeenvolgende dagen, gevolgd door twee dagen rust niet leidt tot verlies van virologische effectiviteit [12]. Niettemin worden dit soort schema's niet aanbevolen gezien de onvoorspelbare therapietrouw bij een individuele patiënt. Als patiënten vragen hoeveel ruimte er in een eenmaal daags schema zit dan noemen we vaak een marge van vier uur om hen enig houvast te geven. Als patiënten hier niet mee uit de voeten kunnen is nader onderzoek nodig waardoor de problemen met therapietrouw veroorzaakt worden.

Stap 6: evaluatie van therapie

Het is gebruikelijk dat patiënten na een maand, en daarna elke drie tot zes maanden worden gezien op de polikliniek waar naar de virale load gekeken wordt als primaire uitkomstmaat voor het slagen van de therapie. Verdere laboratoriumcontroles bestaan uit de bepaling van lever- en nierfunctie en een bloedbeeld. Met patiënten wordt gesproken over therapietrouw en bijwerkingen, en of er veranderingen zijn in de sociale omgeving met betrekking tot werk, familie en relaties. Er is tussen afspraken in laagdrempelig contact tussen patiënt en het hiv-behandelcentrum, bijvoorbeeld als er vragen zijn over bijwerkingen, herhaalrecepten of medicatie voorgeschreven door andere artsen.

Uiteindelijk gaat het natuurlijk om de kwaliteit van leven die zo lang mogelijk, zo optimaal mogelijk moet blijven. Naast de puur medische kant van de behandeling spelen er vaak ook andere zaken rond hiv-behandeling zoals stigma, verslaving, relatieproblematiek of kindervens. Bij deze laatste onderwerpen speelt de hiv-consulent vaak een grote rol.

In het verleden speelde *therapeutic drug monitoring* (TDM) van hiv-middelen een grote rol, mede op basis van in Nederland uitgevoerd onderzoek [13]. Doordat nieuwe hiv-middelen een verbeterde farmacokinetiek vertonen is de noodzaak tot routinematig meten van spiegels van hiv-medicatie komen te vervallen. Wel kan er nog steeds een indicatie zijn voor TDM in bijzondere gevallen, zoals patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen, bij interacties, kinderen of zwangerschap. Waar mogelijk worden deze als casuïstische mededeling gepubliceerd om de kennis over bijzondere patiënten te delen met het veld. Voorbeelden zijn de behandeling van een patiënt met dialyse [14], een patiënt die borstvoeding gaf [15], een patiënt die een overdosis had ingenomen [16], een zwangere patiënt met slikangst die continue infusie met zidovudine kreeg [17], een patiënt met een hiv/hepatitis C-co-infectie met kans op interacties [18], et cetera. De apotheker kan op deze wijze een initiërende rol spelen om bijzondere ervaringen bij hiv-patiënten te publiceren.

Pre- en post-expositieprofylaxe (PrEP/PEP)

De bovenstaande *WHO-6-step*-methode is uitgewerkt voor de behandeling van een bestaande hiv-infectie. Sinds enige jaren is ook in Nederland medicatie beschikbaar die gebruikt kan worden ter preventie van een hiv-infectie, de zogenaamde pre-expositieprofylaxe of PrEP. Deze toepassing volgt uit dierexperimenten waarbij door het toedienen van NRTI's, met name TDF plus emtricitabine (TDF/FTC), kort voorafgaande aan het blootstellen van de dieren aan het hiv-virus een besmetting met hiv voorkomen kon worden. Diverse onderzoeken hebben de effectiviteit van PrEP aangetoond [19], waarbij wel heel duidelijk werd dat PrEP alleen goed kan werken als het ook daadwerkelijk wordt ingenomen. Onderzoek naar effectiviteit van PrEP bij verschillende graden van therapietrouw toonde aan dat PrEP met een therapietrouw < 40% geen bescherming meer biedt.

Voor de Nederlandse situatie is PrEP met name relevant voor mannen die seks met mannen hebben en zich daarbij niet voldoende beschermen door gebruik van condooms. Er zijn twee verschillende innameschema's onderzocht die even effectief zijn: het dagelijks innemen van een tablet TDF/FTC, of een *on demand*-schema waarbij in totaal vier tabletten worden ingenomen; twee tabletten tussen twee en 24 uur na de mogelijke blootstelling aan hiv, een tablet 24 uur na de eerste inname en een tablet 48 uur na de eerste inname.

In september 2016 is de eerste Nederlandse PrEP-richtlijn verschenen die handvaten biedt voor de toepassing van PrEP in Nederland, deze is recent herzien (zie <https://nvhb.nl/richtlijnen/>). Er wordt gewezen op het belang van

het uitsluiten van een bestaande hiv-infectie in personen die PrEP gebruiken, omdat in het geval van een besmetting de hiv-behandeling suboptimaal is en kan leiden tot resistentieontwikkeling. Dit resistente virus beperkt niet alleen de behandelmogelijkheden van de patiënt, maar vormt ook een gevaar voor verdere verspreiding naar andere personen. Tevens is controle van de nierfunctie belangrijk gezien de nefrotoxiciteit van tenofovir. Dit speelt met name bij het dagelijks gebruik, minder bij *on demand*-gebruik. Een derde vorm van controle is het checken op SOA's, omdat deze niet door PrEP worden voorkomen.

Er is door ons een zorgpad opgesteld voor apothekers dat gebruikt kan worden in het begeleiden van personen die met een recept voor PrEP in de apotheek komen. Eind maart 2018 heeft de Gezondheidsraad een advies opgesteld voor de minister van VWS om PrEP te vergoeden uit de basisverzekering, waarbij een eigen bijdrage niet uitgesloten is. Totdat de minister dit advies overneemt moeten personen het dus nog volledig zelf betalen. Doordat TDF/FTC generiek beschikbaar is gekomen, is de prijs wel aanzienlijk gedaald en daarmee zien we een toename aan recepten in de apotheek. Het is binnen het circuit bekend dat de nodige personen PrEP-medicatie via internet bestellen, maar dat zal minder worden als de prijs verder daalt of door de zorgverzekeraar vergoed gaat worden.

In tegenstelling tot PrEP, wordt post-expositieprofylaxe (PEP) al vele jaren in Nederland toegepast in situaties waar ongewenste blootstelling aan hiv heeft plaatsgevonden, bijvoorbeeld door het zich prikken aan een (mogelijk) besmette naald of na verkrachting door een dader met onbekende serostatus. In de afgelopen jaren is de samenstelling van PEP steeds aangepast op de beschikbaarheid van nieuwe hiv-combinatietherapieën. De meeste ziekenhuizen in Nederland gebruiken momenteel een combinatie van TDF/FTC en dolutegravir. PEP dient gegeven te worden voor 28 dagen.

Besluit

Anno 2019 kan gesteld worden dat er grote verbeteringen zijn geweest in het toepassen van hiv-behandeling in Nederland. Er is keuze uit een aantal goed verdragen, zeer effectieve combinaties die bestaan uit een tot twee tabletten die eenmaal daags zijn in te nemen. Door komst van generieke varianten is een significante daling in kosten van hiv-medicatie mogelijk geworden. Dit is relevant omdat geneesmiddelkosten circa 75% van de totale zorgkosten van een hiv-patiënt in Nederland vormen; ziekenhuisopnamen zijn immers een zeldzaamheid geworden en een polibezoek kan twee tot vier keer per jaar plaatsvinden met beperkte laboratoriumcontroles. Niettemin blijft hiv-therapie kwetsbaar en kan er door ondeskundig gebruik veel mis gaan. Apothekers kunnen een centrale rol spelen in het monitoren van interacties, advisering, en therapietrouwbegeleiding. ■

Zie voor literatuurreferenties: npfo.nl.