

PrEP – veileder for helsepersonell

Nasjonal kompetansetjeneste for seksuelt overførte infeksjoner (NKSOI)

PrEP – VEILEDNING FOR HELSEPERSONELL I NORGE

Dokumentet har som mål å være et verktøy for helsepersonell som skal vurdere behov for PrEP og følge opp PrEP-brukere. Ved spørsmål, ta gjerne kontakt med Olafiaklinikken, ev. nærmeste dermatovenerologiske eller infeksjonsmedisinske poliklinikk med PrEP-erfaring.

Bakgrunn

PrEP står for preeksoneringsprofylakse og er en forebyggende hivbehandling. Den forebyggende effekten oppnås ved å ta antiretrovirale medisiner i form av en kombinasjon av tenofovir og emtricitabin tabletter, helst som én kombinasjonstablett (Truvada[®], Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz[®] eller Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Accord[®]). PrEP anbefales til dem som har høyest risiko for å bli smittet med hiv, og er anbefalt av Verdens helseorganisasjon (WHO), Centre for Disease Control (CDC), Folkehelseinstituttet (FHI)¹, Norsk forening for infeksjonsmedisin (NFIM)² og Helsedirektoratet.

PrEP har best dokumentert effekt hos menn som har sex med menn (MSM) og transpersoner. Effekten av PrEP er vist i fire randomiserte kontrollerte studier^{3,4,5,6}. Den internasjonale iPREX-studien³ viste at en tablett daglig reduserte risikoen for hivinfeksjon med 92% blant deltagende MSM med blodverdier som indikerte daglig bruk. PROUD⁵ og Ipergay⁶ viste at både daglig PrEP og «on demand» (intermitterende) PrEP, senket risikoen for hivsmitte for MSM i betydelig grad, minst 86%. Dette tilsvarer et «number needed to treat» (NNT) på 13, dvs. at man forhindrer ett hivtilfelle per 13 personer på PrEP (PROUD).

Mellom 1986-2016 utgjorde MSM en tredel av alle nye meldte hiv-tilfeller i Norge¹. Heteroseksuelle med høy risiko for hivsmitte kan vurderes for PrEP etter individuell vurdering.

PrEP bør inngå som en del av en helhetlig forebyggingsstrategi inkludert rådgivning om sikrere sex og hyppig testing for hiv, andre seksuelt overførbare infeksjoner (SOI) og hepatitt C. Sårbarhetsfaktorer som rusbruk og psykisk sykdom bør kartlegges, og brukeren bør tilbys behandling for dette ved behov².

Målgrupper

- MSM og transpersoner som har ubeskyttet analsex
- Hivnegativ med hivpositiv partner som ikke er virussupprimert. PrEP kan være indisert for den hivnegative hvis den hivpositive partneren ikke har virustall <50 kopier/mL. Behandling av den hivpositive inntil tilfredsstillende virussuppresjon er selvsagt å foretrekke. PrEP kan avsluttes når partneren har virustall <50 kopier/mL og dermed ikke lenger regnes som smitteførende, så lenge det ikke foreligger andre indikasjoner for PrEP som at vedkommende også har ubeskyttet sex med andre enn fast partner.
- Andre (inkl. heteroseksuelle) som har spesielt høy risiko for hivsmitte (skjønnsmessig vurdering)

Veileder for oppstart av PrEP

1. Samtale

Foreligger det indikasjon for PrEP?

I Norge er målgruppen først og fremst MSM og transpersoner som har eller har hatt:

- Ubeskyttet analt samleie med flere partnere siste 6 mnd.
- Selvrapportert høy risiko for gjentakelse

Tilleggsfaktorer som styrker indikasjon for PrEP hos MSM eller transpersoner:

- Seksuelt overførbare infeksjoner (SOI) siste 12 mnd.
- Bruk av PEP (post-eksponeringsprofylakse for hiv) siste 12 mnd.
- Sex under ruspåvirkning
- Etnisitet: I Norge har MSM med minoritetsbakgrunn høyere risiko for å bli hivsmittet enn MSM med skandinavisk bakgrunn

Heteroseksuelle som kan vurderes for PrEP:

- Turister/utearbeidende som har ubeskyttet vaginal- eller analsex i høyendemiske områder
- Sexarbeidere:
 - Mannlige sexarbeidere som selger sex til menn eller transpersoner, har høy hivrisiko og bør vurderes for PrEP
 - Kvinnelige sexarbeidere har ikke nødvendigvis høy risiko for hivsmitte i Norge med mindre de selger sex til heteroseksuelle menn med høy hivrisiko

Risikovurdering

Denne inkluderer en kartlegging av seksuell praksis og identifikasjon av områder som kan forbedres for å redusere risikoen for hivsmitte. Det er viktig å avklare hva slags "eksponering" eller risiko brukeren er bekymret for.

Det er først og fremst ubeskyttet vaginal- eller analsex som medfører risiko for hivsmitte, og som utløser indikasjon for PrEP.

- Hvilke partnere representerer den største risikoen for brukeren. Eks.: Har fast partner testet seg for hiv? Har fast partner ubeskyttet analsex med andre? Har brukeren tilfeldige sexpartnere på sauna/klubb/utested/cruisingsteder, via nettbaserte sjekkesteder eller på utenlandsreiser?
- I hvilke sammenhenger unnlater vedkommende å bruke kondom? Hva gjør at vedkommende ikke bruker kondom tilfredsstillende? Forekommer kondomsprekk? Ereksjonssvikt? Kan midler mot erektil dysfunksjon løse problemet?
- Noen pasienter undervurderer egen risiko, mens andre overvurderer den. Det kan være nyttig å gå gjennom **Tabell 1** nedenfor.

Tabell 1.

Antatt transmisjonsrate* for hiv ved ubeskyttet eksponering fra hivpositiv som ikke står på behandling²

Eksponeringstype	Antatt transmisjonsrate
Reseptivt analt samleie	1 av 90
Reseptivt analt samleie med sædavgang	1 av 65
Reseptivt analt samleie uten sædavgang	1 av 170
Insertivt analt samleie	1 av 666
Insertivt analt samleie ikke omskåret	1 av 161
Insertivt analt samleie, omskåret	1 av 909
Reseptivt vaginalt samleie	1 av 1000
Insertivt vaginalt samleie	1 av 1219
Reseptiv oralsex	<1 av 10.000
Sæd på øyet	<1 av 10.000
Deling av sprøyte (inkludert chemsex)	1 av 149

***Obs hvis smitekilden er i omslagsfasen, eller hvis pasienten har SOI/genitale sår, er estimert transmisjonsrate høyere.**

Rus og psykisk helse

Opplever brukeren at seksuell risikofølelse er koblet til bruk av rus? Brukes det rent utstyr ved ev. injiserende rusbruk? Trenger eller ønsker brukeren hjelp og henvisning til ruspoliklinikk? Finnes det underliggende stemningsforstyrrelser som f.eks. depresjon, eller selvdestruktiv atferd som brukeren vil ha nytte av å få hjelp til å mestre?

Motivasjon for oppstart

Selvrapportert behov for PrEP er avgjørende for om vedkommende bør tilbys PrEP. I tillegg er det noen som praktiserer sikrere sex, men likevel er så redde for hivsmitte at livskvaliteten deres er sterkt påvirket. Om disse bør tilbys PrEP eller kan trygges på at deres praksis er sikker nok, bør diskuteres med brukeren.

2. Når og hvordan bør PrEP doseres?

PrEP kan tas kontinuerlig eller intermitterende ("on demand"). Studier viser at begge regimer er like effektive for MSM så lenge man tar medisinen som forordnet. Intermitterende behandling kan erfaringsmessig være vanskelig å bruke riktig. For å velge strategi må det avklares hvordan personen har ubeskyttet analsex, dvs. hyppighet, om det er forutsigbart eller impulsivt. Kun risikofølelse ved utenlandsreiser? Fast partner i åpent forhold? Bli etterlevelse problematisk? Når har de tenkt å ta medisinen? Er seksuell kontakt alltid forutsigbart, og skjer det sjelden nok til at intermitterende behandling er tilstrekkelig? (se **Tabell 2**)

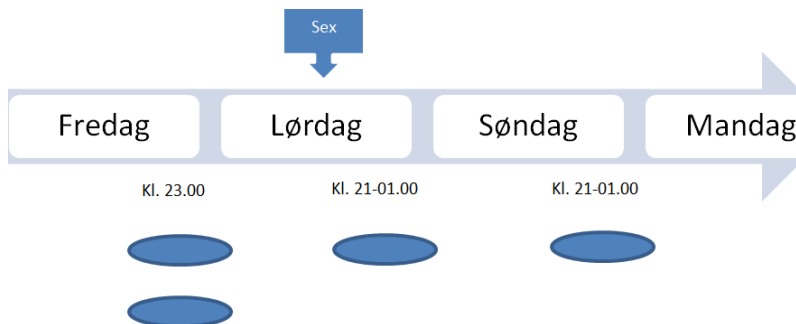
Tabell 2.
PrEP-regimer

Type regime	Bruksanvisning	Passende for brukere med
Intermitterende ("on demand")	Metningsdose: 2 tabletter 2-24 timer FØR seksuell kontakt. Deretter 1 tablett daglig til samme tid (+/- 2 timer), til to dagsdoser er tatt etter siste risiko for smitte. (OBS! En del misforstår dette, se eksempler nedenfor)	Lavere frekvens av seksuelle kontakter. Hvis behovet overstiger mer enn 15 tabletter per måned, bør man bruke PrEP kontinuerlig.
Kontinuerlig	1 tablett daglig til samme tid (+/- 2t). Det tar inntil 7 dager før plasmanivået har nådd beskyttende nivå for MSM, dvs. tilleggbeskyttelse med kondom anbefales den første uken.	Høy frekvens av seksuelle kontakter. HBsAg-positive skal alltid bruke kontinuerlig regime.

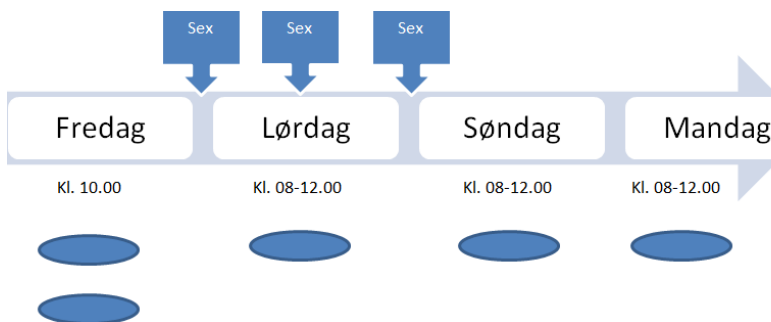
Intermitterende bruk:

To tabletter 2-24 timer før risiko, deretter en tablett daglig inntil det er tatt to dagsdoser etter siste risikoeksponering:

Eksempel: Sex én gang i løpet av en helg vil se slik ut



Eksempel 2: Sex flere ganger i løpet av en helg vil se slik ut



3. Informasjon om medikamentene som brukes som PrEP

Per dags dato finnes det tre synonympreparater tilgjengelig i Norge: Truvada®, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Sandoz® og Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Accord®.

Kontraindikasjoner:

- HIVinfeksjon
- Nyresvikt, kreatinin clearance < 60 mL/min
- Ved kronisk hepatitt B anbefales KUN kontinuerlig PrEP fordi ett av virkestoffene i PrEP-medisinene, tenofovir, brukes som behandling av hepatitt B. Henvvisning til infeksjonsmedisinsk poliklinikk for utredning av hepatitt B anbefales FØR oppstart PrEP.

Interaksjoner med andre legemidler

Vær oppmerksom på interaksjoner med andre legemidler og samtidig bruk av andre nyretoksiske medikamenter. Interaksjonssøk anbefales utført på www.hiv-druginteractions.org framfor andre interaksjonsdatabaser.

Bivirkninger og komplikasjoner

Fordelelene ved oppstart av PrEP må alltid vurderes opp mot risiko for bivirkninger.

De fleste får ingen bivirkninger, og de fleste bivirkningene er milde og forbigående. De vanligste bivirkningene er hodepine, svimmelhet, kvalme, løs/oppblåst mage, diaré, søvnproblemer og utslett.

De viktigste alvorlige bivirkningene som man må være oppmerksom på er:

- Nyreskade: proksimal renal tubulopati, økt kreatinin, proteinuri, nefritt, Fanconis syndrom, nefrogen diabetes insipidus
- Redusert beintetthet

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller annen komorbiditet, bør ha tettere oppfølging.

4. Henvisning til spesialist før oppstart PrEP

Det anbefales at potensielle PrEP-brukere med følgende komorbiditeter henvises til relevant spesialist før oppstart:

- a. Hepatitt B
- b. Osteoporose
- c. Nyresykdom, eGFR <90 mL/min, CrCl <80 mL/min, og/eller manifest proteinuri

5. Når kan pasienten starte PrEP?

Beslutningen om oppstart PrEP bør være en avveining mellom risikoen for at brukeren nylig kan være hivsmittet (i «vindusperioden» for testen) versus risiko for at brukeren kan bli smittet før PrEP startes. Basert på vår erfaring er det best å ha en grundig samtale med brukeren for å avklare hva som er det beste tidspunktet for behandlingsstart.

Man bør unngå å starte PrEP dersom pasient nylig kan ha blitt smittet av hiv (se pkt. 7). Enkelte pasienter har imidlertid såpass høy risiko og problemer med å være seksuelt avholdende gjennom «vindusperioden» for hivtesten, at de bør starte med det samme.

6. Risiko for resistensutvikling

PrEP inneholder to virkestoffer som ikke er tilstrekkelig som behandling mot hivinfeksjon. Det er derfor en liten risiko for resistensutvikling hvis PrEP startes under serokonversjon. Det skal derfor alltid tas hivtester etter oppstart PrEP, se pkt. 7.

Det finnes hiv-virus som er resistente mot virkestoffene i PrEP, noe som vil gjøre PrEP uvirksomt, men dette er svært sjelden i Norge.

7. Hivtesting

Hivtest i serum (4. generasjon kombinert antigen-/antistoff-test) vil fange opp de fleste hivinfeksjoner innen 4-6 uker etter smitte. Imidlertid er vindusperioden for sikkert å utelukke hiv 12 uker. Utfordringen ligger i at de fleste brukerne som har behov for PrEP, ikke vil klare å unngå risikosex så lenge.

Forklar pasienten viktigheten av regelmessig hivtesting under PrEP-behandling, (4 uker etter oppstart, deretter minst hver 3. måned).

NB: Ved serokonversjon (positiv hivtest) under pågående PrEP, må PrEP avsluttes umiddelbart, og pasienten henvises til Infeksjonsmedisinsk poliklinikk med opplysning om nysmitte på PrEP.

8. Etterlevelse

Brukerne er ofte friske mennesker som aldri har tatt faste medisiner. Diskuter hvordan brukeren har tenkt å ta PrEP - når på dagen, behov for påminnelse som f.eks. alarm på mobilen. Det anbefales å ta tablettene med mat (økt absorpsjon). Finn en rutine som fungerer både på hverdager, i helger og ferier.

Ved reiser til annen tidssone anbefaler vi å følge den samme rutinen som hjemme, f.eks. tar man PrEP til frokost i Norge, kan det tas til frokost i San Francisco selv om dette medfører noen timers forskyvning ved ankomst og hjemkomst.

For å oppnå adekvat konsentrasjon av virkestoffene, kan man velge mellom:

- 1 dobbel dose (beskyttelse innen 2 timer)
- 1 tablett daglig (beskyttelse innen 7 dager)

9. Forebyggende samtale om sikrere sex

PrEP er et supplement til kondombruk, og det er viktig å poengtere at PrEP kun beskytter mot hiv og ikke mot andre SOI.

Tiltak før oppstart

Blodprøver:

- *Serologi:* Hivtest (4. generasjon, hurtigtest alene er ikke tilstrekkelig), syfilis, hepatitt B screening (HBs antigen, anti-HB core antistoff og anti-HBs antistoff), hepatitt C antistoff (evt. HCV-RNA ved påvist hepatitt C antistoff)
- *Klinisk-kjemiske blodprøver:* Kreatinin/eGFR, bilirubin, ASAT, ALAT, ALP, GT, Hgb, trombocytter og leukocytter med differensialtelling, ev. tillegg av vitamin-D, kalsium og fosfat

Urinstix:

- Ved utslag på protein rekvireres urin-protein/kreatinin- eller albumin/kreatinin-ratio

Testing for bakterielle SOI:

- *Hals:* Penselprøve til PCR for *Neisseria gonorrhoea* (NG)
- *Førstestråleurin* til PCR for NG og *Chlamydia trachomatis* (CT). Ved uretritt-symptomer tas også *Mycoplasma genitalium* (MG)
- *Anus:* Penselprøve til PCR for NG og CT (2 cm inn i endetarmen og vri rundt). Ved proktitt-symptomer tas også MG

Hepatitt B-vaksinasjon igangsettes hvis personen er HBsAg negativ og ikke har påvisbart HBs As

Resept

- PrEP forskrives på H-resept av sykehusspesialist for 3 måneder av gangen (uten reiterasjon)
- Diagnosekode Z29.2 + særkode H-resept WL000 + særkode 5AR03 (TDF/FTC)
- Indikasjon «PrEP» påføres resepten i merknadsfeltet

Den som mottar PrEP skal ikke betale egenandel for konsultasjonen eller undersøkelsene etter §4 (undersøkelse og behandling for «allmennfarlig smittsom sykdom»)

Oppfølgingskontroll 1 mnd etter oppstart

Samtale:

1. Etterlevelse
2. Bivirkninger
3. Gjennomgang av hvordan brukeren tar PrEP i forbindelse med sex
4. Følge opp hepatitt B-status og ev. behov for vaksinerings

Prøver:

1. Hivtest (4. generasjon) og syfilis-serologi
2. Screening for bakterielle SOI: Hals, urin og anus som ved førstegangsvurdering dersom seksuell kontakt siden forrige kontroll

Deretter oppfølgingskontroll hver 3. mnd

Samtale:

1. Etterlevelse
2. Bivirkninger
3. Gjennomgang av hvordan brukeren tar PrEP i forbindelse med sex
4. Fortsatt behov for PrEP? Endring i psykisk/seksuell helse, livskvalitet, ev. behov for videre henvisning

Prøver:

1. Blodprøver:
 - Serologi: Hiv-test (4. generasjon), syfilis-serologi, hepatitt C-antistoff (HCV-RNA ved påvist hepatitt C-antistoff)
 - Klinisk-kjemiske prøver: Kreatinin/eGFR (se tabell 3 mtp kontrollintervaller avhengig av eGFR, alder eller risiko for nyresykdom)
 - Ved første 3 måneders kontroll tas også: Bilirubin, ASAT, ALAT, ALP og GT. Hvis normale, kan disse kontrolleres én gang per år
 - Årlig: I tillegg til ovennevnte: Kalsium, fosfat og ev. vitamin D
2. Urinstix mtp proteinuri. Ved utslag på protein tas urin-protein/kreatinin-ratio
3. Screening av andre bakterielle SOI: Fra hals, urin og anus som ved førstegangsvurdering

NB: Ved serokonversjon (positiv hivtest) under pågående PrEP, må PrEP avsluttes umiddelbart, og pasienten henvises til Infeksjonsmedisinsk poliklinikk med opplysning om nysmitte på PrEP.

Tabell 3: Algoritme for nyrefunksjonskontroll:

- **eGFR > 90 mL/min:** Årlige kontroller av nyrefunksjon og urin.
- **eGFR 60-90 mL/min, alder > 40 år eller risiko for nyresykdom:** Kontroll av nyrefunksjon og urin minst hver 6. mnd. eller hyppigere
- **eGFR < 60 mL/min:** PrEP bør avsluttes og utvidet nyrefunksjonskontroll anbefales (kreatinin, karbamid, eGFR, fosfat, ALP og urin til stix, mikroskopi og protein/kreatinin-ratio). Hvis ikke eGFR normaliseres etter seponering, bør pasienten henvises nyrelege.

Tabell 4 Sjekkliste ved konsultasjoner

	Samtale	Hivtest (4.generasjon)	HCV	HBV	Syfilis	Klinisk-kjemi	SOI	Urinstix
ALLE FØR oppstart	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4 uker	✓	✓			✓		✓	
Hver 3.mnd	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓
Årlig	✓	✓	✓		✓	✓ [∞]	✓	✓

∞ Med tillegg av bilirubin, ASAT, ALAT, ALP, GT, kalsium, fosfat, ALP, ev. vitamin D.

Referanser:

1. Menn som har sex med menn og smittevern - veileder for helsepersonell. <https://fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/temakapitler/14.-menn-som-har-sex-med-menn-og-sm/>
2. Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv 2018. <http://hivfag.no/smitte-pep#prep>
3. 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(27):2587-99.
4. Baeten JM, Donnell D, Ndase P et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. N Engl J Med. 2012;367(5):399-410.
5. 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(10013):53-60.
6. 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.