

NAUWELIJKS MEERWAARDE OPIOÏDEN BIJ CHRONISCHE PIJN

De enorme toename van het aantal opioïdvoorschriften (met risico's op verslaving en bijwerkingen) staat niet ter discussie. Hierbij is of lijkt er een heilig geloof in de werkzaamheid. Het is wrang te constateren dat deze werkzaamheid bij chronische pijn (niet-kankergerelateerd) tegen blijkt te vallen. Als resultaten van gekwalificeerde RCT's samengevoegd worden heeft slechts circa 12% van de onderzochte patiënten er misschien wat aan, in vergelijking met placebo. Ten opzichte van bijvoorbeeld NSAID's is er géén verschil te ontdekken wat betreft pijnbestrijding of verbetering van de levenskwaliteit. Deze bevindingen moeten een extra aansporing zijn te stoppen met het voorschrijven van opioïden bij (chronische) pijn. Als dit toch gebeurt hebben betrokken zorgverleners een verantwoordelijkheid voor een juist en zo beperkt mogelijk gebruik. Dit impliceert o.a. monitoring, geen automatische receptherhalingen of vermijden van voorschriften als 'zo nodig 1 tot 6x daags 1 tablet', zeker bij patiënten met verslavingsrisico. Ook richtlijnmakers mogen zich aangesproken voelen.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Er is slechts een geringe kans dat opioïden bij chronische pijn (niet-kankergerelateerd) klinisch relevante meerwaarde hebben ten opzichte van placebo.**
- **Er is geen onderzoek dat aantoonst dat opioïden bij chronische pijn een klinisch relevante meerwaarde hebben ten opzichte van andere pijnstillers, waaronder NSAID's.**
- **Richtlijnen voor de behandeling van chronische pijn dienen duidelijk aan te geven dat er weinig bewijs is voor de werkzaamheid van opioïden, met wel risico's op bijwerkingen en verslaving.**
- **Er zijn voldoende argumenten om opioïden niet aan te bevelen bij de meeste gevallen van chronische pijn.**
- **Als opioïden toch voorgeschreven worden bij chronische pijn hebben betrokken zorgverleners een verantwoordelijkheid bij de voorlichting van de patiënt, het precieze gebruik en het monitoren van de effecten.**

Nieuw systematisch literatuuronderzoek

Verassend weinig beter effect opioïden

Bij patiënten met chronische, niet-kankergerelateerde pijn, blijken gebruikers van opioïden slechts in geringe mate te verschillen van placebogebruikers wat betreft vermindering van pijn en verbetering van lichamelijk functioneren. Canadese onderzoekers concludeerden dit na een systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse van de gevonden effecten.¹ Een klinisch relevante pijnvermindering werd weliswaar door circa 60% van de opioïdengebruikers gemeld, maar dit was slechts circa 12% vaker dan door placebogebruikers. Voor klinisch relevante verbetering van het lichamelijk functioneren gold dit ook voor slechts een kleine minderheid (ca. 9%). Ten opzichte van NSAID's, tricyclische antidepressiva, anti-epileptica of cannabis blijken opioïden-patiënten geen klinisch relevant voordeel op te leveren in de vorm van minder pijn of beter lichamelijk functioneren. Dit alles gaat wel gepaard met een kans op bijwerkingen en risico's van verslaving.

Definitie chronische pijn en methode literatuuronderzoek

Chronische pijn betrof elke pijnlijke conditie die langer dan 3 maanden bestond en die niet gerelateerd was aan kanker. In de literatuur werd op een systematische wijze gezocht naar onderzoeken waarbij opioïden toegepast werden bij diagnoses als rugpijn, fibromyalgie, whiplash, prikkelbaredarmsyndroom, hoofdpijn, trauma, artrose, artritis, neuropathie, neuralgie, fantoompijn, neuritis en cervicobrachiaal syndroom.²

Meta-analyse onderzoeksgegevens

De effectiviteit van opioïden ten opzichte van placebo werd bepaald door in een meta-analyse de resultaten van alle in de literatuur gevonden gerandomiseerde onderzoeken (RCT's) samen te voegen. Hierna werd hetzelfde extra gedaan met alleen de RCT's waarvan de onderzoekers de kwaliteit als 'hoog' beoordeelden. Voor de vergelijking van

I · N · H · O · U · D

Nauwelijks meerwaarde opioïden bij chronische pijn

69

PrEP effectief in reductie risico HIV-infectie, mits zorgvuldig toegepast

74

opioïden met andere pijnstillers, waaronder NSAID's, konden slechts gegevens gebruikt worden van RCT's met een lage tot matige kwaliteit voor bewijs.¹

Het beperkt effect ten opzichte van placebo

Pijnverlichting klinisch nauwelijks relevant

Het gebruik van opioïden bij chronische pijn was in vergelijking met placebo geassocieerd met gemiddeld meer pijnverlichting: 6,9 mm op een visueel analoge schaal (VAS) van 100 mm (95%BI -8,2 tot -5,6). Dit verschil was statistisch significant, maar klinisch irrelevant volgens de vooraf bepaalde definitie van minimaal 10 mm.¹ Deze klinische relevante pijnvermindering werd door 60,6% van de opioïdengebruikers gemeld versus 47,7% bij placebo-gebruik (risicoverschil 11,9% [9,7 tot 14,1]). De bevindingen zijn gebaseerd op 42 RCT's met hoog gekwalificeerd bewijs. Follow-up was minimaal 3 maanden en betrof 16.617 patiënten.

Lichamelijk functioneren minimaal beter

Op een schaal van 100 punten van lichamelijk functioneren was het verschil gemiddeld 2,04 punten (1,41 tot 2,68), een statistisch significant verschil. Dit verschil was klinisch irrelevant volgens de vooraf gestelde norm van 5 punten.¹ De kans om dit minimale nog belangrijke verschil te scoren was 8,5% (5,9 tot 11,2) groter in vergelijking met placebo (54,6% opioïdengebruikers versus 46,1% placebo). Hiervoor werden de gegevens gebruikt van 51 RCT's die als 'hoog' gekwalificeerd werden (15.754 patiënten).

Het gebruik van opioïden was noch positief, noch negatief geassocieerd met emotioneel of sociaal functioneren of met betere slaapkwaliteit in vergelijking met placebo.

Bijwerkingen

Braken was een probleem bij 9,4% van de groep patiënten met opioïden versus 2,3% van de groep patiënten met placebo. Dit bleek met name nadat 18 RCT's (5.961 patiënten) van de 51 RCT's (11.268 patiënten) uitgesloten werden die gebruik maakten van een zogenoemde vrijkingsfase. In een dergelijke voorfase worden patiënten niet tot een studie toegelaten als zij geen verbetering ervaren of problematische bijwerkingen hebben. In minstens 20 geanalyseerde RCT's werden steeds elk van de volgende bijwerkingen gerapporteerd: misselijkheid, obstipatie, duizeligheid, hoofdpijn, jeuk en droge mond. Een hogere incidentie van al deze bijwerkingen, behalve hoofdpijn, was geassocieerd met opioïdgebruik. Deze conclusies zijn afkomstig uit de best beoordeelde onderzoeken.¹

Niet meer of minder werkzaam dan andere pijnstillers

NSAID's

De samengevoegde resultaten van 9 RCT's (als 'matig' gekwalificeerd) met in totaal 1.431 patiënten, toonden geen verschil in pijnvermindering tussen opioïden en NSAID's: -6,0 mm (-15,4 tot 3,4) op een VAS van 100 mm. Er was

ook geen verschil in het lichamelijk functioneren op een schaal van 100 punten: -0,90 punt (-2,69 tot 0,89) tussen opioïden en NSAID's (gegevens van 1.311 patiënten van zeven onderzoeken met matige kwaliteit).

Tricyclische antidepressiva

Voor opioïden versus tricyclische antidepressiva waren voor pijnverlichting en voor lichamelijk functioneren geen verschillen aantoonbaar: -1,3 mm (-9,9 tot 7,4) respectievelijk -5,31 punten (-13,77 tot 3,14) op een schaal van 100 punten. Deze bevinding was gebaseerd op 3 RCT's (246 patiënten) van 'lage' kwaliteit. Het betroffen onderzoeken alleen naar neuropathische pijn (tabel 1).

Anti-epileptica

Vergeleken met anti-epileptica, gaven opioïden een pijnvermindering van -9,0 mm (-16,5 tot -1,4), een statistisch significant, maar klinisch irrelevant verschil. Dit resulteerde niet in een beter lichamelijk functioneren, gemeten volgens een 100-puntsschaal: 0,45 punten (-5,77 tot 6,66). Dit betrof drie als matig beoordeelde RCT's met 303 patiënten.

Cannabinoïden

Er waren geen verschillen wat betreft pijnvermindering en lichamelijk functioneren tussen opioïden en synthetische cannabinoïden volgens één gevonden onderzoek (laag gekwalificeerd; 73 patiënten).

Aanvullende bevindingen

Hogere dosis niet altijd werkzamer?

Een subgroepanalyse van hogere versus lagere doses opioïd uit zes onderzoeken vond geen verband tussen dosis en pijnverlichting, functioneel herstel of gastro-intestinale bijwerkingen.

Bij specifieke pijn?

Er werden geen onderzoeken gevonden waarin aanwijzingen bestaan dat opioïden beter werkzaam waren bij een specifieke pijnsoort.

Achtergrondinformatie

Drie pijnsoorten

Bij pijn, wel of niet gerelateerd aan kanker, acuut of chronisch, maakt men onderscheid tussen drie soorten (tabel 1). De auteurs van het hier besproken onderzoek maakten bij hun subanalyses ook gebruik van deze onderverdeling.¹

Tabel 1. Drie pijnsoorten, het mechanisme en een voorbeeld

Pijnsoort	Mechanisme	Voorbeeld
Neuropathische pijn	Door beschadiging zenuwweefsel	diabetische neuropathie
Nociceptieve pijn	Door beschadiging van (niet-neurogeen) weefselactivatie zgn. nociceptoren (zenuwuiteinden)	artrose
Centrale sensitisatie	Geen weefsel schade	fibromyalgie

WHO-pijnladder voor pijn bij kanker, niet voor chronische pijn?

Als behandelrichtlijn voor pijn bij kanker bestaat de WHO-pijnladder.³ Het is opmerkelijk dat er verschillende richtlijnen zijn die op basis van deze voor kankerpijn bedoelde aanbevelingen ook opioïden adviseren bij chronische pijn, die niet met kanker gerelateerd is, als derde keus, nadat paracetamol en NSAID's onvoldoende werkzaam blijken. De WHO-pijnladder, een initiatief van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), kwam in 1986 tot stand na aanbevelingen van een internationale groep van experts, zonder duidelijkheid over de wetenschappelijke verantwoording ervan.⁴

Richtlijnen adviseren opioïden bij chronische pijn

Voorbeelden van richtlijnen die mede op basis van de WHO-pijnladder opioïden bij chronische pijn als behandeloptie aanbevelen of als mogelijkheid suggereren zijn:

- De richtlijn 'Lumbosacraal radiculair syndroom' van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie ("De werkgroep beveelt aan naar goede pijnstilling te streven volgens de WHO-pijnladder").⁵
- De Multidisciplinaire richtlijn 'Pijn' van de Vereniging van Specialisten Ouderengeneeskunde en Sociaal Geriaters ("Voor de medicamenteuze behandeling van kwetsbare ouderen met chronische pijn is de WHO-pijnladder het uitgangspunt").⁶
- De NHG-Standaard Pijn van het Nederlands Huisartsen Genootschap ("Er bestaat geen eenduidige consensus over de bruikbaarheid van de WHO-pijnladder voor de aanpak van chronische niet-kanker pijn").⁷

De auteurs van de NHG-Standaard, die de bruikbaarheid van de WHO-ladder in het midden laten, besteden ruim aandacht aan voor- en nadelen van opioïden in het algemeen en bij chronische pijn in het bijzonder.⁷ Huisartsen wordt geadviseerd om terughoudend te zijn met het gebruik van opioïden voor niet-palliatieve pijnstilling. Dat houdt onder meer in: niet voorschrijven bij geneesmiddelenverslaving, terughoudend zijn bij psychische aandoeningen, regelmatig verbruik en effect evalueren, restanten laten terugbrengen, recepten niet herhalen zonder (her)oordeel van (huis)arts en bij onvoldoende effect niet automatisch de dosis verhogen.⁷

Bewijs voor werkzaamheid van of aanbevelingen voor alternatieve (niet-) medicamenteuze behandelingen van chronische pijn vallen buiten het bestek van dit artikel. Hetzelfde geldt voor het belang van monitoring door voorschrijver en apotheker van de effecten en het precieze gebruik van opioïden, wanneer voorgeschreven of afgeleverd ten bate van chronische pijn.

Een epidemie van opiaten en werkzaamheid nauwelijks relevant?

Van vele kanten komen berichten dat de opiatenepidemie een wereldwijd toenemend probleem is geworden.⁸

Recent retrospectief onderzoek op basis van declaratiegegevens van zorgverzekeraars geeft te zien dat het totaal aantal opioïdgebruikers per jaar in Nederland tussen 2010 en 2017 toenam van 650.000 naar ruim één miljoen, waarvan 21% 4 maanden of langer. De stijging wordt vooral veroorzaakt door oxycodon. Voorlopige cijfers suggereren dat 75% van de eerste voorschriften en 90% van de herhaalvoorschriften van de hand van de huisarts is.⁹ Gebruik van opioïden zonder controle op een juiste (terughoudende) toepassing leidt ongemerkt tot misbruik. Dit risico lijkt groter als rekening gehouden wordt met het gegeven dat veel patiënten met chronische pijn ook aandoeningen hebben die geassocieerd worden met een verhoogde kans op geneesmiddelenverslaving, zoals depressie, angststoornissen en slaapstoornissen.¹⁰

Pijnverlichting statistisch significant of klinisch relevant?

Een medische behandeling heeft pas toegevoegde therapeutische waarde als het effect van de behandeling door patiënten als belangrijk ervaren wordt (klinisch relevant).¹¹ In het onderzoek dat in dit artikel besproken wordt, werd voor pijn 10 mm op een VAS van 100 mm beschouwd als klinisch relevant.¹ Dit is een algemeen geaccepteerde norm voor chronische pijn,¹² hoewel sommigen een hogere grens hanteren (20 tot 23 mm).¹³ In het geval van pijn ten gevolge van knieartrose wordt in een Nederlandse richtlijn voor het minimaal klinisch relevante verschil een lagere norm aangehouden, "7 tot 8 punten op een 0-100 meetschaal".¹⁴ Bij onderzoeken naar behandelresultaten voor chronische pijn ervaren patiënten 10 mm op een VAS-schaal als een 'minimale' of 'geringe' verbetering.¹² Verbeteringen van 20 mm zijn geassocieerd met 'enige' of 'veel' verbetering of met 'niet vragen om aanvullende medicatie' en onderscheiden patiënten 20 mm als de grens tussen 'veel beter' en 'gering beter'.^{12, 15} In het in dit artikel besproken onderzoek naar de effecten van opioïden ten opzichte van placebo was de gemiddelde pijnverbetering slechts 6,9 mm.¹ Er waren wel patiënten die met opioïden een verbetering aangaven van 10 mm of meer, maar de kans hierop was slechts circa 12%.

Lichamelijke functioneren statistisch significant of klinisch relevant beter?

Hoe pijn het lichamelijke functioneren beïnvloedt, kan gemeten worden aan de hand van de items van de dimensie fysiek functioneren uit de zogenoemde 36-item Short Form Health Survey (SF-36-items).¹⁶ Deze SF-36-items betreffen beperkingen bij dagelijkse activiteiten als trappenlopen, wassen en aankleden, iets optillen of een bepaalde afstand lopen, ten gevolge van pijn of andere gezondheidsproblemen. Een hoge score (tot maximaal 100 punten) betekent dat een patiënt zich in staat acht tot de meest inspannende activiteiten, bijvoorbeeld hardlopen. Personen met lage scores zijn ernstig beperkt, bijvoorbeeld bij zich zelf wassen of aankleden. Veel ervaring werd hiermee opgedaan in onderzoek naar de behandeling van reumatische ziekten.^{17, 18} De auteurs van het besproken onderzoek kozen voor 5 punten als een minimaal

belangrijke verbetering op een maximaal mogelijk score-totaal van 100 punten.¹ Deze keuze was gebaseerd op een validatiestudie van de SF-36-items onder patiënten met reumatoïde artritis.¹⁸ Het bleek dat opioïden gemiddeld slechts een statistisch significante verbetering gaven van 2,04 punten ten opzichte van placebo. De kans op een SF-36-items-score van minimaal 5 punten was voor patiënten behandeld met opioïden slechts 8,5 % meer dan zij die met een placebo behandeld werden.

Details van het besproken onderzoek

Goed onderzoek

Dit systematisch literatuuronderzoek en bijbehorende meta-analyses van 96 gerandomiseerde RCT's met meer dan 26.000 patiënten lijkt methodologisch goed uitgevoerd met een strikt onderzoeksprotocol.¹ De kans op vertekening en de kwaliteit van elk onderzoek afzonderlijk werden zorgvuldig afgewogen.

Artrose en rugpijn meest onderzocht

In de 42 onderzoeken die opioïden vergeleken met placebo en waarvan de kwaliteit als hoog werd beoordeeld werden artrosepijn en rugpijn, en daarna neurogene pijn, het meest onderzocht (tabel 2). In de onderzoeken waarbij opioïden vergeleken werden met andere pijnstillers, werden NSAID's het meest gebruikt (tabel 2).

Beperkingen

Beperkingen werden voornamelijk bepaald door de heterogeniteit van de onderzoeksgegevens, tekort aan onderling te vergelijken onderzoeken en het niet naar beneden bijstellen van de kwaliteit van bewijs, omdat de grootte en de richting van het effect grotendeels consistent waren. Ook konden geen uitspraken gedaan worden over werkzaamheid na 6 maanden, omdat geen enkele studie dit onderzocht. Er werd geen informatie gevonden over het ontstaan van opioïdenverslaving.

Niet representatief voor de praktijk

De onderzoeksomstandigheden zijn waarschijnlijk niet representatief voor de dagelijkse praktijk. Patiënten bekend met geneesmiddelenverslaving werden namelijk in 74% van de onderzoeken uitgesloten. Ook patiënten met een

psychische ziekte of zij die psychofarmaca gebruikten, werden in 47% van de studies uitgesloten. In theorie hebben juist deze uitgesloten patiënten in de gewone praktijk meer kans op de nadelige gevolgen van opioïdengebruik, in het bijzonder verslaving eraan.

Hogere dosis niet zomaar meer effectief?

In een redactioneel editorial, dat tegelijkertijd met het hier besproken literatuuronderzoek gepubliceerd werd, wordt apart een additionele subanalyse besproken.¹⁰ Gegevens van zes RCT's ('matige' kwaliteit) lieten na regressieanalyses geen dosisafhankelijke respons zien (matig gekwalificeerd bewijs). Hogere doses gaven niet meer pijnverlichting ($p = 0,39$) of lichamelijke verbetering ($p = 0,22$).¹ De auteur van het editorial pleit mede om deze reden voor uiterste behoedzaamheid als overwogen wordt doseringen voor opioïden op te hogen. Werkzaamheid van een dosisverhoging zou dan tegenvallen, terwijl deze wel geassocieerd is met verhoogde risico's op bijwerkingen en verslaving.¹⁰

Besproken studie samengevat

Soort onderzoek: systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse uit 6 gegevensbestanden (Central, Cinahl, Embase, Medline, Amed en Psycinfo)

Financiering: Canadian Institutes of Health Research en Health Canada

Belangenverstrengeling: 1 van de 36 schrijvers

Onderzoeksvraag: is het gebruik van opioïden bij de behandeling van chronische, niet met kanker gerelateerde pijn geassocieerd met meer baat of schade vergeleken met placebo of andere analgetica?

Insluitleriteria: gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken waarin opioïden vergeleken werden met placebo of andere analgetica bij chronische pijn niet met kanker gerelateerd, met een vervolgperiode van minimaal 4 weken

Aantal onderzoeken: 96 (94 publicaties)

Aantal patiënten: 26.169

Patiëntkenmerken: 61% vrouw; mediane leeftijd 58 jaar; 25 onderzoeken betroffen neuropathische pijn, 32 nociceptieve pijn, 33 centrale sensitivatie (geen weefselbeschadiging aantoonbaar) en 6 gemengd pijntype

Tabel 2. Aantallen onderzochte interventies waarmee opioïden werden vergeleken per klinische conditie of diagnose.

Klinische conditie of diagnose	Alle RCT's met placebo	Selectie RCT's [^] met placebo	RCT's met NSAID	RCT's met TCA	RCT's met anti-epileptica	RCT's met cannabis
Artrose	24	15	5			
Neuralgie*	22	8		2	3	1
Lage rugpijn	24	16	3			
Lage rughernia		1		1		
Fibromyalgie	2	1	1			
Reumatoïde artritis	2					
Overig	2	1				
Totaal	76	42	9	3	3	1

[^]alleen RCT's als 'hoog' gekwalificeerd; *inclusief neuropathische pijn; TCA = tricyclisch antidepressivum.

Interventie: in de meta-analyses werd tramadol in ca. 30%, oxycodon in ca. 20% en de overige opioïden (waaronder morfine, fentanyl, buprenorfine, tapentadol, codeïne) in ca. 50% van de gevallen onderzocht; mediane waarde van de gemiddelde morfine-equivalentdosis per dag 45,0 mg (7,5 tot 242,7 mg)

Primaire eindpunten: per onderzoek werden mediane waarden berekend van: a) de verandering van de pijnintensiteit (op een visueel analoge schaal van 0 tot 100 mm), b) de kans om 10 mm pijnvermindering te bereiken, het laagste verschil dat een patiënt nog belangrijk vindt, c) het lichamelijk functioneren op 36 punten gemeten en uitgedrukt in een score van 1 tot 100, d) de kans om het laagste nog belangrijke verschil van 5 verbeteringen te scoren en e) de frequentie van braken

Gegevensextractie en synthese: toepassing van 'random-effectmodel' voor 'pooling' om niet-systematische heterogeniteit tussen onderzoeken te verdisconteren; verder kwaliteitscontrole volgens GRADE en naar kans op vertekening (bias), om de kwaliteit van de RCT's te bepalen ('hoog', 'matig' 'laag' of 'erg laag')

Register: Prospero CRD42012003023

Literatuurreferenties

- Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, Craigie S, Riva JJ, Montoya L, et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(23):2448-60.
- Busse JW, Schandelmaier S, Kamaleldin M, Hsu S, Riva JJ, Vandvik PO, et al. Opioids for chronic non-cancer pain: a protocol for a systematic review of randomized controlled trials. *Syst Rev*. 2013;2:66.
- World Health Organization. WHO's cancer pain ladder for adults 1986 [Available from: <https://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>].
- Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician*. 2010;56(6):514-7, e202-5.
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn Lumbosacraal radiculair syndroom. 2008 [Available from: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/lumbosacraal_radiculair_syndroom].
- Vereniging van Specialisten Ouderengeneeskunde en Sociaal Geriaters. Multidisciplinaire Richtlijn Pijn. Herkenning en behandeling van pijn bij kwetsbare ouderen 2016 [Available from: https://www.verenso.nl/_asset/_public/Richtlijnen_kwaliteit/richtlijnen/database/VER-003-32-Richtlijn-Pijn-deel1-v5LR.pdf].
- Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Pijn 2018 [Available from: <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/pijn>].
- Helmerhorst FM. Overmatig gebruik van opioïden. *Gebu*. 2017;51(10):84-5.
- Schepens MHJ, Leusink M, de Vries SE, van Erkelens JA, Eleveld H, Prenger A, et al. Toename in extramuraal opioïdgebruik in Nederland. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2019;163:8-16.
- Ashburn MA, Fleisher LA. Increasing Evidence for the Limited Role of Opioids to Treat Chronic Noncancer Pain. *JAMA*. 2018;320(23):2427-8.
- van Deventer K, Janssens HJEM. Klinische relevantie van onderzoeksuitkomsten. Wat schiet de patiënt ermee op? *Gebu*. 2019;53(1):1-11.
- Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain*. 2008;9(2):105-21.
- Olsen MF, Bjerre E, Hansen MD, Tendal B, Hilden J, Hrobjartsson A. Minimum clinically important differences in chronic pain vary considerably by baseline pain and methodological factors: systematic review of empirical studies. *J Clin Epidemiol*. 2018;101:87-106 e2.
- Federatie Medische Specialisten (Nederlandse Orthopaedische Vereniging). Conservatieve behandeling van artrose in heup of knie. Pijnmedicatie (oraal, dermaal) bij artrose aan heup of knie 2018 [Available from: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/artrose_in_heup_of_knie/behandeling_heup_of_knieartrose/pijnmedicatie_oraal_dermaal.html].
- Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Ciapetti A, Atzeni F. Clinimetric evaluations of patients with chronic widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(2):249-70.
- The RAND cooperation. Surveys; MOS 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36) 2019 [Available from: https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html].
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S240-52.
- Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Clinically important changes in short form 36 health survey scales for use in rheumatoid arthritis clinical trials: the impact of low responsiveness. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(12):1783-9.

PREP EFFECTIEF IN REDUCTIE RISICO HIV-INFECTIE, MITS ZORGVULDIG TOEGEPAST

De minister van Medische Zorg en Sport maakte kort geleden bekend per 1 augustus 2019 de financiële middelen te bieden voor de zorg bij de zogenoemde pre-expositie-profylaxe (PrEP) aan de GGD-en in Nederland. De subsidie is bedoeld voor de verstrekking van de benodigde antiretrovirale middelen en de bijbehorende medische zorg. PrEP wordt gebruikt om het risico op een HIV-infectie te verminderen en is bedoeld voor mensen zonder HIV, maar met een hoog risico daarop. Dit zijn bijvoorbeeld mannen die seks hebben met mannen met risicovol gedrag. PrEP halveert voor hen het risico op HIV. Daarvoor moet de PrEP-medicatie wél zorgvuldig ingenomen worden en toegevoegd worden aan vanzelfsprekende andere preventieve maatregelen, zoals het gebruik van een condoom. Het gebruik van PrEP zou zo een kosteneffectieve maatregel zijn om het aantal nieuwe HIV-infecties te verminderen. Naast de GGD kan in principe ook de huisarts voor deze vorm van HIV-preventie zorg dragen. De financiering blijkt wel gelimiteerd met als gevolg dat gebruikers alsnog een deel van de kosten zelf moeten dragen.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Het risico op een HIV-infectie kan met PrEP, mits zorgvuldig gebruikt, minstens gehalveerd worden.**
- **Bij lage therapietrouw kan het risicoreducerend effect van PrEP dalen tot onder 33%.**
- **Er zijn twee mogelijke manieren voor de inname van PrEP-medicatie: dagelijks, voor alle hoogrisicogroepen, of intermitterend, alleen rondom risicovolle seksuele handelingen, voor mannen uit de hoogrisicogroep die onderling risicovol seks hebben.**
- **Personen die PrEP gaan gebruiken dienen gewaarschuwd te worden voor de mogelijkheid van misselijkheid, braken en achteruitgang van de nierfunctie.**
- **Voor en tijdens gebruik van PrEP is controle nodig op de aanwezigheid van hepatitis B en C, HIV en andere SOA's en op achteruitgang van de nierfunctie.**
- **Huisartsen kunnen samen met apothekers mogelijk uitkomst bieden voor de zorg voor PrEP, als dit voor de gebruiker bij de GGD problematisch zou zijn.**

Subsidie van de minister voor PrEP

Vanaf 1 augustus 2019 krijgen de GGD-en de financiële middelen voor pre-expositie-profylaxe (PrEP) van HIV bij personen met een hoog risico daarop. Dat maakte de minister voor Medische Zorg en Sport, Bruno Bruins, afgelopen 26 juni bekend in een brief aan de Tweede Kamer. De kosten die de GGD-en vóór 1 augustus hebben gemaakt, zouden met terugwerkende kracht worden vergoed.² De financiering is bedoeld voor de verstrekking van PrEP-medicatie en de medische begeleiding rondom het gebruik. Dit is conform het advies van de Gezondheidsraad

in 2018.¹ De behandeling met PrEP zou kosteneffectief zijn (gebaseerd op twee Nederlandse onderzoeken) en mogelijk kostenbesparend bij het bereiken van de juiste doelgroep.^{1,3}

Subsidie te beperkt, want wel eigen bijdrage

De subsidie lijkt echter te beperkt. Op basis van schattingen verwachten de GGD-en niet iedereen die in aanmerking komt te kunnen helpen. Bovendien gaat het niet om een volledige vergoeding. PrEP-gebruikers dienen alsnog een eigen bijdrage (€7,50) te betalen.^{4,5}

Onvoldoende bekwaamheid voor PrEP-zorg?

Begin dit jaar bleek de medische begeleiding rondom PrEP nog onvoldoende georganiseerd te zijn. Huisartsen en de meeste GGD-en voelden zich (nog) niet bekwaam.⁶ HIV-behandelcentra namen en nemen deze zorg nog grotendeels voor hun rekening. Huisartsen en apothekers mogen ook PrEP-zorg verlenen en de medicatie verstrekken. Zij kunnen mogelijk uitkomst bieden voor de personen die in aanmerking komen voor PrEP, als behandeling voor hen bij de GGD problematisch zou zijn.⁷

Wat is PrEP?

PrEP staat voor pre-expositie-profylaxe met antiretrovirale middelen ter verlaging van het risico op infectie met het humaan immunodeficiëntie virus (HIV), type 1. De pathofysiologie van HIV en de farmacotherapeutische behandelopties staan beschreven in een eerder verschenen Ge-Bu-artikel.⁸

PrEP volgens Nederlandse richtlijn

De vigerende 'HIV Pre-expositie profylaxe richtlijn Nederland' adviseert een combinatiepreparaat met twee antiretrovirale middelen als PrEP-toepassing en volgt hierin het advies van verschillende internationale richtlijnen (zie kader 'Internationale richtlijnen'). De combinatie-tablet bestaat uit 200 mg emtricitabine (FTC) en 245 mg tenofovir-disoproxil (TDF).^{9,10} De combinatie is bekend onder de merknaam Truvada® en sinds september 2017 generiek beschikbaar.¹¹ De kosten van deze middelen staan vermeld in de paragraaf Achtergrondinformatie. Alhoewel ook PrEP met alleen TDF effectief blijkt in het verlagen van het risico op HIV-infectie, wordt in de Nederlandse richtlijn alleen de combinatie-tablet met FTC aangeraden. Een onderbouwing wordt hiervoor niet gegeven. In tegenstelling tot de combinatie-tablet is een tablet met alleen TDF niet geregistreerd voor de profylaxe-indicatie. PrEP met TDF alleen is dan off label. In dit artikel wordt met PrEP de combinatie-tablet bedoeld, tenzij anders vermeld.

Internationale richtlijnen

In de Amerikaanse en Europese richtlijnen en in de richtlijn van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) wordt PrEP beschouwd als een effectieve maatregel in het verlagen van HIV-infecties.^{12,13,14}

In een recent verschenen aanbeveling van de 'US Preventive Services Task Force' wordt PrEP (dagelijks een combinatietablet) geadviseerd bij hoogrisicogroepen. Deze aanbeveling is gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit. Monotherapie met alleen TDF en intermitterende dosering van PrEP als combinatietablet is in de VS niet geregistreerd en wordt niet geadviseerd als behandeloptie.¹⁵ De Europese richtlijn komt overeen met het advies uit de Nederlandse richtlijn, waarin naast de dagelijkse dosering, met PrEP als combinatietablet, de intermitterende dosering mogelijk is voor de specifieke doelgroep van mannen die seks hebben met mannen met risicovol gedrag.¹² In de WHO-richtlijn wordt niet omschreven welke vorm of dosering van PrEP wordt bedoeld.¹⁴

Voor wie is PrEP bedoeld?

PrEP is geïndiceerd voor personen die niet geïnfecteerd zijn met HIV, maar daar een substantieel risico op hebben. De WHO definieert een substantieel risico op een HIV-infectie als een incidentie van 3 per 100 persoonsjaren of hoger in afwezigheid van PrEP.¹⁴ Een verhoogd risico op transmissie wordt onder andere verondersteld bij mannen die seks hebben met mannen (MSM) met risicovol seksueel gedrag, sekswerkers met risicovol gedrag of individuen met een HIV-besmette partner die onvoldoende behandeld is.⁹

Hoe wordt PrEP gebruikt?

Er zijn twee mogelijke manieren voor de inname van PrEP-medicatie⁹:

- **Dagelijks als continue profylaxe:** eenmaal daags 1 tablet, na 5 tot 7 dagen effectief in het verlagen van het risico op HIV-infectie bij rectale blootstelling. Bij een startdosering van 2 tabletten is PrEP na 2 uur effectief. Bij seks met vaginale blootstelling is PrEP na 7 dagen effectief. Dit komt door een tragere accumulatie van TDF/FTC in het vaginale weefsel.
- **Intermitterend als tijdelijke profylaxe (rondom seks, MSM):** de eerste inname bestaat uit 2 tabletten

2 uur voor de seks, vervolgens 1 tablet 24 uur na de eerste inname en 1 tablet 48 uur na de eerste inname. Bij een startdosering van 2 tabletten is PrEP na 2 uur effectief (bij seks met rectale blootstelling).

Tijdelijke profylaxe is alleen onderzocht bij MSM¹⁶ en is daarom vooralsnog alleen voor die doelgroep een behandeloptie. Voor andere doelgroepen (waaronder mensen met HepatitisB-virusinfectie (HBV)) wordt alleen de continue profylaxe geschikt geacht. PrEP onderdrukt ook HBV, waardoor de 'viral-load' van het HBV bij intermitterend gebruik zou kunnen toenemen wanneer men stopt met PrEP.⁹ Het gebruik van PrEP dient gecombineerd te worden met andere preventieve maatregelen. Hieronder valt het verstrekken van informatie over kansen op HIV en andere SOA's bij seks, gebruik van condooms bij seks en risico's van drugsgebruik tijdens seks en het regelmatig laten testen op HIV en andere SOA's.⁹

Monitoring van de PrEP-gebruiker

Het is van belang dat de PrEP-gebruiker doorlopend wordt gemonitord en begeleid. De testen voorafgaand en tijdens gebruik van PrEP, zoals geadviseerd door de Nederlandse richtlijn, staan samengevat in tabel 1. Naast deze testen dient er voor de start, één maand na de start en vervolgens iedere 3 maanden, een gesprek plaats te vinden over therapietrouw en andere risicoreducerende strategieën (zoals condoomgebruik). Daarnaast dient op dezelfde tijdstippen gecontroleerd te worden of er mogelijk interacties zijn met andere geneesmiddelen. De richtlijn maakt onderscheid in 'voor start PrEP' en 'bij start PrEP', maar beide momenten kunnen in één consult vallen. Bij een negatieve uitslag van de HIV-test kan men het bij het eerste consult verkregen recept opsturen naar de apotheek zodat geen extra consult nodig is.⁹

PrEP halveert risico op HIV-infectie, therapietrouw bepalend

In twee systematische literatuuronderzoeken met meta-analyse bleek PrEP, zowel als combinatietablet of als monotherapie met alleen TDF, effectief in het verlagen van het risico op een HIV-infectie.^{17 18} In de onderzoeken werd

Tabel 1. Monitoring PrEP-gebruiker.⁹

Test	Tijdstip	Doel	Toelichting
HIV-combinatietest	Voor start, na 1 maand, vervolgens iedere 3 maanden	Voor start: om een HIV-infectie uit te sluiten. Tijdens gebruik: HIV-infectie diagnosticeren, bij besmetting is direct overleg en verwijzing naar tweede lijn geïndiceerd	Bij een aanwezige HIV-infectie komt men niet in aanmerking voor PrEP en wordt gestart met HIV-behandeling. Als men tijdens het gebruik een HIV-infectie ontwikkelt, kan er resistentie ontstaan tegen TDF/FTC
Nierfunctie (serumkreatinine)	Voor start, na 1 maand, vervolgens iedere 6 maanden	Monitoring van de nierfunctie	Nierfunctieverlies is een potentiële bijwerking van PrEP
Urine op eiwit en glucose	Voor start, vervolgens iedere 6 maanden	Monitoring van de nierfunctie	Nierfunctieverlies is een potentiële bijwerking van PrEP
Chlamydia en gonorrhoe (faryngaal, rectaal en urethraal) en syfilis.	Voor start, vervolgens iedere 3 maanden	Preventie verspreiding	Blijvend hoog risico op andere SOA's dan HIV.
Hepatitis C-virus (HCV)	Voor start, vervolgens iedere 3 maanden	Preventie verspreiding	Er zijn aanwijzingen dat de doelgroep voor PrEP ook een hogere incidentie heeft van HCV-infectie
Hepatitis B-virus(HBV)-status	Voor start	Preventie verspreiding	Onderdeel van het landelijke vaccinatieproject voor risicogroepen

de profylaxe onderzocht in verschillende doseringsschema's bij verschillende risicogroepen. De effectiviteit van de behandeling was voornamelijk afhankelijk van de therapietrouw van de deelnemers en niet van andere kenmerken, zoals geslacht, leeftijd of type blootstelling.

Cochrane meta-analyse: 51% minder HIV-infecties met PrEP

In vier onderzoeken van een Cochrane systematisch literatuuronderzoek¹⁷ werd PrEP vergeleken met placebo. Uit de meta-analyse van de gezamenlijke bevindingen van deze onderzoeken bleek PrEP het risico op HIV-infectie te verlagen met 51% in vergelijking met placebo (RR 0,49 [95% BI 0,28 tot 0,85]). In twee onderzoeken werd PrEP als monotherapie met alleen TDF vergeleken met placebo. Daar werd in de meta-analyse een reductie gevonden van 67% (RR 0,33 [0,20 tot 0,55]).¹⁷

Verskil in resultaten?

Bij de vier onderzoeken naar PrEP was sprake van significante heterogeniteit van de onderzoeksresultaten. Deze heterogeniteit werd veroorzaakt door één onderzoek, waarin geen significante reductie werd gevonden van HIV-infecties bij het gebruik van PrEP. Het aantal opgelopen HIV-infecties in dit onderzoek was 15% lager in de PrEP-groep dan in de placebogroep (RR 0,95 [0,60 tot 1,52]).¹⁹ In de andere drie onderzoeken vond men wel significante reducties van HIV-infecties in de PrEP-groep ten opzichte van placebo, namelijk 75% (RR 0,25 [0,14 tot 0,46]), 44% (RR 0,56 [0,38 tot 0,84]) en 63% (RR 0,37 [0,18 tot 0,80]).^{20,21,22} Er was geen onderling verschil tussen de resultaten van de twee onderzoeken naar PrEP met alleen TDF.¹⁷

Effect afhankelijk van therapietrouw en van hoe therapietrouw gemeten is

De auteurs gaven als mogelijke en waarschijnlijke verklaring dat het gebrek aan een significante reductie in opgelopen HIV-infecties, in het ene onderzoek, veroorzaakt werd door een lagere therapietrouw.¹⁹

De uitkomstmaat 'therapietrouw' hangt af van de manier waarop deze wordt bepaald. In de geanalyseerde onderzoeken zijn verschillende methoden gebruikt met verschillende resultaten als gevolg. In drie onderzoeken bleek de therapietrouw door de deelnemers zelf gerapporteerd hoger dan de therapietrouw als deze gemeten werd aan de hand van het aantal overgebleven tabletten.^{19,21,22} Dit gold voor zowel de interventie als de placebogroep. In twee onderzoeken werden (naast melding van gebruikers zelf en tellen van overgebleven tabletten) bloedspiegels gemeten om de therapietrouw objectief vast te stellen.^{19,21} De gemeten bloedspiegels gaven blijk van een nog lagere therapietrouw. Van de personen in de PrEP-groep die een HIV-infectie opliepen, werd PrEP in het ene onderzoek bij 21% van de gebruikers teruggevonden in het bloed.¹⁹ In het andere onderzoek was PrEP slechts bij 9% van de onderzoeksdeelnemers in het bloed terug te vinden.²¹ Voor de personen die PrEP gebruikten en geen HIV-infectie

opliepen, bleek PrEP aantoonbaar in het bloed bij respectievelijk 38% en 51%.^{19,21}

Meer details van dit Cochrane literatuuronderzoek zijn te lezen in de paragraaf Achtergrondinformatie aan het eind van dit artikel.

Meta-analyse zonder onderscheid TDF/FTC en TDF: ook halvering risico op HIV-infectie

In het tweede literatuuronderzoek werden elf placebogecontroleerde RCT's geïncludeerd waarover een meta-analyse kon worden verricht.¹⁸ Vijf van de geïncludeerde onderzoeken waren ook opgenomen in het eerder genoemde Cochrane systematisch literatuuronderzoek.¹⁷ PrEP bleek in vergelijking met placebo het risico op HIV-infectie te verlagen met 51% (RR 0,49 [95% BI 0,33 tot 0,73]).¹⁸ Bij deze review werd voor PrEP geen onderscheid gemaakt tussen TDF/FTC als combinatie- en TDF als monotherapie.

Therapietrouw blijkt opnieuw zeer bepalend voor effect

Therapietrouw bleek ook in deze review een belangrijke factor te zijn bij de effectiviteit van PrEP.¹⁸ Vooraf hadden de auteurs de therapietrouw ingedeeld in drie categorieën op basis van bloedspiegelmetingen:

- **Hoog:** PrEP aantoonbaar bij >70% van de deelnemers
- **Gemiddeld:** PrEP aantoonbaar bij ≤70% en ≥40% van de deelnemers
- **Laag:** PrEP aantoonbaar bij <40% van de deelnemers

Een hoge therapietrouw gaf de hoogste werkzaamheid van PrEP ten opzichte van placebo. Het risico op infectie werd dan met 70% gereduceerd (RR 0,30 [0,21 tot 0,45]). Bij gemiddelde therapietrouw was het risico op HIV-infectie 45% lager (RR 0,55 [0,39 tot 0,76]). Bij lage therapietrouw bleek PrEP niet effectiever dan placebo (RR 0,95 [0,74 tot 1,23]). In drie onderzoeken werd geen significant verschil gevonden voor PrEP in vergelijking met placebo in de subgroep onder de 25 jaar (RR 0,71 [0,47-1,06]). Dit werd in drie onderzoeken wel aangetoond voor deelnemers van 25 jaar of ouder (RR 0,45 [0,22 tot 0,91]). De auteurs wijten dit verschil, wederom, aan de therapieontrouw in de jongere groep.

Meer details van dit tweede literatuuronderzoek staan in de paragraaf Achtergrondinformatie.

Bijwerkingen van PrEP: vaker misselijkheid en braken

De bijwerkingen die significant vaker voorkwamen bij het gebruik van TDF/FTC in vergelijking met placebo waren misselijkheid en braken. Exacte cijfers werden niet gerapporteerd. Het is dus niet duidelijk in welke mate deze bijwerkingen optreden.^{18,17} Uit beide systematische reviews met meta-analyse bleek geen verschil tussen PrEP en placebo in het aantal andere bijwerkingen dat werd gemeld. In twee onderzoeken bleken patiënten uit de TDF/FTC groep een verminderde

nierfunctie te ontwikkelen. Deze bleek reversibel na staken van de medicatie.¹⁸

Achtergrondinformatie

Kosten van PrEP

Tabel 2. Prijzen* van combinatietablet TDF/FTC.

Merknaam	Aantal tabletten (stuk)	Kosten per 30 tabletten (€)	Kosten per tablet (€)
Truvada® 200/245 mg	30	302,85	10,10
Emtricitabine/tenofovir 200/245 mg	30	30,65	1,02

*Prijzen gebaseerd op de G-Standaard van de KNMP van augustus 2019. Er is geen rekening gehouden met couvertafspraken tussen zorgverzekeraars en fabrikanten.

Cochrane systematisch literatuuronderzoek met meta-analyse

Een Cochrane-systematisch literatuuronderzoek leverde zes geschikte onderzoeken op. De onderzoeken werden als 'acceptabel' beoordeeld met de GRADE-systematiek door twee onafhankelijke auteurs, bij twijfel werd een derde onafhankelijke auteur betrokken.¹⁷ Alle onderzoeken hadden een laag risico op selectiebias, prestatiebias, detectiebias en rapportagebias.

Soort onderzoek: systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

Financiering: 'The Nuffield Commonwealth Foundation' en 'The South African Cochrane Center'

Belangenverstrengeling: door geen van de 3 auteurs gemeld

Primaire uitkomstmaat: HIV-incidentie

Secundaire uitkomstmaten: therapietrouw en bijwerkingen

Insluitingscriteria: gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken, waarbij PrEP als TDF/FTC of alleen als TDF vergeleken werd met placebo, met andere actieve behandeling (onderlinge vergelijking) of geen behandeling bij sekswerkers, individuen in relatie met verschillende sero-status, mannen die seks hebben met mannen en seksueel actieve adolescenten

Belangrijke uitsluitingscriteria: zwangere vrouwen, profylaxe van moeder naar kind, en gebruik van lokale antiretrovirale middelen

Aantal geanalyseerde RCT's: 6 met verschillende interventiestrategieën

Interventies: dagelijks TDF vs. placebo; dagelijks TDF/FTC vs. placebo; dagelijks TDF/FTC vs. intermitterend TDF/FTC

Aantal patiënten: 11.657

Subgroepanalyses: geen verschil in verlaging risico op HIV-infectie

In twee onderzoeken werd TDF met placebo vergeleken. Behandeling met TDF verlaagde het risico op infectie in

vergelijking met placebo met 67% (RR 0,33 [0,20 tot 0,55]). In één onderzoek werden TDF alleen en TDF/FTC vergeleken met elkaar en met placebo. Er was geen verschil in effectiviteit tussen TDF en TDF/FTC (RR 0,72 [0,36 tot 1,47]). In de subgroepanalyse op geslacht met TDF/FTC versus placebo bleek TDF/FTC significant effectief voor mannen (RR 0,17 [0,07 tot 0,41]) en vrouwen (RR 0,40 [0,20 tot 0,71]). Het verschil tussen mannen en vrouwen was niet significant.¹⁷

Tweede systematisch literatuuronderzoek met meta-analyse

In het tweede systematisch literatuuronderzoek met meta-analyse selecteerden de auteurs de relevante onderzoeken op titel, waarna twee onafhankelijke onderzoekers de selectie voor de analyse maakten. De mate van bias van de onderzoeken werd door de auteurs beoordeeld met het 'Cochrane Collaboration's risk assessment tool'. De RCT's hadden volgens de auteurs een laag risico op bias.

Soort onderzoek: systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

Financiering: WHO, Bill & Melinda Gates Foundation

Belangenverstrengeling: door geen van de 9 auteurs gemeld

Primaire uitkomstmaat: oplopen van HIV-infectie

Secundaire uitkomstmaten: bijwerkingen, therapieresistentie, vruchtbaarheid (effectiviteit anticonceptie en zwangerschap gerelateerde gebeurtenissen) en gedrag (gebruik condoom en aantal seksuele partners)

Insluitingscriteria: gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek, placebogecontroleerd of vergeleken met andere actieve behandeling; uitbreiding van gerandomiseerd onderzoek met open-label-onderzoek of demonstratieproject gepubliceerd in een peer-review tijdschrift

Stratificatie: studieopzet en vergelijking met PrEP

Sensitiviteitsanalyse: primaire analyse met en zonder vooraf bepaalde subgroepen, waaronder geslacht, leeftijd (<25 jaar of >25 jaar), blootstelling aan HIV (rectaal of vaginaal), therapietrouw, dosering en formulering

Aantal geanalyseerde RCT's: 18, met verschillende interventiestrategieën

Interventies: dagelijks of intermitterend PrEP (primair zonder onderscheid tussen TDF/FTC of TDF alleen) vs. placebo; PrEP vs. uitgesteld PrEP; PrEP vs. no-pill-armen; PrEP-doseringen onderling vergeleken

Aantal patiënten: 19.491

TDF vs. TDF/FTC, blootstelling, geslacht en risicovol gedrag subgroepanalyses geen verschil in verlaging risico op HIV-infectie

TDF en TDF/FTC verlaagden beide het risico op HIV-infectie in vergelijking met placebo, het verschil onderling

was niet significant. In de vijf onderzoeken waarin TDF werd vergeleken met placebo werd het risico op HIV-infectie met 51% verlaagd (RR 0,49 [0,28 tot 0,86]) en in zeven onderzoeken waar TDF/FTC werd vergeleken met placebo werd het risico op HIV-infectie met 49% verlaagd (RR 0,51 [0,31 tot 0,83]).¹⁸ PrEP bleek effectief in vergelijking met placebo bij seks met rectale en vaginale blootstelling (respectievelijk RR 0,34 [0,15 tot 0,80] uit vier RCT's en RR 0,54 [0,32 tot 0,90] uit zes RCT's). Het verschil tussen rectale en vaginale blootstelling was niet significant. Dat gold ook voor de effectiviteit van PrEP in vergelijking met placebo voor mannen (RR 0,38 [0,25 tot 0,60] uit zeven onderzoeken) en voor vrouwen (RR 0,57 [0,34 tot 0,94] uit 6 onderzoeken). In acht RCT's werd het condoomgebruik gemonitord als maat voor risicovol gerag. Door verschillende manieren van het meten van condoomgebruik was een meta-analyse van deze data niet mogelijk, maar de resultaten kwamen over de onderzoeken overeen: men vond geen verschil in condoomgebruik tussen de groep die PrEP gebruikte in vergelijking met de placebo- of 'geen PrEP'-groep.¹⁸

Literatuurreferenties

- Gezondheidsraad. Preventief gebruik van hiv-remmers. Den Haag: Gezondheidsraad, 2018. Publicatienr. 2018;06. <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2018/03/27/preventief-gebruik-van-hiv-remmers>.
- B. Bruins. Brief Stand van zaken uitvoering motie leden Dijkstra en Ellemeet inzake PrEP. 26 juni 2019. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.
- RIVM. Preventieve HIV-remmers (PrEP) worden verstrekt voor een periode van vijf jaar. Nieuwsbericht | 10-07-2018. Via: <https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2018/07/10/preventieve-hiv-remmers-prep-worden-verstrekt-voor-een-periode-van-vijf-jaar>.
- Regeling van de Minister voor Medische Zorg van 11 juli 2019, kenmerk 1553975-193080-PG, houdende regels voor het verstrekken van subsidie voor de begeleiding bij het gebruik van PrEP (Subsidieregeling PrEP). Staatscourant nr. 40260, 22-7-19.
- NOS. Via: <https://nos.nl/artikel/2295879-hiv-preventiepil-vanaf-vandaag-verstrekt-ggd-s-verwachten-wachlijsten.html>. Bezocht op 2-8-19
- Aidsfonds. Noodregeling voor PrEP-zorg nu nodig. 6 februari 2019. <https://aidsfonds.nl/nieuws/noodregeling-voor-prep-zorg-nu-nodig/>.
- KNMP. Via: <https://www.knmp.nl/actueel/nieuws/nieuws-2019/prep-medicatie-blijft-beschikbaar-via-apotheek> Bezocht op 2-8-19.
- Bijl D, van Deventer KR, Kroon FP. De behandeling van infecties met HIV anno 2010. *Gebu.* 2010;44(2):13-21.
- Nederlandse PrEP richtlijn, 2 april 2019. Via: <https://www.soaids.nl/sites/default/files/media/PrEP-richtlijn-Nederland-8-september-2016.pdf>.
- Productinformatie Truvada® Via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/truvada-epar-product-information_nl.pdf Bezocht op 8-5-19 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/truvada-epar-product-information_nl.pdf.
- SFK. Pharmaceutisch Weekblad. 2018; 153 (43) 25 oktober 2018. Via: <https://www.sfk.nl/publicaties/PW/2018/aandeel-generiek-onder-hiv-middelen-gestegen-1>. Bezocht op 8-5-19.
- 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.
- European AIDS Clinical Society (EACS). European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe; Guidelines 9.0. 2017. Via: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.
- World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection, 2016. Via: <https://www.who.int/hiv/pub/prep/en/>
- Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana, et al. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection. US Preventive Services Task Force. Recommendation Statement. *JAMA* 2019;321(22):2203-2213.
- Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2015; 373(23):2237-46.
- Okwundu CI, Uthman OA, Okoromah CAN. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jul 11;(7):CD007189.
- Fonner VA, Dalgligh SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS.* 2016 Jul 31;30(12):1973-83.
- Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med.* 2012 Aug;367(5):411-22.
- Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* July 2012;367(5):399-410.
- Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010 Dec;363(27):2587-99.
- Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med.* 2012 Aug;367(5):423-34.

GEACCREDITEERDE NASCHOLING

Het Geneesmiddelenbulletin biedt geaccrediteerde CME-toetsen bij artikelen in samenwerking met het NTVG.

- Voor artsen en apothekers.
- Nascholen wanneer u dat wilt!
- Automatische deelnameverwerking (GAIA/PE-online).

De volgende geaccrediteerde CME-toetsen zijn beschikbaar:

CME-toets	link	editie
Nauwelijks meerwaarde opioïden bij chronische pijn	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268722	2019;53(8):74-78
Gezondheidsapps voor natuurlijke anticonceptie: oude wijn in nieuwe zakken	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268672	2019;53(6-7):61-65
Hormonale anticonceptie geen oorzaak van depressie?	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268572	2019;53(5):54-60
Ribociclib bij borstkanker	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268415	2019;53(3):25-31
Klinische relevantie van onderzoeksuitkomsten	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268061	2019;53(1):1-11
Foamverband bij chronisch complexe wonden	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1268022	2018;52(11-12):97-102
Kinkhoestvaccinatie voor zwangere vrouwen	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1267809	2018;52(10):81-88
Recent onderzoek naar Rivaroxaban	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1267525	2018;52(7-8):57-59
NSAID's bij kinderen	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1267309	2018;52(6):49-56
Misselijkheid en braken tijdens de zwangerschap	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1267131	2018;52(4):27-33
Spiralen met levonorgestrel	https://www.ntvg.nl/academie/cme/1266579	2017;51(11):87-90

U moet zich eenmalig registreren op NTVG Online. Dit kan zowel met als zonder NTVG-abonnement.

- De CME-toetsen zijn 2 jaar na online zetten op de NTVG website geldig.
- In die tijd zijn ze ook gratis voor iedereen met een account op de NTVG website (ook zonder BIG-registratie). Het maken van een account op de NTVG website is gratis.
- De accreditatiepunten veranderen helaas niet nadat een toets is aangepast (bij fout in antwoordmodel of vraag o.i.d.), dan dient de toets dus nog een keer te worden gemaakt.

NIEUWE APP



DOWNLOAD DE GE-BU APP!



Android



iOS



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

Redactieteam

dr HJEM Janssens, huisarts, hoofdredacteur | mw S van Kooten, chef de bureau | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw drs S van der Heijden, apotheker/redacteur

Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr CA van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker | dr M Lafeber, internist io | T Luchtman, huisarts | mw dr F van Stiphout, internist io | dr HIJ Wildschut, gynaecoloog np

Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van
het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht
Tel. 030 – 282 33 60
E-mail: info@ge-bu.nl
Website: www.ge-bu.nl

Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629