

Statusartikel

Forebyggende behandling mod hiv-infektion

Frederik Neess Engsig¹ & Gitte Kronborg^{1, 2}

1) Infektionsmedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital, 2) AIDS-Fondet

Ugeskr Læger 2024;186:V10230672. doi: 10.61409/V10230672

HOVEDBUDSKABER

- Pre-exposure prophylaxis (PrEP) forebygger effektivt hiv, og brugen af PrEP i Danmark er støt stigende.
- PrEP forventes at reducere incidensen af hiv i Danmark yderligere.
- PrEP, nem adgang til hiv-test, tidlig diagnosticering og behandling af hiv-smittede er essentielt for at forebygge hiv-smitte.

Humant immundefektvirus (hiv) er et retrovirus, som inficerer immunforsvarets CD4-celler, hvilket ubehandlet medfører aids og død [1]. Med tidlig antiretroviral behandling er den forventede livslængde sammenlignelig med livslængden hos personer, der ikke er smittet med hiv [2]. Der findes endnu ingen effektiv vaccine eller kur mod hiv-infektion. Hidtil har forebyggelse af hiv-infektion haft fokus på at undgå videresmitte, hvilket indeholder smitteopsporing ved hjælp af diverse testningsstrategier, barrierebeskyttelse, post-exposure prophylaxis (PEP) og behandling af hiv-infektion som profylakse (treatment as prevention (TasP)). Effekten af TasP er er veldokumenteret og betyder, at velbehandlede personer med hiv ikke kan smitte andre med hiv [3, 4]. Siden 2019 har det i Danmark været muligt at forebygge hiv med pre-exposure prophylaxis (PrEP)[5]. Dette har vist sig at være en banebrydende metode til reduktion af risikoen for hiv-infektion hos personer med højrisikoadfærd i både randomiserede og observationelle studier med en risikoreduktion over 90% [6-8]. Selvom behandlingen er forbundet med øgede udgifter til medicin og omkostninger fra ambulant kontrol, tyder statistiske modeller på en betydelig samfundsmæssig gevinst på sigt [9, 10].

HVEM?

De primære indikationerne for PrEP i Danmark – og store dele af den vestlige verden – er: 1) at personen er hiv-negativ, 2) at personen tilhører gruppen af mænd, der har sex med mænd (MSM) eller gruppen af transkvinder eller transmænd, der har sex med mænd og opfylder mindst ét af nedenstående kriterier: Personen har haft ubeskyttet anal samleje med mindst to mandlige partnere (som ikke er fast kendt hiv-negativ partner, kendt med hiv og velbehandlet eller på PrEP) inden for de seneste 12 uger, eller personen har haft syfilis, klamydia eller gonorré inden for de seneste 24 uger. PrEP tilbydes personer, som er 15 år gamle eller ældre.

HVORDAN?

PrEP består sædvanligvis af en kombinationstablet taget dagligt bestående af de to antiretrovirale midler, emtricitabin og tenofoviridisoproxil. Tenofovirafenamid er også godkendt til PrEP i kombination med emtricitabin. PrEP tages typisk på daglig basis i kortere eller længere perioder, men kan også tages on demand,

hvor man tager dobbelt dosis 2-24 t. før eksposition og én dosis dagligt indtil minimum 48 t. efter sidste mulige eksposition. Hos transkvinder og kvinder anbefales on demand ikke, idet tid til steady state over den vaginale slimhinde er dårligt belyst. I randomiserede studier har man påvist, at risikoen for hiv i højrisikopopulationer reduceres signifikant ved både fast dosering og on demand. I EU er det langtidsvirkende injicerbare antiretrovirale middel cabotegravir godkendt til PrEP med dosering hver anden måned intramuskulært [11]. Behandlingen er ikke godkendt i Danmark endnu. cabotegravir vil måske i fremtiden være en mulighed for udvalgte personer. Det er betydeligt dyrere end den generiske kombination af emtricitabin og tenofoviridisoproxil og betyder hyppigere ambulante kontakter (minimum seks årligt mod 1-2 ved behandling med emtricitabin og tenofoviridisoproxil), hvilket ikke gør det helt så attraktivt som tabletformuleringer.

Behandling med tenofoviridisoproxil kan have bivirkninger i form af nyrepåvirkning og nedsat knogletæthed. Derfor er screening for disponerende risikofaktorer og komorbiditet samt kontrol for bivirkninger vigtig. Hvis tenofoviridisoproxil er kontraindiceret, er tenofovirafenamid en mulighed i kombination med emtricitabin.

I forbindelse med start af PrEP og efterfølgende kontrol screenes brugerne for hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, syfilis samt klamydia og gonorré fra pharynx, urethra og rectum. Endvidere tilbydes brugerne vaccination mod hepatitis A, hepatitis B og Mpox.

HVOR?

I Danmark stilles indikation og ordination af infektionsmedicinske speciallæger, som efterfølgende monitorerer behandlingen. PrEP-brugere kommer typisk til kontrol 1-2 gange om året. Alle læger kan henvise patienter til infektionsmedicinske ambulatorier mhp. behandling i form af PrEP.

Checkpoint

Flere steder i landet har de infektionsmedicinske afdelinger haft et samarbejde med AIDS-Fondets Checkpoint, hvor personalet i forbindelse med rådgivning og testning for seksuelt overførte sygdomme screener for PrEP-indikationer. Efterfølgende ses patienterne enten i infektionsmedicinske ambulatorier eller i Checkpoint, hvor AIDS-Fondets egne sygeplejersker i samarbejde med udkørende infektionsmedicinske læger og sygeplejersker ser nyhenviste brugere og følger op på behandlingen. Formålet med samarbejdet er dels at være tættere på miljøet, hvor potentielle PrEP-brugere færdes, dels at nå potentielle PrEP-brugere, som af forskellige årsager ikke ønsker at gå til deres egen læge eller hospital mhp. PrEP. Samarbejdet er aktuelt suspenderet pga. manglende finansiering

HVOR MANGE I DANMARK FÅR PRE-EXPOSURE PROPHYLAXIS?

Siden PrEP blev offentligt tilgængeligt i 2019 har antallet af henvisninger været støt stigende, og pr. 1. september 2023 anslås det, at knap 4.000 personer i Danmark har påbegyndt PrEP. Knap 70% af brugerne modtager deres PrEP i hovedstadsområdet, og langt størstedelen tager det på daglig basis. Langt de fleste, der stopper med PrEP, gør det, fordi de ikke længere har højrisikoadfærd. Ganske få stopper pga. bivirkninger.

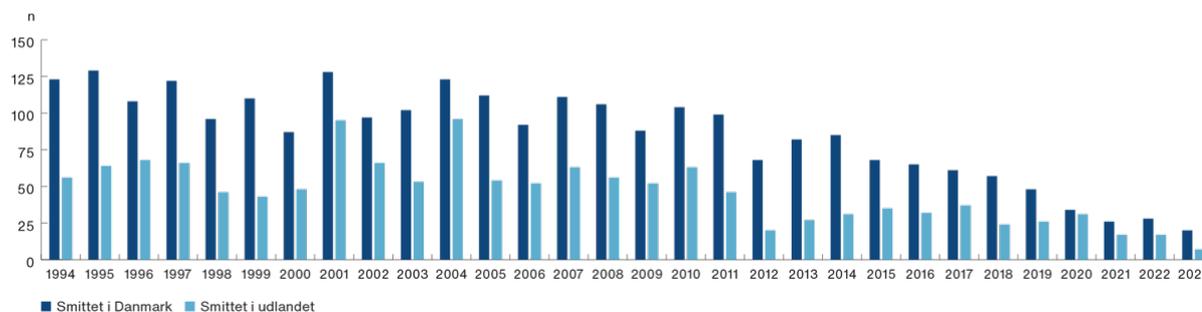
Effekten af pre-exposure prophylaxis i Danmark

Den direkte effekt af PrEP på hiv-smitte i Danmark er vanskelig at differentiere fra andre forebyggende tiltag, men endnu er ingen PrEP-brugere i Danmark blevet smittet med hiv. Igennem årtier har antallet af hiv-nydiagnosticerede i Danmark været konstant trods diverse kampagner og tiltag, men siden 2017 har man observeret et faldende antal af nydiagnosticerede MSM smittet i Danmark og danske MSM smittet i udlandet (Figur 1), altså også inden PrEP blev tilgængeligt [12]. Faldet i antallet af nye hiv-smittede MSM skyldes

formentligt PrEP, men tiltagende tidligere behandling af hiv-smittede personer (TasP) i Danmark siden 2016 har sandsynligvis også bidraget til reduceret smitte. En tilsvarende tendens er også observeret i andre lande, som tilbyder PrEP [13, 14].

FIGUR 1 Antal tilfælde af hiv-infektion hos danske mænd, som har sex med mænd, smittet i henholdsvis Danmark og i udlandet i perioden 1994-2023.

Kilde: Statens Serum Institut.



Flere udenlandske studier tyder på, at PrEP øger brugernes seksuelle sundhed, dvs. de rapporterer om mindre angst for at blive smittet med hiv og kan udleve deres seksualitet mere frit [15, 16]. Til gengæld diagnosticeres brugerne hyppigere med gonorrhé, klamydia og syfilis [17-21]. En del af forklaringen er, at der screenes for seksuelt overførte sygdomme i forbindelse med PrEP-udlevering og kontrol, men formentligt også at brugerne hyppigere har sex uden kondom. Omvendt betyder den øgede diagnostik formentligt hurtigere behandling, og dermed at smittekæderne afbrydes tidligere, og færre derfor bliver smittet.

Forhåbentlig betyder screeningen for hiv-infektion af potentielle PrEP-brugere også en øget diagnosticeringsrate af hiv, hvilket på sigt yderligere kan reducere hiv-transmission [22].

Effekten af forebyggende behandling af hiv afhænger bl.a. af interventionens dækningsgrad og af, om man rammer de personer, der er i højest risiko for at blive smittet med hiv. Statistisk modellering på baggrund af dansk hiv-epidemiologi, inklusive størrelsen af det danske mørketal, altså antallet af hiv-smittede i Danmark, som ikke er diagnosticerede, tyder på, at dækningsgraden af PrEP i højrisikopopulationen skal være over 50% for på sigt at bremse epidemien i Danmark helt [23]. Dækningsgraden er dog vanskelig at vurdere, idet antallet af personer i Danmark, som opfylder kriterierne for PrEP, er ukendt. Det betyder også, at det er vanskeligt at estimere præcisionen af PrEP, men samarbejdet med AIDS-Fondet har formentligt øget den og vil forhåbentlig blive genoptaget.

Udfordringer

Selvom implementeringen af profylaktisk hiv-behandling i Danmark har været et vigtigt skridt fremad, er der stadig udfordringer, der skal tackles for at sikre dens fulde effektivitet og tilgængelighed. En af de største udfordringer er manglen på bevidsthed og viden om PrEP blandt potentielle brugere og sundhedspersonale. PrEP er heller ikke nødvendigvis accepteret af alle samfundsgrupper. Dette kan omfatte kulturelle eller religiøse overbevisninger, der står i konflikt med PrEP-brug, hvilket kan bidrage til yderligere smitterisiko og sen diagnosticering i tilfælde af smitte [24, 25]. En mulig løsning på dette kan være PrEP-udlevering og kontrol uden for hospitaler, som det frem til for nylig er foregået på AIDS-Fondets Checkpoint.

Medicinen udleveres vederlagsfrit til brugerne. Således kan finansiering af PrEP-programmer være en udfordring for de enkelte afdelinger, da det kan være svært at retfærdiggøre omkostningerne på kort sigt, selvom der på lang sigt er samfundsøkonomiske fordele.

Den øgede risiko for klamydia, gonorrhé og syfilis efter start på PrEP er en relevant bekymring. På baggrund heraf har man i flere randomiserede og observationelle studier påvist en beskyttende effekt af doxycyclin som PEP

samt meningokok B-vaccination [26-28]. Dette er ikke implementeret i Danmark men kan blive en del af fremtidige anbefalinger.

Den danske pre-exposure prophylaxis-database

I forbindelse med introduktionen af PrEP er der oprettet en dansk PrEP Database (DANPrEPD), hvis formål er at kortlægge brugen af PrEP i Danmark og besvare de videnskabelige spørgsmål, som behandlingen rejser.

DISKUSSION

Profylaktisk hiv-behandling er en afgørende strategi i forebyggelsen af hiv-infektioner i Danmark. Fortsat implementering af profylaktisk hiv-behandling har potentialet til at reducere hiv-smitte betydeligt og stoppe hiv-epidemien i Danmark på sigt. Endnu ingen brugere af PrEP er blevet diagnosticeret med hiv i Danmark. Ud over at forebygge hiv-infektion øger PrEP den seksuelle sundhed, hvilket måske har været med til at øge accepten af behandlingen i risikopopulationen. Hyppig screening for andre seksuelt overførte sygdomme har desuden betydet øget diagnosticering og formentlig tidligere behandling af andre seksuelt overførte infektioner. Der er dog fortsat barrierer, der kræver en tilgang, der involverer offentlige sundhedsinitiativer, uddannelse, støtte til samfundet og politiske beslutningstagere. Det er afgørende at fortsætte med at fremme PrEP som en effektiv hiv-forebyggelsesstrategi og samtidig arbejde på at overvinde de barrierer, der forhindrer bred adgang og brug.

Korrespondance *Frederik Neess Engsig*. E-mail: frederik.neess.engsig@regionh.dk

Antaget 29. februar 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 6. maj 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V10230672.

doi 10.61409/V10230672

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Pre-exposure prophylaxis against HIV infection

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) decreases the risk for HIV transmission in high-risk populations. PrEP has been available in Denmark since 2019 and consists of antiretroviral drugs in a combination tablet taken daily or on demand. The effect of this prophylaxis in Denmark is summarized in the review. PrEP is indicated in men and transgender persons with unprotected anal intercourse with multiple male partners in the latest 12 weeks or recent diagnoses of syphilis, chlamydia, or gonorrhoea. PrEP is provided by infectious disease specialists. Continued implementation could significantly reduce HIV transmission and potentially end the epidemic in Denmark.

REFERENCER

1. Selik RM, Chu SY, Buehler JW. HIV Infection as leading cause of death among young adults in US cities and states. *JAMA*. 1993;269(23):2991-2994. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500230073032>
2. Lohse N, Obel N. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med*. 2016;165(10):749-750.

<https://doi.org/10.7326/L16-0091>

3. Cohen MS, Shen YQ, McCauley M et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med.* 2016;375(9):830-839. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600693>
4. Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD et al. Treatment as prevention: characterization of partner infections in the HIV Prevention Trials Network 052 Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;74(1):112-116. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001158>
5. Anbefalinger vedr. ibrugtagning af PrEP. Danske Regioner. <https://www.regioner.dk/media/10858/anbefaling-prep.pdf> (26. feb 2019).
6. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T et al. Risk of HIV transmission through condomless s.ex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet.* 2019;393(10189):2428-2438. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30418-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30418-0)
7. Molina JM, Ghosn J, Assoumou L et al. Daily and on-demand HIV pre-exposure prophylaxis with emtricitabine and tenofovir disoproxil (ANRS PREVENIR): a prospective observational cohort study. *Lancet HIV.* 2022;9(8):e554-e562. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(22\)00133-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(22)00133-3)
8. Molina JM, Charreau I, Spire B et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV.* 2017;4(9):e402-e410. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30089-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30089-9)
9. Ong KJ, Desai S, Desai M et al. Cost and cost-effectiveness of an HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) programme for high-risk men who have sex with men in England: results of a static decision analytical model. *Lancet* 2015;386:S16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00854-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00854-5)
10. Nichols BE, Boucher CAB., van der Valk et al. Cost-effectiveness analysis of pre-exposure prophylaxis for HIV-1 prevention in the Netherlands: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(12):1423-1429. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30311-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30311-5)
11. European Medicines agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/apretude> (20. sep 2023).
12. Statens Serum Institut. Sygdomsovervågning. <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/h/hiv-2021> (2. dec 2022).
13. UNAIDS. Fact Sheet. 2023. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf (1. dec 2023).
14. CDC. HIV declines among young people. <https://www.cdc.gov/media/releases/2023/p0523-hiv-declines-among-young-people.html> (23. maj 2023).
15. Grov C, Westmoreland DA, D'Angelo AB, Pantalone DW. How has HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) changed sex? *J Sex Res.* 2021;58(7):891-913. <https://doi.org/10.1080/00224499.2021.1936440>
16. Curley CM, Rosen AO, Mistler CB, Eaton LA. Pleasure and PrEP: a systematic review of studies examining pleasure, sexual satisfaction, and PrEP. *J Sex Res.* 2022;59(7):848-861. <https://doi.org/10.1080/00224499.2021.2012638>
17. Montañó MA, Dombrowski JC, Dasgupta S et al. Differences in sexually transmitted infection risk comparing preexposure prophylaxis users and propensity score matched historical controls in a clinic setting. *AIDS.* 2019;33(11):1773-1780. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002281>
18. Zhou Q, Liu J, Li H et al. Increased risk of sexually transmitted infections in men who have sex with men taking preexposure prophylaxis: a meta-analysis. *Sex Transm Dis.* 2022;49(11):733-739. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001698>
19. Azarnoosh M, Johansen IS, Martin-Iguacel R. Incidence of sexually transmitted infections after initiating hiv pre-exposure prophylaxis among MSM in southern Denmark. *Am J Mens Health.* 2021;15(3):15579883211018917. <https://doi.org/10.1177/15579883211018917>
20. Nguyen VK, Greenwald ZR, Trottier H et al. Incidence of sexually transmitted infections before and after preexposure prophylaxis for HIV. *AIDS* 2018;32(4):523-530. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001718>
21. Traeger MW, Cornelisse VJ, Asselin J et al. Association of HIV preexposure prophylaxis with incidence of sexually transmitted infections among individuals at high risk of HIV infection. *JAMA.* 2019;321(14):1380-1390. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2947>
22. Okano JT, Robbins D, Palk L et al. Testing the hypothesis that treatment can eliminate HIV: a nationwide, population-based study of the Danish HIV epidemic in men who have sex with men. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):789-796. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30022-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30022-6)
23. Palk L, Gerstoft J, Obel N, Blower S. A modeling study of the Danish HIV epidemic in men who have sex with men: travel, pre-exposure prophylaxis and elimination. *Sci Rep.* 2018;8(1):16003. Published 2018 Oct 30. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33570-0>
24. Impact of stigma and discrimination on access to HIV services in Europe. ECDC https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Dublin-EB-Stigma%20and%20discrimination%202017_final.pdf (1. maj 2017).
25. Van Wagoner N, Mugavero M, Westfall A et al. Church attendance in men who have sex with men diagnosed with HIV is associated with later presentation for HIV care. *J Clin Infect Dis.* 2014;58(2):295-299. <https://doi.org/10.1093/cid/cit689>
26. Molina JM Charreau I, Chidiac C et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):308-317.

[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30725-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30725-9)

27. Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC et al. Postexposure doxycycline to prevent bacterial sexually transmitted infections. *N Engl J Med.* 2023;388(14):1296-1306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211934>
28. DoxyPEP and meningococcal vax keep protecting MSM PrEP users from STIs. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2023, Seattle, Washington .Oral presentation by Mark Mascolini. https://natap.org/2023/CROI/croi_03.htm(7. apr 2024).