

## Preeksponeringsprofylakse - PrEP - muligheter for vellykket implementering i Norge

### Sammendrag

Dette notatet vil oppsummere internasjonal kunnskap og erfaringer med preeksponeringsprofylakse mot hivinfeksjon (PrEP) og er ment som et beslutningsgrunnlag til Helse- og omsorgsdepartementet for hvorvidt PrEP bør implementeres som et supplement til den norske forebyggingsinnsatsen mot hiv.

I Prop. 1 S. 2014-2015, Kapittel 6 *Folkehelsepolitikken*, 6.7 *Miljø og helsevern – smittevern* skrev Helse- og omsorgsdepartementet:

*«Verdens helseorganisasjon har endret retningslinjene for det hivforebyggende arbeidet i 2014 og anbefaler mer bruk av behandling for å forebygge smitte. Anbefalingene innebærer at flere skal få tilgang på hivmedisiner for å forebygge smitte. Det gjelder også medisiner som kan tas før smitte er påvist, såkalt pre-exposure prophylaxis (PrEP). Nasjonale helsemyndigheter vil i samarbeid med relevante fagmiljøer og frivillige organisasjoner utrede konsekvensene av endringene i norsk sammenheng.»*

Helsedirektoratet har i samarbeid med Folkehelseinstituttet, andre fagmiljøer og sivilt samfunn, utredet spørsmålet. Helsedirektoratet anbefaler at det legges til rette for at PrEP tas i bruk som et supplerende virkemiddel i norsk hivforebygging blant de populasjonsgruppene som i dag har høyest risiko for å bli smittet med hiv. Folkehelseinstituttet har stilt seg bak denne anbefalingen. Det gjelder i hovedsak enkelte subgrupper blant menn som har sex med menn (msm) som har spesielt høy risiko for å bli smittet med hiv. En viktig forutsetning for en vellykket og forebyggings effektiv implementering er at det foreligger tydelige inklusjonskriterier, rutiner for screening av potensielle brukere og hyppige kontroller som blant annet skal ivareta veiledning og test av hiv og andre seksuelt overførbare infeksjoner.

For å sikre en god implementering anbefales det videre at et tilbud om PrEP forankres hos Olafiaklinikken, Oslo universitetssykehus. Olafiaklinikken er landets største lavterskel, spesialklinikk for test og behandling av hiv og soi. I tillegg ivaretar klinikken funksjonen som nasjonal kompetansetjeneste for hiv og seksuelt overførbare infeksjoner. I kraft av å være nasjonal kompetansetjeneste vil klinikken kunne ha en nøkkelrolle i utarbeidelse av faglige rammer og inklusjonskriterier for PrEP, og bidra til at det raskt kan gis et likeverdig tilbud i store deler av landet.

Notatet gir en gjennomgang av studier av PrEP-metodens forebyggings effekt mot hiv, samt en gjennomgang av forskning og erfaringer knyttet til eventuelle endringer i kondombruk og/eller økning av forekomst av andre seksuelt overførbare infeksjoner enn hiv blant brukere av PrEP, som er en kjent bekymring som ofte blir reist i forbindelse med PrEP. Det vil også gi et overblikk over tilgjengelige kostnad/nytte-vurderinger som er foretatt i andre land.

## Hva er PrEP og har det effekt?

Preeksponeringsprofylakse (PrEP) innebærer at personer som ikke er smittet med hiv bruker antiretrovirale legemidler for å forebygge smitte av hivvirus.<sup>1</sup> PrEP som metode er mest aktuelt for personer som har spesielt høy risiko for å bli smittet. Den aktuelle personen får en ekstra mulighet til å beskytte seg ved enten å ta en pille daglig eller ved å bruke PrEP før og etter seksuelle situasjoner hvor smitterisikoen er høy.

PrEP blir av stadig flere fagmiljøer, interessegrupper, samt internasjonale organisasjoner som Verdens helseorganisasjon (WHO), anbefalt som et viktig supplement til, og i kombinasjon med, tradisjonell forebygging av hiv. Anbefalingene går i hovedsak ut på at PrEP bør være tilgjengelig for hivnegative personer med betydelig forhøyet risiko for hiv og at bruken bør initieres av kompetent personell som sørger for nødvendige undersøkelser før PrEP tas i bruk, samt jevnlig og hyppig testing for hiv og andre seksuelt overførbare infeksjoner (soi).

Effekten av PrEP er vist i fire randomiserte kontrollerte studier (iPREX, Partners PrEP, PROUD og IPERGAY)<sup>i ii iii iv</sup>. Den internasjonale iPREX studien (2010) viste at *en* daglig pille reduserte risikoen for hivinfeksjon med 92 % blant deltagende menn som har sex med menn (msm) med blodverdier som indikerte daglig bruk. Senere har både den UK-baserte PROUD - og den franske Ipergay studien vist at daglig PrEP i *PROUD* og «on demand» før og etter sex i *Ipergay*, senket risikoen for hivsmitte for msm i betydelig grad (se også figur 1 for en oversikt over gjennomførte studier). Også en Cochrane-oversikt fra 2012 bekreftet at profylakse mot hiv reduserer smitterisiko i høyrisikopopulasjoner<sup>v</sup>.

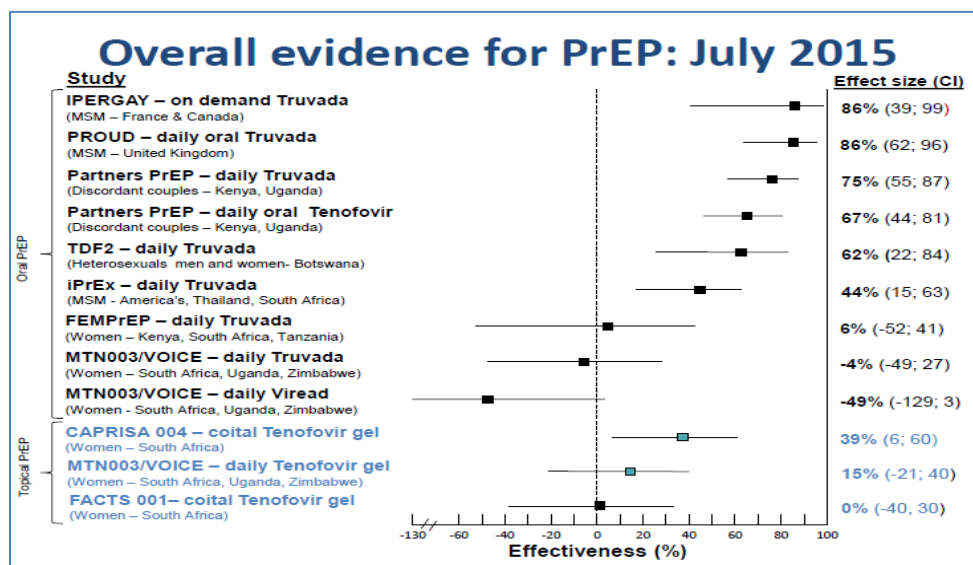
Det europeiske legemiddelverket (EMA) anbefalte i juli 2016 at EU kommisjonen gir markedsføringstillatelse for Truvada® som PrEP, i kombinasjon med sikrere sex-praksis for å redusere risikoen for seksuelt overført hivvirus. The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), som er ansvarlig for å gjennomgå kunnskapsgrunnlaget i søknader i forkant av EMAs anbefalinger, baserte sin avgjørelse på studier som viste betydelige reduksjon i risiko for hivinfeksjon når Truvada® ble brukt som PrEP<sup>vi</sup>.

EU-kommisjonen vedtok å gi slik markedsføringstillatelse den 22. august 2016 og EU/EØS-statene vil etter dette kunne beslutte pris og eventuell refusjonsordning basert på nasjonale forhold.

I USA ble hivprofylaktisk bruk av Truvada® godkjent i 2012.

---

<sup>1</sup> For tiden er de aktuelle medisinregimene enten en kombinasjon av tenofivir (TDF)/emtricitabine (FTC) (Truvada®) eller tenofivir alene.

**Figur 1**


Oversikt over effektresultater i PrEP-studier. WHO, 2016

### Sentrale anbefalinger og retningslinjer

I eksisterende retningslinjer i Europa og USA er det konsensus om at PrEP bør gjøres tilgjengelig for de gruppene i befolkningen som har høyest risiko for hiv. Dette gjelder særlig msm og transkvinner, basert på hivinsidens i gruppen, individuell seksuell risikoadferd og utenforliggende faktorer som vanskeliggjør sikrere seksuell adferd. Introduksjon av PrEP til grupper med høy risiko for å bli smittet med hiv er også sterkt vektlagt i WHO's nye globale strategi for helsesektorens innsats for forebygging av hiv, som ble lansert i juni 2016<sup>vii</sup>.

I WHO's veileder (guidelines) for PrEP fra høsten 2015 blir målgruppene grovt identifisert å tilhøre befolkningsgrupper med en hivinsidens på 3 per 100 personer/år<sup>viii</sup>. Dette er et insidensnivå som kan gjenkjennes i enkelte subpopulasjoner av homo-/biseksuelle menn, transkvinner og heteroseksuelle kvinner og menn med hivpositiv partner som ikke går på behandling. Risikoen vil selvsagt variere og må vurderes på individuelt nivå.

Det europeiske smittevernsenteret ECDC [publiserte i 2015 en uttalelse](#) der medlemsstatene innen EU og EØS ble oppfordret til å vurdere integrasjon av PrEP i sine eksisterende programmer for hivforebygging overfor grupper med særlig risiko, spesielt msm, i kontekst av den enkelte stats helsesystem.

I de kliniske retningslinjene fra European AIDS Clinical Society anbefales det at PrEP vurderes til hivnegative msm og transpersoner som er inkonsistente i kondombruk med tilfeldige partnere eller har hivpositive partnere som ikke er på behandling<sup>ix</sup>. Center for Disease Control and Prevention (CDC) i USA anbefaler i likhet med WHO PrEP til msm med høy risiko for hiv, basert på individuell risiko<sup>x</sup>. I likhet med en rekke andre land, som Storbritannia, Nederland og Frankrike, har også Norsk forening for infeksjonsmedisin i sine [faglige retningslinjer for 2016](#) lagt seg på tilsvarende definisjoner av risiko og anbefaler PrEP til de samme målgruppene<sup>xi</sup>.

WHO har utarbeidet en implementeringsveileder for PrEP som for øyeblikket er på høring. Det er varslet at denne veilederen vil bli publisert høsten 2016.

### Hivsituasjonen blant menn som har sex med menn

De norske hivtallene viser at menn som har sex med menn (msm) som gruppe utgjør en disproportjonalt høy andel av personer som blir diagnostisert med og som lever med hiv (figur 2). Smittesituasjonen blant msm preges fortsatt av at mange smittes ved tilfeldig eller anonym sex i Norge eller i utlandet. I 2015 oppga 74 % av de meldte hivtilfellene blant msm (n=70) at de ble smittet av en tilfeldig partner, 7 personer av fast partner og for 11 personer var relasjonen til smittekontakten ukjent.

PreP er mest aktuell for gruppen msm i Norge. Msm utgjør den klart største enkeltgruppen som smittes med hiv i Norge. I perioden 1986-2015 utgjorde msm 32,6 % av alle meldte tilfeller til Folkehelseinstituttet av hivinfeksjon. Av alle de som ble smittet i Norge eller utlandet og bodde i Norge (dvs. mottagelige for forebyggende tiltak) i tiårsperioden 2006-2015 var 59 % msm.

Tiltak for å begrense spredning av hiv blant msm har vært et prioritert område i alle strategiske hivplaner som er utarbeidet gjennom årene, sist planen Aksept og mestring - nasjonal hivstrategi (2009 - 2014) som ble forlenget for 2015. Til tross for den betydelige forebyggende innsatsen som er gjort de siste årene har man de siste 10 årene sett en økning av hiv blant msm. I 2015 så man for første gang en nedgang i antall nydiagnostiserte. Dette kan skyldes at over 90 % av diagnostiserte msm nå er på behandling og dermed har minimal risiko for å smitte andre. En annen nærliggende årsak er økt testaktivitet blant msm som følge av lett tilgjengelig testmuligheter på flere arenaer og et generelt høyt fokus på viktigheten av regelmessig testing.

Det finnes ikke sikre tall for hvor mange seksuelt aktive homofile, bifile eller andre menn som har sex med menn det er i Norge. Basert på tidligere befolkningsstudier nasjonalt og internasjonalt, er det grunn til å anta at andelen av msm i den mannlige befolkningen ligger mellom 3-7 prosent. Til tross for at msm relativt sett utgjør en liten del av den mannlige befolkningen har gruppen i alle år utgjort godt over halvparten av nye årlige hivtilfeller, noe som gir en klar indikasjon på at smittepresset er svært høyt blant enkelte grupper av msm.

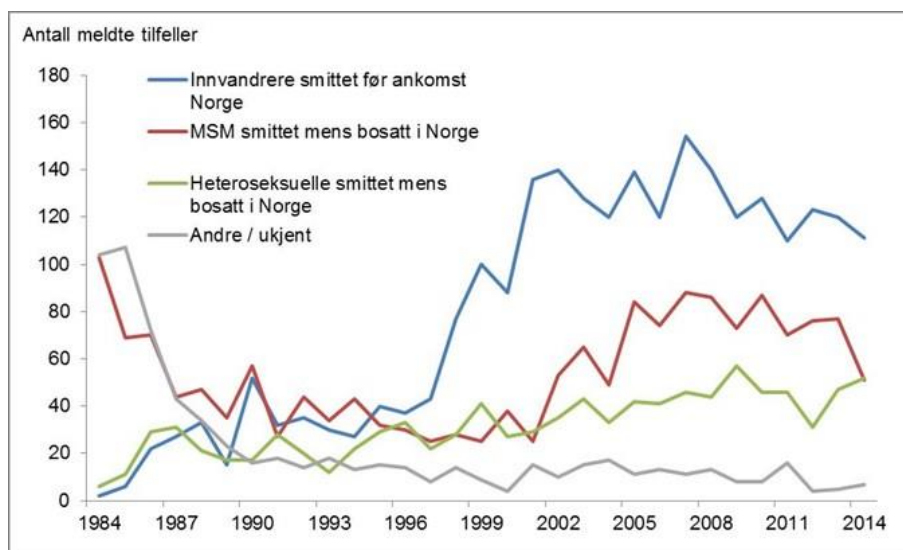
I FN's nye politiske deklarasjon om hiv og aids som ble vedtatt av medlemsstatene i juni 2016 legges det til grunn at msm globalt sett har 24 ganger større risiko for å få hiv enn andre voksne i den generelle befolkningen. Tilsvarende er det 49 ganger større sjanse for at transpersoner lever med hiv enn andre. PrEP blir også nevnt i deklarasjonen som en av flere biomedisinske intervensjoner som bør vurderes for å nå målet om eliminere hiv og aids innen 2030 <sup>xii</sup>.

Totalt sett i EU og EØS-landene har det vært en generell økning av nye hivtilfeller blant msm. 53 % av alle nye hivtilfeller finner man blant msm og denne gruppen er den eneste befolkningsgruppen som har en økning i nye hivtilfeller (figur 3).

I 2010 ble det i 38 land utført en europeisk internettundersøkelse blant menn som har sex med menn. I den norske delen var det 2096 deltakere. De norske resultatene viste at 30 % av deltakerne ikke brukte kondom ved siste samleie med en tilfeldig partner. Denne andelen var høyere blant

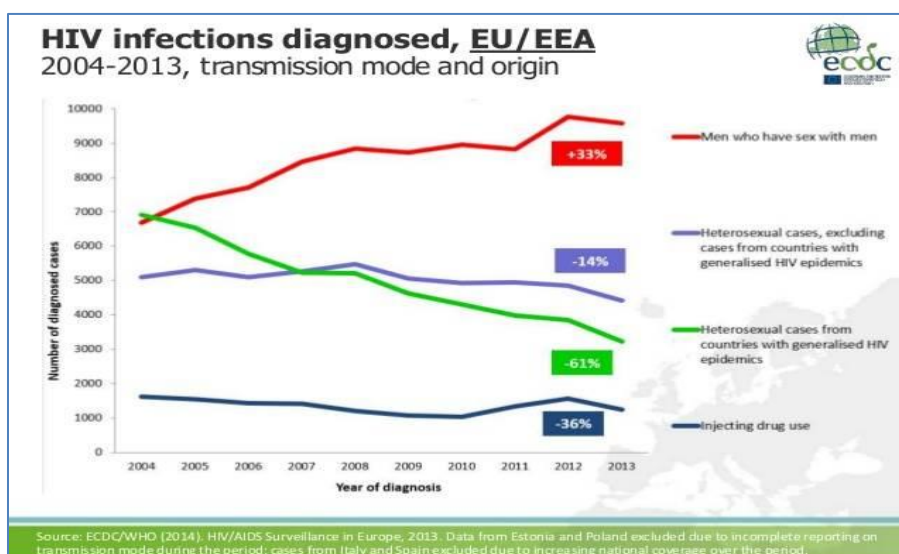
hivpositive deltakere. Undersøkelsen viste også at kunnskapen om hiv og hvordan unngå smitte var svært høy. I tillegg til atferdsendring og økt kondombruk vil tidlig diagnostikk og rask behandling fortsatt stå sentralt i det forebyggende arbeidet. Likevel ser det ut som om dette ikke er tilstrekkelig for en gruppe av msm. Bruk av PrEP vil derfor være et viktig supplement for en del av msm-gruppen, som må anses som en hovedmålgruppe for hivforebygging generelt og for PrEP som et supplerende virkemiddel.

Figur 2:



Hivinfeksjon i Norge meldt MSIS 1984-2015 etter diagnoseår og risikoutsatte grupper. Folkehelseinstituttet 2016.

Figur 3:



Hivinfeksjon diagnostisert i EU/EØS, 2004-2013. ECDC 2015.

## Status for internasjonal implementering av PrEP

De to europeiske studiene PROUD og Ipergay har i stor grad akselerert implementeringen av PrEP i flere deler av verden.

Pr mai 2016 er PrEP godkjent, anbefalt og innlemmet i offentlige og private helseprogrammer i USA, Sør-Afrika, Frankrike, Kenya, Canada og Israel. Videre har Peru og Sveits også anbefalt bruk av PrEP, men det er ikke en del av det offentlige tilbudet. En rundspørring som ECDC gjennomførte i de europeiske landene i mai 2016 viser at det er pågående utprøvnings-/pilotprosjekter i Belgia, Nederland, Italia og England.

Videre har Danmark, Hellas, Irland, Luxembourg, Portugal, Spania og Sverige planer om ulike pilotprosjekter i løpet av 2016/17.

### USA

Det amerikanske legemiddelverket (FDA) godkjente Truvada<sup>®</sup> for indikasjonen preeksponeringsprofylakse til hivnegative i 2012. Etterspørselen etter PrEP blant msm har økt kraftig etter 2014 (figur 4), blant annet fordi man i økende grad har promotert PrEP som en mulighet for å kunne ha gode sexliv og relasjoner uten frykt, heller enn kun å fokusere på forebygging av virus og sykdom. Bruken av «innovatører» som offentlig står frem som brukere av PrEP og forteller om sine erfaringer antas å ha bidratt til økningen<sup>xiii</sup>.

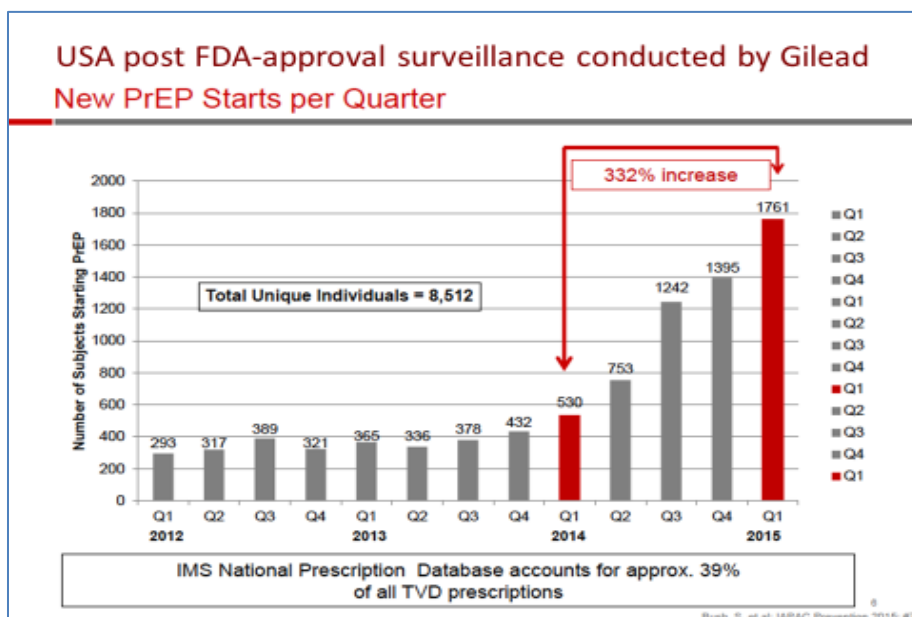
I USA blir PrEP dekket av både private- og offentlige helseforsikringer og for dem uten forsikringsdekning blir for tiden medisinen dekket av legemiddelselskapet Gilead, samt offentlige midler.

Det er en rekke aktører som tilbyr PrEP i USA. Det gjelder spesialklinikker for seksuell helse, studenthelsetjenester, fastleger og frivillige organisasjoner. Det er også flere nettsider, samt tjenester som leverer PrEP på døren, under forutsetning av at man kan dokumentere fra annet hold at man tilfredsstillere kriteriene/indikasjonene for PrEP.

Erfaringene fra USA peker på to nøkkelfaktorer som må vurderes nøye ved implementering av PrEP. Det dreier seg om estimering av størrelsen på populasjoner som kan ha størst nytte av PrEP og å skreddersy budskaper for å nå dem som fyller kriteriene/indikasjonene for PrEP. Centre for Disease Control (CDC) har beregnet at omtrent 1,2 millioner mennesker i USA kan ha nytte av PrEP basert på estimater av størrelsen på de enkelte gruppene som er i risiko for hivsmitte og den andelen av populasjonen som møter indikasjonene for PrEP. Eksempelvis beregnes det at 24,7 % av msm (18-59 år) vil kunne fylle kriteriene, mens blant heteroseksuelt aktive voksne vil kun 0,4 % fylle kriteriene for «signifikant risiko»<sup>xiv</sup>.

Erfaringene fra USA har vist at utbredelsen av PrEP, eller gjennomslag hos målgruppene, sammenfaller og reflekterer godt med klassisk innovasjonsteori. Personer i hvert enkelt steg i utbredelsen av PrEP har spesifikke informasjonsbehov og grunner for å vurdere eller ta i bruk PrEP. Som vist i figur 5 bør derfor budskapene i forbindelse med et eventuelt tilbud om PrEP i Norge skreddersys i tråd med dette.

Figur 4:



Figur 5

### PrEP Demand Considerations by Stage of Dissemination of Innovation

Group	Key question	Key message
Innovator 2.5%	Is PrEP important and new?	If it works, PrEP could change the epidemic.
Early Adopter 10%	Does PrEP work well?	PrEP works when used.
Early Majority 40%	Who uses PrEP?	Responsible and attractive people use PrEP when they can benefit from it.
Late Majority 40%	How easy can PrEP be?	Pharmacy and online providers.
Laggard 10%	Do I have to use PrEP?	You don't have to get HIV.

Robert Grant, University of California, San Francisco. Presentasjoner ECDC 2016.

## Frankrike

Som hittil eneste land i Europa innførte Frankrike fra 6. januar 2016 PrEP som et offentlig tilbud som finansieres fullt ut. Den manglende felleseuropeiske godkjenningen av Truvada® som forebyggende medisin er i Frankrike løst ved at det nasjonale legemiddelverket (ANSM) midlertidig har godkjent legemiddelet brukt som PrEP for en treårs periode.

Kriteriene for PrEP i Frankrike er at man er over 18 år, har høy risiko for seksuelt overført hivsmitte, tester negativt for hiv, er uten tegn på akutt hivinfeksjon eller helt nylig ikke har vært eksponert for hiv. De som vurderes å ha høy risiko for hivsmitte inkluderer:

- Msm og transpersoner som enten har hatt ubeskyttet analsex med to eller flere partnere de siste seks månedene. *Eller* hatt annen seksuelt overførbare infeksjon de siste tolv måneder. *Eller* benyttet PEP<sup>2</sup> de siste tolv månedene. *Eller* brukt narkotika ved seksuell kontakt.
- Andre blir vurdert på individuell basis. Det gjelder for eksempel sexarbeidere som eksponeres for samleie uten kondom, personer som eksponeres for samleie uten kondom med en person som tilhører en gruppe med høy hivprevalens (for eksempel fra høyprevalent land, person med mange seksualpartnere, injiserende narkotikabrukere).
- Andre som vurderes å utsette seg for høy risiko og som har begrenset evne eller mulighet for å beskytte seg på annen måte, kan også gis tilbud om PrEP.

Standard anbefalt dose er en tablett om dagen så lenge man er i risiko for hiv. Msm kan også velge intermitterende bruk, det vil si 2 tabletter 2-24 timer før sex, 1 tablett 24 timer etter sex og 1 tablett 48 timer etter første inntak.

Det gis full refusjon for all nødvendig helsehjelp og legemidler i forbindelse med PrEP, samt oppfølgingsamtale, rådgivning og testing av alle seksuelt overførbare infeksjoner hver tredje måned. Pr juli 2016 er det ca 90 klinikker som tilbyr PrEP. I likhet med i USA tyder foreløpige data på at msm som søker PrEP er de som er i størst risiko for hiv og som vil ha størst nytte og effekt av PrEP.

Fra 6. januar til juli 2016 startet totalt 1077 personer på PrEP, men franske myndigheter har estimert at mellom 10 000 og 20 000 kan fylle kriteriene. I 2014 ble det diagnostisert totalt 6 600 nye hivtilfeller i Frankrike, hvorav 42 % var msm.

## Inklusjonskriterier

Både ut fra et folkehelse- og et individuelt perspektiv er det vesentlig at det er de gruppene som vil ha størst nytte av PrEP som får tilgang på det. På et større [møte i regi av ECDC i Stockholm i april 2016](#) ble det gjort en gjennomgang av inklusjons- og eksklusjonskriterier for PrEP. Gjennomgangen av PrEP-studier, demonstrasjons/utprøvningsprosjekter i Europa og USA og eksisterende retningslinjer viser at egnethetskriteriene er svært likt utformet.

---

<sup>2</sup> Posteksponeringsprofilakse (PEP) etter eksponering for hiv er en medisinsk behandling med antivirale medikamenter som normalt varer i fire uker.



Gjennomgående fokuserer kriteriene på befolkningsgrupper med høyest risiko for hiv, det vil si msm og transkvinner, basert på hivinsidens, seksuell risikoadferd og utenforliggende faktorer som påvirker risikosex. Ubeskyttet anal samleie, påviste seksuelt overførbare infeksjoner siste halvår, tidligere bruk av PEP er faktorer som taler for bruk av PrEP. Dette er i samsvar med anbefalinger og retningslinjer fra WHO, CDC og EACS og andre.

Det er mindre enighet om gevinsten av PrEP for sexarbeidere og for heteroseksuelle, samt hvilken effekt PrEP kan gi utover skadereduserende tiltak som rene sprøyter og legemiddelassistert behandling til personer som injiserer narkotika. Det er også mangelfulle data om hivinsidens blant førstegenerasjons migranter fra land med høy hivprevalens, som gjør det vanskelig å avgjøre om disse befolkningsgruppene vil kunne få generell helsegevinst ved bruk av PrEP.

### **Oppfølging og monitorering av PrEP-brukere**

Hovedtemaene relatert til klinisk oppfølging og monitorering av personer som bruker PrEP dreier seg om etterlevelse (adherence) i bruk, kontroll for resistensutvikling samt hyppig screening for soi. De positive resultatene når det gjelder beskyttelse mot hiv ved bruk av PrEP forutsetter av medisinen brukes som den skal i de periodene man er utsatt for høy risiko for hivsmitte. Bli det til tross for dette likevel påvist hiv skal bruken av PrEP avsluttes øyeblikkelig for blant annet å forhindre resistensutvikling. Hyppig test for andre soi, som for eksempel gonore og syfilis, anbefales som et viktig tilbud til PrEP-brukere.

#### *Etterlevelse*

De store studiene som er referert innledningsvis har vist at PrEP er effektivt dersom kuren tas som forutsatt. Å sikre etterlevelse av doseringsregimet er derfor avgjørende uavhengig om PrEP brukes daglig eller tas intermitterende. Et viktig spørsmål er hvorvidt etterlevelsen blir bedre ved et daglig doseringsregime enn ved intermitterende bruk. Selv om det foreligger noe evidens som tyder på at etterlevelsen er bedre med et daglig regime, så er det ikke evidens for at etterlevelsen ikke er god nok ved intermitterende bruk. Både de større studiene og pågående pilotprosjekter i flere land har vist at etterlevelsen er god ved begge bruksformer. Kjente barrierer for etterlevelse er blant annet stigma, mangel på aksept fra omgivelsene og samfunn, behovet for å skjule bruken av PrEP, involvering i chemsex, problemer med rus og psykisk helse, sosiale faktorer og mobilitet.

#### *Resistens*

Det har blitt reist spørsmål ved om en generalisert eller ukontrollert bruk av PrEP kan resultere i utvikling og overføring av hivvirus som er resistent mot medisinen. På den annen side argumenteres det for at PrEP er forventet å redusere insidensen av hivinfeksjon, inkludert primær- og sekundær medikamentell resistens, og dermed minske den samlede resistensutviklingen.

Medikamentell resistens i forbindelse med bruk av PrEP, for eksempel i USA og i PrEP-studiene, har vært lav. En systematisk kunnskapsoversikt over medisinresistens i PrEP studier viste at det ble

funnet fem tilfeller av resistenshendelser blant 9 222 personer som fikk PrEP, det vil si risikoen for medisinresistens var 0,5 %. Det kan også tenkes at etterlevelse av behandlingen vil være dårligere ved bruk utenom kliniske studier. Risikoen er høyest hos personer som har akutt hivinfeksjon når de starter på PrEP, altså i «vindusperioden» mellom smitteoverføring og påvistbart virus ved test. Risikoen er lav blant dem som serokonverterer mens de tar PrEP. På verdensbasis er det til nå ett [kjent tilfelle av serokonvertering med hiv til tross for god etterlevelse av PrEP-regimet](#).

Risikoreduksjon for resistensutvikling er altså i PrEP-sammenheng knyttet til å forsikre seg om at vedkommende ikke nylig er smittet med hiv når det skal startes med PrEP og hyppig testing (hver 3. måned) mens man bruker PrEP. En måte å redusere denne risikoen på kan være bruk av mer sensitive analyser for å avdekke akutt hivinfeksjon i vindusperioden. Dette kan gjennomføres ved at PrEP blir tilgjengelig for de aktuelle målgruppene i helsetjenesten, som kan påse at relevant anamnese, testing og oppfølging både før og etter oppstart av PrEP. Legemidlene som kan benyttes som PrEP er i økende grad tilgjengelige på internett og i enkelte andre land. Det gjelder både originalvare og adskillig billigere generiske varianter. Ved en utstrakt selvmedisinering på grunn av liten tilgjengelighet i den offentlige helsetjenesten er det grunn til å tro at risikoen for resistensutvikling vil være høyere enn den kunne og burde ha vært. Både på grunn av manglende testing og på grunn risiko for innførsel av falske legemidler.

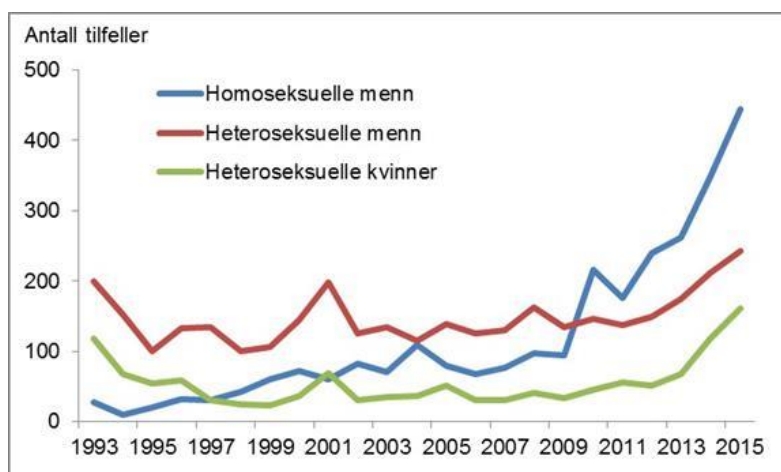
#### *Screening for seksuelt overførbare infeksjoner*

Risikoen for at insidensen av andre seksuelt overførbare infeksjoner (soi) vil øke ved innføring av PrEP reises ofte som en hovedinnvending mot PrEP som metode.

Menn som har sex med andre menn (msm) har betydelig høyere risiko for å bli smittet av soi, i tillegg til hiv. Totalt sett fant man på europeisk nivå i 2014 at 47 % av gonoretifellene, 72 % av syfilistifellene og 100 % av tilfellene av lymfogranuloma venerum (LGV) ble påvist blant msm<sup>xv</sup>. Også i Norge har det vært en bekymringsfull økning av gonore og syfilis blant msm det siste tiåret (se figur 6 og figur 7). Internasjonalt er det særlig bekymring er knyttet til [forekomst av multiresistent gonore](#).

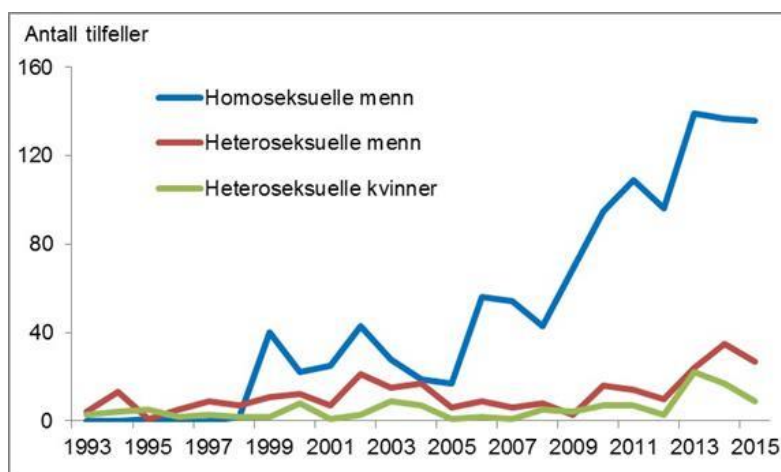
Økningen i soi blant msm startet før PrEP ble aktuelt og økningen er størst blant grupper av msm med høy grad av risikoadferd. Blant annet viser britiske data at msm som allerede er hivpositive utgjør en betydelig andel av msm som tester positivt på gonore og syfilis<sup>xvi</sup>. Norske overvåkingsdata og tidligere studier har bekreftet samme tendens<sup>xvii</sup>.

**Figur 6:**



Antall gonoretifeller i Norge, fordelt på seksuell smittemåte. Folkehelseinstituttet 2016.

**Figur 7:**



Antall syfilistilfeller i Norge, fordelt på seksuell smittemåte. Folkehelseinstituttet 2016.

Data fra PROUD-studien, som ble gjennomført blant hivnegative msm som hadde et høyt antall selvrapperte tidligere diagnostiserte soi, viste at det ikke var noen forskjell i fordelingen av soi etter 12 måneder mellom gruppen som fikk PrEP og de som ikke gikk på PrEP. Begge gruppene hadde rutinemessig oppfølging med testing for hiv og soi hver 3 måned i forsøksperioden.

#### Oppfølging for soi blant de som får PrEP

Insidensen av soi blant msm i Europa øker og vil trolig holde seg på et høyt nivå med eller uten PrEP. På den annen side kan innrulling i et PrEP-program spille en sterk positiv rolle i kontroll og bekjempelse av soi i og med at en forutsetning for PrEP vil være en høy frekvens av asymptomatisk

screening for alle soi, rask behandling og smitteoppsporing. Samtidig gir hyppig kontakt med helsetjenesten de mest sårbare msm flere muligheter til å motta veiledning, for eksempel ved ønske om å redusere seksuelle risikoadferd.

Oppsummert kan en si at insidensen av soi allerede er høy blant de msm som best fyller kriteriene for bruk av PrEP og ved å starte på PrEP oppnår man både å holde seg hivnegativ og mulighet til tett oppfølging av andre soi, samt tradisjonelle forebyggingstiltak som motiverende intervju, lett tilgang til kondomer og glid mv.

### Resultater fra klinisk praksis

En av de første og største publiserte studiene av PrEP-brukere i en større klinisk praksis viste at til tross for høye rater av seksuelt overførbare infeksjoner og en nedgang i kondombruken var det ingen nye hivtilfeller i denne populasjonen. I løpet av en 32 måneders observasjonsperiode hadde Kaiser Permanente San Francisco Medical Center totalt 1045 henvisninger for vurdering av PrEP og 657 personer (msm med særlig høy sårbarhet for hiv) startet med PrEP. Gjennomsnittlig brukstid for PrEP var 7,2 måneder, noe som resulterer i totalt 388 personårs observasjon av PrEP.

Blant 143 pasienter som ble spurt om eventuelle endringer i seksuell adferd etter seks måneders bruk av PrEP svarte 74 % at antall seksuelle partnere var uendret, 15 % oppga at antallet partnere hadde sunket og 3 % at antallet hadde økt.

Seks måneder etter oppstart med PrEP hadde 30 % av brukerne blitt diagnostisert med minst en seksuelt overført infeksjon (soi). Etter tolv måneder hadde 50 % blitt diagnostisert med en eller flere soi; 33 % rektal soi, 33 % klamydia; 28 % gonore og 5,5 % hadde hatt syfilis <sup>xviii</sup>.

Forskerne bak denne studien kunne ikke konkludere hvorvidt de reelle funnene av soi blant deltakerne er høyere eller lavere enn de ville blant personer med tilsvarende risikoprofil som ikke bruker PrEP. Imidlertid har andre studier vist at menn som søker PrEP-tjenester tenderer til å oppgi flere seksualpartnere og mindre kondombruk enn gjennomsnittet, så en relativt høy prevalens av soi blant de som starter på PrEP er vanlig <sup>xix</sup>.

### Kostnader og kostnadseffektivitet for PrEP

Dagens pris for 30 tabletter Truvada® i Norge er 6164 kroner. Prisen varierer sterkt fra land til land, også innen Europa. Truvada® blir avpatentert i 2017 men det er pr dags dato usikkert hva det kan ha å si for tilgang på rimeligere generika i land som Norge.

Det er vanskelig å forutse hvor mange innen målgruppene som vil ønske å benytte seg av PrEP dersom dette blir tilgjengelig med refusjon. Likeledes over hvor lang periode eller hvor mange ganger den enkelte vil benytte PrEP. Erfaringene fra USA og Frankrike tyder på at det i starten av implementeringen der var relativt få blant målgruppene som benyttet seg av tilbudet og at majoriteten av dem (msm) som benytter seg av tilbudet bruker PrEP intermitterende.

Avhengig av bruksmåte for PrEP (daglig bruk eller intermitterende/on demand) kan man skissere følgende kostnadsbilder for ett år:

**Kontinuerlig daglig bruk 1 år (205, 40 pr tbl x 365 dager):**

Pr person: 74 971 kroner

50 personer: 3 748 550 kroner

150 personer: 11 245 650 kroner

200 personer: 14 994 200 kroner

**Intermitterende/on demand (eks. 4 tbl x hver 14. dag (26 uker/ganger pr år) = 104 tbl pr år):**

Pr person: 21 361 kroner

50 personer: 1 068 080 kroner

150 personer: 3 204 150 kroner

200 personer: 4 272 200 kroner

I tillegg til medikamentutgiftene kommer utgifter til oppstartskonsultasjon og kontroller hver tredje måned så lenge pasienten benytter seg av PrEP. Om man tenker seg at oppstart og kontroller foretas poliklinisk i spesialisthelsetjenesten kan man legge DRG-kode 918O til grunn, som pr i dag er på 1262 kroner pr konsultasjon. Dersom PrEP til personer med høy risiko for hiv vurderes som smittevern hjelp jf Smittevernloven, skal pasienten normalt sett ikke betale egenandel på 345 kroner. Poliklinikken vil i så tilfelle få refusjon fra HELFO tilsvarende egenandelsbeløpet. Totalt vil beløpet da bli 1.607 kroner.

**4 kontroller pr år x 1607 kroner:**

Pr person 6428 kroner

50 personer: 321 400 kroner

150 personer: 964 200 kroner

200 personer: 1 285 600 kroner

Utgifter til nødvendige tester og analyser av blant annet nyrefunksjon kommer i tillegg til dette. Det samme gjelder utgifter til hivtester og tester for andre seksuelt overførbare infeksjoner. Når det gjelder de sistnevnte testene er dette tester målgruppene for PrEP uansett anbefales å ta hyppig.

Til sammenligning er medikamentkostnader alene for behandling av hivinfeksjon omtrent 100 000 kroner per pasient/år. I følge tall fra Reseptregisteret ble det i 2015 brukt i underkant av 350 millioner kroner på kombinasjoner av antivirale legemidler til behandling av HIV infeksjon, fordelt på ca 3600 pasienter. I tillegg kommer kostnader forbundet med jevnlig kontroller.

Medikamentell behandling av hiv har et livslangt perspektiv. Utover det økonomiske er det godt dokumentert at mange hivpositive stadig opplever betydelig grad av psykososiale belastninger ved å leve med en potensielt smittefarlig sykdom.

Enkelte utenlandske kosteffektivitetsanalyser har vist at en signifikant reduksjon i prisen på Truvada<sup>®</sup> er nødvendig for at PrEP kan vurderes som kostnadseffektivt i et korttidsperspektiv. Imidlertid vil hver nye hivinfeksjon som kan unngås nå, forhindre kostnader til helsehjelp og medisiner i mange tiår fram i tid. Det er derfor mest relevant å vurdere kosteffektivitet i et langtidsperspektiv.

En modellering foretatt av britiske forskere peker på at Truvada<sup>®</sup> som PrEP kan være kostnadseffektivt dersom den skrives ut til msm som har hatt ubeskyttet analsex med fem eller flere partnere de siste tre månedene eller hvis prisen på Truvada<sup>®</sup> reduseres betraktelig<sup>xx</sup>. En annen analyse har blitt utført av Public Health England. Den konkluderer med at selv med dagens medisinerpriser, vil PrEP være kostnadsbesparende hvis gitt til individer i grupper som har hivinsidens på over 5,2 % i året. Denne insidensen tilsvarer hivforekomst blant msm i UK som har vært diagnostisert med minst en rektal soi i året<sup>xxi</sup>. Samme analyse konkluderer med at kostnadseffektivitet en svært følsom for legemiddelkostnaden, for ett års hiv-insidens og pasientens etterlevelse av behandlingen. Begge de to engelske studiene finner at PrEP kan være kostnadseffektivt til små (og ikke større) høyrisikogrupper av pasienter.

Truvada<sup>®</sup> er relativt høyt priset i Norge sammenlignet med flere andre europeiske land.

Det vil bli viktig framover å følge resultatene fra implementeringen av PrEP i USA og i Frankrike og fra de mange demoprojektene i Europa. Positive resultater som viser en nedgang i nye infeksjoner vil være relevant med tanke på beslutninger om finansiering av PrEP til personer med særlig høy risiko for hivsmitte.

### **Modell for mulig norsk implementering**

PrEP brukes i Norge i dag, men omfanget er usikkert og det er ingen tydelig offentlig kommunikasjon om tilgjengelighet eller budskaper om hvem som bør vurdere PrEP. PrEP skrives ut av enkelte infeksjonsmedisinere i tråd med [legeforeningens faglige retningslinjer for hivbehandling](#), men det er foreliggende ingen samlet oversikt over antallet utskrivninger og til hvilke målgrupper. Det foreligger også en rekke anekdotiske rapporter både fra fagmiljøer og interessemiljøer om at flere, hovedsakelig msm, skaffer seg PrEP på egenhånd via internett, fra venner eller ved å få rekvirert PEP-kur (fire ukers kur med samme medikamenter) som så brukes som PrEP.

Helsedirektoratet inviterte relevante bruker- og interesseorganisasjoner på hivfeltet til et fellesmøte den 3. mai 2016 for å drøfte perspektiver på PrEP og en mulig norsk implementering.<sup>3</sup> Det var bred konsensus blant deltakerne fra organisasjonene om at PrEP raskt burde bli et lett tilgjengelig tilbud for dem med signifikant risiko for hiv, at det må være full refusjon for behandling og oppfølging og at en utrulling bør forankres i et prosjekt som sikrer god monitorering og dokumentasjon. Felles ståsted og budskaper blant sivilsamfunnsaktørene har i andre land vist seg å være avgjørende med hensyn til en vellykket implementering av PrEP i de riktige gruppene av befolkningen.

Olafiaklinikken er landets største lavterskeltilbud og klinikk for seksuell helse og hiv og de har i årevis hatt særlig fokus på msm. Olafia er også Nasjonalt kompetansetjeneste for seksuelt overførbare infeksjoner og en del av OUS, som har landets største miljø av infeksjonsmedisinere som arbeider med hiv-pasienter. Ved en utrulling av et offentlig PrEP-tilbud mener Helsedirektoratet at det vil være naturlig å forankre av dette hos Olafiaklinikken. Klinikken har gode forutsetninger for å nå hovedmålgruppene som er msm, hovedsakelig i Oslo. Olafia har også gode forutsetninger for å kvalitetssikre og dokumentere en implementering av PrEP. Videre kan klinikken sørge for at PrEP også blir tilgjengelig for målgruppene utenfor Oslo ved å gi veiledning, kompetanseheving og retningslinjer til utvalgte tjenesteytere, for eksempel i de største byene.

Som tidligere nevnt er det stor grad av internasjonal konsensus om inklusjonskriterier og indikasjoner for PrEP. Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Helsedirektoratet og relevante fagmiljøer utarbeidet forslag til inklusjonskriterier, kontraindikasjoner og oppfølging av pasienter som benytter PrEP. Disse er i tråd med for eksempel WHO's og UNAIDS' anbefalinger, samt retningslinjer som benyttes i flere andre land.

## Finansiering

Det er en lang tradisjon i Norge for at all smittevernhjelp til personer som er smittet med allmennfarlige smittsomme sykdommer eller er i særlig risiko for å bli smittet får gratis veiledning, test og behandling. Dette prinsippet er tuftet på både et individ- og et folkehelseperspektiv hvor hensynet til den enkeltes helse og samfunnets behov for å hindre spredning av allmennfarlig smittsom sykdom vektlegges.

Helsedirektoratet anbefaler at dette prinsippet bør følges ved en eventuell implementering av PrEP til grupper som er i særlig risiko for hivsmitte.

Etter sin ordlyd synes blåreseptforskriften § 4 å åpne for refusjon av PrEP «*Det ytes stønad til antiinfektive legemidler til forebygging av allmennfarlige smittsomme sykdommer hos personer som etter en faglig vurdering antas å være i særlig fare for å bli smittet i Norge*». Hvordan denne bestemmelsen nærmere skal tolkes, ikke minst i lys av grunnvilkårene etter folketrygdloven kap. 5, vil det være opp til departementet å bestemme.

---

<sup>3</sup> Deltakere på møtet var Helseutvalget for bedre homohelse, HivNorge, Nye Pluss, Foreningen Fri (tidligere LLH), Aksept. Folkehelseinstituttet, Olafiaklinikken og Helse- og omsorgsdepartementet deltok også på møtet.

Dersom en eventuell implementering av PrEP til særskilte grupper kan forankres ved Olafiaklinikken, bør det vurderes å allokere tilskuddsmidler fra kap 762 post 73 til for understøttelse av et følgeprosjekt som sikrer dokumentasjon og kunnskap om effekt fra 2017 etter nærmere dialog med kompetansetjenesten.

### **Konklusjon og anbefaling**

Helsedirektoratet mener at tradisjonell hivforebygging som blant annet bygger på konsistent kondombruk, lett tilgang til kondomer, kunnskap og informasjon, hyppig testing for hiv og soi, tidlig behandling av hiv og universell tilgang til behandling, fortsatt skal utgjøre bærebjelken i forebyggingsinnsatsen mot hiv og andre seksuelt overførbare infeksjoner.

Samtidig er det et tydelig behov for å forbedre effektiviteten i hivforebyggingen overfor menn som har sex med menn (msm). Det er spesielt viktig for subgrupper av msm som er i særlig stor risiko for å bli hivpositive, men som ikke blir nådd av eller responderer tilstrekkelig på de forebyggingstiltakene som finnes i dag. Ved å tilby PrEP til msm som er i særlig risiko for hiv vil vi ha en mulighet til å redusere overføring av viruset og dermed reversere økningen i nye hivtilfeller som har vært sett i denne populasjonen over flere år.

PrEP kan være et nødvendig og effektivt supplement i kombinasjon med andre forebyggingsinnsatser, gitt at metoden tilbys de gruppene og enkeltindividene som har størst risiko for å bli smittet med hiv. Ut i fra det foreliggende kunnskapsgrunnlaget om PrEP gjelder dette i første rekke msm og transkvinner som kan være utsatt for særlig høy risiko for smitte. Serodiskortante par av alle kjønn bør kunne vurderes individuelt, særlig inntil den hivpositive partneren er velbehandlet.

Å oppnå den ønskede effekten av tilgang til PrEP for disse målgruppene avhenger av flere faktorer; tydelige budskaper om PrEP og hvem som kan ha størst nytte av det, gradvis akseptasjon av PrEP i de aktuelle målgruppene og lavterskel innrulling til PrEP-behandling. Et robust system for monitorering på individuelt og nasjonalt nivå må være på plass for å dokumentere effekten av dette tiltaket. For å sikre en god implementering der behovet epidemiologisk er størst, nemlig Oslo, anbefales det at tilbud om PrEP forankres hos Olafiaklinikken, OUS. Klinikken er også Nasjonal kompetansetjeneste for hiv og seksuelt overførbare infeksjoner og vil dermed kunne ha en nøkkelrolle i utarbeidelse av faglige rammer og inklusjonskriterier for PrEP slik at det raskt kan gis et likeverdig tilbud i store deler av landet.

For å sikre tilgjengelighet til PrEP til de aktuelle målgruppene, samt å unngå sosial ulikhet, bør behandling og oppfølging være gratis for de som oppfyller inklusjonskriteriene. Dette vil innebære at legemidlene til PrEP og nødvendig helsehjelp i forbindelse med bruk av PrEP dekkes etter ordinært regelverk for stønad og refusjon.



- 
- <sup>i</sup> 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;363(27):2587-99.
- <sup>ii</sup> 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*. 2012;367(5):399-410.
- <sup>iii</sup> McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, 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.
- <sup>iv</sup> 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.
- <sup>v</sup> Okwundu CI, Uthman OA, Okoromah CA. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD007189.
- <sup>vi</sup> European Medicines Agency (EMA). First medicine for HIV pre-exposure prophylaxis recommended for approval in the EU. 2016.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/07/news\\_detail\\_002578.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/07/news_detail_002578.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
- <sup>vii</sup> World Health Organization. Global health sector strategy on HIV, 2016-2021. World Health Organization, 2016.
- <sup>viii</sup> World Health Organization. Guideline on When to Start Antiretroviral Therapy and on Pre-Exposure Prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization, 2015.
- <sup>ix</sup> European AIDS Clinical Society. EACS guidelines version 8.0, 2015. [www.easociety.org](http://www.easociety.org)
- <sup>x</sup> United States Centers for Disease Control and Prevention. Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States, 2014. Atlanta: CDC, 2014.
- <sup>xi</sup> Norsk forening for infeksjonsmedisin. Den norske legeforening. Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv, 2016. [www.hivfag.no](http://www.hivfag.no)
- <sup>xii</sup> United Nation. Political Declaration on HIV and AIDS: On the Fast-Track to Accelerate the Fight against HIV and to End the AIDS Epidemic by 2030. New York, 2016
- <sup>xiii</sup> Noori T, Pharris A. Meeting report: Pre-exposure Human Immunodeficiency Virus Prophylaxis in the EU/EEA: Challenges and Opportunities, Stockholm April 2016. *Euro Surveill*. 2016;21(25):pii=30263.
- <sup>xiv</sup> Smith DK, et al. *MMWR*. 2015;64 (Early release):1-6)
- <sup>xv</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014 - sexually transmitted infections, including HIV and blood-borne viruses. Stockholm: ECDC; 2015.
- <sup>xvi</sup> Malek, Mitchell et al. *Euro Surveill*. 2015;20(15):  
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21093>
- <sup>xvii</sup> Jakopanec I, Grjibovsk AM, Nilsen Ø, Aavitsland P. Syphilis epidemiology in Norway, 1992-2008: resurgence among men who have sex with men. *BMC Infectious Diseases*. 2010; 10:105. DOI: 10.1186/1471-2334-10-105
- <sup>xviii</sup> Volk JE, Marcus JL, Phengrasamy T, et al. No new HIV infections with increasing use of HIV preexposure prophylaxis in a clinical practice setting. *Clin Infect Dis* 2015;61:1601-3.

---

<sup>xix</sup> Grant RM, Anderson PL, McMahan V, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:820–9.

<sup>xx</sup> McCormack S, Gill O N, Nardone A, et al. Is pre-exposure prophylaxis for HIV prevention cost-effective in men who have sex with men who engage in condomless sex in the UK? *Sex Transm Infect* 2015;91:O1.

<sup>xxi</sup> Ong K-J DS, Desai M, Nardone A, van Hoek AJ, Gill ON. Will HIV PrEP given to high-risk MSM in England be cost-effective? Preliminary results of a static decision analytical model. Public Health England Conference; Coventry.2015.