Kan een e-learning kennis en vaardigheden over HIV-preventie en profylaxis bij de huisarts verbeteren ?

Niels Van Oost, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Birgitte Schoenmakers, KU Leuven

Co-promotor: Dr. Annelies Van Raemdonck, KU Leuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2021 – 2024

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Context: Momenteel ligt de jaarlijkse incidentie van HIV in België hoger dan het Europees gemiddelde. Vanuit de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en de Europese commissie voor ziekte preventie en controle (EDCD) werden richtlijnen uitgevaardigd met als doel om tegen 2030 het gezondheidsrisico dat de HIV en AIDS pandemie vormt, te beëindigen. Beide organisaties hebben in hun beleid een plaats voor het gebruik van pre-exposure profylaxe (PrEP) om deze doelstelling te halen. Momenteel heeft de eerste lijn in België zo goed als geen actieve rol in het verschaffen van PrEP. Een shift van "PrEP-zorg" van de tweede naar eerste lijn kan gepaard gaan met een verbetering van de zorgkwaliteit.

Onderzoeksvraag: Het primaire doel van deze studie is om inzicht te verwerven in methoden waarmee de kennis en vaardigheden van huisartsen met betrekking tot HIV/Aidspreventie kunnen worden vergroot. Specifiek onderzoekt deze studie of een e-learning geschikt is om kennis over te dragen, zodat huisartsen bekwaam worden in het verstrekken van informatie, het screenen, voorschrijven en opvolgen van patiënten die PrEP gebruiken of overwegen te gebruiken. Het secundaire doel was de huidige kennis van huisartsen in kaart te brengen samen met socio-demografishe gegevens, professionele ervaring en ervaring met PrEP.

Methode: Het onderzoek bestaat uit een vragenlijst en uit een e-learning. De inhoud van de vragenlijst peilde enerzijds naar socio-demografishe gegevens, professionele ervaring en ervaring met PrEP en anderzijds naar de huidige kennis van de deelnemer over PrEP. Tussen januari en juni 2023 werden Nederlandstalige huisartsen en huisartsen in opleiding uitgenodigd om deel te nemen aan het onderzoek. De eerste groep kreeg het verzoek om uitsluitend de vragenlijst in te vullen. Aan de tweede groep werd gevraagd om na afronding van de vragenlijst deel te nemen aan een e-learning, waarna hun kennis over PrEP opnieuw werd getest.

Resultaten: 22 deelnemers doorliepen de e-learning met bijhorende vragenlijst, 50 deelnemers vulden alleen de vragenlijst in. De eerste groep bestond voornamelijk uit huisartsen-in-opleiding (86%). De 2^{e} groep had voornamelijk deelnemers met meer dan 10 jaar ervaring (34%). Ondanks dit verschil hadden beide groepen een gelijkaardige score op de kennisvragen (46% en 47%, respectievelijk). Bijna alle deelnemers waren bekend met het concept PrEP maar hadden weinig tot geen ervaring in de praktijk. Zo werd door 92% van de deelnemers geen PrEP voorgeschreven in de laatste 6 maand en er werd door 60% nog nooit een patiënt doorverwezen naar een referentiecentrum voor opstart. De zelf-ingeschatte kennis over PrEP was laag onder de deelnemers. 60% schatte hun algemene kennis over het onderwerp in als slecht. Deelnemers hadden wel vertrouwen in hun capaciteiten om risicopatiënten te identificeren. 68% van hen zou hun eigen kennis hierover inschatten als "goed". Na het doorlopen van de e-learning zagen we een significante stijging (p-waarde<0,03) van de totale score van 33%.

Conclusie: Onze studie toont een toename in het bewustzijn en de betrokkenheid van huisartsen bij PrEP-zorg. Een e-learning interventie blijkt een effectieve methode te zijn om kennis en vaardigheden in PrEP-zorg te vergroten. Dergelijke interventies zouden zich specifiek moeten richten op aspecten zoals indicaties, gebruik en opvolgingsprocedures met betrekking tot PrEP. Nader onderzoek is vereist om vast te stellen of een toename in kennis ook overeenkomt met een versterking van het gevoel van bekwaamheid. Een gelijktijdige verbetering in zowel kennis als een gevoel van bekwaamheid zou mogelijk kunnen leiden tot een grotere betrokkenheid van huisartsen bij PrEP-zorg. Dit zou op zijn beurt kunnen dienen als middel om kosten te verminderen en de omvang van PrEP-implementatie te vergroten.

Table of content

Abstract 3
Table of content 4
Abbreviations 5
Introduction 6
Methods 8
Study objectives 8
Population 8
Design 8
Results 9
Discussion 12
Conclusion 13
Acknowledgments 15
References 16
Appendix 1: Goedgekeurd protocol 19
Appendix 2: Goedkeuring Ethisch comité 28
Appendix 3: e-learning 30
Appendix 4: Vragenlijst 42

Abbreviations

KU Leuven	Katholieke universiteit Leuven
HIV	Human immunodeficiency virus
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
SDG	Sustainable Development Goals
PLHIV	people living with HIV
PrEP	Pre-exposure prophylaxis
WHO	World health organization
EDCD	European Centre for Disease Prevention and Control
MSM	Men who have sex with men
TDF	Tenofovir disoproxil
FTC	Emtricitabine
HRC	HIV reference Centers
STI	Sexual transmitted disease
PEP	Post exposure prophylaxis
GP	General practitioner
UZ	Universitair ziekenhuis

Introduction

The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) has set a goal to eliminate AIDS as a public health threat by 2030, aligning with the Sustainable Development Goals (SDG). The 90-90-90 strategy, endorsed by the United Nations General Assembly, outlines targets: ensuring that 90% of people living with HIV (PLHIV) are aware of their HIV status, 90% of those aware are accessing treatment, and 90% of those on treatment have suppressed viral loads.[1] This strategy aimed to achieve a 75% reduction in annual HIV infections by 2020. In 2021, following the conclusion of the 90-90-90 strategy, UNAIDS developed a new global strategy to reinforce efforts toward the 2030 goal.[2] Both strategies emphasize the use of pre-exposure prophylaxis (PrEP) as a preventive tool to reduce HIV infections.[1,2] The World Health Organization (WHO) initially recommended the use of antiretroviral medication for HIV prevention in 2012.[3] Subsequent recommendations from the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) in 2015 and WHO in 2016 emphasized PrEP as a crucial element in broad prevention policies, specifically targeting men who have sex with men (MSM) and all individuals at substantial risk of HIV infection.[4,5]

PrEP involves a combination of two antiretroviral drugs, tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and emtricitabine (FTC), which can be taken either on a daily basis or in an event-driven manner, to reduce the risk of HIV infection. The effectiveness of PrEP has been demonstrated in various trials.[6–10] Studies conducted in France (utilizing event-driven PrEP) and the UK (employing daily-use PrEP) have shown a reduction in HIV incidence of up to 86%, highlighting its feasibility within the European healthcare system.[9,10] This establishes PrEP as a viable component of HIV prevention strategies.

In Belgium, 597 new HIV diagnoses were made in 2022. This was an increase of 14.1% compared to the previous year but a decrease of 12% compared to 2019.[11] The 2022 figures correspond to an incidence of 5.1 diagnoses per 100,000 inhabitants, which matches the European average.[12] In recent years, Belgium's incidence per 100,000 inhabitants has been higher than the European average.[12,13] However, these numbers clearly indicate that there is still room for improvement in primary prevention.

PrEP demonstrated its feasibility in Belgium through the Be-PrEP-ared study, leading to its integration into the healthcare system in June 2017.[14] From then until the end of 2019, 4071 individuals initiated PrEP treatment.[15] In 2021, 1866 people started treatment, accounting for 35% of the total number of users.[16] The vast majority, 99%, were men (96% MSM in 2020), and usage was most prevalent among individuals aged 30-39 (35%).[16,17]

The COVID-19 pandemic and national lockdown influenced PrEP use and new user registrations. In 2019, 44.5% followed a daily regimen, which saw a 22% decline the following year.[17] This trend was mirrored in the sales of pillboxes, with a significant drop observed in April and May 2022 compared to 2019. While subsequent months saw sales similar to the previous year, they remained lower than the beginning of 2020.[17] This decline in PrEP use during the March–May period coincided with Belgium's first lockdown. A study by Vanhamel et al. suggested that the most common reason for stopping PrEP use was the self-perceived decline in HIV risk after the initial lockdown.[18]

Belgium offers PrEP through 12 HIV Reference Centers (HRCs). Following eligibility screening, exclusion criteria assessment, and evaluation of sexually transmitted infections (STI) status, PrEP is reimbursed for a year. The current criteria for men who have sex with men (MSM) include engaging in condomless anal intercourse with at least two partners in the last six months, multiple instances of post-exposure prophylaxis (PEP) use, multiple episodes of STIs in the past 12 months, or the use of drugs during intercourse.[19] Reimbursement requires at least one annual PrEP-related visit to a certified HRC. Along with a medical prescription, patients pay approximately €12 for a 30-day supply

of pills. Without specialist approval at the HRC, reimbursement is not possible, and patients would incur a cost of up to €160 for the same amount of pills.[20]

Currently, other healthcare providers do not have a specific role in the provision of PrEP or the follow-up of its users. Individuals at an increased risk of HIV acquisition can be directed to one of the 12 HIV Reference Centers by general practitioners (GP). Ongoing follow-up, three-monthly check-ups, and STI control are also managed by physicians at the HRC. With a 12% increase in PrEP users and 4976 PrEP consultations in 2020, the sustainability of the centralized care of PrEP in the HRCs remains uncertain for the future.[17]

It's evident that PrEP holds the potential to address the AIDS/HIV pandemic, but further efforts are needed to expand its availability on a larger scale. In 2018, the ECDC highlighted that overall access to and adoption of PrEP in Europe are insufficient to make a significant impact on the current HIV crisis.[21] Mathematical models in the UK highlighted the indispensable role of PrEP in their prevention strategy, deeming it nearly impossible to tackle the crisis without it.[22]

Despite the lack of a specific role for general practitioners in PrEP care, there exists significant potential in the GP-patient relationship. This relationship could help identify more eligible MSM (men who have sex with men) with a high-risk profile, give accurate information, and make PrEP easily accessible. General practitioners, given their familiarity with their patients, are well-positioned to recognize high-risk individuals. They can educate those who may be unaware of their vulnerability, especially individuals who are socioeconomically vulnerable, residing outside urbanized areas, older than 50 years, bisexual, or less open about their sexuality – factors associated with poor awareness of PrEP.[23] Additionally, GPs could play a crucial role in addressing individuals with poor self-assessment of HIV risk, which leads to lower awareness, acceptability, and uptake of PrEP.[23] Recent studies by Buffel et al. revealed that one out of three MSM in Belgium is eligible for PrEP use. Of those eligible, 62.6% were willing to take PrEP, but only 30.7% were actually using it at the time of the survey.[23] This gap between willingness and actual usage emphasizes the need to reduce healthcare-related and structural barriers to PrEP use.[23]

GP offices, being more accessible than predominantly urban HIV resource centers and offering potentially lower costs, could enhance PrEP uptake in this stage of PrEP care. Lowering the cost of follow-up visits and overall PrEP care could also boost the cost-effectiveness of PrEP, considering that the price of antiretroviral drugs constitutes a significant budgetary expense.[24]

With current reimbursement requirements, follow-up visits and prescription refills can theoretically be provided by general practitioners, but in the current situation, this is still uncommon.[25] Research in Belgium revealed that out of 1444 interviewed HIV-negative MSM, 56% would prefer accessing PrEP through their GP, while 28% would opt for a healthcare center (HRC).[26] A recent 2019 thesis by Daem A. reported a high willingness among GPs to participate in PrEP care provision.[27] Up to 79% of GPs consider it part of their role to screen for eligibility, 85% to provide refill prescriptions, and 85% to conduct follow-up analyses.[27] It's important to note that GPs rated themselves low regarding their knowledge; only 9% described their knowledge as good or very good. Similar results were shown in a study conducted just before PrEP introduction in Belgium, where only a small group expressed confidence in their own knowledge (9.4%).[28]

With ongoing socioeconomic changes and heightened media attention, it's probable that general practitioners will play a crucial role in expanding the delivery of Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) care in the future. This study seeks to delve deeper into the understanding and attitudes of general practitioners regarding pre-exposure prophylaxis. Through online e-learning methods, we aim to

explore the potential for a significant enhancement in knowledge and skills related to HIV prevention and PrEP.

Methods

Study objectives

In this study, we explored two key questions. Firstly, we investigated whether e-learning serves as an effective method to enhance the knowledge of Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) among general practitioners. Secondly, we aimed to assess the existing knowledge within the same population. The primary outcome measure focused on the participants' scores in a test evaluating their knowledge of PrEP. For the first group of participants, we examined test scores and the impact of completing an online e-learning module. For the second group, the test score was evaluated without the engagement of an e-learning module.

Secondary outcome measures encompassed socio-demographic information, including years of experience, the number of HIV-positive patients treated, current experience with PrEP care, and participants' self-evaluated knowledge on PrEP.

Population

We included Dutch speaking GP's and GP's in training. The online survey and e-learning were conducted between March and June 2023. A request for participation was distributed by e-mail through GP organisations, both regional and national (Domus Medica and ICHO).

Design

Drawing on prior research, a literature review, and collaboration with HIV and educational experts, we developed an online survey to gather information on participants' socio-demographic characteristics and expertise in Pre-Exposure Prophylaxis. Each question in the survey had a fixed number of predetermined answers. The participants' expertise was assessed through 10 questions covering various aspects of PrEP care, such as pharmacological considerations, usage, side effects, and initiation and cessation of PrEP (Fig. 1). Each question offered four possible answers. The surveys were administered using Qualtrics.

Indication to start PreP

- Which patient does not meet the reimbursement criteria to start PrEP?
- Which patient has the lowest protection against HIV?
- Which patient is not a good candidate to start PrEP?

Use and follow-up

- What is the correct way to use PrEP?
- Which investigation is not necessary at the start of PrEP?
- Which interval is advised for testing for HIV?
- After stopping PrEP, at which interval is adviced to test for HIV?
- What do you do in case of an positive HIV test?

Side effect

- What is not a side effect of PrEP?

Pharmacodynamics

- PrEP consists of … ?

Fig. 1. 10 questions regarding the expertise on PrEP-care of the participants. See Appendix 1 for complete questionnaire.

One group of participants completed an e-learning module on the latest PrEP guidelines. This e-learning was developed in collaboration with an HIV expert and was based on the most recent WHO, Dutch guidelines and Belgian guidelines of 2023 concerning PrEP. We utilized the online educational platform SOFIA to facilitate the e-learning process. After completing the e-learning module, participants were asked to revisit the questionnaire to assess any changes in their expertise on PrEP care. A second group only completed the questionnaire once, providing information on their socio-demographic characteristics, current expertise, and self-evaluated knowledge on PrEP.

We employed a descriptive analysis for the survey data and utilized uni- and bivariate analyses for all collected data. Informed consent was obtained at the beginning of both the survey and e-learning by providing information and seeking participants' consent. Ethical approval for this study was obtained from the ethical committee of EC Onderzoek UZ/KU Leuven (MP022515).

Results

A total of 72 participants successfully undertook the survey, comprising 22 individuals assigned to engage in e-learning activities and 50 respondents who solely completed the questionnaire. Among the initial 22 participants who commenced the survey, 18 individuals successfully completed the e-learning module and subsequently responded to the second survey. Notably, 58% (n=42) of the participants identified as general practitioners, while 42% (n=30) were in the process of undergoing general practitioner training (Table 1). The predominant subgroup within the sample consisted of individuals with 0-2 years of experience as physicians, totaling 33 participants. This distribution is attributed to the significant representation of general practitioners in training in group A. Conversely, in group B, the most substantial cohort comprised general practitioners with over 10 years of professional experience.

Among the 41 participants, constituting 57% of the total, it was reported that 1-5 of their patients were HIV positive, while an overwhelming 96% (n=69) were acquainted with pre-exposure prophylaxis (PrEP). Approximately half of the participants (51%, n=37) indicated never encountering any inquiries related to PrEP, whereas 29% (n=21) acknowledged having patients inquire about PrEP within the last 6 months. Over the same period, 6 (8%) physicians prescribed PrEP, 18% (n=13) engaged in the follow-up care of PrEP patients, and 18% (n=13) referred patients to a HRC for initiating PrEP.

Table 1. Professional experience and experience with HIV/PrEP

	Group A	Group B
Profession		
General practitioner	14% (3)	78%(39)
GP in training	86%(19)	22%(11)
Years of experience		
0-2 years	82%(18)	30% (15)
3-4 years	9%(2)	26%(13)
5-10 years	9%(2)	10%(5)
>10 years	0%	34%(17)
Number of HIV positive patients		
0	33%(7)	32%(16)
1-5	50%(11)	60%(30)
5-10	18%(4)	6%(3)
>10	0%	2%(1)
Familiar with PrEP		
Yes	95%(21)	96%(48)

No	5%(1)	4%(2)
Questions relating PrEP in the last 6months		
No, never	59%(13)	48%(24)
No, not in the last 6 months	18%(4)	20%(10)
Yes, 1-2 times	14(3)	26%(13)
Yes, 1 time each month	0%	4%(2)
Yes, several times each month	9%(2)	2%(1)
Prescribed PrEP in the last 6months		
No	91%(20)	92%(46)
Yes	9%(2)	8%(4)
Referred to HRC for starting PrEP in the last 6months		
No, never	68%(15)	56%(28)
No, not in the last 6 months	9%(2)	18%(9)
Yes, 1-2 times	14%(3)	24%(12)
Yes, 1 time each month	5%(1)	2%(1)
Yes, several times each month	5%(1)	0%
Participation of follow-up of PrEP patients in the last 6months		
No, never	82%(18)	76%(38)
No, not in the last 6 months	9%(2)	2%(1)
Yes, 1-2 times	0%	18%(9)
Yes, 1 time each month	0%	4%(2)
Yes, several times each month	9%(2)	0%

Group A: participants who were asked to complete the e-learning, Group B participants were asked to only complete the survey.

The participants' self-assessed knowledge is presented in table 2. Nineteen percent of the participants (n=14) considered their general knowledge of PrEP to be "good," while 68% (n=49) of the GPs felt confident in identifying patients at risk, rating their ability as "good." In group A, 50% (n=11) indicated that their knowledge about side effects was "very bad," whereas in group B, 58% (n=29) expressed their knowledge as "bad." Sixty-one percent (n=44) of the participants assessed their knowledge of follow-up procedures as "bad."

Table 2: Self-assed knowledge of PrEP

	Group A	Group B
General knowledge of PrEP		
Very bad	32% (7)	14% (7)
Bad	**50%** (11)	**64%** (32)
Good	18% (4)	20% (10)
Very Good	0%	2% (1)
Identify patients at risk		
Very bad	4%(1)	2% (1)
Bad	23% (5)	32%(16)
Good	**73%**(16)	**66%** (33)
Very Good	0%	0%
Knowledge of side effect		
Very bad	**50%** (11)	32% (16)
Bad	41%(9)	**58%** (29)
Good	9% (2)	10% (5)

Very Good	0%	0%
Knowledge of follow-up		
Very bad	32% (7)	24% (12)
Bad	**55%** (12)	**64%** (32)
Good	14% (3)	12%(6)
Very Good	0%	0%

In Group B, which comprised participants solely completing the survey, 50 individuals successfully filled out the questionnaire. They achieved an average score of 4.7 out of 10, with a median of 5 and a standard deviation of 1.66 (Table 3). Notably, questions pertaining to the identification of patients at risk received the highest relative score at 58%, while questions concerning pharmacodynamics garnered the lowest score at 40% (Table 4). Side-effects and the follow-up/use of PrEP both attained a similar score of 42%.

Table 3: Results from survey of group B (50 participants)

	Number of correct answers (%)
PrEP consists of … ?	20 (40%)
Which patient does not meet the reimbursement criteria to start PrEP?	30 (60%)
What is the correct way to use PrEP?	17 (34%)
Which patient has the lowest protection against HIV?	34 (68%)
Which patient is not a good candidate to start PrEP?	23 (46%)
Which investigation is not necessary at the start of PrEP?	12 (24%)
Which interval is advised for testing for HIV?	34 (68%)
What is not a side effect of PrEP?	21 (42%)
After stopping PrEP, at which interval is advised to test for HIV?	34 (68%)
What do you do in case of an positive HIV test?	9 (18%)
Average total score (**median**; **standard deviation**)	4,7/10 (5; 1,66)

Table 4: Results from survey group B, divided by subject

	Average total score(median; standard deviation)	**Relative score**
Total score	4,7/10(5;1,66)	47%
Indication to start PreP	1,74/3(2;0,9)	58%
Use and follow-up	2,1/5(2;1)	42%
Side effect	0,42/1(0;0,48)	42%
Pharmacodynamics	0,4/1(0; 0,49)	40%

In Group A, 22 participants successfully filled out the initial survey, and 18 of them completed the e-learning and finished the second questionnaire. Group A achieved an average score of 4.6 out of 10, with a median of 4 and a standard deviation of 1.69 (Table 5). The scores for questions related to the indications of PrEP stood at 52%, while those concerning the use and follow-up garnered 44%. Side effects and pharmacodynamics received scores of 41% and 45%, respectively (Table 6).

Upon completion of the e-learning, the overall average score showed a significant increase of 33% (p-value < 0.03). Specifically, there was a 20% increase in the score related to indications (p-value < 0.05), a 30% increase in the score for use and follow-up (p-value < 0.03), a 37% increase in the score for side effects (p-value < 0.03), and a 38% increase in the score for pharmacodynamics (p-value < 0.03).

Table 5: Results of survey from group A (22 participants)

	Number of correct answers (%)	
	Before e-learning	After e-learning
PrEP consists of … ?	10 (45%)	15 (83%)
Which patient does not meet the reimbursement criteria to start PrEP?	9 (41%)	12 (67%)
What is the correct way to use PrEP?	10 (45%)	17 (94%)
Which patient has the lowest protection against HIV?	18 (82%)	16 (89%)
Which patient is not a good candidate to start PrEP?	8 (36%)	11 (61%)
Which investigation is not necessary at the start of PrEP?	7 (32%)	17 (94%)
Which interval is advised for testing for HIV?	13 (59%)	18 (100%)
What is not a side effect of PrEP?	9 (41%)	14 (78%)
After stopping PrEP, at which interval is advised to test for HIV?	12 (55%)	15 (83)
What do you do in case of an positive HIV test?	6 (27%)	8 (44%)
Average total score (**median**; **standard deviation**)	4,6/10 (4;1,69)	7,9/10 (8; 1,31)

Table 6: Results from survey group A, divided by subject

	Average total score(median; standard deviation) (relative score)	
	Before e-learning	After e-learning
Total score	4,6/10 (4;1,69) (46%)	7,9/10 (8; 1,31) (79%)
Indication to start PreP	1,56/3 (1;0,98) (52%)	2,16/3 (2;0,83) (72%)
Use and follow-up	2,18/5 (2;1,30) (44%)	3,72/5 (4;0,55) (74%)
Side effect	0,41/1 (0;0,49) (41%)	0,77/1 (1;0,42) (78%)
Pharmacodynamics	0,45/1 (0;0,50) (45%)	0,83/1 (1;0,37) (83%)

Discussion

In our present study, we aimed to assess the current knowledge of GPs and GP trainees regarding PrEP, as well as the impact of an e-learning intervention. Participants were given a series of questions covering different aspects of PrEP, and the average score among participants was found to be low. However, after completing an e-learning module, participants showed a substantial increase in their average score. These findings highlight the potential efficacy of targeted educational interventions in enhancing the understanding of PrEP among GPs and GP trainees.

The results of our survey indicated that the concept of PrEP was widely recognized among GP's and those in training. Almost all of the participants indicated that they were familiar with the concept, a significantly higher percentage compared to recent studies in neighboring countries. For instance, a 2020 study in France found that only 36% of participants were acquainted with PrEP.[29]

Notably, 8% of the GPs in our study reported prescribing PrEP in the last 6 months, a percentage higher than findings from earlier research. In contrast, previous surveys revealed that only 4% of GPs had ever prescribed PrEP.[27,28] A similar trend is observed in the frequency of questions received about PrEP. *Daem et al.* demonstrated that 65% of GPs never received questions about PrEP, whereas our study revealed a lower percentage, with only 52% reporting never had inquiries about PrEP.[27] This suggest a rising prevalence of inquiries about PrEP among GP's, indicating an expanding awareness and interest among patients. Nonetheless, additional GP participation remained low within our group. Sixty percent never referred a patient to an HRC for PrEP, and 78% never conducted routine follow-up for a patient.

The self-assessed knowledge within our study group was low, with only 19% (n=14) claiming to possess a good understanding of the subject. Our participants assigned themselves a slightly higher score compared to the group in the study by *Daem et al* (9%).[27]Additionally, our participants demonstrated greater confidence in identifying patients at risk, with 68% (n=49) stating they had a "good" understanding of risk behavior. In previous studies, this figure was only 33%.[27] Concerning side effects, participants had the least confidence, over 90% of them rated their own knowledge as not good. This trend was also observed in the study by *Daem et al.*, where this topic also received the lowest score (6%).[27]

Upon examination of the scores attained by both groups following the completion of questions related to PrEP, it is evident that both groups achieved similar total scores (46% for group A, 47% for group B). Notably, the sub-score for the "indication" section was the highest for both groups, with Group B obtaining a 6% higher score than Group A. This observation highlights the skilled capacity of GPs in identifying patients at risk and potential PrEP users. Examining the aspects of "use" and "follow-up," both groups demonstrated relatively low scores of 44% (group A) and 42% (group B). This finding holds significance, as poor adherence to PrEP use has been linked to seroconversion in clinical trials.[30]

After participants completed the e-learning module, there was a significant increase in the total average score by 33% (p-value < 0.03). Sub-scores exhibited an average increase of 31%, with p-values consistently below 0.05. These results indicate a consistent learning curve among the participants. The most substantial improvement was observed in the categories of "side-effects" and "Pharmacodynamics," but these sections comprised only one question each. The relatively modest increases in scores for other questions may be attributed to higher initial scores. Nevertheless, it is imperative to recognize that subjects related to indication and use are paramount for GPs, as mentioned earlier. In summary, these outcomes suggest that an e-learning module serves as an effective method to enhance the knowledge and skills of GPs in the realm of PrEP care.

The applicability of these findings is constrained due to the limited participant pool. Both cohorts exhibited an uneven distribution, characterized by a substantial representation of young general practitioners (GPs), GPs in training, or those with over a decade of experience. The notable prevalence of GPs in training within group A can be attributed to the restricted accessibility of the e-learning module for GPs. This limitation arose as the e-learning content was delivered through a platform primarily utilized in GP training, thereby effectively excluding GPs lacking pre-existing access to the platform.

Despite the elevated risk of sampling bias, the mean scores in both groups were comparable. This suggests that awareness of PrEP is present even when considering the focus on the subject in the training of young general practitioners, in contrast to the likely absence of such emphasis in the training of more experienced GPs. This phenomenon may be attributed to the pre-existing interest and higher-than-average knowledge of the subject among participants. Consequently, our findings may be prone to an overestimation of the baseline knowledge of PrEP.

Conclusion

Our study demonstrates a notable rise in the awareness and engagement of general practitioners in PrEP-care. Moreover, there is a noticeable surge in interest and awareness among patients. Recognizing the significance of continual training on the subject is crucial. We found a low level of knowledge, both objectively and as self-assessed. An e-learning intervention has proven to be an effective method for enhancing knowledge and skills in PrEP care. Such interventions should

specifically target aspects such as indications, usage, and follow-up procedures related to PrEP. Further investigation is warranted to ascertain whether an increase in knowledge also corresponds to an augmentation in the sense of capability. A simultaneous enhancement in both knowledge and a sense of capability could potentially lead to greater involvement of GPs in PrEP care. This, in turn, could serve as a means to reduce costs and amplify the scale of PrEP implementation. Exploring this possibility merits further research and examination.

Acknowledgments

Deze masterthesis is het slotstuk van een opleiding die ik bijna 14 jaar geleden begon. Het was een avontuur dat ik destijds niet had zien aankomen, maar waar ik met veel plezier op terugkijk. Dank aan al mijn vrienden voor de mooie momenten die we samen hebben beleefd. Een speciale dank aan mijn ouders voor alle kansen die ze me hebben gegeven.

Met een einde komt ook een nieuw begin. Dit laatste jaar was voor mij op vele fronten bijzonder. Dank aan iedereen die daar een rol in heeft gespeeld.

Ook wil ik mijn waardering uitspreken voor mijn promotoren, Prof. Dr. Birgitte Schoenmakers, en Dr. Annelies Van Raemdonck voor hun begeleiding bij mijn paper. In het bijzonder wil ik Prof. Schoenmackers bedanken voor haar voortdurende inzet en inspiratie voor de opleiding huisartsgeneeskunde.

References

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Fast-track: Ending the AIDS epidemic by 2030. Geneva: UNAIDS; 2014. [Accessed:07/05/2022][Available from: www.unaids.org/en/resources/documents/2014/JC2686_WAD2014report].

2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global AIDS strategy 2021-2026. End Inequalities. End AIDS. Geneva: UNAIDS; 2021. [Accessed:07/05/2022][Available from: www.unaids.org/en/Global-AIDS-Strategy-2021-2026].

3. World Health Organization (WHO). Guidance on pre-exposure oral prophylaxis (Prep) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV: Recommendations for use in the context of demonstration. Geneva: WHO; 2012. [Accessed:12/01/2022][Available from: https://www.who.int/publications/who-guidelines].

4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Pre-exposure prophylaxis to prevent HIV among MSM in Europe[Internet]. Stockholm: ECDC; 2015. [Accessed:12/01/2022][Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/pre-exposure-prophylaxis-prevent-hiv-among-msm-europe].

5. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendatioins for a public health approach. Geneva: WHO; 2016. [Accessed:12/01/2022][Available from: www.who.int/publications/i/item/9789241549684].

6. Grant RM; Lama JR; Anderson PL; et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. N Engl J Med. 2010;363(27):2587–99.

7. Baeten JM; Donnell D; Ndase P; et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. N Engl J Med. 2012;367(5):399–410.

8. Thigpen MC; Kebaabetswe PM; Paxton LA; et al. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. N Engl J Med. 2012;367(5):423–57.

9. McCormack S; Dunn DT; Desai M; et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): Effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. Lancet. 2016;387(10013):53–60.

10. Molina JM; Capitant C; Spire B; Pialoux G. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2015;373(23):2237–46.

11. Deblonde J; Serrien B; De Rouck M; Montourcy M; Van Beckhoven D. Epidemiologie van HIV in België. Toestand op 31 december 2022. Brussel; 2023. [Accessed:03/20/2024][Available from: https://www.sciensano.be/en/biblio/epidemiologie-van-hiv-belgie-toestand-op-31-december-2022].

12. WHO Regional Office for Europe European Centre for Disiease Prevention and Control. HIV/AIDS surveillance in Europa 2023. 2022 data. Stockholm; 2023. [Accessed:03/20/2024][Available from: https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289060462].

13. WHO Regional Office for Europe European Centre for Disiease Prevention and Control.

HIV/AIDS surveillance in Europa 2022 - 2021 data. Copenhagen; 2022. [Accessed:07/05/2022][Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-joint-report-surveillance-2021-data].

14. De Baetselier I; Reyniers T; Nöstlinger C; et al. Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) as an Additional Tool for HIV Prevention Among Men Who Have Sex With Men in Belgium: The Be-PrEP-ared Study Protocol. JMIR Res Protoc. 2017;6(1):11.

15. Sasse A; Deblonde J.; De Rouck M; Mentourcy M; Van Beckhoven D. Epidemiologie Van Aids En Hiv-Infectie in België. Toestand op 31 december 2019. Sciensano. Brussel; 2019. [Accessed:05/07/2022][Available from: www.sciensano.be/en/biblio/epidemiologie-van-aids-en-hiv-infectie-belgie-toestand-op-31-december-2019].

16. Deblonde J; Serrien B; De Rouck M; Montourcy M; Van Beckhoven D. Epidemiologie van AIDS en HIV-infectie in België. Toestand op 31 december 2021. Brussel: Sciensano; 2022. [Accessed:03/01/2023][Available from: www.sciensano.be/en/biblio/epidemiologie-van-aids-en-hiv-infectie-belgie-toestand-op-31-december-2021].

17. Deblonde J; De Rouck M; Montourcy M; Serrien B; Van Beckhoven D. Epidemiologie van aids en hiv-infectie in België. Toestand op 31 december 2020. Brussel: Sciensano; 2021. [Accessed:07/05/2022][Available from: www.sciensano.be/en/biblio/epidemiologie-van-aids-en-hiv-infectie-belgie-toestand-op-31-december-2020].

18. Vanhamel J; Vanbaelen T. Hiv-preventie via PrEP: de rol van de huisarts bij opstart en opvolging. Huisarts Nu. 2022;51:302–5.

19. Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV). Geneesmiddel in PrEp om een HIV-infectie te voorkomen: terugbetaling vanaf 1 juni 2017 - RIZIV[Internet]. 2018. [Accessed:08/16/2022][Available from: www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/specialiteiten/wijzigingen/Paginas/geneesmiddelen-PrEp-HIV.aspx].

20. Belgische centrum voor farmacotherapeutische informatie(BCFI). Compinatiepreparaten van verschillende reverse-transcriptaseremmers[Internet]. [Accessed:02/17/2024][Available from: www.bcfi.be/nl/chapters/12?frag=11049&trade_family=39883#].

21. European Centre for Disease Prevention and Controle(ECDC). Pre-exposure prophylaxis in the EU/EEA. PrEP service delivery and monitoring: minimum standards and key principles[Internet]. Stockholm; 2018. [Accessed:08/16/2022][Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/pre-exposure-prophylaxis-eueea-prep-service-delivery-and-monitoring-minimum-standards].

22. Punyacharoensin N; Edmunds WJ; White Phd RG; et al. Effect of pre-exposure prophylaxis and combination HIV prevention for men who have sex with men in the UK: a mathematical modelling study. Artic Lancet HIV. 2016;3(2):94–104.

23. Buffel V; Reyniers T; Masquillier C; et al. Awareness of, Willingness to Take PrEP and Its Actual Use Among Belgian MSM at High Risk of HIV Infection: Secondary Analysis of the Belgian European MSM Internet Survey. AIDS Behav. 2022;26(6):1793–807.

24. Coleman R; Prins M. Options for affordable pre-exposure prophylaxis (PrEP) in national HIV prevention programmes in Europe. Euros urveillance. 2017;22(42):17–00698.

25. European Centre for Disease Prevention and Control. HIV Pre-Exposure Prophylaxis in the EU/EEA and the UK: implementation, standards and monitoring. Operational guidance.

Stockholm: ECDC; 2021. [Accessed:07/05/2022][Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/HIV-Pre-Exposure-Prophylaxis-in-the-EU-EEA-UK.pdf].

26. Vuylsteke B. Update on PrEP [Presentation]. Belgium Research on AIDS and HIV Consortium (BREACH) Symposium. 2017.

27. Daem A. HIV Pre Expositie Profylaxe (PrEP) en de huisarts : een beschrijvende studie betreffende hun visie over de rol van de huisarts in de PrEP-zorg alsook hun bereidheid om deel te nemen in bepaalde taken binnen deze PrEP-zorg. [Master's Thesis].[Brussel]: Vrije universiteit Brussel; 2019. [Available from: www.icho-info.be/application/content/thesislist].

28. Reyniers T; Vuylsteke B; Pirotte B; et al. Physicians' preparedness for pre-exposure prophylaxis: results of an online survey in Belgium. Sex Health. 2018;15(6):606–11.

29. Gilles M; Tetart M; Huleux T; et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) knowledge among general practitioners in 2020: A French survey. Infect Dis Now. 2023;53(3):1046–9.

30. Ambrosioni J; Petit E; Liegeon G; Miró JM. Primary HIV-1 infection in users of pre-exposure prophylaxis. Lancet. 2021;8(3):e166–74.

31. Hoffman JD; Ciprero KL; Sullivan KE; et al. Immune abnormalities are a frequent manifestation of Kabuki syndrome. Am J Med Genet. 2005;135 A(3):278–81.

32. Nederlandse Vereniging van Hiv Behandelaren (NVHB). Nederlandse multidisciplinaire richtlijn Pre-expositie profylaxe (PrEP) ter preventie van hiv. Update 2022. Amsterdam; 2022. [Accessed:09/13/2022][Available from: https://www.soaaids.nl/files/2022-07/20220711-PrEP-richtlijn-Nederland-versie-3-update-2022.pdf].

33. Centers for Disease Control and Prevention: US Public Health Service. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States - 2017 Update: a clinical practice guideline. 2018. [Accessed:09/13/2022][Available from: https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2017.pdf].

34. World Health Organization (WHO). WHO implementation tool for pre-exposure prophylaxis (PrEP) of HIV infection. Module 1: Clinical. Geneva; 2017. [Accessed:09/13/2022][Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/255889].

35. Aids: tegemoetkoming in de kosten voor de begeleiding in een gespecialiseerd centrum van patiënten die drager zijn van het hiv of die lijden aan aids[Internet]. [Available from: https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/ziekten/bloed-immuniteitsysteem/Paginas/patienten-drager-hiv-virus-lijden-aids.aspx].

36. Nederland Z. Emtricitabine/tenofovirdisoproxil[Internet]. [Accessed:12/26/2022][Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/e/emtricitabine_tenofovirdisoproxil].

37. Sensoa. Praten over de hiv-test in 4 stappen[Internet]. [Accessed:01/03/2023][Available from: https://www.sensoa.be/praten-over-de-hiv-test-de-artsenpraktijk-met-de-onder-4-ogen-methode].

Appendix 1: Goedgekeurd protocol

MASTERPAPER PROTOCOL: PROSPECTIVE STUDY USING A NON-ANONYMOUS SURVEY

1. APPLICANTS

Protocol - full title	'Kan een e-learning kennis en vaardigheden over HIV-preventie en profylaxis bij de huisarts verbeteren ?'
Version 1: Date submission	Date:29/11/2022
Version 2: Date resubmission	Date:Click here to enter a date.
Version 3: Date third submission	Date:Click here to enter a date.
Principal Investigator – Promotor	**Name:** Prof Birgitte Schoenmakers
	Telephone: +32 16 37 72 90
	E-mail: birgitte.schoenmakers@kuleuven.be
Following both questions should be answered:	
The principal investigator is a health professional according to the Law of 10 May 2015. YES☒NO☐	
The supervisor has read and approved the submission for ethics approval. YES☒NO☐	
Co-Investigator – Co-Promoter	**Name:** Dr. Annelies Van Raemdonck
	Telephone: +32 16 32 54 54
	E-mail: anneliesvr@yahoo.com
The co- investigator is a health professional according to the Law of 10 May 2015. YES☒NO☐	
Sub-investigator – Student(s)	**Name:** Niels Van Oost
	Student number: 0292274
	Telephone: 0032 4 72 28 58 48
	E-mail: vanoostniels@hotmail.com / niels.vanoost@student.kuleuven.be
	Name: /
	Student number:
	Telephone:
	E-mail:

	Name: /
	Student number:
	Telephone:
	E-mail:

2. BACKGROUND AND RATIONALE

Deze mastherthesis omvat wetenschappelijk onderzoek met de betrekking tot primaire preventie van HIV bij "*men who have seks with men*" (MSM) met name het gebruik van pre-exposure profylaxe (PrEP) en de rol van de eerstelijnsgeneeskunde.
Momenteel ligt de jaarlijkse incidentie van HIV in België hoger dan het Europees gemiddelde.[17] Vanuit de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en de Europese commissie voor ziekte preventie en controle (EDCD) werden richtlijnen uitgevaardigd met als doel om tegen 2030 het gezondheidsrisico dat de HIV en AIDS pandemie vormt, te beëindigen.[1,2, 4,5,31] Beide organisaties hebben in hun beleid een plaats voor het gebruik van PrEP om deze doelstelling te halen.
PrEP is het gebruik van een combinatie van antiretrovirale middelen bij de primaire preventie van HIV. Dit op dagelijkse basis of gebruik volgens noodzaak.[9,10] PrEP wordt sinds 2017 in België gebruikt voor de preventie van HIV. Risicopatiënten melden zich aan in het HIV-referentie-centrum (HRC) waarna screening, PrEP wordt voorgeschreven door gespecialiseerde infectiologen.
Momenteel heeft de eerste lijn in België zo goed als geen actieve rol in het verschaffen van PrEP. Theoretisch is dit mogelijk maar wordt in de praktijk zeer weinig toegepast. Echter zou dit gepaard gaan met verschillende voordelen zowel voor patiënt en arts mocht dit wel het geval zijn. De huisartsenpraktijk is namelijk de plek voor primaire preventie, ook bij deze risico populatie. De arts-patiënt relatie is hier uniek in die zin dat de artsen zijn patiënten populatie goed kent, eventueel risicogedrag goed kan inschatten en zo nodig de mogelijkheid voor het gebruik van PrEP bespreken. Studies toonden namelijk aan dat o.a. een leeftijd boven 50jaar, wonen in rurale gebieden en minder open zijn over seksualiteit gepaard gingen met minder bewustzijn van de mogelijkheid tot het gebruik van PrEP.[23] Eigenschappen die mogelijks gecounterd kunnen worden door een arts die zijn patiënten goed kent en laagdrempelig beschikbaar is. Consultaties bij de huisarts zijn daarenboven een stuk goedkoper in tegenstelling tot 3 maandelijkse opvolging in een gespecialiseerd centrum. Dit zorgt voor verder positieve uitslag van de kosten-batenbalans omdat de prijs van de antiretrovirale medicatie een grote druk legt hierop.[24]
Voorgaand internationaal onderzoek toonde reeds aan dat in verschillende landen het verschaffen van PrEP geen primaire verantwoordelijkheid is van de huisartsen maar dit wordt in vele gevallen gecentraliseerd in gespecialiseerde centra.[25] Echter toonde onderzoek aan dat huisartsen hier wel voor openstaan en zich capabel achten. Nationale studies en voorgaande masterthesissen toonde aan dat dit ook toepasbaar is op de Belgische huisartsen populatie met de opmerkingen dat naar hun eigen inschatting hun kennis over dit onderwerp onvoldoende is.[27,28]
Verdergaande op die conclusie wil deze masterthesis onderzoek of het mogelijk is om via een e-learning en lesmateriaal de kennis en vaardigheden van huisartsen te vergroten.

3. STUDY OBJECTIVES

Het doel van de studie is inzicht te krijgen in methoden om de kennis en vaardigheden van huisartsen te vergroten in verband met onderwerp HIV/AIDS preventie. Meer specifiek onderzoekt deze studie of door middel van een e-learning deze kennis voldoende kan worden aangereikt ten einde huisartsen bekwamen in voorlichten, screenen, voorschrijven en op volgen van patiënten die PrEP gebruiken of willen gebruiken. Deze insteek is gebaseerd op voorgaand onderzoek waarbij werd aangetoond dat huisartsen bereid zijn deze taken op zich te nemen maar naar eigen inschatten nog onvoldoende kennis met de betrekking tot dit onderwerp bezitten.[27,28]Dergelijke inzichten kunnen er voor zorgen dat er meer wordt ingezet op het voorlichten en onderwijzen van huisartsen/huisartsen-in-opleiding.

Een shift van “PrEP-zorg” van de tweede naar eerste lijn kan gepaard gaan met een verbetering van de zorgkwaliteit.[23,24]

4. RESEARCH METHOD

Het onderzoek bestaat uit een vragenlijst en uit een e-learing. De e-learning wordt aangeboden op het platform “SOFIA”. SOFIA is interactief digitaal leerplatform uitgebracht door Acco Uitgeverij. Sofia wordt reeds gebruikt tijdens de bachelor- en master opleiding geneeskunde. Dit zorgt er mogelijks voor dat deelnemers reeds gekend zijn met het platform. De inhoud van de e-learning wordt opgesteld in samenwerking met een HIV- en onderwijs expert, op basis van de Nederlandse PrEP richtlijn, CDC (Centers for Disease Control and Prevention) richtlijnen en richtlijnen van de wereld gezondheidsorganisatie.[32–34]Momenteel zijn er geen Belgische richtlijnen beschikbaar. De e-learning wordt dan ook opgesteld op basis van beschikbare richtlijnen zoals hiervoor beschreven, beschikbare literatuur en in overleg met HIV- en onderwijs experten. De e-learning wordt aangeboden aan Nederlandstalig huisartsen en huisartsen in opleiding (HAIO). Er wordt ingegaan op werkingsmechanisme van de antiretrovirale therapie, farmacodynamiek- en –kinetiek, inclusiecriteria, relatieve en absolute contra-indicaties, bijwerkingen en opvolging van een patiënt die PrEP gebruikt. Na het doorlopen van de e-learning wordt middels Qualtrics KU Leuven een vragenlijst afgenomen bij de deelnemers. Tijdens de vragenlijst wordt gepeild naar vooraf bestaande kennis over PrEP en HIV preventie en de invloed van de e-learning hierop. De vragenlijst vindt u in bijlage 1. De uitgeschreven eerste versie van de e-learning vindt u in bijlage 2.

5. SELECTION AND WITHDRAWAL OF PARTICIPANTS

5.1 Inclusion and exclusion criteria

De doelgroep van deze studie bestaat uit Nederlandstalig huisartsen en HAIO’s uit werkzaam in België. We maken geen onderscheid tussen mannen en vrouwen. De deelnemers zijn per definitie ouder dan 18 jaar. De doelgroep bevat geen kwetsbare personen. De doelgroep bevat geen wilsonbekwame personen.

5.2 Sample size and population

Vastgelegd op basis van een pragmatic convenience sample bepaald op basis van voorgaand onderzoek (60-80 deelnemers)

5.3 Recruitment

De student zal de deelnemers uitnodigen tot deelname aan de studie via e-mail. Via openbare e-mail lijsten van organisaties zoals huisartsenkringen, wachtkringen, ICHO, worden huisartsen en HAIO’s uitgenodigd om deel te nemen aan de e-learning en de vragenlijst. Op deze manier wordt direct contact met huisartsen en HAIO’s vermeden. Aan de coördinatoren van de voornoemde organisaties wordt gevraagd de studie kenbaar te maken via de nieuwsbrieven of andere gewoonlijke zendingen. De rekruteringstekst vindt u in bijlage 2. In het navormingsplatorm van het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde staat een testomgeving voor nieuw leermateriaal. Nieuw leermateriaal kan opengesteld worden voor een testpanel. Leden van het testpanel van het navormingsplatform kunnen vrijwillig en vrijblijvend dit testmateriaal doorlopen en beoordelen. Deze gebruikers worden middels een informatiebrief bijgesloten in de rekruteringsmail, op de hoogte gebracht van de testomgeving en van het onderzoek. Dit zal dienst doen als geïnformeerde toestemming (ICF, zie bijlage 3 voor de gebruikte tekst zoals in de e-learning). Bij de start van de e-learning zullen deelnemers voldoende informatie

krijgen over de doelstelling, methode en implicaties van het onderzoek; de mogelijke voordelen, risico's, en nadelen verbonden aan de deelname; de mogelijke externe financiering van het onderzoek, de verwerking van de persoonsgegevens, alsook de bewaartermijn en opslag van deze gegevens. Er wordt gewerkt met een impliciete toestemming, indien de deelnemer verder gaat met de e-learning wordt er impliciet vanuit gegaan dat hij akkoord gaat met het onderzoek. Bij de start van de vragenlijst wordt dezelfde informatie herhaald. Enkel wanneer de deelnemer instemt met het onderzoek zal de deelnemer kunnen verder gaan met de vragenlijst. Zowel in de ICF als bij de start van de vragenlijst wordt duidelijk vermeld dat de persoon in kwestie niet verplicht is om deel te nemen. Zowel voor het deelnemen als het niet deelnemen, als voor het vroegtijdig beëindigen van het onderzoek zijn er geen negatieve gevolgen voor de persoon in kwestie. Daarbij kan de vragenlijst op elk moment op vraag van de deelnemer worden beëindigd. De data van niet afgeronde vragenlijsten zullen niet worden opgenomen in de data-analyse en zullen worden vernietigd.

5.4 Expected duration

De dateverzameling door middel van de vragenlijst start van 1 januari 2023 tot en met juni 2023, nadat de goedkeuring van het OBC werd verkregen. Deelname aan de e-learning zal maximum 1 uur duren voor deelnemers, conform de vereisten voor accreditering. De vragenlijst zal ongeveer 10 minuten duren.

6. ANALYSIS

Deze masterthesis wil onderzoeken of een e-learning een adequate manier is om de kennis en vaardigheden over PrEP bij huisartsen te vergroten. Zowel voor als na het doorlopen van de e-learning wordt deelnemers gevraagd een vragenlijst te doorlopen die peilt naar hun kennis. Door de vragenlijst voor en na de e-learning te vergelijken bekijken we of de kennis verbeterd is. Er zal een beschrijvende statistische analyse worden uitgevoerd. Er wordt gewerkt met kwantitatieve onderzoeksmethoden (grafieken en tabellen) en kwalitatieve onderzoeksmethoden.
De verwerking van de data gebeurt in SAS 9.4. Er worden beschrijvende univariate analyses uitgevoerd voor alle verzamelde data. Daarnaast wordt de kennis van de huisartsen voor en na de e-learning vergeleken en in een multivariate regressienalyse wordt nagegaan welke parameters (onafhankelijke variabelen) bepalend zijn voor de kennis voor en na de e-learning. De data uit de 2 vragenlijsten worden niet gekoppeld. Data-analyse gebeurt op geaggregeerde data.

7. DATA HANDLING AND MANAGEMENT

7.1 Data storage and management

Deelnemers doorlopen de e-learning via het leerplatform SOFIA (uitgeverij Acco). De e-learning wordt aangeboden van uit het door het RIZIV geaccrediteerde navormingsportaal van het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde. Deelnemers registreren zich via dit platform door middel van naam en emailadres. Het RIZIV-nummer wordt ook opgevraagd. Dit is nodig voor het bekomen van accreditering. Deze persoonlijke gegevens worden niet verwerkt in de dataverwerking van het onderzoek. Deze persoonlijke gegevens worden opgeslagen in de data servers van Acco Uitgeverij en zijn niet beschikbaar voor de onderzoeker.
Voor en na het doorlopen van de e-learning wordt via een URL link verwezen naar Qualtrics KU Leuven voor het afnemen van de vragenlijsten. Er wordt gewerkt met volledige anonimiseren van de gegevens. Dit wil zeggen dat er geen IP-adressen of geo-locaties van de respondenten opgeslagen en de link tussen de respondent en de respons wordt verbroken. De antwoorden van de vragenlijsten worden volledig anoniem afgeleverd.
Alle data zullen tijdens het project vertrouwelijk en met de nodige zorgvuldigheid behandeld worden. In functie van onze onderzoeksvraag zal aan de hand van een vragenlijst informatie worden

verzameld. Enkel relevante informatie wordt verzameld en dit wordt beperkt tot wat noodzakelijk is voor de doeleinden van de onderzoeksvraag. Tijdens de vragenlijst worden geen persoonlijke gegevens verzameld. Er zullen geen persoonsgegevens worden verzameld. De informatie die met behulp van de vragenlijst wordt verkregen, zal op een gestructureerde wijze in een beveiligd computerdocument verzameld worden. Indien mogelijk zal dit bestand bewaard worden in een project- of teamgebonden opslaglocatie op een server van KU Leuven of UZ Leuven, in OneDrive for Business, aangeboden door KU Leuven. Bij het versturen van een kopie van vertrouwelijke informatie of documenten zullen deze steeds versleuteld zijn met een wachtwoord of unieke code. Voor het verzenden van grote bestanden wordt gebruik gemaakt van Belnet Filesender. Toepassingen zoals Google Drive, een persoonlijke OneDrive (met uitzondering van OneDrive for Business, aangeboden door KU Leuven) of WeTransfer worden te allen tijde vermeden. Na afloop van het project zullen de bestanden aan de promotor worden bezorgd die verder zal instaan voor een veilige bewaring ervan. Conform het beleid van de KU Leuven zullen deze bestanden 10 jaar bewaard blijven, nadien wordt opnieuw geëvalueerd of het als zinvol wordt beschouwd om de data nog langer te bewaren.
Voor de verzameling en opslag van mijn data maak ik gebruik van:

☐Project- of teamgebonden opslaglocatie op de beveiligde server van KU Leuven of UZ Leuven via mijn ☐promotor of begeleider

☐REDCap, aangeboden door KU Leuven en UZ Leuven

☒OneDrive for Business, aangeboden door KU Leuven

☐Persoonlijke computer, beveiligd met een sterk wachtwoord, tweestapsverificatie of gespecialiseerd programma (7-Zip, AEScrypt, …)

☐Andere, mits beargumentering, namelijk: ……..

7.2 Declaration of Confidentiality and Careful Management of Information and Personal Data

In the framework of his Master's thesis, the student will have access to all kinds of data, information, results and documents. In order to ensure the confidentiality of this Information and the privacy of those involved, within the framework of his Master's thesis the student should always deal with the Information with the greatest care and discretion. In particular research related to patients and including the collection and analysis of personal data requires the utmost of care and discretion. Therefore, at all times the student must observe complete confidentiality with respect to the Information he has collected during the course of his Master's thesis.

In performing this research, the student commits him to the following confidentiality obligations:

- He accepts, during and after the completion of the Master's thesis, the obligation to strictly observe the confidentiality of the Information he has collected and the activities to which he has participated, and regarding the patients, healthy volunteers and the staff members with whom he comes into contact;
- He will only process and collect data that is relevant and necessary for his Master's thesis;
- He will not share information with persons not directly involved within the framework of his research; only the investigator, possible group members and his supervisor will have access to the data
- He will take all necessary steps to protect the confidentiality of Information and the privacy of those involved;
- He will handle with care and responsibility the Information and the access granted to him to information systems and digital media.

- He will discuss the confidentiality, storage and sharing of files with his supervisor. He will use anonymisation or pseudonymisation in order to limit the risks of data leaks and data loss.

- If pseudonymisation is used, he will treat the pseudonymisation key or the encryption table containing the pseudonyms and the identifiable information fields with the same confidentiality as the original data. He will never store the key or encryption table at the same device (e.g. laptop or desktop) as the work file or database containing the pseudonymised data.

- Wherever possible, he will use a project based or team based storage location for storing and exchanging data. He will contact his supervisor to discuss the possibility of using an internal or external service of KU Leuven or UZ Leuven to save data. If not possible, he will use **OneDrive for Business**, provided by KU Leuven, REDCap, provided by KU Leuven and UZ Leuven, or a password protected device for storing collected data. Applications such as Google Drive, a personal OneDrive (except OneDrive for Business, provided by KU Leuven) or WeTransfer will be avoided at all times.

- He will always encrypt confidential information and files with a password, two-step verification or specialized program such as 7-Zip or AEScrypt.

- When sharing a copy of strictly confidential data, he will always encrypt the data with a secure password or unique code. For sharing large files, a secure application such as Belnet Filesender will be used.

- In the event of a data breach he will immediately contact his/her supervisor

As this research is conducted in the context of a Master's Thesis, the legal basis for the processing of personal data is the public interest. This research will generate knowledge and new insights that (directly or indirectly) will benefit society.

All investigators shall treat all information and data relating to the study as confidential and shall not disclose such information to third parties or use such information for any purpose other than the performance of the study. The collection, processing and disclosure of personal data, such as participants' contact information, health information and medical information, is subject to compliance with the General Data Protection Regulation (GDPR).

When approval is given by the Ethics Committee, it is confirmed that the proposed processing of personal data meets the requirements of the GDPR. Consequently, from a GDPR perspective, there is no objection to start the processing operations. When approval is given, this application will, In accordance with the GDPR, become included in KU Leuven's register of processing activities in the context of research and public service. No separate privacy application should be submitted for this type of studies.

8. ASSESSMENT OF RISKS AND SAFETY

In geval van ongewenste effecten ten gevolge van het onderzoek kunnen deelnemers contact op nemen met de onderzoeken en/of de promotor. Deze gegevens werden opgenomen in de informatiebrief die u kunt vinden in bijlage 3.

9. APPROVAL

Hereby we confirm that data collection is performed with approval of the head of the respective unit(s) or department(s) where data collecting is taking place.

10. PUBLICATION POLICY

Publications will be coordinated by the Principal Investigator. Authorship to publications will be determined in accordance with the KU Leuven policy on authorship.

11. DIRECT ACCESS TO SOURCE DATA AND DOCUMENTS

The investigator(s) and the institution(s) will permit study-related monitoring, audits, ethical review and regulatory inspections (where appropriate) by providing direct access to source data.

12. REFERENCES

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Fast-track: Ending the AIDS epidemic by 2030. Geneva: UNAIDS; 2014. [Accessed:07/05/2022][Available from: www.unaids.org/en/resources/documents/2014/JC2686_WAD2014report].
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global AIDS strategy 2021-2026. End Inequalities. End AIDS. Geneva: UNAIDS; 2021. [Accessed:07/05/2022][Available from: www.unaids.org/en/Global-AIDS-Strategy-2021-2026].
3. World Health Organization (WHO). Guidance on pre-exposure oral prophylaxis (Prep) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV: Recommendations for use in the context of demonstration. Geneva: WHO; 2012. [Accessed:12/01/2022][Available from: https://www.who.int/publications/who-guidelines].
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Pre-exposure prophylaxis to prevent HIV among MSM in Europe[Internet]. Stockholm: ECDC; 2015. [Accessed:12/01/2022][Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/pre-exposure-prophylaxis-prevent-hiv-among-msm-europe].
5. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendatioins for a public health approach. Geneva: WHO; 2016. [Accessed:12/01/2022][Available from: www.who.int/publications/i/item/9789241549684].
6. Grant RM; Lama JR; Anderson PL; et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. N Engl J Med. 2010;363(27):2587–99.
7. Baeten JM; Donnell D; Ndase P; et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. N Engl J Med. 2012;367(5):399–410.
8. Thigpen MC; Kebaabetswe PM; Paxton LA; et al. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. N Engl J Med. 2012;367(5):423–57.
9. McCormack S; Dunn DT; Desai M; et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): Effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. Lancet. 2016;387(10013):53–60.
10. Molina JM; Capitant C; Spire B; Pialoux G. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High

Risk for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2015;373(23):2237–46.

11. Deblonde J; Serrien B; De Rouck M; Montourcy M; Van Beckhoven D. Epidemiologie van HIV in België. Toestand op 31 december 2022. Brussel; 2023. [Accessed:03/20/2024][Available from: https://www.sciensano.be/en/biblio/epidemiologie-van-hiv-belgie-toestand-op-31-december-2022].

12. WHO Regional Office for Europe European Centre for Disiease Prevention and Control. HIV/AIDS surveillance in Europa 2023. 2022 data. Stockholm; 2023. [Accessed:03/20/2024][Available from: https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289060462].

13. WHO Regional Office for Europe European Centre for Disiease Prevention and Control. HIV/AIDS surveillance in Europa 2022 - 2021 data. Copenhagen; 2022. [Accessed:07/05/2022][Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-joint-report-surveillance-2021-data].

14. De Baetselier I; Reyniers T; Nöstlinger C; et al. Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) as an Additional Tool for HIV Prevention Among Men Who Have Sex With Men in Belgium: The Be-PrEP-ared Study Protocol. JMIR Res Protoc. 2017;6(1):11.

15. Sasse A; Deblonde J.; De Rouck M; Mentourcy M; Van Beckhoven D. Epidemiologie Van Aids En Hiv-Infectie in België. Toestand op 31 december 2019. Sciensano. Brussel; 2019. [Accessed:05/07/2022][Available from: www.sciensano.be/en/biblio/epidemiologie-van-aids-en-hiv-infectie-belgie-toestand-op-31-december-2019].

16. Deblonde J; Serrien B; De Rouck M; Montourcy M; Van Beckhoven D. Epidemiologie van AIDS en HIV-infectie in België. Toestand op 31 december 2021. Brussel: Sciensano; 2022. [Accessed:03/01/2023][Available from: www.sciensano.be/en/biblio/epidemiologie-van-aids-en-hiv-infectie-belgie-toestand-op-31-december-2021].

17. Deblonde J; De Rouck M; Montourcy M; Serrien B; Van Beckhoven D. Epidemiologie van aids en hiv-infectie in België. Toestand op 31 december 2020. Brussel: Sciensano; 2021. [Accessed:07/05/2022][Available from: www.sciensano.be/en/biblio/epidemiologie-van-aids-en-hiv-infectie-belgie-toestand-op-31-december-2020].

18. Vanhamel J; Vanbaelen T. Hiv-preventie via PrEP: de rol van de huisarts bij opstart en opvolging. Huisarts Nu. 2022;51:302–5.

19. Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV). Geneesmiddel in PrEp om een HIV-infectie te voorkomen: terugbetaling vanaf 1 juni 2017 - RIZIV[Internet]. 2018. [Accessed:08/16/2022][Available from: www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/specialiteiten/wijzigingen/Paginas/geneesmiddelen-PrEp-HIV.aspx].

20. Belgische centrum voor farmacotherapeutische informatie(BCFI). Compinatiepreparaten van verschillende reverse-transcriptaseremmers[Internet]. [Accessed:02/17/2024][Available from: www.bcfi.be/nl/chapters/12?frag=11049&trade_family=39883#].

21. European Centre for Disease Prevention and Controle(ECDC). Pre-exposure prophylaxis in the EU/EEA. PrEP service delivery and monitoring: minimum standards and key principles[Internet]. Stockholm; 2018. [Accessed:08/16/2022][Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/pre-exposure-prophylaxis-eueea-prep-service-delivery-and-monitoring-minimum-standards].

22. Punyacharoensin N; Edmunds WJ; White Phd RG; et al. Effect of pre-exposure prophylaxis and combination HIV prevention for men who have sex with men in the UK: a mathematical modelling study. Artic Lancet HIV. 2016;3(2):94–104.

23. Buffel V; Reyniers T; Masquillier C; et al. Awareness of, Willingness to Take PrEP and Its Actual Use Among Belgian MSM at High Risk of HIV Infection: Secondary Analysis of the Belgian European MSM Internet Survey. AIDS Behav. 2022;26(6):1793–807.

24. Coleman R; Prins M. Options for affordable pre-exposure prophylaxis (PrEP) in national HIV

prevention programmes in Europe. Euros urveillance. 2017;22(42):17–00698.

25. European Centre for Disease Prevention and Control. HIV Pre-Exposure Prophylaxis in the EU/EEA and the UK: implementation, standards and monitoring. Operational guidance. Stockholm: ECDC; 2021. [Accessed:07/05/2022][Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/HIV-Pre-Exposure-Prophylaxis-in-the-EU-EEA-UK.pdf].

26. Vuylsteke B. Update on PrEP [Presentation]. Belgium Research on AIDS and HIV Consortium (BREACH) Symposium. 2017.

27. Daem A. HIV Pre Expositie Profylaxe (PrEP) en de huisarts : een beschrijvende studie betreffende hun visie over de rol van de huisarts in de PrEP-zorg alsook hun bereidheid om deel te nemen in bepaalde taken binnen deze PrEP-zorg. [Master's Thesis].[Brussel]: Vrije universiteit Brussel; 2019. [Available from: www.icho-info.be/application/content/thesislist].

28. Reyniers T; Vuylsteke B; Pirotte B; et al. Physicians' preparedness for pre-exposure prophylaxis: results of an online survey in Belgium. Sex Health. 2018;15(6):606–11.

29. Gilles M; Tetart M; Huleux T; et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) knowledge among general practitioners in 2020: A French survey. Infect Dis Now. 2023;53(3):1046–9.

30. Ambrosioni J; Petit E; Liegeon G; Miró JM. Primary HIV-1 infection in users of pre-exposure prophylaxis. Lancet. 2021;8(3):e166–74.

31. Hoffman JD; Ciprero KL; Sullivan KE; et al. Immune abnormalities are a frequent manifestation of Kabuki syndrome. Am J Med Genet. 2005;135 A(3):278–81.

32. Nederlandse Vereniging van Hiv Behandelaren (NVHB). Nederlandse multidisciplinaire richtlijn Pre-expositie profylaxe (PrEP) ter preventie van hiv. Update 2022. Amsterdam; 2022. [Accessed:09/13/2022][Available from: https://www.soaaids.nl/files/2022-07/20220711-PrEP-richtlijn-Nederland-versie-3-update-2022.pdf].

33. Centers for Disease Control and Prevention: US Public Health Service. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States - 2017 Update: a clinical practice guideline. 2018. [Accessed:09/13/2022][Available from: https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2017.pdf].

34. World Health Organization (WHO). WHO implementation tool for pre-exposure prophylaxis (PrEP) of HIV infection. Module 1: Clinical. Geneva; 2017. [Accessed:09/13/2022][Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/255889].

35. Aids: tegemoetkoming in de kosten voor de begeleiding in een gespecialiseerd centrum van patiënten die drager zijn van het hiv of die lijden aan aids[Internet]. [Available from: https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/ziekten/bloed-immuniteitsysteem/Paginas/patienten-drager-hiv-virus-lijden-aids.aspx].

36. Nederland Z. Emtricitabine/tenofovirdisoproxil[Internet]. [Accessed:12/26/2022][Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/e/emtricitabine_tenofovirdisoproxil].

37. Sensoa. Praten over de hiv-test in 4 stappen[Internet]. [Accessed:01/03/2023][Available from: https://www.sensoa.be/praten-over-de-hiv-test-de-artsenpraktijk-met-de-onder-4-ogen-methode].

Appendix 2: Goedkeuring Ethisch comité

GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN
HERESTRAAT 49, O&N II – BUS 700
BE-3000 LEUVEN

Ons kenmerk: MP022515
Uw kenmerk: Masterproef studie: Kan een e-learning kennis en vaardigheden over HIV-preventie en profylaxis bij de huisarts verbeteren ? **Leuven,** 06-01-2023

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Birgitte Schoenmakers
Geachte Niels Van Oost

De Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven verleent hierbij een gunstig advies aan de voorgestelde studie, zoals ze werd beschreven in het protocol. De Commissie is van oordeel dat er vanuit ethisch standpunt geen bezwaren zijn bij de voorgestelde studie. De studie werd goedgekeurd op 06-01-2023

De Onderwijs-Begeleidings-Commissie voor Medische Ethiek (OBC) heeft in delegatie van het EC Onderzoek UZ/KU Leuven het vermeld protocol onderzocht en besproken op haar vergadering.

Deze studie betreft een prospectieve studie die met behulp van een niet-anonieme vragenlijst probeert na te gaan of een ontwikkelde e-learning de kennis over HIV-preventie zou kunnen vergroten. De gebruikte e-learning zal worden aangeboden vanuit een bestaand digitaal leerplatform (SOFIA), dit leerplatform wordt onder andere gebruikt onder de bachelor- en masterstudenten van de opleiding geneeskunde. De inhoud van de e-learning wordt door de studenten opgesteld in samenwerking met een HIV- en onderwijsexpert op basis van bestaande Nederlandse PrEP richtlijnen, CDC-richtlijnen en richtlijnen van de WHO en is bijgevoegd in het protocol. Er worden twee vragenlijsten afgenomen, één voor en één na het doorlopen van de e-learning. Het dossier is verder goed uitgewerkt. Er zijn geen bezwaren tegen de studie.

Aangezien het om een Masterproefproject binnen de Groep Biomedische Wetenschappen van de KU Leuven gaat, werd de aanvraag tot de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven ingediend via de Onderwijs-Begeleidings-Commissie.

De Commissie heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy. De Ethische Commissie Onderzoek UZ KU Leuven wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiënt-gegevens bij contact met levende personen, patiënten en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten.

Dit gunstig advies betreft de indiening van 06-01-2023 en wordt gegeven voor de duur van de Masterproef van de betrokken student(en). Elke wijziging aan het protocol doet dit gunstig advies vervallen. U dient in dat geval tijdig een amendement voor advies voor te leggen aan de commissie die eerder uw dossier goedkeurde.

De Commissie bevestigt dat ze werkt in overeenstemming met de ICH-GCP principes (International Conference on Harmonization Guidelines on Good Clinical Practice), met de meest recente versie van de Verklaring van Helsinki en met de van toepassing zijnde wetten en regelgeving.

De Commissie bevestigt dat in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. Minne Casteels
Voorzitter
Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven

Prof. dr. Pascal Borry
Voorzitter
Onderwijs-BegeleidingsCommissie voor Medische Ethiek KU Leuven

Appendix 3: e-learning

Inhoud

Afkortingen 31
Introductie 32
HIV, een retrovirus 33
Indicaties voor pre-exposure profylaxe 34
PrEP-medicatie en inname schema's 35
Geneesmiddel 35
Inname schema's 36
PrEP in de praktijk 36
Screenen van risicopatiënten 36
Starten met PrEP 37
Follow-up van patiënten die PrEP gebruiken 38
Referenties 38

Afkortingen

PrEP	Pre-exposure prophylaxis
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
HIV	Human immunodeficiency virus
WHO	World Health Organization
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
MSM	Men who have sex with men
RNA	Ribonucleic acid
tRNA	Transfer RNA
NRTI	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitoren
NRTI	Nucleoside reverse transcriptase inhibitoren
ETB	Emtricitabine
TDF	Tenofovirdisoproxil
SOA	Seksueel overdraagbare aandoeningen
PEP	Post-exposure profylaxe
HRC	HIV referentie centrum
FDA	U.S. Food and Drug Administration

Introductie

Sinds het begin van de jaren ’80, het begin van de AIDS epidemie, zijn er wereldwijd inspanningen gedaan om de bedreiging van HIV op de publieke gezondheid in te dijken. Het gebruik van pre-exposure profylaxe (PrEP) is 1 van die inspanningen. Het omvat het gebruik van een combinatie van antiretrovirale middelen ter preventie van besmetting met het HIV bij risicopersonen. Sinds de aanbeveling van het WHO in 2012 en veelbelovende studies in Europa uit 2015 en 2016, verdient PrEP een plek in de preventie van HIV.[3,4]

In België werden in 2021 781 nieuwe diagnose van HIV gesteld. Dit was een stijging van 4,3% ten opzichte van het jaar voordien maar een daling met 17% ten opzichte van het jaar 2019.[16] De cijfers van 2021 komen overeen met een incidentie van 6,7 diagnose per 100.000 inwoners. Dit ligt een stuk hoger dan het Europese gemiddeld van 4,3 gevallen per 100.000.[13,16] Deze cijfers maken duidelijke dat er met primaire preventie zeker nog winst is te boeken.

Sinds de goedkeuring van het RIZIV in 2017 voor de terugbetaling van PrEP, heeft het een plaatst gekregen in de Belgische gezondheidszorg.[19] Momenteel wordt screening en opvolging kandidaten voor PrEP gecentraliseerd in 12 gespecialiseerde HIV referentie centra (HRC). Hierbij is de rol van de eerstelijnszorg nog beperkt op dit moment. Huisartsen hebben echter wel het potentieel om deze vorm van primaire preventie te optimaliseren. Recent onderzoek toonde aan dat 1 op 3 Belgische MSM voldoet aan de terugbetalingscriteria waarvan er 62% bereid zijn tot het gebruik ervan.[23] Tot nu toe gebruikten maar 30% van deze bereidwillige populatie effectief PrEP.[23] De significante daling van het percentage van bereidwilligheid en gebruik er van, benadrukt de aanwezigheid van structurele drempels ten opzichte van effectief PrEP-gebruik. Drempels die mogelijks niet te verlagen zijn door alleen het bewustzijn van PrEP en de bereidwilligheid te verhogen. De huisarts is goed geplaatst om patiënten te informeren, te screenen en te counselen. Ze hebben een goede arts-patentrelatie en zijn laagdrempelig bereikbaar.

De masterthesis van Daem A. van 2019 toont aan dat Belgische huisartsen bereid waren tot het screenen en de opvolging van PrEP gebruikers.[27] Deze studie toont echter ook aan huisartsen hun eigen kennis als inadequaat inschatten. Deze masterthesis wil onderzoeken of een e-learning een geschikt medium is voor het vergroten van deze kennis. Door middel van interactieve PowerPoint en casuïstiek willen we de de meest recente richtlijnen en kennis over pre-exposure profylaxe uitleggen.

HIV, een retrovirus

Human immunodeficiency virus, HIV, is lid van de familie van retrovirussen. Deze retrovirussen hebben een unieke manier van replicatie. Er wordt namelijk gebruikt gemaakt van een "*reverse transcriptase"* (RT). Hierbij wordt RNA omgezet in DNA, dit in tegenstelling tot replicatie die we kennen uit de humane proteïne synthese, waarbij DNA omgezet wordt in RNA. Het virale DNA wordt nadien geïntegreerd in het genoom van de gast cel.

Het HIV virus bestaat uit een enveloppe van glycoproteïnen met binnenin een capside met 2 identieke RNA strengen. Deze strengen worden telkens gebonden door een *reverse transcriptase*-(RT), een *integrase* proteïne en een tRNA. Verder bevat het capside van HIV ook nog een protease proteïne en enkele accessoire virale proteïnen die een rol spelen in de virulentie van HIV.

Een succesvolle replicatiecyclus van het HIV virus bestaat uit het binden van de glycoproteïnen van de virale enveloppe met receptoren op de gastvcel. De belangrijkste receptor is het CD4 molecule, die in overvloed te vinden is op de T-lymfocyten. Na het binden van deze wordt het virale RNA vrij gezet in het cytoplasma van de gast cel. De RT zet vervolgens het RNA om in een dubbelstrengige DNA molecule die op zijn buurt wordt opgenomen in de kern van de cel. Het virale *integrase* zorgt ervoor dat het virale DNA opgenomen wordt in het genoom. Hier verblijft het op latente wijze tot de replicatiecyclus verder gaat. Het HIV virus maakt namelijk gebruik van het transcriptie en translatie apparaat van de gast cel om verder te gaan in zijn eigen cyclus. Het virale DNA wordt gekopieerd door eiwitten van de gast cel en vervolgens verwerkt tot volledig functionele virale eiwitten en RNA strengen. Als laatste stap worden virale glycoproteïnen op de celmembraan aangebracht. De celmembraan met glycoproteïnen worden vervolgens gebruikt als enveloppe om de gekopieerde proteïnen en RNA te omwikkelen.

De verschillende stappen van het replicatie proces van het HIV virus zijn de doelwitten bij de behandeling van een HIV infectie. Momenteel zijn er 5 verschillende soorten HIV medicatie. Namelijk:

- Reverse transcriptase remmers. Deze klasse van medicatie kan nog opgesplitst worden in 3 type. Nucleotide, nucleoside(NRTI) en non-nucleoside RT inhibitoren (NNRTI). Een nucleotide RT remmer worden als bouwsteen ingebouwd in de DNA keten waarna de RT blokkeert. Het nucleoside-type is een pro-drug die eerst gefosforyleerd wordt, vooraleer het actief kan worden ingebouwd. NNRTI binden dmv een ander werkingsmechanisme aan de RT.
- Protease inhibitoren: inhiberen specifieke virale protease waardoor een onbruikbaar eiwitproduct geproduceerd wordt.
- Fusie inhibitoren: inhiberen de fusie van virus en gastcel.
- Integrase inhibitoren: voorkomt de opname van het virale DNA in het gast-DNA.
- Hechtingremmers: voorkomt de binding van de co-receptor aan het virus partikel.

De behandeling van een HIV geïnfecteerde persoon bestaat in de meeste gevallen uit de combinatie van 2 soorten Nucleotide of Nucleoside RT en een geneesmiddel uit de andere klassen.
Het gebruik van anti-retrovirale middel met als doel primaire preventie bestaan in België onder 1 specifieke combinatie. Namelijk de combinatie van een nucleo**s**ide RT inhibitor (emtricitabine (ETB)) en een nucleo**t**ide RT inhibitor (tenofovirdisoproxil (TDF)) met als merknaam Truvada®.

Indicaties voor pre-exposure profylaxe

Zoals eerder reeds werd gezegd is sinds 2017 de combinatie van emtricitabine/tenofovirdisoproxil terugbetaald bij een indicatie als pre-exposure profylaxe. PrEP staat niet op zich zelf als preventie middel maar maakt deel uit van een breder HIV-preventie beleid. PrEP dient dus altijd in combinatie gebruikt te worden naast andere reeds bestaande preventie maatregelen. Zoals correct gebruik van voorbehoedsmiddelen, het regelmatige tijdstippen testen op seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA's) en het krijgen van goede counseling over deze onderwerpen. PrEP biedt dus een extra manier van bescherming bij risicopatiënten.

Een patiënt is een geschikte kandidaat voor PrEP indien hij een significant verhoogd risico heeft voor het oplopen van een HIV infectie. Een exacte risico stratificatie is afhankelijk van de lokale HIV epidemiologie en subgroepen maar besteed in het algemeen extra aandacht aan:

- mannen die seks hebben met mannen (MSM) (zowel personen die zich identificeren als hetero-, bi- of homoseksueel) onafhankelijk van hun leeftijd of huidige relatie status
- transgender- en genderdiverse personen
- mensen met een partner die Hiv-positief is (serodiscordante koppels)
- vrouwen die seks hebben met MSM
- personen die afkomstig zijn uit een gebied met hoge HIV-prevalentie (bijvoorbeeld migranten, reizigers of sekswerkers)
- drugsgebruikers

Binnen deze risicopopulatie is het belangrijk verder in te gaan op correct en consistent condoom gebruik, SOA's in de voorgeschiedenis, het gebruik van post-exposure profylaxe (PEP) en gebruik van drugs/alcohol voor of tijdens seksuele activiteit.

Momenteel is de terugbetaling van Truvada® onderworpen aan strikte vereisten opgelegd door het RIZIV. Patiënten komen alleen in aanmerking indien: [19]

- De patiënt is HIV negatief.
- En een verhoogde risico hebben voor een HIV infectie (zie tabel 1)
- En patiënten moeten 3 maandelijks een SOA screening ondergaan (HIV, Hep C, Syfilis, gonococcen en chlamydia)

Momenteel kan aanvraag tot terug betaling alleen maar gemaakt worden door een arts-specialist, verbonden aan 1 van de 12 referentiecentra in ons land (zie tabel 2). De terugbetaling is geldig voor 12 maand en kan onbeperkt verlengd worden.

Tabel 1: Risicofactoren die een terugbetaling toelaten van ETB+TDF/Truvada®[19]
MSM die: - onbeschermde anale seks met minstens 2 partners in de laatste 6 maanden hebben gehad. - Ofwel een multipele SOA (Syfilis, Chlamydia, Gonococcus of een primo-infectie met hepatitis B of C) gedurende het laatste jaar hebben gehad. - Ofwel meerdere keren post-exposure profylaxe (PEP) gebruikt hebben het laatste jaar. - Ofwel psychoactieve substanties gebruiken tijdens seksuele activiteiten.
Hoog risico personen die: - PWID (People who inject drugs) die naalden delen. - Ofwel mensen in de prostitutie die worden blootgesteld aan onbeschermde seks. - Ofwel mensen in het algemeen die worden blootgesteld aan onbeschermde seks met een hoog risico op HIV infectie.

- Ofwel partners van HIV positieve patiënten zonder virale suppressie (nieuw onder behandeling of geen virale suppressie met een adequate behandeling).

Tabel 2 HIV-referentie centra in België[35]	
Instituut voor Tropische geneeskunde Universitair ziekenhuis Antwerpen Antwerpen	Centre de référence C.H.U. de Liège Liege
HIV-referentie centrum Universitair ziekenhuis Brussel Brussel	HIV-referentiecentrum Jessa Ziekenhuis Hasselt Hasselt
Cliniques Universitaires Saint-Luc Brussel	C.H.U. Mont-Godine Yvoir
Centre de Traitement de l'Immunodéficience C.H.U. Saint-Pierre Brussel	HIV-referentiecentrum U.Z. Gent Universitair ziekenhuis Gent Gent
Centre de référence unité de Traitement des Immunodéficiences Erasmus ziekenhuis Anderlecht	Dienst inwendige geneeskunde U.Z.Leuven Universitair ziekenhuis Leuven Leuven
CHU de Charleroi Charleroi	A.Z. Sint-Jan Brugge Oostende Brugge

PrEP-medicatie en inname schema's

Geneesmiddel

Momenteel is de combinatie van emtricitabine en tenofovirdisoproxil het enige geneesmiddel dat door de WHO wordt aangeraden voor het gebruik van pre-exposure profylaxe bij MSM en transgender vrouwen.[34] Monotherapie van tenofovirdisoproxil kan ook gebruikt worden serodiscordante koppels en PWID maar dit valt buiten het bestek van deze masterthesis. Het combinatie preparaat ETB/TDF is ook als enige goedgekeurd voor deze indicatie door de U.S. Food and Drug Administration (FDA). Deze combinatiepil is op de markt onder de naam Truvada®.

Beide geneesmiddelen worden renaal geëlimineerd, tenofovir is tevens nefrotoxisch.[36] Tijdens het gebruik van PrEP kan in zeldzame gevallen een stijging optreden van het serumcreatinine. De stijging is, indien PrEP tijdig wordt gestopt, vrijwel altijd reversibel en is zeer zelden een reden om PrEP te stoppen. [32] Voorzichtigheid is dus geboden bij patiënten met verminderde nierfunctie (eGFR < 60 mL/min) en het gelijktijdig gebruik van nefrotoxische medicatie (vb. NSAID's). Bij een nierfunctie van <50 mL/min wordt aangeraden eerst het advies van een nefroloog te vragen, voor te starten met PrEP.[32]

Andere bijwerkingen komen ongeveer bij 10% van de patiënten voor en zijn naast hoofdpijn en duizeligheid meestal van gastro-intestinale aard.[18] Een ander inname moment kiezen of wel of juist niet bij de maaltijd innemen kan hier een oplossing voor zijn.[32] Bijwerkingen zijn meestal van tijdelijke aard en verdwijnen meestal spontaan zonder PrEP te moeten stoppen.[34]

In uiterste zeldzame gevallen kan ook osteomalacie optreden met een daling van 1% van de botdichtheid. Deze daling in botdichtheid is echter niet geassocieerd met toename van frequentie van fracturen. Indien patiënten gekend zijn met osteoporose is voorzichtigheid geboden en overleg met een specialist raadzaam indien PrEP gestart of gecontinueerd word.[32,34]

Inname schema's

Er zijn 2 manieren voor het gebruik van PrEP die voldoende bescherming bieden tegen een Hiv-infectie. Namelijk dagelijkse inname of inname rondom onveilige seks.

Inname rondom onveilig seks of "event driven" laat toe minder tabletten te gebruiken en blootstelling aan de medicatie te verminderen. Er is adequate bescherming tegen HIV vanaf 2 uur na het innemen van 2 tabletten. Vervolgens dient men te continueren met dagelijks 1 tablet tot 48 uur na het laatste onveilig contact.[32] Indien naast PrEP ook nefrotoxische onderhoudsmedicatie wordt gebruikt, is het aan te raden PrEP zoveel mogelijk rondom seks te gebruiken.

Een 2^{e} manier is dagelijkse inname van medicatie. Hierbij kan men een vast inname moment kiezen en is er de hoogste mogelijke haalbare bescherming. Er is ook bescherming bij ongeplande blootstelling. In geval van dagelijkse inname neemt met 1 tablet, elke dag. Hierbij is men adequaat beschermt vanaf 5 dagen bij anaal seksueel contact. Indien er vaginaal contact is, is men beschermt vanaf 7 dagen. Men dient PrEP te continueren voor 48u na het laatste onveilige contact. Indien er vaginaal contact is mag men pas 7 dagen na het laatste contact stoppen.[32]

De studiepopulatie waarbij onderzocht werd naar de bescherming tegen HIV dmv. event driven PrEP bestond hoofdzakelijk uit MSM.[32] Hierdoor is momenteel nog geen sluitend bewijs over de bescherming bij transgender vrouwen, cisgender vrouw en heteroseksuele koppels.[32,34] Momenteel wordt bij deze patiënten populatie aangeraden om dagelijks PrEP in te nemen. Indien er uitsluitend anaal contact is, kan men wel overgaan op een "event driven" inname.

Een andere uitzondering op het gebruik van "event driven" PrEP, zijn patiënten met een chronische hepatitis B infectie.[32] Dit is omdat intermittente blootstelling aan TDF mogelijks stijging veroorzaakt van HBV virale load en transaminases. Bij patiënten met een chronische HBV infectie wordt dan ook dagelijkse innamen van PrEP geadviseerd. [32]

PrEP in de praktijk

Screenen van risicopatiënten

Het opstarten van PrEP begint bij het screenen van geschikte kandidaten. Zoals eerder beschreven wordt er bij risicogroepen extra aandacht gegeven aan correct en consistent condoom gebruik. De arts moet bedacht zijn op sociaal wenselijke antwoorden i.v.m. condoom gebruik, wat een vertekend beeld kan geven. Risicopatiënten die inconsistent condoom gebruik rapporteren, bezorgd zijn over hun condoom gebruik in de toekomst of een wens uiten om hier mee te stoppen, zouden verder uitleg en informatie moeten krijgen over het gebruik van PrEP.[34]
Een infectie met een SOA bij een risicopatiënt zou tevens ook een aanleiding moeten zijn tot het geven van verder informatie over HIV preventie. Een nieuwe diagnose van syfilis of genitale herpes is een sterke indicatie voor een verhoogd risico voor HIV bij MSM en bij heteroseksuele mannen en vrouwen in regio met hoge HIV prevalentie.[34]
Net als een SOA consult zou een patiënt die PEP therapie start over PrEP moeten geïnformeerd worden. Zeker indien er een herhalingsrisico is.[32] Dit komt echter zelden voor in de dagdagelijkse huisartsen praktijk omdat PEP therapie gestart en opgevolgd wordt in HIV referentie centrum (HRC).

Verdere screening gebeurt best met een positieve en oordeelvrije blik op seksualiteit. Maak hierbij gebruik van het 'Onder-4-ogen' methode. Zie figuur 1. Deze methodiek werd ontwikkeld door Sensoa in samenwerking met Domus Medica, de Vlaamse Vereniging voor Seksuologen en de Sensoa artsenstuurgroep. Bij voorkeur stelt men vragen naar het gedrag van patiënt en staan deze los van de seksuele identiteit van de patiënt.[34]

Indien patiënt echter op eigen initiatief wil starten met PrEP dient dit verzoek altijd serieus genomen te worden. Onderzoek toonde aan dat indien patiënten willen starten met PrEP, ze zich melden in een periode met verhoogd risico op een HIV-infectie.[32]

Het 'Onder-4-ogen'model werd ontwikkeld door Sensoa in samenwerking met Domus Medica, de Vlaamse Vereniging voor Seksuologen en de Sensoa artsenstuurgroep.
Het is een hulpmiddel om seksuele gezondheid en/of een HIV test bespreekbaar te maken in de huisartsenpraktijk. Het kan echter ook toegepast worden op het gebruik van PrEP.

Stap 1: Breng een HIV test proactief ter sprake.
"We weten uit onderzoek dat bepaalde mensen meer risico lopen om met hiv in contact te komen dan anderen. Omdat u seks heeft met andere mannen,loopt u een verhoogd risico. Als arts is het mijn taak om de gezondheid van mijn patiënten goed op te volgen en lijkt het me belangrijk om ook voor hiv een test uit te voeren, is dat oké voor u?"

Stap 2: Exploreer en stimuleer de patiënt om zelf te vertellen.
"Wat maakt dat je twijfelt om een hiv-test af te nemen?"
"Wat zijn de redenen om het nu niet te doen?"

Stap 3: Vat samen wat de patiënt vertelt.
"Als ik je goed begrepen heb, aarzel/weiger je om nu een hiv-test af te nemen omdat…. …. en ….. Je denkt dat dit vooral te maken heeft met …. En je hoopt dat ….. Klopt dat?"

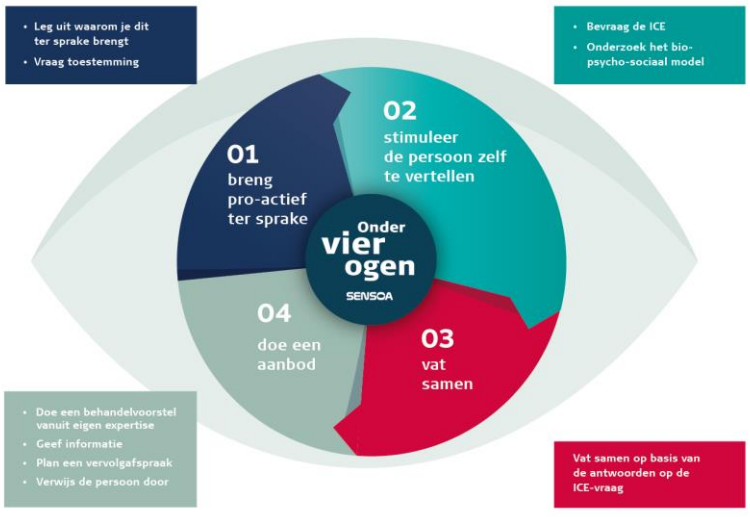
Stap 4: Formuleer een aanbod.

Voor uitgebreidere informatie en uitleg over het 'onder-4-ogen' model verwijs ik naar de website van Sensoa (https://www.sensoa.be)

Figuur 1: Het 'Onder-4-ogen' model voor het bevragen van een HIV test.[37]

Starten met PrEP

Het is



belangrijk alleen PrEP te starten bij patiënt die momenteel niet besmet zijn met HIV. Hoewel de combinatie van emtricitabine/tenofovirdisoproxil gebruikt wordt voor de behandeling van HIV, is monotherapie met de combinatie onvoldoende. Dit zou er kunnen voor zorgen dat er resistentiemutaties ontstaan en de verder behandeling bemoeilijkt wordt.[32] Het is dus belangrijk om bij risico patiënten bedacht te zijn op een acute HIV infectie. Symptomen in de afgelopen maand zoals koorts, vermoeidheid, spierpijn, lokale huiduitslag, myalgieën, cervicale adenopathieën … kunnen passen bij zo'n infectie.

Voor het starten met PrEP wordt een volledige SOA screening uitgevoerd. Een reeds bestaande infectie met HIV wordt uitgesloten naast ook chlamydia, gonorroea, syfilis en hepatitis C. Tevens wordt hepatitis B status nagekeken en eventueel gevaccineerd.

Zoals hierboven werd gemeld is TDF nefrotoxisch. Een nierfunctie wordt daarom voor het starten van PrEP ook bepaald. Proteïnurie wordt bepaald bij patiënten >50jaar, nefrotoxische comedicatie, gekende eGFR<90 mL/min, gekende ongecontroleerde hypertensie, diabetes of cardiovasculaire voorgeschiedenis.[32]

Follow-up van patiënten die PrEP gebruiken

Een patiënt die PrEP gebruikt dient 3maandelijks op controle te komen. Er wordt een volledige SOA-screening verricht. Wanneer patiënten net gestart zijn, wordt geadviseerd om na 1 maand een nieuwe Hiv-test te verrichten ter uitsluiting van een recente HIV infectie.

Iedere 6 maand wordt hepatitis C serologie herhaald indien er verhoogd risico is vb bij IV drugsgebruik, groep- of chemseks. Jaarlijks wordt op indicatie ook een nierfunctie herhaald en urine gecontroleerd op proteïnurie.

Tijdens dit vervolgconsult is het ook belangrijk eventuele nevenwerkingen en therapietrouw te bevragen. Dit laatste is natuurlijk belangrijk om optimale bescherming te garanderen.

Indien patiënten verkiezen om te stoppen met PrEP is het aan te raden om 3 maanden na het stoppen opnieuw een Hiv-test te doen. Daarnaast is het ook belangrijk om andere preventiemethoden met patiënten te bespreken na het staken van PrEP.

Referenties

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Fast-track: Ending the AIDS epidemic by 2030. Geneva: UNAIDS; 2014. [Accessed:07/05/2022][Available from: www.unaids.org/en/resources/documents/2014/JC2686_WAD2014report].

2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global AIDS strategy 2021-2026. End Inequalities. End AIDS. Geneva: UNAIDS; 2021. [Accessed:07/05/2022][Available from: www.unaids.org/en/Global-AIDS-Strategy-2021-2026].

3. World Health Organization (WHO). Guidance on pre-exposure oral prophylaxis (Prep) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV: Recommendations for use in the context of demonstration. Geneva: WHO; 2012. [Accessed:12/01/2022][Available from: https://www.who.int/publications/who-guidelines].

4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Pre-exposure prophylaxis to prevent HIV among MSM in Europe[Internet]. Stockholm: ECDC; 2015. [Accessed:12/01/2022][Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/pre-exposure-prophylaxis-prevent-hiv-among-msm-europe].

5. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendatioins for a public health approach. Geneva: WHO; 2016. [Accessed:12/01/2022][Available from: www.who.int/publications/i/item/9789241549684].

6. Grant RM; Lama JR; Anderson PL; et al. Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. N Engl J Med. 2010;363(27):2587–99.

7. Baeten JM; Donnell D; Ndase P; et al. Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women. N Engl J Med. 2012;367(5):399–410.

8. Thigpen MC; Kebaabetswe PM; Paxton LA; et al. Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana. N Engl J Med. 2012;367(5):423–57.

9. McCormack S; Dunn DT; Desai M; et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): Effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. Lancet. 2016;387(10013):53–60.

10. Molina JM; Capitant C; Spire B; Pialoux G. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2015;373(23):2237–46.

11. Deblonde J; Serrien B; De Rouck M; Montourcy M; Van Beckhoven D. Epidemiologie van HIV in België. Toestand op 31 december 2022. Brussel; 2023. [Accessed:03/20/2024][Available from: https://www.sciensano.be/en/biblio/epidemiologie-van-hiv-belgie-toestand-op-31-december-2022].

12. WHO Regional Office for Europe European Centre for Disiease Prevention and Control. HIV/AIDS surveillance in Europa 2023. 2022 data. Stockholm; 2023. [Accessed:03/20/2024][Available from: https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289060462].

13. WHO Regional Office for Europe European Centre for Disiease Prevention and Control. HIV/AIDS surveillance in Europa 2022 - 2021 data. Copenhagen; 2022. [Accessed:07/05/2022][Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-joint-report-surveillance-2021-data].

14. De Baetselier I; Reyniers T; Nöstlinger C; et al. Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) as an Additional Tool for HIV Prevention Among Men Who Have Sex With Men in Belgium: The Be-PrEP-ared Study Protocol. JMIR Res Protoc. 2017;6(1):11.

15. Sasse A; Deblonde J.; De Rouck M; Mentourcy M; Van Beckhoven D. Epidemiologie Van Aids En Hiv-Infectie in België. Toestand op 31 december 2019. Sciensano. Brussel; 2019. [Accessed:05/07/2022][Available from: www.sciensano.be/en/biblio/epidemiologie-van-aids-en-hiv-infectie-belgie-toestand-op-31-december-2019].

16. Deblonde J; Serrien B; De Rouck M; Montourcy M; Van Beckhoven D. Epidemiologie van AIDS en HIV-infectie in België. Toestand op 31 december 2021. Brussel: Sciensano; 2022. [Accessed:03/01/2023][Available from: www.sciensano.be/en/biblio/epidemiologie-van-aids-en-hiv-infectie-belgie-toestand-op-31-december-2021].

17. Deblonde J; De Rouck M; Montourcy M; Serrien B; Van Beckhoven D. Epidemiologie van aids en hiv-infectie in België. Toestand op 31 december 2020. Brussel: Sciensano; 2021. [Accessed:07/05/2022][Available from: www.sciensano.be/en/biblio/epidemiologie-van-aids-en-hiv-infectie-belgie-toestand-op-31-december-2020].

18. Vanhamel J; Vanbaelen T. Hiv-preventie via PrEP: de rol van de huisarts bij opstart en opvolging. Huisarts Nu. 2022;51:302–5.

19. Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV). Geneesmiddel in PrEp om een HIV-infectie te voorkomen: terugbetaling vanaf 1 juni 2017 - RIZIV[Internet]. 2018. [Accessed:08/16/2022][Available from: www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/specialiteiten/wijzigingen/Paginas/geneesmiddelen-PrEp-HIV.aspx].

20. Belgische centrum voor farmacotherapeutische informatie(BCFI). Compinatiepreparaten van verschillende reverse-transcriptaseremmers[Internet]. [Accessed:02/17/2024][Available from: www.bcfi.be/nl/chapters/12?frag=11049&trade_family=39883#].

21. European Centre for Disease Prevention and Controle(ECDC). Pre-exposure prophylaxis in the EU/EEA. PrEP service delivery and monitoring: minimum standards and key principles[Internet]. Stockholm; 2018. [Accessed:08/16/2022][Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/pre-exposure-prophylaxis-eueea-prep-service-delivery-and-monitoring-minimum-standards].

22. Punyacharoensin N; Edmunds WJ; White Phd RG; et al. Effect of pre-exposure prophylaxis and combination HIV prevention for men who have sex with men in the UK: a mathematical modelling study. Artic Lancet HIV. 2016;3(2):94–104.

23. Buffel V; Reyniers T; Masquillier C; et al. Awareness of, Willingness to Take PrEP and Its Actual Use Among Belgian MSM at High Risk of HIV Infection: Secondary Analysis of the Belgian European MSM Internet Survey. AIDS Behav. 2022;26(6):1793–807.

24. Coleman R; Prins M. Options for affordable pre-exposure prophylaxis (PrEP) in national HIV prevention programmes in Europe. Euros urveillance. 2017;22(42):17–00698.

25. European Centre for Disease Prevention and Control. HIV Pre-Exposure Prophylaxis in the EU/EEA and the UK: implementation, standards and monitoring. Operational guidance. Stockholm: ECDC; 2021. [Accessed:07/05/2022][Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/HIV-Pre-Exposure-Prophylaxis-in-the-EU-EEA-UK.pdf].

26. Vuylsteke B. Update on PrEP [Presentation]. Belgium Research on AIDS and HIV Consortium (BREACH) Symposium. 2017.

27. Daem A. HIV Pre Expositie Profylaxe (PrEP) en de huisarts : een beschrijvende studie betreffende hun visie over de rol van de huisarts in de PrEP-zorg alsook hun bereidheid om deel te nemen in bepaalde taken binnen deze PrEP-zorg. [Master's Thesis].[Brussel]: Vrije universiteit Brussel; 2019. [Available from: www.icho-info.be/application/content/thesislist].

28. Reyniers T; Vuylsteke B; Pirotte B; et al. Physicians' preparedness for pre-exposure prophylaxis: results of an online survey in Belgium. Sex Health. 2018;15(6):606–11.

29. Gilles M; Tetart M; Huleux T; et al. HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) knowledge among general practitioners in 2020: A French survey. Infect Dis Now. 2023;53(3):1046–9.

30. Ambrosioni J; Petit E; Liegeon G; Miró JM. Primary HIV-1 infection in users of pre-exposure prophylaxis. Lancet. 2021;8(3):e166–74.

31. Hoffman JD; Ciprero KL; Sullivan KE; et al. Immune abnormalities are a frequent manifestation of Kabuki syndrome. Am J Med Genet. 2005;135 A(3):278–81.

32. Nederlandse Vereniging van Hiv Behandelaren (NVHB). Nederlandse multidisciplinaire richtlijn Pre-expositie profylaxe (PrEP) ter preventie van hiv. Update 2022. Amsterdam; 2022. [Accessed:09/13/2022][Available from: https://www.soaaids.nl/files/2022-07/20220711-

PrEP-richtlijn-Nederland-versie-3-update-2022.pdf].

33. Centers for Disease Control and Prevention: US Public Health Service. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States - 2017 Update: a clinical practice guideline. 2018. [Accessed:09/13/2022][Available from: https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2017.pdf].

34. World Health Organization (WHO). WHO implementation tool for pre-exposure prophylaxis (PrEP) of HIV infection. Module 1: Clinical. Geneva; 2017. [Accessed:09/13/2022][Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/255889].

35. Aids: tegemoetkoming in de kosten voor de begeleiding in een gespecialiseerd centrum van patiënten die drager zijn van het hiv of die lijden aan aids[Internet]. [Available from: https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/ziekten/bloed-immuniteitsysteem/Paginas/patienten-drager-hiv-virus-lijden-aids.aspx].

36. Nederland Z. Emtricitabine/tenofovirdisoproxil[Internet]. [Accessed:12/26/2022][Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/e/emtricitabine_tenofovirdisoproxil].

37. Sensoa. Praten over de hiv-test in 4 stappen[Internet]. [Accessed:01/03/2023][Available from: https://www.sensoa.be/praten-over-de-hiv-test-de-artsenpraktijk-met-de-onder-4-ogen-methode].

Appendix 4: Vragenlijst

Correcte antwoorden worden in het vet aangegeven.

1. U hebt de informatiebrief grondig doorgenomen en hebt kennis genomen van de voor- en nadelen van het onderzoek. Bent u akkoord met doorlopen van de vragenlijsten ? a. Ja
   b. Neen
2. Bent u huisarts of huisarts in opleiding ?
   a. Huisarts
   b. Huisarts in opleiding (HAIO)
3. Hoe lang bent u al actief als arts
   a. 0-2 jaar
   b. 3-4 jaar
   c. 5-10 jaar
   d. 10 of meer
4. Hoeveel HIV-positieve personen hebt u als patiënt ?
   a. 0
   b. 1-5
   c. 5-10
   d. >10
5. Hebt u in het laatste half jaar vragen gekregen van patiënten over PrEP ?
   a. Neen, nog nooit
   b. Neen, niet in de laatste 6 maand, maar wel er voor
   c. Ja, zelden (1-2 maal) in het laatste half jaar
   d. Ja, soms (1 maal per maand) in het laatste half jaar
   e. Ja, vaak (meerder malen per maand) in het laatste half jaar
6. Bent u bekent met het concept pre-exposure profylaxe (PrEP) bij HIV ? a. Ja
   b. Neen
7. Schreef u in de laatste 6 maanden PrEP voor ?
   a. Ja
   b. Neen
8. Verwees u in de laatste 6 maand patiënten door naar een HIV referentie centrum voor het opstarten van PrEP ?
   a. Neen, nog nooit.
   b. Neen, niet in de laatste 6 maand, maar wel er voor.
   c. Ja, zelden (1-2 maal) in de laatste 6 maand.
   d. Ja, soms (1 maal per maand) in de laatste 6 maand.
   e. Ja, vaak (meerder malen per maand) in de laatste 6 maand.
9. Heeft u in de laatste 6 maanden patiënten begeleid in de opvolging nodig bij het gebruik van PrEP ?
   a. Neen, nog nooit.
   b. Neen, niet in de laatste 6 maand, maar wel er voor.
   c. Ja, zelden (1-2 maal) in de laatste 6 maand.
   d. Ja, soms (1 maal per maand) in de laatste 6 maand.

e. Ja, vaak (meerder malen per maand) in de laatste 6 maand.

10. Hoe schat u uw algemene kennis in van PrEP ?
    a. Zeer slecht

    Slecht

    c. Goed
    d. Zeer goed
11. Hoe goed denkt u mogelijkse risicopatiënten die mogelijks in aanmerkingen komen, te kunnen identificeren ?
    a. Zeer slecht
    b. Slecht
    c. Goed
    d. Zeer goed
12. Hoe schat u uw kennis over de mogelijkse nevenwerkingen bij PrEP ?
    a. Zeer slecht
    b. Slecht
    c. Goed
    d. Zeer goed
13. Hoe schat u uw kennis in over de nodige begeleiding van een patiënt die PrEP gebruikt ? a. Zeer slecht
    b. Slecht
    c. Goed
    d. Zeer goed
14. Pre-exposure profylaxe bestaat onder de vorm van … ?
    a. **Een vaste combinatie van een nucleoside reverse transcriptase inhibitor en een nucleotide reverse transcriptase inhibitor.**
    b. Een vaste combinatie van 2 nucleotide reverse transcriptase inhibitoren
    c. Een nucleotide reverse transcriptase inhibitor in combinatie met een protease inhibitor of een fusie inhibitor of een integrase inhibitor
    d. Een vaste combinatie van een protease inhibitor en een fusie inhibitor.
15. Wie komt niet in aanmerkingen voor de terugbetaling van PrEP ?
    a. Bram, man van 26 jaar, die het laatste jaar verschillende malen post-exposure profylaxe heeft gehad maar niet gevaccineerd is voor hepatitis B
    b. Jonas, man van 50 jaar, heeft het laatste half jaar verschillende losse seksuele contacten gehad, vaak zonder condoom gebruik.
    c. **Eva, vrouw van 47 jaar, partner van Jan, een man HIV positief is, met nu sinds 5 jaar een niet detecteerbare virale lading**
    d. Pieter, man van 38 jaar, heeft altijd seks met condoom, komt nu voor de 2e maal met een positief urine staal op chlamydia.
16. Wat is een correct inname schema voor PrEP ?
    a. Dagelijks inname van 1 tablet en indien onbeschermd seksueel contact, 3 dagen 2 tabletten
    b. 2 dagen voor het onbeschermd seksueel contact dagelijks 2 tabletten, nadien 3 dagen 1 tablet

c. 2 uur voor het onbeschermd seksueel contact 2 tabletten, nadien 2 dagen dagelijks 1 tablet

d. 2 uur voor het onbeschermd seksueel contact 2 tabletten, nadien 5 dagen dagelijks 1 tablet

17. Wie heeft de minste bescherming tegen HIV
    a. **Lore, vrouw van 38 jaar, neemt indien nodig PrEP indien ze vaginale seks heeft met haar vriend Pieter. Pieter kreeg 3 weken gelede de diagnose van HIV.**

       Bram, man van 48 jaar, gekend met chronische hepatitis B, neemt dagelijks PrEP, ondanks infrequent onveilig seksueel contact.

    c. Michiel, man van 25 jaar, is 7 dagen geleden begonnen met het dagelijks nemen van PrEP en heeft nu onveilig seks gehad met Jasper, die HIV positief is.
    d. Jan, transman van 50 jaar, neemt dagelijks PrEP en heeft vaak onveilig vaginale seksueel contact.
18. Welke persoon is geen goede kandidaat voor PrEP behandeling ?
    a. Bram, komt op eigen initiatief vragen voor een voorschrift voor PrEP omdat een vriend hem hier over vertelde, momenteel zegt hij geen risico gedrag te hebben.
    b. **Jonas, een nieuwe patiënt in de praktijk, komt nu voor de 2e maal op consultatie voor koorts, diarree, nachtzweten en mild gezwollen cervicale lymfeklieren**
    c. Maarten, een patiënt gekend met een chronische hepatitis B
    d. Sarah, een transvrouw van 45 jaar, met nu 2e maal chlamydia in 6 maand tijd.
19. Welk bijkomende onderzoek doet men niet bij het starten van een PrEP behandeling **a. Volledige leverset**
    b. 4e generatie HIV- test
    c. Hepatitis B en C screening
    d. Nierfunctie
20. Met welk interval wordt aangeraden een HIV test te doen tijdens een PrEP behandeling ? a. Elke 4 weken
    b. Elke 3 maand
    c. Elke 6 maand
    d. Elke 12 maand
21. Wat is geen bijwerking van PrEP
    a. Persisterende daling van eGFR
    b. Hoofdpijn
    c. Daling van de botdichtheid
    d. Misselijkheid
22. Na hoeveel tijd na het stoppen van PrEP moet een HIV test worden herhaald ?
    a. Geen, er moet geen HIV test worden afgenomen indien PrEP correct werd ingenomen
    b. 4 weken
    c. 3 maand
    d. 6 maand
23. Wat doe je bij een positieve HIV test ?
    a. PrEP stoppen en onmiddellijk doorverwijzingen naar een gespecialiseerd centrum

b. PrEP verder zetten en onmiddellijk doorverwijzen naar een gespecialiseerd centrum

c. De dosis van PrEP verdubbelen en onmiddellijk verwijzen naar een gespecialiseerd centrum

d. Switchen naar een andere klasse van antiretrovirale middelen en dan verwijzen naar een gespecialiseerd centrum