

Antiretroviral behandling av hivinfektion – Behandlingsrekommendation 2019

Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV) och Läkemedelsverket har sedan 2002 regelbundet publicerat nationella rekommendationer för antiretroviral behandling av hivinfektion. Hösten 2018 reviderade en arbetsgrupp under ledning av RAV rekommendationerna på nytt.

Väsentliga nyheter i 2019 års behandlingsriktlinjer:

- Smittrisk vid vaginala och anala samlag bedöms vara obefintlig om den hivinfekterade individen uppfyller kriterierna för välinställd behandling, det vill säga plasma hiv RNA < 50 kopior/ml vid två tillfällen med sex månaders mellanrum, hög bedömd följsamhet och uppföljning av virusnivåer 2–4 gånger per år.
- Preexpositionsprofylax (PrEP) rekommenderas till personer som har hög risk för att smittas med hiv. Enligt NT-rådets rekommendation (juni 2018) kan emtricitabin/tenofovir (TDF) ges preventivt till individer i vissa riskgrupper, i första hand män som har sex med män. (<https://www.sls.se/rav/rekommendationer/hiv/preexpositionsprofylax2017/>).
- Sedan föregående uppdatering har två nya läkemedel godkänts: bictegravir och doravirin.
- Förstahandsrekommendation till tidigare obehandlade individer är emtricitabin/tenofovir (TDF) generika + dolutegravir.
- Till kvinnor i fertil ålder rekommenderas i första hand abakavir/lamivudin (3TC) generika + ritonavir-boostrad darunavir.
- Behandling med endast två läkemedel kan i noggrant utvalda fall vara ett alternativ, fr.a. vid byte hos patienter med välfungerande trippelbehandling och biverkningar, då i första hand till 3TC + dolutegravir eller 3TC + darunavir/ritonavir.
- Ett ny fast kombination med dolutegravir + rilpivirin har blivit tillgänglig.

Rekommendationerna är som tidigare evidensgraderade och kompletterade med referenser.

1. Introduktion

Hivinfektion är ett stort globalt problem med ökande prevalens. Enligt UNAIDS levde cirka 37 miljoner människor med hiv i världen 2017, 1,8 miljoner nyinfekterades och 940 000 dog. Vidare beräknades 21,7 miljoner människor vara under behandling. Totalt har 35,4 miljoner människor med hiv avlidit sedan det första aidsfallet diagnostiserades 1981 (1). I Sverige har till och med den 15e november 2018, 11 688 fall av hiv rapporterats. Enligt InfCare HIV (januari 2019) följs 7760 personer som lever med hiv (PLHIV) (61 % män och 39 % kvinnor) vid landets barn- och infektionskliniker. Etthundrafemton av dessa är barn och ungdomar under 18 år. Antalet patienter har under det senaste året ökat med 3,5 %. Sedan epidemins början har den dominerande transmissionsvägen varit sexuell; 51 % heterosexuellt och 31 % män som har sex med män (MSM), 5 % har smittats via intravenöst missbruk, mor-barn 3 % och 10 % på övriga sätt som okänd smittväg och blodprodukter.

2. Läkemedel

2.1 Befintliga läkemedel

De antiretrovirala läkemedlen delas in i sex grupper baserat på hur de hämmar virusets livscykel (Tabell 1). Korsresistens mellan läkemedel kan föreligga inom grupperna. Virusets inträde i cellen kan hämmas av enfuvirtid (blockerar fusion genom bindning till ett ytprotein gp41 på viruset), ibalizumab (monoklonal anti-CD4-antikropp som hindrar hiv att infektera cellen) och maraviroc (binder till cellens CCR5-receptor och hindrar inträde av CCR5-tropt virus). Dessa läkemedel används mycket sparsamt. Det omvända transkriptaset (RT) (som syntetiserar hiv DNA med hiv RNA som mall) hämmas av nukleosid/nukleotidanaloger (NRTI, nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor) respektive icke-nukleosid RT-hämmare (NNRTI). Integrashämmarna (INSTI) hämmar det virusspecifika enzymet integras och därmed virusgenomets inkorporering i värdcellens DNA. Proteashämmarna (protease inhibitors, PI) slutligen, hämmar proteaset och därmed utmognaden av infektiöst virus.

Innehåll

1. Introduktion	1
2. Läkemedel	1
2.1 Befintliga läkemedel.....	1
2.2 Nya läkemedel	4
2.3 Generika och kostnadsaspekten	4
3. Antiretroviral behandling	4
3.1 Förberedelser inför behandling.....	4
3.2 När skall antiretroviral behandling påbörjas?	4
3.3 Preparatval hos tidigare obehandlade individer	5
3.4 Behandlingsmål.....	7
3.5 Patient med resistent virus vid diagnos.....	7
3.6 Fortsatt behandling	8
3.7 Handläggning av behandlingssvikt.....	8
4. Monitorering	9
4.1 InfCare HIV	9
4.2 Laboratoriemonitorering.....	9
4.3 Resistensbestämning.....	10
4.4 Tropism-test	11
4.5 Cervixcancerscreening.....	11
4.6 Analcancerscreening.....	12
5. Behandling i särskilda situationer	12
5.1 Postexpositionsprofylax.....	12
5.2 Preexpositionsprofylax.....	13
5.3 Antiretroviral behandling och smittrisk	14
5.4 Antiretroviral behandling av primär hivinfektion (PHI)	14
5.5 Sent upptäckt hivinfektion	15
5.6 Antiretroviral behandling vid hivassocierad demens.....	15
5.7 Antiretroviral behandling av hiv-2 infektion.....	15
5.8 Dosering vid nedsatt njurfunktion/dialys eller nedsatt leverfunktion.....	16
6. Behandling vid co-infektioner	17
6.1 Antiretroviral behandling vid samtidig hepatit B virus eller hepatit C virus infektion	17
6.2 Antiretroviral behandling vid tuberkulos och andra mykobakterieinfektioner	17
6.3 Screening av tuberkulos och behandling av latent tuberkulos.....	18
6.4 När starta antiretroviral behandling vid andra opportunistiska infektioner?	19
6.5 Profylax mot opportunistiska infektioner.....	19
6.6 Vaccinationer	19
7. Antiretroviral behandling av barn och ungdomar med hiv	20
7.1 Inför start av hivbehandling.....	20
7.2 När starta antiretroviral behandling hos barn och ungdomar?	20
7.3 Initial behandling till barn.....	21
7.4 Profylax mot Pneumocystis jiroveci	22
7.5 Uppföljning.....	23
8. Handläggning av betydelsefulla biverkningar	23
8.1 Lipoatrofi.....	23
8.2 Metabola rubbningar	23
8.3 Leverpåverkan.....	24
8.4 Njurfunktionspåverkan	24
8.5 Överkänslighetsreaktioner	24
9. Läkemedelsinteraktioner	24
9.1 Koncentrationsbestämning av antiretrovirala läkemedel	26
10. Referenser	28
11. Deltagare	35

Tabell 1. Antiretrovirala läkemedel inklusive årskostnader per 3 januari 2019.

Generiskt namn	Förkortning	Handelsnamn	Årskostnad (360 dgr), kr ¹
Nukleosidanaloger (NRTI)			
abakavir	ABC	Ziagen	29 208
didanosin	ddI	Videx	*
emtricitabin	FTC	Emtriva	23 142
lamivudin	3TC	Epivir, Lamivudine ²	15 625
stavudin	d4T	Zerit	*
tenofovir disoproxil-fumarat	TDF	Viread, Tenofovir disoproxil ²	855
tenofovir alafenamid	TAF	Vemlidy	51 540
zidovudin	AZT/ZDV	Retrovir	15 759
<i>fasta kombinationer</i>	ABC+3TC	Kivexa, Abacavir/Lamivudin ²	18 369
	TDF+FTC	Truvada, Emtricitabine/tenofoviridisoproxil ²	1 442
	TAF+FTC	Descovy	53 076
	AZT+3TC	Combivir, Lamivudin/Zidovudin ²	41 183
	AZT+3TC+ABC	Trizivir	67 525
Icke-nukleosid RT-hämmare (NNRTI)			
efavirenz	EFV	Stocrin/Efavirenz ²	1 210
nevirapin	NVP	Viramune, Nevirapine ²	2 054
etravirin	ETR	Intelence	45 696
rilpivirin	RPV	Edurant	30 402
doravirin	DOR	Pifeltro	45 259
<i>fasta kombinationer</i>	EFV+TDF+FTC	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil ²	3 735
	RPV+TDF+FTC	Eviplera	99 626
	RPV+TAF+FTC	Odefsey	94 812
	RPV+DTG	Juluca	90 606
	DOR+TDF+3TC	Delstrigo	90 099
Proteashämmare (PI)¹			
atazanavir	ATV	Reyataz	53 187
darunavir	DRV	Prezista, Darunavir ² (800 mg x 1)	51 775
		Prezista, Darunavir ² (600 mg x 2)	78 219
fosamprenavir	fAPV	Telzir	40 041
indinavir	IDV	Crixivan	35 142
<i>lopinavir fast kombination</i>	LPV+RTV	Kaletra	49 259
ritonavir (100 mg x 1)	RTV	Norvir, Ritonavir ²	3 728
tipranavir	TPV	Aptivus	90 862
<i>fasta kombinationer</i>	ATV+cobicistat	Evotaz	53 224
	DRV+cobicistat	Rezolsta	55 488
	DRV+cobicistat+TAF+FTC	Symtuza	97 276
Integrashämmare (INI)			
raltegravir	RAL	Isentress (400 mg 1 x 2 och 600 mg 2 x 1)	66 273
dolutegravir	DTG	Tivicay	60 072
elvitegravir	EVG	Vitekta	*
<i>fasta kombinationer</i>	DTG/ABC/3TC	Triumeq	106 584
	EVG+cobicistat+TDF+FTC	Stribild	117 600
	EVG+cobicistat+TAF+FTC	Genvoya	113 520
	DTG+RPV	Juluca	90 606
bictegravir	BIC+TAF+FTC	Biktarvy	109 380
Fusionshämmare (FI)			
enfuvirtid	T-20	Fuzeon	180 496
CCR5-hämmare			
maraviroc	MVC	Celsentri (150/300 mg x 2)	103 068

¹ Apotekets utköpspris (AUP) för standard vuxendos (priset kan variera något mellan olika apotekskedjor). Priset för proteashämmare inkluderar rekommenderad dos ritonavir. Priset för preparat angivna som förstahandsval i behandlingsrekommendationen är **markerade i fetstil** för jämförelse. För ytterligare information om läkemedlen, se produktresuméer samt www.emea.europa.eu alternativt <http://emea.europa.eu/index/indexh1.htm>.

² Tillgängligt som generika. *Tillhandahålls ej i Sverige (januari 2019).

2.2 Nya läkemedel

Sedan föregående uppdatering har flera nya läkemedel blivit tillgängliga som generikum med påtagligt mycket lägre pris, se nedan.

Bictegravir (BIC) är en ny integrashämmare som finns tillgänglig endast som kombinations-tablett tillsammans med TAF och emtricitabin (Biktarvy[®]). BIC+TAF+FTC har visat sig vara likvärdigt med dolutegravir (både i kombination med ABC+3TC och TAF+FTC) avseende effekt och biverkningar givet till behandlingsnaiva patienter (2, 3).

Doravirin är en ny NNRTI som både finns tillgänglig som singelsubstans (Pifeltro[®]) och i kombination med TDF och 3TC (Delstrigo[®]). Doravirin/TDF/3TC i fast kombination har visat sig vara likvärdigt med efavirenz/TDF/FTC samt som singelsubstans jämfört med darunavir/r (tillsammans med 2 NRTI) vid behandling av tidigare obehandlade patienter (4, 5). Lägre frekvens av CNS-biverkningar sågs jämfört med efavirenz.

Darunavir/cobicistat (800/150 mg) finns nu tillgängligt i fast kombination tillsammans med TAF + FTC (Symtuza[®]). Symtuza[®] har jämförts med darunavir/cobicistat + TDF/FTC givet till behandlingsnaiva patienter och vid switch hos välbehandlade patienter i jämförelse med de som stod kvar på booster proteashämmare + TDF/FTC (6, 7). Kriterierna för non-inferioritet uppnåddes i bägge dessa studier.

Juluca[®] är en ny fast kombinationstablett av två tidigare tillgängliga läkemedel, integrashämmaren dolutegravir och icke-nukleosiden rilpivirin. Denna kombinationstablett har visat sig likvärdig vid switch hos välbehandlade patienter jämfört med fortsatt standardregim (8).

2.3 Generika och kostnadsaspekten

Idag finns det, i synnerhet för behandlingsnaiva patienter, ett flertal alternativ med likartad virologisk, immunologisk och klinisk effekt och likvärdig risk för biverkningar. Kostnadsaspekten bör därför vägas in vid val av första linjens terapi. Som framgår av Tabell 1 varierar kostnaden avsevärt mellan olika behandlingskombinationer.

TDF/FTC, ABC/3TC, TDF/FTC/efavirenz, efavirenz och nevirapin är sedan en tid tillgängliga som generikum i Sverige och generiskt darunavir har nyligen kommit ut på marknaden.

En substans för vilken generikum finns kan i många fall vara del i en fast kombinationstablett där övriga substanser inte nått generikumstatus. I dessa fall anser arbetsgruppen att det inte finns vetenskapligt stöd för att förskriva kombinationstabletten till en betydligt högre kostnad än vad samma behandling kostar uppdelad i flera komponenter. Inga övertygande studier finns på att en tablett en gång dagligen ger bättre effekt än två-tre tabletter dagligen på populationsnivå, tvärtom fann man i en kanadensisk studie att byte till

generika, och därmed fler tabletter, inte var associerat med ngn högre risk för behandlingssvikt (9). Så kan exempelvis Triumeq[®] med fördel bytas ut mot Tivicay[®] + generiskt TDF/FTC eller till det dyrare alternativet ABC/3TC om kontraindikationer finns mot TDF. Likaså bör Odefsey[®] och Eviplera[®] bytas mot generiskt TDF/FTC + Edurant[®] om inga kontraindikationer finns. Bictegravir finns endast som fast kombination tillsammans med TAF/FTC och blir därför ett påtagligt mycket dyrare alternativ än TDF/FTC + Tivicay[®]. Doravirin bör i första hand förskrivas som Pifeltro[®] + [generiskt TDF/FTC eftersom kombinationstabletten Delstrigo[®]](#) (TDF/3TC/ DOR) är betydligt dyrare.

3. Antiretroviral behandling

3.1 Förberedelser inför behandling

God följsamhet till ordinerad behandling är helt avgörande för långsiktigt framgångsrik behandling.

Ungefär en tredjedel av hivinfekterade med sen diagnos i Sverige har en opportunistisk infektion eller annan aidsdefinierande komplikation (10). Antiretroviral behandling (ART) bör i sådana fall, liksom vid primär hivinfektion (PHI) och graviditet, påbörjas snarast (se avsnitt 5.4). För övriga patienter inleds behandling så snart som möjligt. Vid ställningstagande till val av behandling bör en riskbedömning göras avseende lever-sjukdom (inklusive förekomst av hepatit B/C), hjärtkärlsjukdom, diabetes, njursjukdom, psykiatrisk sjukdom, kognitiva svårigheter, drog- och alkoholberoende, barnönskan med mera (se avsnitt 8 för detaljer).

Patienten bör ges tydlig och individuellt anpassad information om att god följsamhet är avgörande för ett långsiktigt gott behandlingsresultat. Dosett kan vara av värde vid behandlingsstart och även senare under behandlingen. Patienten bör även få information om läkemedlens förväntade biverkningar, doseringsintervall, födoresriktioner och annan relevant information.

3.2 När skall antiretroviral behandling påbörjas?

Rekommendation

- ART rekommenderas till alla patienter oavsett CD4-tal.
- Senarelagd behandlingsstart kan övervägas om patienten icke-detekterbara eller mycket låga virus-nivåer (inklusive "elite controllers") i kombination med stabilt CD4-tal \geq 500 celler/ μ l.

Bakgrund

Det finns internationell konsensus om att ART bör påbörjas så snart som möjligt oberoende av

CD4-tal. Det föreligger en markant ökad risk för allvarlig immunbristrelaterad sjuklighet vid CD4 < 200 celler/ μ l (11, 12). Även i intervallet 200 – 350 celler/ μ l ses en ökad risk för aidsdefinierande tillstånd och icke-aidsrelaterad sjuklighet jämfört med högre CD4-tal (13-18). I START-studien har det visats att behandling insatt vid CD4-tal \geq 500 jämfört med behandlingsstart vid CD4 < 350 medför statistiskt signifikant lägre morbiditet och mortalitet. Effekten var till stor del relaterat till lägre incidens av tuberkulos. Det är däremot inte visat att patienter med CD4-tal \geq 500 celler/ μ l och låggradig viremi har nytta av att behandling insätts i nära anslutning till diagnos (19). Det finns inte heller några data som anger att behandling av "elite controllers" är av kliniskt värde.

Välfungerande antiretroviral behandling eliminerar smittsamheten och risken för att smittas med hiv vid sexuell exposition (gäller i både heterosexuella och homosexuella relationer) och sannolikt även vid accidentella nålstick (20-22). Detta är ett mycket viktigt argument för tidig behandlingsstart (23).

Expertgruppens samlade bedömning är att fördelarna med ART överväger nackdelarna och att ART därför rekommenderas till alla, förutom elite controllers, med känd hivinfektion i Sverige när patienten är väl förberedd för behandling. Denna rekommendation överensstämmer också med nuvarande praxis inom svensk hivvård då 98 % av alla individer med diagnostiserad hiv-1 i Sverige stod på ART november 2018.

3.3 Preparatval hos tidigare obehandlade individer

Rekommendation

Till tidigare obehandlade individer rekommenderas i första hand:

- emtricitabin/tenofovir (TDF) generika + dolutegravir
- abakavir/lamivudin generika + ritonavir-boostat darunavir (kvinnor i fertil ålder där graviditet är en möjlighet)

Alternativ:

- abakavir/lamivudin generika eller emtricitabin/tenofovir (TAF) + dolutegravir
- emtricitabin/tenofovir (TAF)/bictegravir
- emtricitabin/tenofovir (TDF) generika eller abakavir/lamivudin generika + raltegravir (fr.a. kvinnor i fertil ålder där graviditet är en möjlighet, under graviditet bör raltegravir ges i två-dos)
- emtricitabin/tenofovir (TAF)/darunavir/cobicistat
- emtricitabin/tenofovir (TDF) generika eller abakavir/lamivudin generika + efavirenz (kvinnor i fertil ålder där graviditet är en möjlighet)
- emtricitabin/tenofovir (TDF) generika eller abakavir/lamivudin generika + rilpivirin

- emtricitabin/tenofovir (TDF) generika eller abakavir/lamivudin generika + doravirin

De rekommenderade regimerna bedöms som relativt likvärdiga avseende effekt och säkerhet. Förutom effekt och säkerhet har pris och behandling av fertila kvinnor beaktats i rekommendationen. Vid behandling av kvinnor i fertil ålder rekommenderas försiktighet med läkemedel som ännu inte har tillräcklig dokumentation under graviditet (TAF, bictegravir, doravirin m.fl.). Dolutegravir har nyligen inom ramen för en studie i Botswana rapporterats vara associerad med ökad risk för neuralrördefekter vid användning i samband med konception och mycket tidigt i graviditeten. Innan mer data finns tillgängligt bör dolutegravir inte användas av kvinnor som kan tänkas bli gravida. Samma sak gäller tillsvi vidare för bictegravir som liknar dolutegravir strukturellt. Kvinnor som står på något av dessa preparat vid konstaterad graviditet rekommenderas dock i normalfallet fortsätta med välfungerande behandling. Rilpivirin och cobicistat bör dock bytas ut vid graviditet av farmakokinetiska skäl (se Profylax och behandling av hivinfektion vid graviditet, 2017). Raltegravir bör ges i tvådos under graviditet.

Bakgrund

Val av NRTI: Rekommendationen om att två NRTI ska ingå i förstalinjesbehandling kvarstår. Ett av NRTI-preparaten bör vara lamivudin eller emtricitabin. Dessa preparat bedöms ha likvärdig antiretroviral effekt.

Som andra NRTI rekommenderas i första hand TDF p.g.a. att det i generisk kombinationstablett med emtricitabin är betydligt billigare än övriga NRTI-kombinationer. Om kontraindikationer mot TDF föreligger eller om ritonavir- eller cobicistat-boostat regim ges kan antingen generiskt abakavir/lamivudin eller emtricitabin/TAF övervägas. Abakavir skall inte användas vid positivt HLA-B*5701 eller om co-infektion med hepatit B föreligger. Det finns även data som indikerar viss ökad risk för kardiovaskulär sjukdom vid pågående abakavirbehandling (24, 25). Dessa data är omdiskuterade och det finns även data som inte kan påvisa ökad risk för hjärt-kärlsjukdom (26) men eftersom det vanligtvis finns likvärdiga alternativ undviks därför inte sällan abakavir till patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom.

Skillnaden mellan TDF och TAF är kortfattat följande: 300 mg TDF, som innehåller motsvarande 245 mg tenofovir, omvandlas till tenofovir efter upptag till systemcirkulationen och utsöndras företrädesvis via njurarna. Tenofovir har en dosberoende toxicitet på njurtubuliceller med associerad risk för avtagande bentäthet. TAF kvarstår i oförändrad form efter upptag och eliminerar företrädesvis via galla. Systemelimina-

tionen är snabb med en halveringstid på 0,5 timmar. Alafenamid-komponenten spjälkas intracellulärt av två kända enzym; katepsin-A, som framförallt uttrycks i vita blodkroppar (PBMC) eller CES-1 i leverceller. Denna speciella farmakologi medför att en mycket låg dos TAF genererar en hög koncentration tenofovir i målcellen. Den intracellulära koncentrationen av aktivt tenofovir (trifosfatform) i PBMC är cirka fyra gånger högre med Genvoya (TAF 10 mg) än med Stribild (TDF 300 mg). Systemexponeringen av tenofovir blir bara en bråkdel av den som ses med TDF, vilket förklarar frånvaro av njurpåverkan. Således kan TAF även ges vid måttligt nedsatt njurfunktion. Det har hävdats att det skulle kunna föreligga skillnader mellan TDF och TAF med avseende på resistens men detta är inte verifierat som kliniskt relevant.

Val av 3:e preparat: Eventuella skillnader i virologisk effekt mellan de tre klasserna bedöms inte vara kliniskt relevanta hos tidigare obehandlade individer (27-33). I valet mellan INSTI, bostrad PI och NNRTI finns flera aspekter att ta hänsyn till (resistens, biverkningsprofil, läkemedelsinteraktioner och kostnad).

Val av INSTI: Dolutegravir, bictegravir, elvitegravir och raltegravir har alla gedigen dokumentation. Fördelar med dolutegravir och bictegravir är en hög resistensbarriär, få interaktioner och liten påverkan på lipider, samt doseringen en gång per dag hos patienter som inte tidigare sviktat på första generationens INSTI. Bictegravir finns endast tillgängligt i fast kombination med FTC/TAF och är dyrare än dolutegravir kombinerat med FTC/TDF generika. Raltegravir har få interaktioner och är vältolererat med få biverkningar, men har låg resistensbarriär. Elvitegravir har likartad virologisk effekt som efavirenz och atazanavir vid förstalinjesbehandling (34, 35), men resistensbarriären är låg och preparatet behöver dessutom bostring.

Val av bostrad PI: PI skall ges bostrade med antingen ritonavir eller cobicistat (PI/r eller PI/c) (36). Bostringen medför ökad risk för interaktioner med andra läkemedel. Darunavir/r eller darunavir/c och atazanavir/r eller atazanavir/c har inte jämförts direkt i randomiserade kontrollerade studier, men bedöms som likvärdiga förstahandsalternativ till behandlingsnaiva patienter ur effektsynvinkel. Rekommendationen att i första hand använda bostrad darunavir baseras på följande: atazanavir medför över tid ökad risk för utveckling av njursten och gallsten (37, 38). Ikterus (till följd av hämning av enzymet UGT1A) är en vanlig (reversibel) biverkan. Ytterligare en nackdel med atazanavir är att absorptionen sjunker med stigande pH och att det därför inte bör kombineras med protonpumpshämmare.

Effekt och säkerhet i övrigt bedöms likvärdig för atazanavir och darunavir.

Hos behandlingsnaiva patienter utan resistens bedöms övriga bostrade PI visserligen ha väsentligen likartad virologisk effekt, men mindre fördelaktiga biverkningsprofiler.

Val av NNRTI: NNRTI är olämpliga vid risk för dålig följsamhet. Efavirenz bedöms ha den mest solida dokumentationen och rekommenderas framför nevirapin och rilpivirin (rekommendationsgrad B).

Nevirapin kan orsaka svår leverskada och allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom och bör därför undvikas om CD4-talet vid behandlingsstart överstiger 250 celler/ μ l hos kvinnor och 400 celler/ μ l hos män samt vid leversjukdom (39). Efavirenz innebär en klart högre risk för neuropsykiatrisk biverkan (yrsel och drömmar vanligast), vilka framförallt uppträder under de första fyra till sex veckorna av behandlingen. Det är därför olämpligt till patienter med psykiatriska symptom. Risken för resistensutveckling vid tillfälliga avbrott av behandlingen är högre med efavirenz och nevirapin än med övriga regimer. Etravirin är inte utprövat på behandlingsnaiva patienter och rekommenderas för närvarande inte till denna grupp.

Rilpivirin är ett vältolererat alternativ som dock medför högre risk för behandlingssvikt hos patienter med höga virustal. Detta läkemedel är i första hand ett alternativ vid byte av läkemedel, till exempel på grund av biverkningar hos patienter med tillfredställande behandlingssvar utan tidigare behandlingssvikt (se avsnitt 3.4.1.), men kan i vissa fall vara ett alternativ till naiva patienter med låga virustal och förväntad god följsamhet. Rilpivirin skall intas i anslutning till måltid och skall inte kombineras med potenta magsyrähämmare (se avsnitt 9).

Doravirin är en ny NNRTI med mindre risk för neuropsykiatriska biverkningar än efavirenz och också högre resistensbarriär. Preparatet har visat lovande resultat i fas-3 studier med non-inferioritet efter 48 veckors behandling jämfört med efavirenz respektive darunavir/r (4, 5). Doravirin har nyligen (oktober 2018) blivit godkänt och rekommenderas inte som förstahandspreparat bl.a p.g.a bristande erfarenhet.

Juluca^R är en ny kombinationstablett som innehåller en NNRTI (rilpivirin) och en INSTI (dolutegravir). Kombinationen är framförallt aktuell vid byte av läkemedel när NRTI är olämpligt att ge till exempel på grund av biverkningar eller isolerad NRTI-resistens. I SWORD-1 och -2 studierna sågs non-inferioritet jämfört med fortsatt standardbehandling (2 NRTI + INSTI/NNRTI/PI/r) 48 veckor efter byte till dolutegravir/rilpivirin (8).

Kombinationer med endast två aktiva läkemedel: Som nämnts ovan finns nu en fast kombination av dolutegravir och rilpivirin (Juluca[®]). Denna kombination kan i undantagsfall vara ett alternativ vid byte hos patient utan NNRTI- eller INSTI-resistens (känd eller befarad pga tidigare behandlingssvikt). Rilpivirins restriktioner gällande samtidig behandling med syrahämmare och tillräckligt födointag måste beaktas. Detta tillsammans med ett relativt högt pris och än så länge begränsad erfarenhet gör användningen begränsad.

Dolutegravir + 3TC visade non-inferioritet i GEMINI-1 och GEMINI-2 studierna mot tre läkemedel (dolutegravir+TDF/FTC) efter 48 veckors behandling av tidigare obehandlade patienter utan påvisbar läkemedelsresistens (40). Tidigare studier har visat hög risk för resistensutveckling mot INSTI vid dolutegravir monoterapi (41, 42), varför det är av stor vikt att dolutegravir + 3TC ges till patienter utan tidigare känd virologisk svikt eller risk för 3TC-resistens i anamnesen. Arbetsgruppens bedömning är att dolutegravir + 3TC är en tänkbar ny strategi framförallt vid byte hos patienter med redan nertryckt virus men att denna kombination bör ges med stor försiktighet tills det finns längre uppföljningstid. Än så länge är det också en klart dyrare kombination än behandling med dolutegravir + TDF/FTC.

Relativt mycket data finns också för dubbelterapi med darunavir/ritonavir + 3TC, en kombination som i vissa fall kan vara aktuell vid byte av behandling enligt samma principer som beskrivits ovan.

3.4 Behandlingsmål

Det virologiska behandlingsmålet är att hiv RNA i plasma sjunker avsevärt inom fyra veckors behandling och till icke-detekterbar virusnivå inom 3–6 månader efter behandlingsstart (rekommendationsgrad B). Hos patienter med mycket hög virusnivå tar det ibland ännu längre tid innan virusnivån sjunker till icke-detekterbara nivåer.

En begränsad andel patienter med god följsamhet och framgångsrik behandling har påvisbara virusnivåer (20–200 kopior/ml) med aktuell metod för viruskvantifiering. Om behandling och följsamhet bedöms vara helt adekvata behöver en påvisbar låggradig viremi (< 200 kopior/ml) inte betraktas som behandlingssvikt. Hos patienter som efter sex månader upprepat uppvisar en virusnivå > 200 kopior/ml föreligger vanligtvis behandlingssvikt (se avsnitt 3.4.2 för handläggning av behandlingssvikt). Olika kvantifieringstester för hiv RNA kan, särskilt i det nedre kvantifieringsintervallet, ge något avvikande resultat vid jämförelse. Sålunda kan en patient som haft kontinuerligt icke-detekterbara virusnivåer få en låggradig viremi vid byte av test, även om behandlingseffekten och följsamheten är densamma.

3.5 Patient med resistent virus vid diagnos

Rekommendation

- En regim innehållande bostrad PI eller INSTI (dolutegravir) bör övervägas till patienter med resistent virus vid diagnos även om resistensmönstret ser beskedligt ut. Om primära resistensmutationer mot PI eller INSTI föreligger, vilket är mycket ovanligt och ännu inte visat i Sverige, måste hänsyn tas till detta.

Bakgrund

Resistent hiv har under de senaste åren påvisats hos en ökande andel av nydiagnostiserade patienter i Sverige. Under åren 2010–2014 noterades resistensmutationer hos 7,1 % av nydiagnostiserade individer jämfört med 5,6 % under perioden 2003–2010 (43). Resistensmutationer var vanligast hos MSM (9,5 %), men en signifikant ökning iaktogs hos migranter från Afrika söder om Sahara (6,8 %). Under november 2017 - september 2018 visade rutin Sangersekvensering en incidens av virus med resistensmutationer på 10.0% då WHO:s lista "surveillance drug resistance mutations" användes och 8,8% bedömdes ha potentiell klinisk betydelse (Emmi Andersson, personlig kommunikation).

Oftast har resistensen varit begränsad till en eller ett par resistensmutationer. Antalet patienter med NNRTI-mutationer har ökat och ligger nu högre än NRTI-mutationer i globala studier. I den preliminära svenska studien som refereras ovan sågs ingen skillnad i prevalens mellan NRTI och NNRTI resistensmutationer vid diagnos. Överförd PI-resistens har beskrivits hos nio personer i Sverige under 2010–2014.

Under perioden november 2017 till september 2018 har inga PI eller INSTI mutationer påvisats i en kohort baserad i Stockholm/Göteborg. När behandling ska startas hos patienter med påvisbara resistensmutationer är det viktigt att komma ihåg att ytterligare mutationer kan ha överförts men försvunnit från den dominerande viruspopulationen i plasma (reverterat) vilket innebär att de inte påvisas i resistentesten. En undersökning från Sverige indikerar att detta kan förekomma, men att det är mycket ovanligt (tre av 100 testade patienter) (44). Detta gäller framförallt resistens mot lamivudin/emtricitabin (M184I/V) och NNRTI-resistens (K103N och Y181C). En metaanalys har visat att så kallade minoritetspopulationer (virusvarianter som utgör < 20 % av virusinnehållet i plasma) kan påverka behandlingsutfallet, speciellt vid NNRTI-baserad behandling (se även avsnitt 4.2.3) (45). Data talar för att om det resistenta viruset utgör mindre än 5 % av viruspopulationen så är dock risken för behandlingssvikt inte ökad (46). Ytterligare studier behövs för att säkrare bedöma relevansen

av resistens i mindre viruspopulationer för olika mutationer och olika läkemedel.

Test för mätning av resistens i minoritetspopulationer finns för närvarande inte tillgängligt för rutinbruk men ingår som en metod i den prospektiva studien av nydiagnostiserade vid Stockholm och Göteborg. PI/r, bictegravir och dolutegravir har högre resistensbarriärer jämfört med NNRTI-preparat och övriga första generationens INSTI och rekommenderas därför som bas i behandlingen hos patienter som smittats med resistent virus, även om resistensmönstret ser beskedligt ut. Vid mer avancerad resistens förordas PI/r framför dolutegravir då PI/r har en högre resistensbarriär än dolutegravir varvid risken för funktionell monoterapi med dolutegravir är för hög i en sådan situation. Förnyat resistenstest bör utföras om behandlingssvaret blir sämre än förväntat.

3.6 Fortsatt behandling

Byte av terapi vid tillfredsställande behandlingssvar

a) Generella aspekter att beakta

Patientens behandling ska utvärderas regelbundet. En behandling som valts initialt ska inte fortsätta slentrianmässigt. Med ökande tillgång till generikapreparat kan behandlingskosten sänkas. Detta bör beaktas vid val av fortsatt behandling.

Vid läkemedelsbyte hos patienter med tillfredsställande behandlingssvar bör tidigare behandlingshistoria och resistensbestämningar beaktas liksom den tid patienten haft icke-detekterbart virus. Om anamnes och/eller resistensbestämning indikerar att resistens mot ett eller flera läkemedel kan ha förelegat bör den nya terapin om möjligt inte innehålla dessa eller korsresistenta läkemedel. Hiv RNA i plasma bör kontrolleras 4-6 veckor efter behandlingsbytet. Om virusnivåerna då är oförändrade följs patienten därefter enligt det vanliga provtagningsschemat (rekommendationsgrad C).

b) Byte av "gamla" nukleosidanaloger

Zidovudin ska endast användas undantagsvis om särskilda skäl föreligger. Se avsnitt 8.1 för mer information om lipoatrofi och NRTI-preparat.

c) Byte på grund av manifesta biverkningar

- Vid tidigare hudreaktion på läkemedel inom NNRTI-gruppen kan annan NNRTI övervägas då korsreaktivitet inte finns beskrivet för denna biverkan.
- Byte från efavirenz till rilpivirin kan göras om ovanstående kriterier är uppfyllda (rekommendationsgrad A) (47).
- Vid byte till maraviroc ska alltid co-receptor-test genomföras. Om patienten har icke-

detekterbart virus kan test utföras på PBMC eller sparad fryst blodplasma.

- I den mån NRTI-klassen av olika skäl inte är lämplig att använda finns det ett antal möjliga behandlingskombinationer. I dessa fall rekommenderas konsultation med erfaren kollega inom området, till exempel via InfCare HIVs konsultfunktion (se sektion 4.1.).

d) Byte för att förenkla behandlingen

- Samma rekommendationer som under a), b) och c).

3.7 Handläggning av behandlingssvikt

- Behandlingssvikt kräver individualiserad handläggning.

Via beslutstödsprogrammet InfCare HIV finns goda möjligheter att diskutera problemfall på distans med kollegor och även med expertis inom klinisk virologi, vilket starkt rekommenderas.

Virologisk svikt (för definition se 3.3.4) medför risk för resistensutveckling samt progression av immundefekt och bör handläggas utan fördröjning. Innan behandlingsbyte görs är det av vikt att noggrant överväga om en behandlingssvikt som motiverar terapibyte verkligen föreligger. Risken för progredierande resistensutveckling vid lågradig viremi kan dock vara större hos patienter som har resistens sedan tidigare (48). Den vanligaste orsaken till virologisk terapissvikt är otillräcklig följsamhet till medicineringen.

Åtgärder vid misstänkt behandlingssvikt:

- Följsamhet och eventuella förändringar av rutinerna för medicinintag bör noggrant peneteras.
- Gå igenom patientens alla läkemedel (anti-retrovirala och övriga, inklusive eventuella naturläkemedel) så att interaktioner inte missas. Till exempel kan alla typer av magsyrahämmare köpas utan recept och sådan samadministrering medför kraftigt minskat upptag av atazanavir och rilpivirin. Läkemedel som innehåller tvåvärdade katjoner, exempelvis järn, multivitamin/mineral, kalciumsubstitution, antacida, kan om de tas samtidigt sänka koncentrationerna av INSTI.
- Kostvanor och andra möjliga orsaker till nedsatt absorption bör diskuteras.
- Koncentrationsbestämning av läkemedlen kan utföras om resultatet kan förväntas påverka den vidare handläggningen (se avsnitt 9.1).
- Genotypisk resistensbestämning utförs, såväl vid förstagångssvikt (rekommendationsgrad B) som vid upprepade svikt (rekommendationsgrad A) (49). Vid behandlingssvikt kan höggradig resistens mot efavirenz, nevirapin, rilpivirin, lamivudin, emtricitabin, raltegravir och elvitegravir uppkomma

snabbt (ofta inom veckor). Mätbara virusnivåer under pågående behandling med dessa läkemedel efter att ha uppnått icke-detekterbart virus ("sekundär behandlingssvikt") innebär oftast att resistens mot dessa läkemedel har utvecklats. Resistens utvecklas sällan under behandlingens första fas med sjunkande hiv RNA, men kan uppstå om icke-detekterbart virus inte uppnås inom sex månader ("primär virologisk behandlingssvikt").

Terapivalet vid behandlingssvikt är individuellt och avgörs av behandlingshistoria, resistensmönster, orsak till aktuell behandlingssvikt och biverkningar. Samma behandlingsmål gäller för patienter med förstagångs- och upprepad svikt som för behandlingsnaiva.

Det är tydligt visat att två nya virologiskt aktiva läkemedel avsevärt förbättrar behandlingsutfallet jämfört med inget eller endast ett aktivt läkemedel; därför bör en behandling med minst två (helst tre) aktiva preparat alltid eftersträvas (50, 51).

Hos patienter med uttalad resistens är det ännu viktigare med individualiserad handläggning och behandling. Zidovudin bör på grund av toxicitet om möjligt inte användas ens hos patienter med tidigare virologisk svikt (52). För rekommendationer angående behandlingsmonitorering se separat avsnitt nedan.

Utsättning av behandling

- Det är viktigt att patienterna får noggrann information om riskerna med utsättning av behandlingen och avråds från detta. De måste också informeras om att smittsamheten snabbt och markant ökar om behandlingen avbryts.

Behandlingsuppehåll har i flera studier visat sig ha negativa kliniska, immunologiska och virologiska långtidseffekter och har även varit förenade med högre dödlighet (evidensgrad 1) (53). Patienterna måste också informeras om att smittsamheten snabbt och markant ökar om behandlingen avbryts. Om behandlingsuppehåll görs rekommenderas noggrann monitorering eftersom det är vanligt med snabb nedgång av antalet CD4-celler efter avbruten behandling. Bestämning av hiv RNA utförs som för obehandlade patienter.

4. Monitorering

- God följsamhet är den viktigaste faktorn för framgångsrik behandling. Följsamhet skall noggrant diskuteras redan före behandlingsstart och sedan följas upp och dokumenteras i journalen vid varje besök efter insatt behandling. I InfCare HIVs årliga hälsoenkät

dokumenterar patienten själv sin följsamhet (se nedan).

4.1 InfCare HIV

InfCare HIV är ett beslutsstöd i vården, en forskningsdatabas, ett nationellt kvalitetsregister, en hälsoenkät för "patient reported outcome measures" (PROM) och "patient reported experience measures" (PREM) samt ett konsultationsverktyg som möjliggör distanskonsultationer med dokumentation av råd och planerad uppföljning. Biomarkörer och patientrapporterade data visas grafiskt i ett beslutsstöd vilket ger en överskådlig bild av patientens vårdssituation. Detta är mycket värdefullt för både vårdpersonal och patient. Programmet gör det möjligt att mäta följsamhet till nationella behandlingsriktlinjer och har bidragit till förbättrade behandlingsresultat i Sverige.

Ett av målen med InfCare HIV är att det ska bidra till att alla PLHIV ska få en god och jämställd vård oavsett vilken enhet som ger behandlingen. Alla Sveriges 29 enheter som har hand om vuxna PLHIV är sedan 2008 med i kvalitetsregistret och redovisar sina resultat i Vården i siffror (<https://vardenisiffror.se/headkeyword/show/sjukdomstillstand>). Andelen behandlade patienter har på riksnivå ökat under de senaste åren (från 72 % år 2009 till 98 % år 2018). I kvalitetsregistret följs fyra biomarkörer och fem patientrapporterade mått. Exempel på dessa är virusnivåer i plasma där 95 % av landets behandlade patienter uppnår målet hiv RNA < 50 kopior/ml och att 85 % av de behandlade patienterna inte besväras av några biverkningar (www.infcare.com/hiv/sv/resultat).

Årlig användning av Hälsoenkäten rekommenderas av styrgruppen för InfCareHIV.

4.2 Laboratoriemonitorering

Vid stabil och välfungerande behandling är provtagning två gånger per år tillräckligt, medan mer frekvent provtagning kan vara motiverad vid problem med resistens, följsamhet med mera. Resistensbestämning rekommenderas förutom vid diagnostillfället även vid terapivikt (evidensgrad 2b, rekommendationsgrad B). Den rekommenderade provtagningen sammanfattas i Tabell 2.

CD4+ T-celler

CD4-cellsnivån ger ett mått på graden av immundefekt och bör följas 2-4 gånger per år till dess patienter med immundefekt återfått stabila värden. Hos stabila patienter räcker kontroll av CD4-nivån en gång per år. CD4-nivån är den viktigaste markören för att bedöma risken för utveckling av opportunistiska infektioner och tumörer (evidensgrad 2a). CD4-talet används även som komplement till hiv RNA för att utvär-

dera effekten av behandling. Både absolutantalet och procentandelen av CD4-celler är relevanta för bedömningen av immundefekt och behandlingseffekt. Vanligtvis är överensstämmelsen god mellan dessa två mått. Procentandelen kan framförallt ge värdefull information om patienten har oväntat höga eller låga absolutantal CD4-celler och orsaken misstänks vara annat än hivinfektionen.

Hiv RNA

Hiv RNA i plasma är det viktigaste måttet på effekten av ART. Hos obehandlade individer ger det en viss vägledning om sjukdomsaktivitet, inklusive hur snabbt CD4-cellerna kan förväntas sjunka (evidensgrad 2a). Flera kommersiella kit för kvantifiering av hiv RNA finns tillgängliga.

Dessa kit har god överensstämmelse men i det låga intervallet (cirka 20–200 kopior/ml) kan skillnader ses. Samtliga genetiska subtyper inom hiv-1 grupp M kan numera tillförlitligt kvantifieras, medan testerna fungerar sämre eller inte alls för hiv-1 grupp N, O och P samt hiv-2. Det finns dock inga kända fall med hiv-1 grupp N, O eller P i Sverige idag (november 2018).

Förändringar på > 0.5 log-enheter (ungefär trefaldig ökning eller minskning) anses reella (evidensgrad 2a).

Hiv RNA går även att mäta i andra kroppsvätskor än plasma, till exempel cerebrospinalvätska. Detta kan vara indicerat i vissa situationer (se avsnitt 5.5). Kvantifiering av hiv DNA har för närvarande ingen plats i rutinvården.

Tabell 2. Allmän laboratoriemonitorering

Ny patient

Vikt, längd, blodtryck
Hiv RNA, resistensbestämning, CD4-celler
Hb, LPK, TPK, B-celler
S-Albumin, kreatinin och beräknat kreatininclearance, Na, K
Bilirubin, ASAT, ALAT, ALP
Faste B-glukos, triglycerider, kolesterol, inkl. HDL, LDL
U-albumin, U-erythrocyter, U-glukos
Lues-serologi, hepatitserologi (A + B + C)
STI-screening (erbjuds alla), remiss gynekolog (kvinnor)
HLA-B*5701

Obehandlad patient (2–4 gånger per år)

Vikt, blodtryck
Hiv RNA, CD4-celler
Hb, LPK, TPK
Kreatinin och beräknat kreatininclearance, ALAT,
STI-screening, inkl lues, minst 1 gång/år, erbjuds de som utsatt sig för risk för STI
HCV hos individer som lever med intravenöst missbruk 1 gång/år samt vid transaminasstegring.

Behandlad patient (två gånger per år samt vid kliniskt behov, tätare vid behandlingsstart)

Vikt, blodtryck
Hiv RNA
CD4-celler (kan tas 1 gång per år hos stabilt välbehandlade)
Hb, LPK, TPK
B-glukos
Kreatinin och beräknat kreatininclearance
ALAT, bilirubin
Triglycerider, kolesterol, inkl. HDL, LDL
STI-screening, inkl lues, minst 1 gång/år, erbjuds de som utsatt sig för risk för STI
HCV hos individer som lever med intravenöst missbruk 1 gång/år samt vid transaminas-stegring.

Blodfetter (ovan) kontrolleras första året på en ny behandling, därefter bara om patologiska värden eller om ny behandling ges.

4.3 Resistensbestämning

Resistensbestämning är ett hjälpmedel för att välja effektiva läkemedel. Laboratoriet bör ge en skriftlig tolkning av mutationsmönstret samt möjlighet att diskutera svaret eftersom detta har

visats förbättra behandlingsresultatet (evidensgrad 2a, rekommendationsgrad B). Rådfrågning kan ske via konsultfunktionen i InfCare HIV. Det är av vikt att erhålla virussekvensdata överförs elektroniskt till InfCare HIV för att möjliggöra

framtida förnyad analys av sekvenserna, t.ex när det tillkommit nya läkemedel eller ny kunskap om resistens för "gamla" läkemedel.

Rutinmässig genotypisk resistensbestämning identifierar mutationer i generna för proteas (PR) och RT. Integrasgenen (vid behandling med INSTI) och höljegenen (vid behandling med enfuvirtid eller maraviroc) kan undersökas vid behov hos behandlingsnaiva och alltid vid svikt på dessa läkemedel samt om patienten fått behandling tidigare innan ankomst till Sverige. Testresultatet utvärderas via närvaro eller frånvaro av specifika resistensmutationer i undersökta gener. För CCR5-hämmare predikteras om viruset har tropism för CCR5 eller CXCR4 (se 4.2.4). Mutationerna i PR och INSTI delas in i primära och sekundära. Det finns flera konsensusdokument och även fritt tillgängliga web-platser som ger stöd för tolkning av resultaten, bland annat EuResist (<http://engine.euresist.org>), Stanford (<http://hivdb.stanford.edu>) och ANRS (<http://www.medpocket.com/>). På EuResist kan både virussekvenser och kliniska data skrivas in. Denna bioinformatiska metod rapporterar därefter de tio läkemedelskombinationer som har högst sannolikhet (med spridningsmått) att lyckas vid ett specifikt resistensmönster. Både EuResist och Stanford är tillgängliga via InfCare HIV och tillåter re-analys av virussekvenser som lagrats i InfCare HIV.

Det är viktigt att ta prov under pågående behandling eller så snart som möjligt efter utsatt behandling eftersom resistensmutationer snabbt (veckor) kan försvinna ur den dominerande plasmaviruspopulationen om behandlingen sätts ut eller ändras, så kallad reversion (evidensgrad 2b). Resistenstest kan också utföras på sparade frysta prover. Plasmaprover med hiv RNA < 500–1000 kopior/ml kan ibland vara svåra att analysera med rutinmetoder. Känsligheten kan ökas genom att använda så kallade nested primers i PCR reaktionen, där 1 ml EDTA-plasma behövs (Karolinska Universitetssjukhuset) eller genom ultracentrifugering av större mängd plasma (4 x 6 ml EDTA) innan sekvensering (Sahlgrenska Universitetssjukhuset). En lägre gräns för dessa ultrakänsliga tester är cirka 50 hiv RNA kopior/ml även om resistenstestningen inte alltid lyckas vid så låga nivåer (54). Om ultrakänslig analys önskas ska det framgå av remissen eller via telefonkontakt. Minoritetsviruspopulationer under cirka 20% detekteras för närvarande inte i rutin-diagnostiken (evidensgrad 1b).

Fenotypisk resistenstest är inte i rutinbruk i Sverige. Denna testmetod bestämmer den läkemedelskoncentration som krävs för att hämma virusreplikationen in vitro med 50 % (IC₅₀).

4.4 Tropism-test

Inför användning av CCR5-hämmare ska tropism-test utföras. Vid detta test sekvensbestäms delar av höljegenen (55). Sekvensen analyseras med det bioinformatiska programmet Geno2Pheno som uppskattar om patientens viruspopulation använder CCR5 eller CXCR4 co-receptorn eller båda (<https://coreceptor.geno2pheno.org/>). En viss osäkerhet i bedömningen finns och detta uttrycks som "false positive rate, FPR". Metoden är framförallt utvecklad för subtyp B. CCR5-hämmare bör inte användas om hela eller delar av viruspopulationen predikteras använda CXCR4 co-receptorn. Om byte till CCR5-hämmare övervägs hos patienter med låga eller icke-detekterbara virusnivåer kan man analysera ett prov med högre virusnivåer taget innan den senaste behandlingen. Alternativt kan test på DNA från PBMC övervägas.

Fenotypisk tropismtest finns tillgängligt vid kommersiella internationella laboratorier, men rekommenderas inte för rutinbruk i Sverige och inte heller i europeiska guidelines (55).

4.5 Cervixcancerscreening

Rekommendation

- Hivtest rekommenderas hos kvinnor som migrerat från högendemiskt område med konstaterad höggradig livmoderhalsdysplasi och okänt hivstatus (se tabell Indikatorsjukdomar) (rekommendationsgrad B).
- Kvinnor som diagnostiseras med hiv bör så snart som möjligt remitteras för cervixcancerscreening (HPV-test samt cytologi) (rekommendationsgrad B).
- Kvinnor som lever med hiv bör screenas inom samma åldrar som hiv-negativa kvinnor, d.v.s. 23–64 år.
- Kvinnor som lever med hiv som är i screeningåldrarna och har välkontrollerad hiv-infektion, negativ HPV-analys och negativ cytologi vid första undersökningen kan screenas med cellprov med rutinanalyser vart 3:e år. Detta gäller även i de äldre screeningåldrarna 50–64 år (rekommendationsgrad B)
- Övriga hivinfekterade kvinnor (positivt onkogen HPV test/abnormal cytologi) screenas varje år.
- Dubbeltestning med cellprov för HPV och cytologi bör ske hos kvinnor som lever med hiv (liksom hos hivnegativa) vid cirka 40 års ålder.

Bakgrund

Kvinnor som lever med hiv har en ökad risk för persisterande infektioner med onkogen humant papillomvirus (HPV) och en ökad risk för att utveckla livmoderhalscancer (56, 57). Kvinnor som lever med hiv i Sverige har en mer än nio

gångar ökad risk för höggradig livmoderhalsdysplasi (cervikal intraepitelial neoplasi grad 2 eller värre [HSIL/CIN2+]) (58). Tillgång till väl fungerande ART och bibehållet immunförsvar ($CD4 \geq 500$ celler/ μ l) är associerat med minskad risk för cellförändringar samt bättre utläkningsresultat efter behandling (konisering) av dessa (59, 60). Kvinnor som lever med hiv och har normalt cellprov samt negativt HPV-test har under 5-års uppföljning uppvisat samma låga risk som hivnegativa kvinnor att utveckla allvarlig dysplasi, oavsett CD4 nivå (61). Däremot har kvinnor som lever med hiv med normalt cellprov men som testar positivt för HPV16 visats ha högre risk att utveckla allvarlig dysplasi än hivnegativa kvinnor (62). Långtidsuppföljning har visat att kvinnor som lever med hiv och som är följsamma till cervixcancerscreening har motsvarande låga risk för cervixcancer som hivnegativa kvinnor (63, 64). Med bakgrund av ovanstående har rekommendationer för cervixcancerscreening av kvinnor som lever med hiv justerats i nationella och internationella guidelines de senaste åren och är nu mer jämförbara med de för hivnegativa kvinnor inklusive triagering med HPV-test (65-68). Höggradig dysplasi är klassat som en indikatorsjukdom för hiv och kvinnor med okänt hivstatus som migrerat till Sverige från högendemiskt område bör hivtestas i samband med diagnos av HSIL/CIN2+ (69).

4.6 Analcancerscreening

Rekommendation

Det finns för närvarande inget vetenskapligt stöd eller praktisk möjlighet för att införa cytologi eller HPV-baserad screening för analcancer. Däremot kan regelbunden analpalpation eller proktoskopi vara ett sätt att tidigt upptäcka analcancer.

Bakgrund

I Sverige diagnostiseras ett par hundra fall av analcancer årligen varav en del leder till bestående skador eller död. Dessa är nästan undantagslöst orsakade av HPV och då vanligen HPV16 eller 18 (70). Bland MSM är förekomsten av anal HPV-infektion hög och nästan alltid förekommande hos PLHIV. Studier från Storbritannien och USA har visat att förekomsten av analcancer är 5-10 gånger högre bland MSM som lever med hiv och jämförbar med förekomsten av cervixcancer hos kvinnor innan cytologisk screening introducerades (71). Förbättrat immunstatus kan på senare år ha bromsat utvecklingen av analcancer samtidigt som en förlängd överlevnad på sikt kan ge ökad risk för att analcancer ska hinna utvecklas. I väntan på att HPV-vaccination till pojkar införs och får effekt har screeningverksamhet startats i bland annat New York, Barcelona och Amsterdam.

Eftersom bärarskap av HPV är mycket vanligt bland MSM som lever med hiv är det för närvarande inte rekommenderat att använda virologisk diagnostik (HPV) för screening. Med cytologiprov påvisas olika grader av cellförändringar hos en stor andel undersökta. Både sensitivitet och specificitet bedöms dock vara lägre än vid screening för cervixcancer. Vid cellförändringar har man i screeningprogram gått vidare med okulär besiktning av slemhinnan med HLR (high resolution anoscopy). Man kan då göra riktade biopsier och även ge lokalbehandling i tidigt skede. Det föreligger dock osäkerhet kring risken för progression till cancer och värdet av tidig behandling. HLR är resurskrävande och i dagsläget är det i Sverige också en brist på personer som kan utföra denna undersökning varför någon cytologibaserad screening för analcancer för närvarande inte sker i Sverige. En mindre resurskrävande screeningmetod för att åtminstone upptäcka en manifest analcancer är regelbunden rektalpalpation eventuellt kompletterad med proktoskopi. Man kan då upptäcka en analcancer i ett tidigt och behandlingsbart skede.

5. Behandling i särskilda situationer

5.1 Postexpositionsprofylax

Rekommendation

Postexpositionsprofylax (PEP) kan vara indicerat efter sticktillbud med hivkontaminerat instrument där huden penetrerats (evidensgrad 3b, rekommendationsgrad B), efter oskyddat samlag med obehandlad/ej välbehandlad PLHIV eller om spruta delats med hiv-infekterad individ som lever med intravenöst missbruk (oavsett behandling) (evidensgrad 5, rekommendationsgrad D). PEP kan i vissa fall vara aktuellt efter exposition av infekterat blod på slemhinna eller skadad hud (rekommendationsgrad D). PEP rekommenderas vanligtvis inte när indexpersonen har okänt hivstatus.

Bakgrund

Smittrisken vid sticktillbud är mycket låg om indexpatienten står på ART och har stabilt icke-detekterbart hiv RNA. Vid kondomhaveri (oavsett sexualteknik) kan smittrisken anses vara obefintlig om indexpatienten står på ART och har stabilt icke-detekterbart hiv RNA. Data från PARTNER-studien har inte visat någon överföring vid sexuell exponering från en person på ART och plasma hiv RNA < 200 kopior/ml (22). PEP rekommenderas därför inte om det kan dokumenteras att indexfallet har välinställd ART. Om detta inte kan bekräftas i den akuta situationen, rekommenderas att PEP initieras och sedan omprövas när informationen finns tillgänglig.

Om ART ges, bör den påbörjas omedelbart oberoende av tid på dygnet. Om mer än 36 timmar

förflutit finns ingen indikation för PEP (evidensgrad 3b, rekommendationsgrad B). Samråd med läkare med erfarenhet av hivbehandling rekommenderas så snart detta är möjligt men påbörjande av profylax ska inte fördröjas i avvaktan på sådant samråd.

Behandling med emtricitabin/tenofovir (200/245 mg 1x1) + raltegravir (Isentress[®] 600 mg 2x1) ges under fyra veckor (rekommendationsgrad D). Vid resistens hos indexpatientens virus kan ibland annan kombination vara mer lämplig och denna skall då anpassas till resistensmönstret samt till indexpatientens nuvarande och tidigare behandling. Det vetenskapliga underlaget för val av läkemedel och behandlingstid vid PEP är bristfälligt (72).

Den initiala tidsaspekten är den viktigaste faktorn för framgångsrik PEP och i avsaknad av eller vid osäkerhet om lämpligaste preparat bör annan tillgänglig kombination ges. Abakavir och nevirapin ska inte ges på grund av risken för allvarliga överkänslighetsreaktioner.

Om PEP ges bör den riskutsatte provtas med serologiskt test (Combo EIA) minimum dag 0 samt 6 veckor efter avslutad behandling. Om PEP inte ges och reell exponering bedöms ha skett rekommenderas provtagning vid tidpunkten när patienten söker samt sex veckor efter exposition (73, 74) (evidensgrad 5). Om den exponerade personen utvecklar symtom som kan inge misstanke om PHI bör hivtestning tidigareläggas och kompletteras med RNA med "snabbsvar". Omedelbar insättning av ART bör övervägas. Serologiska tester med snabb svar har lägre känslighet vid nysmitta och bör undvikas kort tid efter exposition och vid misstanke om PHI. Motivet till att utöka uppföljningen till sex veckor efter avslutad PEP är att antikroppsutvecklingen sannolikt är långsammare om smitta sker trots att PEP getts (73). Det psykologiska omhändertagandet är av stor vikt under hela uppföljningstiden, men speciellt under de första fyra veckorna som erfarenhetsmässigt innebär den största risken för psykologiska problem och risk för avbrytande av behandlingen.

5.2 Preexpositionsprofylax

Rekommendation

- Preexpositionsprofylax (PrEP) rekommenderas till personer som har hög risk för att infekteras med hiv.

Bakgrund

PrEP innebär att läkemedel verksamt mot hiv ges i förebyggande syfte till personer som bedöms löpa risk för att smittas med hiv. Störst användning har PrEP fått i USA där FTC/TDF varit godkänt på denna indikation sedan 2012 men användning har det senaste året ökat kraftigt i Europa. Förutom som personligt skydd används PrEP som en strategi för att stoppa hiv epidemin,

en australiensisk studie har visat minskad smitta bland MSM efter införandet av PrEP (75). Generellt kan man säga att FTC/TDF som PrEP har mycket god effekt förutsatt att läkemedlet verkligen tas. I studier har de som blivit smittade vanligen inte tagit sitt läkemedel. I Europa finns två studier med olika upplägg som visat god skyddseffekt av PrEP bland MSM. I en engelsk studie (PROUD) gavs 1 tablett FTC/TDF dagligen och i en fransk studie (IPERGAY) gavs istället behandling "vid behov", det vill säga 2 tabletter 2–24 timmar före samlag och därefter en tablett dagligen till två dagar efter senaste sexuella kontakt. I bägge studierna sågs 86 % reduktion av överföring (76, 77). Användande av PrEP till speciellt riskutsatta individer, till exempel MSM och transpersoner, rekommenderas av European AIDS Clinical Society (EACS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) och World Health Organisation (WHO) (78).

Behandling med PrEP är dock inte helt okomplicerad. Dels måste man identifiera vem som befinner sig i riskzonen för smitta. Partners till kända PLHIV blir sällan aktuella då dessa i Sverige nästan undantagslöst står på välfungerande ART och smittrisen därmed betraktas som minimal. Den grupp som är bosatta i Sverige där hivsmitta är vanligast är MSM. I denna grupp har dock antalet nydiagnosticerade fall minskat de senaste åren varför bara ett begränsat antal smittöverföringar skulle kunna förhindras med PrEP. PrEP får snarare ses som en skyddsmöjlighet för enstaka individer med högt sexuellt risktagande. Det sker fortsatt smitta vid vistelser på utländska resmål där sexuella kontakter knyts. Här kan finnas individer som skulle vara betjänta av PrEP.

Inför PrEP måste det säkerställas att individen inte har hiv då resistensutveckling mot viktiga läkemedel annars kan ske. FTC/TDF har också aktivitet mot hepatit B virus varför serologisk undersökning för att utesluta kroniskt bärarskap av hepatit B virus rekommenderas starkt. Behandlingen kan vara förenad med biverkningar varför åtminstone viss provtagning är nödvändig vid mera långvarig användning. Det finns också en risk att PrEP kan leda till en falsk trygghet med riskkompensation och ökad risk för andra sexuellt överförbara infektioner varför diskussion kring minimering av sexuella smittriser bör ske. Sammanfattningsvis kräver användande av PrEP en noga genomtänkt och implementerad strategi vad gäller val av deltagare, provtagning och uppföljning.

NT-rådet vid Sveriges kommuner och landsting (SKL) presenterade sina rekommendationer till landstingen i juni 2018. De grundar sig på Folkhälsomyndighetens och RAVs tidigare rekommendation (<https://www.sls.se/rav/rekommendationer/hiv/preexpositionsprofylax2017/>).

Rekommendationerna innebär att FTC/TDF kan ges preventivt till individer i vissa riskgrupper, i första hand MSM, och att förskrivningen då omfattas av läkemedelsförmånen. Läkemedlet ska skrivas ut i samråd mellan läkare och patient på mottagningar med erfarenhet av hivbehandling företrädesvis i samarbete med venerologisk mottagning. PrEP bör så snart som möjligt finnas tillgängligt i samtliga sjukvårdsregioner. Målgruppen är, i enlighet med rekommendationerna, i första hand MSM.

5.3 Antiretroviral behandling och smittrisk

Ett kunskapsdokument kring smittrisk ART finns publicerat (<http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationer/Smittsamhet-vid-behandlad-hivinfektion/>) (79). En uppdatering planeras under 2019.

Det finns ett starkt samband mellan virusnivån i plasma och risken för överföring av hiv. Detta är bäst studerat vid vaginala samlag, bland annat i HPTN 052-studien (18). PARTNER-studien är en observationsstudie som fokuserar på risken för sexuell överföring (samlag utan kondom) när en hiv-inficerad person är på behandling. I interrimsanalyser av 1100 par (varav 40 % MSM) kunde man inte påvisa en enda överföring från patienter med välbehandlad hivinfektion (20). Den andra fasen av studien, PARTNER 2, inkluderade serodiskordanta MSM par (en partner hiv-inficerad och den andra hiv-negativ). För att inkluderas till PARTNER 2 måste den hiv-inficerade stå på ART och ej använda kondom regelbundet. Studien har följt nästan 1000 homosexuella serodiskordanta par från 14 olika länder i Europa september 2010 till april 2018 med 77 000 episoder av kondomlös analsex utan hiv-överföring. Resultaten understryker betydelsen av tidig diagnos och behandling (22). Inte heller i den något mindre studien "Opposite attract" som inkluderade serodifferentia MSM-par från Australien, Thailand och Brasilien sågs någon smitta av hiv vid ca 17 000 episoder med kondomlös sex (21). Att risken för sexuell smitta är så låg vid välbehandlad hiv att den inte är beaktansvärd stöds också av det faktum att inga sådana fall finns dokumenterade (80).

Smittriskerna vid vaginala och anala samlag bedöms således vara obefintliga om den hiv-inficerade individen uppfyller kriterierna för välinställd behandling, det vill säga plasma hiv RNA < 50 kopior/ml vid två tillfällen med sex månaders mellanrum, hög bedömd följsamhet och uppföljning av virusnivåer 2–4 gånger per år (23). För blodburen smitta mellan personer som delar injektionsverktyg bedöms välfungerande ART

påtagligt minska risken för smittöverföring. Risken för perinatal smitta från mor till barn är mycket låg om välfungerande behandling sätts in i god tid före förlossningen.

Eftersom välfungerande ART inte är associerad med smittrisk påverkar detta beslut om behandlingsstart och PEP. Det innebär även att diskordanta par kan välja en naturlig konception vid barnönskan om den hivinficerade partnern har välfungerande behandling. Detta bör i så fall ske i samråd med behandlande läkare. En välbehandlad person som lever med hiv kan välja att ha oskyddad sex utan att riskera att smitta sin sexualpartner. Kondomtvång i dessa fall har inget stöd i vetenskap och beprövad erfarenhet men kan ändå rekommenderas för att förhindra överföring av annan STI.

5.4 Antiretroviral behandling av primär hivinfektion (PHI)

Det saknas säkra långsiktiga data vad gäller eventuella kliniska, virologiska och immunologiska fördelar med tidigt insatt ART hos individer med PHI. Vissa data pekar dock på möjliga fördelar med att starta ART tidigt i samband med PHI. Dessa fördelar inkluderar minskad hiv-associerad sjuklighet (81, 82), bevarande av hiv-specifikt immunförsvar (83), långsammare sjukdomsprogression (84–86), mindre storlek på virusreservoaren (87), särskilt i centrala nervsystemet (88) och minskad hivtransmission.

Arbetsgruppen rekommenderar därför att:

- Alla patienter med konstaterad PHI påbörjar ART omedelbart (rekommendationsgrad B)
- Att patienter med klinisk misstanke om pågående PHI bör erbjudas ART i väntan på att diagnos fastställs eller avskrivs

Det finns inga data på huruvida ART som påbörjas vid PHI bör fortsätta utan avbrott, men vid kronisk hivinfektion har en ökad dödlighet noterats hos patienter som randomiserats till strukturerade behandlingsavbrott jämfört med patienter som randomiserats till kontinuerlig behandling (53). Rekommendationen är därför att individer med PHI som påbörjar ART bör fortsätta med denna.

I övrigt gäller samma principer som för behandling av kronisk hivinfektion (val av ART, resistenstestning före behandlingsstart, virologiska och immunologiska mål, uppföljning med mera). Vid PHI bör man inte invänta svaret av resistensbestämning utan behandling sätts in direkt enligt ovan. Vid eventuell påvisad resistens kan behandlingen modifieras senare.

Tabell 3. Indikatorsjukdomar

STI: klamydia, gonorré, syfilis, genitalt sår, lymphogranuloma venereum
Tuberkulos
Lymfom, alla typer
Cervix- och analcancer/höggradig dysplasi
Herpes zoster vid ålder < 65 år
Hepatit B och C, akut eller kronisk
Mononukleosliknande symtom och oklar lymfadenopati
Anemi, trombocytopeni och leukopeni med duration över fyra veckor
Seborroisk dermatit/oral candida

5.5 Sent upptäckt hivinfektion

En majoritet (58 %) av nydiagnostiserade individer i Sverige har låga CD4-tal, < 350 celler/ μ l (89). Svenska data visar att patienter söker vård med hivassocierade symptom utan att hivtestning utförs. Rekommendationen är att hivtesta patienter som söker vård med symptom på så kallade indikatorsjukdomar (Tabell 3). Dessa sjukdomar har en förväntad hivprevalens > 0.1 % i europeisk population (www.hiveurope.eu). För svenska förhållanden tillkommer även tuberkulos (90).

5.6 Antiretroviral behandling vid hivassocierad demens

Hivassocierad demens är numera mycket ovanligt och drabbar med få undantag patienter utan ART. Mindre allvarlig hivassocierad neurokognitiv svikt kan förekomma även hos patienter som står på behandling, men i vilken omfattning är osäkert. För definition och diagnostik av hivassocierad neurokognitiv svikt var god se internationella rekommendationer (91).

Det är viktigt att ta reda på orsaken till neurokognitiv svikt då fortsatt handläggning och behandling skiljer sig åt beroende på bakomliggande orsak. Utredningen bör omfatta neurologisk undersökning och eventuellt neuropsykologisk testning för att mer pålitligt kunna bedöma förekomsten och graden av neurokognitiv svikt. Däremot finns ingen evidens som motiverar neuropsykologisk screening av patienter utan neurologiska eller neurokognitiva symtom. Lumbalpunktion med kvantifiering av hiv RNA i cerebrospinalvätska (CSF) är viktigt för att kunna differentiera mellan hivassocierad sjukdom och andra orsaker, framförallt hos patienter på ART. Hos behandlade patienter är det mycket osannolikt att symtomen orsakas av hiv om virusnivån i CSF < 50 kopior/ml. Analys av andra markörer (inflammatoriska och hjärnskademarkörer) kan utföras i differentialdiagnostiskt syfte. Bilddiagnostik av hjärnan, i första hand med mag-

netisk resonanstomografi ingår i utredningen, framförallt för att utesluta andra orsaker till patients symtom.

För många antiretrovirala läkemedel är data bristfälliga angående grad av penetration in i centrala nervsystemet (CNS). Nedan följer förslag på behandling för patienter med hivassocierad demens (vid mindre allvarlig neurokognitiv svikt rekommenderas sedvanlig behandling, se avsnitt 3.3.1):

- **Patient utan ART:** om fullt känsligt virus, starta ART där minst två av läkemedlen har god penetration till CNS. Rådfråga specialist med erfarenhet inom området.
- **Patient som redan står på ART:** om virologisk svikt i plasma bör den antiretrovirala behandlingen i första hand justeras för att komma till rätta med detta (se avsnitt 3.4.2). Om däremot hiv RNA är < 50 kopior/ml i plasma, men > 50 kopior/ml i CSF bör genotypisk resistensbestämning av virus i CSF utföras och behandlingen revideras med hänsyn tagen till eventuell resistens och CNS-penetration (se ovan) (rekommendationsgrad C).

5.7 Antiretroviral behandling av hiv-2 infektion

Det finns 27 individer som lever med hiv-2 i Sverige (december 2018). All hiv-2 behandling bör ske i samråd med kollegor med specialkompetens och erfarenhet av detta.

Immunbrist utvecklas i genomsnitt avsevärt långsammare vid infektion med hiv-2 än vid hiv-1, men inter-patient variationen är stor. För patienter med stabila CD4-tal > 500 celler/ μ l och låg virusnivå kan man avvakta med ART.

Rekommendationen att starta hiv-2 behandling är (French Guidelines, Recommendations Conseil National du SIDA, 2016):

1. kliniska symtom på immundefekt

2. CD4 cell-tal <500/ul
3. nedgång av CD4 cell värden på ≥ 30 celler/år
4. upprepat detekterbart hiv-2 RNA i plasma
5. ålder över 40 år
6. komorbiditeter som HBV, HCV eller TBC.

De franska riktlinjerna rekommenderar starkt att resistenstestning (proteas, RT och integras) ska utföras innan behandlingsstart eftersom en primär resistens kraftigt försämrar patientens möjligheter.

När behandling ges så finns det flera specifika aspekter att ta hänsyn till. CD4-uppgången har rapporterats vara sämre vid behandling av hiv-2 än hiv-1 och den kliniska erfarenheten är att behandlingssvikt är vanligare vid hiv-2 än vid hiv-1. För en behandlingsnaiv individ som lever med hiv-2 rekommenderas i första hand TDF/FTC eller ABC/3TC + DTG. Data från DTG är till stor del baserat på *in vitro* utvärderingar och preparatet rekommenderas därför två gånger dagligen.

Vid behandlingssvikt på första linjens terapi är behandlingsalternativen mycket begränsade. DRV/r rekommenderas om DTG använts i första linjen respektive DTG om DRV/r använts i första linjen.

Mycket god följsamhet är om möjligt ännu viktigare vid behandling av hiv-2 än hiv-1 eftersom alternativen för andra linjens behandling är mycket begränsade och den genetiska barriären mot resistens sannolikt är lägre än för hiv-1.

Kunskapen om hur hiv-2 bör behandlas är begränsad och det saknas större kliniska studier. Rekommendationerna baseras därför framförallt på *in vitro* studier och kliniska erfarenheter i Frankrike och Portugal. RAVs riktlinjer följer i stort de franska och europeiska rekommendationerna för behandling av hiv-2 infektion från 2016 respektive 2017.

Alla NRTI preparat förefaller ha klinisk relevant aktivitet mot hiv-2, men den genetiska barriären mot resistens tycks vara lägre än för hiv-1 eftersom K65R och Q151M multiresistensmutationerna verkar utvecklas lättare, framför allt vid behandling med zidovudin och andra "äldre" NRTI. Vid resistens mot tenofovir eller abakavir ses oftast samma mutationer som hos hiv-1. Alla NNRTI-preparat saknar aktivitet mot hiv-2. Bland PI förefaller darunavir, lopinavir och saquinavir ha kliniskt relevant aktivitet mot hiv-2, medan övriga PI verkar ha begränsad aktivitet. Den genetiska barriären mot PI-resistens har rapporterats vara lägre än hos hiv-1. INSTI raltegravir, dolutegravir och elvitegravir verkar ha kliniskt relevant aktivitet även om *in vivo* data är mycket begränsade. Enfuvirtid saknar aktivitet mot hiv-2. Tillgängliga data indikerar att maraviroc kan inhibera CCR5-användande hiv-2 varianter.

Kvantifiering av hiv-2 RNA i plasma liksom hiv-2 resistens analys utförs på mikrobiologiska laboratoriet i Lund. Analysen kan även beställas

på Klinisk Mikrobiologi, Karolinska Universitetssjukhuset, varifrån prov skickas till Frankrike för analys. Ur klinisk synvinkel rekommenderas en svarstid på maximalt två veckor. Kunskapen om hur resultaten från resistenstest ska tolkas är ofullständig även om det finns två tillgängliga tolkningsalgoritmer (EU-HIV-2 and Rega) på HIV GRADE (<http://www.hiv-grade.de/HIV2EU/deployed/grade.pl?program=hivalg>). Co-receptor tropism kan bestämmas i Frankrike, kontakt förmedlas via Klinisk Mikrobiologi, Karolinska Universitetssjukhuset.

5.8 Dosering av antiretrovirala läkemedel vid nedsatt njurfunktion/dialys eller nedsatt leverfunktion.

Det finns begränsade data gällande ART vid nedsatt njur- och/eller leverfunktion. Det är viktigt att dessa patienter följs extra noga gällande behandlingseffekt och biverkningar samt att vara generös med att mäta läkemedelskoncentration vid behov.

PI, NNRTI och INSTI behöver inte dosjusteras vid nedsatt njurfunktion, medan dosjustering rekommenderas för alla NRTI med undantag av abakavir och TAF. För information se FASS för respektive preparat.

För dosering av antiretrovirala läkemedel vid intermittent hemodialys och kontinuerlig hemofiltration var god se doseringstabell från Department of Health and Human Services (DHHS) <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/44/arv-dosing-for-renal-or-hepatic-insufficiency>.

Hos en patient med nedsatt leverfunktion på basen av kronisk hepatit är risken för allvarliga levertoxiska biverkningar förhöjd (92, 93). Dessa patienter bör därför följas extra noga vid initiering av nya antiretrovirala läkemedel.

För patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B och C) saknas underlag för en säker användning av booster PI och NNRTI. Det finns inga data vad gäller användning av dolutegravir, raltegravir och elvitegravir/cobi hos patienter med Child-Pugh C. Som för övriga läkemedel gäller därför försiktighet vid användning hos svårt leversjuka patienter. Ytterligare vägledning om underhållsdos av booster PI eller efavirenz vid måttlig till svår leversvikt kan erhållas med hjälp av koncentrationsbestämning. Vid inträffad allvarlig läkemedelsorsakad leverpåverkan bör utsättande av hivbehandlingen alltid övervägas. Vid återinsättande väljs om möjligt en helt ny kombination av läkemedel (rekommendationsgrad D).

6. Behandling vid co-infektioner

6.1 Antiretroviral behandling vid samtidig hepatit B virus eller hepatit C virus infektion

Samtidig infektion med hiv och hepatit B virus (HBV) respektive hepatit C virus (HCV) är inte ovanligt på grund av gemensamma transmissionsvägar. I Sverige är 4 % av PLHIV samtidigt kroniskt infekterade med HBV (HBsAg positiva) och 7 % med HCV (HCV RNA positiva), med högre prevalens (50–90 %) i vissa grupper, till exempel individer som lever med intravenöst missbruk och blödarsjuka (InfCare HIV november 2018). Lever-skadan hos patienter med kronisk hepatit progredierar snabbare hos individer med samtidig obehandlad hiv jämfört med monoinfekterade individer (94). Leverkomplikationer har blivit en ledande orsak till morbiditet och mortalitet hos co-infekterade patienter i vissa europeiska regioner (95). Tidigt insatt ART är viktigt eftersom immunrekonstitution och virushämning leder till att leverfibros utvecklas långsammare.

Samtidig hepatit C

- Val av HCV-behandling för hiv/HCV co-infekterade ska ske enligt samma principer som för HCV-monoinfekterade. Utfallet vid behandling av co-infekterade individer med interferonfria direktverkande regimer har genomgående varit lika bra som för HCV-monoinfekterade individer.
- Var uppmärksam på eventuella läkemedelsinteraktioner (uppdaterade interaktioner på <http://www.hiv-druginteractions.org/> eller <http://janusinfo.se/Beslutsstod/Janusmed-interaktioner-och-riskprofil/>). För en del individer kan hivbehandlingen behöva justeras på grund av interaktioner. Detta bör ske i god tid inför HCV-behandlingen. Det finns interaktioner mellan de interferonfria direktverkande HCV-läkemedlen och de flesta proteashämmare samt NNRTI-preparat. Integrashämmarbaserad ART kan ges tillsammans med samtliga HCV regimer.
- Patienter med pågående ART ska ha stabil behandling med icke-detekterbart hiv RNA. För detaljer se uppdaterad rekommendation för läkemedelsbehandling av HCV (96).

Samtidig hepatit B

- I första hand bör behandling som effektivt behandlar både hiv och HBV väljas till alla som behöver behandling av endera infektionen. Tenofovir, lamivudin och emtricitabin har kliniskt relevant aktivitet mot både HBV och hiv. Entekavir har en svag effekt mot hiv vilket kan leda till resistensutveckling mot hivläkemedel om behandling ges mot HBV till co-infekterade patienter utan effektiv hivbehandling. I praktiken innebär detta att tenofovir (TDF eller TAF)/emtricitabin

bör ingå som del av ART om ingen kontraindikation föreligger.

Vaccination mot hepatit A och B

MSM och i.v. missbrukare som lever med hiv och inte är immuna mot hepatit A och B, bör vaccineras mot dessa infektioner. Hos patienter med uttalad immunsuppression kan extra vaccindoser behövas för att uppnå skyddande anti-HBs nivåer (97). Man kan även vänta med vaccination tills CD4-talet stigit efter insatt ART. Vid CD4 > 500/μl närmar sig vaccinationssvaret det hos hivnegativa.

6.2 Antiretroviral behandling vid tuberkulos och andra mykobakterieinfektioner

Aktiv tuberkulos

Behandlingen av aktiv tuberkulos hos PLHIV följer samma principer som för hivnegativa individer vad gäller val av preparat, behandlingstid och uppföljning. Samtidig behandling av båda infektionerna ställer höga krav på följsamhet och det finns risk för interaktioner, överlappande biverkningar och immunrekonstitutionssyndrom (IRIS).

Hos individer som inte står på ART bör tuberkulosbehandling påbörjas först och ART "snarast möjligt" (evidensgrad 1a). Detta innebär så snart som möjligt inom två veckor för patienter med CD4 < 50 och så snart som möjligt inom åtta veckor för övriga. Hos patienter med tuberkulos meningit råder osäkerhet om den optimala tidpunkten för start av ART. Som för kryptokockmeningit (avsnitt 6.3) kan det eventuellt vara bra att skjuta upp behandlingsstart 4–8 veckor efter att tuberkulosbehandling påbörjats för att minska risken för IRIS.

Läkemedel mot mykobakterier ska väljas och doseras med hänsyn till interaktionsrisk med anti-retrovirala läkemedel. Rifamyciner (rifampicin eller rifabutin) är en viktig grundkomponent i tuberkulosbehandlingen, men de interagerar med flera preparat ur olika grupper av hivläkemedel. Några grundrekommendationer till lämpliga kombinationer ges nedan. Använd <http://www.hiv-druginteractions.org/> för att kontrollera eventuella interaktioner.

Vid samtidig behandling av hiv och tuberkulos rekommenderas

- Efavirenz i normal dosering (600 mg x 1) + två NRTI och rifampicin, isoniazid, etambutol och pyrazinamid i normal dosering.

eller

- Dolutegravir i normal dosering + 2 NRTI och tuberkulostatika enligt ovan, med skillnaden att rifabutin doserat 300 mg dagligen ersätter rifampicin. Ett alternativ är att ge dolutegravir 50 mg x 2 med rifampicin, isoniazid,

etambutol och pyrazinamid i normal dosering.

eller

- Kombinationen av PI/r och rifampicin är kontraindicerad! Använd istället PI/r i normaldosering + två NRTI tillsammans med rifabutin, isoniazid, etambutol och pyrazinamid. Den optimala dosen av rifabutin tillsammans med PI/r är inte klarlagd och kan variera mellan de olika preparaten i gruppen. För darunavir/r som är den PI/r som används mest i Sverige finns data, om än begränsade, som talar för att rifabutin 150 mg/dag är den mest lämpliga dosen (98). Uppföljande kontroll av läkemedelskoncentrationen av rifabutin rekommenderas. Var uppmärksam på biverkningar som neutropeni och uveit.

TAF rekommenderas inte tillsammans med någon av nämnda rifamyciner på grund av att koncentrationerna av TAF riskerar att bli för låga då TAF är substrat för P-glykoprotein som induceras av rifamycinerna.

Cobicistat, rilpivirin är och doravirin kontraindicerade tillsammans med rifampicin och rekommenderas inte heller med rifabutin på grund av att koncentrationerna av de båda läkemedlen blir för låga.

Bictegravir finns bara co-formulerat med FTC/TAF, och är kontraindicerat tillsammans med rifampicin och rekommenderas inte heller tillsammans med rifabutin på grund av kraftigt minskade koncentrationer (även när givet i dubbeldos) (99).

Vid behandling av atypiska mykobakterier (MAC)

Den rekommenderade behandlingen av MAC består av klaritromycin 500 mg x 2 + etambutol 15 mg/kg x 1 med eventuellt tillägg av rifabutin 300 mg x 1. Klaritromycin kan ersättas av azitromycin 500 mg x 1 vid biverkningar eller interaktioner. Observera att efavirenz och bostrad PI (och Genvoya) interagerar med både makrolider och rifabutin. Följande rekommenderas:

- Dolutegravir (eller raltegravir) i normal dosering + 2 NRTI tillsammans med MAC-behandling enligt ovan utan dosjustering.

eller

- Efavirenz i normal dosering + 2 NRTI tillsammans med MAC-behandling enligt ovan, dock med rifabutin 450 mg x 1.

eller

- PI/r i normal dosering + 2 NRTI tillsammans med rifabutin 150 mg/dag (klaritromycin och etambutol i dosering som ovan).

6.3 Screening av tuberkulos och behandling av latent tuberkulos

Rekommendation

- Allmän screening och behandling av latent tuberkulos hos individer som lever med hiv rekommenderas inte.

Bakgrund

I ett globalt perspektiv är tuberkulos den viktigaste hivassocierade opportunistiska infektionen. Risken att utveckla aktiv tuberkulos för en person med obehandlad hiv och latent tuberkulos är cirka 10 % årligen. Risken minskar kraftigt för personer som behandlas med ART, men PLHIV har fortsatt ungefär dubbelt så hög risk att utveckla aktiv tuberkulos jämfört med hivnegativa individer. Av uppskattningsvis 10,4 miljoner fall av tuberkulos i världen 2015, beräknas 1,2 miljoner (11 %) ha drabbat PLHIV (100). I Sverige rapporterades totalt 533 fall av tuberkulos år 2017, varav 458 (86 %) bedöms vara smittade utomlands (101). Det är okänt hur många av dessa som har samtidig hivinfektion.

Majoriteten av PLHIV som diagnosticeras med tuberkulos i lågincidensländer, får diagnosen i samband med hivdiagnosen (102, 103), men insjuknande i aktiv tuberkulos förekommer även hos individer som är behandlade med ART. I en svensk observationsstudie av 1868 PLHIV, utvecklade 92 tuberkulos, varav 24 (26 %) diagnosticerades med tuberkulos minst ett år efter hivdiagnosen (104). Dock framkommer det inte hur stor andel av dessa som hade hiv RNA < 50 kopior/ml.

Risken för progression av latent till aktiv tuberkulos hos PLHIV kan förutom med ART även reduceras med förebyggande tuberkulosbehandling. Förebyggande behandling av latent tuberkulos i form av monoterapi med isoniazid rekommenderas till alla PLHIV i resurssvaga länder. I en studie från Sydafrika med individer på ART, minskade förebyggande behandling med isoniazid risken för aktiv tuberkulos med ytterligare 37 % jämfört med placebo (105). Skyddseffekten av latensbehandling varade under hela uppföljningstiden på sju år i en studie från Brasilien (medelhög tuberkulosincidens) hos PLHIV (106). Motsvarande studier med "modern" ART finns inte från höginkomstländer.

Den kliniska bilden av tuberkulos hos PLHIV med nedsatt immunförsvar är ofta atypisk och tydliga symtom kan saknas helt hos vissa individer. Hos de med subklinisk aktiv tuberkulos kan den bli kliniskt manifest när ART påbörjas och immunförsvaret stärks. Detta benämns ibland "unmasking" och är en form av IRIS.

Någon allmän screening för att detektera latent tuberkulos rekommenderas inte. Ej heller rekommenderas behandling av latent tuberkulos hos PLHIV. Dessa ställningstagande bygger på hittills-

varande erfarenheter i Sverige där vi inte identifierat reaktiverad tuberkulos som ett problem. Vi har i Sverige en god och regelbunden klinisk uppföljning av PLHIV vilket ger beredskap för att diagnostisera aktiv tuberkulos tidigt i förloppet. Detta är särskilt viktigt hos patienter med dåligt immunförsvar där man inte sällan ser extrapulmonell tuberkulos och atypiska manifestationer av lungtuberkulos.

6.4 När starta antiretroviral behandling vid andra opportunistiska infektioner (förutom tuberkulos)?

Rekommendation

- Grundregeln är att starta ART så snart patientens kliniska tillstånd tillåter.
- Vid kryptokockmeningit bör behandlingsstart skjutas fram 4–8 veckor.

Bakgrund

En fördel med att starta ART tidigt är att man kan undvika ytterligare försämring av patientens immunsystem. Nackdelen med tidig behandling kan vara läkemedelsinteraktioner, överlappande toxicitet och ökad risk för IRIS. För opportunistiska infektioner där specifik behandling saknas, som progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), cryptosporidiuminfektion och mikrosporidios, bör ART startas så snart som möjligt då detta förbättrar utfallet genom att förbättra immunsvaret (rekommendationsgrad A). Även vid *Pneumocystis jiroveci* pneumoni (PCP) är tidigt påbörjad ART associerad med förbättrad överlevnad och bör därför påbörjas så snart som möjligt (rekommendationsgrad A) (11).

Den optimala tidpunkten för att påbörja ART vid kryptokockmeningit är inte klarlagd. En liten randomiserad studie med 35 patienter med kryptokockmeningit från USA och Sydafrika visade att det var säkert att påbörja ART inom 14 dagar efter insatt kryptokockbehandling (11). Två något större randomiserade studier från Zimbabwe, Uganda och Sydafrika påvisade ökad mortalitet vid tidigt insatt ART jämfört med senare insatt behandling (107, 108). Tidig behandling i dessa studier innebar 72 timmar respektive 1–2 veckor och sen start 10 respektive 5 veckor. Dessutom skiljde behandlingen sig åt från den som rekommenderas i Sverige, vilket gör resultaten från dessa studier svåra att applicera på svenska förhållanden. Baserat på tillgängliga data förefaller det lämpligt att skjuta fram behandlingsstarten 4–8 veckor, framförallt hos patienter med tecken på ökat intrakraniellt tryck eller låg nivå/ingen CSF pleocytos (rekommendationsgrad D).

6.5 Profylax mot opportunistiska infektioner

Primär profylax mot opportunistiska infektioner ges i princip endast mot PCP. Trimetoprim-

sulfametoxazol som rekommenderas som profylax i första hand har dock effekt även mot andra opportunistiska infektioner, som till exempel toxoplasmos och flera bakterier som kan orsaka luftvägsinfektioner. Primär profylax mot PCP rekommenderas vid $CD4 < 200$. Om immundefekten inte är alltför uttalad och patienten följs noggrant, kan man vid insättande av ART, i enskilda fall, avstå från PCP profylax även vid $CD4$ -nivåer < 200 .

Primär och sekundär profylax mot PCP kan i regel avslutas om effektiv ART har lett till icke mätbar virusnivå vid upprepade mätningar med minst tre månaders mellanrum (109).

6.6 Vaccinationer

Individer som inte genomgått sedvanligt barnvaccinationsprogram bör vaccineras enligt detta (rekommendationsgrad A). Resevaccinationer, inklusive gula febern, kan ges på samma indikation som till hivnegativa individer med undantag enligt nedan (rekommendationsgrad D). Överväg kontroll av antikroppssvar efter vaccination då en extra booster ibland är indicerad (till exempel hepatit B) (rekommendationsgrad D).

Vaccination med icke-levande vaccin

- Icke-levande vacciner kan ges utan hänsyn till immunstatus (rekommendationsgrad B).
- Influensavaccin (avdödat) bör erbjudas på samma indikationer som för hivnegativa individer (rekommendationsgrad B).
- Pneumokockvaccin bör erbjudas på samma indikationer som för hivnegativa individer (rekommendationsgrad B).
- Vaccination mot hepatit A och B bör erbjudas om seronegativitet föreligger hos MSM och intravenösa missbrukare (rekommendationsgrad D).

Vaccination med levande vaccin

- Vaccination av mässling-påssjuka-röda hund (MPR), gula febern, vattkoppor, herpes zoster, nasalt influensa-vaccin, oral tyfoidvaccin kan ges vid välfungerande ART och $CD4 \geq 200$ ($CD4 \geq 15\%$) (rekommendationsgrad B).
- Levande vaccin bör undvikas vid $CD4 < 200$ (trots välfungerande ART) då data saknas för denna patientgrupp (rekommendationsgrad D).
- BCG-vaccin är kontraindicerat (rekommendationsgrad D).

HPV-vaccination

- Flickor/kvinnor och pojkar/män 11–18 år som lever med hiv bör erbjudas HPV-vaccination, företrädesvis innan sexualdebuten (rekommendationsgrad A för kvinnor, B för män).

Bakgrund HPV-vaccination

Ett flertal studier har visat att PLHIV har ett adekvat antikroppssvar efter HPV-vaccination, men något lägre grad av serokonversion har setts för kvinnor med CD4 < 200 och/eller hiv RNA >10 000 kopior/mL (110-112). Ännu saknas studier för hur lång durationen av antikroppssvaret är samt hur väl vaccinet förhindrar HPV-relaterad sjukdom hos PLHIV, men allt talar för att effekten är lika god som för den generella populationen. HPV-vaccination ingår i det allmänna vaccinationsprogrammet för flickor sedan 2012. Detta minskar på sikt behovet av vaccination av vuxna. Folkhälsomyndigheten föreslog sommaren 2017 att vaccinet även ska erbjudas till pojkar och underlaget är skickat till regeringen för beslut. I dagsläget HPV-vaccineras redan majoriteten av svenska flickor och pojkar som lever med hiv via Astrid Lindgrens Barnsjukhus. Trots att man bedömt att det inte är kostnadseffektivt att vaccinera normalpopulationen > 26 år förs diskussioner om den eventuella nyttan för PLHIV > 26 år (113).

7. Antiretroviral behandling av barn och ungdomar med hiv

Mer än 90 % av de barn som lever med hiv i världen har smittats vertikalt av sin mor under slutet av graviditeten, vid förlossningen eller via amning. För närvarande lever cirka 115 barn och ungdomar yngre än 18 år med känd hiv i Sverige. Under de senaste tio åren har tre barn som fötts av kvinnor med känd hivinfektion, smittats med hiv. Årligen föds 60–80 barn av kvinnor som lever med hiv i Sverige indikerande en överföringsfrekvens på < 0,5%. Dessa goda resultat har uppnåtts genom en väl utbyggd och allmänt accepterad hiv-screening av gravida samt profylax mot mor-barn-transmission av hiv (114). Utöver dessa barn till kvinnor med hiv finns kännedom om ytterligare tre fall av mor-barn transmission under samma tidsperiod, där moderns hivinfektion inte var känd vid barnets födelse. I ett av dessa fall rör det sig om kvinnor med negativt hivtest tidigt under graviditeten, men som smittats senare under graviditeten eller amningsperioden och två fall om kvinnor som inte testats under aktuell graviditet. Årligen diagnostiseras dock hiv hos flera barn och ungdomar som immigrerat eller adopterats från endemiska områden. Två barn har avlidit av hivrelaterade tillstånd i Sverige under det senaste decenniet.

7.1 Inför start av hivbehandling

Principerna för ART av barn skiljer sig inte nämnvärt från dem vid behandling av vuxna, men vissa specifika frågor måste beaktas. Barnet är beroende av sina vårdnadshavare för god följsamhet och därför bör hela familjens situation beaktas inför behandlingsstart. Det kan vara svårt

att upprätthålla god följsamhet vid behandling av ett symtomfritt litet barn om vårdnadshavare brister i förståelse av och kunskap om vikten av behandling och/eller i motivation. Betydelsen av följsamhet och hur denna ska upprätthållas skall därför diskuteras noggrant med både barn/ungdom och vårdnadshavare innan behandlingsstart.

Perinatalt infekterade barn smittas under en period då immunsystemet är under utveckling. Immunsystemet förmår inte begränsa virusmängden, som oftast är betydligt högre än hos vuxna individer. Den initialt mycket höga virusnivån kvarstår under lång tid, ofta upp till fem år (115). Vid insatt ART tar det vanligen längre tid innan små barn når odetekterbart hiv RNA än för vuxna (116). Absoluta CD4-tal varierar normalt med åldern hos små barn (117). CD4-procent varierar också med åldern, men inte lika uttalat som absoluttalet (118). Diskrepans mellan parametrarna är vanlig och åldersanpassat absoluttal har på senare tid visat sig bättre än CD4-procent för barn i alla åldrar (119).

7.2 När starta antiretroviral behandling hos barn och ungdomar?

Alla barn och ungdomar som lever med hiv rekommenderas ART oavsett symtom eller CD4-celltal. Det är dock viktigt att barnet och familjen har tillräcklig kunskap om varför behandling ges och hur den går till. Basala kunskaper om hiv skall förmedlas, i syfte att öka förståelsen för vikten av hög följsamhet, och att behandlingen är livslång. Öppen kommunikation på ett åldersanpassat sätt rekommenderas till barn i alla åldrar. Barnets ålder och immunstatus styr hur brådskande det är att komma igång, och hur intensivt informations- och motivationsarbetet ska vara. Det är ur kliniskt perspektiv oftast inte brådskande att starta behandlingen. Uppskjuten behandlingsstart kan motiveras i följande situationer:

- Patienten och/eller familj ej tillräckligt förberedda till behandling och patienten har acceptabelt immunstatus (CD4 > 500 celler/ μ l)
- Patienten har stabilt CD4-tal över 500 celler/ μ l och icke-detekterbara eller mycket låga virusnivåer, inklusive "elite controllers".

Syftet med fördröjd behandlingsstart ska då vara att optimera förutsättningarna för god långsiktig följsamhet och lyckat behandlingsutfall.

Det är svårt att förutsäga risk för aids och död hos barn < 1 år och stöd finns för god effekt på sjukdomsutveckling och överlevnad av tidig ART till spädbarn (120, 121), samt något svagare stöd beträffande neurokognitiv utveckling (122). Data från pediatrika studier styrker att tidig behandlingsstart medför bättre immunologiskt svar, förbättrad tillväxt, minskad inflammation och

storlek av den latent virusreservoaren, och sannolikt förbättrad respons på vaccinationer (123-126). Hiv RNA \geq 100 000 kopior/ml hos äldre barn har associerats med ökad risk för mortalitet (120), liksom med sämre neurokognitiv funktion (127). Stöd från kontrollerade randomiserade studier på barn 5–10 år med bra immunstatus saknas men teoretiska resonemang talar för att tidig behandlingsstart är gynnsam även för denna grupp. Extrapolering från vuxendata talar starkt för fördelar med behandling av alla i adolescensen, det vill säga 10–18 års åldern. Vid behandling av tonåringar beaktas även att reducerad virusmängd förebygger överföring av hiv till partner när ungdomarna blir sexuellt aktiva (18). Hivinfektionens kliniska naturlöslöpp och symtomatologi skiljer sig till viss del mellan barn och vuxna. Inom pediatrik hivvård används den kliniska klassifikation som CDC publicerade 1994 (128) och som uppdaterades 2014 (129).

7.3 Initial behandling till barn

Resistenstestning bör alltid utföras innan behandlingsstart. Utbudet av läkemedel för pediatrikt bruk har genomgått en positiv utveckling och registrering av både nya och äldre läkemedel för yngre barn pågår. Beredningsform, smak samt tablettstorlek har större betydelse vid barnbehandling. Dosering till barn styrs efter vikt alternativt kroppsytta och ålder. Eftersom barn i perioder växer snabbt är det viktigt med regelbundna och förhållandevis frekventa kontroller för att kunna justera dosen. Rätt dos kan erhållas med hjälp av mixtur i ökande mängd alternativt med kombinationer av hela och delade tabletter i olika styrkor. Vid tablettbehandling är vissa preparat svårare att använda, eftersom urvalet av tabletter med olika styrka är begränsat.

Valet mellan NNRTI, INI och PI styrs av samma överväganden som hos vuxna. För dosering, se Appendix 1.

Till tidigare obehandlade barn och ungdomar rekommenderas i första hand:

- 0 till < 14 dagar
 - zidovudin/lamivudin + nevirapin
 - zidovudin/lamivudin + raltegravir
- 14 dagar till < 3 månader
 - zidovudin/lamivudin + raltegravir
 - zidovudin/lamivudin + lopinavir/r
- 3 månader till < 3 år
 - abakavir/lamivudin + raltegravir
 - abakavir/lamivudin + lopinavir/r
- 3 år till < 6 år
 - abakavir/lamivudin + atazanavir/r
 - abakavir/lamivudin + darunavir/r
 - abakavir/lamivudin + dolutegravir
 - abakavir/lamivudin + efavirenz
- 6 år till < 12 år
 - abakavir/lamivudin + atazanavir/r
 - abakavir/lamivudin + darunavir/r
 - abakavir/lamivudin eller tenofovir alafenamide (TAF)/emtricitabin + dolutegravir
 - abakavir/lamivudin eller TAF/emtricitabin + efavirenz
- 12 år
 - abakavir/lamivudin + atazanavir/r
 - abakavir/lamivudin + darunavir/r
 - abakavir/lamivudin eller TAF/emtricitabin + dolutegravir
 - abakavir/lamivudin eller TAF/emtricitabin + efavirenz
 - elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/TAF

NRTI

I första hand rekommenderas abakavir + lamivudin till barn 3 månader till < 6 år. Preparaten finns som mixtur och tabletter med skåra vilket ökar flexibiliteten och gör dem lätta att dosera vid behandling av växande barn och de kan administreras en gång/dag från tre års ålder. Genotypning för HLA-B*5701 ska utföras innan behandling med abakavir påbörjas och preparatet ska inte användas vid positivt resultat.

Tenofovir disoproxil fumarat (TDF) kan användas som förstahands NRTI från 12 års ålder. Preparatet är registrerat från 2 års ålder men med tanke på potentiell njurtoxicitet och påverkan på benmineralisering ska försiktighet iakttas vid användning hos yngre barn, icke genomgången pubertet och vid kombination med PI/r.

Tenofovir alafenamid (TAF) kan användas till barn ≥ 6 år som väger ≥ 35 kg (130). Zidovudin + lamivudin är en alternativ kombination till barn i alla åldrar om andra NRTI-preparat inte är lämpliga. Zidovudin bör undvikas så långt det är möjligt på grund av ogynnsamma biverkningar.

Emtricitabin är registrerat från 4 månaders ålder men kan i praktiken endast ges till barn och ungdomar som väger minst 33 kg med de formuleringar som finns tillgängliga i Sverige.

Didanosin och stavudin ska inte användas på grund av ogynnsam biverkningsprofil.

NNRTI

- Efavirenz har visats vara effektivare än nevirapin som förstahandsval till barn > 3 år (131).
- Förbättringar av metaboliska parametrar har observerats hos barn som bytte från LPV/r till efavirenz (EFV) vid eller efter 3 år (132).
- Bestämning av läkemedelskoncentration rekommenderas alltid efter tre veckor på alla barn som startar efavirenz på grund av risken för centralnervösa biverkningar och mycket höga läkemedelskoncentrationer vid vissa genetiska varianter av CYP2B6 (133).
- Nevirapin är ett alternativ till barn < 3 år.
- Etravirin är ett alternativ som är registrerat från 6 års ålder men lämpliga beredningar saknas för barn < 30 kg.
- Rilpivirin är registrerat för behandlingsnaiva patienter 12 år och äldre med hiv RNA $\leq 100\,000$ kopior/ml. Låg tröskel för resistens.

PI/r

- I första hand rekommenderas lopinavir/r till barn 14 dagar – 3 år.
- Lopinavir/r bör inte användas till barn yngre än 14 dagar och/eller yngre än motsvarande gestationsvecka 42 p.g.a. fallrapporter om misstänkt toxicitet hos fr.a. prematurfödda barn (övergående binjurebarksvikt, livshotande bradyarytmi, hjärtpåverkan, laktacidosis, akut njursvikt, påverkan på centrala

nervsystemet och andningsdepression). Toxiciteten kan bero på själva läkemedlet, propylenglykol 15 % och/eller etanol 42 % som ingår i mixturen (134). Om preparatet p.g.a. avsaknad av alternativ ges till barn < 14 dagar gamla och/eller yngre än motsvarande gestationsvecka 42 bör detta göras inneliggande under noggrann observation (Rekommendationsgrad D).

- Från 3 års ålder är darunavir/r och atazanavir/r förstahandsalternativ.

Fusions- och inträdeshämmare

- Enfuvirtid kan användas som alternativ från 6 års ålder.
- Maraviroc är inte registrerat för barn och ungdomar < 16 år.

INSTI

- Raltegravir är registrerat från fyra veckors ålder och ett förstahandsalternativ till barn yngre än 6 år. Kan med försiktighet användas till nyfödda (135).
- Elvitegravir är registrerat för barn från 12 år i kombinationspreparat tillsammans med emtricitabin, cobicistat och TAF.
- Dolutegravir är ett förstahandsalternativ ≥ 6 år. Studier pågår av behandling till barn så unga som fyra veckor (136).
- Bictegravir finns endast tillgängligt i fast doskombination med TAF/emtricitabin. Inte godkänd för pediatrikt bruk men studeras i vuxendos för barn och ungdomar i åldern 12 år till 18 år med vikt ≥ 35 kg.

7.4 Profylax mot *Pneumocystis jiroveci***< 1 år**

Påbörjas om CD4 < 750 celler/ μ l

1–5 år

Påbörjas om CD4 < 500 celler/ μ l

> 5 år

Påbörjas om CD4 < 200 celler/ μ l

Vid insättande av ART kan man utifrån individuell bedömning avstå från pneumocystisprofylax även vid CD4-nivåer under ovanstående gränsvärden förutsatt att patienten följs noggrant och att immundefekten inte är alltför uttalad.

Profylax kan avslutas efter sex månader om CD4-cellsnivåerna normaliserats. Som alternativ till trimetoprim/sulfametoxazol per os används i specialfall dapsone alternativt inhalation/intravenöst pentamidin. Rutinmässig primär profylax mot andra opportunistiska infektioner rekommenderas inte.

7.5 Uppföljning

Klinisk uppföljning och provtagning med hiv RNA var tredje månad är minimum. CD4-celler behöver inte kontrolleras vid varje besök hos välbehandlade patienter. Kliniska symptom, misstänkta biverkningar, följsamhetsproblem och höga virusnivåer kräver tätare kontroller eftersom immunstatus snabbt kan försämrats.

Vård och behandling av barn och ungdomar som lever med hiv bör utföras av team med kompetens inom både hivvård och barnmedicin. Provtagning bör ske på en mottagning med barnanpassad miljö. Barnet och dess familj behöver tillgång till barnmedicinsk psykosocial kompetens. Många barn som lever med hiv har också behov av annan barnmedicinsk vård, nutritionsstöd och neuropsykiatrisk utredning. Det är en fördel om denna vård och utredning är välintegrerad med hivvården. Barnet/ungdomen bör också erbjudas åldersanpassade utbildningsinsatser för att kunna acceptera och lära sig leva med

en kronisk sjukdom som medför så många svåra aspekter. Till exempel att leva med en "blodsmitta", att kunna hantera en sexualdebut med tanke på smittrisk och att ha en sjukdom som lyder under smittskyddslagen. En strukturerad samplanering av överföring mellan barn- och vuxenvård bör ske i samarbete mellan barnklinik och vuxeninfektionsklinik. Tillgång till sexologisk kompetens är av stort värde i denna fas.

Utbildningsverksamhet i lägerform (hivskola) för barn och ungdomar som lever med hiv från hela landet (kostnadsfri för deltagarna) arrangeras flera gånger per år av Nationellt Kunskaps- och Resurscentrum för barn och unga med hivinfektion (www.barnhiv.se) vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus. Nationellt Kunskaps- och Resurscentrum för barn och unga med hiv erbjuder också utbildningsinsatser till alla yrkeskategorier som kommer i kontakt med barn och ungdomar som lever med hiv.

Faktaruta 1. Sammanfattning initiering av hivbehandling för barn och ungdomar

Behandling rekommenderas till alla barn och ungdomar med hiv

Senarelagd behandlingsstart kan övervägas i följande situationer:

- Patienten och/eller familj ej tillräckligt förberedda till behandling och patienten har acceptabelt immunstatus (CD4 > 500 celler/ μ l).
- Patienten har stabilt CD4-tal över 500 celler/ μ l och icke-detekterbara eller mycket låga virusnivåer, inklusive "elite controllers".

8. Handläggning av betydelsefulla biverkningar

8.1 Lipoatrofi

Lipoatrofi, förlust av subkutant fett som är mest framträdande i ansikte och på extremiteter, är en stigmatiserande biverkan som ses efter längre tids behandling med stavudin, zidovudin (evidensgrad 1) och didanosin. Dagens mediciner ger inte dessa biverkningar (137).

8.2 Metabola rubbningar

De vanligaste orsakerna till metabola rubbningar hos PLHIV är samma som för hivnegativa, det vill säga rökning, felaktiga kostvanor, bristande motion och ärftlighet. Även hivbehandling i sig är associerad med metabola rubbningar, framför allt boostrade PI (evidensgrad 2a). Vissa av biverkningarna, till exempel förhöjt LDL-kolesterol och triglycerider, är vanligen reversibla vid utsättning av de aktuella läkemedlen. Från kliniska studier har också rapporterats förbättring av lipidnivåerna vid behandlingsbyte till

atazanavir-, abakavir-, tenofovir- eller NNRTI-baserad ART (138-140).

Vid hyperlipidemi bedöms den sammantagna risken för hjärtkärlsjukdom i enlighet med nationella riktlinjer. Vid bedömning av behandlingsbehov för hyperlipidemi ska hänsyn tas till riskfaktorer som rökvanor, diabetes, känd hjärtkärlsjukdom, hereditet, hypertoni etc.). Kolesterolstegring med högt LDL har sannolikt större potentiella konsekvenser än isolerad triglyceridstegring. Det finns flera olika algoritmer man kan använda sig av för att kalkylera en individs risk att drabbas av kardiovaskulär sjukdom, till exempel SCORE-algoritmen (141).

Handläggning av metabola rubbningar:

- Rökstopp rekommenderas alltid.
- Patienten bör få information om lämplig kost och motion. Remiss till dietist kan övervägas.
- Hivbehandlingen bör ses över för att minimera en påtaglig påverkan härifrån. Ett eventuellt byte av ART får inte äventyra den virologiska kontrollen.

Om vidtagna åtgärder inte haft önskad effekt skall lipidsänkande behandling övervägas i enlighet med gällande riktlinjer för hivnegativa. Behandling med en statin rekommenderas då i första hand enligt följande:

Kontraindikation föreligger för simvastatin och lovastatin med hela klassen PI samt EVG/c/FTC/TDF och EVG/c/FTC/TAF, på grund av uttalad interaktion som leder till kraftigt ökade simvastatinnivåer, med påtaglig risk för allvarlig muskelbiverkan (142, 143). Detta är viktigt att förmedla till patienter och läkare som kan vara involverade i patientens övriga medicinering. Efavirenz sänker exponeringen för simvastatin med cirka 60 % vilket gör att det kan krävas högre doser (se Efavirenz Produktresumé). Dolutegravir och raltegravir har inga interaktioner med statinerna.

Även övriga statiner bör doseras med viss försiktighet och ges i låg dos initialt tillsammans med bostrad PI och elvitegravir.

Patienter som har eller utvecklar diabetes mellitus handläggs som andra diabetespatienter. Hivbehandlingen justeras som vid hyperlipidemi.

8.3 Leverpåverkan

Hos PLHIV med underliggande kronisk lever-sjukdom ses ofta förhöjda levervärden efter insättande av behandling (144). Vad gäller svårighetsgraden av leverpåverkan tycks transaminasstegringen hos de allra flesta vara måttlig och oftast reversibel med gradvis återgång till ursprungsvärdena vare sig man fortsätter med eller avbryter behandlingen.

8.4 Njurfunktionspåverkan

Hivassocierad nefropati är den vanligaste orsaken till kronisk njursvikt hos PLHIV. Detta tillstånd ses i princip bara hos patienter med afrikanskt ursprung och kan förekomma vid vilket CD4-tal som helst. I typfallet är detta kopplat till obehandlad infektion, och förbättring sker oftast efter insatt behandling.

Tenofovir, administrerat som TDF, har associerats med minskning i uppskattat GFR, akut njursvikt, tubulär dysfunktion och Fanconis syndrom (145, 146). Detta har framför allt setts vid sambehandling med PI/r eller cobicistat, som medför cirka 30 % högre tenofovirexponering än då TDF ges med NNRTI, dolutegravir eller raltegravir. Den nefrotoxiska effekten av TDF i kombination med INSTI och NNRTI hos njurfriska bedöms vara av obetydlig klinisk relevans (147). Risk för njurpåverkan har inte setts med tenofovir i form av TAF (148, 149).

Värt att nämna är att flera antiretrovirala läkemedel (dolutegravir, cobicistat och rilpivirin) hämmar den tubulära utsöndringen av kreatinin, vilket momentant resulterar i en diskret ökning av plasma kreatinin och härmed en motsvarande

minskning av uppskattat GFR, men ingen progression efter det. Det påverkar inte den glomerulära filtrationen och anses inte vara kliniskt relevant (150).

8.5 Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner och/eller exantem kan förekomma vid behandling med alla antiretrovirala medel, men de allvarligaste formerna har beskrivits i samband med abakavir (evidensgrad 4).

Vid behandling med abakavir utvecklar cirka 5 % av patienterna en överkänslighetsreaktion (hypersensitivitetsreaktion; HSR) som vanligen går med feber, utslag och allmänsymtom (för detaljer, se Kivexa SPC). Om behandling med abakavir då fortsätts eller återupptas efter att ha avbrutits finns risk för allvarlig HSR, till och med dödsfall har förekommit (evidensgrad 1c). Förekomst av HLA klass 1-allelen HLA-B*5701 är mycket starkt associerad till risken för HSR (151, 152). HLA-B*5701 förekommer i varierande frekvens i olika populationer, från 5–10% bland vita européer till mindre än 1 % bland PLHIV med afrikanskt ursprung (153). Genotypning för HLA-B*5701 ska utföras före insättning av abakavir. Hos patient som är positiv för HLA-B*5701 är det kontraindicerat att sätta in (154). Test för HLA-B*5701 utförs bland andra på avdelningen för klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

Även efavirenz, etravirin och dolutegravir har en relativt hög frekvens av hudbiverkningar, dock oftast av lindrig eller måttlig grad (se Produktresuméer Stocrin, Intelence och Tivicay).

Darunavir ska användas med försiktighet till patient som reagerat med allergisk reaktion mot sulfa eftersom darunavir innehåller en sulfonamid-del och därmed kan korsreagera vid allvarlig sulfaallergi.

9. Läkemedelsinteraktioner

Den stora risken för läkemedelsinteraktioner, framför allt vid PI- och NNRTI-behandling, kräver en genomgång av all samtidig medicinering inför behandlingsstart, vid behandlingsbyte och vid misstanke om koncentrationsrelaterade biverkningar samt behandlingssvikt. För en samlad översikt av möjliga interaktioner rekommenderas den svenska hemsidan <http://janusinfo.se/Beslutsstod/janusmed-interaktioner-och-riskprofil/> och den brittiska hemsidan <http://www.hiv-druginteractions.org/>. Det är också möjligt att konsultera klinisk farmakolog vid de regionala läkemedelsinformationscentralerna (se www.lic.nu för kontaktuppgifter) angående handläggning av läkemedelsinteraktioner.

NRTI

De flesta NRTI-preparaten utsöndras huvudsakligen renalt. De metaboliseras inte av och påverkar inte heller CYP450-systemet och har därmed liten risk för farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner.

NNRTI

NNRTI metaboliseras av CYP-enzymerna. Samtidigt induceras CYP-enzymerna av flertalet läkemedel i denna klass (se produktresumé för respektive preparat) vilket kan medföra sänkta koncentrationer av andra läkemedel som elimineras via metabolism. Ett kliniskt betydelsefullt exempel är metadon (vars plasmanivåer även kan sjunka vid PI-behandling – dock i allmänhet mindre uttalat). Andra exempel är vissa statiner (simvastatin, lovastatin) och kalciumflödeshämmare (amlodipin) som kan behöva ges i ökad dos, och trombocythämmare vars exponering minskar och där effekten kan avta (klopidogrel, tikagrelor). Trombocythämmaren klopidogrel och etravirin utgör ett undantag. Etravirin är en hämmare av CYP2C19 (enzymet för huvudsaklig metabolism av klopidogrel) och medför istället en risk för ökad exponering och blödningsrisk.

Samtidig behandling med NNRTI och PI är ibland problematisk på grund av enzyminduktion. I det enskilda fallet hänvisas till respektive läkemedels produktresumé. Andra enzyminducerande läkemedel som till exempel karbamazepin och rifampicin medför sänkta koncentrationer av NNRTI och dosökning kan övervägas.

PI

Alla PI, inte minst ritonavir, är hämmare av CYP3A, vilket medför en stor risk för läkemedelsinteraktioner. Ritonavir (även darunavir och lopinavir) inducerar därutöver aktiviteten hos vissa CYP-enzymerna, vilket komplicerar bilden. I praktiken innebär detta att läkemedel som är rena CYP3A-substrat ökar, oftast kraftigt, i exponering vid sambehandling med bostrade PI, medan läkemedel som metaboleras via flera olika CYP-enzym ofta sjunker i exponering. Ett sådant exempel är metadon (cirka 25 % minskning av exponering). Cobicistat är en specifik hämmare av CYP3A, utan aktivitet mot hiv, som används för att öka exponeringen för elvitegravir, atazanavir eller darunavir. Till skillnad från ritonavir har cobicistat ingen inducerande effekt på metaboliserande enzymer (inklusive CYP-enzymerna). Vid förskrivning av läkemedel hos patienter som behandlas med en bostrad PI bör eventuella interaktioner alltid kontrolleras. Vissa kombinationer är kontraindicerade, medan andra kan kräva kraftiga dosanpassningar.

Några exempel på kliniskt betydelsefulla interaktioner är:

- *Statiner*: Simvastatin och lovastatin är kontraindicerade vid samtidig behandling

med bostrade PI eller elvitegravir/c. Atorvastatin och rosuvastatin interagerar också med bostrade PI och med elvitegravir/cobi, men kombinationen är inte kontraindicerad. I allmänhet bör behandling inledas med lägsta möjliga dos och trappas upp under monitorering (155, 156).

- *Blodtrycksläkemedel*: Ökad exponering för kalciumblockerare, vilka bör användas med stor försiktighet. Kalciumflödeshämmare med effekter på hjärtats retledning vid terapeutisk exponering bör undvikas om alternativ finns. Betablockerare, diuretika och ACE-hämmare förväntas inte interagera.
- *Trombocythämmare*: Klopidogrel bioaktiveras genom CYP-metabolism (CYP2C19). Koncentrationen av aktiva metaboliter och därmed den trombocythämmande effekten kan således eventuellt minska vid samtidig behandling med bostrade PI och elvitegravir/c. Atazanavir givet utan bostring påverkar däremot sannolikt inte dessa läkemedel i någon påtaglig grad. Koncentrationen av tikagrelor (som metaboliseras i stort sett via CYP3A) ökar istället kraftigt, med blödningsrisk som följd. Kombinationen av bostrade PI eller elvitegravir/c och tikagrelor är därför kontraindicerad. Exponeringen för prasugrel, som i och för sig bioaktiveras via CYP-enzymerna, påverkades inte kliniskt relevant vid sambehandling med potent CYP3A-hämmare (ketokonazol) eller stark inducerare (rifampicin), och bedöms kunna ges med alla rekommenderade behandlingar. Följande antiretrovirala läkemedel *kan* ges utan dosjusteringar (hänsyn behöver inte tas till NRTI):
 - Med prasugrel*: inga kliniskt relevanta interaktioner förväntas med rekommenderade hivläkemedel
 - Med klopidogrel*: alla NRTI, dolutegravir, raltegravir, atazanavir utan ritonavir, rilpivirin
 - Med tikagrelor*: alla NRTI, dolutegravir, raltegravir, rilpivirin
- *Medel vid erektil dysfunktion*: Koncentrationen av sildenafil, tadalafil och vardenafil ökar kraftigt tillsammans med bostrad PI och elvitegravir/c och bör ges i lägsta möjliga dos, och med dosintervall i enlighet med relevanta produktresuméer.
- *Kortikosteroider* för inhalation (inklusive nasalt): Användning av högpotenta inhalationssteroider såsom flutikason har orsakat Cushings syndrom vid sambehandling med PI/r. Beklometason är ett alternativ som inte förväntas interagera med bostrade PI och elvitegravir/c.

- **Immunosuppression:** Ciklosporin, tacrolimus, sirolimus och everolimus metaboliseras alla genom CYP3A4 och koncentrationen kan därför stiga markant vid samtidig behandling med PI/r och elvitegravir/c. Sistnämnda läkemedels hämning av transportproteinet P-glycoprotein bidrar till ytterligare koncentrationsökning av immunosuppressiva. Immunosuppression måste ges i låg dos med noggrann monitorering av läkemedelskoncentration.

INSTI

Dolutegravir påverkar inte CYP-enzymerna och behandling med läkemedlet förväntas därför inte påverka andra läkemedels farmakokinetik i lika stor utsträckning som PI och NNRTI. Ett viktigt undantag bland vanligt använda läkemedel är metformin, vars koncentration ökar och därför måste ges i låg dos. Dolutegravir elimineras främst genom metabolism via UGT1A1, men metaboliseras även till viss del genom CYP3A4, och andra läkemedel kan därför påverka exponeringen för dolutegravir. Exponeringen för dolutegravir minskar vid sambehandling med inducerare som efavirenz, karbamazepin och rifampicin. Vid sådan sambehandling hos patienter utan INSTI-resistens bör dolutegravir ges i tvådos. Sådan sambehandling bör ej ges då dolutegravir används till patienter med misstänkt eller bekräftad INSTI-resistens. Raltegravir och elvitegravir interagerar på liknande sätt som dolutegravir. Observera att elvitegravir ges i fast kombination med bland annat cobicistat som hämmar CYP3A och därmed interagerar med ett flertal läkemedel (för detaljer se PI ovan). Interaktionen mellan INSTI och jonkomplexbildare diskuteras nedan.

Interaktioner med syrahämmande medel och jonkomplexbildare

För patienter med frekvent behov av syrahämmande läkemedel är rilpivirin ett klart olämpligt behandlingsalternativ (sambehandling med protonpumpshämmare kontraindicerad). Upptaget av atazanavir/r påverkas också påtagligt, och alternativ behandling bör övervägas även här (oboostad atazanavir kontraindicerat). De riktlinjer som ges i produktresumén för respektive preparat måste följas noggrant.

Vidare bör läkemedel med tvåvärda katjoner (Ca²⁺, Fe²⁺, Mg²⁺) inte intas samtidigt med INSTI (kelatbildning i tarm). Vid uppdelat intag på minst fyra timmar ses däremot ingen påverkan på absorption. För detaljer hänvisas till respektive produktresumé som dock *inte* tar additiv effekt i beaktande. Typexempel på produkter som innehåller tvåvärda katjoner är kalciumsubstitution, multivitaminer, järntillskott och antacida.

Interaktioner med antikonceptionella medel

Ritonavir inducerar metabolismen av noresterone, levonorgestrel och etinylestradiol (157).

Det ger sannolikt lägre koncentrationer av de antikonceptionella medlen och utebliven antikonception kan inte uteslutas. Undantaget är ritonavir-boostad atazanavir där det finns dokumentation för att användning av etinylestradiol (35 µg) i kombination med norgestim (Cilest) borde ge säker antikonception (Reyataz Produktresumé). Vid behandling med efavirenz eller nevirapin rekommenderas inte heller peroral hormonell antikonception på grund av minskad exponering. Därför bör annan form av antikonceptionella medel övervägas vid sambehandling med dessa preparat.

Interaktioner med antiepileptika

Karbamazepin, fenytoin och fenobarbital är alla enzyminducerare och kan därmed ge påtagligt minskade koncentrationer av PI, NNRTI, INSTI och maraviroc. Koncentrationen av det antiepileptiska läkemedlet kan också påverkas uppåt eller nedåt. Valproat och lamotrigin glukuronideras och koncentrationen minskar vid samtidig användning av ritonavir. Gabapentin, vigabatrin och levetiracetam utsöndras renalt och har låg interaktionsrisk. Inom neurologin finns en tradition att använda koncentrationsbestämningar som stöd för dositeringen och detta kan vara ett värdefullt verktyg även för de antiretrovirala läkemedlen, för att hantera denna typ av interaktionsrisker.

Interaktioner med naturläkemedel

Flera studier har visat att Johannesört (*Hypericum perforatum*) är en mycket potent inducerare av CYP-enzymerna och transportproteinet P-glykoprotein. Användning av Johannesört tillsammans med ART är därför kontraindicerad. Eftersom interaktionsrisken för det stora flertalet naturläkemedel är okänd och innehållet inte alltid är väl kontrollerat rekommenderas en allmän försiktighet med naturläkemedel under pågående ART.

Födointeraktioner

För vissa hivläkemedel förekommer kliniskt relevanta interaktioner med föda. Flera av läkemedlen, inklusive tenofovir, rilpivirin, elvitegravir och alla PI (utom lopinavir/r i tablettform) bör intas med föda, då biotillgängligheten vid fasta är lägre. Hos patienter utan resistens är intag av tenofovir med föda inte nödvändigt; sålunda rekommenderas att kombinationspreparatet Atripla intas fastande (Atripla Produktresumé) eftersom risken för CNS-biverkningar minskar då efavirenz intas fastande (Stocrin Produktresumé).

9.1 Koncentrationsbestämning av antiretrovirala läkemedel

Koncentrationsbestämning av antiretrovirala läkemedel bör inte ske rutinmässigt då värdet av detta är tveksamt, men kan övervägas i följande situationer:

- Samtidig behandling med potenta inducerare av läkemedelsmetabolism (t.ex. rifampicin,

karbamazepin, fenytoin) eller andra substanser som sänker koncentrationen av hivläkemedlen

- Behandling av gravida eller barn, i situationer där kliniskt signifikant läkemedelsresistens föreligger
- Vid misstänkta koncentrationsberoende biverkningar av efavirenz och dolutegravir (CNS-biverkningar efter mer än en månads behandling)
- Vid uttalad lever- eller njurfunktionsnedsättning
- Vid sviktande behandling
- Vid misstanke om dålig compliance

Avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, erbjuder koncentrationsbestämningar av flera antiretrovirala läkemedel (se <https://www.karolinska.se/for-vardgivare/Karolinska-Universitetslaboratoriet/> för sortiment och provtagningsanvisningar) och kan förmedla kontakt med laboratorier utomlands för vissa andra analyser. Prov bör i allmänhet tas i steady state, vilket i praktiken innebär efter minst 10–14 dagars behandling. Dalvärde eftersträvas i möjligaste mån, då detta antas bäst korrelera till effekt och uppvisa minst variabilitet.

Faktaruta 2: Evidens- och rekommendationsgradering (efter NHS Research and Development, 1999; http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels).

Kvalitetsgradering av evidens

- 1a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc)
- 2c "Utfallsstudier" ("Outcome Research")
- 3a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3c Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc

Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b eller c, 3a eller b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

10. Referenser

- UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics — 2018 fact sheet: UNAIDS; 2018 [cited 2018 10 October]. Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
- Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* (London, England). 2017;390(10107):2063-72.
- Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* (London, England). 2017;390(10107):2073-82.
- Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Wong WW, Sussmann O, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018.
- Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The lancet HIV*. 2018;5(5):e211-e20.
- Eron JJ, Orkin C, Gallant J, Molina JM, Negredo E, Antinori A, et al. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients. *AIDS* (London, England). 2018;32(11):1431-42.
- Orkin C, Molina JM, Negredo E, Arribas JR, Gathe J, Eron JJ, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *The lancet HIV*. 2018;5(1):e23-e34.
- Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl LP, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir- rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* (London, England). 2018;391(10123):839-49.
- Krentz HB, Campbell S, Lahl M, Gill MJ. De-simplifying single-tablet antiretroviral treatments: uptake, risks and cost savings. *HIV medicine*. 2019.
- Brännström J, Svedhem Johansson V, Yilmaz A, Blaxhult A, Wendahl S, Sönnnerborg A. A high occurrence of late presenters and missed HIV diagnosis in clinical care in Sweden. *Journal of the International AIDS Society*. 2010;13(Suppl 4):169.
- Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009;4(5):e5575.
- Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*. 1997;337(11):725-33.
- Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010;363(3):257-65.
- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study G, Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(8):1133-44.
- May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiebaut R, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* (London, England). 2007;21(9):1185-97.
- Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1815-26.
- Collaboration H-C, Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):509-15.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505.
- Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(8):1133-44.
- Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *Jama*. 2016;316(2):171-81.
- Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, Grinsztejn B, Prestage GP, Zablotska-Manos IB, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *The lancet HIV*. 2018;5(8):e438-e47.
- Rodger AJ. Risk of HIV transmission through condomless sex in MSM couples with suppressive ART: The PARTNER2 Study extended results in

- gay men. *AIDS* 2018; 23-27 July 2018; Amsterdam2018.
23. Folkhälsomyndigheten. Smittsamhet vid behandlad hivinfektion. Östersund, Sweden: The Public Health Agency of Sweden; 2014.
 24. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(3):318-30.
 25. Dorjee K, Choden T, Baxi SM, Steinmaus C, Reingold AL. Risk of cardiovascular disease associated with exposure to abacavir among individuals with HIV: A systematic review and meta-analyses of results from 17 epidemiologic studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2018.
 26. Nan C, Shaefer M, Urbaityte R, Oyee J, Hopking J, Ragone L, et al. Abacavir Use and Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Events: Pooled Analysis of Data From Clinical Trials. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(5):ofy086.
 27. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2095-106.
 28. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Collier A, Mollan K, Budhathoki C, et al. ACTG 5202: Final Results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in Treatment-naive HIV-infected Patients. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; San Francisco, USA2010.
 29. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):927-35.
 30. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2009;374(9692):796-806.
 31. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(1):77-85.
 32. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1807-18.
 33. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* (London, England). 2014;383(9936):2222-31.
 34. Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(5):483-6.
 35. Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(1):96-100.
 36. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2039-46.
 37. Hamada Y, Nishijima T, Komatsu H, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, et al. Is ritonavir-boosted atazanavir a risk for cholelithiasis compared to other protease inhibitors? *PLoS One*. 2013;8(7):e69845.
 38. Lin KY, Liao SH, Liu WC, Cheng A, Lin SW, Chang SY, et al. Cholelithiasis and Nephrolithiasis in HIV-Positive Patients in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137660.
 39. Leon A, Martinez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Pumarola T, et al. Early virological failure in treatment-naive HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS* (London, England). 2005;19(2):213-5.
 40. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* (London, England). 2018.
 41. Hocqueloux L, Raffi F, Prazuck T, Bernard L, Sunder S, Esnault JL, et al. Dolutegravir monotherapy versus dolutegravir/abacavir/lamivudine for virologically suppressed people living with chronic HIV infection: the randomized non-inferiority MONCAY trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019.
 42. Wijting I, Rokx C, Boucher C, van Kampen J, Pas S, de Vries-Sluijs T, et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV (DOMONO): a phase 2, randomised non-inferiority trial. *The lancet HIV*. 2017;4(12):e547-e54.
 43. Andersson E, Nordquist A, Esbjornsson J, Flamholz L, Gisslen M, Hejdeman B, et al. Increase in transmitted drug resistance in migrants from sub-Saharan Africa diagnosed with HIV-1 in Sweden. *AIDS* (London, England). 2018;32(7):877-84.
 44. Ekici H, Amogne W, Aderaye G, Lindquist L, Sonnerborg A, Abdurahman S. Minority drug-resistant HIV-1 variants in treatment naive East-African and Caucasian patients detected by allele-specific real-time PCR. *PLoS One*. 2014;9(10):e111042.

45. Li JZ, Paredes R, Ribaudó HJ, Svarovskaia ES, Metzner KJ, Kozal MJ, et al. Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis. *JAMA*. 2011;305(13):1327-35.
46. Inzaule SC, Hamers RL, Noguera-Julian M, Casadella M, Parera M, Kityo C, et al. Clinically relevant thresholds for ultrasensitive HIV drug resistance testing: a multi-country nested case-control study. *The Lancet HIV*. 2018.
47. Mills AM, Cohen C, DeJesus E, Brinson C, Williams S, Yale KL, et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials*. 2013;14(5):216-23.
48. Aleman S, Soderbarg K, Visco-Comandini U, Sitbon G, Sonnerborg A. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS (London, England)*. 2002;16(7):1039-44.
49. Vandamme AM, Sonnerborg A, Ait-Khaled M, Albert J, Asjo B, Bachelier L, et al. Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. *Antivir Ther*. 2004;9(6):829-48.
50. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, Walmsley SL, Katlama C, Clotet B, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9534):466-75.
51. Youle M, Staszewski S, Clotet B, Arribas JR, Blaxhult A, Carosi G, et al. Concomitant use of an active boosted protease inhibitor with enfuvirtide in treatment-experienced, HIV-infected individuals: recent data and consensus recommendations. *HIV Clin Trials*. 2006;7(2):86-96.
52. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(5):535-40.
53. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine*. 2006;355(22):2283-96.
54. Mellberg T, Krabbe J, Gisslen M, Svennerholm B. HIV-1 low copy viral sequencing-A prototype assay. *Infectious diseases (London, England)*. 2016;48(6):472-6.
55. Vandekerckhove LP, Wensing AM, Kaiser R, Brun-Vezinet F, Clotet B, De Luca A, et al. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(5):394-407.
56. Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC, Jr. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1997;337(19):1343-9.
57. Abraham AG, D'Souza G, Jing Y, Gange SJ, Sterling TR, Silverberg MJ, et al. Invasive cervical cancer risk among HIV-infected women: a North American multicohort collaboration prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(4):405-13.
58. Carlander C, Wagner P, Svedhem V, Elfgren K, Westling K, Sonnerborg A, et al. Impact of immunosuppression and region of birth on risk of cervical intraepithelial neoplasia among migrants living with HIV in Sweden. *Int J Cancer*. 2016.
59. Carlander C, Wagner P, van Beirs A, Yilmaz A, Elfgren K, Dillner J, et al. Suppressing antiretroviral therapy associates with effective treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *AIDS (London, England)*. 2018;32(11):1475-84.
60. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, de Sanjose S, Mayaud P. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet HIV*. 2018;5(1):e45-e58.
61. Keller MJ, Burk RD, Xie X, Anastos K, Massad LS, Minkoff H, et al. Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA*. 2012;308(4):362-9.
62. Keller MJ, Burk RD, Massad LS, Eltoun IE, Hessol NA, Castle PE, et al. Cervical Precancer Risk in HIV-Infected Women Who Test Positive for Oncogenic Human Papillomavirus Despite a Normal Pap Test. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(10):1573-81.
63. Thorsteinsson K, Ladelund S, Jensen-Fangel S, Katzenstein TL, Johansen IS, Pedersen G, et al. Incidence of cervical dysplasia and cervical cancer in women living with HIV in Denmark: comparison with the general population. *HIV medicine*. 2016;17(1):7-17.
64. Massad LS, Hessol NA, Darragh TM, Minkoff H, Colie C, Wright RL, et al. Cervical cancer incidence after up to 20 years of observation among women with HIV. *Int J Cancer*. 2017;141(8):1561-5.
65. samverkan Rci. Vårdprogram cervixcancerprevention 2017 [cited 2018 10 October]. Available from: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/gynekologi/livmoderhals-vagina/vardprogram/>
66. Santesso N, Mustafa RA, Schunemann HJ, Arbyn M, Blumenthal PD, Cain J, et al. World Health Organization Guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(3):252-8.
67. Franceschi S, Clifford GM. Cervical screening: toward an equal risk/equal management approach, irrespective of HIV status. *AIDS (London, England)*. 2017;31(7):1045-6.
68. services UDoHah. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-

- Infected Adults and Adolescents 2018 [cited 2018 October 10]. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/brief-html/4/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/343/hpv>.
69. Carlander C, Marrone G, Brannstrom J, Yilmaz A, Elfgrén K, Sparen P, et al. Assessing cervical intraepithelial neoplasia as an indicator disease for HIV in a low endemic setting: a population-based register study. *Bjog*. 2017;124(11):1680-7.
 70. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest*. 2011;121(12):4593-9.
 71. Schim van der Loeff MF, Mooij SH, Richel O, de Vries HJ, Prins JM. HPV and anal cancer in HIV-infected individuals: a review. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014;11(3):250-62.
 72. Ford N, Shubber Z, Calmy A, Irvine C, Rapparini C, Ajose O, et al. Choice of antiretroviral drugs for postexposure prophylaxis for adults and adolescents: a systematic review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60 Suppl 3:S170-6.
 73. Folkhälsomyndigheten. Uppföljningstid efter hivexposition Folkhälsomyndigheten; 2015.
 74. Gaines H, Albert J, Axelsson M, Berglund T, Gisslen M, Sonnerborg A, et al. Six-week follow-up after HIV-1 exposure: a position statement from the Public Health Agency of Sweden and the Swedish Reference Group for Antiviral Therapy. *Infectious diseases (London, England)*. 2016;48(2):93-8.
 75. Grulich AE, Guy R, Amin J, Jin F, Selvey C, Holden J, et al. Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: the EPIC-NSW prospective cohort study. *The lancet HIV*. 2018;5(11):e629-e37.
 76. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10013):53-60.
 77. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2237-46.
 78. Cairns G, McCormack S, Molina JM. The European preexposure prophylaxis revolution. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(1):74-9.
 79. Albert J, Berglund T, Gisslen M, Groom P, Sonnerborg A, Tegnell A, et al. Risk of HIV transmission from patients on antiretroviral therapy: a position statement from the Public Health Agency of Sweden and the Swedish Reference Group for Antiviral Therapy. *Scand J Infect Dis*. 2014;46(10):673-7.
 80. Vernazza P, Bernard EJ. HIV is not transmitted under fully suppressive therapy: The Swiss Statement--eight years later. *Swiss medical weekly*. 2016;146:w14246.
 81. Socias ME, Sued O, Laufer N, Lazaro ME, Mingrone H, Pryluka D, et al. Acute retroviral syndrome and high baseline viral load are predictors of rapid HIV progression among untreated Argentinean seroconverters. *J Int AIDS Soc*. 2011;14:40.
 82. Lodi S, Phillips A, Touloumi G, Geskus R, Meyer L, Thiebaut R, et al. Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds <200, <350, and <500 Cells/mm(3): assessment of need following changes in treatment guidelines. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(8):817-25.
 83. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature*. 2000;407(6803):523-6.
 84. Hogan CM, Degruittola V, Sun X, Fiscus SA, Del Rio C, Hare CB, et al. The setpoint study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *The Journal of infectious diseases*. 2012;205(1):87-96.
 85. Grijsen ML, Steingrover R, Wit FW, Jurriaans S, Verbon A, Brinkman K, et al. No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection: the randomized Primo-SHM trial. *PLoS Med*. 2012;9(3):e1001196.
 86. Fidler S, Porter K, Ewings F, Frater J, Ramjee G, Cooper D, et al. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *The New England journal of medicine*. 2013;368(3):207-17.
 87. Strain MC, Little SJ, Daar ES, Havlir DV, Gunthard HF, Lam RY, et al. Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1. *The Journal of infectious diseases*. 2005;191(9):1410-8.
 88. Burbelo PD, Price RW, Hagberg L, Hatano H, Spudich S, Deeks SG, et al. Anti-Human Immunodeficiency Virus Antibodies in the Cerebrospinal Fluid: Evidence of Early Treatment Impact on Central Nervous System Reservoir? *The Journal of infectious diseases*. 2018;217(7):1024-32.
 89. Brannstrom J, Svedhem Johansson V, Marrone G, Wendahl S, Yilmaz A, Blaxhult A, et al. Deficiencies in the health care system contribute to a high rate of late HIV diagnosis in Sweden. *HIV medicine*. 2015.
 90. Egnell K, Svedhem-Johansson V. 23% of newly diagnosed HIV cases in 2007 at Karolinska University Hospital had opportunistic infections. *Journal of the International AIDS Society*. 2008;11(Suppl 1):P256.
 91. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69(18):1789-99.
 92. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*. 2002;35(1):182-9.
 93. Nunez M, Lana R, Mendoza JL, Martin-Carbonero L, Soriano V. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27(5):426-31.
 94. Koziel MJ. Influence of HIV co-infection on hepatitis C immunopathogenesis. *J Hepatol*. 2006;44(1 Suppl):S14-8.

95. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48(5):590-8.
96. Lagging M, Wejstal R, Duberg AS, Aleman S, Weiland O, Westin J. Treatment of hepatitis C virus infection for adults and children: updated Swedish consensus guidelines 2017. *Infectious diseases (London, England)*. 2018;50(8):569-83.
97. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*. 2000;18(13):1161-5.
98. Yapa HM, Boffito M, Pozniak A. Critical Review: What Dose of Rifabutin Is Recommended With Antiretroviral Therapy? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;72(2):138-52.
99. al. Ce. Pharmacokinetics of bictegravir administered twice daily in combination with rifampin. CROI 2018; March 4-7, 2018; Boston 2018.
100. WHO. HIV associated tuberculosis - TB/HIV fact sheet. World Health Organization; 2015.
101. Folkhälsomyndigheten. Tuberkulos 2017 [cited 2018 10 October]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/sjukdomsstatistik/tuberkulos/>.
102. Zenner D, Abubakar I, Conti S, Gupta RK, Yin Z, Kall M, et al. Impact of TB on the survival of people living with HIV infection in England, Wales and Northern Ireland. *Thorax*. 2015;70(6):566-73.
103. al Ge. HIV-associated TB in a low burden country: is screening for latent TB still needed. CROI; 4-7, 2018; Boston 2018.
104. Norrby M, Wannheden C, Ekstrom AM, Berggren I, Lindquist L. Incidence of tuberculosis and the need of prophylactic treatment in persons living with HIV in Stockholm during the era of antiretroviral therapy 1996-2013. *Infectious diseases (London, England)*. 2018:1-10.
105. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boule A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9944):682-90.
106. Golub JE, Cohn S, Saraceni V, Cavalcante SC, Pacheco AG, Moulton LH, et al. Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: the TB/HIV in Rio (THRio) study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;60(4):639-45.
107. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(11):1532-8.
108. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2487-98.
109. Costiniuk CT, Fergusson DA, Doucette S, Angel JB. Discontinuation of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis with CD4 count <200 cells/microL and virologic suppression: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(12):e28570.
110. Kojic EM, Kang M, Cespedes MS, Umbleja T, Godfrey C, Allen RT, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(1):127-35.
111. Levin CE, Sellors J, Shi JF, Ma L, Qiao YL, Ortendahl J, et al. Cost-effectiveness analysis of cervical cancer prevention based on a rapid human papillomavirus screening test in a high-risk region of China. *Int J Cancer*. 2010;127(6):1404-11.
112. Giacomet V, Penagini F, Trabattoni D, Vigano A, Rainone V, Bernazzani G, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults. *Vaccine*. 2014;32(43):5657-61.
113. Kojic EM, Rana AI, Cu-Uvin S. Human papillomavirus vaccination in HIV-infected women: need for increased coverage. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(1):105-17.
114. Naver L, Lindgren S, Belfrage E, Gyllensten K, Lidman K, Gisslen M, et al. Children born to HIV-1-infected women in Sweden in 1982-2003 - Trends in epidemiology and vertical transmission. *J Acq Imm Def*. 2006;42(4):484-9.
115. McIntosh K, Shevitz A, Zaknun D, Kornegay J, Chatis P, Karthas N, et al. Age- and time-related changes in extracellular viral load in children vertically infected by human immunodeficiency virus. *The Pediatric infectious disease journal*. 1996;15(12):1087-91.
116. Walker AS, Doerholt K, Sharland M, Gibb DM, Collaborative HIVPSSC. Response to highly active antiretroviral therapy varies with age: the UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study. *AIDS (London, England)*. 2004;18(14):1915-24.
117. Dunn D, Woodburn P, Duong T, Peto J, Phillips A, Gibb D, et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(3):398-404.
118. The European Collaborative Study. Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women. *The Pediatric infectious disease journal*. 1992;11(12):1018-26.
119. Study HIVPPMC, Boyd K, Dunn DT, Castro H, Gibb DM, Duong T, et al. Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage: implications for when to start antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *AIDS (London, England)*. 2010;24(8):1213-7.
120. Dunn D, Group HIVPPMCS. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9396):1605-11.

121. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *The New England journal of medicine*. 2008;359(21):2233-44.
122. Penazzato M, Prendergast AJ, Muhe LM, Tindyebwa D, Abrams E. Optimisation of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD004772.
123. Lewis J, Walker AS, Castro H, De Rossi A, Gibb DM, Giaquinto C, et al. Age and CD4 count at initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected children: effects on long-term T-cell reconstitution. *The Journal of infectious diseases*. 2012;205(4):548-56.
124. Cagigi A, Rinaldi S, Cotugno N, Manno EC, Santilli V, Mora N, et al. Early highly active antiretroviral therapy enhances B-cell longevity: a 5 year follow up. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(5):e126-31.
125. Jesson J, Koumakpai S, Diagne NR, Amorissani-Folquet M, Koueta F, Aka A, et al. Effect of Age at Antiretroviral Therapy Initiation on Catch-up Growth Within the First 24 Months Among HIV-infected Children in the IeDEA West African Pediatric Cohort. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(7):e159-68.
126. Persaud D, Patel K, Karalius B, Rainwater-Lovett K, Ziemniak C, Ellis A, et al. Influence of age at virologic control on peripheral blood human immunodeficiency virus reservoir size and serostatus in perinatally infected adolescents. *JAMA Pediatr*. 2014;168(12):1138-46.
127. Ruel TD, Boivin MJ, Boal HE, Bangirana P, Charlebois E, Havlir DV, et al. Neurocognitive and motor deficits in HIV-infected Ugandan children with high CD4 cell counts. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54(7):1001-9.
128. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1994;43(RR 12):1-12.
129. Centers for Disease C, Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR Recomm Rep*. 2014;63(RR-03):1-10.
130. Kosalaraksa P ea. Pharmacokinetics, safety & efficacy of E/C/F/TAF in HIV-infected children 6-12 yrs). *CROI 2017; Seattle 2017*.
131. Lowenthal ED, Ellenberg JH, Machine E, Sagdeo A, Boiditswe S, Steenhoff AP, et al. Association between efavirenz-based compared with nevirapine-based antiretroviral regimens and virological failure in HIV-infected children. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;309(17):1803-9.
132. Murnane PM, Strehlau R, Shiao S, Patel F, Mbetse N, Hunt G, et al. Switching to Efavirenz Versus Remaining on Ritonavir-boosted Lopinavir in Human Immunodeficiency Virus-infected Children Exposed to Nevirapine: Long-term Outcomes of a Randomized Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;65(3):477-85.
133. Mukonzo JK, Okwera A, Nakasujja N, Luzze H, Sebuwufu D, Ogwal-Okeng J, et al. Influence of efavirenz pharmacokinetics and pharmacogenetics on neuropsychological disorders in Ugandan HIV-positive patients with or without tuberculosis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:261.
134. US Department of Health & Human Services. FDA Drug Safety Communication: Serious health problems seen in premature babies given Kaletra (lopinavir/ritonavir) oral solution. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm246002.htm>. 2011.
135. Clarke D AA, Cababasay MP, et al. Raltegravir pharmacokinetics and safety in HIV-1 exposed neonates: dose-finding study. *CROI 2017; Seattle 2017*.
136. Ruel T AE, Singh RP, et al. Dolutegravir pharmacokinetics, safety and efficacy in HIV+ children 2 to < 6 years old. *CROI 2017; Seattle 2017*.
137. EMA. Updated advice on body fat changes and lactic acidosis with HIV medicines. *European Medicines Agency*; 2015.
138. Keiser PH, Sension MG, DeJesus E, Rodriguez A, Olliffe JF, Williams VC, et al. Substituting abacavir for hyperlipidemia-associated protease inhibitors in HAART regimens improves fasting lipid profiles, maintains virologic suppression, and simplifies treatment. *BMC infectious diseases*. 2005;5(1):2.
139. Libre JM, Domingo P, Palacios R, Santos J, Perez-Elias MJ, Sanchez-de la Rosa R, et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *AIDS (London, England)*. 2006;20(10):1407-14.
140. Mobius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, Stoll M, Esser S, Voigt E, et al. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;39(2):174-80.
141. EACPR. SCORE - European High Risk Chart. In: Rehabilitation EAfCPa, editor. http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACPR/Documents/score-charts.pdf2012.
142. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y, Aberg JA, Blaschke T, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS (London, England)*. 2002;16(4):569-77.
143. Hsyu PH, Schultz-Smith MD, Lillibridge JH, Lewis RH, Kerr BM. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(12):3445-50.
144. Servoss JC, Kitch DW, Andersen JW, Reisler RB, Chung RT, Robbins GK. Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adult AIDS Clinical Trial Group (1989-1999). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(3):320-3.
145. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of

- multiple drug interactions. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42(2):283-90.
146. Woodward CL, Hall AM, Williams IG, Madge S, Copas A, Nair D, et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV medicine*. 2009;10(8):482-7.
147. Hill A, Hughes SL, Gotham D, Pozniak AL. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? *J Virus Erad*. 2018;4(2):72-9.
148. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9987):2606-15.
149. Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, et al. A Randomized, Double-Blind comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 Treatment: Week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016.
150. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, Jones R, Khoo S, Levy J, et al. Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity. *AIDS (London, England)*. 2014;28(5):621-32.
151. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002;359(9308):727-32.
152. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(12):4180-5.
153. Orkin C, Wang J, Bergin C, Molina JM, Lazzarin A, Cavassini M, et al. An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B*5701 allele among HIV-positive patients in Europe. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(5):307-14.
154. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *The New England journal of medicine*. 2008;358(6):568-79.
155. Aslangul E, Assoumou L, Bittar R, Valantin MA, Kalmykova O, Peytavin G, et al. Rosuvastatin versus pravastatin in dyslipidemic HIV-1-infected patients receiving protease inhibitors: a randomized trial. *AIDS (London, England)*. 2010;24(1):77-83.
156. Singh S, Willig JH, Mugavero MJ, Crane PK, Harrington RD, Knopp RH, et al. Comparative Effectiveness and Toxicity of Statins Among HIV-Infected Patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(3):387-95.
157. Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH, et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46(2):111-6.
158. Musiime V, Kendall L, Bakeera-Kitaka S, Snowden WB, Odongo F, Thomason M, et al. Pharmacokinetics and acceptability of once- versus twice-daily lamivudine and abacavir in HIV type-1-infected Ugandan children in the ARROW Trial. *Antiviral therapy*. 2010;15(8):1115-24.

11. Deltagare

Professor Jan Albert
Klinisk Mikrobiologi
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Överläkare Christina Carlander
Infektionskliniken
Västmanlands Sjukhus Västerås
721 89 Västerås

Dr Jaran Eriksen
Klinisk Farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Överläkare Leo Flamholc
Infektionskliniken
Universitetssjukhuset MAS
205 02 Malmö

Professor Magnus Gisslén
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra
416 45 Göteborg

Docent Lars Navér
Tema Barn- och kvinnosjukvård
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Överläkare Veronica Svedhem-Johansson
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Professor Anders Sönnernborg
Infektionskliniken/Klinisk Virologi
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Överläkare Aylin Yilmaz
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra
416 45 Göteborg

Appendix 1. Dosrekommendationer för antiretrovirala läkemedel till barn och ungdomar

Preparat	Beredning	Neonatal/spädbarn	Pediatrik/adolescent	Övrigt
Nukleosidanaloger (NRTI)				
Abakavir (ABC) Ziagen Generika tillgängligt	Mixtur 20 mg/ml, Filmdragerad tablett 300 mg (med brytskåra)	Inte godkänd < 3 mån (8 mg/kg x 2 under pågående studie)	Mixtur: 8 mg/kg x 2 (max 300 mg x 2) Tablett: 14-21 kg, 150 mg x 2 22 kg till < 30 kg, 150 mg på morgonen och 300 mg på kvällen 30 kg, 300 mg x 2, alt. 600 mg x 1 Vuxendos kan ges ≥ 12 år	Kan doseras en gång dagligen till barn ≥ 3 år. HLA B*5701 ska kontrolleras innan behandlingsstart. Kan tas utan hänsyn till mat.
Emtricitabin (FTC) Emtriva	Kapsel 200 mg	Inte godkänd < 3 mån	≥ 33 kg, kapsel 200 mg x 1 Vuxendos kan ges ≥ 12 år	Kan tas utan hänsyn till mat.
Lamivudin (3TC) Epivir Zeffix	Mixtur 10 mg/ml, Filmdragerad tablett 150 mg (med brytskåra) och 300 mg, Filmdragerad tablett 100 mg (Zeffix)	< 30 dgr, 2 mg/kg x 2	Mixtur: 4 mg/kg x 2 Tablett: 14 kg till < 19 kg, 75 mg x 2 19 kg till < 25 kg, 100 mg x 2 25 kg till < 30 kg, 75 mg på morgonen och 150 mg på kvällen 30 kg, 150 mg x 2, alt. 300 mg x 1 Vuxendos kan ges ≥ 12 år	Kan doseras en gång dagligen till barn ≥ 3 år. Om Zeffix används, skriv sic! på receptet. Kan tas utan hänsyn till mat.
Tenofovir alafenamide (TAF) Vemlidy	Filmdragerad tablett 25 mg	Inte godkänd	≥ 12 år och ≥ 35 kg, 1 x 1 kan användas till barn ≥ 6 år som väger ≥ 35 kg	
Tenofovir disproxil fumarat (TDF) Viread Generika tillgängligt	Viread, Oralt pulver 33 mg/g, Filmdragerad tablett 123 mg, 163 mg, 204 mg och 245 mg	Inte godkänd < 2 år	Oralt pulver: 6,5 mg/kg x 1 (max 245 mg x 1) Tablett (6 till < 12 år): 17 kg till < 22 kg, 123 mg x 1 22 kg till < 28 kg, 163 mg x 1 28 kg till < 35 kg, 204 mg x 1 ≥ 35 kg, 245 mg x 1 Vuxendos kan ges ≥ 12 år	Bör tas med mat. Högt fetthinnehåll ökar absorption. Försiktighet till yngre barn, icke genomgången pubertet och vid kombination med PI/r.
Zidovudin (ZDV) Retrovir	Mixtur 10 mg/ml, Kapsel hård 100 mg och 250 mg, Filmdragerad tablett 300 mg (med brytskåra) Lösning till infusionskoncentrat 10 mg/ml (späds till 2 mg/ml)	Prematurer: < v 30: 2 mg/kg om po och 1,5 mg/kg om iv var 12:e timme, efter 4 v ökas dosen till 3 mg resp. 2,3 mg var 12:e timme v 30 till < v 35: 2 mg/kg om po och 1,5 mg/kg om iv var 12:e timme, efter 2 v ökas dosen till 3 mg resp. 2,3 mg var 12:e timme Fullgångna (≥ v 35) < 3 mån, 4 mg/kg x 2 (3 mg/kg x 2 om iv)	4 kg till < 9 kg, 12 mg/kg x 2 9 kg till < 30 kg, 9 mg/kg x 2 30 kg, 300 mg x 2 Vuxendos kan ges ≥ 12 år	Kan tas med mat.

Preparat	Beredning	Neonatal/spädbarn	Pediatrik/adolescent	Övrigt
Kombinationspreparat				
Atripla	Filmdragerad tablett (600/200/245 mg EFV/FTC/TDF)		≥ 12 år och ≥ 40 kg, 1 x 1	
Bictarvy	Filmdragerad tablett (50/200/25 mg) BIC/FTC/TAF)		> 18 år, 1 x 1	
Combivir	Filmdragerad tablett (300/150 mg ZDV/3TC)		≥ 12 år eller ≥ 30 kg, 1 x 2	
Descovy	Filmdragerad tablett (200/25 mg, 200/10 mg FTC/TAF)		≥ 6 år eller ≥ 35 kg, 1 x 1	
Eviplera	Filmdragerad tablett (200/25/245 mg FTC/RPV/TDF)		≥ 18 år, 1 x 1	Försiktighet vid HIV RNA > 100 000 kopior/ml p.g.a. ökad risk för virologisk svikt.
Genvoya	150 mg/150 mg /200 mg/10 mg (EVG/COBI/ FTC/TAF)		≥ 6 år eller ≥ 35 kg, 1 x 1	
Kivexa Generika tillgängligt	Filmdragerad tablett (600/300 mg ABC/3TC)		≥ 12 år eller ≥ 25 kg, 1 x 1	Arrowstudien indikerar att Kivexa kan ges ≥ 25 kg (156)
Odesfey	Filmdragerad tablett (200/25/25 mg FTC/TAF/RPV)		≥ 12 år eller ≥ 35 kg, 1 x 1	Försiktighet vid HIV RNA > 100.000 kopior/ml p.g.a. ökad risk för virologisk svikt.
Stribild	Filmdragerad tablett (150/150/200/245mg EVG/COBI/FTC/TDF)		≥ 18 år, 1 x 1	
Symtuza	Filmdragerad tablett (10/800/200/150 mg TAF/DRV/FTC/COBI)		≥ 12 år och ≥ 40 kg, 1 x 1	Tillsammans med mat
Trizivir	Filmdragerad tablett (300/150/300mg ABC/ 3TC/ZDV)		≥ 16 år, 1 x 2	Inte förstahandsalternativ till barn och ungdomar.
Triumeq	Filmdragerad tablett 50mg/600mg/ 300mg (DTG/ABC/3TC)		≥ 12 år och ≥ 40 kg, 1 x 1	
Truvada Generika tillgängligt	Filmdragerad tablett (200/245 mg FTC/TDF)		≥ 12 år eller ≥ 35 kg, 1 x 1	

Preparat	Beredning	Neonatal/spädbarn	Pediatrik/adolescent	Övrigt
Icke-nukleosid RT-hämmare (NNRTI)				
Efavirenz (EFV) Stocrin	Tablett 50 mg, 200 mg och 600 mg	Inte godkänd	Mixtur till barn 3 - <5 år: 13 - < 15 kg, 360 mg x 1 15 - < 20 kg, 390 mg x 1 20 - < 25 kg, 450 mg x 1 25 - < 33 kg, 510 mg x 1 Mixtur till barn ≥ 5 år 13 - < 15 kg, 270 mg x 1 15 - < 20 kg, 300 mg x 1 20 - < 25 kg, 360 mg x 1 25 - < 33 kg, 450 mg x 1 33 - < 40 kg, 510 mg x 1 ≥ 40 kg, 720 mg x 1 Tabletter oavsett ålder 10 - < 15 kg, 200 mg x 1 15 - < 20 kg, 250 mg x 1 20 - < 25 kg, 300 mg x 1 25 - < 33 kg, 350 mg x 1 33 - < 40 kg, 400 mg x 1 ≥ 40 kg, 600 mg x 1	S-konc tas 14-21 dagar efter insatt behandling. Rekommenderas ligga över 3,2 µmol/l 12 timmar efter dosintag. Bör tas utan mat vid sänggåendet. Mat med högt fettinnehåll ökar biotillgänglighet.
Generika tillgängligt	Mixtur 30 mg/ml			
Nevirapin (NVP) Viramune	Tablett 200 mg och 400 mg	5 mg/kg eller 120 mg/m ² x 1 i 14 dagar, följt av 5 mg/kg eller 120 mg/m ² x 2 i 14 dagar, följt av 200 mg/m ² x 2 (t.o.m. 2 mån ålder)	120-200 mg mg/m ² x 2. Starta med 120 mg/m ² (max dos, 200 mg) x 1 i 14 dagar. Om inte hudutslag eller oönskade bieffekter uppkommer, öka till fulldos = < 8 år 7 mg/kg eller 200 mg/m ² x 2 (max dos, 200 mg x 2) ≥ 8 år 4 mg/kg eller 120 mg/m ² x 2 (max dos, 200 mg x 2)	NVP initieras i låg dos och ökas stegvis för induktion av cytokrom P450 metaboliserande enzym, vilket resulterar i ökad clearance av läkemedlet. Förekomsten av hudutslag minskas genom upptrappningen. Kan tas utan hänsyn till mat.
Generika tillgängligt	Depottablett 50 mg och 100 mg Mixtur 10 mg/ml			
Rilpivirin (RPV) Edurant	Filmdragerad tablett 25 mg		≥ 12 år och äldre med en virusnivå på ≤ 100 000 HIV-1-RNA-kopior/ml	Tas tillsammans med mat.

Preparat	Beredning	Neonatal/spädbarn	Pediatrik/adolescent	Övrigt
Proteashämmare (PI)				
Atazanavir (ATV) Reyataz	Hård kapsel 150 mg, 200 och 300 mg	Inte godkänd. Ska inte ges till barn < 3 mån p.g.a. risk för hyperbilirubinemi (kernikterus).	< 6 år: Inte godkänd. Dosering 6-18 år: Boostas med Ritonavir (ATV/RTV). 15 kg till < 20 kg, 150/100 mg x 1 ≥ 20 kg till < 40 kg, 200/100 mg x 1 ≥ 40 kg, 300/100 mg x 1	Bör tas med mat. Ev bör ATV ökas till 300 mg vid ≥35 kg för att undvika underdosering, speciellt vid samtidig behandling med tenofovir
Darunavir (DRV) Prezista	Oral suspension 100 mg/ml Tablett: 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg och 800 mg	Inte godkänd.	< 3 år: Inte godkänd. Dosering 3-17 år Boostas med Ritonavir (DRV/RTV) Behandlingsnaiva: 15 till < 30 kg, 400/100 mg x 1 30 till < 40 kg, 475/100 mg x 1 > 40 kg, 800/100 mg x 1 Behandlingserfarna: Mixtur: 15 till < 30 kg, 380/50 mg x 2 30 till < 40 kg, 460/60 mg x 2 > 40 kg, 600/100 mg x 2 Tablett/mixtur: ≥20 till <30 kg, 375/50 mg x 2 ≥30 till <40 kg, 450/60 mg x 2 ≥40 kg, 600/100 mg x 2 Adolescent (≥ 12 år och 40 kg): 800 mg/100 mg x 1 ≥ 18 år, behandlingserfaren 600/100 mg x 2 Samtidigt med Maraviroc: 600/100 mg x 2 + 150 mg MVC x 2	Bör tas med mat.
Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Kaletra	Tablett 200 mg LPV/50 mg RTV, Tablett 100 mg LPV/25 mg RTV, Mixtur (obs innehåller 42,4 % alkohol) 80 mg LPV/20 mg RTV/ml	Godkänt från 2 år Ej samtidig NVP eller EFV: Bör inte användas under de första 80 mg veckorna efter födelsen p.g.a. otillräcklig dokumentation och misstänkt toxitet hos ffa prematurfödda barn (FDA U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety Communication). Dosering 14 dgr - 6 mån ålder: LPV/RTV 16 /4 mg /kg x 2	Godkänt från 2 år Ej samtidig NVP eller EFV: 6 månader - 18 år: LPV/RTV Mixtur: 7 - < 15 kg, 12/3 mg /kg x 2 15 till 40 kg, 10/2,5 mg /kg x 2 > 40kg: 400/100 mg x 2 Tablett 15 - < 25 kg, 200/50 mg x 2 ≥ 25 - < 35 kg, 300/75 mg x 2 ≥ 35 kg, 400/100 mg x 2 Samtidig NVP eller EFV (bör vanligtvis inte användas): Pediatrik/adolescent:6 månader - 18 år: 7 - < 15 kg: 13/3,25 mg /kg x 2 15 - 45 kg: 11/2,75 mg /kg x 2 600 mg LPV/150 mg RTV x 2 Tablett 15 - < 20 kg, 200/50 mg x 2 ≥ 20 - < 30 kg, 300/75 mg x 2	Mixtur ska tas med mat. Tabletter kan tas oberoende av mat. Vid användning under ett års ålder bör serumkoncentrationsbestämning utföras.

≥ 30 kg - < 45 kg, 400/100 mg
x 2
≥ 45 kg, 600/150 mg x 2

Ritonavir Filmdragerad
(RTV) Norvir tablett 100 mg,
oral lösning 80
mg/ml

Används endast som
boostrare av andra
proteashämmare.

Preparat	Beredning	Neonatal/spädbarn	Pediatrisk/adolescent	Övrigt
Fusionshämmare (FI)				
Enfuvirtid (T-20) Fuzeon	Injektions-vätska 90 mg/ml	Inte godkänd.	Inte godkänd < 6 år. Dosering 6–16 år: 2 mg/kg (max dos, 90 mg) x 2 s.c. >16 år = 90 mg x 2 s.c.	
Integrashämmare (INSTI)				
Dolutegravir (DLG) Tivicay	Tablett 50 mg	Inte godkänd	Dosering ≥ 6 år 15 kg till < 20 kg, 20 mg x 1 20 kg till < 30 kg, 25 mg x 1 30 kg till < 40 kg, 35 mg x 1 28 kg till < 40 kg, 200 mg x 2 ≥ 40 kg, 1 x 1	
Elvitegravir (EVG)				Ingår i kombinationspreparatet Stribild
Raltegravir (RAL) Isentress	Tablett 400 mg Tuggtablett 25 mg och 100 mg (med skåra) Granulat till oral suspension 100 mg	Godkänd från 4 veckors ålder.	Oral suspension 10 mg/ml Födelse till en veckas ålder: 2 kg till < 3 kg, 0,4 ml x 1 3 kg till < 4 kg, 0,5 ml x 1 4 kg till < 5 kg, 0,7 ml x 1 1–4 veckors ålder: 2 kg till < 3 kg, 0,8 ml x 2 3 kg till < 4 kg, 1 ml x 2 4 kg till < 5 kg, 1,5 mL x 2 ≥ 4 veckor ålder: 3 kg till < 4 kg, 2,5 ml x 2 4 kg till < 6 kg, 3 ml x 2 6 kg till < 8 kg, 4 ml x 2 8 kg till < 11 kg, 6 ml x 2 Tuggtablett: 11 kg till < 14 kg, 75 mg x 2 14 kg till < 20 kg, 100 mg x 2 20 kg till < 28 kg, 150 mg x 2 28 kg till < 40 kg, 200 mg x 2 > 40 kg, 300 mg x 2 Tablett 400 mg 400 mg x 2 kan ges till barn som väger ≥ 25 kg	Kan tas oberoende av mat.
Boostrare				
Cobisistat (COBI) Tybost	Filmdragerad tablett 150 mg		Inga data < 18 år	