

Antiretroviral behandling av hivinfektion 2021 – Behandlingsrekommendation

Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV) och Läkemedelsverket har sedan 2002 regelbundet publicerat nationella rekommendationer för antiretroviral behandling av hivinfektion. Hösten 2021 reviderade en arbetsgrupp under ledning av RAV rekommendationerna på nytt.

Väsentliga nyheter i 2021 års behandlingsriktlinjer:

- Till tidigare obehandlade övervägs i första hand emtricitabin/tenofovir (TDF) + dolutegravir alternativt emtricitabin/tenofovir (TDF) + doravirin
- Byte till dubbelbehandling med dolutegravir/lamivudin bör övervägas till patienter med välbehandlad hivinfektion, förutsatt att det inte finns anamnes på virologisk svikt, resistens för lamivudin/emtricitabin eller integrashämmare, eller kronisk hepatit B.
- Sedan föregående uppdatering våren 2019 har följande nya läkemedel godkänts i Sverige; Kabotegravir (Vocabria®) i tablett och långverkande injektionsform, rilpivirin i långverkande injektionsform (Rekamby®), dolutegravir/lamivudin 50/300 mg i fast kombination (Dovato®), fostemsavir (Rukobia®), samt ibaluzimab (Trogarzo®).
- Dolutegravir kan ges till gruppen fertila kvinnor, inklusive de som planerar graviditet. Det finns inte längre några indikationer för ökad risk för fosterskador (neuraltubsdefekt) kopplat till dolutegravir.
- Dolutegravir är godkänd till barn från 4 veckors ålder och är rekommenderat preparat till barn och ungdomar i alla åldrar däröver.
- Vid diagnos av hiv bör resistens för integrashämmare analyseras, utöver tidigare rekommendation avseende NRTI, NNRTI och PI-klasserna.
- Vid postexpositionsprofylax (PEP) rekommenderas emtricitabin/tenofovir (TDF) + dolutegravir (Tivicay®).

Uppdatering av evidensgradering pågår.

1. Introduktion

Enligt globala data från UNAIDS levde år 2020 cirka 37,7 miljoner individer med hiv, varav 74% var mellan 15 och 49 år gamla. Av dessa knappt 40 miljoner individer kände 84% (67– >98%) till sin hivdiagnos, 73% (56–88%) stod på antiretroviral terapi (ART) och 66% (53–79%) hade uppnått viral kontroll år 2020. Prevalensen av hiv har legat på oförändrade nivåer sedan 2018 medan incidensen har sjunkit något (0,38/1000 individer år 2018 jämfört med 0,33/1000 individer år 2020 i åldersgruppen 15–24 globalt), fränsett vissa regioner, framför allt i Östeuropa och Centralasien där incidensen är fortsatt stigande (1). Enligt kvalitetsregistret InfCareHIV (augusti 2021) följdes 8 250 personer som lever med hiv (PLHIV) (61% män, 39% kvinnor) vid landets infektions- och barn-kliniker, varav 120 individer är barn och ungdomar under 18 år. De nationella behandlingsresultaten är goda, av de 98% som står på behandling når 95% behandlingsmålet (hiv RNA < 50 kopior/mL efter 6 månaders behandling). Drygt hälften (51%)

av PLHIV i Sverige har uppgivit heterosexuell transmissionsväg, knappt en tredjedel (31%) är män som har sex med män (MSM), 4% har smittats via intravenöst missbruk, 3% överförd från mor till barn, drygt 1% via blodprodukter och 7% har ingen känd angiven smittväg.

2. Läkemedel

2.1 Befintliga läkemedel

De antiretrovirala läkemedlen delas in i sex grupper baserat på angreppsmekanism i virusets livscykel (tabell 1). Korsresistens mellan läkemedel föreligger ofta inom grupperna. Virusets inträde i cellen kan hämmas av (fos)temsavir (attachenthämmare; binder till gp120), ibalizumab (post attachenthämmare: monoklonal anti-CD4-antikropp som hindrar hiv att infektera cellen), maraviroc (koreceptorhämmare; binder till cellens CCR5-receptor och hindrar inträde av CCR5-tropt virus) och enfuvirtid (fusionshämmare; blockerar fusion genom bindning till ytproteinet gp41 på viruset).

Innehåll

| | |
|---|-----------|
| 1. Introduktion | 1 |
| 2. Läkemedel | 1 |
| 2.1 Befintliga läkemedel..... | 1 |
| 2.2 Nya läkemedel | 4 |
| 2.3 Generika och kostnadsaspekten | 5 |
| 3. Behandling | 5 |
| 3.1 Förberedelser inför behandling..... | 5 |
| 3.2 När påbörja antiretroviral behandling? | 5 |
| 3.3 Preparatval hos tidigare obehandlade individer | 6 |
| 3.4 Behandlingsmål - välbehandlad hivinfektion | 8 |
| 3.5 Patient med resistent virus vid diagnos | 8 |
| 3.6 Fortsatt behandling | 9 |
| 3.7 Handläggning av behandlingssvikt..... | 9 |
| 3.8 Antiretroviral behandling och smittrisk | 10 |
| 4. Monitorering | 10 |
| 4.1 InfCareHIV | 10 |
| 4.2 Laboratoriemonitorering..... | 11 |
| 4.5 Cervixcancerscreening..... | 13 |
| 4.6 Analcancerscreening..... | 13 |
| 5. Behandling i särskilda situationer | 14 |
| 5.1 Postexpositionsprofylax (PEP)..... | 14 |
| 5.2 Preexpositionsprofylax (PrEP) | 14 |
| 5.3 Antiretroviral behandling av hiv-2 infektion..... | 15 |
| 5.4 Dosering av antiretrovirala läkemedel vid nedsatt njurfunktion/dialys eller nedsatt leverfunktion | 16 |
| 5.5 Behandlingsval utifrån biverkningsprofil och metabol risk | 16 |
| 5.6 Överkänslighetsreaktioner | 17 |
| 6. Behandling vid koinfektioner | 17 |
| 6.1 Antiretroviral behandling vid samtidig hepatit B eller hepatit C | 17 |
| 6.2 Antiretroviral behandling vid tuberkulos och andra mykobakterieinfektioner..... | 17 |
| 6.3 Screening av tuberkulos och behandling av latent tuberkulosinfektion (LTBI) | 18 |
| 6.4 Start av antiretroviral behandling vid opportunistiska infektioner | 19 |
| 6.5 Profylax mot opportunistiska infektioner..... | 19 |
| 6.6 Vaccinationer | 20 |
| 7. Antiretroviral behandling av barn och ungdomar med hiv | 20 |
| 7.1 Inför start av hivbehandling..... | 20 |
| 7.2 Start av antiretroviral behandling hos barn och ungdomar | 20 |
| 7.3 Initial behandling till barn..... | 21 |
| 7.4 Profylax mot Pneumocystis jiroveci | 22 |
| 7.5 Koinfektion..... | 22 |
| 7.6 Uppföljning..... | 23 |
| 8. Läkemedelsinteraktioner | 23 |
| 8.1 Koncentrationsbestämning av antiretrovirala läkemedel | 23 |
| 9. Referenser | 25 |
| 10. Deltagare | 33 |

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). Integrashämmare (INI) hämmar det virus specifika

enzymet integras (IN) och därmed virusgenomets inkorporering i värdcellens DNA. Proteashämmarna (protease inhibitors, PI) slutligen, hämmar proteaset och därmed utmognaden av infektiöst virus.

Tabell 1. Antiretrovirala läkemedel inklusive årskostnader (360 dagar), september 2021

| Generiskt namn | Förkortning | Handelsnamn / Generiskt handelsnamn | Årskostnad (SEK) ¹ |
|--|------------------------|--|-------------------------------|
| Nukleosidanaloger (NRTI) | | | |
| abakavir | ABC | Ziagen / Abacavir | 29352 / 28836 |
| emtricitabin | FTC | Emtriva | 23148 |
| lamivudin | 3TC | Epivir / Lamivudine | 12684 / 17676 |
| tenofovir disoproxil | TDF | Viread / Tenofovir disoproxil | 44832 / 2760 |
| tenofovir | TAF | | 50328 |
| alafenamid | | Vemlidy | |
| fasta kombinationer | ABC/3TC | Kivexa / Abacavir/Lamivudine | 17952 / 792 |
| | TDF/FTC | Truvada / Emtricitabine/Tenofovir | 70092 / 1752 |
| | TAF/FTC | Descovy | 52944 |
| Icke-nukleosid RT-hämmare (NNRTI) | | | |
| efavirenz | EFV | Stocrin / Efavirenz | 11724 / 1656 |
| nevirapin | NVP | Viramune / Nevirapine | 9264 / 9252 |
| etravirin | ETR | Intelence | 48752 |
| rilpivirin | RPV | Edurant | 30396 |
| | RPV | Rekambys (injektion) | 43596 (50862) ² |
| doravirin | DOR | Pifeltro | 45264 |
| fasta kombinationer | | Atripla / | 90456 / 2328 |
| | EFV/TDF/FTC | Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF | |
| | RPV/TDF/FTC | Eviplera | 99624 |
| | RPV/TAF/FTC | Odefsey | 94680 |
| | DOR/TDF/3TC | Delstrigo | 90108 |
| Proteashämmare (PI) | | | |
| atazanavir | ATV | Reyataz / Atazanavir, 300/100 x 1 | 51308 / 3020 |
| darunavir | DRV | Prezista / Darunavir, 800/100 x 1 | 20408 / 6416 |
| | | Prezista / Darunavir, 600/100 x 2 | 29312 / 3668 |
| ritonavir | RTV | Norvir / Ritonavir, 100 x 1 | 3456 / 1892 |
| fasta kombinationer | ATV/cobicistat | Evotaz | Tillhandahålls inte |
| | DRV/cobicistat | Syzolsta | 55488 |
| | DRV/cobicistat/TAF/FTC | Symtuza | 97272 |
| Integrashämmare (INI) | | | |
| raltegravir | RAL | Isentress (400 mg 60 st, 600 mg 60 st) | 66252 / 66276 |
| dolutegravir | DTG | Tivicay | 59952 |
| kabotegravir | CAB | Vocabria (tablett) | 7684 (30 st) |
| | CAB | Vocabria (injektion) | 80322 (93709) ² |
| fasta kombinationer | DTG/3TC | Dovato | 76200 |
| | DTG/ABC/3TC | Triumeq | 107112 |
| | DTG+RPV | Juluca | 90468 |
| biktegravir | BIC/TAF/FTC | Biktarvy | 109188 |
| elvitegravir | EVG/cobicistat/TAF/FTC | Genvoya | 114312 |
| | EVG/cobicistat/TDF/FTC | Stribild | 126984 |
| Inträdeshämmare | | | |
| maraviroc | MVC | Celsentri (150 x 2 / 300 x 2) | 102936 / 103068 |
| enfuvirtid | T-20 | Fuzeon | Tillhandahålls inte |
| fostemsavir | FTR | Rukobia | 353280 |
| ibalizumab | IBA | Trogarzo | Tillhandahålls inte |

¹ Apotekets utköpspris (AUP) för standard vuxendos (priset kan variera något mellan apotekskedjor). ² Pris för injektion varannan månad löpande respektive (första året, då krävs 7 injektioner). Pris per injektion är 7266 för Rekambys, 600 mg och 13387 för Vocabria, 900 mg.

2.2 Nya läkemedel

Sedan föregående uppdatering har följande läkemedel godkänts inom EU.

Kabotegravir, Vocabria®, är en ny integrashämmare som är framtagen för att ges i kombination med rilpivirin (långverkande injektioner) (2). Kabotegravir liknar dolutegravir men har en något lägre resistensbarriär. Vid behandlingssvikt med kabotegravir föreligger därför en ökad risk för resistensutveckling mot hela integrashämmarklassen jämfört med dolutegravir och biktegravir. Kabotegravir tillhandahålls som injektion och tablett. Den långverkande injektionsformen ges intramuskulärt och finns i två styrkor som möjliggör dosering i två olika dossscheman, varje eller varannan månad. Utfallet med de två doseringarna var likvärdiga (3). Tabletten har tagits fram för att möjliggöra test av tolerabilitet inför injektion och för att kunna ges vid eventuellt uppehåll av injektion.

Rekombys®, rilpivirin i långverkande injektionsform är framtagen för att ges tillsammans med kabotegravir. Rilpivirin finns sedan tidigare som tablett (Edurant®).

Effekten av rilpivirin- plus kabotegravir-injektion har utvärderats i jämförelse med aktuell hivbehandling i två randomiserade, öppna, non-inferiority multicenterstudier i fas 3, FLAIR (4) och ATLAS (5). I FLAIR fick 629 behandlingsnaiva PLHIV behandling med dolutegravir under 20 veckor plus två andra nukleosidanaloger. PLHIV med virologisk kontroll randomiserades därefter till behandling med rilpivirin plus kabotegravir eller till att stå kvar på tidigare behandling. I ATLAS randomiserades 616 PLHIV med virologisk suppression till behandling med rilpivirin plus kabotegravir alternativt stå kvar på tidigare behandling. I en poolad analys av de två studierna var byte till rilpivirin plus kabotegravir non-inferior jämfört med kontroll-armen vid vecka 48. I ATLAS 2M randomiserades 1 045 virologiskt kontrollerade PLHIV till behandling med rilpivirin- plus kabotegravirinjektion antingen varannan månad eller månadsvis (3). Administration varannan månad var non-inferior jämfört månadsvis administrering, vad gäller andelen deltagare som hade hiv 1 RNA \geq 50 kopior/ml (1,7 % respektive 1,0 %) vid vecka 48.

Dolutegravir/lamivudin 50/300 mg i fast kombination Dovato®, är godkänt som en komplett regim för behandling av hivinfektion i frånvaro av resistens mot INSTI-klassen och lamivudin. Godkännandet baseras huvudsakligen på två identiska blindade studier (Gemini 1+2), där behandling med dolutegravir + lamivudin gav likvärdigt utfall jämfört med emtricitabin/-

tenofovir (TDF) + dolutegravir vecka 48, utan tecken på avtagande effekt vecka 96 och 144. Ingen *de novo* resistens mot NRTI- och INI-klasserna sågs i studierna (6, 7). Patienter med kronisk hepatit B ska inte behandlas med Dovato®.

Fostemsavir (Rukobia®) är ett per oralt nischläkemedel för patienter med svår resistensproblematik där virologisk kontroll inte kan uppnås med andra tillgängliga läkemedel (8). Läkemedlet klassas som en attachmenthämmare inom gruppen inträdeshämmare. Fostemsavir (tablett med intag två gånger dagligen) är en pro-drug utan egen virologisk effekt. Den aktiva substansen temsavir bildas genom hydrolys och binder till gp120 och hämmar virusets bindning till CD4. In vitro effekt ses för hiv grupp M, men viss osäkerhet finns då exempelvis subtyp CRF01_AE stammar har bedömts vara naturligt resistent. Det föreligger ingen korsresistens gentemot andra inträdeshämmare. För patienter som randomiserades till fostemsavir minskade hiv RNA med 0,79 log₁₀ till dag 8 jämfört med 0,17 log₁₀ för placebo. Studien fortsatte utan placebokontroll och visade att 60 % av de PLHIV som hade 1–2 aktiva läkemedel i sin optimerade bakgrundsregim (förutom fostemsavir) uppvisade virologisk kontroll vid vecka 96, i jämförelse med 37 % hos de PLHIV som inte hade några fullt aktiva läkemedel i sin optimerade bakgrund (9).

Kommersiellt tillgängliga resistensmetoder saknas (europeiskt lab kan kontaktas om behov uppstår), men resultaten av både genotypisk fenotypisk resistenstest är svårbedömda. Resistensbarriären bedöms vara låg och vid behandlingssvikt är sannolikheten låg för kvarstående effekt av fostemsavir.

Ibalizumab (Trogarzo®) är en monoklonal antikropp som är godkänd inom EU sedan 2019 (10). Läkemedlet är en post-attachmenthämmare inom gruppen inträdeshämmare. Indikationen omfattar endast patienter med multiresistent hiv-1 där man inte kan skapa en effektiv behandlingsregim på annat sätt. Läkemedlet binder till CD4-receptorn och förhindrar hiv att infektera T-hjälparceller via hämning av nödvändiga konformationsförändringar i gp120 och/eller CD4-receptorn. Bindningen sker på en del av CD4 som inte påverkar den MHC klass II-medierade immuniteten. Denna verkningsmekanism ger möjlighet att behandla patienter med avancerad resistens mot andra klasser, men det saknas övertygande data för långsiktig effekt. Rollen för ibalizumab i Sverige förväntas vara ytterst begränsad då andelen

patienter som uppfyller indikationen är mycket låg. Ibalizumab tillhandahålls i nuläget (oktober 2021) inte i Sverige, men kan vid behov rekvideras, utan licens, direkt från företaget. Prissättningen bör efterfrågas.

2.3 Generika och kostnadsaspekten

Allt fler hivläkemedel erbjuds numera som generika, vilket medför markant lägre priser. 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 terapi. Som framgår av tabell 1 varierar kostnaden avsevärt mellan olika behandlingskombinationer. För närvarande är följande generika tillgängliga i Sverige: TDF/FTC, ABC/3TC, TDF/FTC/efavirenz, efavirenz, nevirapin, darunavir, ritonavir, atazanavir.

En substans för vilken generikum finns kan vara del i en fast kombinationstablett där övriga substanser inte nått generikastatus. Arbetsgruppen anser att det inte finns vetenskapligt stöd för att förskriva en betydligt kostsammare kombinationstabletten än att ge samma behandling uppdelad i flera komponenter. Det finns inga studier som övertygande visar att en tablett en gång dagligen ger bättre effekt än två-tre tabletter en gång dagligen. Tvärtom visade en kanadensisk studie att byte till generika, och därmed fler tabletter, inte var förenat med en högre risk för behandlingssvikt (11).

Rekommendation

- Triumeq® kan bytas ut mot Tivicay® + generiskt TDF/FTC, eller ABC/3TC om kontraindikationer finns mot TDF.
- Odefsey® och Eviplera® kan bytas mot generiskt TDF/FTC + Edurant® om inga kontraindikationer finns. Notera dock att detta byte även innebär byte från TAF till TDF.
- Observera att biktgravir endast finns som fast kombination tillsammans med TAF/FTC och därför är ett påtagligt dyrare alternativ än TDF/FTC + Tivicay®.
- Doravirin bör i första hand förskrivas som Pifeltro® + generiskt TDF/3TC eftersom kombinationstabletten Delstrigo® (TDF/-3TC/DOR) är betydligt dyrare.

3. 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 (12). Hivbehandling bör i sådana fall, liksom vid primär hivinfektion (PHI) och graviditet, påbörjas snarast (se avsnitt 5.4). För övriga patienter rekommenderas också start av behandling tidigt efter diagnos. Vid val av behandling bör en riskbedömning göras avseende leversjukdom (inklusive förekomst av hepatit B/C), hjärtkärlsjukdom, diabetes, njursjukdom, psykiatrisk sjukdom, kognitiva svårigheter, drog- och alkoholberoende samt barnönskan, se avsnitt 5.4 och 5.5 för detaljer).

Patienten bör ges 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 läkemedlets förväntade biverkningar, doseringsintervall, födo restriktioner och annan relevant information.

3.2 När påbörja antiretroviral behandling?

Rekommendation

- Hivbehandling rekommenderas till alla patienter oavsett CD4-tal.
- Patienter med klinisk misstanke om primär hivinfektion bör erbjudas behandling i väntan på att diagnos fastställs eller avskrivs.
- Senarelagd behandlingsstart kan övervägas om patienten har icke-detekterbara eller mycket låga virus-nivåer (inklusive "elite controllers"), i kombination med stabilt CD4-tal ≥ 500 celler/ μ l.

Bakgrund

Det finns en internationell konsensus om att hivbehandling bör påbörjas oberoende av CD4-tal. Risken för allvarlig immunbristrelaterad sjuklighet är markant ökad vid CD4 < 200 celler/ μ l (13, 14). Även i intervallet 200–350 celler/ μ l ses en ökad risk för aidsdefinierande tillstånd och icke-aidsrelaterad sjuklighet, jämfört med högre CD4-tal (15–20). START-studien visade en signifikant lägre morbiditet för behandling insatt vid CD4-tal ≥ 500 jämfört med CD4 < 350. Det är däremot inte visat att patienter med CD4-tal ≥ 500 celler/ μ l och låggradig viremi har nytta av tidig behandlingsstart (21). Det finns inte heller några data som visar på kliniskt värde av behandling till elite controllers. I en prospektiv fransk kohort av 302 elite controllers sattes endast 30% in på ART efter i genomsnitt 14,8 års uppföljning. De vanligaste orsakerna till behandlingsstart var sjunkande CD4, förlorad virologisk kontroll eller icke-aidsdefinierande event, dvs patienten hade förlorat sitt elite control status (22).

Välbehandlad hivinfektion (definierat som upprepa mätningar med icke-detekterbart hiv RNA), eliminerar smittsamheten vid heterosexuella och homosexuella kontakter och sannolikt även vid accidentella nålstick (23-25). Detta är ett viktigt ytterligare argument för tidig behandlingsstart (26).

Expertgruppen bedömer att fördelarna med behandling klart överväger nackdelarna. Därför rekommenderas behandling till alla personer med hivinfektion, med undantag för elite controllers som inte alltid behöver behandling. Denna rekommendation överensstämmer med praxis inom svensk hivvård eftersom 98% av alla med diagnostiserad hiv i Sverige stod på behandling i augusti 2021. Behandlingen bör startas tidigt efter diagnos, men inte nödvändigtvis vid första besöket.

3.3 Preparatval hos tidigare obehandlade individer

Rekommendation

Till tidigare obehandlade individer övervägs i första hand:

- emtricitabin/tenofovir (TDF) + dolutegravir
- emtricitabin/tenofovir (TDF) + doravirin*

Alternativ:

- tenofovir (TDF) + lamuvidin/dolutegravir (alternativ om byte till tvåläkemedelsregim med DTG/3TC planeras)
- abakavir/lamivudin eller emtricitabin/tenofovir (TAF) + dolutegravir
- emtricitabin/tenofovir (TAF)/biktegravir
- emtricitabin/tenofovir (TAF)/darunavir/cobicistat
- abakavir/lamivudin + ritonavir-boostat darunavir
- abakavir/lamivudin + doravirin

*Innan en eventuell insättning av doravirin bör resistensbestämning föreligga. Doravirin bör inte ges vid planerad graviditet.

De rekommenderade regimerna bedöms som relativt likvärdiga avseende effekt och säkerhet. Pris har beaktats i rekommendationen.

Kvinnor som planerar graviditet

- Undvik behandlingstart med läkemedel som har begränsad dokumentation under graviditet (TAF, biktegravir, doravirin, elvitegravir, kabotegravir, fostemsavir, ibalizumab). Kvinnor som står på något av dessa preparat vid konstaterad graviditet kan vanligtvis fortsätta sin behandling.
- Rilpivirin och cobicistat bör bytas ut vid graviditet av farmakokinetiska skäl (se Profylax och behandling av hivinfektion vid graviditet, 2017).

Preliminära resultat från Tsepamo-studien i Botswana indikerade 2018 att dolutegravir var associerat med ökad risk för neuralrördefekter vid användning under konception och mycket tidigt i graviditeten (0,9%)(27). Uppdaterade resultat 2020 från samma studie visade väsentligt lägre risk än initiala uppskattningar (0,19%) och skillnaden mellan behandlingar med och utan dolutegravir var 0,09% (CI 95% -0,03-0,30%, n.s.). Expertgruppen bedömer att fördelarna överväger riskerna och att dolutegravir kan användas under konception och graviditet (28). Folsyra-substitution minskar risken för neuralrördefekter och rekommenderas till alla kvinnor som planerar bli gravida.

Bakgrund

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

Som andra NRTI rekommenderas i första hand TDF eftersom generisk kombinationstablett med emtricitabin är betydligt billigare än övriga NRTI-kombinationer. Om kontraindikationer mot TDF föreligger eller om ritonavir- eller cobicistat-boostad regim ges kan antingen generiskt abakavir/lamivudin eller emtricitabin/TAF övervägas. Abakavir skall inte användas till personer med HLA-B*5701 genotyp eller vid koinfektion med hepatit B som inte ska behandlas med enbart lamivudin (29, 30). Det finns data som indikerar viss ökad risk för kardiovaskulär sjukdom vid abakavirbehandling, men dessa data är omdiskuterade och det finns studier som inte påvisat ökad risk för hjärt-kärlsjukdom (31). P.g.a. denna osäkerhet rekommenderas att undvika abakavir till patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom eftersom det oftast finns likvärdiga alternativ.

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 minskad bentäthet. **TAF** kvarstår i oförändrad form efter upptag och elimineras företrädesvis via gallan. Systemeliminationen 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 och CES-1 i leverceller. Denna speciella farmakologi medför att en mycket låg dos TAF genererar en hög koncentration tenofovir i målcellen. Systemexponeringen av tenofovir blir bara en bråkdel av den som ses med TDF, vilket förklarar frånvaro av njurpåverkan. Av

detta skäl kan TAF även ges vid måttligt nedsatt njurfunktion.

Val av 3:e preparat: Eventuella skillnader i virologisk effekt mellan de tre klasserna bedöms inte vara kliniskt relevanta hos tidigare obehandlade individer och individer som inte infekterats med resistent virus (32-38). I valet mellan INSTI, bostrad PI och NNRTI finns flera aspekter att ta hänsyn till (resistens, biverkningsprofil, läkemedelsinteraktioner och kostnad).

Val av INSTI: Dolutegravir, biktegravir, elvitegravir och raltegravir har alla gedigen dokumentation. Fördelar med dolutegravir och biktegravir är hög resistensbarriär, få interaktioner och liten påverkan på lipider, samt dosering en gång per dag hos patienter som inte tidigare sviktat på första generationens INSTI. Biktegravir finns endast tillgängligt i fast kombination med FTC/TAF och är betydligt dyrare än dolutegravir kombinerat med FTC/TDF generika.

Raltegravir har få interaktioner och är välolerat med få biverkningar, men har låg resistensbarriär. Raltegravir bör vid graviditet ges i tvådos (400 mg x 2) av farmakokinetiska skäl (se Profylax och behandling av hivinfektion vid graviditet, 2017). Elvitegravir har låg resistensbarriär och behöver bostring (39, 40).

Val av NNRTI: NNRTI är olämpliga vid risk för dålig följsamhet.

Doravirin anses ha en något högre resistensbarriär jämfört med efavirenz och nevirapin, och saknar en del av de nackdelar som andra NNRTI-preparat kan ha. RAV rekommenderar nu doravirin som förstahandsalternativ i kombination med generiskt TDF/FTC. Doravirin bör dock inte ges till kvinnor som planerar att bli gravida förrän mer dokumentation finns. Doravirin har lägre risk för neuropsykiatriska biverkningar än efavirenz. Preparatet har visat goda resultat i fas-3 studier med non-inferioritet efter 48 veckors behandling jämfört med efavirenz respektive darunavir/r (41, 42), med kvarstående god effekt efter 96 veckor (43, 44).

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 kronisk leversjukdom (45).

Efavirenz har klart högre risk för neuropsykiatrisk biverkan (yrsel och drömmar vanligast), vilket framförallt uppträder under de första fyra till sex veckorna av behandlingen. Det är därför olämpligt till patienter med psykiatrisk samsjuklighet. Risken för resistensutveckling vid dålig

följsamhet är högre med efavirenz och nevirapin än med övriga NNRTI preparat.

Etravirin är inte utprövat på behandlingsnaiva patienter och rekommenderas för närvarande inte till denna grupp.

Rilpivirin är ett välolerat alternativ som dock medför högre risk för behandlingssvikt hos patienter med höga virustal. Rilpivirin bör intas i anslutning till måltid och bör inte kombineras med potenta magsyrahämmare. Rilpivirin bör bytas ut vid graviditet av farmakokinetiska skäl (se Profylax och behandling av hivinfektion vid graviditet, 2017).

Val av bostrad PI: PI skall ges bostrade med antingen ritonavir eller cobicistat (PI/r eller PI/c) (46). 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 alternativ till behandlingsnaiva patienter ur effektsynvinkel. Rekommendationen att i första hand använda bostrad darunavir baseras på att atazanavir över tid ger ökad risk för njursten och gallsten (47, 48). Stegning av okonjugerat bilirubin och i vissa fall ikterus (till följd av hämning av enzymet UGT1A) är vanligt (reversibel). 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 ha väsentligen likartad virologisk effekt, men mindre fördelaktiga biverkningsprofiler.

Långverkande injektioner: Nyligen har en långverkande kombinationsbehandling med en NNRTI (rilpivirin, Rekambys®) och en INSTI (kabotegravir, Vocabria®), blivit tillgängligt. Preparatet ges som intramuskulära injektioner varje eller varannan månad, se ovan. Kombinationen bör inte ges vid förekomst av NNRTI eller INSTI-resistens, eller vid tidigare känd eller befarad svikt på NNRTI eller INSTI. Kombinationen är också olämplig till patienter med risk att missa mottagningsbesök, eftersom risken för resistensutveckling är stor vid avbruten eller fördröjd behandling. Med tanke på att kostnaden är betydligt högre än rekommenderade förstahandsalternativ och också medför en ökad belastning på sjukvården som administrerar injektionerna rekommenderas inte denna kombination som förstahandsalternativ. De bör endast ges till patienter med starka medicinska skäl.

3.4 Behandlingsmål - välbehandlad hivinfektion

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). Patienter som uppnår detta definieras ha en "välbehandlad hivinfektion" i detta dokument. Hos patienter med mycket hög virusnivå (> 500 000 kopior/mL) tar det ofta längre tid innan virusnivån sjunker till icke-detekterbara nivåer.

En liten andel patienter har upprepat påvisbara virusnivåer (så kallad låggradig viremi 20–200 kopior/ml) under ART. Olika kvantifieringstester för hiv RNA kan, särskilt i det nedre kvantifieringsintervallet, ge något olika resultat. Därför kan en patient som haft kontinuerligt icke-detekterbara virusnivåer uppvisa låggradig viremi vid byte av test, även om behandlingseffekten och följsamheten är densamma. Om behandling (inga hållpunkter för antiviral resistens) och följsamhet bedöms vara adekvata bör låggradig viremi (< 200 kopior/ml) inte betraktas som behandlingssvikt.

Patienter som >6 månader uppvisar upprepade virusnivåer > 200 kopior/ml bör bedömas ha behandlingssvikt, se avsnitt 3.7 för fortsatt handläggning.

3.5 Patient med resistent virus vid diagnos

Rekommendation

- Behandling innehållande INSTI (dolutegravir eller biktogravir) eller bostrad PI bör övervägas till patienter med resistent virus vid diagnos även om resistensmönstret ser beskedligt ut.
- Vid mer avancerad resistens rekommenderas PI/r framför dolutegravir eftersom PI/r har en högre resistensbarriär och risken för resistensutveckling mot dolutegravir är för hög för dessa patienter.
- Om primära resistensmutationer mot PI eller INSTI föreligger (vilket är mycket ovanligt) måste hänsyn tas till detta.
- Kontakt med hivkonsult via konsultationsverktyget i InfCareHIV rekommenderas vid mer avancerad resistens.

Bakgrund

Förekomsten av resistens vid diagnos i Sverige liknar det i jämförbara andra länder. Under perioden 2010–2019 har det skett en tydlig ökning av nydiagnostiserade personer i Sverige med kliniskt relevanta NNRTI resistensmutationer (49). Detta framförallt hos migranter från Afrika och Sydostasien men även i andra grupper av patienter. NRTI mutationer hittas i ungefär samma utsträckning som tidigare.

PI resistensmutationer vid diagnos är ovanligt men förekommer. Minoritetsförekomst (>5%) av primära PI mutationer i viruspopulationen motiverar till hög observans även om den kliniska relevansen inte är klarlagd.

Primära INSTI resistensmutationer har bara påvisats hos enstaka patienter i Sverige medan förekomsten av polymorfa eller accessoriska INSTI mutationer är relativt hög, särskilt bland subtyp A och subsubtyp A6 men även andra subtyper, vilka tillsammans med NNRTI DRM och hög BMI kan leda till en viss ökad risk för terapissvikt vid behandling med långtidsverkande kombinationen kabotegravir/rilpivirin.

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 (20%) viruspopulationen i plasma (reverterat) vilket innebär att de inte påvisas i rutinmässig resistenstest. En undersökning från Sverige indikerar dock att detta är mycket ovanligt (tre av 100 testade patienter) (50). 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) (51). Svenska och internationella data talar dock för att om det resistenta viruset utgör mindre än 5 % av viruspopulationen så är risken för behandlingssvikt inte ökad (52). I ovan nämnda svenska studie var det få patienter som hade minoritetsresistensmutationer i intervallet 5-20%. Det behövs ytterligare studier behövs för att klarlägga den kliniska betydelsen av minoritetsresistens för olika mutationer och olika läkemedel, särskilt för mutationer i intervallet 5-20%.

Test för mätning av resistens i minoritetspopulationer finns för närvarande inte tillgängligt för rutinbruk men ingår som en metod i en prospektiv studie av nydiagnostiserade vid Stockholm och Göteborg. Svenska och internationella data talar för att denna ökade känslighet att upptäcka resistensmutationer utgörande <20% av viruspopulationen (och särskilt < 5%), knappast är av klinisk relevans vid "modern" terapi.

PI/r, biktogravir och dolutegravir har högre resistensbarriärer jämfört med NNRTI-preparat och övriga första generationens INSTI och rekommenderas därför som bas i behandlingen hos patienter som infekterats med resistent virus, även om resistensmönstret ser beskedligt ut. I vissa fall kan en kombination innehållande både PI/r och INSTI övervägas. Förnyat resistenstest bör utföras om behandlingssvaret blir sämre än förväntat.

3.6 Fortsatt behandling

3.6.1. Byte av terapi vid tillfredsställande behandlingsvar

Generella aspekter att beakta

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

Vid läkemedelsbyte hos patienter med tillfredsställande behandlingsvar bör tidigare behandlingsanamnes och resistensbestämningar beaktas liksom den tid patienten haft icke-detekterbart virus. Om anamnes och/eller resistensbestämning indikerar att resistens mot ett eller flera läkemedel föreligger bör dessa och korresistenta läkemedel undvikas i den nya terapin. Hiv RNA i plasma bör kontrolleras 4–6 veckor efter behandlingsbytet. Om virusnivåerna då är oförändrade kan patienten därefter följas enligt det vanliga provtagningsschemat (rekommendationsgrad C).

3.6.2 Byte från tre till två läkemedel

Rekommendation

- Byte till dubbelbehandling med dolutegravir/lamivudin (Dovato®) bör övervägas för patienter med välbehandlad hivinfektion och god följsamhet, förutsatt att det inte finns anamnes på virologisk svikt, resistens för lamivudin/emtricitabin eller integrashämmare eller kronisk hepatit B.

Bakgrund

Den fasta kombinationen av dolutegravir/lamivudin (Dovato®) har visat 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 (53), med kvarstående god effekt efter 96 och 144 veckors behandling (7, 54). Tidigare studier har visat risk för resistensutveckling mot INSTI vid dolutegravir monoterapi (55, 56), varför det är av stor vikt att dolutegravir/lamivudin endast ges till patienter utan tidigare känd virologisk svikt eller risk för lamivudin/emtricitabin-resistens i anamnesen. Byte till dolutegravir/lamivudin rekommenderas patienter med välbehandlad hivinfektion, en strategi med stöd från randomiserade studier (57-59).

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

Juluca® är en kombinationstablett som innehåller en NNRTI (rilpivirin) och en INSTI (dolutegravir). Kombinationen är framförallt aktuell vid byte av läkemedel när NRTI är olämpligt 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 och fortsatt god effekt 148 veckor efter behandlingsbyte (60, 61). Juluca® kan i undantagsfall vara ett alternativ vid byte hos patient utan NNRTI- eller INSTI-resistens (känd eller befarad pga tidigare behandlingssvikt). Vid sådant byte bör rilpivirins restriktioner vid samtidig behandling med syrahämmare och otillräckligt födointag beaktas. Detta tillsammans med ett relativt högt pris och begränsad erfarenhet gör att användningen lär bli begränsad.

Långverkande kabotegravir och rilpivirin är ett alternativ i enstaka fall, se föregående stycke.

3.6.3 Byte på grund av manifesta biverkningar

Rekommendation

- Vid tidigare hudreaktion på läkemedel inom NNRTI-gruppen kan annan NNRTI övervägas då korsreaktivitet inte finns beskrivet för denna biverkan. Byte från efavirenz till doravirin kan göras om ovanstående kriterier är uppfyllda (rekommendationsgrad A) (62).
- I den mån NRTI-klassen av olika skäl inte är lämplig att använda finns det ett antal möjliga behandling kombinationer. I dessa fall rekommenderas konsultation med hivkonsult, till exempel via InfCareHIVs konsultfunktion (se sektion 4.1.).

3.7 Handläggning av behandlingssvikt

Rekommendation

- Behandlingssvikt kräver individualiserad handläggning.
- Otillräcklig följsamhet till medicineringen är vanligaste orsak till virologisk terapissvikt.
- Kontakt med hivkonsult via konsultationsverktyget i InfCareHIV rekommenderas.

Bakgrund

Virologisk svikt (för definition se 3.4) medför risk för resistensutveckling samt ökad immundefekt och bör handläggas utan fördröjning. Innan eventuellt behandlingsbyte är det viktigt klargöra att behandlingssvikt som motiverar terapibyte verkligen föreligger. Låggradig viremi kan öka risken för fortsatt resistensutveckling hos patienter som har resistens sedan tidigare (63).

Åtgärder vid misstänkt behandlingssvikt

- Följsamhet och eventuella förändringar av rutinerna för medicinintag bör gås igenom noga.
- 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 sänka koncentrationerna av INSTI om de tas samtidigt och rekommenderas därför att tas på annan tid på dygnet.
- Koncentrationsbestämning av vissa läkemedel kan utföras om resultatet kan förväntas påverka den vidare handläggningen (se avsnitt 8.1).
- Genotypisk resistensbestämning bör utföras både vid förstagångssvikt (rekommendationsgrad B) och upprepad svikt (rekommendationsgrad A) (64). Vid behandlingssvikt kan höggradig resistens mot vissa preparat (efavirenz, nevirapin, rilpivirin, lamivudin, emtricitabin, raltegravir och elvitegravir) utvecklas snabbt (veckor). Vid behandling med dessa läkemedel innebär återkomst av mätbara virusnivåer ("sekundär behandlingssvikt") ofta att resistens har utvecklats. Resistens utvecklas sällan när hiv RNA sjunker under behandlingens första fas, 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 behandlingssvikt och biverkningar. Samma behandlingsmål gäller för patienter med förstagångs- och upprepad svikt som för behandlingsnaiva.

Vid uttalad resistens är det ännu viktigare med individualiserad handläggning samt tät uppföljning av följsamhet och behandling. För rekommendationer angående behandlingsmonitorering se separat avsnitt nedan.

Utsättning av behandling

Rekommendation

- Det är viktigt att patienterna får noggrann information om riskerna med utsättning av behandlingen och de bör starkt avrådas från detta. De måste också informeras om att smittsamheten snabbt och påtagligt ökar om behandlingen avbryts.

Bakgrund

Flera studier har visat att behandlingssuppehåll har negativa kliniska, immunologiska och virologiska långtidseffekter och även innebär högre dödlighet (evidensgrad 1) (65). Patienterna måste också informeras om att smittsamheten ökar snabbt om behandlingen avbryts. Om behandlingssuppehåll görs krävs noggrann monitorering eftersom det är vanligt med snabb CD4-cells nedgång efter avbruten behandling. Bestämning av hiv RNA utförs som för obehandlade patienter. Avbruten behandling med långverkande injektionsbehandling (kabotegravir + rilpivirin) utgör en särskild risk och vid avbrott bör patienten överföras på peroral behandling för att undvika utveckling av resistens.

3.8 Antiretroviral behandling och smittrisk

Ett kunskapsdokument som behandlar smittrisk vid välbehandlad hiv finns publicerat (se [länk](#)).

Eftersom välfungerande behandling medför att smittrisen är obefintlig påverkar detta beslut om behandlingsstart och PEP. Det innebär även att diskordanta par kan välja en naturlig konception vid barnönskan om den hivinfekterade partnern har välfungerande behandling. Detta bör i så fall ske i samråd med behandlande läkare. En välbehandlad PLHIV 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 sexuellt överförbar infektion.

4. Monitorering

God följsamhet är den viktigaste faktorn för framgångsrik behandling. Följsamhet skall noggrant diskuteras redan före behandlingsstart och sedan följas upp vid varje besök efter insatt behandling. I InfCareHIVs årliga hälsoenkät dokumenterar patienten själv sin följsamhet (se nedan).

4.1 InfCareHIV

InfCareHIV är ett beslutsstöd i vården, ett nationellt kvalitetsregister, en hälsoenkät för "patient reported outcome measures" (PROM) och "patient reported experience measures" (PREM), en forskningsdatabas samt ett konsultationsverktyg som möjliggör distanskonsultationer med dokumentation av råd och planerad uppföljning. Biomarkörer och patientrapporterade data visas grafiskt i ett beslutsstöd som ger en överskådlig bild av patientens vårdssituation. Detta är mycket värdefullt för både vårdpersonal och patient.

Kvalitetsregistret gör det möjligt att mäta följsamhet till nationella behandlingsriktlinjer och har bidragit till förbättrade behandlingsresultat i Sverige.

Ett av målen med InfCareHIV är att det ska bidra till att alla PLHIV ska få en god och jämställd vård oavsett till vilken enhet man är knuten. Alla Sveriges 29 enheter som har hand om PLHIV är sedan 2008 anslutna till kvalitetsregistret och redovisar sina resultat i Vården i siffror (se [länk](#)). Andelen behandlade patienter har på riksnivå ökat under de senaste åren (från 72% år 2009 till 98% år 2021). I kvalitetsregistret följs fyra biomarkörer och fem patientrapporterade mått. Exempel på dessa är att 95% av landets behandlade patienter uppnår målet hiv RNA < 50 kopior

per ml och 85% är biverkningsfria. Årlig användning av Hälsoenkäten rekommenderas av styrgruppen för InfCareHIV.

4.2 Laboratoriemonitorering

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

Tabell 2. Allmän monitorering

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-erytrocyter, U-glukos
 Hepatitserologi (A + B + C)
 STI-screening inkl lues-serologi (erbjuds alla), remiss gynekolog (kvinnor)

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 (högst två gånger per år, tätare vid behandlingsstart och kliniskt behov)

Vikt, längd, 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
 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, MSM med multipla kontakter (1 gång/år), och vid transaminas-stegring.
 Faste blodglukos och -lipider (ovan) kontrolleras regelbundet vid patologiska värden

CD4+ T-celler

CD4-cellsnivån är ett mått på graden av immundefekt och följs på basis av kliniskt behov tills de överstiger 300 celler/ μ l och därefter en gång per år. CD4-nivån är den viktigaste markören för att bedöma risken för utveckling av opportunistiska infektioner och aidsassocierade tumörer (evidensgrad 2a). CD4-talet används även som komplement till hiv RNA för att utvärdera 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. 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 (maj 2021). Förändringar på > 0.5 log-enheter (ungefär trefaldig ökning eller minskning) anses reella.

Hiv RNA går att mäta i andra kroppsvätskor än plasma, till exempel cerebrospinalvätska. Detta kan vara indicerat i speciella situationer. Kvantifiering av hiv DNA diskuteras som mått i botstudier av hiv men har för närvarande ingen plats i rutinvården.

Resistensbestämning

Resistensbestämning är ett hjälpmedel för att välja effektiva läkemedel. Laboratoriet ger en skriftlig tolkning av mutationsmönstret samt möjlighet att diskutera svaret. Rådfrågning kan ske via konsultfunktionen i InfCareHIV. Det är viktigt att erhållna virussekvensdata överförs elektroniskt till InfCareHIV för att möjliggöra framtida förnyad analys av sekvenserna, t.ex. om det tillkommit nya läkemedel eller ny kunskap om resistens för "gamla" läkemedel.

Resistensbestämning som identifierar mutationer för läkemedelsklasserna NRTI, NNRTI, PI och INSTI bör utföras vid diagnos av hiv och vid behandlingssvikt. Testresultatet utvärderas via närvaro eller frånvaro av specifika resistensmutationer i undersökta gener.

En andel av i Sverige nydiagnostiserade patienter har icke-upptäckbart hiv RNA i plasma, oftast

pga. pågående ART. I enstaka fall kan då sekvensering av hiv DNA från celler (PBMC) övervägas efter föregående kontakt med laboratoriet. Innan eventuell behandling med inträdeshämmare bör sekvensanalys av höljegegen övervägas. Dessa analyser görs inte rutinmässigt varför kontakt bör tas med laboratorium innan sådan analys beställs. För CCR5-hämmare predikteras om viruset har tropism för CCR5 eller CXCR4 (se 4.4).

Mutationer i RT, PR och IN delas in i primära och sekundära. De sekundära kan indelas i accessoriska och polymorfa. Det finns flera konsensusdokument och även fritt tillgängliga web-platser som ger stöd för tolkning av resultaten, bland annat EuResist (<https://www.euresist.org/>) och Stanford (<http://hivdb.stanford.edu>). Bägge är tillgängliga via InfCareHIV och tillåter förnyad analys av sekvenser som har lagrats i InfCareHIV.

Prov för resistenstest bör tas under pågående behandling eftersom resistensmutationer relativt 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. Plasmaprov med hiv RNA < 500 – 1000 kopior/ml kan vara svåra att analysera med rutinmetoder. Känsligheten kan ökas genom att använda nästade PCR primers (1 ml EDTA-plasma behövs), eller ultracentrifugering av en större mängd plasma (4 x 6 ml EDTA) innan sekvensering. Dessa ultrakänsliga resistenstester kan användas ner till cirka 50 hiv RNA kopior/ml, men lyckas inte alltid vid så låga nivåer (66). Om ultrakänslig analys önskas måste det framgå av remissen eller via telefonkontakt.

Next-generation sequencing (NGS) kan detektera minoritetsmutationer i viruspopulationen ner till cirka 1% och ersätter gradvis tidigare Sangersekvensmetoder. Kunskapen är begränsad kring betydelsen av minoritetsresistens som utgör $< 20\%$ av viruspopulationen (se avsnitt 3.5). RAV rekommenderar därför att NGS provsvar baseras på mutationer som utgör $\geq 20\%$ av viruspopulationen (evidensgrad 1b); förekomst i intervallet 5–20% kan förmedlas för konsultation mellan laboratoriet och behandlande klinik.

Fenotypiskt resistenstest är inte i rutinbruk i Sverige, denna testmetod bestämmer den läkemedelskoncentration som krävs för att hämma virusreplikationen *in vitro*.

Resistenstest på hiv DNA

För patienter med låga eller omätbara hiv RNA nivåer kan resistenstestning av proviralt hiv DNA från PBMC övervägas i speciella situationer. Laboratoriet ska kontaktas för diskussion innan sådan analys beställs.

Tropism-test

Inför användning av CCR5-hämmare bör tropismtest utföras. Vid detta test sekvensbestäms delar av hölje-genen (67). Sekvensen analyseras med det bioinformatiska programmet Geno2-Pheno som predikterar om patientens viruspopulation använder CCR5 eller CXCR4 co-receptorn eller båda (<https://www.geno2pheno.org/>). En viss osäkerhet i bedömningen finns vilket 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 överväga att analysera ett tidigare prov med högre virusnivåer eller DNA från PBMC.

Fenotypisk tropismtest finns tillgängligt vid kommersiella internationella laboratorier, men rekommenderas inte för rutinbruk i Sverige och inte heller i europeiska riktlinjer (67).

4.5 Cervixcancerscreening

Rekommendation

- Hivtest rekommenderas kvinnor som migrerat från högendemiskt område med konstaterad höggradig livmoderhalsdysplasi och okänt hivstatus (rekommendationsgrad B).
- Kvinnor som diagnostiseras med hiv bör remitteras för cervixcancerscreening (HPV-test samt cytologi) (rekommendationsgrad B).
- Kvinnor som lever med hiv bör screenas inom samma åldrar som hivnegativa kvinnor, d.v.s. 23–64 år.
- Kvinnor i screeningåldrarna med välkontrollerad hiv, negativ HPV-analys och 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 hivpositiva kvinnor screenas varje år, dvs de med positivt test för onkogen HPV eller abnormal cytologi.
- Dubbeltestning med både cellprov för HPV test och cytologi bör ske för hivpositiva kvinnor vid cirka 40 års ålder (liksom för hivnegativa kvinnor).

Bakgrund

Kvinnor som lever med hiv har en ökad risk för persisterande infektion med onkogen humant papillomvirus (HPV) och livmoderhalscancer (68, 69). I Sverige har dessa kvinnor en mer än niofaldigt ökad risk för höggradig livmoderhalsdysplasi (cervikal intraepitelial neoplasia grad 2 eller värre [HSIL/CIN2+]) (70). Valfungerande behandling och bibehållet immunförsvar (CD4 \geq 500 celler/ μ l) är associerat med lägre risk för cellförändringar och bättre utläkningsresultat efter

behandling (konisering) (71, 72). 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 (73). 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 (74). Långtidsuppföljning har visat att kvinnor som lever med hiv och som är följsamma till cervixcancerscreening har motsvarande låga risk för cervixcancer som hivnegativa kvinnor (75, 76). Med bakgrund av ovanstående har rekommendationer för cervixcancerscreening av kvinnor som lever med hiv justerats i nationella och internationella behandlingsrekommendationer och är nu mer jämförbara med de för hivnegativa kvinnor, inklusive triagering med HPV-test (77-80). Höggradig dysplasi är klassat som en indikatorsjukdom för hiv och kvinnor med okänt hivstatus som migrerar till Sverige från högendemiskt område bör hivtestas i samband med diagnos av HSIL/CIN2+(81).

4.6 Analcancerscreening

Rekommendation

Det finns för närvarande inget vetenskapligt stöd för screening för analcancer med HPV-test eller cytologi för personer som lever med hiv.

Bakgrund

I Sverige diagnostiseras ett par hundra fall av analcancer årligen varav en andel leder till bestående skador eller död. Dessa är nästan undantagslöst orsakade av HPV och då vanligen HPV16 eller 18 (82). Bland MSM är förekomsten av anal HPV-infektion hög och förekommer nästan alltid 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 (83). 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.

Eftersom bärarskap av HPV är mycket vanligt bland MSM som lever med hiv är det för närvarande inte rekommenderat att använda virologisk diagnostik (HPV test) 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. Det finns för närvarande inget vetenskapligt stöd att införa cytologi eller HPV-baserad screening för analcancer. Det finns heller inget vetenskapligt stöd för regelbunden per rektum undersökning utan symtom.

5. Behandling i särskilda situationer

5.1 Postexpositionsprofylax (PEP)

Rekommendation

- Postexpositionsprofylax (PEP) kan vara indicerat i följande situationer (se även dokumentet [Smittsamhet vidbehandlad hivinfektion](#)):
 - Sticktillbud där huden penetrerats med instrument som haft kontakt med kroppsvätska från PLHIV, (evidensgrad 3b, rekommendationsgrad B)
 - Oskyddat samlag med obehandlad/inte välbehandlad PLHIV
 - Om spruta delats med PLHIV oavsett dennes hivbehandlingstatus (evidensgrad 5, rekommendationsgrad D).
 - I vissa fall vid exposition på slemhinna eller skadad hud av blod från obehandlad/inte välbehandlad PLHIV (rekommendationsgrad D).
 - PEP rekommenderas vanligtvis inte när indexpersonen har okänt hivstatus.
- För PEP rekommenderas emtricitabin/tenofovir (200/245 mg 1x1) + dolutegravir (Tivicay 50 mg 1 x1) under fyra veckor.
- PEP bör påbörjas omedelbart, oberoende av tid på dygnet, senast inom 36 h från exposition.
- Hivtest rekommenderas dag 0 och 6 veckor efter avslutad behandling. Även om PEP inte ges rekommenderas hivtest dag 0 och 6 veckor efter exposition.

Bakgrund

Smittorisken vid sticktillbud är mycket låg om indexpatienten är välbehandlad (se 3.4). Vid kondomhaveri (oavsett sexualteknik) kan smittorisken anses vara obefintlig om indexpatienten står på behandling och är välbehandlad. Data från PARTNER-studien har inte visat någon överföring vid sexuell exponering från en behandlad hivinfekterad med plasma hiv RNA < 200 kopior/ml (25). PEP rekommenderas därför inte om det kan dokumenteras att indexfallet har välbehandlad infektion. Om detta inte kan bekräftas i den akuta situationen, rekommenderas att PEP initieras och sedan omprövas när informationen finns tillgänglig. 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.

Vid resistens hos indexpatientens virus kan ibland PEP behöva anpassas till resistensmönstret samt till indexpatientens nuvarande och tidigare behandling. Det vetenskapliga underlaget för val av läkemedel och behandlingstid vid PEP är bristfälligt (84).

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) minst 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 (85, 86) (evidensgrad 5). Om den exponerade personen utvecklar symtom som kan inge misstanke om PHI bör hivtestning tidigareläggas och kompletteras med hiv RNA-test med "snabbsvar". Omedelbar insättning av ART bör då 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 PEP (85). Det psykologiska omhändertagandet är av stor vikt under hela uppföljningstiden, men speciellt under de första fyra veckorna som ofta innebär den största risken för psykologiska problem och risk för avbrytande av behandlingen.

5.2 Preexpositionsprofylax (PrEP)

Rekommendation

- Preexpositionsprofylax (PrEP) rekommenderas till personer som har hög risk för att smittas med hiv.
- PrEP bör skrivas ut i samråd mellan läkare och patient på mottagningar med erfarenhet av hivbehandling, företrädesvis i samarbete med venerologisk mottagning.
- För PrEP rekommenderas emtricitabin/tenofovir (TDF) 200/245 mg 1x1

Bakgrund

PrEP innebär att läkemedel verksamt mot hiv ges i förebyggande syfte till personer som bedöms ha stor risk för att infekteras med hiv. Störst användning har PrEP fått i USA där FTC/TDF varit godkänt på denna indikation sedan 2012, men användningen har det senaste året ökat kraftigt i Europa där FTC/TDF godkändes för PrEP 2016. Förutom som personligt skydd används PrEP som en strategi för att stoppa hiv epidemin. En austra-

liensisk studie har visat minskad smitta bland MSM efter införandet av PrEP (87).

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 har två studier med olika upplägg genomförts 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 t.o.m. två dagar efter senaste sexuella kontakt. I bägge studierna sågs 86% reduktion av överföring (88, 89). Användande av PrEP till speciellt riskutsatta individer, rekommenderas av European AIDS Clinical Society (EACS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) och Världshälsoorganisationen (WHO) (90).

Förskrivning av PrEP är dock inte helt okomplicerad eftersom man behöver identifiera vem som befinner sig i riskzonen för infektion. Monogama partners till kända PLHIV blir sällan aktuella då PLHIV i Sverige nästan undantagslöst står på väl fungerande ART och smittrisen därmed är obefintlig. Ny hivinfektion är vanligast i MSM gruppen men antalet nydiagnosticerade fall har minskat de senaste åren. Vilket innebär att enbart ett begränsat antal smittöverföringar skulle kunna förhindras med PrEP. PrEP får snarast ses som en skyddsmöjlighet för individer med högt sexuellt risktagande t.ex. vid utlandsresor.

Inför PrEP måste det säkerställas att individen inte har hiv eftersom resistens annars kan utvecklas mot viktiga hivläkemedel. FTC/TDF har också aktivitet mot hepatit B virus varför serologisk undersökning för att utesluta kroniskt bärarskap av hepatit B virus skall utföras innan PrEP. Behandlingen kan vara förenad med biverkningar varför uppföljning av t.ex. njurfunktion (se <https://www.sls.se/rav/rekommendationer/hiv/preexpositionsprofylax2017/>.) är nödvändig vid mer långvarig användning. Det finns en risk att PrEP kan leda till falsk trygghet med riskkompensation och ökad risk för andra sexuellt överförbara infektioner varför diskussion kring minimering av sexuella smittrisker bör ske. Sammanfattningsvis kräver förskrivning av PrEP en noga genomtänkt och genomförd strategi vad gäller val av deltagare, provtagning och uppföljning.

5.3 Antiretroviral behandling av hiv-2 infektion

Det finns idag 30 individer som lever med hiv-2 i Sverige (september 2021). All hiv-2 behandling bör ske i samråd med kolleger med specialistkompetens och erfarenhet av hiv-2 patienter. Immunbrist utvecklas i genomsnitt avsevärt långsammare vid infektion med hiv-2 än vid hiv-1, men variationen mellan patienterna är

stor. Det har blivit vanligare att rekommendera behandling till alla hiv-2 patienter, även de med stabila CD4-tal > 500 celler/µl och låg virusnivå (se t.ex. de brittiska riktlinjerna från 2021; [länk](#)). I ljuset av det fåtal patienter med hiv-2 som diagnostiseras och lever i Sverige bör behandlingsbeslut baseras på en noggrann individuell bedömning. Behandling bör alltid ges vid dubbelinfektion med hiv-1 och hiv-2 infektion, påvisbar hiv-2 viremi och/eller CD4+ tal < 500 celler/µl, vid opportunistiska infektioner eller indikatorsjukdom. Behandling bör också starkt övervägas vid primär hiv-2 infektion, dubbelinfektion med hiv-2/HBV och graviditet.

Resistenstestning (proteas, omvänt transkriptas och integras) bör utföras innan behandlingsstart eftersom en primär resistens kraftigt försämrar patientens möjligheter. När behandling ges 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 med hiv-2-infektion rekommenderas i första hand emtricitabin/tenofovir (TDF) (1x1) + dolutegravir (1x1). I andra hand abakavir/lamivudin + dolutegravir (1x1). Dubbelterapi och NNRTI ska inte användas. Darunavir/r kan övervägas som ett alternativ till dolutegravir om skäl för detta föreligger.

Vid behandlingssvikt på första linjens terapi är behandlingsalternativen mycket begränsade. Darunavir/r rekommenderas om dolutegravir använts i första linjen respektive dolutegravir om darunavir/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. RAVs riktlinjer följer i stort de engelska för behandling av hiv-2 infektion från 2021.

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. Vid resistens mot tenofovir eller abakavir ses oftast samma mutationer som hos hiv-1. Inget NNRTI-preparat har 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. Darunavir/r rekommenderas p.g.a bättre tolerabilitet. 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 *in vitro* data indikerar att maraviroc kan inhibera CCR5-användande hiv-2 varianter men ingen erfarenhet från patienter finns rapporterad.

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 (<https://www.hiv-grade.de/cms/grade/homepage/>). Co-receptor tropism kan också bestämmas i Frankrike, kontakt förmedlas via Klinisk Mikrobiologi, Karolinska Universitetssjukhuset.

5.4 Dosering av antiretrovirala läkemedel vid nedsatt njurfunktion/dialys eller nedsatt leverfunktion

I större effekt- och säkerhetsstudier av nya läkemedel ingår vanligen patienter med tämligen normal njur- och leverfunktion. Rekommendationer för dosjustering vid nedsatt njur- respektive leverfunktion baseras på studier med lågt antal deltagare, där syftet är att få fram en dosering som ger likvärdig exponering som hos patienter med normal organfunktion, för vilka effekt- och säkerhets insamlats. Man tar i dessa sammanhang inte större hänsyn till den säkerhetsprofil (säkerhetsmarginaler) som setts i övrigt för läkemedlet, i prekliniska studier etc.

Ett antal hivläkemedel (dolutegravir, biktogravir, cobicistat, rilpivirin) påverkar kreatininbaserad skattning av njurfunktionen genom hämning av OCT2, en tubulär transportör som står för cirka 25% av eliminationen av kreatinin hos njurfriska, och en högre andel hos patienter med nedsatt njurfunktion (91). Denna hämning medför en kreatininstegring, som inte är kopplad till nedsatt njurfunktion och som inte bedöms vara klinisk relevant. Vid behandling med dolutegravir ses en stegring av kreatinin på ca 15 mmol/L i median hos njurfriska, med en individvariation som innefattar betydligt större ökning. Cystatin-C-baserad skattning av GFR påverkas inte av dessa läkemedel.

De NRTI som används idag elimineras framförallt via njurarna, med undantag för abakavir och TAF. TDF har en klarlagd njurtoxicitet vid hög exponering och bör undvikas redan vid måttligt nedsatt njurfunktion eftersom det säkrare alternativ. Gränsen för dosjustering av lamivudin och emtricitabin har nyligen sänkts från ett skattat GFR på 50 ml/min till 30 ml/min (observera ev effekt av dolutegravir se stycket ovan). Säker-

hetsprofilen för dessa två cytidinanaloger är god, och marginalen till en exponering som ger risk för biverkningar är hög (reversibel benmärgspåverkan i prekliniska studier). En något högre risk för mild gastrointestinal biverkan sågs med lamivudin i fulldos jämfört med halverad dos vid nedsatt njurfunktion enligt ovan i en inte randomiserad longitudinell studie, i övrigt inga signifikanta biverkningar (92). Det finns även erfarenhet av att ge lamivudin i tablettform (lågsta dos 100 mg x 1 i form av Zeffix) vid gravt nedsatt njurfunktion (predialysnivå) utan att man sett problem (93). I praktiken kan man således undvika övergång till lamivudin i mixturform även vid gravt nedsatt njurfunktion. För patienter med nedsatt njurfunktion ges emtricitabin i praktiken i fast kombination med TAF, men kombinationen rekommenderas inte för patienter med GFR <30 ml/min eftersom plasmanivåerna av tenofovir då ligger i nivå med de som ses med TDF givet i normaldos till njurfriska.

NNRTI, PI och INSTI metaboliseras via levern (och kan ges utan hänsyn till njurfunktionsnedsättning). Av skäl som nämnts saknas i praktiken säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt leverfunktion som genererats inom ramen för kontrollerade kliniska studier. Med dagens prioriterade behandlingar, inklusive läkemedel från dessa klasser, har säkerheten i praktiken var god i klinisk praxis. Koncentrationsbestämningar kan övervägas vid gravt nedsatt leverfunktion vid misstanke om biverkning. Atazanavir bedöms vara ett mindre lämpligt val, med tanke på associerad bilirubinstegring, en viktig parameter vid monitoreringen av svårt leversjuka patienter.

5.5 Behandlingsval utifrån biverkningsprofil och metabol risk

Metabola rubbningar

De vanligaste orsakerna till metabola rubbningar hos PLHIV är samma som för hivnegativa, det vill säga rökning, olämpliga kostvanor, bristande motion och ärftlighet. Vissa ART är associerade med metabol påverkan. Ett eventuellt byte av ART får inte äventyra den virologiska kontrollen.

Abakavir har i studier associerats med en ökad risk för hjärtinfarkt (94, 95). Kopplingen är inte säkerställd, men då associationen är högst hos patienter med traditionella riskfaktorer bör abakavir undvikas till patienter med hög risk för, eller manifest hjärt- och kärlsjukdom.

Boostrade PI kan ge förhöjt LDL och triglycerider. Av NNRTI har efavirenz associerats med stigande total kolesterol och LDL(96). Ingen risk för hyperlipidemi ses för NRTI klassen men TDF har en modest lipid-minskande effekt gentemot placebo (97-99) som saknas hos TAF. Den kliniska betydelsen av detta är oklar. Oboostrad INSTI saknar lipidpåverkan.

Lipoatrofi, förlust av subkutan fett som är mest framträdande i ansikte och på extremiteter, är en stigmatiserande biverkan som ses efter längre tids behandling med stavudin, zidovudin och didanosin. Dagens mediciner ger inte dessa biverkningar (100).

Osteoporos

TDF har associerats med reducerad bentätheten hos PLHIV och hivnegativa individer som ges TDF som PrEP (101-103). Mekanismen är inte fullständigt klarlagd men bedöms till del relatera till proximal tubulär skada och renal förlust av fosfat (104, 105). Randomiserade studier visar att effekten är reversibel med förbättrad bentäthet vid byte från TDF till annan behandling (106, 107).

5.6 Överkänslighetsreaktioner

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

Vid behandling med abakavir utvecklar cirka 5% av patienterna en överkänslighetsreaktion (hypersensitivetsreaktion; HSR), vanligen med feber, utslag och allmänsymtom (för detaljer, se Kivexa SPC). Om abakavir-behandling då fortsätts eller senare återupptas finns risk för allvarlig HSR och t.o.m. dödsfall (evidensgrad 1c). Förekomst av HLA klass 1-allelen HLA-B*5701 är mycket starkt associerad till risken för HSR (108, 109). HLA-B*5701 förekommer i varierande frekvens i olika populationer, från 5–10% bland vita europeer till mindre än 1% bland PLHIV med afrikanskt ursprung (110). 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 abakavir (111). 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 och därmed kan korsreagera vid allvarlig sulfaallergi.

6. Behandling vid koinfektioner

6.1 Antiretroviral behandling vid samtidig hepatit B eller hepatit C

Rekommendation vid samtidig hepatit C

- Val av HCV-behandling för hiv/HCV koinfektioner ska ske enligt samma principer som

för HCV-monoinfektioner och behandlingsresultaten med interferonfria direktverkande regimer är lika bra som för HCV-monoinfektioner.

- Var uppmärksam på eventuella läkemedelsinteraktioner (uppdaterade läkemedelsinteraktioner på <http://www.hiv-druginteractions.org/> eller <http://janusinfo.se/Beslutsstod/Janusmed-interaktioner-och-risk-profil/>). För en del individer kan ART 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. Behandling med rekommenderade integrashämmare (DTG, BIC, RAL) kan ges tillsammans med samtliga HCV regimer.
- Patienter med pågående ART ska ha välbehandlad hivinfektion. För detaljer se uppdaterad rekommendation för läkemedelsbehandling av HCV (112).

Rekommendation vid samtidig hepatit B

- Behandling med effekt mot både hiv och HBV ska väljas till alla med koinfektion. Tenofovir, lamivudin och emtricitabin har klinisk effekt mot både HBV och hiv. Entekavir har en svag effekt mot hiv vilket kan leda till resistensutveckling mot lamivudin/emtricitabin om behandling ges mot HBV till koinfektioner utan effektiv hivbehandling. I praktiken innebär detta att tenofovir (TDF eller TAF)/emtricitabin bör ingå som del av ART om ingen kontraindikation föreligger.

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 obehandlade individer initieras tuberkulosbehandling först och hivbehandling "snarast möjligt". Detta innebär inom två veckor för alla patienter, fränsett vid tuberkulös meningit då ART insättes tidigast efter fyra veckor men senast inom åtta veckor efter start av tuberkulosbehandling (113, 114).

Läkemedel för behandling av mykobakterieinfektion ska väljas och doseras med hänsyn till interaktionsrisk med hivbehandling. Rifamyciner (rifampicin eller rifabutin) är en viktig grundkomponent i tuberkulosbehandlingen, men de interagerar med flera preparat ur olika grupper av hiv-

läkemedel. I de flesta situationer kan rifampicin användas vid behandling av tuberkulos även hos PLHIV. 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 (eller raltegravir) i normal dosering + 2 NRTI och tuberkulostatika enligt ovan, med skillnaden att rifabutin doserat 300 mg dagligen ersätter rifampicin. Rifabutin kan ge biverkningar, ffa neutropeni och uveit. Regelbundna ögonläkarkontroller krävs därför under behandling med rifabutin.
- Dolutegravir 50 mg x 2 + 2 NRTI med rifampicin, isoniazid, etambutol och pyrazinamid i normal dosering.

eller

- PI/r i normaldosering + två NRTI tillsammans med rifabutin, isoniazid, etambutol och pyrazinamid då kombinationen av PI/r och rifampicin är kontraindicerad! 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 som talar för att rifabutin 150 mg/dag är den mest lämpliga dosen (115). Kontroll av läkemedelskoncentrationen av rifabutin rekommenderas.

Alla NRTI, inklusive TAF, kan ges utan dosjustering i kombination med rifabutin. Enligt produktresumé är TAF kontraindicerat tillsammans med rifampicin, en kontraindikation som ifrågasätts av en prövarinitierad studie där intracellulära tenofovirnivåer låg på fullt acceptabel nivå vid sådan sambehandling (116).

Doravirin, rilpivirin, etravirin och cobicistat är kontraindicerade tillsammans med rifampicin. Doravirin och rilpivirin kan användas tillsammans med rifabutin, men doseringen måste då ökas för båda dessa preparat (eftersom koncentrationerna av de båda läkemedlen annars blir för låga; välj i första hand annan ART). Det finns ännu inga publicerade data avseende tuberkulosbehandling hos patienter som står på dolutegravir/lamivudin. Vi avråder tills vidare från denna kombination då risk för suboptimal hivbehandling inte säkert kan uteslutas. De långverkande intramuskulära beredningarna av kabotegravir och rilpivirin skall inte användas samtidigt med tuberkulosbehandling på

grund av risk för subterapeutiska koncentrationer av båda läkemedlen.

6.3 Screening av tuberkulos och behandling av latent tuberkulosinfektion (LTBI)

Det föreligger inte konsensus inom expertgruppen i frågan om screening och behandling av LTBI. Vissa experter förordar screening och behandling medan andra anser att detta inte är indicerat. Detta återspeglas även i frånvaron av en enhetlig klinisk praxis i Sverige, även om majoriteten av aktuella patienter inte screenas och eventuellt behandlas. Förnyad utvärdering med avseende på fall av aktiv TB i den svenska hivpopulationen planeras för att skapa ytterligare underlag.

Vad finns det för argument för och emot att screena och behandla latent tuberkulos?

Experter som förordar screening och behandling av LTBI

menar att samma rekommendationer bör användas för testning och behandling av latent tuberkulos för PLHIV som för hiv-negativa. Det finns inga data som talar för att hiv skyddar mot utveckling av aktiv TB hos personer med latent TB-infektion. I en stor studie från Storbritannien (1996-2017) inträffade drygt hälften av registrerade tuberkulosfall efter start av ART, och av dessa hade 69% hiv RNA <50 kopior/ml vid diagnostillfället för tuberkulos (117). Riskökningen för tuberkulos fanns främst hos personer av afrikansk etnicitet samt korrelerade även med grad av hivsuppression och CD4 vid diagnostillfället för aktiv tuberkulos. I en annan studie från Brasilien (som har medelhög tuberkulosincidens) sågs minskad risk för aktiv tuberkulos efter avslutad behandling för LTBI under hela uppföljningstiden på sju år hos PLHIV med pågående ART (118). I en svensk observationsstudie av 1868 PLHIV i Stockholm, utvecklade 92 tuberkulos, varav 24 (26 %) diagnosticerades med tuberkulos minst ett år efter hivdiagnosen (119). På basen av detta föreslår dessa experter, att Quantiferon bör kontrolleras och behandling för LTBI övervägas för PLHIV från länder med hög tuberkulosincidens (≥ 100 fall per 100000 invånare och år) vilka vistats mindre än 2 år i Sverige och för individer som har andra riskfaktorer för tuberkulos (i enlighet med gällande riktlinjer för prevention av tuberkulos i Sverige):

- Vid CD4 <200/ μ l och/eller kliniska tecken på immundefekt: överväg aktiv tuberkulos, påbörja ART, kontrollera Quantiferon efter 3–6 månader, ny utvärdering avseende aktiv tuberkulos och erbjud behandling för LTBI om positivt Quantiferon. För denna kategori bör testning och behandling av LTBI uppskjutas - med hänsyn taget till svårigheterna att utesluta aktiv tuberkulos hos obehandlade individer med låga CD4-celler och för att

undvika oavsiktlig monoterapi till någon med aktiv tuberkulos

- Vid CD4 >200/μl och inga kliniska tecken på immundefekt: överväg aktiv tuberkulos, kontrollera Quantiferon och erbjud behandling för LTBI om positivt test.

De regimer som förordas är desamma som för hiv-negativ population: isoniazid monoterapi dagligen i 6 månader, rifampicin monoterapi i 4 månader eller 3 månader isoniazid och rifampicin, med hänsyn taget till interaktioner med hiv-läkemedlen. Pyridoxin ges tillsammans med isoniazid.

Experter som inte förordar screening och behandling av LTBI, stödjer sig på ett lågt antal fall av aktiv TB som diagnostiserats under uppföljning på respektive mottagning. En studie av Norrby et al (119) inkluderade 1 868 PLHIV som följdes i median 7,5 år vid Karolinska universitetssjukhuset under åren 1996-2013, varav drygt hälften (52%) kom från TB-endemiskt område, företrädesvis Afrika söder om Sahara. Den förväntade prevalensen positiva Quantiferon-test i denna grupp är cirka 40% (120). Sju fall av aktiv tuberkulos identifierades hos de som haft antiretroviral behandling i >3 månader. Hiv-behandling påbörjas numera kort efter diagnos, och TB-fall som diagnosticeras inom 3 månader från behandlingsstart får betraktas som demaskering av aktiv TB, snarare än latent (121). Dessa experter ser därför "Numbers needed to treat" som orimligt högt; också med hänsyn taget till en ökad risk för biverkningar vid tillägg av behandling mot LTBI, som kan medföra negativa konsekvenser för hivbehandlingens utfall. De anser även att interaktions- och kostnadsskäl bör beaktas. Då en rifampicin-innehållande LTBI-behandling ges i kombination med de hivläkemedel som rekommenderas i första linjen blir följden att dosen av dolutegravir måste dubblas och att kombinationen med doravirin är kontraindicerad. Enstaka fall av aktiv TB, som ett eventuellt resultat av utebliven behandling av LTBI, bedöms ha goda förutsättningar till snabb diagnos via den uppföljning som sker via mottagningarna. Att under svenska förhållanden, inklusive utfallet av hivbehandling, avstå från behandling av LTBI för PLHIV bedöms inte stå i ett motsatsförhållande till LTBI behandling generellt. Den absoluta majoriteten av de fall som aktiveras ses, som följd av relativ immunbrist, innan LTBI behandling är aktuell. På ett sätt kan detta jämföras med att man numera på goda grunder oftast avstår från primär trim-sulfa profylax även för PLHIV med riktigt låga CD4-tal vid diagnos.

6.4 Start av antiretroviral behandling vid opportunistiska infektioner

Rekommendation

- Grundregeln är att starta hivbehandling 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 hivbehandling startas så snart som möjligt då detta förbättrar utfallet genom att förbättra immunstatus. Detta gäller även vid *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (13).

Den optimala tidpunkten för att påbörja hivbehandling vid kryptokockmeningit är inte klarlagd. En liten randomiserad studie med 35 patienter med kryptokockmeningit från USA och Sydafrika talade för att det var säkert att påbörja hivbehandling inom 14 dagar efter insatt kryptokockbehandling (13). Två något större randomiserade studier från Zimbabwe, Uganda och Sydafrika påvisade ökad mortalitet vid tidigt insatt hivbehandling jämfört med senare insatt behandling (122, 123). Tidig behandling i dessa studier innebar 72 timmar respektive 1–2 veckor och sen start 10 respektive 5 veckor. Men behandlingen skiljde sig från den som rekommenderas i Sverige, vilket gör resultaten svåra att överföra till 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.

6.5 Profylax mot opportunistiska infektioner

Primär profylax är sällan indikerad, men kan övervägas mot PCP vid uttalat nedsatt immun- och allmänstatus. Rutinmässig primär profylax mot andra opportunistiska infektioner rekommenderas inte.

Om PCP profylax ges så rekommenderas i första hand trimetoprim/sulfametoxazol per os, vid överkänslighet dapsone alternativt inhalation pentamidin. Efter påbörjad hivbehandling kan man vanligtvis avstå från PCP-profylax även vid låga CD4-nivåer förutsatt att patienten följs noggrant.

Sekundär profylax mot PCP kan i regel avslutas om hivbehandling har lett till icke mätbar virusnivå vid upprepade mätningar med minst tre månaders mellanrum (124).

6.6 Vaccinationer

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

Vaccination med icke-levande vaccin

- Icke-levande vacciner kan ges utan hänsyn till immunstatus.
- Influensavaccin (avdödat) bör erbjudas på samma indikationer som för hivnegativa individer.
- SARS-CoV-2 vaccin bör erbjudas på samma indikationer som för hivnegativa individer.
- Pneumokockvaccin bör erbjudas på samma indikationer som för hivnegativa individer.
- Vaccination mot hepatit A och B bör erbjudas till seronegativa MSM och intravenösa missbrukare. Hos patienter med uttalad immunsuppression kan extra vaccindoser behövas för att uppnå skyddande anti-HBs nivåer (125). Man kan även vänta med vaccination tills CD4-talet stigit efter insatt ART. Vid CD4 > 500/μl närmar sig vaccinationssvaret det hos hivnegativa.

Vaccination med levande vaccin

- Vaccination mot mässling-påssjuka-röda hund (MPR), gula febern, vattkoppor, herpes zoster, nasalt influensa-vaccin, oral tyfoidvaccin kan ges vid välfungerande ART och CD4 ≥ 200 (CD4 ≥ 15%).
- Levande vaccin (enligt ovan) bedöms kunna ges vid CD4 < 200 efter > 1 års välfungerande ART och stigande CD4. Data saknas dock för denna patientgrupp.
- BCG-vaccin är kontraindicerat.

HPV-vaccination

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

Bakgrund

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 (126-128). Ännu saknas studier som visar duration av antikroppssvar samt för 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 och för pojkar

sedan 2020. Trots att man bedömt att det inte är kostnadseffektivt att vaccinera den hivnegativa populationen > 26 år förs diskussioner om den eventuella nyttan för PLHIV > 26 år (129).

7. Antiretroviral behandling av barn och ungdomar med hiv

Flertalet barn som lever med hiv i världen har smittats av sin mor under slutet av graviditeten, vid förlossningen eller via amning. För närvarande lever cirka 120 barn och ungdomar yngre än 18 år med hiv i Sverige. Årligen föds 60–80 barn av kvinnor som lever med hiv i Sverige och under de senaste tio åren har endast ett fåtal barn infekterats med hiv i landet. Överföringsfrekvensen uppskattas till < 0,5%. Bakgrunden till de goda resultaten är en god mödrhälsovård, en allmänt accepterad hivscreening av gravida samt effektiv profylax mot mor-barn transmission av hiv (130). Årligen diagnostiseras dock hiv hos flera barn och ungdomar som immigrerat eller adopterats från endemiska områden. Inget barn har avlidit av hivrelaterade tillstånd i Sverige under det senaste decenniet.

7.1 Inför start av hivbehandling

Principerna för hivbehandling av barn skiljer sig inte från dem vid behandling av vuxna, men vissa specifika överväganden måste göras. Barnet är beroende av sina vårdnadshavare för god följsamhet varför hela familjens situation bör beaktas inför behandlingsstart. Det är viktigt att vårdnadshavaren har förståelse för och kunskap om vikten av behandling samt motivation att upprätthålla god följsamhet. Betydelsen av följsamhet och hur denna ska upprätthållas skall därför diskuteras noggrant med både barn/ungdom och vårdnadshavare innan behandlingsstarten.

Virusmängden hos barn är vid obehandlad hiv-infektion ofta betydligt högre än hos vuxna. Den initialt höga virusnivån kvarstår under lång tid, ofta upp till fem år (131). Efter behandlingsstart tar det därför vanligen längre tid innan odetekterbart hiv RNA uppnås hos barn än hos vuxna (132). Absoluta CD4-tal varierar normalt med åldern hos små barn (133). CD4-procent varierar också med åldern, men inte lika uttalat som absoluttalet (134). Diskrepans mellan parametrarna är vanlig.

7.2 Start av antiretroviral behandling hos barn och ungdomar

Alla barn och ungdomar som lever med hiv rekommenderas behandling oavsett symtom, CD4-celltal och virusmängd. Det är dock viktigt att barnet och vårdnadshavarna har tillräcklig kunskap om varför behandling ges och hur den går till. Basala kunskaper om hiv skall förmedlas i syfte att öka förutsättningarna för god följsamhet. 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 har stabilt CD4-tal över 500 celler/ μ l och icke-detekterbara eller mycket låga virusnivåer, inklusive "elite controllers".
- Patienten och/eller familj inte tillräckligt förberedda till behandling och patienten har ett acceptabelt immunstatus (CD4>500 celler/ μ l)

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. Stöd finns för god effekt på sjukdomsutveckling och överlevnad av tidig behandling av spädbarn (135, 136), något svagare stöd beträffande neurokognitiv utveckling (137). Data från pediatrika studier styrker att tidig behandlingsstart medför bättre immunologiskt svar, förbättrad tillväxt, minskad inflammation och storlek på den latenta virusreservoaren samt sannolikt förbättrat vaccinationssvar (138-141). Hiv RNA \geq

100 000 kopior/ml hos äldre barn har associerats med ökad risk för mortalitet (135), liksom med sämre neurokognitiv funktion (142). Stöd från kontrollerade randomiserade studier på barn 5–10 år med bra immunstatus saknas men teoretiska resonemang talar för att tidig behandlingsstart är gynnsam i alla åldrar. 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 effektiv behandling förebygger överföring av hiv till partner när ungdomarna blir sexuellt aktiva (20).

7.3 Initial behandling till barn

Resistenstestning inkluderande integras-genen bör alltid utföras innan behandlingsstart. Utbudet av läkemedel för pediatrikt bruk växer och registrering av både nya och äldre läkemedel för yngre barn ökar. Beredningsform, smak samt tablettstorlek är viktiga vid barnbehandling. Dosering till barn styrs efter vikt och ålder. Eftersom barn i perioder växer snabbt är det viktigt med regelbundna och förhållandevis frekventa kontroller för att kunna justera dosen. Valet mellan NNRTI, INSTI och PI styrs av samma överväganden som hos vuxna. För dosering, se Appendix 1.

Faktaruta 1: Behandlingsrekommendationer till tidigare obehandlade barn och ungdomar

| Ålder | Rekommenderad | Alternativ | Rekommenderad | Alternativ |
|----------------------|-------------------------|---|--|------------------------|
| 0 till < 4 veckor | NVP RAL | ⁵ LPV/r | ¹ ZDV + 3TC ^{2,3} ABC + 3TC | |
| 4 veckor till < 3 år | DTG | LPV/r NVP RAL | ³ ABC + 3TC | ZDV + 3TC |
| 3 år till < 6 år | DTG | DRV/r ⁴ EFV RAL | ABC + 3TC | ZDV + 3TC ZDV + FTC |
| 6 år till < 12 år | ⁷ BIC DTG | DRV/r EFV RAL | ABC + 3TC TAF + FTC | TDF + FTC |
| Från 12 år | BIC DTG | DRV/r/c EFV RAL ⁶ RPV | ABC + 3TC TAF + FTC | TDF + FTC |

Kommentarer till faktaruta 1:**NRTI**

- Zidovudin + lamivudin rekommenderas till barn yngre än 4 veckors ålder (¹ZDV byts därefter ut när det är möjligt p.g.a. risk för långtidstoxicitet).
- ²Abakavir + lamivudin till barn från 14 dagars ålder. 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.
- ³Genotypning för HLA-B*5701 ska utföras innan behandling med abakavir påbörjas och preparatet ska inte användas vid positivt resultat.
- Tenofovir alafenamid (TAF) kan användas till barn ≥ 6 år som väger ≥ 25 kg (164).
- 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.
- Zidovudin bör undvikas så långt det är möjligt på grund av ogynnsam biverkningsprofil.
- Didanosin och stavudin ska inte användas på grund av ogynnsam biverkningsprofil.

INSTI

- Raltegravir är registrerat från fyra veckors ålder men kan användas till nyfödda, tex vid risk för resistens mot nevirapin (168).
- Dolutegravir är förstahandsalternativ ≥ 4 veckors ålder. Finns nu som löslig tablett.
- ⁷Biktegravir finns endast tillgängligt i fast doskombination med TAF/FTC.

NNRTI

- Nevirapin är ett alternativ till barn < 3 år.
- Efavirenz har visats vara effektivare än nevirapin till barn ≥ 3 år (165).
- ⁴Bestämning av läkemedelskoncentration rekommenderas alltid efter tre veckor på alla barn som startar efavirenz på grund av risken för centralnervösa biverkningar och höga läkemedelskoncentrationer vid vissa genetiska varianter av CYP2B6 (166).
- ⁶Rilpivirin är registrerat för behandlings-naiva patienter 12 år och äldre med hiv RNA $\leq 100\ 000$ kopior/ml. Låg tröskel för resistens.
- Doravirin är inte registrerat till barn och ungdomar under 18 år.

PI/r

- ⁵Lopinavir/r bör inte användas till barn yngre än 14 dagar och/eller yngre än motsvarande gestationsvecka 42 p.g.a. risk för 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 (167). 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 förstahandsalternativ bland PI.

Fusions och inträdeshämmare

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

Långtidsverkande injektionsbehandling

- Är i nuläget inte registrerad för behandling av barn och ungdomar < 18 år.

7.4 Profylax mot *Pneumocystis jiroveci*

Primär profylax är sällan indikerad, men kan övervägas mot PCP vid uttalat nedsatt immun- och allmänstatus. Vid start av behandling kan man vanligtvis avstå från PCP-profylax även vid låga CD4-nivåer förutsatt att patienten följs noggrant. Om profylax påbörjats kan den avslutas efter tre månader om CD4 cellnivåerna 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.

Sekundär profylax bör ges efter avslutad PCP behandling.

7.5 Koinfektion

Hepatit B: TAF eller TDF ska ingå i behandlingen.

Hepatit C: Direktverkande antivirala läkemedel mot HCV-infektion är godkända och finns i pediatrisk formulering från 3 års ålder. Rådgör med barnhivspecialist och barnhepatitspecialist före behandling.

Tuberkulos: Enligt allmänna rekommendationer bör alla barn som anlänt från länder med hög tuberkulosincidens (≥ 100 fall/100 000 invånare och år) erbjudas screening och i förekommande fall, profylaktisk behandling för latent tuberkulos. Detta gäller även barn som lever med hiv. Aktiv tuberkulos måste uteslutas innan behandling av latent tuberkulosinfektion påbörjas. Från 3 års ålder kan EFV, DTG (doserad 2 gånger/dag) eller dubbel dos RAL användas till barn tillsammans

med rifampicin. Diskutera med barnhivspecialist och barn-TB specialist före behandling. Läke-medelskoncentrationsbestämning och tätare monitorering av hivRNA rekommenderas. Se tuberkulosavsnitt 6.2 och 6.3.

7.6 Uppföljning

Klinisk uppföljning och provtagning av hiv RNA rekommenderas var tredje månad. CD4-talet behöver inte kontrolleras vid varje besök hos välbehandlade patienter. En gång per år bör blodfetter, njurstatus, leverstatus, u-status och fB-glukos kontrolleras. Tätare kontroller krävs vid kliniska symptom, misstänkta biverkningar, följsamhetsproblem och höga virusnivåer.

Vård och behandling av barn och ungdomar som lever med hiv bör utföras av ett team med kompetens inom både hivvård och barnmedicin. Inrättning av regionala multidisciplinära team rekommenderas. Konsultationer till Barnhivcentrum vid Astrid Lindgrens barnsjukhus är välkomna, gärna via InfCareHIV. 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.

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.

Barnet/ungdomen bör också erbjudas åldersanpassade utbildningsinsatser i syfte att acceptera och lära sig att leva med en kronisk sjukdom som medför många utmaningar. Till exempel att leva med en potentiell "blodsmitta", att kunna hantera sin sexualdebut och att ha en sjukdom som lyder under smittskyddslagen. Deltagande i ett "mentorprogram" med möjlighet att få stöd av en annan ung människa som lever med hiv rekommenderas också.

Utbildningsverksamhet i lägerform (hivskola) för barn och ungdomar som lever med hiv från hela landet arrangeras (kostnadsfritt) flera gånger per år av Barnhivcentrum (www.barnhiv.se) vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus. Man erbjuder också kostnadsfria utbildningsinsatser till alla yrkeskategorier som kommer i kontakt med barn och ungdomar som lever med hiv.

8. Läkemedelsinteraktioner

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. Integrashämmare har låg risk för interaktioner och därmed en stor fördel, inte minst för äldre patienter med samtidig läkemedelsbehandling för andra sjukdomar.

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.

8.1 Koncentrationsbestämning av antiretrovirala läkemedel

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

- Samtidig behandling med potenta inducerare av läkemedelsmetabolism (exempelvis rifampicin, karbamazepin, fenytoin) eller andra substanser som sänker koncentrationen av ART.
- 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 ART (se <https://www.karolinska.se/forvardgivare/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

9. Referenser

1. Global HIV & AIDS statistics: UNAIDS; 2021 [cited 2021 26 August]. Available from: <https://www.unaids.org/en>.
2. EMA. Vocabria: EMA; [cited 2021 11 October]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vocabria-assessment-history-section>.
3. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet (London, England)*. 2021;396(10267):1994-2005.
4. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *NEJM*. 2020;382(12):1124-35.
5. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, Rizzardini G, Baumgarten A, Masiá M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *NEJM*. 2020;382(12):1112-23.
6. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy-naive adults with HIV-1 infection. *AIDS (London, England)*. 2021.
7. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2020;83(3):310-8.
8. EMA. Rukobia [cited 2021 11 October]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rukobia-assessment-history-section>
9. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, Cahn P, Thompson M, Molina JM, et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *NEJM*. 2020;382(13):1232-43.
10. EMA. Trogarzo 2019 [cited 2021 11 October]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trogarzo-assessment-history-section>.
11. Krentz HB, Campbell S, Lahl M, Gill MJ. De-simplifying single-tablet antiretroviral treatments: uptake, risks and cost savings. *HIV medicine*. 2019.
12. 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.
13. 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.
14. 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. *NEJM*. 1997;337(11):725-33.
15. 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. *NEJM*. 2010;363(3):257-65.
16. 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.
17. 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.
18. 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. *NEJM*. 2009;360(18):1815-26.
19. 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. *Annals of internal medicine*. 2011;154(8):509-15.
20. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *NEJM*. 2011;365(6):493-505.
21. 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.
22. Plaçais L, Boufassa F, Lécuroux C, Gardienet E, Avettand-Fenoel V, Saez-Cirion A, et al. Antiretroviral therapy for HIV controllers: Reasons for initiation and outcomes in the French ANRS-CO21 CODEX cohort. *EclinicalMedicine*. 2021;37:100963.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* 2019;393:2428-38.
 26. Folkhälsomyndigheten. Smittsamhet vid behandlad hivinfektion. Östersund, Sweden: The Public Health Agency of Sweden; 2014.
 27. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. *NEJM*. 2018;379:979-81.
 28. Kanters S, Vitoria M, Zoratti M, Doherty M, Penazzato M, Rangaraj A, et al. Comparative efficacy, tolerability and safety of dolutegravir and efavirenz 400mg among antiretroviral therapies for first-line HIV treatment: A systematic literature review and network meta-analysis. *EclinicalMedicine*. 2020;28:100573.
 29. 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.
 30. 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. *International journal of antimicrobial agents*. 2018.
 31. 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 infectious diseases*. 2018;5(5):ofy086.
 32. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *NEJM*. 2008;358(20):2095-106.
 33. 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.
 34. 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. *The Lancet Infectious diseases*. 2013;13(11):927-35.
 35. 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.
 36. 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. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2013;63(1):77-85.
 37. 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. *NEJM*. 2013;369(19):1807-18.
 38. 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.
 39. 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. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2013;62(5):483-6.
40. 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. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2013;63(1):96-100.
 41. 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-naïve 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.
 42. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve 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.
 43. Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Sussmann O, Lin G, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Week 96 Results of the Randomized, Double-blind, Phase 3 DRIVE-AHEAD Noninferiority Trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021;73(1):33-42.
 44. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *The lancet HIV*. 2020;7(1):e16-e26.
 45. Leon A, Martinez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Pumarola T, et al. Early virological failure in treatment-naïve HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS* (London, England). 2005;19(2):213-5.
 46. 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. *NEJM*. 2002;346(26):2039-46.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. Ekici H, Amogne W, Aderaye G, Lindquist L, Sonnerborg A, Abdurahman S. Minority drug-resistant HIV-1 variants in treatment naïve East-African and Caucasian patients detected by allele-specific real-time PCR. *PLoS One*. 2014;9(10):e111042.
 51. Li JZ, Paredes R, Ribaudo 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.
 52. 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.
 53. 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-naïve 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.
 54. Cahn P. Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection — 3-year results from the GEMINI studies. *HIV Drug Therapy Glasgow* 2020.
 55. 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.
56. 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.
 57. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(8):1920-9.
 58. Joseph L. Switching to the 2-drug regimen of Dovato (Dolutegravir/lamivudin) fixed-dose combination si non-inferior to continuing a 3-drug regimen through 48 weeks in a randomized clinical trial (SALSA). IAS2021.
 59. Jean vW. Metabolic health outcomes at week 144 in the TANGO study, comparing a switch to DTG/3TC versus maintenance of TAF-based regimens. IAS2021.
 60. 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*. 2018;391(10123):839-49.
 61. van Wyk J, Orkin C, Rubio R, Bogner J, Baker D, Khuong-Josses MA, et al. Brief Report: Durable Suppression and Low Rate of Virologic Failure 3 Years After Switch to Dolutegravir + Rilpivirine 2-Drug Regimen: 148-Week Results From the SWORD-1 and SWORD-2 Randomized Clinical Trials. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2020;85(3):325-30.
 62. 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.
 63. Aleman S, Soderborg 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.
 64. 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. *Antiviral therapy*. 2004;9(6):829-48.
 65. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *NEJM*. 2006;355(22):2283-96.
 66. 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.
 67. 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. *The Lancet Infectious diseases*. 2011;11(5):394-407.
 68. Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC, Jr. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *NEJM*. 1997;337(19):1343-9.
 69. 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. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2013;62(4):405-13.
 70. 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.
 71. Carlander C, Wagner P, van Beirs A, Yilmaz A, Elfgren K, Dillner J, et al. Suppressive anti-retroviral therapy associates with effective treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *AIDS (London, England)*. 2018;32(11):1475-84.
 72. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, de Sanjose S, Mayaud P, Art, et al. Association of anti-retroviral 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.
 73. 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.
 74. Keller MJ, Burk RD, Massad LS, Eltoum 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.
75. 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.
 76. Massad LS, Hessel 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.
 77. Rci. Vårdprogram cervixcancerprevention 2017 [cited 2018 10 October]. Available from: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/gynekologi/livmoderhalsvagina/vardprogram/>
 78. 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.
 79. 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.
 80. 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>.
 81. Carlander C, Marrone G, Brannstrom J, Yilmaz A, Elfgren 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.
 82. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest*. 2011;121:4593-9.
 83. 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.
 84. 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.
 85. Folkhälsomyndigheten. Uppföljningstid efter hivexposition Folkhälsomyndigheten; 2015.
 86. 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.
 87. 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:e629-e37.
 88. 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.
 89. 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. *NEJM*. 2015;373(23):2237-46.
 90. Cairns G, McCormack S, Molina JM. The European preexposure prophylaxis revolution. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(1):74-9.
 91. SBU. Skattning av njurfunktion. In: *utvärdering Sbfmos*, editor.: SBU; 2012.
 92. Mounzer K, Brunet L, Wyatt CM, Fusco JS, Vannappagari V, Tenorio AR, et al. To dose-adjust or not to dose-adjust: lamivudine dose in kidney impairment. *AIDS (London, England)*. 2021;35(8):1201-8.
 93. Fischetti B, Shah K, Taft DR, Berkowitz L, Bakshi A, Cha A. Real-World Experience With Higher-Than-Recommended Doses of Lamivudine in Patients With Varying Degrees of Renal Impairment. *Open forum infectious diseases*. 2018;5(10):ofy225.
 94. 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. *International journal of antimicrobial agents*. 2018;52(5):541-53.
 95. Sabin CA, Reiss P, Ryom L, Phillips AN, Weber R, Law M, et al. Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV? A cohort collaboration. *BMC medicine*. 2016;14:61.
 96. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind

- active-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2011;378(9787):238-46.
97. Santos JR, Saumoy M, Curran A, Bravo I, Llibre JM, Navarro J, et al. The lipid-lowering effect of tenofovir/emtricitabine: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(3):403-8.
98. Tungsiripat M, Kitch D, Glesby MJ, Gupta SK, Mellors JW, Moran L, et al. A pilot study to determine the impact on dyslipidemia of adding tenofovir to stable background antiretroviral therapy: ACTG 5206. *AIDS* (London, England). 2010;24(11):1781-4.
99. Surial B, Mugglin C, Calmy A, Cavassini M, Günthard HF, Stöckle M, et al. Weight and Metabolic Changes After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in People Living With HIV : A Cohort Study. *Annals of internal medicine*. 2021;174(6):758-67.
100. EMA. Updated advice on body fat changes and lactic acidosis with HIV medicines. European Medicines Agency; 2015.
101. McCormsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *The Journal of infectious diseases*. 2011;203(12):1791-801.
102. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;51(8):963-72.
103. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, Liu A, McMahan V, Gonzales P, et al. Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(4):572-80.
104. Casado JL, Santiuste C, Vazquez M, Bañón S, Rosillo M, Gomez A, et al. Bone mineral density decline according to renal tubular dysfunction and phosphaturia in tenofovir-exposed HIV-infected patients. *AIDS* (London, England). 2016;30(9):1423-31.
105. Moyle GJ, Stellbrink HJ, Compston J, Orkin C, Arribas JR, Domingo P, et al. 96-Week results of abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, plus efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: ASSERT study. *Antiviral therapy*. 2013;18(7):905-13.
106. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Infectious diseases*. 2016;16(1):43-52.
107. Maggiolo F, Rizzardini G, Raffi F, Pulido F, Mateo-Garcia MG, Molina JM, et al. Bone mineral density in virologically suppressed people aged 60 years or older with HIV-1 switching from a regimen containing tenofovir disoproxil fumarate to an elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide single-tablet regimen: a multicentre, open-label, phase 3b, randomised trial. *The lancet HIV*. 2019;6(10):e655-e66.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *NEJM*. 2008;358(6):568-79.
112. 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.
113. Török ME, Yen NT, Chau TT, Mai NT, Phu NH, Mai PP, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)--associated tuberculous meningitis. *Clinical infectious*

- diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2011;52(11):1374-83.
114. WHO. WHO. Guidelines: updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring WHO; 2021 [cited 2021 15 April]. Available from: <https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=WHO.+Guidelines:+updated+recommendations+on+HIV+prevention,+infant+diagnosis,+antiretroviral+initiation+and+monitoring+%5BInternet%5D.+World+Health.+Organization.+2021.+https://apps.who.int/iris/handle/10665/340190.+Accessed+15+Apr+2021.&ie=UTF-8&oe=UTF-8>.
 115. Yapa HM, Boffito M, Pozniak A. Critical Review: What Dose of Rifabutin Is Recommended With Antiretroviral Therapy? *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2016;72(2):138-52.
 116. Cerrone M, Alfari O, Neary M, Marzinke MA, Parsons TL, Owen A, et al. Rifampicin effect on intracellular and plasma pharmacokinetics of tenofovir alafenamide. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2019;74:1670-8.
 117. van Halsema CL, Okhai H, Hill T, Sabin CA. Incidence of and risk factors for tuberculosis among people with HIV on antiretroviral therapy in the United Kingdom. *AIDS (London, England)*. 2020;34(12):1813-21.
 118. 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.
 119. Norrby M, Wannheden C, Ekström 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 anti-retroviral therapy 1996-2013. *Infectious diseases (London, England)*. 2018;50(11-12):807-16.
 120. Collins JM, Stout JE, Ayers T, Hill AN, Katz DJ, Ho CS, et al. Prevalence of Latent Tuberculosis Infection Among Non-US-Born Persons by Country of Birth-United States, 2012-2017. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021;73(9):e3468-e75.
 121. Manabe YC, Breen R, Perti T, Girardi E, Sterling TR. Unmasked tuberculosis and tuberculosis immune reconstitution inflammatory disease: a disease spectrum after initiation of antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases*. 2009;199(3):437-44.
 122. 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.
 123. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *NEJM*. 2014;370(26):2487-98.
 124. 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:e28570.
 125. 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.
 126. 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.
 127. 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.
 128. Giacomet V, Penagini F, Trabattoni D, Viganò 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.
 129. 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.
 130. 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. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2006;42:484-9.
 131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women. The European Collaborative Study. *The Pediatric infectious disease journal*. 1992;11(12):1018-26.
135. 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*. 2003;362(9396):1605-11.
136. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *NEJM*. 2008;359(21):2233-44.
137. Penazzato M, Prendergast AJ, Muhe LM, Tindyebwa D, Abrams EJ. Optimization of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age: a systematic review. *AIDS (London, England)*. 2014;28 Suppl 2:S137-46.
138. 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.
139. 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. *The Pediatric infectious disease journal*. 2014;33(5):e126-31.
140. Jesson J, Koumakpai S, Diagne NR, Amorisani-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. *The Pediatric infectious disease journal*. 2015;34(7):e159-68.
141. 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;168:1138-46.
142. 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.

10. Deltagare

Professor Jan Albert
Klinisk Mikrobiologi
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Professor Per Björkman
Infektionskliniken
Skånes Universitetssjukhus
221 85 Lund

Överläkare Christina Carlander
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
141 86 Stockholm

Dr Jaran Eriksen
Infektionskliniken
Södersjukhuset
118 83 Stockholm

Professor Magnus Gisslén
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
416 45 Göteborg

Dr Olof Karlström
Infektionskliniken
Akademiska Sjukhuset Uppsala
752 37 Uppsala

Överläkare Catharina Missailidis
Infektionskliniken
Södersjukhuset
118 83 Stockholm

Docent Lars Navér
Astrid Lindgrens barnsjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Dr Sandra Soeria-Atmadja
Astrid Lindgrens barnsjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Professor Anders Sönnerborg
Infektionskliniken/Klinisk Virologi
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
141 86 Stockholm

Docent Gabriel Westman
Institutionen för medicinska vetenskaper,
Infektionsmedicin
Uppsala Universitet
751 85 Uppsala
*Gabriel Westman är anställd på Läkemedelsverket,
751 03, Uppsala. De slutsatser som framförs i
artikeln är författarnas egna och representerar inte
nödvändigtvis myndighetens syn.*

Överläkare Aylin Yilmaz
Infektionskliniken
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
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) | Från 14 dgr 8 mg/kg x 2 | 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 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 fettnnehåll ökar absorption. försiktighet till yngre barn, icke genomgången pubertet och vid kombination med PI/r. |
| Tenofovir alafenamid (TAF) Vemlidy | Filmdragerad tablett, 25 mg | | ≥ 6 år och ≥ 25 kg, 1 x 1 | |
| Zidovudin (ZDV) Retrovir | Mixtur 10 mg/ml Kapsel hård 100 mg och 250 mg, Filmdragerad tablett 300 mg (med brytskåra) Lösning till infusionskoncentr at 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 ($\geq v 35$) < 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 | Filmragerad tablett (600/200/245 mg EFV/FTC/TDF) | | ≥ 12 år och ≥ 40 kg, 1 x 1 | |
| Bictarvy | Filmragerad tablett (50/200/25 mg BIC/FTC/TAF) | | ≥ 6 år och ≥ 25 kg, 1 x 1 | |
| Delstrigo | Filmragerad tablett 100/300/245 mg Doravirin/3TC/TDF | | > 18 år, 1 x 1 | |
| Descovy | Filmragerad tablett (200/25 mg, 200/10 mg FTC/TAF) | | ≥ 6 år eller ≥ 35 kg, 1 x 1 | |
| Eviplera | Filmragerad 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. Tillsammans med mat. |
| Genvoya | 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg (EVG/ COBI/ FTC/TAF) | | ≥ 6 år eller ≥ 35 kg, 1 x 1 | |
| Kivexa Generika tillgängligt | Filmragerad tablett (600/300 mg ABC/3TC) | | ≥ 12 år eller ≥ 25 kg, 1 x 1 | Arrowstudien indikerar att Kivexa kan ges ≥ 25 kg (158) |
| Odefsey | Filmragerad 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. Tillsammans med mat. |
| Stribild | Filmragerad tablett (150/150/200/245 mg EVG/COBI/FTC/TDF) | | ≥ 12 år, 1 x 1 | |
| Symtuza | Filmragerad tablett (10/800/200/150 mg TAF/DRV/FTC/COBI) | | ≥ 12 år och ≥ 40 kg, 1 x 1 | Tillsammans med mat |
| Triumeq | Filmragerad tablett 50mg/600mg/ 300mg (DTG/ABC/3TC) | | ≥ 12 år och ≥ 40 kg, 1 x 1 | |
| Truvada Generika tillgängligt | Filmragerad 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) | | | | |
| Doravirin Pifeltro | Tablett 100 mg | Inte godkänd | ≥ 18 år, 1 x 1 | |
| Efavirenz (EFV) Stocrin Generika tillgängligt | Tablett 50 mg, 200 mg och 600 mg Mixtur 30 mg/ml | 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. |
| Nevirapin (NVP) Viramune Generika tillgängligt | Tablett 200 mg och 400 mg Depottablett 50 mg och 100 mg Mixtur 10 mg/ml | 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. |
| Rilpivirin (RPV) Edurant | Filmdragerad tablett 25 mg | | ≥ 12 år och äldre med en virusnivå på ≤ 100 000 HIV-1-RNA-kopior/ml | Tillsammans med mat. |
| 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 Boostras 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/RTV) 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 veckorna efter födelsen p.g.a. otillräcklig dokumentation och misstänkt toxicitet hos ffa prematurfödda barn (FDA U.S. Food and Drug Administration. FDA 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 ≥ 30 kg - < 45 kg, 400/100 mg x 2 ≥ 45 kg, 600/150 mg x 2 | Mixtur ska tas med mat. Tabletter kan tas oberoende av mat. Vid användning under ett års ålder bör serumkoncentrationsbestämning utföras. |

| | | |
|---|--|--|
| Ritonavir (RTV) Norvir | Filmdragerad tablett 100 mg, oral lösning 80 mg/ml | Används endast som bostrare av andra proteashämmare. |
|---|--|--|

| Preparat | Beredning | Neonatal/spädbarn | Pediatrik/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 (II) | | | | |
| Dolutegravir (DLG) Tivicay | Dispergerbar tablett 5 mg. Filmdragerad tablett 10, 25 och 50 mg | ≥ 4 veckor Dispergerbar tablett: 3-5kg, 5mg x 1 6-9kg, 15mg x 1 10-13 kg, 20 mg x 1 | 14-19kg, 25mg x 1 ≥20kg, 30mg x 1 Filmdragerad tablett: 14-19kg, 35 mg x 1 ≥20kg, 50mg x 1 | |
| Elvitegravir (EVG) | | | | Ingår i kombinationspreparatet Stribild |
| Raltegravir (RAL) Isentress | Tablett 400 mg Tugtablett 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 Tugtablett: 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. |
| Bostrare | | | | |
| Cobisistat (COBI) Tybost | Filmdragerad tablett 150 mg | | Inga data < 18 år | Används som bostrare i kombinationspreparat till barn < 18 år. |