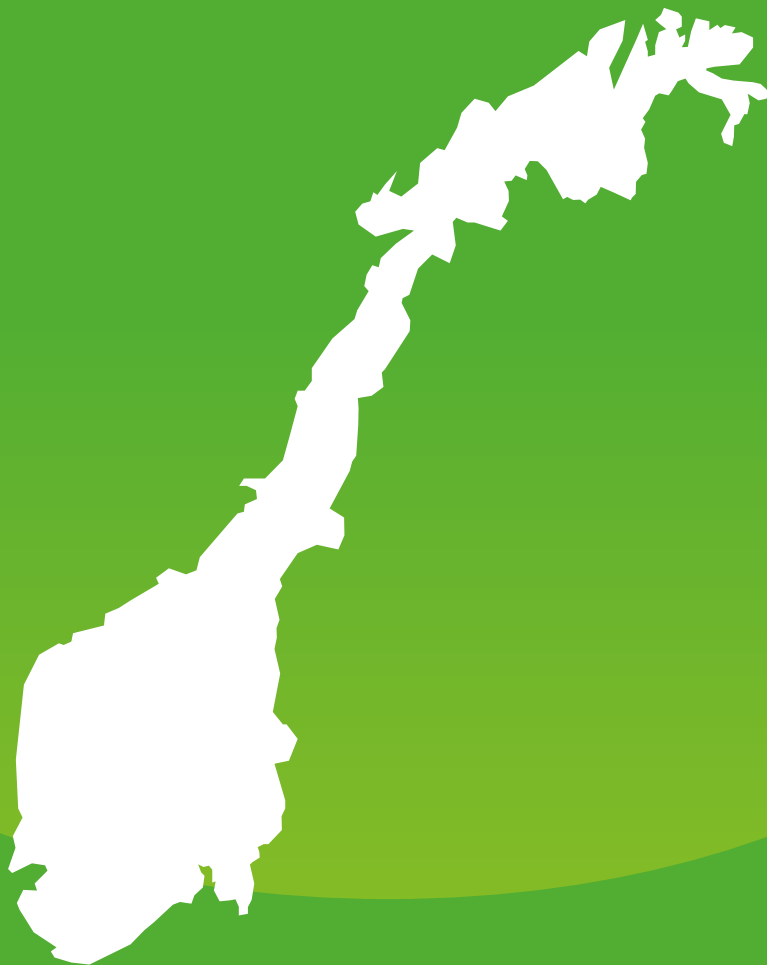


2014

# Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv



Norsk forening for  
infeksjonsmedisin

DEN NORSKE LEGEFORENING

# Innholdsfortegnelse

|                                                                                     |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Innledning.....</b>                                                              | <b>4</b>  |
| <b>Oppfølging og kontroller.....</b>                                                | <b>5</b>  |
| 1. gangskonsultasjon.....                                                           | 5         |
| 1.gangskonsultasjon; prøvetaking.....                                               | 6         |
| Den første tiden.....                                                               | 6         |
| Årskontroll.....                                                                    | 7         |
| <b>Indikasjon for oppstart av antiretroviral terapi (ART) ved hivinfeksjon.....</b> | <b>8</b>  |
| Supplerende informasjon.....                                                        | 9         |
| <b>Valg av medikamentregimer ved behandlingsstart.....</b>                          | <b>13</b> |
| Hva man må kartlegge og drøfte med pasienten før oppstart:.....                     | 13        |
| Om oppstart av antiretroviral terapi.....                                           | 13        |
| Valg av NRTI.....                                                                   | 14        |
| Valg av NNRTI.....                                                                  | 14        |
| Proteasehemmere.....                                                                | 15        |
| Integrasehemmere.....                                                               | 15        |
| <b>Oppfølging av hivpositive kvinner.....</b>                                       | <b>16</b> |
| Prevensjon.....                                                                     | 16        |
| Graviditet.....                                                                     | 16        |
| Antiretroviral behandling.....                                                      | 17        |
| Valg av ART i svangerskap.....                                                      | 17        |
| Kommentarer til enkeltmedikamenter.....                                             | 17        |
| Mål for behandlingen.....                                                           | 18        |
| Fødselen.....                                                                       | 18        |
| Etter fødselen.....                                                                 | 19        |
| Behandling og prøvetaking av barnet:.....                                           | 19        |
| Assistert befruktning.....                                                          | 19        |
| <b>Smitterisiko og medikamentell profylakse.....</b>                                | <b>20</b> |
| Vurdering av risiko for hivsmitte.....                                              | 20        |
| Indikasjoner, posteksposisjonell profylakse.....                                    | 20        |
| HMS-oppfølgning.....                                                                | 21        |
| Førstedagsprøver.....                                                               | 21        |
| Initiering av profylakse.....                                                       | 22        |
| Behandlingstid.....                                                                 | 23        |
| Prøver ved oppfølging.....                                                          | 23        |
| Oppfølging.....                                                                     | 23        |
| PrEP og TasP.....                                                                   | 23        |
| <b>Screening og behandlingen av SOI.....</b>                                        | <b>24</b> |
| SOI-screening av menn.....                                                          | 24        |
| SOI-screening av kvinner.....                                                       | 24        |
| Behandlingen består av:.....                                                        | 24        |
| <b>Resistens ved hiv.....</b>                                                       | <b>26</b> |
| Grunnlaget for resistensutvikling.....                                              | 26        |
| Resistenstesting.....                                                               | 26        |
| Indikasjoner for resistenstest.....                                                 | 26        |
| <b>Terapisvikt.....</b>                                                             | <b>27</b> |
| Mål for behandling.....                                                             | 27        |
| Andre punkter å ta hensyn til.....                                                  | 27        |
| Hiv-RNA mellom 50 og 500 kopier/ml.....                                             | 28        |
| Hiv-RNA > 500/1000 kopier/ml.....                                                   | 28        |

# Innledning

Hvert år påvises det mellom 250-300 nye tilfeller av hiv i Norge. Av disse er 170-180 heteroseksuelt smittet, hvorav de fleste er smittet før ankomst Norge. Svært få barn fødes med hiv i Norge i dag. Blant sprøytemisbrukere har tallene holdt seg stabile med omkring 10 pr år. Blant menn som har sex med menn (msm) har vi en pågående hiv-epidemi, spesielt i Oslo- og Bergens-regionen, med totalt rundt 90 nye tilfeller i msm-gruppen pr. år. Det er derfor viktig at også behandlingsapparatet fokuserer på tiltak som kan redusere smittespredningen; behandling av andre seksuelt overførbare infeksjoner, god smitteoppsporing, aktiv kontakt med pasienter som av ulike årsaker glipper i oppfølgingen, tett oppfølging av pasientene med samtaler om seksualitet og psykisk helse.

European AIDS Clinical Society (EACS) har gode og oppdaterte europeiske retningslinjer fra oktober 2013; se <http://www.eacsociety.org>. De norske retningslinjene bygger i stor grad på disse. NFIM finner derfor ikke grunn til å utarbeide egne norske retningslinjer på hele dette feltet, men ønsker å utdype enkelte områder. Pr. 1.2. 2014 foreligger det 5 nyreviderte kapitler: indikasjon for oppstart ART, valg av midler ved oppstart ART, kvinner med hiv, SOI og PEP. I tillegg er det et nytt avsnitt om smittsomhet i kapitlet om PEP.

## Følgende har vært med i revisjonen i 2013/14:

Bente Magny Bergersen, Infeksjonsavdelingen Ullevål, Oslo universitetssykehus (leder av komiteen)

Vidar Ormaasen, Infeksjonsavdelingen Ullevål, Oslo universitetssykehus

Børre Fevang, Avd. for immunologi og infeksjon, Oslo universitetssykehus

Eirik Pettersen, Infeksjonsavdelingen, Ahus

Harald Steinum, Infeksjonsavdelingen, St Olav, Trondheim

Alexander Leiva, Infeksjonsavdelingen, Haukeland universitetssykehus, Bergen

Jon Sundal, Infeksjonsavdelingen, Stavanger universitetssykehus

Vegard Skogen, Infeksjonsavdelingen, Universitetssykehuset Nord Norge, Tromsø

Jetmund Ringstad, Sykehuset i Østfold

Michelle Hanlon, Olafiaklinikken, Oslo universitetssykehus

Lars Heggelund, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Vestre Viken

Torgun Wæhre, Infeksjonsavdelingen Ullevål, Oslo universitetssykehus

Frank Pettersen, Mikrobiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus

Retningslinjen er finansiert med støtte fra Helsedirektoratet.

Det har vært tett kontakt med Kvinne/barneklippen, Oslo universitetssykehus ved utarbeidelse av retningslinjene for hiv-positive kvinner.

# Oppfølging og kontroller

Alle som tester positivt på en hivtest bør snarest henvises til en infeksjonsmedisiner for initial vurdering. Alle hivklinikker må ha en ansvarlig lege (infeksjonsmedisiner) med oppdatert kunnskap og erfaring med behandling av hivpasienter. Alle hivpasienter bør ha en fastlege som er informert om diagnosen og som hivspesialisten kan samarbeide med (utveksle journalnotater, være tilgjengelig for hverandre på telefonen).

## 1. gangskonsultasjon

- Utdannelse, arbeid, partner og barn (hiv status), oppholdstillatelse, bolig, økonomi, reisevirksomhet til utlandet, seksualanamnese.
- Tidligere sykdommer (inkludert seksuelt overførbare infeksjoner), arv (med fokus på kardiovaskulær risk, kreft, diabetes), allergi, fysisk aktivitet, naturlige funksjoner.
- Hiv-anamnese inkludert dato for første positive prøve, sjekk av at det er utført smitteoppsporing, siste hivnegative prøve, psyke og behov for samtaleoppfølging, hiv relaterte symptomer og funn, primærinfeksjon?
- Tb anamnese, symptomer/ funn hos innvandrere fra land med mye tuberkulose.
- Medikamenter inkludert naturpreparater og prevensjonsmidler.
- Detaljert rusmiddelanamnese: røyk, alkohol, poppers, kokain, (met)amfetamin, hasj, GhB, extacy, heroin, benzodiasepiner.
- Status inkludert fauces/ glandler (hals, axiller, lyske), utslett, BT, puls, høyde, vekt (sete/midjemål).

## 1.gangskonsultasjon; prøvetaking

- Konfirmasjonstest og resistens (kopi hvis allerede er utført).
- CD4 og hiv-RNA.
- Hb, hvite med diff, trombocytter, bilirubin, ALAT, ALP, Ca, kreatinin, GFR, glukose, total kolesterol, LDL, HDL og triglyserider.
- Serologi: toxo, CMV, hep A/B/C og syfilis.
- Mantoux, eventuelt med Quantiferontest, hos innvandrere fra land med mye tuberkulose.
- Urinstix: røde, hvite, glukose, proteiner og albumin/kreatinin ratio.
- (Røntgen thorax, EKG).
- HLAB5701 screening før abacavir – se kapittel om oppstart ART.
- (Vitamin D).
- Sjekk av seksuelt overførbare infeksjoner: gonore, chlamydia (+ syfilis, se over).
- Kvinner: cervixutstryk og behov for prevensjon (fastlege/gyn).

## Den første tiden

Kartlegge fysisk og psykisk status samt sosial situasjon, nettverk og økonomi. Behov for kontakt med psykolog/ psykiater, sosionom, trygdekontor, ernæringsfysiolog, tannlege.

- Smitteoppsporing, dersom ikke tidligere utført – innhent evt. kopi av hivmelding til msis.
- Samtale om sikrere sex og smittevernloven.
- Vaksinere for pneumokokker, hepatitt A og B. Årlig influensa vaksine.
- Rettigheter og plikter §4 og " §155".
- Informasjon om ulike pasientorganisasjoner.
- Samtale om sex og samliv, barneønske, PEP.
- Samtale om viktigheten av å ha en fastlege.
- Kartlegge behov for røykeslutt/alkohol/rusmidler.

## Årskontroll

Pasienten bør gå til kontroll hver 3-6 mndt. Det kan være praktisk med en strukturert årskontroll. Man bør i den forbindelse kontakte pasienter som har falt ut av systemet og tilby dem time.

- Oppdatere kontaktopplysninger.
- Samtale omkring seksualitet, partner, barneønske, prevensjon.
- Drøfte evt. problemer med å praktisere "sikrere sex".
- Psykisk helse (depresjon/angst/ensomhet/rus).
- Kartlegge behov for nye resepter eller ny medikamentliste fra legen.
- Sjekk av interaksjoner medikamenter/naturpreparater.
- Influensavaksine og behov for andre vaksiner.
- Blodtrykk, vekt, røykestatus.
- Kvinner: Tilse at det er utført årlig cervixutstryk.
- Alle seksuelt aktive: Tilbud om sjekk for seksuelt overførbare infeksjoner (SOI): gonore, chlamydia (+ syfilis – se under). Hvis pasienten har symptomer på SOI må pasienten til legeundersøkelse.
- Pas > 50 år: samtale om behov for utredning med tanke på osteoporose, hjerte/karsykdom, nyresvikt, kreft, hukommelsesproblemer.
- CD4 og hiv-RNA.
- Hb, hvite med diff, trombocytter, bilirubin, ALAT, ALP, Ca, kreatinin, GFR.
- glukose, total kolesterol, LDL, HDL og triglyserider.
- CK, amylase, laktat, P er ofte aktuelt rundt oppstart ART.
- Serologi kontroll hepatitt A/B/C – hvis tidligere negativ. Tilbud om syfilis kontroll hvert år uavhengig av tidligere status (evt hyppigere hos msm)
- Urinstix: røde, hvite, glukose, protein og albumin/kreatinin ratio.

**Annet:** For asylsøkere og flyktninger kan det være nyttig å innhente helsekort for innvandrere. Det inneholder DUF-nummer, resultat av Mantoux, røntgen thorax og BCG. Også asylsøkerjournalen inneholder disse opplysningene. Sekretær bør se til at mobilnummer og fastlege legges inn i journalen. Sms-varsling av timer og kopi av notater til fastlegen er gode rutiner med mindre pasienten motsetter seg dette.

Hiv-klinikker bør organisere virksomheten slik at viktige prøvesvar, tidligere medikamentanamnese, tidligere bivirkninger osv. er lett tilgjengelig under konsultasjonen. De bør også kunne rapportere kjernedata fra egen virksomhet med antall pasienter som følges opp, antall pasienter lost to follow-up, prosentvis antall på behandling, prosentvis antall av disse med full virussuppresjon o.l.

# Indikasjon for oppstart av antiretroviral terapi (ART) ved hivinfeksjon

Alle pasienter med nyoppdaget hivinfeksjon bør snarest mulig henvises til infeksjonsmedisiner med hivkompetanse. Kunnskap om alle forhold knyttet til hivinfeksjon og vurdering av behandlingsindikasjon krever dedikerte leger med erfaring i hivbehandling. Psykiske, kognitive og økonomiske problemer, rusmisbruk og komorbiditet bør kartlegges ved diagnosetidspunkt og før ART iverksettes. Oppstart av ART krever nøye og individuell vurdering av den enkelte pasient for å avklare det beste egnede tidspunkt for oppstart og valg av egnet medikamentkombinasjon for å sikre optimal etterlevelse og behandlingsrespons.

Den internasjonale trenden går i retning av å starte ART på et tidlig tidspunkt, bl.a. begrunnet i den potensielt skadelige effekten av kronisk høygradig hivreplikasjon og effektive og relativt lite toksiske medikamenter. I tillegg vektlegges i økende grad folkehelseperspektivet hvor tidlig innsatt ART kan redusere hivoverføring i befolkningen.

Både meta-analyser og flere prospektive studier tyder på økt morbiditet og mortalitet av hiv relaterte og ikke-hivrelaterte hendelser når CD4 tall er  $< 350$  ( $\times 10^6$  celler/L). I området  $>350$  foreligger det foreløpig ikke randomiserte kontrollerte studier som sikkert viser nytten av ART på et generelt grunnlag. Det forekommer spontane svingningene i CD4 tall i perifert blod noe som taler for en romslig "bufferzone" hvor flere forhold må vurderes m.h.t. oppstart av ART\*. CD4-tall bør derfor kontrolleres med 2 målinger med minst 1-2 måneders intervall.

## Det foreligger klar indikasjon for ART uavhengig av CD4 tall ved følgende kliniske situasjoner:

|                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| Hivinfeksjon med alvorlige opportunistiske sykdommer (CDC B, C inkl. tuberkulose). |
| Hivassosiert nyresykdom.                                                           |
| Hivassosiert kognitiv svikt.                                                       |
| Hodgkins lymfom.                                                                   |
| HPV-assosiert kreftsykdom.                                                         |
| Ved graviditet skal ART iverksettes i løpet av 2.trimester (se eget kapittel).     |

## CD4 tall $< 350$

ART skal iverksettes uavhengig av klinisk situasjon.

## CD4 tall $>350$

### Behandling vurderes iverksatt

Det kan forsvares å avvente, og det kan forsvares å iverksette ART. I denne situasjonen må tidspunkt for ART iverksettes på basert på en samlet individuell helhetsvurdering hvor forhold som styrker indikasjon for ART vektlegges\*. Det er viktig at pasienten involveres i denne beslutning da nytten for den enkelte pasient fortsatt er noe usikker, behandlingen har et livslangt perspektiv og nøyaktig etterlevelse er viktig.

### \*Forhold som styrker indikasjon for ART.

|                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Høy grad av pasientmotivasjon.                                                                  |
| Akutt hivinfeksjon, spesielt ved vedvarende symptomer.                                          |
| Kronisk aktiv viral hepatitt.                                                                   |
| Betydelig forhøyet hiv-RNA (250.00-500.000 kopier) eller rask stigning i hiv-RNA.               |
| Raskt fall i antall CD4 celler (CD4 tall faller $>150-200$ per år).                             |
| Alder $>55$ år.                                                                                 |
| Økt risiko for hiv-overføring (for eksempel partner(e) med ukjent eller hivnegativ serostatus). |
| Annen kreftsykdom.                                                                              |
| Hivassosiert autoimmun tilstand.                                                                |
| Høy risiko for eller kjent kardiovaskulær sykdom.                                               |

## Supplerende informasjon

**Akutt hiv:** De fleste pasienter som får påvist hiv, har ervervet infeksjonen flere måneder eller år forut for diagnosetidspunktet. Akutt hivinfeksjon defineres som høy-risikoeksponering de siste 2-8 uker, kliniske symptomer forenlig med akutt hiv, påvisbart hiv-RNA i plasma  $>10\,000$  kopier/mL eller p24Ag og serologiske funn som indikerer nylig smitte. Langtidseffekten av ART ved akutt hivinfeksjon uten vedvarende symptomer er ikke belyst ved adekvate randomiserte kontrollerte studier, og nytten av ART for den enkelte pasient kan derfor p.t. ikke sikkert fastslås. Imidlertid vektlegges, både nasjonalt og internasjonalt, i økende grad folkehelseperspektivet som trekker i retning av tidlig behandling.

**Kliniske tegn på immunsvikt:** Hivrelaterte hendelser (hendelser klassifisert som gruppe B eller C etter CDC klassifikasjonen) utløser klar indikasjon for oppstart av ART.

- Enkelte manifestasjoner har en mer usikker relasjon til hivrelatert immunsvikt (eks. økende plager med seborreisk dermatitt eller dermatomykoser). Her er det ingen klar behandlingsindikasjon, men det kan senke terskelen for oppstart ART.

- Ved alvorlige opportunistiske infeksjoner var man tidligere mest innstilt på å vente med oppstart av ART til man hadde kontroll over den aktuelle infeksjonen. De fleste vil i dag imidlertid starte opp relativt tidlig under behandling av slike infeksjoner – se egne norske retningslinjer for hiv/tuberkulose og annen litteratur.
- På samme måte som for infeksiose hendelser er det klar indikasjon for oppstart av ART ved hivrelatert malignitet – se neste avsnitt

**Koinfeksjon hiv/Hepatitt B:** Sammenhengen mellom hepatitt B-infeksjon og hiv er mindre klar enn for hepatitt C. Det er klare holdepunkter for at dobbeltinfiserte pasienter vil kunne ha en raskere utvikling av hepatitt-assosiert leversykdom. Behandlingsmessig gjelder følgende:

- Flere av nukleosidanalogene som inngår i hepatitt B-behandling er også inkludert i ulike ART-regimer. Det er derfor viktig at pasienter som starter hepatitt B-behandling, også starter opp med ART for å motvirke resistensutvikling mot hivmedikamenter. Dette gjelder også for nukleosidanaloger som ikke inngår i ART.
- For pasienter med dobbeltinfeksjon bør man velge nukleosidanaloger med effekt mot hepatitt B når man velger ART-regime, i praksis tenofovir + emtricitabin.
- For dobbeltinfiserte med høye plasmanivåer av HBV-DNA vil dette kunne være et argument for å ha lavere terskel for oppstart ART.

**Koinfeksjon hiv/hepatitt C:** Selv om enkelte anti-hivmedikamenter kan være levertoksiske, er det klare holdepunkter for at hivreplikasjon forverrer leverstatus ved samtidig hepatitt C-infeksjon. Det er også sterke holdepunkter for at hepatitt C-behandling har mindre effekt ved uttalt immunsvikt. Behandlingsmessig gjelder følgende:

- Det skal være lavere terskel for å starte opp anti-hivbehandling hos hepatitt C-positive pasienter.
- Hvis mulig, er det ønskelig å gjennomføre en runde med hepatitt C-behandling før oppstart av ART for å minke faren for medikamentelle interaksjoner/toksisitet.

**Kardiovaskulær sykdom:** Ubehandlet hivinfeksjon karakteriseres i tillegg til immunsvikt også av persisterende systemisk immunaktivering/inflammasjon. Dette manifesterer seg bl.a. gjennom høye serumnivåer av inflammatoriske cytokiner som TNF $\alpha$  og IL-6. Det har vært mye fokus på kardiovaskulære bivirkninger av ART, men det er klart at en "ubehandlet" lavgradig immunaktivering vil være mye mer skadelig enn evt. bivirkninger av ART, spesielt med tanke på aterosklerose. Sammenhengen mellom lave CD4 tall og kardiovaskulære hendelser avspeiler nok mer en indirekte sammenheng,

dvs. at de med lave CD4 tall etter all sannsynlighet har høyere nivåer av inflammatoriske mediatorer. Sikker aterosklerotisk sykdom, evt. høy risiko for å utvikle dette, vil dermed være et tilleggsargument for å starte ART. På den annen side må man ved bruk av enkelte hivmedikamenter ha muligheten for kardiovaskulære bivirkninger i mente.

**Alder:** Det diskuteres om ubehandlet hivinfeksjon, karakterisert bl.a. av lavgradig systemisk inflammasjon, kan bidra til en framskyndet aldringsprosess. Eldre pasienter kan også ha svakere immunologisk respons, dvs. problemer med å oppnå adekvat økning av CD4 tall etter oppstart av ART. Høy alder er sannsynligvis derfor et tilleggsargument for tidlig oppstart av ART. Økt sannsynlighet for tilstedeværelse av kardiovaskulær sykdom i høy alder vil ytterligere forsterke dette. Det har på den annen side vært en del fokus på hivmedikamentenes skadelige effekter i denne sammenheng slik som mitokondrietoksisitet, men ved bruk av nyere hivmedikamenter er dette et mindre viktig motargument mot ART.

**Hivrelatert og ikke-hivrelatert malignitet:** ART bør iverksettes ved Kaposi sarkom, lymfomer, HPV-assosiert kreftsykdom, men også vurderes ved andre former for kreft f.eks. lungekreft. ART bør startes opp før eller samtidig med cytostatikabehandlingen, spesielt ved lavt CD4 tall. Det er viktig at hivpasienter i utgangspunktet får samme kreftbehandling som andre pasienter både med tanke på aktuelle midler, doser og behandlingens lengde. Erfaren infeksjonsmedisiner bør konsulteres for å unngå unødvendig seponering av ART av redsel for toksisitet og interaksjoner.

**Hivassosierte autoimmune manifestasjoner:** Tilstander som bl.a. idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) og psoriasis kan være hivassosiert og styrker indikasjon for ART uavhengig av CD4 tall.

Tabell 2.

| Revised classification system for HIV infection, Center for Disease Control and Prevention, 1993, clinical indicator conditions |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Category A</b><br>("asymptomatic")                                                                                           | Acute HIV infection<br>Persistent generalized lymphadenopathy<br>Asymptomatic HIV infection                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Category B</b><br>(symptomatic, not A or C)                                                                                  | Candidiasis, oropharyngeal or vulvovaginal (persistent, frequent or poorly responsive to therapy)<br>Oral hairy leukoplakia<br>Listeriosis<br>Herpes zoster ( $\geq 2$ episodes; $\geq 2$ dermatomes)<br>Fever ( $>38.5^{\circ}\text{C}$ ) or diarrhea ( $>1$ month)<br>Pelvic inflammatory disease<br>Bacillary angiomatosis<br>Cervical dysplasia<br>Idiopathic thrombocytopenic purpura<br>Peripheral neuropathy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Category C</b><br>(AIDS)                                                                                                     | Candidiasis (oesophageal or lung)<br>Coccidiomycosis (extrapulmonary)<br>Cryptococcosis (extrapulmonary)<br>Cryptosporidiosis with diarrhea ( $>1$ month)<br>Isosporiasis with diarrhea ( $>1$ month)<br>Cytomegaloviral infections (extrahepatic; extralymphatic)<br>Herpes simplex with mucocutaneous ulcer ( $>1$ month) or bronchitis, pneumonitis or oesophagitis<br>Histoplasmosis (extrapulmonary)<br>HIV-associated dementia<br>HIV-associated wasting<br>Kaposi's sarcoma in patients $< 60$ years<br>Lymphoma, Burkitt's, immunoblastic, primary CNS<br><i>Mycobacterium avium</i> infections (disseminated)<br><i>Mycobacterium tuberculosis</i> infections<br><i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia<br>Pneumonia, recurrent bacterial ( $\geq 2$ episodes in 12 months)<br>Progressive multifocal leukoencephalopathy<br><i>Salmonella</i> septicemia (non-typhoid), recurrent<br>Strongyloidosis of internal organ<br>Nocardiosis<br>Cervical cancer, invasive |

## Valg av medikamentregimer ved behandlingsstart

### Hva man må kartlegge og drøfte med pasienten før oppstart:

- **CD4 tall, hiv-RNA og resistensprofil.**
- Komorbiditet (hjerne/kar-, lever og nyresykdom, tuberkulose, psyke, rus).
- Når man først starter behandling vil den være livslang.
- Behandlingsavbrudd skal unngås.
- Bivirkningsprofil ved ulike regimer.
- Mulige interaksjoner med pasientens øvrige medisiner.
- Graviditetsplaner og sikker prevensjon.
- Praktiske hensyn (antall piller/frekvens versus jobb, matinntak).
- Sannsynlighet for god medikamentetterlevelse.
- HLA-B\*5701-test.

### Om oppstart av antiretroviral terapi

Økt tilgang på antiretrovirale medikamenter har medført betydelig bedring av prognosen for pasienter med hivinfeksjon. Behandling av hivinfeksjon består av kombinasjonsterapi med flere typer medikamenter. Ved initialterapi velges medikamenter fra 4 klasser:

- Nukleosid-/nukleotid revers transkriptase inhibitorer (NRTI).
- Nonnukleosid revers transkriptase inhibitorer (NNRTI).
- Proteasehemmere (PI).
- Integrasehemmere («integrase strand transfer inhibitor», INSTI).

Det er omfattende dokumentasjon som støtter 3 typer av kombinasjoner ved initialterapi:

- 2 NRTI + 1 NNRTI eller
- 2 NRTI + PI eller
- 2 NRTI + integrasehemmer.

Hvilket regime som velges, avhenger av medikamentdosering og bivirkningsprofil.

## Valg av NRTI

To NRTI inngår fortsatt i alle medikamentkombinasjoner ved initialterapi. Det anbefales å bruke enten kombinasjonen tenofovir/emtricitabin, eller abacavir/lamivudine. Disse kombinasjonspreparatene tas en gang daglig og anses å ha likeverdig antiretroviral effekt.

**Tenofovir/emtricitabin, TDF/FTC (Truvada®).** Tenofovir/emtricitabin tolereres vanligvis godt selv om tenofovir (og til en viss grad emtricitabin) har vist seg å kunne ha en uheldig effekt på nyrene. Nyrefunksjonen må derfor monitoreres under behandling med årlig kontroll av kreatinin, eGFR, fosfat, urinstix og urinalbumin/kreatinin-ratio. Ved nedsatt nyrefunksjon, eller risikofaktor for nedsatt nyrefunksjon, bør man utvise forsiktighet ved bruk av tenofovir.

**Abacavir/lamivudin, ABC/3TC (Kivexa®).** Abacavir/lamivudin tolereres vanligvis godt, men abacavir kan forårsake en alvorlig hypersensitivitetsreaksjon hos 5-8% av behandlingsnaive pasienter (sjeldnere hos personer av afrikansk opprinnelse). Reaksjonen kommer oftest i løpet av de første 6 ukene av behandling og oppstår kun hos pasienter med bærerskap av HLA klasse 1 allel HLA-B\*5701. Alle som skal starte behandling, må derfor kartlegges med en HLA-B\*5701 test. Dette gjøres rutinemessig på OUS, Rikshospitalet, Immunologisk institutt (IMMI).

## Valg av NNRTI, proteasehemmer eller integrasehemmer

Den virologiske og immunologiske effekt av medikamentregimer basert på NNRTI, proteasehemmere eller integrasehemmere anses å være likeverdige. Medikamentvalget tilpasses den enkelte pasient.

Av NNRTI har efavirenz lenge vært førstevalg hos behandlingsnaive, men dette er i ferd med å endre seg etter at rilpivirin kom på markedet i 2012. Bruk av integrasehemmere øker, og det finnes nå 3 ulike på markedet: raltegravir, elvitegravir og dolutegravir. Proteasehemmer foretrekkes fortsatt hos pasienter med NRTI- og/eller NNRTI-resistens og pasienter med forventet dårlig medikamentetterlevelse. PI bør alltid være boostret med ritonavir, da dette er mest effektivt og gir mindre resistensutvikling.

## NNRTI

**Efavirenz, EFV (Stocrin® eller Atripla®).** Efavirenz er et effektivt medikament som har vært brukt i mange år. De vanligste bivirkningene er unormale drømmer, svimmelhet og humørendringer. Ulempen ved efavirenz er CNS-bivirkningene og medikamentets lave genetiske barriere mot resistens. Kan tas med og uten mat. Se eget kapittel vedrørende medikamentvalg til gravide.

**Rilpivirin, RPV (Edurant® eller Eviplera®).** Rilpivirin er godkjent både som Edurant® og sammen med tenofovir/emtricitabin i en kombinasjonsspill (Eviplera®). Den har færre CNS-bivirkninger enn efavirenz. Ulempen er at den må tas med mat, at den

ikke godkjent for pasienter med hiv-RNA >100 000 kopier/ml, og at medikamentet har lav genetisk barriere mot resistens. Medikamentet har en del interaksjoner.

## Proteasehemmere

**Darunavir, DRV (Prezista®) + ritonavir (Norvir®).** Darunavir gitt en gang daglig sammen med ritonavir gir lite bivirkninger. Darunavir/r er sidestilte med atazanavir/r både i europeiske og amerikanske retningslinjer, men kan ha en del interaksjoner.

**Atazanavir, ATV (Reyataz®) + ritonavir (Norvir®).** Atazanavir + ritonavir i engangsdosering er en hyppig brukt kombinasjon, også til gravide og som PEP (se eget kapittel). En vanlig bivirkning er isolert hyperbilirubinemi uten tegn til levercelleskade. Økt tendens til nyresten og gallesten er rapportert, og det er risiko for en del interaksjoner.

## Integrasehemmere

**Raltegravir, RAL (Isentress®).** Raltegravir må tas to ganger daglig, men har få bivirkninger og kan tas med eller uten mat. Velegnet ved polyfarmasi på grunn av få interaksjoner. Integrasehemmere reduserer virusmengden raskt, og raltegravir kan med fordel brukes av gravide som har hiv-RNA > 50 kopier/ml når det nærmer seg fødsel. Fra 2014 1. valg ved PEP.

**Elvitegravir, EVG (Stribild®).** Elvitegravir finnes i en kombinasjonstablett (Stribild) med cobicistat (COBI), tenofovir og emtricitabin. Tas én gang daglig med mat. Kvalme og diare er de vanligste bivirkningene. De som skal bruke Stribild, må ha eGFR > 70, og hos en del vil man se en «liten og falsk» økning av kreatinin. Cobicistat er en potent Cyp3A4-inhibitor, noe som medfører risiko for interaksjoner.

**Dolutegravir, DVG (Tivicay®).** Tilgjengelig på registreringsfritak. Dolutegravir er en ny integrasehemmer som kan kombineres med enten Kivexa® eller Truvada®. Tas én gang daglig og med eller uten mat. Hodepine og søvnløshet er de mest vanlige bivirkningene. Hos en del vil man se en «liten og falsk» økning av kreatinin. Få interaksjoner.

# Oppfølging av hivpositive kvinner

Man bør diskutere prevensjon, barneønske og graviditet med alle hivpositive kvinner i fertil alder.

## Prevensjon

- Kondom/ femidom gir kun ca 80 % beskyttelse mot graviditet.
- Hormonelle antikonsepsjonsmidler (inkludert p-piller, "mini-piller", ringer, p-plaster og -staver) gir god beskyttelse mot graviditet, men det er signifikante interaksjoner mellom østrogen/gestagener i disse preparatene og flere NNRTI, PI og cobicistat. I praksis betyr det at effekten av de fleste hormonelle antikonsepsjonsmidler blir redusert, slik at man ikke kan stole på dem som prevensjonsmiddel. Dette er det svært viktig å informere pasientene om (se under).
- Medroxyprogesteron i depotform (Depo-Provera®) intramuskulært har like god beskyttelse mot graviditet som kombinasjonspiller og har ingen relevante interaksjoner med hivmedikamenter
- IUD; kobberspiral og hormonspiral kan brukes uavhengig av hivbehandling

Relevante interaksjoner mellom hormonelle antikonsepsjonsmidler (foruten Depo-Provera®) og hivmedikamenter (se Interaksjoner.no og andre kilder for ytterligere informasjon):

- Lopinavir/r og darunavir/r gir reduserte hormonnivåer og usikker preventiv effekt.
- Atazanavir/r og elvitegravir/cobicistat-kombinasjonspille kan kombineres med p-piller som har minst 30 ug ethinylestradiol og inneholder gestagenet noretisteron, f.eks. Synfase®.
- Efavirenz gir økte nivåer av ethinylestradiol og reduserte gestagennivåer, og egner seg dårlig sammen med hormonell antikonsepsjon.
- Rilpivirin, etravirine, raltegravir, dolutegravir og maraviroc har ingen kjente interaksjoner med hormonell antikonsepsjon.

## Graviditet

Hivinfeksjon er ikke kontraindikasjon mot graviditet

En gravid kvinne med hiv bør knytte kontakt med en fastlege og gjennomføre vanlige svangerskapskontroller og rutine-ultralydundersøkelse på samme måte som ikke-hivpositive.

I tillegg må hun ha ekstra kontroller hos infeksjonslege: Initialt måling av CD4-tall og hiv-RNA, evt. med resistenstesting ved viremi. Hvis ART startes i svangerskapet, kontrolleres hiv-RNA etter 2-4 uker, ellers hvert trimester. CD4-målinger gjøres etter behov.

Infeksjonslege bør sørge for at kontakten med fødeavdelingen (gynekolog/jordmor) etableres i god tid før fødsel. Forløsningsmetode bør planlegges ved konsultasjon med gynekolog ved fødeavdelingen innen uke 36.

## Antiretroviral behandling i svangerskap

**Ubehandlet kvinne blir gravid:** ART startes i begynnelsen av 2. trimester eller så raskt som mulig dersom svangerskapet eller hivinfeksjonen erkjennes på et senere tidspunkt. Oppstart i første trimester er indisert ved lave CD4 tall eller opportunistiske infeksjoner. Resistensbestemmelse bør være gjort før oppstart, men må ikke forsinke behandlingen.

**Kvinne under behandling blir gravid:** Behandlingen kontinueres hvis hun er fullt suppressert. Dersom ikke optimalt regime: juster etter vanlige retningslinjer, men medikamenter med uheldige bivirkninger bør unngås (se under).

## Valg av ART i svangerskap

**Ikke på ART fra før:** Kombinasjonsbehandling som hos ikke-gravide, men man bør velge medikamenter der man har tilgjengelig data for bruk i svangerskap. Følgende medikamenter kan anbefales:

NRTI: tenofovir+emtricitabin *eller* abacavir+lamivudin.

NNRTI: nevirapin (ved CD4<250) *eller* evt. efavirenz

Proteasehemmer: lopinavir/r *eller* atazanavir/r.

**Allerede på ART:** Oftest ikke nødvendig å gjøre endringer, unntak er kombinasjonen stavudin og didanosin som gir fare for laktacidose hos mor.

## Kommentarer til enkeltmedikamenter

- Zidovudin/lamudin var tidligere anbefalt som NRTI i svangerskap, men pga. fare for benmargssuppresiv effekt hos kvinne og foster er denne kombinasjonen nå andrelinje-behandling.
- \*Efavirenz: Dyrestudier og kohortestudier kan tyde på økt forekomst av misdannelser i CNS, særlig nevrالرrdsdefekter. Risiko for dette må vurderes og diskuteres med kvinner som planlegger graviditet eller kan bli gravide. Da nevrالرrret lukkes ved 6 uker og de fleste svangerskap ikke erkjennes før etter 4-6 uker, er det ingen grunn til å bytte medikamentet under svangerskap. Efavirenz kan også være en del av oppstartsregimet fom. 2. trimester.
- Darunavir/r: Lite dokumentasjon, men kan vurderes som alternativ.
- Raltegravir: Lite dokumentasjon - kan vurderes ved resistens. Er effektiv mht. rask reduksjon av hiv-RNA, passerer placenta og har i spesielle tilfeller vært brukt i situasjoner med høyt hiv-RNA nær/under fødsel.

- Etravirine, elvitegravir, dolutegravir, maraviroc, enfuvirtid: Ingen teratogen effekt i dyrestudier, men lite dokumentasjon for human bruk. Kan vurderes brukt ved resistens eller når særskilte hensyn taler for det.

## Mål for behandlingen

Oppnå suppressert virus god tid før fødselstidspunkt, i.e. uke 36.

## Fødselen

### Forløsningsmetode og antiretroviral behandling under fødselen

#### 1. Suppressert virus (<50 kopier) ved uke 36; helst ved minst to foregående målinger

Forsøk på vaginal forløsning anbefales hvis ikke obstetriske forhold taler mot det. Kvinnen bør motiveres for dette i god tid før fødselen. Intravenøs zidovudin er ikke nødvendig. Dette gjelder både ved planlagt vaginal fødsel og planlagt keisersnitt. Fortsett peroral ART gjennom fødselen.

Obstetriske komplikasjoner: Vanlige obstetriske retningslinjer følges ved vaginale forløsninger. Man må informere kvinnen om at selv om man forventer vaginal fødsel kan det skje endringer underveis. Amniocentese, skalpelektroder og annen instrumentasjon av barnet bør sannsynligvis unngås, men faren ved disse inngrepene er usikker ved suppressert virus. Ved prematur fødsel (før uke 34) må i.v. zidovudin vurderes (se dosering under).

#### 2. VL>50 kopier/ml ved uke 36

Planlagt keisersnitt i uke 38 anbefales. Det er usikker fordel av keisersnitt vs. vaginal forløsning ved CD4 mellom 50 og 1000 kopier/ml. Intravenøs zidovudin startes 2 timer før inngrep. Dosering: Retrovir® 2 mg/kg første time, deretter 1 mg/time. OBS: Uregistrert preparat, kontakt sykehusets apotek for å ha gode lokale rutiner for å skaffe det til veie. I tillegg gis den perorale, antiretrovirale behandlingen kvinnen står på fra før.

#### 3. Ubehandlet kvinne eller ukjent hiv-RNA-nivå i fødsel

Keisersnitt anbefales hvis ikke fødsel er svært nær forestående. I tillegg gis antiretroviral behandling umiddelbart:

- Zidovudininfusjon (dosering: se over). Passerer placenta raskt og har best dokumentasjon mtp. å hindre hivsmitte til barnet.
- Man kan i tillegg gi lamivudin (Epivir® 150 mg x 2) og nevirapin (Viramune® 200 mg x 1), dog har dette usikker tilleggseffekt.
- Hvis parenteral zidovudin ikke er tilgjengelig, vil perorale NRTI-kombinasjoner (zidovudin+ lamivudin eller tenofovir+emtricitabin) kunne brukes.
- Raltegravir passerer placenta og kan vurderes som tilleggsbehandling til NRTI duoterapi, dog er dokumentasjonen sparsom.

Avdelingen bør jevnlig drøfte detaljer mht. aktuelle regimer med lokal infeksjonsmedisiner.

## Etter fødselen

For de aller fleste vil det være grunn til å fortsette ART etter fødselen (se kapittel om behandlingsindikasjon). Dette bør være avklart av infeksjonsmedisiner på forhånd. Hvis man har besluttet å seponere, kan dette gjøres umiddelbart etter fødsel. Dersom kvinnen har brukt middel med lang halveringstid (NNRTI) i tillegg til NRTI, kan hun evt. fortsette med NRTI duoterapi i 2 uker.

Barnet skal ikke ammes, selv ikke om kvinnen er fullt suppressert på ART og barnet bruker profylakse.

Kvinnen bør få time hos infeksjonslege noen uker etter fødsel.

## Behandling og prøvetaking av barnet:

Se retningslinjer: <http://www.barnelegeforeningen.no> eller kontakt lege med erfaring i å behandle barn med hiv (for eksempel ved Barneavdelingen, Oslo universitetssykehus).

## Assistert befruktning

Tilbud om assistert befruktning til pasienter med hiv er nå besluttet opprettet i Norge, sannsynligvis ved Oslo universitetssykehus. Når tilbudet vil være tilgjengelig er usikkert.

# Smitterisiko og medikamentell profylakse

## Vurdering av risiko for hivsmitte

**Seksuell smitte:** Smittsomheten ved hiv er direkte korrelert til virusnivået i blod og genitale sekreter. ART reduserer virusmengden i blod til under målbare verdier. Vurderingen av smittsomhet bør derfor ta hensyn til om vedkommende er velbehandlet eller ikke, og eventuell tilstedeværelse av seksuelt overførbare infeksjoner (SOI).

**Ubehandlet hivinfeksjon:** Generelle smitteverntiltak med bruk av kondom gjelder for alle med kjent, ubehandlet hivinfeksjon. Forebygging av mor-til-barn-smitte omhandles i eget kapittel.

**Velbehandlet hivinfeksjon:** Risikoen for hivsmitte fra personer som er velbehandlet på ART er svært lav uavhengig av kjønn og seksualpraksis. Hivpositive uten SOI og med stabil hiv-RNA < 50 er i praksis ikke smittsomme. Kondom er likevel aktuelt som forebyggende tiltak mot andre SOI. Den hivpositive bør oppfordres til å komme til en felles konsultasjon med evt. fast partner for å få informasjon om smitterisiko ved ubehandlet versus velbehandlet hivinfeksjon, forebygging av SOI inklusive hepatitt B og C og Smittevernloven. Forslagene til endringer i Smittevernloven er ikke endelig vedtatt.

## Indikasjoner for posteksposisjonell profylakse (PEP)

Ved signifikant risiko for hivsmitte er det viktig å komme i gang med PEP raskest mulig, helst innen 4 timer. Alle akuttmottak og storbylegevakter i Norge bør ha ferdige pakker med PEP som kan administreres uten konsultasjon med infeksjonsmedisiner. Legen som initierer behandlingen må ta i betraktning smitterisiko ved ulike typer eksponering, den hivpositive viremi og hivprevalensen i den aktuelle populasjonen (hvis smittestatus er ukjent).

- **Helsepersonell/andre yrkessammenhenger:** Signifikant eksposisjon på slimhinne/ikke-intakt hud eller stikkskader med penetrerende skade av hud fra person med kjent eller høy risiko for hiv. Det er viktig at bedriftens ledelse, bedriftshelsetjeneste og evt smittevernavdeling utarbeider gode rutiner for PEP i samarbeid med nærmeste infeksjonsavdeling.
- **Deling av nål, sprøyte eller brukerutstyr:** med iv-misbruker med kjent hiv.
- **Risikosex (analt/vaginalt samleie):** med person med kjent eller høy risiko for hiv.
- Annen smitterisiko etter skjønn.

Tabell 1: Antatt transmisjonsrate for hiv ved ubeskyttet eksponering fra kjent hivpositiv som ikke står på behandling<sup>1</sup>

| Eksponeringstype             | Antatt transmisjonsrate (%) |
|------------------------------|-----------------------------|
| Reseptivt analt samleie      | 1,11 (0,042-3,0)            |
| Insertivt analt samleie      | 0,06 (0,06-0,065)           |
| Reseptivt vaginalt samleie   | 0,1 (0,004-0,32)            |
| Insertivt vaginalt samleie   | 0,082 (0,011-0,38)          |
| Reseptivt oralsex (fellatio) | 0,02                        |
| Insertiv oralsex             | 0                           |
| Stikkskade                   | 0.3 (0,2-0,5)               |
| Deling sprøyteutstyr         | 0.67                        |
| Blodoverføring               | 90–100                      |

<sup>1</sup> Benn P, et al. UK guidelines for the use of of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (2011). Int J of STD & AIDS 2011;22:695-708

## Som regel anbefales *ikke* PEP i tilfeller der:

- Person har hatt kondomsprekk eller ubeskyttet vaginalsex med ukjent partner fra land hvor hivprevalensen er lav.
- Person har hatt kondomsprekk eller ubeskyttet anal- eller vaginalsex med hivpositiv med alle følgende punkter hos kilde oppfylt: 1) står på hivmedisiner, 2) virusmengden i blodet har vært < 50 kopier/ml i mer enn 6 mndr, og 3) ingen annen kjent SOI.
- Person har hatt reseptiv oralsex (uten sædavgang i munn), insertiv oralsex eller har blitt onanert på av hivpositiv person.
- Person har stukket seg på tørr nål som har ligget ute.
- Menneskebitt uten blodsøl.

## HMS-oppfølgning ved yrkeseksponering

- Kfr. arbeidsstedets HMS-rutiner.

## Førstedagsprøver

- Av kilde: Hivantistoff/antigentest, hiv-RNA, anti-HCV, hepatitt C-RNA, HBsAg, anti-HBs.
- Hos hivpositiv kilde på ART tas resistenstest dersom hiv-RNA > 1000 kopier/ml, men behandling startes uavhengig av dette.

- Av den eksponerte: Hivantistoffs/antigentest, anti-HCV, HBsAg, anti-HBs, syfilis-serologi, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, kreatinin, bilirubin, ALAT, ALP. Graviditetstest av alle kvinner i fertil alder.
- Screening for annen SOI ved seksuell eksponisjon.

## Initiering av profylakse

- Første dose gis snarest mulig, helst innen 4 timer.
- Dersom PEP-indikasjon er usikker, kan første dose gis i påvente av endelig beslutning om indikasjon av infeksjonslege.
- PEP kan vurderes inntil 48 timer etter eksponering.
- Ved massiv eksponering for blod med stor risiko for smitte kan PEP iverksettes etter 48 timer, kfr infeksjonsspesialist.
- Vanligvis velges 2 NRTI, + 1 proteasehemmer eller 1 integrasehemmer.
- Proteasehemmere er boostret med Cyp3A4-hemmer som gir risiko for interaksjoner med andre legemidler, se [www.interaksjoner.no](http://www.interaksjoner.no).
- Velg regime med høyest mulig toleranse slik at kuren fullføres.
- Ta hensyn til evt. virusresistens hos hivpositiv kilde.
- Vaksinasjon mot hepatitt B hvis uvaksinert eller ved gjennomgått hepatitt B-infeksjon.
- Oppstart av PEP i samråd med, eller henvisning til nærmeste infeksjonsspesialist neste virkedag for vurdering av videre profylakse.

## Tabell 2: Aktuelle PEP-regimer

| Førstevalg:                                                |                                                                                            |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Isentress 400 mg 1 x 2 + Truvada 1 x 1                     | Tolereres godt. Lite interaksjoner. Førstevalg i noen nyere internasjonale retningslinjer. |
| De hyppigst brukte alternativene:                          |                                                                                            |
| Reyataz 300 mg 1 x 1 + Norvir 100 mg 1 x 1 + Truvada 1 x 1 | Tolereres godt. Interaksjonerproblemer. Reyataz absorberes dårlig ved syrehemming.         |
| Kaletra 2 x 2 + Combivir 1 x 2                             | Høy forekomst av gastrointestinale bivirkninger. Interaksjonerproblemer.                   |

## Betaling

- Medikamentene foreskrives på blå resept § 4.

## Behandlingstid

- 4 uker.

## Prøver ved oppfølging (tid etter eksponering)

- 2 uker: Hb, leukocytter med diff., trombocytter, kreatinin, bilirubin, ALAT, ALP. Ny SOI-screening ved seksuell eksponisjon.
- 1 mnd: Hivantistoff/antigentest, ALAT, anti-HCV, syfilis-serologi.
- 3 mndr: Hivantistoff/antigentest, ALAT, anti-HCV, HBsAg, anti-HBs, HCV-RNA ved påvist anti-HCV og/eller forhøyet ALAT, syfilis-serologi.

## Oppfølging

- Behovet for PEP og valget av behandlingsregime må vurderes kontinuerlig i tråd med resultater av testing av smittekilde, smitteeksponert eller tegn til bivirkninger.
- Vurdering av risiko for ny eksponisjon, arbeidsmiljø og HMS-tiltak.
- Psykososial oppfølging.

For ytterligere detaljer og bakgrunn, se Folkehelseinstituttets «Faglige råd om bruk av posteksponeringsprofylakse etter eksponering for hiv» (2009), [www.fhi.no](http://www.fhi.no).

## PrEP og TasP

**Pre-eksponisjonell profylakse (PrEP):** Forebyggende behandling med Truvada av hivnegativ med høy risiko for eksponering for hiv er kontroversiell fordi duo-behandling kan bidra til resistensutvikling dersom pasienten likevel har hiv. Bruk av PrEP opphever ikke behovet for andre smittereduserende tiltak som bruk av kondom. I spesielle tilfeller kan PrEP vurderes, diskuter gjerne saken med infeksjonsspesialist med erfaring i hivbehandling.

**Treatment as prevention (TasP):** Tidlig start av ART bør vurderes for å redusere smitterisiko.

## Referanser

Phillips, PlosOne 2013  
 Rodger, BMC Public Health 2012  
 Cohen, New Engl J Med 2011  
 Vernazza, Bulletin des Médecins Suisses 2008;89:165-9  
 Referensgruppen för Antiviral Terapi: Behandlingsrekommandation 2013. [www.rav.nu](http://www.rav.nu)  
 EACS Guidelines 2013. [www.eacsociety.org](http://www.eacsociety.org)  
 DHHS (USA) – Guidelines 2013: [www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov)

# Screening og behandlingen av SOI

Alle seksuelt aktive hivpositive pasienter bør screenes:

- Årlig.
- Ved bytte av seksualpartner (ny risiko).
- Ved graviditet.
- Ved nyoppståtte symptomer.

Menn som har sex med menn (msm) anbefales testing med 3–6 måneders intervaller. Rutinemessig SOI-screening bør inkluderes i den generelle helsesjekken og skal inkludere syfilis-serologi samt prøver for klamydia og gonorré. Behandling av SOI reduserer risikoen for hivsmitte.

## SOI-screening av menn

- Urin: Første porsjon til genteknologisk analyse (NAAT) av klamydia og gonorré.
- Evt. anus: Penselprøve til NAAT-analyse av klamydia og gonorré.
- Evt. hals: Penselprøve til NAAT-analyse av gonorré.
- Blod: Syfilis-serologi (evt. hepatitt B/C).

## SOI-screening av kvinner

- Vagina/livmorhals: Penselprøve til NAAT-analyse av klamydia og gonorré.
- Evt. anus: Penselprøve til NAAT-analyse av klamydia og gonorré.
- Evt. hals: Penselprøve til NAAT-analyse av gonorré.
- Blod: Syfilis-serologi (evt. hepatitt B/C).

## Behandlingen består av:

- Smitteoppsporing
- Informasjon om sikrere sex, samtale om seksuell helse og seksuell praksis (identifisere årsaker til risikosex f.eks. rus og psykiske vansker).
- Medikamentell behandling (ingen sex under behandling, bruk av kondom fram til evt. kontrollsvar er tilgjengelig).
- Partnervurdering (mtp. behov for undersøkelse og behandling).

Tabell 1. Oppsummering av diagnose og behandling av SOI.

| Infeksjon                                                                                                                                                                                                                                | Prøvetaking/<br>diagnose                                                                                                                                                  | Medikamentell behandling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Kontroll                                                                                                                                                                   | Merknader                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Klamydia</b>                                                                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• NAAT-analyse (PCR, TMA, SDA)</li> </ul>                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ukompisert urogenital klamydia: <b>Doksycyklin 200mg daglig i 7 dager</b></li> <li>• Ukompisert urogenital klamydia under svangerskap: <b>Azitromycin 1g engangsdose</b></li> <li>• Rektal klamydia: <b>Doksycyklin 200mg daglig i 7 dager</b></li> <li>• LGV-serotyper: <b>Doksycyklin 200mg daglig i 21 dager</b></li> </ul> | 5 uker etter behandling ved <ul style="list-style-type: none"> <li>• rektal klamydia</li> <li>• klamydia i svangerskap</li> <li>• mistanke om behandlings-svikt</li> </ul> | Ved symptomer på proktitt, ta kontakt med laboratoriet for LGV-genotyping.<br><br>Kompliserte infeksjoner f.eks. PID og epididymitt trenger lengre behandling.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Gonorré</b>                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• NAAT-analyse (PCR, TMA, SDA)</li> <li>• Ved positiv NAAT, ta dyrkning for gonorré og resistensbestemmelse</li> </ul>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ukompisert urogenital, anal eller hals-gonorré: <b>Ceftriakson 500mg i.m. + azitromycin 2 g engangsdose</b></li> <li>• Hvis kinolonfølsom: <b>Ciprofloksacin 500mg som engangsdose</b></li> </ul>                                                                                                                              | 2 uker etter behandling                                                                                                                                                    | NORM-rapport 2010 viste ciprofloksacin-resistens på 61%. Kinoloner kan dermed ikke lenger brukes som empirisk behandling av gonorré.<br><br>Det er rapportert noen få tilfeller av ceftriakson-resistens i Norge.*                                                                                                                                                                                                                                                     |
| * Europeiske (IUSTI) retningslinjer: Gonorré<br><a href="http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2012/Gonorrhoea_2012.pdf">http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2012/Gonorrhoea_2012.pdf</a>                                          |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Syfilis</b>                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR</li> <li>• Serologi (mørkefeltsmikroskopi er egnet ved genitale lesjoner, men kan ikke brukes ved orale lesjoner)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidlig syfilis: Smittet &lt;1år (primær, sekundær, latent): <b>Benzatpenicillin (Tardocillin) 2.4 MU i.m. som engangsdose</b></li> <li>• Latent syfilis av ukjent varighet eller sen latentsyfilis (smittet &gt;1år): <b>benzatpenicillin (Tardocillin) 2.4 MU i.m. ukentlig i 3 uker (dag 1, dag 8, dag 15)</b></li> </ul>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serologi etter 3, 6 og 12 måneder, deretter årlig (tidligere hvis mistanke om behandlingsvikt/nysmitte)</li> </ul>                | For behandling av syfilis med oftalmologiske, nevrologiske eller kardiovaskulære symptomer eller syfilis i svangerskap se IUSTI retningslinjer.**<br><br>Noen anbefaler spinalpunksjon hvis CD4 <350 og Lues reagintest (VDRL/ RPR) >32, selv om pasienten ikke har nevrologiske symptomer.**<br><br>Ved sikker penicillinallergi og syfilis uten komplikasjoner kan doksycyklin brukes.**<br><br>Hyposensibilisering mot penicillin kan noen ganger være nødvendig.** |
| ** Europeiske (IUSTI) retningslinjer: syfilis<br><a href="http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2008/IUSTI%20syphilis%20guideline%202008.pdf">http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2008/IUSTI%20syphilis%20guideline%202008.pdf</a> |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Herpes simplex virus type II</b>                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• HSV PCR</li> </ul>                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Valaciclovir 500 mg 2 ganger daglig i 5 dager eller aciclovir 400 mg til 800 mg tre ganger daglig i 5 dager.</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingen</li> </ul>                                                                                                                  | Standarddoser er oftest tilstrekkelig hvis det ikke er tegn til immunsvikt.<br><br>Ved avansert sykdom kan det være behov for å doble standarddosen og forlenge behandlingstiden.<br><br>Ved tidligere påvist genital hsv II anbefales suppresjon fra uke 32 i svangerskap.***                                                                                                                                                                                         |
| *** Europeiske (IUSTI) retningslinjer: herpes simplex virus<br><a href="http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2010/Euro_Guideline_2010_herpes.pdf">http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2010/Euro_Guideline_2010_herpes.pdf</a>     |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

# Resistens ved hiv

## Grunnlaget for resistensutvikling

Viktigste årsak til resistensutvikling er dårlig medikamentetterlevelse. Dette gir sub-optimale medikamentkonsentrasjoner som hemmer vill-type virus, men som gir replikativ fordel til virus med visse mutasjoner.

## Resistenstesting

- Utføres med genotypisk metode som påviser mutasjoner assosiert med nedsatt følsomhet og resistens for de enkelte medikamenter
- Testen utføres i plasma. Metoden krever hiv RNA > 500-1000 kopier/ml. Med dagens rutinemetode kan resistensmutasjoner som forekommer med frekvens på minst 20 % av viruspopulasjonen påvises.
- Etter seponering av antivirale medikamenter kan relevante resistensmutasjoner etter noe tid bli "utkonkurrert" av mer replikasjonsdyktig villtypevirus. For pasienter på antiviral behandling med virologisk svikt, bør analysen derfor utføres i prøve tatt mens pasienten tar medisiner.

## Indikasjoner for resistentest

- Nydiagnostiserte. Som ledd i epidemiologisk overvåking i regi av Folkehelseinstituttet skal det tas resistentest av alle nydiagnostiserte. Dette inkluderer akutt serokonversjon, etablert infeksjon og infeksjon av ukjent varighet uavhengig av demografisk bakgrunn. Prøven tas så snart som mulig etter diagnosetidspunkt.
- Virologisk behandlingssvikt (for definisjon se eget kap). Tas hos de med virologisk svikt som tidligere har vært fullt virussupprimert, og hos de som etter oppstart av behandling ikke oppnår full virussuppresjon i løpet av 6 måneder. Bør tas mens pasienten står på sviktende antiviralt regime.
- Graviditet, dersom ikke vedkommende allerede har full virussuppresjon. Anbefales også ved kjent ubehandlet kronisk infeksjon.
- Etter stikkskade eller annen signifikant eksponering, dersom slik prøve er mulig fra kilden.

Mistanke om superinfeksjon. Resistentest kan være aktuelt dersom superinfeksjon med resistent virus mistenkes.

Prøve før oppstart av behandling fra pasient med kjent kronisk infeksjon, som ikke fikk utført resistentest som nydiagnostisert, er sjelden aktuelt.

# Terapisvikt

**Mål for behandling er hiv-RNA < 500 kopier/ml etter 12 uker og <50 kopier/ml etter 24 uker.**

Virologisk svikt kan defineres som minst 2 målinger med hiv-RNA > 50 kopier/ml 6 mnd etter start (initiering eller modifisering) hos pasienter med pågående ART. Virologisk svikt må avgrenses fra det vi kaller "blips". Det er episoder av lav viremi > 50 kopier/ml som følges av nivåer < 50 kopier/ml uten endring i behandlingen. Det er usikkert om blips har patologisk betydning. Hvis pasienten har vedvarende lav viremi > 50 eller høy viremi ansees det som terapissvikt og ikke blips. Følgende må kartlegges ved terapissvikt:

- Fullstendig medikamenthistorie.
- Medikamentetterlevelse.
- Tolerabilitet til eksisterende medikamentregime.
- Rutiner ved medikamentinntak.
- All medisin inkludert alternativ medisin må sjekkes mot interaksjoner (bruk flere/opdaterte kilder).
- Endring i psykososial situasjon.
- Resistens – tidligere tester, ny kan gjøres ved hiv-RNA >500–1000.
- Kostvaner. Reisevaner.
- Klargjøre alternativer.
- Konsentrasjonsmåling?

## Andre punkter å ta hensyn til

- Eksisterende regime kontinueres til man gjør et skifte.
- NRTI/NNRTI: ved svikt kan resistens utvikles innen uker.
- Ved PI baserte regimer utvikles resistens senere.
- Tolking av resistensmutasjoner / råd fra ekspert.
- Nytt regime bør ha minst 2 (helst 3) aktive medikamenter.
- Arkiverte mutasjoner.
- Ny resistentest mulig eller ikke.

## Hiv-RNA mellom 50 og 500 kopier/ml

- Sjekk medikamentetterlevelse, interaksjoner, bivirkninger og ev. ritonavir boosting.
- Kontroller viremi innen 1-2 mndr og sjekk at det benyttes riktige prøveglass/ riktig metode.
- Be pasienten være mer påpasselig med medikamentinntaket.
- Ikke la det gå mer enn 1-2 mndr mellom hver viruskontroll. Vurder forsøk på resistensbestemmelse/skifte av regime dersom pasienten blir liggende > 50 kopier.

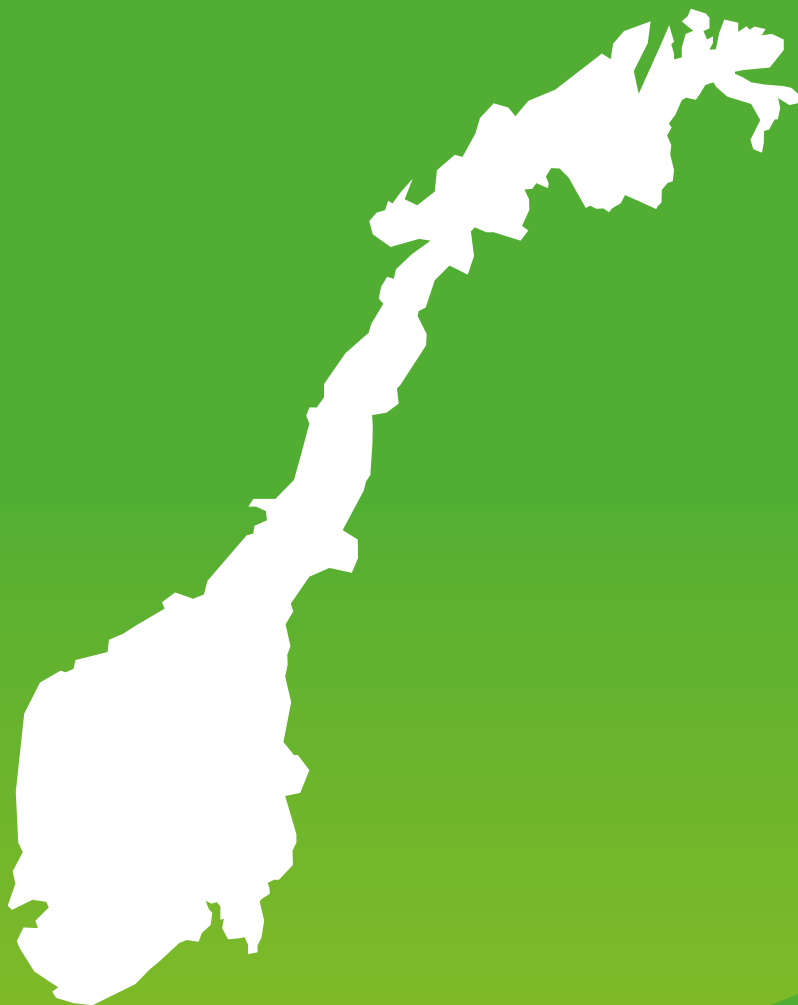
## Hiv-RNA > 500/1000 kopier/ml

- Skift regime så raskt som mulig.
- Når resistensmutasjoner er påvist vil valg av nytt aktivt regime også være avhengig av tidligere resistens-test og medikamenthistorie.
- Diskuter med erfaren hiv-kliniker ved behov.
- Nytt regime bør inneholde robust aktiv PI/r + et medikament fra ny klasse dvs. en integrasehemmer, en CCR5-hemmer eller en fusjons-hemmer.
- Integrasehemmer er ikke resistensmessig robust nok til å erstatte PI/r alene.
- Tropisme-test må gjøres før oppstart CCR5-hemmer.
- Fusjonshemmer er nå 3. valg på grunn av problematisk medikamentetterlevelse over tid (injeksjoner).
- Nytt regime kan måtte utsettes dersom det ikke er mulig å finne minimum 2 nye aktive medikamenter hos klinisk stabile pasienter med CD4 > 100 /mm<sup>3</sup>.
- Hos pasienter med CD4 tall < 100/ mm<sup>3</sup> og/eller høy risk for progresjon kan funksjonell monoterapi / partiell virus-suppresjon måtte aksepteres, men det er sjelden nå.

## Andre relevante momenter:

- Ved uttalt NRTI resistens og påvist M184V/I mutasjon kan 3TC/FTC kontinueres for å påvirke viral fitness.
- Etravirin kan vurderes ut fra resistens selv ved tidligere svikt av NNRTI.
- Unngå dobbelt PI/r.
- Tolerabilitet, toksisitet og mulig effekt på fremtidige valg må også vurderes.





Norsk forening for  
infeksjonsmedisin

---

DEN NORSKE LEGEFORENING