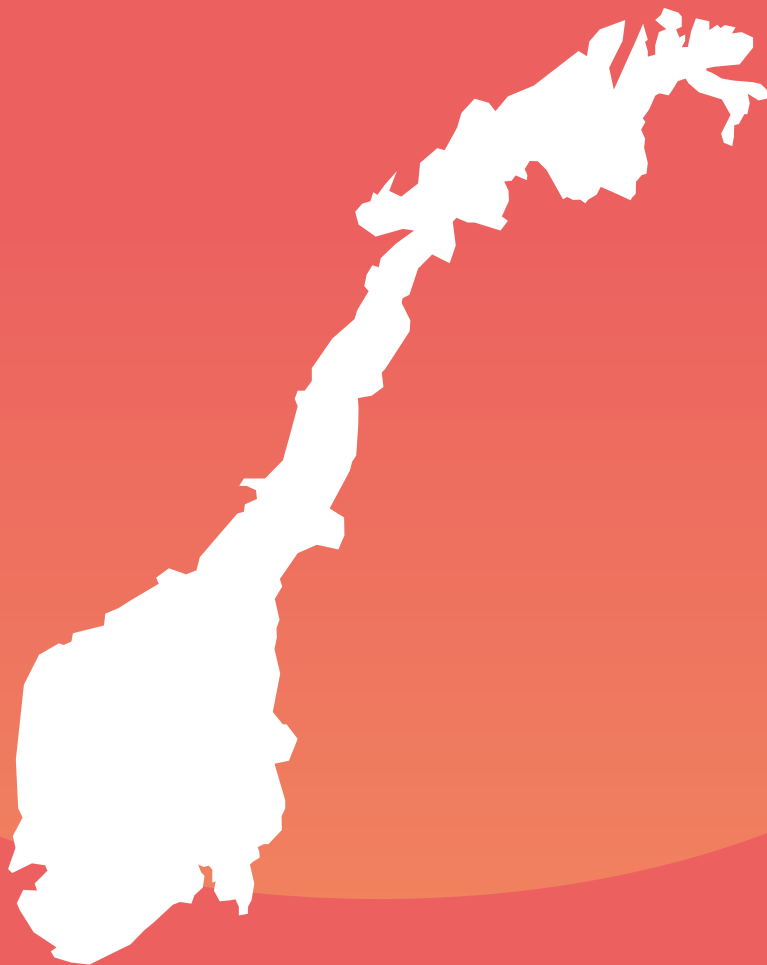


2016

Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv



**Norsk forening for
infeksjonsmedisin**

DEN NORSKE LEGEFORENING

Innholdsfortegnelse

Innledning.....	4
Indikasjon for oppstart av antiretroviral terapi (ART) ved hivinfeksjon.....	8
Supplerende informasjon:.....	7
Valg av medikamentregime.....	8
Hiv-legemidler 2016	8
Om antiretroviral terapi.....	10
Valg av NRTI	10
Valget mellom INSTI, NNRTI og PI	11
Nonnukleosid revers transkriptase inhibitorer (NNRTI).....	12
Rilpivirin, RPV	12
Efavirenz, EFV	12
Oppfølging av hivpositive kvinner	13
Prevensjon	13
Graviditet og fødsel	14
Kommentarer til enkeltmedikamenter.....	16
Forløsning/fødsel	17
Etter fødselen.....	18
Assistert befruktning	18
Smitterisiko og medikamentell profylakse.....	18
Indikasjoner for posteksponeringsprofylakse (PEP).....	19
Initiering av profylakse.....	21
Behandlingstid.....	22
Prøver ved oppfølging (tid etter eksponering)	22
Oppfølging.....	22
PrEP.....	23
Praktisk gjennomføring av PrEP:.....	23
PrEP-regimer	24
Referanser:.....	24
Screening og behandlingen av SOI.....	25
SOI-screening av menn.....	25
SOI-screening av kvinner.....	25
Behandlingen består av:.....	25
Resistens ved hiv.....	27
Terapisvikt.....	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 de siste par årene registrert en gledelig reduksjon av nysmitte i Norge. Siden seksuelt overførbare infeksjoner (SOI) i msm-gruppen er stadig økende, er det grunn til å tro at rask oppstart av antiretroviral terapi (ART) er hovedårsak til redusert nysmitte. Økt testaktivitet i utsatte grupper har også bidratt. Hjemmetester for hiv vil antagelig bli tilgjengelig via nettet i løpet av året i regi av Helseutvalget. Det er fortsatt viktig at også behandlingsapparatet fokuserer på tiltak som kan redusere smittespredningen; behandling av andre seksuelt overførbare infeksjoner, informasjon om forebygging, god smitteoppsporing, aktiv kontakt med pasienter som av ulike årsaker glipper i oppfølgingen, tett oppfølging av pasientene med samtaler om seksualitet og psykisk helse.

Oslo, 1.februar 2016

Bente Magny Bergersen

Følgende har vært med i revisjonen i 2015/16:

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

Torgun Wæhre, Infeksjonsavdelingen Ullevål, Oslo universitetssykehus

Frank Pettersen, Infeksjonsavdelingen Ullevål, Oslo universitetssykehus

Vidar Ormaasen, Infeksjonsavdelingen Ullevål, Oslo universitetssykehus

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

Lars Heggelund, Infeksjonsseksjonen, Vestre Viken, Drammen

Harald Steinum, Infeksjonsavdelingen, St Olav, Trondheim

Eirik Pettersen, Infeksjonsavdelingen, Akershus universitetssykehus

Vegard Skogen, Infeksjonsavdelingen, Universitetssykehuset Nord Norge, Tromsø

Jetmund Ringstad, Infeksjonsseksjonen, Sykehuset Østfold Kalnes

Jon Sundal, Infeksjonsmedisinsk seksjon, Stavanger universitetssykehus

Alexander Leiva, Infeksjonsavdelingen, Haukeland universitetssykehus, Bergen

Anne-Marte Bakken Kran, Mikrobiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus

Michelle Hanlon, Olafiaklinikken, Oslo universitetssykehus

Tabell 1

Hivinfeksjon i Norge etter smittemåte og diagnoseår. (Meldt MSIS per 31.12.13)												
Smittemåte	<05	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	Total
Heteroseksuell	1434	134	165	141	184	171	157	155	142	124	130	2937
- smittet mens bosatt i Norge	485	33	42	41	46	44	57	46	46	31	47	918
- smittet før ankomst Norge	949	101	123	100	138	127	100	109	96	93	83	2019
Homoseksuell	965	56	90	77	93	88	85	97	76	98	107	1832
Sprøytemisbruk	501	20	7	13	12	11	11	10	11	8	7	611
Via blod/-blod-produkt	46					1					1	48
Fra mor til barn	35	5	6	9	4	4	1	4	7	1	3	79
Annen/ukjent	63	4	9	8	6	9	4	2	6	3	1	115
Total	3044	219	277	248	299	284	258	268	242	234	249	5622

European AIDS Clinical Society (EACS) har gode og oppdaterte europeiske retningslinjer fra november 2015 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 feltet, men ønsker å utdype enkelte områder. Pr. 1.2. 2016 er 4 kapitler revidert: Indikasjon oppstart, ART valg, Kvinner og Terapisvikt. I tillegg har vi laget et nytt kapittel som omhandler pre-eksposisjonell profylaxe (PreP). Vi går inn for å ta i bruk PreP som et av mange verktøy for å redusere smittespredningen ytterligere. Om – og eventuelt hvordan – dette skal gjøres, er det opp til helsemyndighetene å bestemme. Det aller viktigste for landets infeksjonspoliklinikker i 2016 vil uansett være å implementere anbefalingen fra 2015: å få alle hiv-positive over på effektiv antiretroviral terapi.

Indikasjon for oppstart av antiretroviral terapi (ART) ved hivinfeksjon

Alle pasienter med nyoppdaget hivinfeksjon bør snarest mulig henvises til infeksjonsmedisiner med hiv-kompetanse. Kunnskap om alle forhold knyttet til hiv-infeksjon og vurdering av behandlingsindikasjon krever dedikerte leger med erfaring i hivbehandling. Eventuelle psykiske, sosiale, 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 pasientens utgangspunkt og kunnskapsnivå om hiv og pasientens motivasjon for ART. Noen pasienter er i behov av flere konsultasjoner for en slik kartlegging.

Det er viktig å respektere pasientens holdning, etablere et tillitsforhold og invitere pasienten til en åpen og støttende diskusjon om fordeler og ulemper ved ART.

En grundig gjennomgang er viktig for å bli enige om tidspunkt for oppstart ART og finne den best egnede medikamentkombinasjon. Målet er å sikre optimal etterlevelse og behandlingsrespons. Det er viktig at pasienten involveres i beslutningen om å starte behandling, da behandlingen har et livslangt perspektiv og god etterlevelse er viktig.

ART reduserer risikoen for alvorlig kompliserende sykdom eller død selv ved høye CD4-tall. **Vi anbefaler at alle starter hivbehandling uavhengig av CD4-tall, dels av hensyn til pasientens egen helse, dels for å hindre videre smitteoverføring.**

Symptomatisk* hivinfeksjon	Asymptomatisk hivinfeksjon	
Alle CD4 tall	CD4 tall < 350	CD4 tall > 350
Sterk anbefaling for ART	Sterk anbefaling for ART	ART anbefales

*CDC klasse B og C, inklusiv tuberkulose, hivassosiert nyresykdom, hivassosiert kognitiv svikt, Hodgkins lymfom, HPV-assosiert kreftsykdom.

Ved graviditet se eget kapittel.

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, hiv-RNA i plasma >10 000 kopier/mL og serologiske funn som indikerer nylig smitte. ART bør som hovedregel startes så snart diagnosen er bekreftet.

Koinfeksjon hiv/hepatitt B: Det er holdepunkter for at koinfiserte vil kunne ha en raskere utvikling av hepatitt-assosiert leversykdom. Koinfiserte som trenger hepatitt B-behandling, starter ART for å motvirke resistensutvikling. Tenofovir er effektiv både mot hiv og hepatitt B og inngår oftest i ART regimer til koinfiserte med hepatitt B.

Koinfeksjon hiv/hepatitt C: Koinfeksjon med ubehandlet hiv er forbundet med raskere progresjon av leverfibrose enn monoinfeksjon med HCV. Koinfeksjon med velbehandlet hiv synes å gi samme progresjon som hos ikke koinfiserte. Koinfeksjon med HCV styrker derfor indikasjonen for ART.

Koinfeksjon hiv/tuberkulose: Se eget avsnitt i Tuberkuloseveilederen – lenke.

Hivrelatert og ikke-hivrelatert malignitet: Det er viktig at ART iverksettes ved alle typer kreft, før eller samtidig med cytostatikabehandlingen. Hivpasienter skal ha samme kreftbehandling som andre pasienter både med tanke på aktuelle midler, doser og behandlingens lengde. Kreftbehandlende lege og infeksjonsmedisiner bør sammen vurdere toksisitet og interaksjoner.

Hivassosierte autoimmune manifestasjoner: Tilstander som bl.a. immunologisk trombocytopenisk purpura (ITP) og psoriasis kan være hivassosiert og styrker indikasjon for ART.

Valg av medikamentregime

Nytt 2016: Som initial terapi anbefales et integrasehemmerbasert regime, enten dolutegravir, elvitegravir eller raltegravir. Regimer basert på darunavir (proteasehemmer) eller rilpivirin (NNRTI) kan også benyttes som initial terapi. Det er ingen grunn til å skifte medikamentregime dersom kombinasjonen pasienten står på fra før fungerer godt.

Hiv-legemidler 2016

Virkestoff	Preparatnavn	Pris*	Kommentar
NRTI - nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere			
abakavir	Ziagen	2729	
lamivudin	Epivir	1728	
tenofoviralfenamid (TAF)	*navn ikke klart		Reg 2017
tenofoviridisoprosil (TDF)	Tenofovir disoproxil	1627	
tenofoviridisoprosil (TDF)	Viread	3907	Må best.
emtricitabin	Emtriva	2426	
NRTI kombinasjoner			
abakavir + lamivudin	Kivexa	4335	
emtricitabin + tenofoviralfenamid (TAF)	*navn ikke klart		Reg 2016
emtricitabin + tenofoviridisoprosil (TDF)	Truvada	5572	
lamivudin + zidovudin	Combivir	3552	
PI - proteasehemmere			
darunavir	Prezista	4012	800 mg
atazanavir	Reyataz	4396	300 mg
Boostere			
ritonavir (PI)	Norvir	387	
kobicistat	Tybost		Må best.
PI + booster kombinasjoner			
darunavir + kobicistat	Rezolsta	4441	
atazanavir + kobicistat	Evotaz	5195	
lopinavir + ritonavir	Kaletra	4516	

INSTI - integrasehemmere			
dolutegravir	Tivicay	5963	
raltegravir	Isentress	6418	
NNRTI - non-nukleosid revers transkriptasehemmere			
rilpivirin	Edurant	2859	
efavirenz	Efavirenz/Stocrin	2657	Samme pris
etravirin	Intelence	3807	
nevirapin	Viramune	2471	
Fusjonshemmer, CCR5-antagonist			
maraviroc	Celsentri	7427	
Én-tablett-kombinasjoner			
abakavir + lamivudin + dolutegravir	Triumeq	10140	
emtricitabin + tenofoviralfenamid (TAF) + elvitegravir + kobicistat	Genvoya	10145	
emtricitabin + (TDF) + elvitegravir + kobicistat	Stribild	10677	
emtricitabin + (TDF) + rilpivirin	Eviplera	8299	
emtricitabin + tenofoviridisoprosil (TDF) + efavirenz	Atripla	8276	

* Månedspris for den mest aktuelle doseringen av legemiddelet.

Om antiretroviral terapi

Behandling av hivinfeksjon består av kombinasjonsterapi med flere typer medikamenter. Ved initialterapi velges medikamenter fra 4 klasser.

2 Nukleosid-/nukleotid revers transkriptase inhibitorer (NRTI)

+ 1 Integrasehemmer (INSTI=integrase strand transfer inhibitor)

eller

2 NRTI

+ 1 Nonnukleosid revers transkriptase inhibitor (NNRTI)

eller

2 NRTI

+ Boostret proteasehemmer (PI+booster)

Valg av NRTI

To NRTI inngår i alle medikamentkombinasjoner. Det anbefales å bruke enten kombinasjonen tenofovir/emtricitabin eller abacavir/lamivudin. Disse kombinasjonspreparatene tas en gang daglig og anses å ha likeverdig antiretroviral effekt. Ikke nødvendig å ta med mat. Få interaksjoner.

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 nyrefunksjon og benvev. Nyrefunksjonen må derfor monitoreres under behandling med årlig kontroll av kreatinin, eGFR, fosfat, urinstix og urin-protein-(eller albumin)/kreatinin-ratio. Ved nedsatt nyrefunksjon, eller risikofaktor for nedsatt nyrefunksjon, bør man utvise forsiktighet ved bruk av tenofovir. Tenofovir alafenamide (TAF) er en erstatning for tenofovir disoproxil (TDF) som forventes lansert i Norge i 2016. TAF skal ha mindre effekt på nyrer og benvev enn TDF.

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) lab.

Valget mellom INSTI, NNRTI og PI

Integrasehemmere (INSTI)

Årsaken til at man nå anbefaler integrasehemmere fremfor andre klasser er få bivirkninger, rask reduksjon av virusmengde, få interaksjoner og robusthet når det gjelder resistens.

Syrenøytraliserende, kalk, jern, vitaminer, naturpreparater og diverse kosttilskudd bør tas 6 timer før eller 2 timer etter en integrasehemmer.

Dolutegravir, DTG

Dolutegravir finnes i en kombinasjonstablett (Triumeq®) som består av abacavir/lamivudin/dolutegravir. Husk å sjekke at pasienten er HLAB5701 negativ før oppstart med Triumeq®. Dolutegravir finnes også som Tivicay® som må kombineres med enten Truvada® eller Kivexa®. Tas én gang daglig, ikke nødvendig med mat. Få bivirkninger. Ved oppstart av DTG vil man ofte se en økning av kreatinin som skyldes reduksjon av tubulær kreatininsekresjon og ikke redusert nyrefunksjon. Høy genetisk barriere, lav risiko for resistensutvikling.

Elvitegravir, EVG

Elvitegravir finnes i en kombinasjonstablett (Stribild®) med kobicistat (COBI), tenofovir og emtricitabin. Elvitegravir finnes også i en ny kombinasjonstablett (Genvoya®) med kobicistat (COBI), TAF og emtricitabin. Tas én gang daglig med mat. Kvalme og diare er de vanligste bivirkningene. De som skal begynne med elvitegravir må ha eGFR > 70. Ved oppstart med EVG vil man ofte se en økning av kreatinin som skyldes reduksjon av tubulær kreatininsekresjon og ikke redusert nyrefunksjon. Kobicistat må ikke brukes sammen med medikamenter som primært metaboliseres av CYP3A4. Sjekk interaksjoner - hiv-druginteractions.org.

Raltegravir, RAL

Raltegravir (Isentress®) må tas to ganger daglig, men har få bivirkninger og må ikke nødvendigvis tas med mat. Velegnet ved polyfarmasi på grunn av svært få interaksjoner. Relativt lav genetisk barriere, med fare for utvikling av resistens ved dårlig compliance.

Proteasehemmere (PI)

Alle PI bør boostres med ritonavir (Norvir®) eller kobicistat, da dette er mest effektivt og gir mindre resistensutvikling. Både proteasehemmere og kobicistat har en del interaksjoner – sjekk hiv-druginteractions.org.

Darunavir, DRV

Darunavir finnes som Prezista® som må kombineres med ritonavir eller kobicistat og enten Truvada® eller Kivexa®. Rezolsta® er en ny kombinasjonspille som består av darunavir 800 mg + kobicistat 150 mg. Tas oftest tas én gang daglig, med (eller uten) mat. Relativt få bivirkninger.

Atazanavir, ATV

Atazanavir finnes som Reyataz® som må kombineres med ritonavir eller kobicistat og enten Truvada® eller Kivexa®. Evotaz® er en kombinasjonstablett som inneholder atazanavir 300 mg og kobicistat 150 mg. Tas én gang daglig, helst med mat. De fleste får en liten økning av bilirubin uten klinisk betydning. Stendannelse (gallesten/ nyresten) kan oppstå, sjelden. Er ikke lenger anbefalt som initial terapi hos naive, men det er ingenting i veien for å fortsette med atazanavir dersom det fungerer bra for pasienten.

Nonnukleosid revers transkriptase inhibitorer (NNRTI)

Rilpivirin, RPV

Rilpivirin er godkjent både som Edurant® og sammen med tenofovir/emtricitabin i en kombinasjonspille (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 – sjekk hiv-druginteractions.org.

Efavirenz, EFV

Efavirenz finnes både alene (Stocrin®) og i kombinasjon med tenofovir/emtricitabin (Atripla®). Efavirenz har en del bivirkninger med livaktige drømmer og svimmelhet. Noe lav genetisk barriere mot resistens. Er ikke lenger anbefalt som initial terapi hos naive, men det er ingenting i veien for å fortsette med efavirenz dersom det fungerer bra for pasienten.

Hva man må drøfte og kartlegge før oppstart:

- Livslang behandling. Behandlingsavbrudd må unngås.
- Bivirkningsprofil ved ulike regimer. HLA-B*5701-test.
- Komorbiditet: hjerte/kar-, lever og nyresykdom, tuberkulose, psyke, rus.
- CD4 tall, hiv-RNA og resistensprofil. Må være tatt før oppstart.
- Praktiske hensyn (frokostvaner, jobb-rutiner, reisevirksomhet, behov for

å skjule tablettinntak).

- Faste medisiner, naturpreparater, proteinpulver, syrenøytraliserende, vitamintilskudd. Sjekk mht. interaksjoner.
- Graviditetsplaner, prevensjon – se eget kapittel.

Oppfølging av hivpositive kvinner

Man bør diskutere prevensjon, barneønske og graviditet med alle hivpositive kvinner i fertil alder. Man må være oppmerksom på potensielle teratogene effekter av hivmedikamenter ved oppstart i svangerskap eller hos kvinner om kan bli gravide (se under).

Prevensjon

- Kondom/ femidom gir kun ca 80 % beskyttelse mot graviditet.
- Hormonelle antikonsepsjonsmidler (inkludert p-piller, "mini-piller", implantater, p-plaster og -staver) gir god beskyttelse mot graviditet, men det er signifikante interaksjoner mellom østrogener/gestagener i disse preparatene og flere NNRTI,
- PI og kobicistat. Dette kan resultere i mer usikker effekt av det antikonseptive middelet og/ eller økte bivirkninger. 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 hiv-druginteractions.org, eller andre kilder for ytterligere informasjon):
- Rilpivirin, etravirine, raltegravir, dolutegravir og maraviroc har ingen kjente interaksjoner med hormonell antikonsepsjon.
- Atazanavir/r og elvitegravir/cobicistat kan kombineres med p-piller som har minst 30 ug ethinylestradiol og inneholder gestagenet noretisteron, f.eks. Synfase®. Dette krever imidlertid ekstra god etterlevelse av antikonsepsjonsmiddelet og gir økt risiko for gestagenrelaterte bivirkninger pga økte nivåer av noretisteron.
- Lopinavir/r og darunavir/r gir reduserte nivåer av etinylestradiol og gestagener og usikker preventiv effekt.
- Efavirenz gir økte nivåer av ethinylestradiol og reduserte gestagennivåer, og egner seg dårlig sammen med hormonell antikonsepsjon. Man kan også forvente redusert effekt av gestagenbasert nødprevensjon- dobbelt dose bør vurderes hos kvinner som bruker efavirenz.

Graviditet og fødsel

Hivinfeksjon er ikke kontraindikasjon mot graviditet, men krever god oppfølging og pasientetterlevelse for å hindre smitte til barnet.

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.

- CD4 telling gjøres ved første kontroll i svangerskapet og deretter hvert trimester, evt mindre hyppig ved høye/ stabile verdier.
- Hiv-RNA ved første kontroll i svangerskapet. Hos ubehandlet kvinne eller ved tegn til behandlingssvikt gjøres resistensundersøkelse. Hvis ART startes eller endres i svangerskapet, kontrolleres hiv-RNA etter 2-4 uker og deretter månedlig til virussuppresjon er oppnådd. Når/ hvis pasienten er virussupprimert måles hiv-RNA minst hvert trimester, i uke 34-36 og ved forløsningstidspunktet. Hyppigere målinger i siste trimester kan være indisert, særlig ved planlagt vaginal forløsning.

Amniosentese og andre invasive undersøkelser i svangerskapet under effektiv antiretroviral behandling gir sannsynligvis liten risiko for hivoverføring til fosteret, men bør likevel om mulig unngås.

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.

Mål for antiretroviral behandling i svangerskap og under forløsning

Virusoverføring til barnet skjer hovedsakelig i siste trimester og under fødselen. Mål for behandlingen er derfor å oppnå suppressert virus i uke 36, dvs i god tid før forløsningstidspunkt. Studier tyder på at suppresserte virusnivåer også tidligere i svangerskapet er fordelaktig med tanke på risiko for smitte til barnet.

Antiretroviral behandling i forbindelse med svangerskap og under fødsel

1. Kvinne i fertil alder med barneønske. Ved valg av ART bør man om mulig velge medikamenter med god dokumentasjon for bruk i svangerskap og ingen potensielt teratogene effekter (se under).
2. Kvinne under behandling blir gravid: Behandlingen kontinueres hvis hun er fullt suppressert. Dersom ikke optimalt regime: juster etter vanlige retningslinjer.
3. Ubehandlet kvinne blir gravid. ART startes så raskt som praktisk mulig. Resistensbestemmelse bør være gjort før oppstart, men må ikke forsinke

behandlingen. Gravide skal ha kombinasjonsbehandling etter samme prinsipper som hos ikke-gravide, men man bør velge medikamenter der man har tilgjengelige data for bruk i svangerskap.

Anbefalte regimer i svangerskap kan være (se under for detaljer):

- a. Darunavir/r + tenofovir/emtricitabin eller abacavir/ lamuvudin
- b. Atazanavir/r + tenofovir/emtricitabin eller abacavir/ lamuvudin
- c. Raltegravir + tenofovir/emtricitabin eller abacavir/ lamuvudin

4. Ubehandlet kvinne nær termin: Kontakt infeksjonsmedisiner. Kombinasjonsbehandling med 3 eller 4 medikamenter inkludert raltegravir startes uten opphold. Eks: Tenofovir/ emtricitabin + raltegravir.
5. Ubehandlet kvinne i fødsel: Kontakt infeksjonsmedisiner. Intravenøs zidovudin startes umiddelbart. I tillegg bør man gi peroral behandling, eks tenofovir/ emtricitabin+ raltegravir.

Hiv RNA <50 kopier/ ml ved forløsning: Peroral kombinasjonsbehandling kontinueres gjennom fødselen. Iv zidovudin er ikke indisert.

Hiv RNA > 50 kopier/ ml ved fødsel/ forløsning og preterm vannavgang (<34 uker) uansett virusnivå: Iv zidovudin* er indisert. Gevinsten er dog usikker ved hiv-RNA mellom 50 og 1000 kopier/ml. I tillegg kontinueres den perorale behandlingen.

6. Kvinner med ukjent hiv status i fødsel: Hiv hurtigtest bør taes umiddelbart. Er denne positiv/ reaktiv startes antiretroviralbehandling som nevnt i punkt 5.

*Intravenøst zidovudin

Infusjon startes umiddelbart hvis begynnende fødsel eller av vannavgang. Ved planlagt keisersnitt startes infusjon 2 timer før inngrep.

Dosering: Retrovir® 2 mg/kg første time, deretter 1 mg/kg.
OBS: Uregistert preparat, kontakt sykehusets apotek for å ha gode lokale rutiner for å skaffe det til veie.

Kommentarer til enkeltmedikamenter

NRTI

- Tenofovir/ emtricitabin, abacavir/lamuvudin: Ingen holdepunkt for uheldige effekter hos foster, begge kan anbefales.
- 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.

NNRTI

- 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.
- Nevirapin: Ingen holdepunkt for uheldige effekter hos foster. Skal ikke startes hos kvinner med CD4 > 250.
- Rilpivirin, etravirin: Ingen teratogen effekt i dyreforsøk, lite humane data. Kan vurderes brukt ved resistens eller når særskilte hensyn taler for det.

PI

- Atazanavir: Ingen holdepunkt for teratogen effekt. Atazanavir må boostres med ritonavir ved bruk i svangerskap.
- Darunavir: Ingen teratogen effekt i dyrestudier, økende erfaring for bruk i svangerskap uten holdepunkter for skadelige effekter. Boostres med ritonavir og doseres 2 ganger daglig i svangerskap.
- Lopinavir/r: Ansees trygt i svangerskap, men pga bivirkningsprofil er det nå annenlinjebehandling.

INSTI, entryhemmer og CCR5 hemmer

- Raltegravir: Økende erfaring for bruk i svangerskap inkludert doseringsdata. Lite data på teratogenisitet hos menneske, men ikke holdepunkt for skadelige effekter. Er effektiv mht. rask reduksjon av hiv-RNA, passerer placenta og bør vurderes i situasjoner med høyt hiv-RNA nær/under fødsel, i tillegg til annen kombinasjonsbehandling.
- Elvitegravir/cobicistat, dolutegravir, maraviroc, enfuvirtid: Ingen teratogen

effekt i dyrestudier, men lite dokumentasjon for human bruk. Mangler doseringsdata hos gravide. Kan vurderes brukt ved resistens eller når særskilte hensyn taler for det.

Forløsning/fødsel

Forløsningsmetode bør planlegges i god tid og senest ved konsultasjon hos fødselslege ca. i uke 36. Både risiko for virusoverføring til barnet og obstetriske faktorer er avgjørende for valget.

1. **Vaginal forløsning** kan anbefales ved supprimert virus (<50 kopier) ved uke 36 og helst ved minst to foregående målinger, så sant obstetriske faktorer ikke taler mot det. Kvinnen bør motiveres i god tid før fødselen. Ved vaginal forløsning følges vanlige obstetriske retningslinjer. 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 smitterisikoen til barnet ved disse inngrepene er usikker ved supprimert virus. Risiko for smitte må veies mot gevinster av slik instrumentering.
2. **Planlagt keisersnitt i uke 38** anbefales ved VL>50 kopier/ml eller ukjent virusnivå ved uke 36. Fordelen av keisersnitt vs. vaginal forløsning er usikker ved CD4 mellom 50 og 1000 kopier/ml, og individuell vurdering må foretaes
3. **Primær vannavgang ved/ nær termin** har vært assosiert med økt risiko for smitte til barnet, og risikoen øker jo lengre tid fra vannavgang til forløsning. Hos kvinner med planlagt vaginalforløsning og supprimert virus er denne risikoen sannsynligvis svært liten, men for å minimere risiko anbefales induksjon av fødsel. Keisersnitt er i utgangspunktet ikke indisert. Hos kvinner med VL >50 kopier/ml anbefales keisersnitt så sant fødselen ikke vurderes nært forestående og iv zidovudin, dog er fordelene av dette usikker, særlig ved VL<1000 kopier/ml.
4. **Ved preterm fødsel/ vannavgang (<uke 34)** gis steroider for lungemodning etter vanlige retningslinjer. Keisersnitt foretrekkes av smittehensyn, men andre hensyn må også taes ved valg forløsningsstidspunkt og -metode.

Etter fødselen

Kvinnen skal fortsette med ART også etter fødsel. Eventuelle endringer av ART etter fødsel bør skje i samråd med pasientens faste hivlege. Barnet skal ikke ammes, selv ikke om kvinnen er fullt supprimert på ART og barnet bruker profylakse. Kvinnen bør få time hos infeksjonslege noen uker etter fødsel.

Behandling og prøvetaking av barnet: Se eget kapittel og [http://www. barnelegeforeningen.no](http://www.barnelegeforeningen.no) eller kontakt lege med erfaring i å behandle barn med hiv (for eksempel ved Barneavdelingen, Oslo universitetssykehus).

Assistert befruktning

Et tilbud om assistert befruktning for pasienter med hiv er etablert ved Reproduksjonsmedisinsk seksjon, Ullevål, Gynekologisk avdeling, Kvinne og-barn klinikken, Oslo universitetssykehus. Pasienter som ønsker slik behandling kan henvises dit. Inntil hele behandlingskjeden er etablert, vil deler av behandlingen kunne foregå ved Rikshospitalet i København.

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 kopier/ml 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 Straffeloven. Forslagene til endringer i Straffeloven er ikke endelig vedtatt.

Indikasjoner for posteksponeringsprofylakse (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 doser 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 eksponisjon 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. smittevern-avdeling utarbeider gode rutiner for PEP i samarbeid med nærmeste infeksjonsavdeling.
- Deling av nål, sprøyte eller brukerstyr 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 behandling¹

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

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

Som regel anbefales *ikke* PEP ved:

- Kondomsprekk eller ubeskyttet vaginalsex med ukjent partner fra land hvor hivprevalensen er lav.
- Kondomsprekk eller ubeskyttet anal- eller vaginalsex med hivpositiv med alle følgende punkter hos kilde oppfylt:
 - 1) behandles med hivmedisiner
 - 2) virusmengden i blodet har vært < 50 kopier/ml i mer enn 6 mndr
 - 3) ingen annen kjent/synlig SOI.
- Insertiv oralsex eller reseptiv oralsex (uten sædavgang i munn).
- Eksponisjon av sæd fra hivpositiv person på hel hud.
- Stikkskade fra tørr nål som har ligget ute.
- Ublodig menneskebett.

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: Hivantistoff/antigentest, anti-HCV, HBsAg, anti-HBs,

syfilis-serologi, Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, kreatinin, bilirubin, ALAT, ALP, CK.

- 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, bør 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 integrasehemmer eller 1 boostret proteasehemmer.
- Proteasehemmere er boostret med Cyp3A4-hemmer som gir risiko for interaksjoner med andre legemidler, se www.hiv-druginteractions.org.
- Velg regime med høyest mulig toleranse slik at kuren fullføres.
- Ta hensyn til evt. virusresistens hos hivpositiv kilde.
- Vaksinasjon mot hepatitt B hvis den smitteutsatte er uvaksinert og ikke har 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.
De hyppigst brukte alternativene:	
Reyataz 300 mg 1 x 1 + Norvir 100 mg 1 x 1 + Truvada 1 x 1	Tolereres godt. Interaksjonsproblemer. Reyataz absorberes dårlig ved syrehemming.
Kaletra 2 x 2 + Combivir 1 x 2	Høy forekomst av gastrointestinale bivirkninger. Interaksjonsproblemer.

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, CK. Ny SOI-screening ved seksuell eksponisjon.
- 1 mnd: Hivantistoff/antigentest, anti-HCV, syfilis-serologi, ALAT.
- 3 mnd: Hivantistoff/antigentest, anti-HCV, HBsAg, anti-HBs, syfilis-serologi, ALAT. HCV-RNA ved påvist anti-HCV og/eller forhøyet ALAT.

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.

Rådgiving mhp den smitteutsattes seksualadferd frem til aktuelle smittesituasjon er avklart. For ytterligere detaljer og bakgrunn, se Folkehelseinstituttets «Faglige råd om bruk av posteksponisjonsprofylakse etter eksponering for hiv» (2009), www.fhi.no.

PrEP

Ifølge Folkehelseinstituttet (1) ble det i 2014 påvist 107 nye hiv-tilfeller blant menn som har sex med menn. En betydelig andel av disse skyldes innenlands smitte i et omfang som stort sett har vært uendret fra 2003, noe som tyder på at konvensjonelle forebyggende strategier som informasjon, kondombruk og hiv-screening ikke er tilstrekkelig for å kontrollere smitte blant msm med mange partnere. Siste årene har det vært gjennomført flere studier med kontinuerlig eller intermitterende (on demand) pre-eksponisjonell profylakse (PrEP) til msm med bruk av tenofovir disoproksilfumarat (TDF)- og emtricitabin (FTC)-kombinasjon (Truvada). PROUD-studien (2) viste en relativ risikoreduksjon på 86 % ved kontinuerlig PrEP, mens IPERGAY (3) viste en tilsvarende 86 % relativ risikoreduksjon ved intermitterende (on demand) PrEP. I PROUD ble det ikke sett økt forekomst av hiv-resistens, og det ble ikke registrert økning av antall SOI slik at kompensatorisk økt seksuell aktivitet i behandlingsgruppen ble vurdert å være beskjeden. En nylig publisert studie fra California der PrEP har blitt brukt i økende grad siden 2012 så man ingen nye hiv-tilfeller blant msm på PrEP på tross av samtidig nedgang i kondombruk og høy insidens av SOI (4).

I de nyeste retningslinjene fra European AIDS Clinical Society (5) er PrEP anbefalt til hiv-negative msm og transkjønnede som er inkonsistente i bruk av kondom overfor tilfeldige partnere eller med hiv-positiv partner som ikke er på behandling. Nylig seksuelt overført sykdom (SOI) eller bruk av PEP kan være markører for økt risiko for hiv-smitte. I tillegg kan PrEP vurderes til hiv-negative heteroseksuelle kvinner og menn som er inkonsistente i bruk av kondom og som har sannsynlighet for hiv-positive partnere.

Vi anbefaler at norsk praksis legger seg tett opp til EACS-retningslinjene. PrEP som mulig beskyttende tiltak må gjøres kjent overfor målgruppen, og legemiddelet (Truvada) må være lett tilgjengelig. Blåreseptforeskriften § 4 hjemler forebyggende behandling, men angir samtidig at legemiddelbehandling av hiv skal være instituert av infeksjonsmedisinsk avdeling/poliklinikk eller infeksjonsmedisinsk spesialist. For å få til en enkel tilgang til PrEP bør utdeling av Truvada også kunne skje utenom hiv-poliklinikkene, f.eks. på SOI-klinikker, på større legevakter og hos allmennleger med mange msm. Generelt bør PrEP kunne tilbys på de samme stedene hvor PEP tilbys. Det antas at dersom infeksjonslege har et overordnet rådgivende ansvar for virksomheten at blåreseptforskriftens krav er oppfylt.

Praktisk gjennomføring av PrEP:

- Gi informasjon om at PrEP ikke gir full beskyttelse mot hiv og ingen beskyttelse mot SOI, og må kombineres med bruk av kondom.
- Hiv-screeningstest må være negativ før start av PrEP og gjentas hver 3. måned under PrEP.

- PrEP må avbrytes ved tegn til hiv-serokonvertering.
- Før PrEP og regelmessig under PrEP gjøres screening av SOI, HBV og HCV.
- Gi informasjon om at Truvada (TDF) kan påvirke nyrer og beinmineralisering. Oppfølging som for hiv-pasienter på TDF hos fastlege, SOI-klinikk eller infeksjonspoliklinikk.
- Gi informasjon om at PrEP bare virker dersom legemiddelet tas. Gjennomføring av behandlingen må vurderes fortløpende.
- PrEP kan foreskrives for langtidsbehandling, men ikke for mer enn 3 måneder om gangen, med ny evaluering hver 3. måned.

PrEP-regimer

Truvada (tenofovir disoproksilfumarat, TDF 245 mg + emtricitabin, FTC 200 mg)

Intermitterende (on demand)	2 tabletter 2-24 timer før seksuell kontakt, og 1 tablett 24 og 48 timer etter. Maks 7 tabletter per uke.	Ved lavere frekvens av seksuelle kontakter.
Kontinuerlig	1 tablett daglig	Ved høy frekvens av seksuelle kontakter.

Referanser:

Hivsituasjonen i Norge per 31. desember 2014 – FHI.no/tema/hiv-og-aids

McCormack S et al. Lancet. 2015 Sep 9. (PROUD).

Molina JM et al. Abstract 23LB. CROI feb 2015. (Ipergay)

Clin Infect Dis. (2015) 61 (10): 1601-1603. doi: 10.1093/cid/civ778

European AIDS Clinical Society, EACS guidelines version 8.0: www.eacsociety.org

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	Provetaking/ diagnose	Medikamentell behandling	Kontroll	Merknader
Klamydia	• NAAT-analyse (PCR, TMA, SDA)	• Ukomplisert urogenital klamydia: Doksycylin 100mg x2 daglig i 7 dager • Ukomplisert urogenital klamydia under svangerskap: Azitromycin 1g engangsdose • Rektal klamydia: Doksycylin 100mg x2 daglig i 7 dager • LGV-serotyper: Doksycylin 100mg x2 daglig i 21 dager	5 uker etter behandling ved: • rektal klamydia • klamydia i svangerskap • mistanke om behandlings svikt	FHI innhentet data i 2013 om tall på LGV forekomst. Andelen positiv LGV av anal klamydia positive prøver var 11,6 % (26/214). Alle var MSM ¹ . Ved positivt funn av rektal klamydia bør prøven undersøkes videre for LGV. Per juni 2014 utføres dette kun ved Først medisinske laboratorium og St Olavs hospital i Trondheim ¹ . Kompliserte infeksjoner, f.eks. PID og epididymitt trenger lengre behandling ² .
1. http://www.fhi.no/dokumenter/aac77d0264.pdf 2. http://helsedirektoratet.no/sites/antibiotikabruk-i-sykehus/terapi kapitler/genitale-infeksjoner/uretritt-og-cervicitt/Sider/default.aspx				
Gonoré	• NAAT-analyse (PCR, TMA, SDA) • Ved positiv NAAT, ta dyrkning for gonorré og resistensbestemmelse	• Ukomplisert urogenital, anal eller hals-gonoré: Ceftriaxson 500mg i.m.+ azitromycin 2 g engangsdose • Hvis kinolonfølsom: Ciprofloksacin 500mg som engangsdose	2 uker etter behandling	NORM-rapport 2013 viste ciprofloksacin-resistens på 73,8%. Kinoloner kan dermed ikke lenger brukes som empirisk behandling av gonorré. Det er rapportert noen få tilfeller av ceftriaxson resistens i Norge. Se europeiske retningslinjer ³ , eller diskuter gjerne med Olafia-klinikken, nasjonal kompetansetjeneste for seksuelt overførte infeksjoner.
3. Europeiske (IUSTI) retningslinjer: Gonorré http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2012/Gonorrhoea_2012.pdf				
Syfilis	• PCR • Serologi (mørkefelt-smikroskopi er egnet ved genitale lesjoner, men kan ikke brukes ved orale lesjoner)	• Tidlig syfilis: Smittet <1år (primær, sekundær, latent): Benztatinpenicillin (Tardocillin/Bicillin L.A.) 2,4 MU i.m. som engangsdose • Latent syfilis av ukjent varighet eller sen latent syfilis (smittet >1år): Benztatinpenicillin (Tardocillin/Bicillin L.A.) 2,4 MU i.m ukentlig i 3 uker (dag 1, dag 8, dag 15)	• Serologi etter 3, 6 og 12 måneder, deretter årlig (tidligere hvis mistanke om behandlingsvikt/ nysmitte)	For behandling av syfilis med oftalmologiske, neurologiske eller kardiovaskulære symptomer eller syfilis i svangerskap, se IUSTI retningslinjer ⁴ . Noen anbefaler spinalpunksjon hvis CD4 <350 og Lues reagent test (VDRL/ RPR) >32, selv om pasienten ikke har neurologiske symptomer ⁴ . Ved sikker penicillinallergi og syfilis uten komplikasjoner kan doksycylin brukes ⁴ . Hyposensibilisering mot penicillin kan noen ganger være nødvendig ⁴ .
4. Europeiske (IUSTI) retningslinjer: syfilis 2014 http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2014/JEADV_FINAL_28_10_2014.pdf				
Herpes simplex virus type II	HSV PCR	• Valaciclovir 500 mg 2 ganger daglig i 5 dager eller Aciclovir 400 mg til 800 mg tre ganger daglig i 5 dager.	Ingen	Standarddoser er oftest tilstrekkelig hvis det ikke er tegn til immunsvikt. Ved avansert sykdom kan det være behov for å doble standarddosen og forlenge behandlingstiden. Ved tidligere påvist genital hsv II anbefales suppresjon fra uke 32 i svangerskap ⁵ .
5. Europeiske (IUSTI) retningslinjer: herpes simplex virus http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2010/Euro_Guideline_2010_herpes.pdf				

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. Rekvisisjonen påføres MSIS meldendr.
- 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.
- 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 defineres som minst 2 målinger med hiv-RNA > 50 kopier/ml 6 mnd etter start (initiering eller modifisering) hos pasienter med pågående ART. Isolerte enkeltepisoder med detekterbar hiv-RNA hos ellers suppressert pasient er av usikker klinisk betydning, og regnes ikke som terapissvikt.

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/oppdaterte kilder).
- Endring i psykososial situasjon.
- Resistens – tidligere tester, ny kan gjøres ved hiv-RNA >500- 1000.
- Kostvaner og reisevaner.
- Klargjøre alternativer.

Andre punkter å ta hensyn til ved terapissvikt:

- Eksisterende regime kontinueres til man gjør et skifte.
- Ved bruk av midler med lav genetisk barriere kan resistens utvikles innen uker; dette gjelder særlig efavirenz, rilpivirin, nevirapin og raltegravir.
- Ved bruk av PI baserte regimer, etravirin og dolutegravir utvikles resistens senere.
- Tolking av resistensmutasjoner.
- Arkiverte mutasjoner.
- Ny resistenstest mulig eller ikke.
- Nytt regime bør ha minst 2 (helst 3) virksomme medikamenter.

Hiv-RNA mellom 50 og 500 kopier/ml

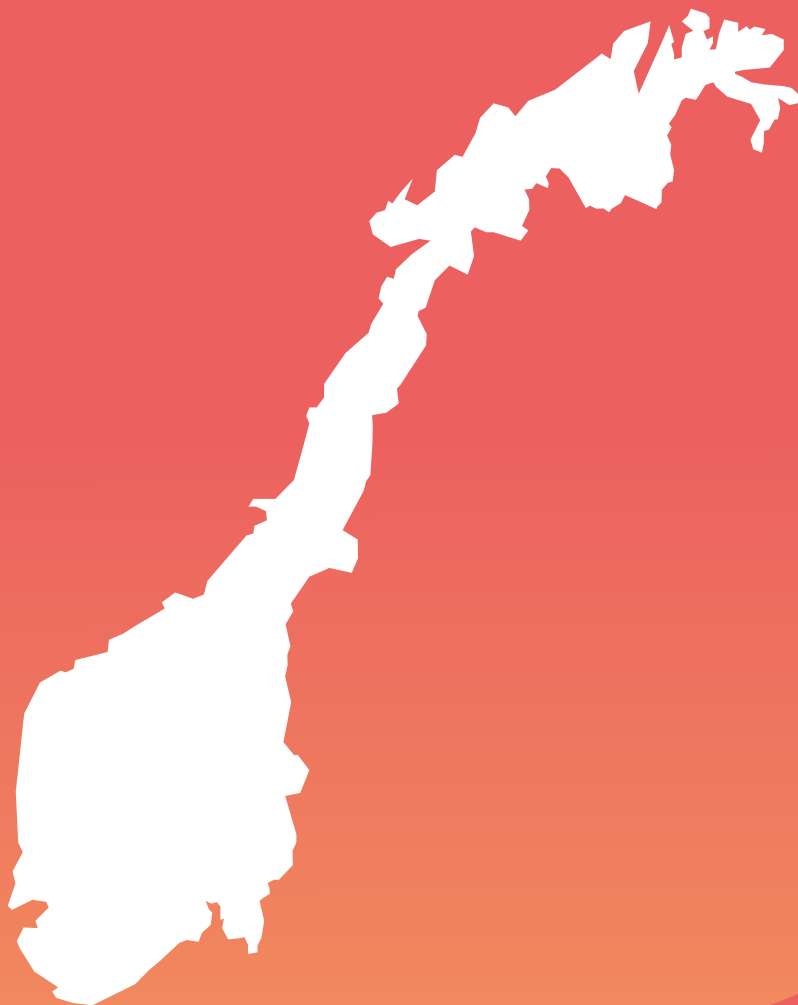
- Sjekk medikamentetterlevelse, interaksjoner, bivirkninger og om PI er boostret.
- Kontroller viremi innen 1-2 mnd.
- Vurder bytte til enklere regime ved vedvarende viremi.

Hiv-RNA > 500- kopier/ml

- Ta prøve til resistensbestemmelse.
- Skift regime i henhold til resistensmønster. Nytt regime bør inneholde boostret PI, oftest darunavir + et medikament fra for pasienten ny medikamentklasse dvs. en integrasehemmer (dolutegravir), en NNRTI (etravirin) eller en CCR5-hemmer.

Andre relevante momenter:

- Ved uttalt NRTI resistens og påvist M184V/I mutasjon kan lamivudin/emtricitabin kontinueres for å påvirke viral fitness, som teoretisk gir bedre følsomhet for tenofovir og zidovudin.
- Etravirin kan vurderes ut fra resistens selv ved tidligere svikt av NNRTI.



**Norsk forening for
infeksjonsmedisin**

DEN NORSKE LEGEFORENING