

Antiretroviral behandling av hivinfektion 2016

– *Behandlingsrekommendation*

Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV) och Läkemedelsverket har sedan 2002 regelbundet publicerat nationella rekommendationer för antiretroviral behandling av hivinfektion. I februari 2016 reviderade en arbetsgrupp under ledning av RAV rekommendationerna på nytt.

Väsentliga nyheter i 2016 års behandlingsriktlinjer:

- Sedan föregående uppdatering har tenofovir alafenamid (TAF) godkänts. TAF har fördelar jämfört med tenofovir disoproxil fumarat (TDF) och rekommenderas i de flesta fall framför TDF.
- Förstahandsrekommendationer till tidigare obehandlade individer innefattar dolutegravir, bostrapiravir eller efavirenz tillsammans med antingen abakavir/lamivudin eller tenofovir (TDF/TAF)/emtricitabin.
- Preexpositionsprofylax (PrEP) rekommenderas till högriskpersoner

Rekommendationerna är som tidigare evidensgraderade och kompletterade med referenser.

1. Introduktion

Hivinfektion är ett stort globalt problem med ökande prevalens. Enligt UNAIDS levde cirka 37 miljoner människor med hiv i världen 2014, två miljoner nyinfekterades och 1.2 miljoner dog. Juni 2015 beräknades 15,8 miljoner människor vara under behandling [1]. Totalt har över 30 miljoner människor med hiv avlidit sedan det första aidsfallet diagnostiserades 1981. I Sverige har till och med 31 december 2015, 10 428 fall av hiv rapporterats. Av dessa rapporteras drygt 2 400 individer ha insjuknat i aids och drygt 2 250 avlidit. Enligt InfCare HIV (april 2016) följs 7020 personer som lever med hiv (PLHIV) (61 % män och 39 % kvinnor) vid landets barn- och infektionskliniker. Etthundrasextio av dessa är barn och ungdomar under 18 år. Antalet patienter har under det senaste året ökat med 4 %. Sedan epidemins början har den dominerande transmissionsvägen varit sexuell; 51 % heterosexuellt och 31 % män som har sex med män (MSM), 6 % har smittats via intravenöst missbruk och 12 % på övriga sätt, bl.a. från mor till barn och via blodprodukter. Dödligheten i den svenska hivkohorten 2015 var 59 personer. Hivbehandling botar inte infektionen, men det pågår forskning kring möjligheten att bota hiv genom att kontrollera viruset i de cellulära reservoarerna (funktionell bot) eller till och med eliminera hiv helt från kroppen (steriliserande bot).

Innehåll

1. Introduktion.....	1
2. Läkemedel.....	2
2.1 Befintliga läkemedel	2
2.2 Nya läkemedel.....	4
2.3 Generika och kostnadsaspekten.....	4
3. Behandling.....	4
3.1 Förberedelser inför behandling.....	4
3.2 När skall antiretroviral behandling påbörjas?.....	5
3.3 Preparatval hos tidigare obehandlade individer.....	5
3.4 Fortsatt behandling.....	8
4. Monitorering	10
4.1 InfCare HIV.....	10
4.2 Laboratoriemonitorering	10
4.3 Cancerscreening	12
5. Behandling i särskilda situationer	13
5.1 Postexpositionsprofylax	13
5.2 Preexpositionsprofylax.....	14
5.3 Antiretroviral behandling och smittrisk.....	15
5.4 Antiretroviral behandling av primär hivinfektion.....	15
5.5 Antiretroviral behandling vid sent upptäckt hivinfektion.....	15
5.6 Antiretroviral behandling vid hivassocierad demens	16
5.7 Antiretroviral behandling av hiv-2 infektion.....	16
5.8 Dosering av antiretrovirala läkemedel vid nedsatt njurfunktion/dialys eller nedsatt leverfunktion.	17
6. Behandling vid co-infektioner.....	17
6.1 Antiretroviral behandling vid samtidig hepatit B virus eller hepatit C virus infektion	17
6.2 Antiretroviral behandling vid tuberkulos och andra mykobakterieinfektioner.....	18
6.3 När starta antiretroviral behandling i samband med opportunistiska infektioner (förutom tuberkulos)? ...	19
6.4 Profylax mot opportunistiska infektioner	20
6.5 Vaccinationer	20
7. Antiretroviral behandling av barn och ungdomar med hiv	21
7.1 Inför start av hivbehandling	21
7.2 När starta antiretroviral behandling hos barn och ungdomar?.....	21
7.3 Initial behandling till barn	22
8. Handläggning av betydelsefulla biverkningar.....	24
8.1 Lipoatrofi.....	24
8.2 Metabola rubbningar	24
8.3 Leverpåverkan.....	25
8.4 Njurfunktionspåverkan.....	25
8.5 Överkänslighetsreaktioner.....	25
9. Läkemedelsinteraktioner	26
9.1 Koncentrationsbestämning av antiretrovirala läkemedel.....	28
10. Referenser	30

2. Läkemedel**2.1 Befintliga läkemedel**

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

Tabell 1. Antiretrovirala läkemedel inklusive årskostnader per 1 mars 2016

Generiskt namn	Förkortning	Handelsnamn	Årskostnad (360 dgr), kr ¹
nukleosidanaloger (NRTI)			
abakavir	ABC	Ziagen	28 099
didanosin	ddI	Videx	*
emtricitabin	FTC	Emtriva	23 940
lamivudin	3TC	Epivir	16 650
stavudin	d4T	Zerit	26 687
tenofovir disoproxilfumarat	TDF	Viread	46 920
tenofovir alafenamid	TAF	Fn bara som del i fast kombination, Genvoya och Descovy	-
zidovudin	AZT/ZDV	Retrovir	22 359
<i>fasta kombinationer</i>	ABC+3TC	Kivexa	48 348
	TDF+FTC	Truvada	68 020
	TAF+FTC	Descovy	51 360
	AZT+3TC	Combivir	39 720
	AZT+3TC+ABC	Trizivir	70 980
icke-nukleosid RT-hämmare (NNRTI)			
efavirenz	EFV	Stocrin (inkl parallellimport), efavirenz TEVA	4 776
nevirapin	NVP	Viramune ER	23 988
etravirin	ETR	Intelence	43 828
rilpivirin	RPV	Edurant	29 262
<i>fasta kombinationer</i>	EFV+TDF+FTC	Atripla	87 996
	RPV+TDF+FTC	Eviplera	97 128
proteashämmare (PI)¹			
atazanavir	ATV	Reyataz	51 000
darunavir	DRV	Prezista (800 mg x 1)	49 920
		Prezista (600 mg x 2)	74 760
fosamprenavir	fAPV	Telzir	38 712
indinavir	IDV	Crixivan	17 981 - 30 254 (beroende på dosval)
lopinavir <i>fast kombination</i>	LPV+RTV	Kaletra	25 818
saquinavir	SQV	Invirase	46 379
ritonavir (100 mg x 1)	RTV	Norvir	3 948
tipranavir	TPV	Aptivus	104 328
<i>fasta kombinationer</i>	ATV+cobicistat	Evotaz	51 636
	DRV+cobicistat	Rezolsta	53 869
Integrashämmare (INI)			
raltegravir	RAL	Isentress	64 429
dolutegravir	DTG	Tivicay	60 072
elvitegravir	EVG	Vitekta	*
<i>fasta kombinationer</i>	DTG/ABC/3TC	Triumeq	106 584
	EVG+cobicistat+TDF+FTC	Stribild	128 460
	EVG+cobicistat+TAF+FTC	Genvoya	113 676
fusionshämmare (FI)			
enfuvirtid	T-20	Fuzeon	176 413
CCR5-hämmare			
maraviroc (150/300 mg x 2)	MVC	Celsentri	102 498

¹ Apotekets inköpspris (AIP) för standard vuxendos. Priset för proteashämmare inkluderar rekommenderad dos ritonavir. Priset för preparat angivna som förstahandsval i behandlingsrekommendationen är **markerade i fetstil** för jämförelse. För ytterligare information om läkemedlen, se produktresuméer samt www.emea.europa.eu alternativt <http://emea.europa.eu/index/indexh1.htm>. *Tillhandahålls ej i Sverige (mars 2016).

2.2 Nya läkemedel

Följande kombinationer kommer med största sannolikhet att godkännas inom det närmsta året:

- TAF i kombination med emtricitabin (TAF/FTC)
- TAF i kombination rilpivirin (TAF/FTC/RPV)

Sedan föregående uppdatering har tenofovir alafenamid (TAF) i fast kombination med elvitegravir, cobicistat och emtricitabin (Genvoya) godkänts, se nedan. I denna uppföljare till Stribild har tenofovir disoproxil fumarat (TDF) ersatts av TAF. Godkännandet baseras framförallt på två identiska pivotala studier där behandlingsnaiva individer (85 % män) med okomplicerad hivinfektion inkluderades (cirka 10 % hade CD4 < 200 celler/μl, basal virusmängd < 100 000 kopior/ml hos 77 %). Effekten av Genvoya var inte sämre än den för Stribild [2, 3]. Tenofovir-associerad påverkan på njurfunktion och bentäthet sågs inte hos patienter som behandlades med Genvoya under den 96 veckor långa studietiden, men förelåg hos de som fick Stribild i samma utsträckning som i tidigare studier [2].

Darunavir (800 mg) och atazanavir (300 mg) finns nu tillgängliga i fast kombination med den farmakokinetiska förstärkaren cobicistat (150 mg), Rezolsta respektive Evotaz. Effekt och biverkningsprofil av cobicistat bedöms vara likvärdig med ritonavir. Cobicistat är en ren CYP3A hämmare medan ritonavir utöver denna hämning även inducerar ett flertal enzym, vilket gör att interaktionsprofilen för de båda preparaten skiljer sig något (se sektion 9 samt respektive produktresumé).

2.3 Generika och kostnadsaspekten

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

Efavirenz är sedan en tid tillgängligt som generikum i Sverige och under senare hälften av 2017 kan även TDF/FTC förväntas bli tillgänglig som generika. Några läkemedel, som fortfarande tillhör de rekommenderade läkemedlen, når generikastatus något senare. Detta kommer sannolikt att påverka prisbilden för hivbehandling avsevärt.

En substans för vilken generikum finns kan i många fall vara del i en fast kombinationstablett där övriga substanser inte nått generikumstatus. I dessa fall anser arbetsgruppen att det inte finns vetenskapligt stöd för att förskriva kombinationstabletten till en betydligt högre kostnad än vad samma behandling kostar uppdelad i flera komponenter.

3. Behandling

3.1 Förberedelser inför behandling

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

Ungefär en tredjedel av hivinfekterade med sen diagnos i Sverige har en opportunistisk infektion eller annan aidsdefinierande komplikation [4]. Antiretroviral behandling (ART) bör i sådana fall, liksom vid primär hivinfektion (PHI), påbörjas snarast (se avsnitt 5.4). För övriga patienter är det sällan bråttom att inleda behandlingen och den bör därför inte påbörjas förrän patienten är väl förberedd och har fått tillfälle att diskutera sin inställning till infektionen och sina förväntningar på den planerade behandlingen. Vid ställningstagande till val av behandling bör en riskbedömning göras avseende leversjukdom (inklusive förekomst av hepatit B/C), hjärtkärlsjukdom, diabetes, njursjukdom, psykiatrisk sjukdom, kognitiva svårigheter, drog- och alkoholberoende, barnönskan med mera (se avsnitt 8 för detaljer).

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

3.2 När skall antiretroviral behandling påbörjas?

3.2.1 Rekommendation

ART rekommenderas till alla patienter oavsett CD4-tal. Senarelagd behandlingsstart kan övervägas om:

- Patienten inte är tillräckligt förberedd till behandling och har acceptabelt immunstatus ($CD4 \geq 500$ celler/ μ l)
- Patienten har stabilt $CD4$ -tal ≥ 500 celler/ μ l och icke-detekterbara eller mycket låga virus-nivåer, inklusive "elite controllers".

3.2.2 Bakgrund till rekommendationen

Det finns internationell konsensus om att ART bör påbörjas så snart som möjligt oberoende av $CD4$ -talet. Det föreligger en markant ökad risk för allvarlig immunbristrelaterad sjuklighet vid $CD4 < 200$ celler/ μ l [5, 6]. Även i intervallet 200–350 celler/ μ l ses en ökad risk för aidsdefinierande tillstånd och icke-aidsrelaterad sjuklighet jämfört med högre $CD4$ -tal [7-12]. I START studien har det visats att behandling insatt vid $CD4$ -tal ≥ 500 jämfört med behandlingsstart vid $CD4 < 350$ medför statistiskt signifikant lägre morbiditet och mortalitet. Det är däremot inte visat att patienter med normala $CD4$ -tal och låggradig viremi har nytta av att behandling insätts i nära anslutning till diagnos

Risken för smitta är minimal vid välbehandlad hiv, vilket är ett mycket viktigt argument för tidig behandlingsstart [13].

Expertgruppens samlade bedömning är att fördelarna med ART överväger nackdelarna och att ART därför rekommenderas till alla kända PLHIV i Sverige. Denna rekommendation överensstämmer också med nuvarande praxis inom svensk hivvård då 96 % av alla kända PLHIV i Sverige stod på ART april 2016.

3.3 Preparatval hos tidigare obehandlade individer

3.3.1 Rekommendation

Till tidigare obehandlade individer rekommenderas i första hand:

- abakavir/lamivudin/dolutegravir eller tenofovir (TDF eller TAF)/emtricitabin + dolutegravir
- abakavir/lamivudin eller tenofovir (TAF)/emtricitabin + bostrat darunavir
- abakavir/lamivudin eller tenofovir (TDF eller TAF)/emtricitabin + efavirenz

Alternativ:

- abakavir/lamivudin eller tenofovir (TDF eller TAF)/emtricitabin + raltegravir
- TAF/emtricitabin/elvitegravir/cobi
- abakavir/lamivudin + rilpivirin eller tenofovir (TDF eller TAF)/emtricitabin/rilpivirin

Kommentar:

De rekommenderade regimerna bedöms som relativt likvärdiga avseende effekt och säkerhet. Förutom effekt och säkerhet bör pris och behandling av fertila kvinnor beaktas. Vid behandling av kvinnor i fertil ålder rekommenderas försiktighet med läkemedel som hittills är oprövade under graviditet (cobicistat, dolutegravir, elvitegravir och TAF). Kvinnor som står på något av dessa preparat vid konstaterad graviditet rekommenderas dock i normalfallet fortsätta med välfungerande behandling.

3.3.2 Bakgrund till rekommendationen

Val av NRTI

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

Som andra NRTI rekommenderas abakavir co-formulerat med lamivudin (Kivexa) eller tenofovir co-formulerat med emtricitabin (Truvada, och tidigast under senare delen av 2017 som generika). Abakavir och tenofovir bedöms som likvärdiga alternativ för de flesta patienter men i enskilda fall kan biverkningsprofil ha betydelse (se nedan).

Tenofovir har tidigare getts som TDF men finns nu även tillgängligt som TAF. Skillnaden mellan TDF och TAF är summariskt följande: 300 mg **TDF**, som innehåller motsvarande 245 mg tenofovir, omvandlas till tenofovir efter upptag till systemcirkulationen och utsöndras företrädesvis via njurarna. Tenofovir har en dosberoende toxicitet på njurtubuliceller med associerad risk för avtagande bentäthet. **TAF** kvarstår i oförändrad form efter upptag och elimineras företrädesvis via galla. Systemeliminationen är snabb med en halveringstid på 0,5 timmar. Alafenamid-komponenten spjälkas av intracellulärt av två kända enzym; katepsin-A, som framförallt uttrycks i vita blodkroppar (PBMC) eller CES-1 i leverceller. Denna speciella farmakologi medför att en mycket låg dos TAF genererar en hög koncentration tenofovir i målcellen. Den intracellulära koncentrationen av aktivt tenofovir (trifosfatform) i PBMC är cirka 4 gånger högre med Genvoya (TAF 10 mg) än med Stribild (TDF 300 mg). Systemexponeringen av tenofovir blir bara en bråkdel av den som ses med TDF, vilket förklarar frånvaro av njurpåverkan. Således kan TAF även ges vid måttligt nedsatt njurfunktion.

TAF är, till skillnad från tenofovir, substrat för transportproteinerna P-glykoprotein och BCRP, som förutom i tarm uttrycks bland annat i blodhjärn- och blodtestis-barriären. Farmakologin medför att tenofovir-exponeringen i CNS kan misstänkas vara låg men data saknas från människor. I djurstudier, med oral dosering i relativt höga doser, kunde läkemedlet inte detekteras i hjärnan [14]. För TAF som del i Genvoya har detta inte bedömts vara ett problem med tanke på utfallet i de pivotala studierna; sviktande effekt i CNS skulle sannolikt ha avspeglat sig i nyttillkomna CNS-symtom eller förhöjda virustal i plasma under observationstiden. Det är oklart om detta påverkar behandlingssvar vid andra kombinationsbehandlingar. TAF kan också förväntas ge lägre koncentrationer i analslemhinna jämfört med TDF vilket möjligtvis kan ha betydelse vid användning som preexpositionsprofylax [15]. TAFs interaktion med transportproteinerna gör det olämpligt att kombinera detta med rifampicin vid TB-behandling tills vidare.

Abakavir/lamivudin eller tenofovir/emtricitabin

Innan behandling med abakavir/lamivudin sätts in skall typning avseende HLA-B*5701 utföras. Vid positivt utfall skall abakavir/lamivudin inte användas.

Tenofovir som TAF är vanligtvis att föredra framför TDF.

I de flesta fall är effekten likvärdig och kostnadsaspekten bör då beaktas. Om boostrad PI ingår som del i behandling bör man avstå från tenofovir som TDF, likaså vid nedsatt njurfunktion.

Virusmängden före behandlingsstart (< eller > 100 000 kopior/ml) bedöms inte vara av relevans för valet mellan de två NRTI-paren (oavsett om de kombineras med NNRTI, PI/r eller INI). Till patienter med mycket hög kardiovaskulär riskprofil kan tenofovir/emtricitabin övervägas framför abakavir/lamivudin, och då helst inte i kombination med boostrad PI, även om det vetenskapliga underlaget för detta är bristfälligt.

Patienter med samtidig hepatit B bör i första hand behandlas med tenofovir/emtricitabin (se avsnitt 6.1).

För ytterligare detaljer kring valet mellan abakavir och tenofovir var god se supplement.

Val av 3:e preparat

Eventuella skillnader i virologisk effekt mellan de tre klasserna bedöms inte vara kliniskt relevanta hos tidigare obehandlade individer [16-22]. I valet mellan INI, boostrad PI och NNRTI finns flera aspekter att ta hänsyn till (virologisk effekt, resistens, biverkningsprofil, läkemedelsinteraktioner och kostnad).

Val av boostrad PI

PI skall ges boostrade med antingen ritonavir eller cobicistat (PI/r eller PI/c) [23]. Bostringen medför ökad risk för interaktioner med andra läkemedel. Darunavir/r eller darunavir/c och atazanavir/r eller atazanavir/c har inte jämförts direkt i randomiserade kontrollerade studier, men bedöms som likvärdiga förstahandsalternativ till behandlingsnaiva patienter ur effektsynvinkel. Rekommendationen att i första hand använda boostrad darunavir baseras på följande:

Atazanavir medför över tid ökad risk för utveckling av njursten och gallsten [24, 25]. Ikterus (till följd av hämning av enzymer UGT1A) är en vanlig biverkan. Ytterligare en nackdel med atazanavir är att absorptionen sjunker med stigande pH och bör därför inte kombineras med protonpumpshämmare. Effekt och säkerhet i övrigt bedöms likvärdig för atazanavir och darunavir.

Hos behandlingsnaiva patienter utan resistens bedöms övriga boostrade PI visserligen ha väsentligen likartad virologisk effekt, men mindre fördelaktiga biverkningsprofiler. Andra PI än atazanavir och darunavir rekommenderas därför inte.

Val av NNRTI

Efavirenz bedöms ha den mest solida dokumentationen och rekommenderas framför nevirapin och rilpivirin (rekommendationsgrad B). Nevirapin kan orsaka svår leverskada och allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom och bör därför undvikas om CD4-talet överstiger 250 celler/μl hos kvinnor och 400 celler/μl hos män samt vid leversjukdom [26]. Efavirenz innebär en klart högre risk för neuropsykiatrisk biverkan (yrsel och drömmar vanligast), vilka framförallt uppträder under de första 4 till 6 veckorna av behandlingen, och är därför olämpligt till patienter med psykiatriska symptom. Risken för resistensutveckling vid tillfälliga avbrott av behandlingen är högre med efavirenz och nevirapin än med övriga regimer. Etravirin är inte utprövat på behandlingsnaiva patienter och rekommenderas för närvarande inte till denna grupp. Rilpivirin är ett välolererat alternativ som dock medför högre risk för behandlingssvikt hos patienter med höga virustal. Rilpivirin är i första hand ett alternativ vid byte av läkemedel, till exempel på grund av biverkningar hos patienter med tillfredställande behandlingssvar utan tidigare behandlingssvikt (se avsnitt 3.4.1.), men kan i vissa fall vara ett alternativ till naiva patienter med låga virustal och förväntad god följsamhet. Rilpivirin skall intas i anslutning till måltid och skall inte kombineras med potenta magsyrähämmare (se avsnitt 9). NNRTI är olämpliga vid risk för dålig följsamhet.

Val av INI

Dolutegravir, elvitegravir och raltegravir har alla tre gedigen dokumentation. Fördelar med dolutegravir är en hög resistensbarriär, få interaktioner och liten påverkan på lipider, samt doseringen en gång per dag hos patienter som inte tidigare sviktat på första generationens INI.

Raltegravir har få interaktioner och är välolererat med få biverkningar, men behöver tas två gånger per dag och har låg resistensbarriär.

Elvitegravir (i form av Stribild) har uppvisat likartad virologisk effekt som efavirenz och atazanavir vid förstalinjesbehandling [27, 28], men resistensbarriären är låg.

Stribild ersätts nu av Genvoya en tablett dagligen, med likvärdig antiviral effekt och (se avsnitt 2.2, nya läkemedel), där risken för tenofovir-associerade biverkningar sannolikt är minimal även på lång sikt. Regimen har uppvisat en fördelaktig biverkningsprofil, blodfettstegring är dock i linje med den som ses med boostrad PI-behandling. Intag i anslutning till föda rekommenderas av farmakokinetiska skäl. Eftersom Genvoya innehåller cobicistat är interaktionsprofilen mindre fördelaktig för Genvoya jämfört med dolutegravir och raltegravir (se avsnitt 9 om läkemedelsinteraktioner).

3.3.3 Kombinationer som generellt inte rekommenderas till behandlingsnaiva patienter

Kombinationer där ingen eller bara en NRTI ingår bör endast användas inom studieprotokoll eller om nödvändigt på grund av kontraindikationer eller omfattande NRTI-resistens.

3.3.4 Behandlingsmål och uppföljning

- Det virologiska behandlingsmålet är att hiv RNA i plasma sjunker avsevärt inom fyra veckors behandling och till icke-detekterbar virusnivå inom 3–6 månader efter behandlingsstart (rekommendationsgrad B).

En begränsad andel patienter med god följsamhet och framgångsrik behandling har påvisbara virusnivåer (20–150 kopior/ml) med aktuell metod för viruskvantifiering. Om behandling och följsamhet bedöms vara helt adekvata behöver en påvisbar låggradig viremi (< 150 kopior/ml) inte betraktas som behandlingssvikt. Hos patienter som efter sex månader upprepat uppvisar en virusnivå > 150 kopior/ml föreligger vanligtvis

behandlingssvikt (se avsnitt 3.4.2 för handläggning av behandlingssvikt). Olika kvantifieringstester för hiv RNA kan, särskilt i det nedre kvantifieringsintervallet, ge något avvikande resultat vid jämförelse. Sålunda kan en patient som haft kontinuerligt icke-detekterbara nivåer få en låggradig viremi vid byte av test, även om behandlingseffekten är densamma.

3.3.5 Patient med resistent virus vid diagnos

- En regim innehållande boostrad PI eller INI (dolutegravir) bör övervägas till patienter med resistent virus vid diagnos även om resistensmönstret ser beskedligt ut. Om primära resistensmutationer mot PI eller INI föreligger, vilket är mera ovanligt, måste hänsyn tas till detta.

Resistent hiv har under de senaste åren påvisats hos en ökande andel av nydiagnostiserade patienter i Sverige. I Sverige noterades resistensmutationer hos 7,1 % av nydiagnostiserade individer under åren 2010–2014 jämfört med 5,6 % under perioden 2003–2010 (Emmi Andersson, personlig kommunikation). Resistensmutationer var vanligast hos MSM (9,5 %), men en signifikant ökning iaktogs hos migranter från Afrika söder om Sahara (6,8 %).

Oftast har resistensen varit begränsad till en eller ett par resistensmutationer. Antalet patienter med NNRTI-mutationer har ökat och ligger nu i nivå med NRTI-mutationer. Mönstret av resistensmutationer i Sverige följer sålunda det som beskrivs internationellt. Överförd PI-resistens har beskrivits hos nio personer i Sverige under 2010–2014. Det finns inga svenska studier på överförd INI-resistens, men internationella data tyder på att detta för närvarande är mycket ovanligt. När behandling ska startas hos patienter med påvisbara resistensmutationer är det viktigt att komma ihåg att ytterligare mutationer kan ha överförts men försvunnit från den dominerande plasmaviruspopulationen (reverterat) vilket innebär att de inte påvisas i resistenstesten. En undersökning från Sverige indikerar att detta kan förekomma, men att det är mycket ovanligt (tre av 100 testade patienter) [29]. Detta gäller framförallt resistens mot lamivudin/emtricitabin (M184I/V) och NNRTI-resistens (K103N och Y181C). En metaanalys har visat att så kallade minoritetspopulationer (virusvarianter som utgör < 20 % av virusinnehållet i plasma) kan påverka behandlingsutfallet, speciellt vid NNRTI-baserad behandling (se även avsnitt 4.2.3) [30], men det finns också studier där en sådan effekt inte har setts [31]. Test för mätning av resistens i minoritetspopulationer finns för närvarande inte tillgängligt för rutinbruk. PI/r eller dolutegravir har högre resistensbarriärer jämfört med NNRTI-preparat och övriga integrashämmare och rekommenderas därför som bas i behandlingen hos patienter som smittats med resistent virus, även om resistensmönstret ser beskedligt ut. Förnyat resistenstest bör utföras om behandlingssvaret blir sämre än förväntat.

3.4 Fortsatt behandling

3.4.1 Byte av terapi vid tillfredsställande behandlingssvar

a) Generella aspekter att beakta

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

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

b) Byte av "gamla" nukleosidanaloger

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

c) Byte på grund av manifesta biverkningar

- Vid tidigare hudreaktion på läkemedel inom NNRTI-gruppen kan annat NNRTI övervägas då specifik korsreaktivitet ej finns beskrivet för denna biverkan.
- Byte från efavirenz till rilpivirin kan göras om ovanstående kriterier är uppfyllda (rekommendationsgrad A) [32].

- Vid byte till maraviroc ska alltid co-receptortest genomföras. Om patienten har icke-detekterbart virus kan test utföras på PBMC eller sparad fryst blodplasma.
- I den mån NRTI-klassen av olika skäl inte är lämplig att använda finns det ett antal möjliga behandlingskombinationer. I dessa fall rekommenderas konsultation med erfaren kollega inom området, till exempel via InfCare HIVs konsultfunktion (se sektion 4.1.).
- För handläggning av kroppsfettförändringar var god se supplement.

d) Byte för att förenkla behandlingen

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

3.4.2 Handläggning av behandlingssvikt

- Behandlingssvikt kräver individualiserad handläggning.

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

Virologisk svikt (för definition se 3.3.4) medför risk för resistensutveckling samt progression av immundefekt och bör handläggas utan fördröjning. Innan behandlingsbyte görs är det av vikt att noggrant överväga om en behandlingssvikt som motiverar terapibyte verkligen föreligger. Risken för progredierande resistensutveckling vid låggradig viremi kan dock vara större hos patienter som har resistens sedan tidigare [33]. Den vanligaste orsaken till virologisk terapissvikt är otillräcklig följsamhet till medicineringen.

Åtgärder vid misstänkt behandlingssvikt:

- Följsamhet och eventuella förändringar av rutinerna för medicinintag bör noga penetreras.
- Gå igenom patientens alla läkemedel (antiretroviral och övriga läkemedel, inklusive eventuella naturläkemedel) så att interaktioner inte missas. Till exempel kan alla typer av magsyrhämmare köpas utan recept och sådan samadministrering medför kraftigt minskat upptag av atazanavir och rilpivirin.
- Kostvanor och andra möjliga orsaker till nedsatt absorption bör diskuteras.
- Koncentrationsbestämning av läkemedlen kan utföras om resultatet kan förväntas påverka den vidare handläggningen (se avsnitt 9.1).
- Genotypisk resistensbestämning utförs, såväl vid förstagångssvikt (rekommendationsgrad B) som vid upprepad svikt (rekommendationsgrad A) [34]. Vid behandlingssvikt kan höggradig resistens mot efavirenz, nevirapin, rilpivirin, lamivudin, emtricitabin, raltegravir och elvitegravir uppkomma snabbt (ofta inom veckor). Mätbara virusnivåer under pågående behandling med dessa läkemedel efter att ha uppnått icke-detekterbart virus ("sekundär behandlingssvikt") innebär oftast att resistens mot dessa läkemedel har utvecklats. Resistens utvecklas sällan under behandlingens första fas med sjunkande hiv RNA, men kan uppstå om icke-detekterbart virus inte uppnås inom sex månader ("primär virologisk behandlingssvikt").

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

Det är tydligt visat att två nya virologiskt aktiva läkemedel avsevärt förbättrar behandlingsutfallet jämfört med inget eller endast ett aktivt läkemedel; därför bör en behandling med minst två (helst tre) aktiva preparat alltid eftersträvas [35, 36].

Hos patienter med uttalad resistens är det ännu viktigare med individualiserad handläggning och behandling. Zidovudin bör på grund av toxicitet om möjligt inte användas ens hos patienter med tidigare virologisk svikt [37]. För rekommendationer angående behandlingsmonitorering se separat avsnitt nedan.

3.4.3 Utsättning av behandling

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

Behandlingsuppehåll har i flera studier visat sig ha negativa kliniska, immunologiska och virologiska långtidseffekter och har även varit förenade med högre dödlighet (evidensgrad 1) [38]. Patienterna måste också informeras om att smittsamheten snabbt och markant ökar om behandlingen avbryts. Om behandlingsuppehåll görs rekommenderas noggrann monitorering eftersom det är vanligt med snabb nedgång av antalet CD4-celler efter avbruten behandling. Bestämning av hiv RNA utförs som för obehandlade patienter.

4. Monitorering

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

4.1 InfCare HIV

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

InfCare HIV har som målsättning att alla PLHIV ska få en god och jämställd vård oavsett vilken enhet som ger behandlingen. Alla Sveriges 30 enheter som har hand om vuxna PLHIV är sedan 2008 med i kvalitetsregistret och redovisar sina resultat i Vården i siffror SKL (<https://vardenisiffror.se/category/infektionssjukvard/indicator/d51c8beb-9918-4a45-80ad-cb92c58bbdf8/counties>). Andelen behandlade patienter har på riksnivå ökat från 72 % till 96 % (april 2016) under de senaste åren. I kvalitetsregistret följs fyra biomarkörer och fem patientrapporterade mått. Exempel på dessa är virusnivåer i blod där 95 % av landets behandlade patienter uppnår målet hiv RNA < 50 kopior/ml och att 77 % av de behandlade patienterna inte besvärar av några biverkningar (www.infcare.com/hiv/sv/resultat).

4.2 Laboratoriemonitorering

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

4.2.1 CD4⁺ T-celler

CD4-cellsnivån ger ett mått på graden av immundefekt och bör följas till dess patienter med immundefekt återfått stabila normala värden. Hos stabila patienter räcker kontroll av CD4-nivån en gång per år. Denna nivå är den viktigaste markören för att påvisa ökad risk för utveckling av infektioner och tumörer (evidensgrad 2a). CD4-talet används som komplement till hiv RNA för att utvärdera effekten av behandling. Både absolutantalet och procentandelen av CD4-celler är relevanta för bedömningen av immundefekt och behandlingseffekt. Vanligtvis är överensstämmelsen god mellan absolutantal och procentandel. Procentandelen kan framförallt ge värdefull information om patienten har oväntat höga eller låga absolutantal CD4-celler och orsaken misstänks vara orelaterad till hivinfektionen.

4.2.2 Hiv RNA

Hiv RNA i plasma är det viktigaste måttet på effekten av ART. Hos obehandlade individer ger det en viss vägledning om sjukdomsaktivitet, inklusive hur snabbt CD4-cellerna kan förväntas sjunka (evidensgrad 2a). Flera kommersiella kit för kvantifiering av hiv RNA finns tillgängliga. Dessa kit har god överensstämmelse men i det låga intervallet (cirka 20–200 kopior/ml) kan skillnader ses. Samtliga genetiska subtyper inom hiv-1 grupp

M kan numera tillförlitligt kvantifieras, medan testerna fungerar sämre eller inte alls för hiv-1 grupp N, O och P samt hiv-2. Det finns dock inga kända fall med hiv-1 grupp N, O eller P i Sverige idag.

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

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

Tabell 2. Allmän laboratoriemonitorering

Ny patient

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

Obehandlad patient (2–4 gånger per år)

Vikt, blodtryck
Hiv RNA, CD4-celler
Hb, LPK, TPK
Kreatinin och beräknat kreatininclearance, ALAT, GT
STI-screening, inkl lues, hos sexuellt aktiva 1 gång/år
HCV hos i.v. missbrukare och MSM 1 gång/år

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

Vikt, blodtryck
Hiv RNA
CD4-celler (kan tas 1 gång per år hos stabilt välbehandlade)
Hb, LPK, TPK
Kreatinin och beräknat kreatininclearance
ALAT, GT, bilirubin
Triglycerider, kolesterol, inkl. HDL, LDL
STI-screening, inkl lues, hos sexuellt aktiva 1 gång/år
HCV hos i.v. missbrukare och MSM 1 gång/år

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

4.2.3 Resistensbestämning

Resistensbestämning är ett hjälpmedel för att välja effektiva läkemedel. Laboratoriet bör ge en skriftlig tolkning av mutationsmönstret samt möjlighet att diskutera svaret eftersom detta har visats förbättra behandlingsresultatet (evidensgrad 2a, rekommendationsgrad B). Rådfrågning kan ske via konsultfunktionen i InfCare HIV. Det är av vikt att erhålla virussekvensdata överförs elektroniskt till InfCare HIV för att möjliggöra framtida förnyad analys av sekvenserna, t.ex när det tillkommit nya läkemedel eller ny kunskap om resistens för ”gamla” läkemedel.

Rutinmässig genotypisk resistensbestämning identifierar mutationer i generna för proteas (PR) och RT. Integrasgenen (vid behandling med INI) och höljegenen (vid behandling med enfuvirtid eller maraviroc) kan undersökas vid behov. Testresultatet utvärderas via närvaro eller frånvaro av specifika resistensmutationer i undersökta gener. För CCR5-hämmare predikteras om viruset har tropism för CCR5 eller CXCR4 (se 4.2.4).

Mutationerna i PR delas in i primära och sekundära. Det finns flera konsensusdokument och även fritt tillgängliga web-platser som ger stöd för tolkning av resultaten, bland annat EuResist (<http://engine.euresist.org>), Stanford (<http://hivdb.stanford.edu>) och ANRS (<http://www.medpocket.com/>). På EuResist kan både virussekvenser och kliniska data skrivas in. Denna bioinformatiska metod rapporterar därefter de tio läkemedelskombinationer som har högst sannolikhet (med spridningsmått) att lyckas vid ett specifikt resistensmönster. Både EuResist och Stanford är tillgängliga via InfCare HIV och tillåter re-analys av virussekvenser som lagrats i InfCare HIV.

Det är viktigt att ta prov under pågående behandling eller så snart som möjligt efter utsatt behandling eftersom resistensmutationer snabbt (veckor) kan försvinna ur den dominerande plasmaviruspopulationen om behandlingen sätts ut eller ändras, så kallad reversion (evidensgrad 2b). Resistenstagning kan också utföras på sparade frysta prover. Plasmaprov med hiv RNA < 500–1000 kopior/ml kan ibland vara svåra att analysera med rutinmetoder. Känsligheten kan ökas genom att använda så kallade nested primers i PCR reaktionen, där 1 ml EDTA-plasma behövs (Karolinska Universitetssjukhuset) eller genom ultracentrifugering av större mängd plasma (4 x 6 ml EDTA) innan sekvensering (Sahlgrenska Universitetssjukhuset). En lägre gräns för dessa ultrakänsliga tester är cirka 50 hiv RNA kopior/ml även om resistenstagningen inte alltid lyckas vid så låga nivåer [39]. Om ultrakänslig analys önskas ska det framgå av remissen eller via telefonkontakt. Minoritetsviruspopulationer kan för närvarande inte detekteras i rutindiagnostiken (evidensgrad 1b).

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

4.2.4 Tropism-test

Inför användning av CCR5-hämmare ska tropism-test utföras. Vid detta test sekvensbestäms delar av höljegegenen [40]. Sekvensen analyseras med det bioinformatiska programmet Geno2Pheno som ger en bedömning av huruvida patientens viruspopulation använder CCR5 eller CXCR4 co-receptorn eller båda (<http://coreceptor.bioinf.mpi-inf.mpg.de>). En viss osäkerhet i bedömningen finns och detta uttrycks som ”false positive rate, FPR”. Metoden är framförallt utvecklad för subtyp B. CCR5-hämmare bör inte användas om hela eller delar av viruspopulationen predikteras använda CXCR4 co-receptorn. Om byte till CCR5-hämmare övervägs hos patienter med låga eller icke-detekterbara virusnivåer kan man analysera ett prov med högre virusnivåer taget innan den senaste behandlingen. Alternativt kan test på DNA från PBMC övervägas.

Fenotypisk tropismtest finns tillgängligt vid kommersiella internationella laboratorier, men rekommenderas inte för rutinbruk i Sverige och inte heller i europeiska guidelines [40].

4.3 Cancerscreening

4.3.1 Screening cervixcancer

Rekommendation

- Hivtest rekommenderas på kvinnor med konstaterad allvarlig livmoderhalsförändring (CIN2+) och okänt hivstatus (se tabell Indikatorsjukdomar) (rekommendationsgrad B).
- Kvinnor som diagnostiseras med hiv bör så snart som möjligt remitteras för cellprov för cytologi (rekommendationsgrad B).
- Kvinnor i åldern 23–29 som lever med hiv år bör testas årligen med cellprov för cytologi (rekommendationsgrad B).
- Kvinnor i åldern 30–64 år som lever med hiv bör erbjudas cellprov för cytologi samt humant papillomvirus (HPV) PCR. Vid negativt HPV och normalt cellprov kan dessa kvinnor följas med endast HPV-testning var tredje år tillsvidare (rekommendationsgrad B).
- Kvinnor som lever med hiv bör vid cirka 41 års ålder testas med cellprov för både cytologi och HPV på samma sätt som hivnegativa kvinnor (rekommendationsgrad D).

Bakgrund till rekommendationen

Kvinnor som lever med hiv har en ökad risk för persisterande infektioner med onkogen HPV [41]. En aktuell svensk studie visar att kvinnor som lever med hiv har en mer än nio gånger ökad risk för allvarliga livmoderhalsförändringar och att deltagandet i screening är dåligt (Carlander, in manuscript). Tillgång till välfungerande ART och bibehållet immunförsvar (CD4 $\geq$ 500 celler/ μ l) är associerat med minskad risk för persisterande HPV-infektioner [42, 43] och trots att ingen säker minskning av cervixcancer har setts efter

introduktionen av ART så tyder senare studier på att ART kan vara associerad med minskad incidens och progress av cellförändringar [43-45]. Kvinnor som lever med hiv och har normalt cellprov samt negativt HPV-test har under 5-års uppföljning uppvisat samma risk som hivnegativa kvinnor att utveckla allvarliga cellförändringar, oavsett CD4 nivå [46]. Däremot har kvinnor som lever med hiv med normalt cellprov men som testar positivt för HPV16 visats ha hög risk att utveckla allvarliga cellförändringar (5-årig kumulativ risk 29 %) [47]. Europeiska guidelines [48] rekommenderar cellprov för cytologi årligen som kan glesas ut till vart tredje år om tidigare cytologier är upprepat negativa.

4.3.2 Screening analcancer

Rekommendation

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

Bakgrund till rekommendationen

I Sverige diagnostiseras ett par hundra fall av analcancer årligen varav en del leder till bestående skador eller död. Dessa är nästan undantagslöst orsakade av HPV och då oftast HPV16 och 18 [49]. Bland MSM är förekomsten av anal HPV-infektion hög och nästan alltid förekommande hos PLHIV. Beräkningar från Storbritannien och USA har visat att förekomsten av analcancer är 5–10 gånger högre bland MSM som lever med hiv och jämförbar med förekomsten av cervixcancer hos kvinnor innan cytologisk (PAP) screening introducerades [50]. Förbättrat immunstatus kan på senare år ha bromsat utvecklingen av analcancer samtidigt som en förlängd överlevnad på sikt kan ge ökad risk för att analcancer ska hinna utvecklas. I väntan på att HPV-vaccination till pojkar införs och får effekt har screeningverksamhet startats i bland annat New York, Barcelona och Amsterdam.

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

5. Behandling i särskilda situationer

5.1 Postexpositionsprofylax

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

Smittrisken vid sticktillbud eller kondomhaveri (oavsett sexualteknik) är mycket låg om indexpatienten står på ART och har stabilt icke-detekterbart hiv RNA. PEP rekommenderas inte om det kan dokumenteras att indexfallet har välinställd ART. Om detta inte kan bekräftas i den akuta situationen, rekommenderas att PEP initieras och sedan omprövas när informationen finns tillgänglig.

Om ART ges, bör den påbörjas omedelbart oberoende av tid på dygnet. Om mer än 36 timmar förflutit finns ingen indikation för PEP (evidensgrad 3b, rekommendationsgrad B). Samråd med läkare med erfarenhet av hivbehandling rekommenderas så snart detta är möjligt men påbörjande av profylax ska inte fördröjas i avvaktan på sådant samråd.

Behandling med tenofovir/emtricitabin + raltegravir ges under fyra veckor (rekommendationsgrad D). Vid resistens hos indexpatientens virus kan ibland annan kombination vara mer lämplig och denna skall då anpassas till resistensmönstret samt till indexpatientens nuvarande och tidigare behandling. Det vetenskapliga underlaget för val av läkemedel och behandlingstid vid PEP är bristfälligt [51].

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

Om PEP ges bör den riskutsatte provtas med serologiskt test (Combo EIA) minimum dag 0 samt 6 veckor efter avslutad behandling. Om PEP inte ges och reell exponering bedöms ha skett rekommenderas provtagning vid tidpunkten när patienten söker samt sex veckor efter exposition [52, 53] (evidensgrad 5). Om den exponerade personen utvecklar symtom som kan inge misstanke om PHI bör hivtestning tidigareläggas och kompletteras med RNA. Omdelbar insättning av ART bör övervägas. Tester med snabbsvar har lägre känslighet vid nysmitta och bör undvikas kort tid efter exposition och vid misstanke om PHI. Motivet till att utöka uppföljningen till sex veckor efter avslutad PEP är att antikroppsutvecklingen sannolikt är långsammare om smitta sker trots att PEP getts [52]. Det psykologiska omhändertagandet är av stor vikt under hela uppföljningstiden, men speciellt under de första fyra veckorna som erfarenhetsmässigt innebär den största risken för psykologiska problem.

5.2 Preexpositionsprofylax

Rekommendation

Preexpositionsprofylax (PrEP) rekommenderas till högriskpersoner.

Bakgrund

PrEP innebär att läkemedel verksamt mot hiv ges i förebyggande syfte till personer som bedöms löpa risk för att smittas med hiv. Störst användning har PrEP fått i USA där Truvada varit godkänt på denna indikation sedan 2014. Förutom som personligt skydd används PrEP som en strategi för att stoppa HIV-epidemin, även om effekt på epidemin ännu inte har dokumenterats. Generellt kan man säga att Truvada som PrEP har mycket god effekt förutsatt att läkemedlet verkligen tas. I studier har de som blivit smittade vanligen inte tagit sitt läkemedel. I Europa finns två studier med olika upplägg som visat god skyddseffekt av PrEP bland MSM. I en engelsk studie (PROUD) gavs 1 tablett Truvada dagligen och i en fransk studie (IPERGAY) gavs istället behandling ”vid behov”, det vill säga 2 tabletter 2–24 timmar före samlag och därefter en tablett dagligen till två dagar efter senaste sexuella kontakt. I bägge studierna sågs 86 % reduktion av hivöverföring [54, 55]. Användande av PrEP till speciellt riskutsatta individer, till exempel MSM och transpersoner, rekommenderas av European AIDS Clinical Society (EACS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) och World Health Organisation (WHO) [56].

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

Inför PrEP måste det säkerställas att individen inte har hiv då resistensutveckling mot viktiga läkemedel annars kan ske. Truvada har också aktivitet mot hepatit B varför serologisk undersökning för att utesluta kroniskt bärarskap av hepatit B bör utföras. Läkemedelsbehandling kan också vara förenad med biverkningar varför åtminstone vid mera långvarig användning viss provtagning är nödvändig. Det finns också en risk att PrEP kan leda till en falsk trygghet med riskkompensation och ökad risk för andra sexuellt överförbara infektioner varför diskussion kring minimering av sexuella smittrisker bör ske. Finansieringen av PrEP är inte klar, men vår bedömning är att PrEP bör vara kostnadsfritt för patienten i likhet med PEP. Sammanfattningsvis kräver användande av PrEP en noga genomtänkt och implementerad strategi vad gäller val av deltagare, provtagning och uppföljning.

5.3 Antiretroviral behandling och smittrisk

Ett kunskapsdokument kring smittrisk och antiretroviral behandling har publicerats (<http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationer/Smittsamhet-vid-behandlad-hivinfektion/>) [57] och bedömningarna sammanfattas här:

Det finns ett starkt samband mellan virusnivån i plasma och risken för överföring av hiv. Detta är bäst studerat vid vaginala samlag, bland annat i HPTN 052-studien [12]. Partner-studien med serodiskordanta par omfattar även MSM. I interrimsanalyser av 1100 par (varav 40 % MSM) har man inte kunnat påvisa en enda överföring från patienter med välbehandlad hivinfektion [58, 59]. Smittrisen vid vaginala och anala samlag bedöms vara minimal om den hivinfekterade individen uppfyller kriterierna för välinställd behandling, det vill säga plasma hiv RNA < 50 kopior/ml vid två tillfällen med sex månaders mellanrum, hög bedömd följsamhet och uppföljning av virusnivåer 2–4 gånger per år [13]. För blodburen smitta mellan personer som delar injektionsverktyg bedöms välfungerande ART påtagligt minska risken för smittöverföring. Risken för perinatal smitta från mor till barn är mycket låg om välfungerande behandling sätts in i god tid före förlossningen.

Eftersom välfungerande ART leder till minimal smittrisk påverkar detta beslut om behandlingsstart och PEP. Det innebär även att diskordanta par kan välja en naturlig konception vid barnönskan om den hivinfekterade partnern har välfungerande behandling. Detta bör i så fall ske i samråd med behandlande läkare.

5.4 Antiretroviral behandling av primär hivinfektion

Det saknas säkra långsiktiga data vad gäller eventuella kliniska, virologiska och immunologiska fördelar med tidigt insatt ART hos individer med PHI. Vissa data pekar dock på möjliga fördelar med att starta ART tidigt i samband med PHI. Dessa fördelar inkluderar minskad hivassocierad sjuklighet [60, 61], bevarande av hivspecifikt immunförsvar [62], långsammare sjukdomsprogression [63–65], mindre storlek på virusreservoaren [66] och minskad hivtransmission. Arbetsgruppen rekommenderar därför att:

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

Det finns inga data på huruvida ART som påbörjas vid PHI bör fortsätta utan avbrott, men vid kronisk hivinfektion har en ökad dödlighet noterats hos patienter som randomiserats till strukturerade behandlingsavbrott jämfört med patienter som randomiserats till kontinuerlig behandling [38]. Rekommendationen är därför att individer med PHI som påbörjar ART bör fortsätta med denna.

I övrigt gäller samma principer som för behandling av kronisk hivinfektion (val av ART, resistenstestning före behandlingsstart, virologiska och immunologiska mål, uppföljning med mera).

5.5 Antiretroviral behandling vid sent upptäckt hivinfektion

En majoritet (58 %) av nydiagnostiserade individer i Sverige har låga CD4-tal, <350 celler/µl [67]. Dessa patienter bör starta ART så snart deras kliniska och psykosociala tillstånd tillåter. Svenska data visar också att patienter söker vård med hivassocierade symptom utan att hivtestning utförs. Rekommendationen är att hivtesta patienter som söker vård med symptom på så kallade indikatorsjukdomar (Tabell 3). Dessa sjukdomar har en förväntad hivprevalens > 0.1 % i europeisk population (www.hiveurope.eu). För svenska förhållanden tillkommer även tuberkulos [68].

Tabell 3. Indikatorsjukdomar

STI; klamydia, gonorré, syfilis, genitalt sår, lymphogranuloma venereum
Tuberkulos
Lymfom, alla typer
Cervix- och analcancer/höggradig dysplasi
Herpes zoster vid ålder < 65 år
Hepatit B och C, akut eller kronisk
Mononukleosliknande symtom och oklar lymfadenopati

Anemi, trombocytopeni och leukopeni med duration över fyra veckor

Seborroisk dermatit/oral Candida

5.6 Antiretroviral behandling vid hivassocierad demens

Hivassocierad demens är numera mycket ovanligt och drabbar med få undantag patienter utan ART. Mindre allvarlig hivassocierad neurokognitiv svikt kan förekomma även hos patienter som står på behandling, men i vilken omfattning är osäkert. För definition och diagnostik av hivassocierad neurokognitiv svikt var god se internationella rekommendationer [69].

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

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

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

5.7 Antiretroviral behandling av hiv-2 infektion

Det finns 26 individer som lever med hiv-2 i Sverige (april 2016). All hiv-2 behandling bör ske i samråd med kollegor med specialkompetens och erfarenhet av detta.

- Immunbrist utvecklas avsevärt långsammare vid infektion med hiv-2 än vid hiv-1 och många individer som lever med hiv-2 behöver sannolikt aldrig ART. För patienter med stabila CD4-tal > 500 celler/ μ l och låg virusnivå kan man avvakta med behandling. När behandling ges så finns det flera specifika aspekter att ta hänsyn till. CD4-uppgången har rapporterats vara sämre vid behandling av hiv-2 än hiv-1 och den kliniska erfarenheten är att behandlingsvikt är vanligare vid hiv-2 än vid hiv-1. För en behandlingsnaiv individ som lever med hiv-2 rekommenderas i första hand två NRTI (abakavir/lamivudin eller tenofovir (TDF eller TAF)/emtricitabin) + boostrad darunavir. Tillägg av raltegravir eller dolutegravir bör övervägas.

Vid behandlingssvikt på första linjens terapi är behandlingsalternativen mycket begränsade, men saquinavir/r, dolutegravir, raltegravir och maraviroc kan övervägas.

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

Kunskapen om hur hiv-2 bör behandlas är begränsad och det saknas större kliniska studier. Rekommendationerna baseras därför framförallt på *in vitro* studier och kliniska erfarenheter i Frankrike och Portugal. RAVs riktlinjer följer i stort de brittiska rekommendationerna för behandling av hiv-2 infektion från 2010 [70] samt en översiktsartikel från 2012 [71].

Alla NRTI preparat förefaller ha klinisk relevant aktivitet mot hiv-2, men den genetiska barriären mot resistens tycks vara lägre än för hiv-1 eftersom K65R och Q151M multiresistens-mutationerna verkar utvecklas lättare, framför allt vid behandling med zidovudin och andra ”äldre” NRTI även om dessa läkemedel numera inte ska

användas. Vid resistens mot tenofovir eller abakavir ses oftast samma mutationer som hos hiv-1. Alla NNRTI-preparat saknar aktivitet mot hiv-2. Bland PI förefaller darunavir, lopinavir och saquinavir ha kliniskt relevant aktivitet mot hiv-2, medan övriga PI verkar ha begränsad aktivitet. Den genetiska barriären mot PI-resistens har rapporterats vara lägre än hos hiv-1. INI raltegravir, dolutegravir och elvitegravir verkar ha kliniskt relevant aktivitet även om *in vivo* data är mycket begränsade. Enfuvirtid saknar aktivitet mot hiv-2. Tillgängliga data indikerar att maraviroc kan inhibera CCR5-användande hiv-2 varianter.

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

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

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

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

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

Hos en patient med nedsatt leverfunktion på basen av kronisk hepatit är risken för allvarliga levertoxiska biverkningar förhöjd [72, 73]. Dessa patienter bör därför följas extra noga vid initiering av nya antiretrovirala läkemedel.

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

6. Behandling vid co-infektioner

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

Samtidiga infektioner med hiv och hepatit B virus (HBV) respektive hepatit C virus (HCV) är vanliga som ett resultat av gemensamma transmissionsvägar. I Sverige är 4 % av PLHIV samtidigt kroniskt infekterade med HBV och 10 % med HCV, med högre prevalens (50–90 %) i vissa grupper, till exempel intravenösa missbrukare och blödarsjuka (InfCare HIV januari 2016). Progresstakten av leverskadan hos patienter med hepatit är snabbare hos individer med samtidig obehandlad hivinfektion jämfört med monoinfekterade individer [74]. Leverkomplikationer har blivit en ledande orsak till morbiditet och mortalitet hos co-infekterade patienter i vissa europeiska regioner [75]. Tidig behandlingsstart är viktig för PLHIV med HBV och/eller HCV eftersom immunrekonstitution och virushämning leder till att leverfibros utvecklas långsammare.

Tenofovir, lamivudin och emtricitabin har kliniskt relevant aktivitet mot både HBV och hiv. Entekavir har en svag effekt mot hiv vilket kan leda till resistensutveckling mot hiväkemedel om behandling ges mot hepatit B till co-infekterade patienter utan effektiv hivbehandling.

Samtidig hepatit C

- Val av hepatit C behandling för hiv/HCV co-infekterade ska ske enligt samma principer som för HCV-monoinfekterade, med det tillägget att läkemedelsinteraktioner behöver beaktas (uppdaterade läkemedelsinteraktioner på <http://www.hiv-druginteractions.org/> eller <http://www.janusinfo.se/Beslutsstod/Interaktioner/SFINX>). Patienter med pågående ART ska ha en stabil behandling med icke-detekterbart hiv RNA i plasma. För detaljer se uppdaterad rekommendation för läkemedelsbehandling av hepatit C [76].

Samtidig hepatit B

- I första hand bör behandling som effektivt behandlar både hiv och HBV väljas till alla patienter som behöver behandling av endera infektionen. I praktiken innebär detta att tenofovir/emtricitabin bör ingå som del av ART om inte kontraindikation föreligger.

Vaccination mot hepatit A och B

MSM och i.v. missbrukare som lever med hiv och inte är immuna mot hepatit A och B, bör vaccineras mot dessa infektioner. Hos patienter med uttalad immunsuppression kan extra vaccindoser behövas för att uppnå skyddande anti-HBs nivåer [77]. Man kan även vänta med vaccination tills CD4-talet stigit efter insatt ART. Vid CD4 > 500/μl närmar sig vaccinationssvaret det hos hivnegativa.

6.2 Antiretroviral behandling vid tuberkulos och andra mykobakterieinfektioner

Behandlingen av aktiv tuberkulos hos PLHIV följer samma principer som för hivnegativa individer. Tuberkulosbehandling bör påbörjas först och ART startas så snart det är kliniskt möjligt (evidensgrad 2a). När infektionerna behandlas samtidigt skall läkemedel mot mykobakterier väljas och doseras med hänsyn till interaktionsrisk med antiretrovirala läkemedel. Rifamyciner (rifampicin eller rifabutin) är en viktig grundkomponent i TB-regimen, och där dess interaktioner med alla läkemedelsklasser, förutom NRTI-klassen, måste beaktas vid sammansättning av regim. Några grundrekommendationer till lämpliga kombinationer ges nedan (för övrigt hänvisas till produktresuméer).

Vid samtidig behandling av hiv och tuberkulos rekommenderas

- efavirenz i normal dosering (600 mg x 1) (+ två NRTI) tillsammans med tuberkulostatika i normal dosering:
isoniazid 300 mg x 1
rifampicin 450–600 mg x 1
etambutol 15 mg/kg x 1 (utsätts ev. efter resistensbesked)
pyrazinamid 1500–2000 mg x 1 (utsätts efter 2 månaders behandling)

eller

- dolutegravir (eller raltegravir) i normal dosering (+ 2 NRTI) tillsammans med ovan tuberkulostatika, med skillnaden att rifabutin doserat 150 mg dagligen ersätter rifampicin

eller

- PI/r (+ två NRTI) tillsammans med tuberkulostatika, där rifabutin ersätter rifampicin (oförändrad tuberkulostatika i övrigt). PI ges i normaldosering, rifabutin i dosen 150 mg måndag, onsdag och fredag (se respektive produktresumé).

Vid behandling av atypiska mykobakterier (MAC)

Den rekommenderade behandlingen av MAC består av klaritromycin 500 mg x 2 + etambutol 15 mg/kg x 1, och rifabutin 300 mg x 1. Klaritromycin kan ersättas av azitromycin vid biverkningsproblematik. Beakta att efavirenz och boostrad PI (och Genvoya) interagerar med både makrolider och rifabutin. Följande rekommenderas:

- MAC-behandling enligt ovan utan dosjustering tillsammans med dolutegravir (eller raltegravir) + 2 NRTI
- eller
- MAC-behandling enligt ovan utan dosjustering tillsammans med efavirenz i normal dosering + 2 NRTI
- eller
- PI/r i normal dosering (+ övriga HIV-läkemedel) tillsammans med rifabutin i dosen 150 mg måndag, onsdag, fredag (klaritromycin, etambutol i dosering som ovan).
 -

6.2.1 Screening av tuberkulos och behandling av latent tuberkulos

Rekommendation

- Arbetsgruppen rekommenderar inte allmän screening för latent tuberkulos hos PLHIV. Vi rekommenderar inte heller behandling av latent tuberkulos.

Bakgrund

I ett globalt perspektiv är tuberkulos den viktigaste hivassocierade opportunistiska infektionen. Risken att utveckla tuberkulos beräknas vara 12–20 gånger större för en PLHIV jämfört med en person utan hiv. Av uppskattningsvis 9,6 miljoner fall av tuberkulos i världen beräknas 1,2 miljoner ha drabbat PLHIV 2014 [78]. Förebyggande behandling av latent tuberkulos i form av monoterapi med isoniazid rekommenderas till alla PLHIV i resurssvaga länder. Detta efter att man utesluter aktiv tuberkulos. Diagnostik med Quantiferon eller tuberkulintest krävs inte för att under dessa omständigheter insätta behandling för latent tuberkulos.

I Sverige rapporterades år 2015 sammanlagt 835 fall av tuberkulos [79]. Nittio procent av dessa var födda utanför Sverige varav majoriteten i Afrika med Somalia som vanligaste ursprungsland. Andelen PLHIV bland tuberkulosfallen är okänd men bedöms vara låg.

Quantiferon-test kan användas i diagnostiken av latent tuberkulos. Dock är känsligheten betydligt sämre hos PLHIV med låga CD4 och Quantiferon-testet har således ingen plats i diagnostiken av latent tuberkulos i sådana fall. Inte heller tuberkulintest ger någon tillförlitlig information under dessa omständigheter.

Den kliniska bilden av tuberkulos hos PLHIV med nedsatt immunförsvar är ofta atypisk och inte sällan subklinisk. Hos PLHIV med låga CD4-tal kan subklinisk aktiv tuberkulos bli kliniskt manifest när ART påbörjas och immunförsvaret stärks. Detta benämns ibland ”unmasking” och är en form av Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS).

Någon allmän screening för att detektera latent tuberkulos rekommenderas inte. Ej heller rekommenderas behandling av latent tuberkulos hos PLHIV. Dessa ställningstaganden bygger på hittillsvarande erfarenheter i Sverige där vi under långvarig uppföljning av patienter från högendemiska och lågendemiska områden inte har identifierat reaktiverad tuberkulos som ett problem. Istället är hivbehandlingen som sådan en effektiv profylax mot att insjukna i tuberkulos. Vi har i Sverige en god och regelbunden klinisk uppföljning av PLHIV vilket garanterar en beredskap för att diagnostisera aktiv tuberkulos tidigt i förloppet. Detta är särskilt viktigt hos patienter med dåligt immunförsvar där man inte sällan ser extrapulmonell tuberkulos och atypiska manifestationer av lungtuberkulos.

6.3 När starta antiretroviral behandling i samband med opportunistiska infektioner (förutom tuberkulos)?

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

En fördel med att starta ART tidigt är att man kan undvika ytterligare försämring av patientens immunsystem. Nackdelen med tidig behandling kan vara läkemedelsinteraktioner och överlappande toxicitet samt ökad risk för IRIS. För opportunistiska infektioner där specifik behandling saknas (som progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), cryptosporidiuminfektion och mikrosporidiosis) bör ART startas så snart som möjligt då detta

förbättrar utfallet genom att förbättra immunsvaret (rekommendationsgrad A). Även vid *Pneumocystis jiroveci* pneumoni (PCP) är tidigt påbörjad ART associerad med förbättrad överlevnad och bör därför påbörjas så snart som möjligt (rekommendationsgrad A) [5]. Vid kryptokockmeningit har man i två randomiserade studier påvisat ökad mortalitet vid tidigt insatt ART jämfört med senare insatt behandling [80-82]. I en tidigare randomiserad studie där patienter från USA och Sydafrika deltog, var överlevnaden bättre för de som inledde ART tidigt [5]. Optimal tidpunkt för insättande av ART till patienter med kryptokockmeningit är inte klarlagd men på grundval av tillgängliga data förefaller det lämpligt att skjuta fram behandlingsstarten 4–8 veckor (rekommendationsgrad D).

6.4 Profylax mot opportunistiska infektioner

Primär profylax mot opportunistiska infektioner ges i princip endast mot PCP. Den övre CD4-gränsen för insättande av primär profylax mot PCP har sedan länge varit 200 celler/μl. Detta är en arbiträr gräns och vid insättande av ART kan man utifrån individuell bedömning avstå från sådan profylax även vid CD4-nivåer under 200/μl förutsatt att patienten följs noggrant och att immundefekten inte är alltför uttalad.

Sekundär profylax mot PCP kan i regel avslutas om effektiv ART har lett till icke mätbar virusnivå vid upprepade mätningar med minst tre månaders mellanrum [83]. För övriga opportunistiska infektioner hänvisas till CDC [84].

6.5 Vaccinationer

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

Vaccination med icke-levande vaccin

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

Vaccination med levande vaccin

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

HPV-vaccination

Rekommendation

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

Bakgrund till rekommendationen

Ett flertal studier har visat att PLHIV har ett adekvat antikroppssvar efter HPV-vaccination, men något lägre grad av serokonversion har setts för kvinnor med $CD4 < 200$ och/eller hiv RNA $> 10\,000$ kopior/mL [85-87]. Ännu saknas studier för hur lång durationen av antikroppssvaret är samt hur väl vaccinet förhindrar HPV-relaterad sjukdom hos PLHIV, men allt talar för att effekten är lika god som för den generella populationen. Sedan några år ingår HPV-vaccination i det allmänna vaccinationsprogrammet för flickor vilket på sikt minskar behovet av vaccination av vuxna. Det pågår diskussioner kring införande av allmän vaccination av pojkar, i linje med vad som skett i en del andra länder. I dagsläget HPV-vaccineras redan majoriteten av svenska barn (flickor och pojkar) som lever med hiv via Astrid Lindgrens Barnsjukhus. Trots att man bedömt att det inte är

kostnadseffektivt att vaccinera normalpopulationen > 26 år förs diskussioner om den eventuella nyttan för PLHIV > 26 år [88].

7. Antiretroviral behandling av barn och ungdomar med hiv

Mer än 90 % av barnen som lever med hiv i världen har smittats vertikalt av sin mor under slutet av graviditeten, i samband med förlossningen eller via amning. För närvarande lever cirka 160 barn och ungdomar ≤ 18 år med känd hiv i Sverige. Under de senaste tio åren har tre barn som fötts av kvinnor med känd hivinfektion, smittats med hiv. Årligen föds 60–80 barn av kvinnor som lever med hiv i Sverige indikerande en överföringsfrekvens på < 0,5%. Dessa goda resultat har uppnåtts genom en väl utbyggd och allmänt accepterad hivscreening av gravida samt genom effektiv och allmänt tillgänglig profylax mot mor-barn-transmission av hiv [89]. Utöver dessa barn till kvinnor med hiv finns kännedom om ytterligare tre fall av mor-barn transmission under samma tidsperiod, där moderns hivinfektion inte var känd vid barnets födelse. I två av dessa fall rör det sig om kvinnor med negativt hivtest tidigt under graviditeten, men som smittats senare under graviditeten eller amningsperioden, och i ett fall om en kvinna som inte testats under aktuell graviditet. Årligen diagnostiseras dock hiv hos flera barn och ungdomar som immigrerat eller adopterats från endemiska områden. Två barn har avlidit av hivrelaterade tillstånd i Sverige under det senaste decenniet.

7.1 Inför start av hivbehandling

Principerna för ART av barn skiljer sig inte nämnvärt från dem vid behandling av vuxna, men vissa specifika frågor skall beaktas. Då barnet är beroende av sina vårdnadshavare för god följsamhet bör hela familjens situation beaktas inför behandlingsstart. Det kan vara svårt att upprätthålla god följsamhet vid behandling av ett symtomfritt litet barn om vårdnadshavare brister i förståelse av och kunskap om vikten av behandling och/eller i motivation. Betydelsen av följsamhet och hur denna ska upprätthållas skall därför diskuteras noggrant med både barn/ungdom och vårdnadshavare innan behandlingsstart.

Perinatalt infekterade barn smittas under en period då immunsystemet är under utveckling. Immunsystemet förmår inte begränsa virusmängden, som oftast är betydligt högre än i vuxna individer. Den initialt mycket höga virusnivån kvarstår under lång tid, ofta upp till fem år [90]. Vid insatt ART tar det vanligen också längre tid innan små barn når odetekterbart hiv RNA än för vuxna [91]. Absoluta CD4-tal varierar normalt med åldern hos små barn men kan användas för bedömning av immunstatus [92]. CD4-procent varierar också med åldern, men inte lika uttalat som absoluttalet [93]. Diskrepans mellan parametrarna är vanlig och åldersanpassat absoluttal har på senare tid visat sig bättre än CD4-procent för barn i alla åldrar [94]. Hiv RNA $\geq 100\,000$ kopior/ml hos äldre barn har associerats med ökad risk för mortalitet [95], liksom med sämre neurokognitiv funktion [96].

7.2 När starta antiretroviral behandling hos barn och ungdomar?

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

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

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

Det är svårt att förutsäga risk för aids och död hos barn < 1 år och stöd finns för god effekt på sjukdomsutveckling och överlevnad av tidig ART till spädbarn [95, 97], samt något svagare stöd beträffande

neurokognitiv utveckling [98]. Data från pediatrika studier styrker att tidig behandlingsstart medför bättre immunologiskt svar, förbättrad tillväxt, minskad inflammation och storlek av den latenta virusreservoaren, och sannolikt förbättrad respons på vaccinationer [99-102]. Stöd från kontrollerade randomiserade studier på barn 5–10 år med bra immunstatus saknas men teoretiska resonemang talar för att tidig behandlingsstart är gynnsam även för denna grupp. Extrapolering från vuxendata talar starkt för fördelar med behandling av alla i adolescensen, det vill säga 10–18 års åldern. Vid behandling av tonåringar beaktas även att reducerad virusmängd förebygger överföring av hiv till partner när ungdomarna blir sexuellt aktiva [12].

Hivinfektionens kliniska naturlförlopp och symtomatologi skiljer sig till viss del mellan barn och vuxna. Inom pediatrik hivvård används den kliniska klassifikation som CDC publicerade 1994 [103] och som uppdaterades 2014 [104].

7.3 Initial behandling till barn

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

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

Till tidigare obehandlade barn rekommenderas i första hand:

0 till < 14 dagar	zidovudin + lamivudin + nevirapin
14 dagar (GA $\geq$ 42 v) till < 3 månader	zidovudin + lamivudin + lopinavir/r
3 månader till < 2 år	abakavir + lamivudin + lopinavir/r
2 år till < 3 år	abakavir + lamivudin + lopinavir/r
	abakavir + lamivudin + raltegravir
3 år till < 12 år	abakavir + lamivudin + atazanavir/r
	abakavir + lamivudin + darunavir/r
	abakavir + lamivudin + efavirenz
	abakavir + lamivudin + raltegravir
$\geq$ 12 år	abakavir/lamivudin + atazanavir/r
	abakavir/lamivudin + darunavir/r
	abakavir/lamivudin eller tenofovir/emtricitabin + dolutegravir
	abakavir/lamivudin eller tenofovir/emtricitabin + efavirenz

NNRTI

- I första hand rekommenderas abakavir + lamivudin till barn $\geq$ 3 månader. Preparaten finns som mixtur och tabletter med skåra vilket ökar flexibiliteten och gör dem lätta att dosera vid behandling av växande barn och de kan administreras en gång/dag från tre års ålder. Genotypning för HLA-B*5701 ska utföras innan behandling med abakavir påbörjas och preparatet ska inte användas vid positivt resultat.
- Tenofovir kan användas som förstahands NRTI från 12 års ålder och genomgången pubertetsutveckling (Tanner stadiet IV eller V). Preparatet är registrerat från 2 års ålder men med tanke på potentiell njurtoxicitet och påverkan på benmineralisering ska försiktighet iakttagas vid användning hos yngre barn, icke genomgången pubertet och vid kombination med PI/r.
- Tenofovir alafenamid (TAF) kan användas till barn $\geq$ 12 år som väger $\geq$ 35 kg. Finns förnärvarande endast i kombinationspreparatet Genvoya. Descovy beräknas bli godkänt inom kort. Pediatrika studier pågår och TAF kommer sannolikt att ersätta TDF i regimer som ges till barn
- Zidovudin + lamivudin är en alternativ kombination till barn i alla åldrar om andra NRTI-preparat inte är lämpliga. Zidovudin bör undvikas så långt det är möjligt på grund av ogynnsamma biverkningar.
- Emtricitabin är registrerat från 4 månaders ålder men kan i praktiken endast ges till barn och ungdomar som väger minst 33 kg med de formuleringar som finns tillgängliga i Sverige.

NNRTI

- Efavirenz har visats vara effektivare än nevirapin som förstahandsval till barn > 3 år [105].
- Bestämning av läkemedelskoncentration rekommenderas alltid efter tre veckor på alla barn som startar efvirenz på grund av risken för centralnervösa biverkningar och mycket höga läkemedelskoncentrationer vid vissa genteiska varianter av CYP2B6 [106].
- Nevirapin är ett alternativ till barn < 3 år.
- Etravirin är ett alternativ som är registrerat från 6 års ålder men lämpliga beredningar saknas för barn < 30 kg.
- Rilpivirin är registrerat för behandlingsnaiva patienter 12 år och äldre med en virusnivå på $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-kopior/ml

PI/r

- I första hand rekommenderas lopinavir/r till barn 14 dagar–3 år.
- Lopinavir/r bör inte användas till barn yngre än 14 dagar och/eller yngre än motsvarande gestationsvecka 42 p.g.a. fallrapporter om misstänkt toxicitet hos fr.a. prematurfödda barn (övergående binjurebarksvikt, livshotande bradyarytmi, hjärtpåverkan, laktacidosis, akut njursvikt, påverkan på centrala nervsystemet och andningsdepression). Toxiciteten kan bero på själva läkemedlet, propylenglykol 15.3% och/eller etanol 42.4% som ingår i mixturen [107]. Om preparatet p.g.a. avsaknad av alternativ ges till barn < 14 dagar gamla och/eller yngre än motsvarande gestationsvecka 42 bör detta göras inläggande under noggrann observation (Rekommendationsgrad D).
- Från 3 års ålder är darunavir/r och atazanavir/r förstahandsalternativ.

Fusions- och inträdeshämmare

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

Integrashämmare

- Raltegravir är registrerat från fyra veckors ålder och ett förstahandsalternativ till barn 3-11 år..
- Elvitegravir är registrerat för barn från 12 år i kombinationspreparatet Genvoya tillsammans med emtricitabin, cobicistat och TAF.
- Dolutegravir är ett förstahandsalternativ ≥ 12 år och 40 kg.

Profylax mot opportunistiska infektioner**Profylax mot Pneumocystis jiroveci rekommenderas enligt följande:****< 1 år**

Påbörjas om CD4 < 20 % eller 750 celler/ μ l

1–5 år

Påbörjas om CD4 < 20 % eller 500 celler/ μ l

> 5 år

Påbörjas om CD4 < 15 % eller 200 celler/ μ l

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

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

Uppföljning

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

Vård och behandling av barn och ungdomar som lever med hiv bör utföras av team med kompetens inom både hivvård och barnmedicin. Provtagning bör ske på en mottagning med barnanpassad miljö. Barnet och dess familj behöver tillgång till barnmedicinsk psykosocial kompetens. Många barn som lever med hiv har också behov av annan barnmedicinsk vård, nutritionsstöd och neuropsykiatrisk utredning. Det är en fördel om denna vård och utredning är välintegrerad med hivvården. Barnet/ungdomen bör också erbjudas åldersanpassade utbildningsinsatser för att kunna acceptera och lära sig leva med en kronisk sjukdom som medför så många svåra aspekter. Till exempel detta att bära en "blodsmitta", att kunna hantera en sexualdebut med tanke på smittrisen och att ha en sjukdom som lyder under smittskyddslagen. De behöver kunskap om sin sjukdom, dess behandling och behöver lära sig att leva med hiv på ett sätt som inte utsätter dem själva eller andra för risk. En strukturerad samplanering av överföring mellan barn- och vuxenvård bör ske i samarbete mellan barnklinik och vuxeninfektionsklinik. Tillgång till sexologisk kompetens är av stort värde i denna fas.

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

Faktaruta 1. Sammanfattning initiering av hivbehandling för barn och ungdomar

Behandling rekommenderas till alla barn och ungdomar med hiv

Senarelagd behandlingsstart kan övervägas i följande situationer:

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

8. Handläggning av betydelsefulla biverkningar

8.1 Lipoatrofi

Lipoatrofi, förlust av subkutan fett som är mest framträdande i ansikte och på extremiteter, är en stigmatiserande biverkan som ses efter längre tids behandling med stavudin, zidovudin (evidensgrad 1) och didanosin. För detaljer se supplement. Dagens mediciner ger inte dessa biverkningar [108].

8.2 Metabola rubbningar

De vanligaste orsakerna till metabola rubbningar hos PLHIV är samma som för hivnegativa, det vill säga rökning, felaktiga kostvanor, bristande motion och ärftlighet. Även hivbehandling i sig är associerad med metabola rubbningar, framför allt boostade PI (evidensgrad 2a). Vissa av biverkningarna, till exempel förhöjt LDL-kolesterol och triglycerider, är vanligen reversibla vid utsättning av de aktuella läkemedlen. Från kliniska studier har också rapporterats förbättring av lipidnivåerna vid behandlingsbyte till atazanavir-, abakavir-, tenofovir- eller NNRTI-baserad ART [109-111].

Vid hyperlipidemi bedöms den sammantagna risken för hjärtkärlsjukdom i enlighet med nationella riktlinjer. Total-kolesterol < 6,1 mmol/l och LDL < 4,3 mmol/l är vanligen önskvärda nivåer, men kan vara lägre då även andra faktorer vägs in i bedömningen (diabetes, etablerad hjärt-kärlsjukdom, ålder, hereditet, rökvanor, hypertoni, triglycerider med mera). Kolesterolstegring med högt LDL har sannolikt större potentiella konsekvenser än isolerad triglyceridstegring. Det finns flera olika algoritmer man kan använda sig av för att kalkylera en individs risk att drabbas av kardiovaskulär sjukdom, till exempel SCORE-algoritmen [112].

Handläggning av metabola rubbningar:

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

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

- Om hivbehandlingen **inte** innehåller PI eller elvitegravir/c, är simvastatin förstahandsval i likhet med rekommendationerna för den allmänna populationen. **Kontraindikation föreligger för simvastatin och hela klassen PI samt för EVG/c/FTC/TDF**, på grund av uttalad interaktion som leder till kraftigt ökade simvastatinnivåer, med påtaglig risk för allvarlig muskelbiverkan [113, 114]. Detta är viktigt att förmedla till patienter och läkare som kan vara involverade i patientens övriga medicinering. Efavirenz sänker exponeringen för simvastatin med cirka 60 % vilket gör att det kan krävas högre doser (se Efavirenz Produktresumé). Dolutegravir och raltegravir har inga interaktioner med statinerna.
- Pravastatin i normal dosering (20–80 mg x 1) är generellt förstahandsvalet för patienter som står på PI. I enskilda fall kan nivåerna av pravastatin bli oväntat höga vid kombination med darunavir/r och elvitegravir/c, börja därför med låg dos pravastatin i detta sammanhang (se FASS).
- Rosuvastatin i låg dos, 5(–10) mg x 1 är ett lämpligt alternativ till pravastatin när detta inte kan användas eller då målkolesterol inte uppnåtts, för patienter som står på PI eller NNRTI. Ingen dosjustering av rosuvastatin behövs vid samadministrering med elvitegravir/c.

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

8.3 Leverpåverkan

Hos PLHIV med underliggande kronisk leversjukdom ses ofta förhöjda levervärden efter insättande av behandling [115]. Vad gäller svårighetsgraden av leverpåverkan tycks transaminasstegringen hos de allra flesta vara måttlig och oftast reversibel med gradvis återgång till ursprungsvärdena vare sig man fortsätter med eller avbryter behandlingen.

8.4 Njurfunktionspåverkan

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

Tenofovir, administrerat som TDF, har associerats med minskning i uppskattat GFR, akut njursvikt, tubulär dysfunktion och Fanconis syndrom [116, 117]. Detta har framför allt setts vid sambehandling med PI/r eller cobicistat, som medför cirka 30 % högre tenofovirexponering än då TDF ges med NNRTI, dolutegravir eller raltegravir. Denna risk för njurpåverkan har inte setts med tenofovir i form av TAF [2, 3].

Värt att nämnas är att flera antiretrovirala läkemedel (dolutegravir, cobicistat och rilpivirin) hämmar den tubulära utsöndringen av kreatinin, vilket momentant resulterar i en diskret ökning av plasma kreatinin och härmed en motsvarande minskning av uppskattat GFR, men ingen progression efter det. Det påverkar inte den glomerulära filtrationen och anses inte vara kliniskt relevant [118].

8.5 Överkänslighetsreaktioner

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

Vid behandling med abakavir utvecklar cirka 5 % av patienterna en överkänslighetsreaktion (hypersensitivitetsreaktion; HSR) som vanligen går med feber, utslag och allmänsymtom (för detaljer, se Kivexa SPC). Om behandling med abakavir då fortsätts eller återupptas efter att ha avbrutits finns risk för allvarlig HSR, till och med dödsfall har förekommit (evidensgrad 1c). Förekomst av HLA klass 1-allelen HLA-B*5701 är mycket starkt associerad till risken för HSR [119, 120]. HLA-B*5701 förekommer i varierande frekvens i olika populationer, från 5–10% bland vita europeer till mindre än 1 % bland PLHIV med afrikanskt ursprung [121]. Genotypning för HLA-B*5701 ska utföras före insättning av abakavir. Hos patient som är positiv för HLA-

B*5701 är det kontraindicerat att sätta in [122]. Test för HLA-B*5701 utförs på avdelningen för klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

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

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

9. Läkemedelsinteraktioner

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

NRTI

De flesta NRTI-preparaten utsöndras huvudsakligen renalt. De metaboliseras inte av och påverkar inte heller CYP450-systemet och har därmed liten risk för metabola läkemedelsinteraktioner. Vid samadministrering av -boostrad PI ökar exponeringen för tenofovir (givet som TDF) med cirka 30 % vilket förefaller vara förenat med en ökad risk för tubulipåverkan.

NNRTI

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

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

PI

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

- *Statiner:* Simvastatin och lovastatin är kontraindicerade vid samtidig behandling med boostrade PI eller elvitegravir/c. Atorvastatin och rosuvastatin interagerar också med boostrade PI och med elvitegravir/cobi, men kombinationen är inte kontraindicerad. I allmänhet bör behandling inledas med lägsta möjliga dos och trappas upp under monitorering. [123, 124]. Vid insättning av statin hos patient som behandlas med PI eller elvitegravir bör alltid instruktioner för sambehandling i produktresumén för PI och boostraren beaktas.

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

INI

Dolutegravir elimineras främst genom metabolism via UGT1A1 och behandling med läkemedlet förväntas i allmänhet inte påverka andra läkemedels farmakokinetik (ett möjligt undantag bland vanligt använda läkemedel är metformin, se Tivicay SPC). Däremot kan andra läkemedel påverka exponeringen för dolutegravir. Exponeringen för dolutegravir minskar vid sambehandling med inducerare som efavirenz, nevirapin, tipranavir och rifampicin. Vid sådan sambehandling hos patienter utan INI-resistens bör dolutegravir ges i tvådos. Sådan sambehandling bör ej ges då dolutegravir används till patienter med misstänkt eller bekräftad INI-resistens. Raltegravir och elvitegravir interagerar på liknande sätt som dolutegravir. Observera att elvitegravir ges i fast kombination med bland annat cobicistat som hämmar CYP3A och därmed interagerar med ett flertal läkemedel (för detaljer se PI ovan). Interaktionen mellan INI och jonkomplexbildare diskuteras nedan.

Interaktioner med syrahämmande medel och jonkomplexbildare

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

Vidare bör läkemedel med tvåvärda katjoner (Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mg^{2+}) inte intas samtidigt med integrashämmare (komplexbildning i tarm). Vid uppdelat intag på minst 4 timmar ses däremot ingen påverkan på absorption. För detaljer hänvisas till respektive produktresumé som dock *inte* tar additiv effekt i beaktande. Typexempel på produkter som innehåller tvåvärda katjoner är kalciumsubstitution, multivitaminer, järntillskott och antacida.

Interaktioner med antikonceptionella medel

Ritonavir inducerar metabolismen av noretisterone och etinylöstradiol [125]. Den kliniska relevansen av detta är okänd, men minskad effekt av perorala antikonceptionella medel kan inte uteslutas. Undantaget är ritonavir-bostrad atazanavir där det finns dokumentation för att användning av etinylöstradiol (35 µg) i kombination med norgestimat (Cilest) borde ge säker antikonception (Reyataz Produktresumé). Vid behandling med efavirenz eller nevirapin rekommenderas inte heller peroral hormonell antikonception på grund av minskad exponering. Därför bör annan form av antikonceptionella medel övervägas vid sambehandling med dessa preparat.

Interaktioner med antiepileptika

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

Interaktioner med naturläkemedel

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

Födointeraktioner

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

9.1 Koncentrationsbestämning av antiretrovirala läkemedel

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

- Samtidig behandling med potenta inducerare av läkemedelsmetabolism (exempelvis rifampicin, karbamazepin, fenytoin) eller andra substanser som sänker koncentrationen av hivläkemedlen
- Behandling av gravida eller barn, i situationer där kliniskt signifikant läkemedelsresistens föreligger
- Vid koncentrationsberoende biverkningar av efavirenz (CNS-biverkningar efter mer än en månads behandling)
- Vid uttalad lever- eller njurfunktionsnedsättning
- Vid sviktande behandling
- Vid misstanke om dålig compliance

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

Faktaruta 2: Evidens- och rekommendationsgradering

(efter NHS Research and Development, 1999; http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels).

Kvalitetsgradering av evidens

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

Gradering av rekommendationer

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

10. Referenser

1. UNAIDS. AIDS by the numbers 2015. In. Edited by http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/AIDS_by_the_numbers_2015; UNAIDS; 2015.
2. Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, *et al.* A Randomized, Double-Blind comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 Treatment: Week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016.
3. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, *et al.* Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015,**385**:2606-2615.
4. Brännström J, Svedhem Johansson V, Yilmaz A, Blaxhult A, Wendahl S, Sönnernborg A. A high occurrence of late presenters and missed HIV diagnosis in clinical care in Sweden. *Journal of the International AIDS Society* 2010,**13**(Suppl 4):169.
5. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, *et al.* Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 2009,**4**:e5575.
6. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, *et al.* A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997,**337**:725-733.
7. Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, *et al.* Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010,**363**:257-265.
8. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study G, Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, *et al.* Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis* 2008,**197**:1133-1144.
9. May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiebaut R, *et al.* Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007,**21**:1185-1197.
10. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, *et al.* Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009,**360**:1815-1826.
11. Collaboration H-C, Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, *et al.* When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med* 2011,**154**:509-515.
12. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, *et al.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011,**365**:493-505.
13. Folkhälsomyndigheten. Smittsamhet vid behandlad hivinfektion. In. Edited by <http://www.folkhalsomyndigheten.se/pagefiles/13389/smittsamhet-vid-behandlad-hivinfektion.pdf>. Östersund, Sweden: The Public Health Agency of Sweden; 2014.
14. Lee WA, He GX, Eisenberg E, Cihlar T, Swaminathan S, Mulato A, *et al.* Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. *Antimicrob Agents Chemother* 2005,**49**:1898-1906.
15. Garrett KL, Cottrell ML, Prince HM, Sykes C, Schauer A, Peery A, *et al.* Concentrations of TFV and TFVdp in female mucosal tissues after a single dose of TAF. In: *CROI*. Boston: Abstract number 102LB; 2016.
16. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, *et al.* Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008,**358**:2095-2106.
17. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Collier A, Mollan K, Budhathoki C, *et al.* ACTG 5202: Final Results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in Treatment-naïve HIV-infected Patients. In: *17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. San Francisco, USA; 2010.
18. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, *et al.* Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013,**13**:927-935.
19. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, *et al.* Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009,**374**:796-806.

20. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, *et al.* Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;**63**:77-85.
21. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, *et al.* Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013;**369**:1807-1818.
22. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, *et al.* Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014;**383**:2222-2231.
23. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, *et al.* Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002;**346**:2039-2046.
24. Hamada Y, Nishijima T, Komatsu H, Teruya K, Gatanaga H, Kikuchi Y, *et al.* Is ritonavir-boosted atazanavir a risk for cholelithiasis compared to other protease inhibitors? *PLoS One* 2013;**8**:e69845.
25. Lin KY, Liao SH, Liu WC, Cheng A, Lin SW, Chang SY, *et al.* Cholelithiasis and Nephrolithiasis in HIV-Positive Patients in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. *PLoS One* 2015;**10**:e0137660.
26. Leon A, Martinez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Pumarola T, *et al.* Early virological failure in treatment-naïve HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *Aids* 2005;**19**:213-215.
27. Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, *et al.* A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;**62**:483-486.
28. Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, *et al.* A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;**63**:96-100.
29. Ekici H, Amogne W, Aderaye G, Lindquist L, Sonnerborg A, Abdurahman S. Minority Drug-Resistant HIV-1 Variants in Treatment Naïve East-African and Caucasian Patients Detected by Allele-Specific Real-Time PCR. *PLoS One* 2014;**9**:e111042.
30. Li JZ, Paredes R, Ribaud HJ, Svarovskaia ES, Metzner KJ, Kozal MJ, *et al.* Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis. *JAMA* 2011;**305**:1327-1335.
31. Metzner KJ, Scherrer AU, von Wyl V, Boni J, Yerly S, Klimkait T, *et al.* Limited clinical benefit of minority K103N and Y181C-variant detection in addition to routine genotypic resistance testing in antiretroviral therapy-naïve patients. *AIDS* 2014;**28**:2231-2239.
32. Mills AM, Cohen C, DeJesus E, Brinson C, Williams S, Yale KL, *et al.* Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials* 2013;**14**:216-223.
33. Aleman S, Soderbarg K, Visco-Comandini U, Sibon G, Sonnerborg A. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *Aids* 2002;**16**:1039-1044.
34. Vandamme AM, Sonnerborg A, Ait-Khaled M, Albert J, Asjo B, Bachelier L, *et al.* Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. *Antivir Ther* 2004;**9**:829-848.
35. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, Walmsley SL, Katlama C, Clotet B, *et al.* Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006;**368**:466-475.
36. Youle M, Staszewski S, Clotet B, Arribas JR, Blaxhult A, Carosi G, *et al.* Concomitant use of an active boosted protease inhibitor with enfuvirtide in treatment-experienced, HIV-infected individuals: recent data and consensus recommendations. *HIV Clin Trials* 2006;**7**:86-96.
37. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;**43**:535-540.
38. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, *et al.* CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;**355**:2283-2296.
39. Mellberg T, Krabbe J, Gisslen M, Svennerholm B. HIV-1 low copy viral sequencing-A prototype assay. *Infect Dis (Lond)* 2016;**48**:472-476.
40. Vandekerckhove LP, Wensing AM, Kaiser R, Brun-Vezinet F, Clotet B, De Luca A, *et al.* European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis* 2011;**11**:394-407.

41. Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC, Jr. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;**337**:1343-1349.
42. Konopnicki D, Manigart Y, Gilles C, Barlow P, de Marchin J, Feoli F, *et al.* Sustained viral suppression and higher CD4+ T-cell count reduces the risk of persistent cervical high-risk human papillomavirus infection in HIV-positive women. *J Infect Dis* 2013;**207**:1723-1729.
43. Minkoff H, Zhong Y, Burk RD, Palefsky JM, Xue X, Watts DH, *et al.* Influence of adherent and effective antiretroviral therapy use on human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Infect Dis* 2010;**201**:681-690.
44. Firnhaber C, Westreich D, Schulze D, Williams S, Siminya M, Michelow P, *et al.* Highly active antiretroviral therapy and cervical dysplasia in HIV-positive women in South Africa. *J Int AIDS Soc* 2012;**15**:17382.
45. Zeier MD, Nachega JB, Van Der Merwe FH, Eshun-Wilson I, Van Schalkwyk M, La Grange M, *et al.* Impact of timing of antiretroviral therapy initiation on survival of cervical squamous intraepithelial lesions: a cohort analysis from South Africa. *Int J STD AIDS* 2012;**23**:890-896.
46. Keller MJ, Burk RD, Xie X, Anastos K, Massad LS, Minkoff H, *et al.* Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA* 2012;**308**:362-369.
47. Keller MJ, Burk RD, Massad LS, Eltoun IE, Hessol NA, Castle PE, *et al.* Cervical Precancer Risk in HIV-Infected Women Who Test Positive for Oncogenic Human Papillomavirus Despite a Normal Pap Test. *Clin Infect Dis* 2015;**61**:1573-1581.
48. EACS. EACS Guidelines 8.0. In. Edited by http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8_0-english_rev-20160124.pdf; European AIDS Clinical Society 2015.
49. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest* 2011;**121**:4593-4599.
50. Schim van der Loeff MF, Mooij SH, Richel O, de Vries HJ, Prins JM. HPV and anal cancer in HIV-infected individuals: a review. *Curr HIV/AIDS Rep* 2014;**11**:250-262.
51. Ford N, Shubber Z, Calmy A, Irvine C, Rapparini C, Ajose O, *et al.* Choice of antiretroviral drugs for postexposure prophylaxis for adults and adolescents: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2015;**60** Suppl 3:S170-176.
52. Folkhälsomyndigheten. Uppföljningstid efter hivexposition In. Edited by <http://www.folkhalsomyndigheten.se/pagefiles/19994/Uppfoljningstid-efter-hivexposition-15026.pdf>; Folkhälsomyndigheten; 2015.
53. Gaines H, Albert J, Axelsson M, Berglund T, Gisslen M, Sonnerborg A, *et al.* Six-week follow-up after HIV-1 exposure: a position statement from the Public Health Agency of Sweden and the Swedish Reference Group for Antiviral Therapy. *Infect Dis (Lond)* 2016;**48**:93-98.
54. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, *et al.* Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016;**387**:53-60.
55. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, *et al.* On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2015;**373**:2237-2246.
56. Cairns G, McCormack S, Molina JM. The European preexposure prophylaxis revolution. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;**11**:74-79.
57. Albert J, Berglund T, Gisslen M, Groon P, Sonnerborg A, Tegnell A, *et al.* Risk of HIV transmission from patients on antiretroviral therapy: a position statement from the Public Health Agency of Sweden and the Swedish Reference Group for Antiviral Therapy. *Scand J Infect Dis* 2014;**46**:673-677.
58. Rodger AJ, Bruun T, Cambiano V, Vernazza P, Estrada V, Van Lunzen J, *et al.* HIV Transmission Risk Through Condomless Sex if HIV+ Partner on Suppressive ART: PARTNER Study. Abstract 153LB. In: *CROI*. Boston, MA, USA; 2014.
59. Rodger A, Bruun T, Cambiano V, Vernazza P, Estrada V, Van Lunzen J, *et al.* HIV Transmission Risk Through Condomless Sex if HIV+ Partner on Suppressive ART: PARTNER Study. In: *CROI 2016*. Boston; 2016.
60. Socias ME, Sued O, Laufer N, Lazaro ME, Mingrone H, Pryluka D, *et al.* Acute retroviral syndrome and high baseline viral load are predictors of rapid HIV progression among untreated Argentinean seroconverters. *J Int AIDS Soc* 2011;**14**:40.
61. Lodi S, Phillips A, Touloumi G, Geskus R, Meyer L, Thiebaut R, *et al.* Time from human immunodeficiency virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds <200, <350, and <500 Cells/mm(3): assessment of need following changes in treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2011;**53**:817-825.
62. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, *et al.* Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000;**407**:523-526.

63. Hogan CM, Degruittola V, Sun X, Fiscus SA, Del Rio C, Hare CB, *et al.* The setpoint study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis* 2012;**205**:87-96.
64. Grijzen ML, Steingrover R, Wit FW, Jurriaans S, Verbon A, Brinkman K, *et al.* No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection: the randomized Primo-SHM trial. *PLoS Med* 2012;**9**:e1001196.
65. Fidler S, Porter K, Ewings F, Frater J, Ramjee G, Cooper D, *et al.* Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med* 2013;**368**:207-217.
66. Strain MC, Little SJ, Daar ES, Havlir DV, Gunthard HF, Lam RY, *et al.* Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1. *J Infect Dis* 2005;**191**:1410-1418.
67. Brannstrom J, Svedhem Johansson V, Marrone G, Wendahl S, Yilmaz A, Blaxhult A, *et al.* Deficiencies in the health care system contribute to a high rate of late HIV diagnosis in Sweden. *HIV Med* 2015.
68. Egnell K, Svedhem-Johansson V. 23% of newly diagnosed HIV cases in 2007 at Karolinska University Hospital had opportunistic infections. *Journal of the International AIDS Society* 2008;**11**(Suppl 1):P256.
69. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, *et al.* Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007;**69**:1789-1799.
70. Gilleece Y, Chadwick DR, Breuer J, Hawkins D, Smit E, McCrae LX, *et al.* British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV-2-positive individuals 2010. *HIV Med* 2010;**11**:611-619.
71. Camacho RJ. Special aspects of the treatment of HIV-2-infected patients. *Intervirolgy* 2012;**55**:179-183.
72. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002;**35**:182-189.
73. Nunez M, Lana R, Mendoza JL, Martin-Carbonero L, Soriano V. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;**27**:426-431.
74. Koziel MJ. Influence of HIV co-infection on hepatitis C immunopathogenesis. *J Hepatol* 2006;**44**:S14-18.
75. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, *et al.* Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;**48**:590-598.
76. (RAV) LRfat. Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn – behandlingsrekommendation. In. Edited by http://www.sls.se/Global/RAV/Dokument/Hepatit_C_behandlingsrekommendation_2015.pdf; Läkemedelsverket; 2015.
77. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, *et al.* Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000;**18**:1161-1165.
78. WHO. HIV associate tuberculosis - TB/HIV fact sheet. In. Edited by http://www.who.int/tb/challenges/hiv/tbhiv_factsheet_2015.pdf?ua=1; World Health Organization; 2015.
79. Folkhälsomyndigheten. Tuberkulos under 2015. In. Edited by <http://www.folkhalsomyndigheten.se/amnesomraden/statistik-och-undersokningar/sjukdomsstatistik/tuberkulos/>; Folkhälsomyndigheten; 2016.
80. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P, *et al.* Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010;**50**:1532-1538.
81. Boulware DM, D. Muzoora, C. ART initiation within the first 2 weeks of cryptococcal meningitis is associated with higher mortality: a multisite randomized trial (Abstract #144). In: *20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Atlanta, Georgia, USA; 2013.
82. Boulware DR, Meza DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, *et al.* Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 2014;**370**:2487-2498.
83. Costiniuk CT, Fergusson DA, Doucette S, Angel JB. Discontinuation of Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis with CD4 count <200 cells/microL and virologic suppression: a systematic review. *PLoS One* 2011;**6**:e28570.
84. CDC. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. In: Centres of Disease Control and Prevention; 2015.

85. Kojic EM, Kang M, Cespedes MS, Umbleja T, Godfrey C, Allen RT, *et al.* Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clin Infect Dis* 2014;**59**:127-135.
86. Levin CE, Sellors J, Shi JF, Ma L, Qiao YL, Ortendahl J, *et al.* Cost-effectiveness analysis of cervical cancer prevention based on a rapid human papillomavirus screening test in a high-risk region of China. *Int J Cancer* 2010;**127**:1404-1411.
87. Giacomet V, Penagini F, Trabattoni D, Vigano A, Rainone V, Bernazzani G, *et al.* Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults. *Vaccine* 2014;**32**:5657-5661.
88. Kojic EM, Rana AI, Cu-Uvin S. Human papillomavirus vaccination in HIV-infected women: need for increased coverage. *Expert Rev Vaccines* 2016;**15**:105-117.
89. Naver L, Lindgren S, Belfrage E, Gyllenstein K, Lidman K, Gisslen M, *et al.* Children born to HIV-1-infected women in Sweden in 1982-2003 - Trends in epidemiology and vertical transmission. *J AIDS-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2006;**42**:484-489.
90. McIntosh K, Shevitz A, Zaknun D, Kornegay J, Chatis P, Karthas N, *et al.* Age- and time-related changes in extracellular viral load in children vertically infected by human immunodeficiency virus. *The Pediatric infectious disease journal* 1996;**15**:1087-1091.
91. Walker AS, Doerholt K, Sharland M, Gibb DM. Response to highly active antiretroviral therapy varies with age: the UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study. *Aids* 2004;**18**:1915-1924.
92. Dunn D, Woodburn P, Duong T, Peto J, Phillips A, Gibb D, *et al.* Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *The Journal of infectious diseases* 2008;**197**:398-404.
93. The European Collaborative Study. Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women. *The Pediatric infectious disease journal* 1992;**11**:1018-1026.
94. Boyd K, Dunn DT, Castro H, Gibb DM, Duong T, Aboulker JP, *et al.* Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage: implications for when to start antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Aids* 2010;**24**:1213-1217.
95. Dunn D. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* 2003;**362**:1605-1611.
96. Ruel TD, Boivin MJ, Boal HE, Bangirana P, Charlebois E, Havlir DV, *et al.* Neurocognitive and motor deficits in HIV-infected Ugandan children with high CD4 cell counts. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;**54**:1001-1009.
97. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, *et al.* Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *The New England journal of medicine* 2008;**359**:2233-2244.
98. Penazzato M, Prendergast AJ, Muhe LM, Tindyebwa D, Abrams E. Optimisation of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**5**:CD004772.
99. Lewis J, Walker AS, Castro H, De Rossi A, Gibb DM, Giaquinto C, *et al.* Age and CD4 count at initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected children: effects on long-term T-cell reconstitution. *J Infect Dis* 2012;**205**:548-556.
100. Cagigi A, Rinaldi S, Cotugno N, Manno EC, Santilli V, Mora N, *et al.* Early highly active antiretroviral therapy enhances B-cell longevity: a 5 year follow up. *Pediatr Infect Dis J* 2014;**33**:e126-131.
101. Jesson J, Koumakpai S, Diagne NR, Amorissani-Folquet M, Koueta F, Aka A, *et al.* Effect of Age at Antiretroviral Therapy Initiation on Catch-up Growth Within the First 24 Months Among HIV-infected Children in the IeDEA West African Pediatric Cohort. *Pediatr Infect Dis J* 2015;**34**:e159-168.
102. Persaud D, Patel K, Karalius B, Rainwater-Lovett K, Ziemniak C, Ellis A, *et al.* Influence of age at virologic control on peripheral blood human immunodeficiency virus reservoir size and serostatus in perinatally infected adolescents. *JAMA Pediatr* 2014;**168**:1138-1146.
103. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age *Morb Mortal Wkly Rep* 1994;**43**:1-12.
104. Centers for Disease C, Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR Recomm Rep* 2014;**63**:1-10.
105. Lowenthal ED, Ellenberg JH, Machine E, Sagdeo A, Boiditswe S, Steenhoff AP, *et al.* Association between efavirenz-based compared with nevirapine-based antiretroviral regimens and virological failure in HIV-infected children. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2013;**309**:1803-1809.
106. Mukonzo JK, Okwera A, Nakasujja N, Luzze H, Sebuwufu D, Ogwal-Okeng J, *et al.* Influence of efavirenz pharmacokinetics and pharmacogenetics on neuropsychological disorders in Ugandan HIV-positive patients with or without tuberculosis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2013;**13**:261.

107. US Department of Health & Human Services. FDA Drug Safety Communication: Serious health problems seen in premature babies given Kaletra (lopinavir/ritonavir) oral solution. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm246002.htm> 2011.
108. EMA. Updated advice on body fat changes and lactic acidosis with HIV medicines. In: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/10/WC500195982.pdf. Edited by EMA/688896/2015: European Medicines Agency; 2015.
109. Keiser PH, Sension MG, DeJesus E, Rodriguez A, Olliffe JF, Williams VC, *et al*. Substituting abacavir for hyperlipidemia-associated protease inhibitors in HAART regimens improves fasting lipid profiles, maintains virologic suppression, and simplifies treatment. *BMC Infect Dis* 2005;**5**:2.
110. Llibre JM, Domingo P, Palacios R, Santos J, Perez-Elias MJ, Sanchez-de la Rosa R, *et al*. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *Aids* 2006;**20**:1407-1414.
111. Mobius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, Stoll M, Esser S, Voigt E, *et al*. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;**39**:174-180.
112. EACPR. SCORE - European High Risk Chart. In: http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACPR/Documents/score-charts.pdf. Edited by Rehabilitation EAfCPa; 2012.
113. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y, Aberg JA, Blaschke T, *et al*. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *Aids* 2002;**16**:569-577.
114. Hsyu PH, Schultz-Smith MD, Lillibridge JH, Lewis RH, Kerr BM. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;**45**:3445-3450.
115. Servoss JC, Kitch DW, Andersen JW, Reisler RB, Chung RT, Robbins GK. Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adult AIDS Clinical Trial Group (1989-1999). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;**43**:320-323.
116. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 2006;**42**:283-290.
117. Woodward CL, Hall AM, Williams IG, Madge S, Copas A, Nair D, *et al*. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Med* 2009;**10**:482-487.
118. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, Jones R, Khoo S, Levy J, *et al*. Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity. *AIDS* 2014;**28**:621-632.
119. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, *et al*. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002;**359**:727-732.
120. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, *et al*. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;**101**:4180-4185.
121. Orkin C, Wang J, Bergin C, Molina JM, Lazzarin A, Cavassini M, *et al*. An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B*5701 allele among HIV-positive patients in Europe. *Pharmacogenet Genomics* 2010;**20**:307-314.
122. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, *et al*. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;**358**:568-579.
123. Aslangul E, Assoumou L, Bittar R, Valantin MA, Kalmykova O, Peytavin G, *et al*. Rosuvastatin versus pravastatin in dyslipidemic HIV-1-infected patients receiving protease inhibitors: a randomized trial. *AIDS* 2010;**24**:77-83.
124. Singh S, Willig JH, Mugavero MJ, Crane PK, Harrington RD, Knopp RH, *et al*. Comparative Effectiveness and Toxicity of Statins Among HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis* 2011;**52**:387-395.
125. Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH, *et al*. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998;**46**:111-116.
126. Musiime V, Kendall L, Bakeera-Kitaka S, Snowden WB, Odongo F, Thomason M, *et al*. Pharmacokinetics and acceptability of once- versus twice-daily lamivudine and abacavir in HIV type-1-infected Ugandan children in the ARROW Trial. *Antiviral therapy* 2010;**15**:1115-1124.

11. Deltagare

Professor Jan Albert
Klinisk Mikrobiologi
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Docent Anders Blaxhult
Infektion/Venhälsan
Södersjukhuset
118 83 Stockholm

Dr Christina Carlander
Infektionskliniken
Västmanlands Sjukhus Västerås
721 89 Västerås

Dr Jaran Eriksen
Klinisk Farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Överläkare Leo Flamholc
Infektionskliniken
Universitetssjukhuset MAS
205 02 Malmö

Professor Magnus Gisslén
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra
416 85 Göteborg

Dr Filip Josephsson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Dr Olle Karlström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset
141 Huddinge

Docent Lars Navér
Neonatalverksamheten/Barnmedicin 1
Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare Veronica Svedhem-Johansson
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
141 86 Stockholm

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

Överläkare Aylin Yilmaz
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra
416 45 Göteborg

Appendix 1. Dosrekommendationer för antiretrovirala läkemedel till barn och ungdomar

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

Preparat	Beredning	Neonatal/spädbarn	Pediatrisk/adolescent	Övrigt
Kombinationspreparat				
Atripla	Filmdragerad tablett (600/200/245 mg EFV/ FTC/TDF)		≥ 12 år och ≥ 40 kg, 1 x 1	
Combivir	Filmdragerad tablett (300/150 mg ZDV/3TC)		≥ 12 år eller ≥ 30 kg, 1 x 2	
Eviplera	Filmdragerad tablett (200/25/245 mg FTC/RPV/TDF)		≥ 18 år, 1 x 1	Försiktighet vid HIV RNA > 100.000 kopior/ml p.g.a. ökad risk för virologisk svikt.
Genvoya	150 mg/150 mg/200 mg/10 mg (EVG/ COBI/ FTC/TAF)		≥ 12 år eller ≥ 35 kg, 1 x 1	
Kivexa	Filmdragerad tablett (600/300 mg ABC/3TC)		≥ 12 år eller ≥ 30 kg, 1 x 1	Arrowstudien indikerar att Kivexa kan ges ≥ 25 kg [126]
Triumeq	Filmdragerad tablett 50mg/ 600mg/ 300mg (DLG/ABC/3TC)		≥ 12 år och ≥ 40 kg, 1 x 1	
Stribild	Filmdragerad tablett (150/150/200/245 mg EVG/COBI/FTC/ TDF)		≥ 18 år, 1 x 1	
Trizivir	Filmdragerad tablett (300/150/300mg ABC/ 3TC/ZDV)		≥ 16 år, 1 x 2	Inte förstahandsalternativ till barn och ungdomar.
Truvada	Filmdragerad tablett (200/245 mg FTC/TDF)		≥ 12 år eller ≥ 35 kg, 1 x 1	

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

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

	Drug Safety Communication). Dosering 14 dgr – 6 mån ålder: LPV/RTV 16 /4 mg /kg x 2	Pediatrisk/adolescent:6 månader – 18 år: 7 - < 15 kg: 13/3,25 mg /kg x 2 15 - 45 kg: 11/2,75 mg /kg x 2 600 mg LPV/150 mg RTV x 2 Tablett 15 - < 20 kg, 200/50 mg x 2 ≥ 20 - < 30 kg, 300/75 mg x 2 ≥ 30 kg - < 45 kg, 400/100 mg x 2 ≥ 45 kg, 600/150 mg x 2
--	--	---

Preparat	Beredning	Neonatal/spädbarn	Pediatrisk/adolescent	Övrigt
----------	-----------	-------------------	-----------------------	--------

Proteashämmare (PI), forts

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

Fusionshämmare (FI)

Enfuvirtid (T-20) Fuzeon	Injektions-vätska 90 mg/ml	Inte godkänd.	Inte godkänd < 6 år. Dosering 6–16 år: 2 mg/kg (max dos, 90 mg) x 2 s.c. >16 år = 90 mg x 2 s.c.	
---	----------------------------	---------------	---	--

Integrashämmare (II)

Dolutegravir (DLG) Tivicay	Tablett 50 mg	Inte godkänd	≥ 12 år och 40 kg, 1 x 1	
Elvitegravir (EVG)				Ingår i kombinationspreparatet Stribild
Raltegravir (RAL) Isentress	Tablett 400 mg Tuggtablett 25 mg och 100 mg (med skåra) Granulat till oral suspension 100 mg	Godkänd från 4 veckors ålder.	Granulat till oral suspension Dosering, se FASS Tuggtablett till barn 2-11 år: 12 kg till < 14 kg, 75 mg x 2 14 kg till < 20 kg, 100 mg x 2 20 kg till < 28 kg, 150 mg x 2 28 kg till < 40 kg, 200 mg x 2 > 40 kg, 300 mg x 2 Tablett 400 mg 400 mg x 2 kan ges till barn som väger ≥ 25 kg	Kan tas oberoende av mat.

Boosterare

Cobisistat (COBI) Tybos	Filmdragerad tablett 150 mg		Inga data < 18 år	
--	-----------------------------	--	-------------------	--