

Antiretroviral behandling av HIV-infektion 2013, uppdaterad version

– Behandlingsrekommendation

Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV) och Läkemiddelsverket har sedan 2002 regelbundet publicerat nationella rekommendationer för antiretroviral behandling av HIV-infektion. I september 2013 reviderade en arbetsgrupp under ledning av RAV rekommendationerna på nytt. Mindre ändringar har gjorts efter hand. Aktuell version 2014-02-10.

Väsentliga nyheter i 2013 års behandlingsriktlinjer:

- Behandlingsstart rekommenderas vid CD4-tal < 500 men kan i vissa fall vara motiverat även vid CD4-tal > 500 celler/ μ l. Detta gäller även för barn äldre än 5 år.
- Behandling rekommenderas till alla barn yngre än 5 år oavsett immunstatus.
- Integrashämmaren raltegravir tillsammans med antingen abakavir/lamivudin eller tenofovir/emtricitabin är ett tillskott bland de rekommenderade förstahandsalternativen till behandlingsnaiva patienter.
- Två HIV-läkemedel har registrerats sedan 2011; rilpivirin (NNRTI) och elvitegravir (integrashämmare). Elvitegravir måste ges tillsammans med ritonavir eller den nya boostern cobicistat.
- Två nya kombinationstabletter, s.k. ”single dose regimens” har blivit tillgängliga: rilpivirin/tenofovir/emtricitabin och elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabin.
- Rilpivirin (NNRTI) är ett andrahandsalternativ godkänt för behandling av patienter utan dokumenterad eller misstänkt NNRTI-resistens och med en virusnivå <100 000 kopior/ml.
- Det nyligen registrerade kombinationspreparatet elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/ tenofovir är ett andrahandsalternativ
- En ny potent integrashämmare, dolutegravir och generikaformer av efavirenz förväntas bli registrerade inom kort. Dessa läkemedel bedöms bli viktiga delar av terapiarsenalen i Sverige.
- Behandling rekommenderas till patienter med primär HIV-infektion då data indikerar att immunförsvaret bevaras bättre och att mängden virus i reservoarerna blir mindre vid tidig behandling.
- För postexpositionsprofylax (PEP) rekommenderas tenofovir/emtricitabin + raltegravir, vissa experter i gruppen anser att det räcker med tenofovir/emtricitabin, d.v.s. endast två läkemedel. Uppföljningstid rekommenderas vara 12 veckor efter PEP och 8 veckor om PEP inte givits. Detta förslag till förkortade uppföljningstider baseras på litteraturanalys. Ett separat möte planeras för en utvidgad analys av uppföljningstiderna med respektive utan PEP

Rekommendationerna är som tidigare evidensgraderade och kompletterade med referenser.

1. Introduktion

HIV-infektion är ett stort globalt problem. UNAIDS beräknar att cirka 34 miljoner människor i världen för närvarande (december 2011) lever med HIV och att HIV/AIDS årligen orsakar cirka 1,7 miljoner dödsfall. Totalt har över 30 miljoner människor avlidit sedan första AIDS-fallet diagnostiserades 1981. I Sverige hade t.o.m. juni 2013 cirka 10 500 patienter rapporterats vara HIV-infekterade. Av dessa hade drygt 2 400 patienter rapporterats ha insjuknat i AIDS och drygt 2 100 avlidit, men det verkliga antalet avlidna är troligen högre. Enligt InfCare Hiv (november 2013) följs 6 350 HIV-infekterade (63 % män och 37 %

kvinnor) varav 156 HIV-infekterade barn vid landets barn- och infektionskliniker. Antalet patienter har under senaste året ökat med 6 %. Den dominerande smittvägen är sexuell; 50 % heterosexuellt och 32 % homo/bisexuellt. Cirka 6 % bedöms vara smittade via intravenöst missbruk.

I den svenska HIV-kohorten var totalmortaliteten under 2012 mindre än 1 %. Behandlingen botar inte infektionen och förväntas bli livslång. Det pågår dock forskning kring möjligheten att bota HIV-infekterade patienter genom att kontrollera HIV i dess cellulära virusreservoarer (funktionell bot) eller t.o.m. eliminera HIV helt från kroppen (steriliserande bot).

Index

- 1** **Introduktion**
- 2** **Läkemedel**
- 2.1 Befintliga läkemedel
- 2.2 Nyare läkemedel och kommande
- 2.3 Generika och kostnadsapsekten
- 3** **Behandling**
- 3.1 Förberedelser inför behandling
- 3.2 När skall antiretroviral behandling påbörjas?
- 3.2.1 Rekommendation
- 3.2.2 Bakgrund till rekommendationen
- 3.3 Preparatval hos tidigare obehandlade patienter
- 3.3.1 Rekommendation
- 3.3.2 Bakgrund till rekommendationen
- 3.3.3 Kombinationer som generellt inte rekommenderas till behandlingsnaiva patienter
- 3.3.4 Behandlingsmål och uppföljning
- 3.3.5 Patient som smittats med resistent virus
- 3.4 Fortsatt behandling
- 3.4.1 Byte av terapi vid tillfredställande behandlingssvar
- 3.4.2 Handläggning av behandlingssvikt
- 3.4.3 Utsättning av behandling
- 4** **Monitorering**
- 4.1 InfCare HIV
- 4.2 Laboratoriemonitorering
- 4.2.1 CD4+ T-celler
- 4.2.2 HIV RNA
- 4.2.3 Resistensbestämning
- 4.2.4 Tropism-test
- 5** **Behandling i särskilda situationer**
- 5.1 Postexpositionsprofylax (PEP)
- 5.2 Preexpositionsprofylax (PrEP)
- 5.3 Antiretroviral behandling och smittrisk
- 5.4 Antiretroviral behandling av primär HIV-infektion
- 5.5 Antiretroviral behandling vid sent upptäckt HIV-infektion
- 5.6 Antiretroviral behandling vid HIV-associerad demens
- 5.7 Antiretroviral behandling av HIV-2 infektion
- 6** **Behandling vid co-infektioner**
- 6.1 Antiretroviral behandling vid samtidig hepatit B virus eller hepatit C virus infektion
- 6.2 Antiretroviral behandling vid tuberkulos och andra mykobakterieinfektioner
- 6.2.1 Screening av tuberkulos och behandling av latent tuberkulos
- 6.3 När starta antiretroviral behandling i samband med opportunistiska infektioner?
- 6.4 Profylax mot opportunistiska infektioner
- 7** **Antiretroviral behandling av barn och ungdomar**
- 8** **Handläggning av betydelsefulla biverkningar**
- 8.1 Lipoatrofi
- 8.2 Metabola rubbningar
- 8.3 Leverpåverkan
- 8.4 Njurfunktionspåverkan
- 8.5 Överkänslighetsreaktioner
- 9** **Läkemedelsinteraktioner**
- 9.1 Koncentrationsbestämning av läkemedel
- 10** **Referenser**
- 11** **Deltagare**

- Appendix 1**

2. Läkemedel

2.1 Befintliga läkemedel

De godkända HIV-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 med enfuvirtid (blockerar fusion genom bindning till ett ytprotein på viruset, gp41) och maravirok (binder till cellens CCR5-receptor och hindrar inträde av CCR5-tropt

virus). HIV:s omvända transkriptas (RT) (syntetisering av HIV-DNA med HIV-RNA som mall) hämmas av nukleosid/nukleotidanaloger (NRTI, utifrån engelska termen) respektive icke-nukleosid RT-hämmare (NNRTI). Integrashämmarna binder till det virusspecifika enzymet integras och hämmar därmed virusgenomets inkorporering i värdcellens DNA. Slutligen, proteashämmarna (protease inhibitors, PI) som hämmar HIV-proteaset och därmed produktionen av färdigt virus.

Tabell 1. HIV-läkemedel inklusive årskostnader per 31 oktober 2013

Generiskt namn	Förkortning	Handelsnamn	Årskostnad (360 dgr), kr ¹
nukleosidanaloger (NRTI)			
abakavir	ABC	Ziagen	31 548
didanosin	ddI	Videx	31 596
emtricitabin	FTC	Emtriva	24 984
lamivudin	3TC	Epivir	*18 924
stavudin	d4T	Zerit	*21 372
tenofovir	TDF	Viread	48 420
zidovudin	AZT, ZDV	Retrovir	*25 488
<i>fasta kombinationer</i>	ABC+3TC	Kivexa	48 372
	TDF+FTC	Truvada	68 040
	AZT+3TC	Combivir	*44 364
	AZT+3TC+ABC	Trizivir	72 960
icke-nukleosid RT-hämmare (NNRTI)			
efavirenz	EFV	Stocrin	31 248
nevirapin	NVP	Viramune ER	25 044
etravirin	ETR	Intelence	45 264
rilpivirin	RPV	Edurant	30 408
<i>fasta kombinationer</i>	EFV+TDF+FTC	Atripla	102 948
	RPV+TDF+FTC	Eviplera	99 132
proteashämmare (PI)¹			
atazanavir	ATV	Reyataz	57 470
darunavir	DRV	Prezista (800 mg x 1)	56 000
		Prezista (600 mg x 2)	85 924
fosamprenavir	fAPV	Telzir	44 564
indinavir	IDV	Crixivan	Beroende av dosval
lopinavir <i>fast kombination</i>	LPV+RTV	Kaletra	53 232
saquinavir	SQV	Invirase	47 516
ritonavir (100 mg x 1)	RTV	Norvir	*4 520
tipranavir	TPV	Aptivus	99 580
integrashämmare			
raltegravir	RAL	Isentress	66 276
elvitegravir	EVG	Vitekta	Uppgift saknas
<i>fast kombination</i>	EVG(+cobicistat)+TDF+FTC	Stribild	125 952
fusionshämmare (FI)			
enfuvirtid	T-20	Fuzeon	178 416
CCR5-hämmare			
maravirok (150/300 mg x 2)	MVC	Celsentri	102 420

¹Priset för proteashämmare inkluderar rekommenderad dos ritonavir (som får prisjustering per januari 2014, se nedan). ²Prisreduktion med 7,5 % på listat pris fr.o.m. januari 2014 enligt 15-årsregeln (se TLV.se).

Priset för preparat angivna som förstahandsval i behandlingsrekommendationen är **markerade i fetstil** för jämförelse.

För ytterligare information om läkemedlen, se produktresuméer samt www.emea.europa.eu alternativt <http://emea.europa.eu/index/indexh1.htm>

2.2 Nyare läkemedel och kommande

Sedan föregående uppdatering 2011 har två nya läkemedel blivit godkända. Båda finns även i fasta kombinationer med syfte att tillhandahålla en komplett behandling med en tablett dagligen (se även Tabell 1).

NNRTI-preparatet rilpivirin (Edurant) är godkänt för behandling av patienter utan dokumenterad eller misstänkt NNRTI-resistens och med en virusnivå <100 000 kopior/ml vid behandlingsstart. Läkemedlet är väl tolererat, men medför en större risk för svikt med resistensutveckling än vad som ses med t.ex. efavirenz [1]. Rilpivirin finns även i fast kombination med tenofovir/emtricitabin (Eviplera).

Integrashämmaren elvitegravir kräver boostning med CYP3A4-hämmare för att nå terapeutiska koncentrationer vid dosering en gång dagligen. En specifik sådan, cobicistat, utan effekt på HIV har utvecklats med syfte att möjliggöra en fast kombination som erbjuder en komplett behandling i en tablett (Stribild, elvitegravir/cobicistat/ tenofovir/emtricitabin). Boostning med cobicistat medför i stort samma potentiella nackdelar som boostning med ritonavir (viss påverkan på blodfetter, ökad exponering av tenofovir med eventuella implikationer för långtidssäkerhet samt interaktioner med andra läkemedel). Vid jämförande studie var effekten likvärdig mellan Stribild och Atripla, inklusive risken för resistensutveckling mot respektive läkemedelsklass (integrashämmare, NNRTI) [2]. Stribild är godkänt för behandling av patienter utan dokumenterad eller misstänkt resistens mot de ingående komponenterna och med ett beräknat kreatinin clearance >70 ml/min. Elvitegravir som singelpreparat (Vitekta) är godkänt för behandling av patienter utan integrashämmarresistens i kombination med vissa bostrade PI. När elvitegravir ges tillsammans med darunavir måste den högre doseringen av darunavir/r (600/100 mg x 2) väljas. För boostning av elvitegravir utnyttjas i dessa fall ritonavir (ej cobicistat). Grunden för godkännandet av elvitegravir (Vitekta) är en randomiserad blindad studie där effekten av elvitegravir var likvärdig med raltegravirs, båda tillsammans med optimerad bakgrundsbehandling inkluderade en bostrad PI [3].

Ytterligare en integrashämmare, dolutegravir (Tivicay) förväntas nå godkännande inom kort. För vuxna patienter gäller indikationen HIV-1-infektion, både utan och i närvaro av resistens mot integrashämmarklassen och för ungdomar (12-18 år) HIV-1-infektion utan klassresistens. Doseringen är 50 mg x 1 för patienter utan klassresistens och 50 mg x 2 i närvaro av integrashämmarresistens. Dolutegravir har uppvisat en hög barriär mot resistensutveckling både *in vitro* och *in vivo*. Vid klassresistens (efter sviktande behandling med första generationens integrashämmare) är effekten negativt påverkad vid närvaro av viss resistens (innefattande Q148), men till synes opåverkad vid andra resistensmönster. Mönstret med Q148 ses hos ungefär hälften av patienterna som utvecklats resistens under behandling med raltegravir. Studier på barn från de allra yngsta åldrarna pågår. Dolutegravir förväntas också att bli tillgängligt i fast kombination med abakavir/lamivudin under våren 2014.

På barnsidan har ökade möjligheter till behandling i lägre åldrar tillkommit:

Raltegravir är nu godkänt från 2 års ålder genom utveckling av en tuggetablett (2 styrkor). Från 6 års ålder (och minimum 25 kg) kan man antingen använda tuggetabletten eller vuxentabletten i normaldosering och från 12 års ålder gäller vuxentabletten. Tabletterna är inte bioekvivalenta och doseringsanvisningen för tuggetabletterna skall följas noggrant.

Darunavir finns nu som mixtur och är godkänt för behandling (med ritonavir mixtur) från 3 års ålder i närvaro av proteashämmarresistens i dosering 2 ggr per dag. Nya tablettstyrkor möjliggör tablettbehandling från åldrar där detta är lämpligt. Ritonavir måste dock av doseringsskäl ges som mixtur till dess barnet väger 40 kg. Dosering med tabletter 1 gång per dag, motsvarande den indikation som finns för vuxna, är under godkännande för ungdomar 12-18 år (>40 kg).

Etravirin har nu indikation från 6 års ålder (i närvaro av NNRTI-resistens) inom EU. För detta krävs tillgång till tabletter av lägre styrkor som för närvarande ej tillhandahålls i Sverige p.g.a. låg efterfrågan.

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 ovan varierar kostnaden avsevärt mellan olika behandlingskombinationer.

I början av 2014 förväntas efavirenz bli tillgängligt som generikum i ett flertal länder inom EU, inklusive i Sverige. Det är det första i en rad av HIV-läkemedel som inom en snar framtid när generikastatus och som fortfarande tillhör de rekommenderade läkemedlen. Detta kommer sannolikt att påverka prisbilden för HIV-behandling avsevärt.

En substans för vilken generikum finns kan i många fall vara del i en fast kombinationstablett där övriga substanser inte nått generikastatus. Detta blir till exempel fallet med efavirenz som ingår i Atripla. I dessa fall anser arbetsgruppen att det inte finns vetenskapligt underlag för att förskriva kombinationstabletten till en 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 långsiktig behandlingsframgång.

Tjugonio procent av HIV-1 infekterade med sen diagnos har samtidigt en opportunistisk infektion eller annan AIDS-definierande komplikation [4]. HIV-behandling bör i sådana fall, liksom vid primär HIV-infektion (PHI), påbörjas snarast (se avsnitt 5.4). Är diagnosen känd sedan tidigare är det sällan bråttom att inleda behandlingen och den bör inte påbörjas förrän patienten är väl förberedd och har fått tillfälle att diskutera sin inställning till infektionen och sina förväntningar på den planerade behandlingen. Dessa diskussioner bör helst ske med olika personalkategorier och vid upprepade tillfällen. Inför ställningstagande till behandling bör en riskbedömning göras avseende leversjukdom (inklusive förekomst av hepatit B/C), hjärt-kärlsjukdom, psykiatrisk sjukdom, drog- och alkoholberoende m.m. (se avsnitt 8 för detaljer).

Patienten bör få information om läkemedlets förväntade biverkningar, doseringsintervall, födo-restriktioner och annan relevant information. Behovet av god följsamhet måste betonas kraftfullt. Dosett kan vara av värde vid behandlingsstart och även senare under behandlingen.

3.2 När skall antiretroviral behandling påbörjas?

3.2.1 Rekommendation

Antiretroviral behandling (ART) bör påbörjas när CD4-talet sjunkit under 500 celler/ μ l samt vid följande tillstånd oavsett CD4-tal:

- AIDS-diagnos (evidensgrad 1C, rekommendationsgrad A)
- HIV-associerade tillstånd som HIV-associerad nefropati (HIVAN), idiopatisk trombocytopen purpura (ITP) och manifestationer från centrala nervsystemet (CNS) (evidensgrad 2B, rekommendationsgrad B)
- Behandlingskrävande hepatit B (se avsnitt 6.1) (evidensgrad 2B, rekommendationsgrad B)
- Icke-HIV-relaterad cancer som kräver cytostatika och/eller strålningsbehandling (evidensgrad 2B, rekommendationsgrad B)
- Graviditet (se Profylax och behandling vid graviditet hos HIV-1-infekterade kvinnor) (evidensgrad 1C, rekommendationsgrad A)
- Primär HIV infektion (se avsnitt 5.4) (evidensgrad 3C, rekommendationsgrad C)
- Önskemål om att minimera transmissionsrisken (evidensgrad 1B, rekommendationsgrad A).

Evidens saknas för att generellt rekommendera ännu tidigare behandlingsstart (dvs. CD4-tal > 500/ μ l) men kan övervägas för vissa patientgrupper, exempelvis patienter som lever med HIV-negativ partner och önskar minimera transmissionsrisken samt patienter med förväntad god följsamhet som hyser önskemål om att få behandling. En större randomiserad prövning (START-studien, ClinicalTrials.gov NCT00867048) pågår med syfte att studera värdet av tidigare behandlingsstart. Resultat förväntas tidigast 2016.

3.2.2 Bakgrund till rekommendationen

Det föreligger en markant ökad risk för allvarlig immunbristrelaterad sjuklighet vid CD4-tal < 200/ μ l [5, 6]. Även i CD4-intervallet 200–350/ μ l ses en ökad risk för AIDS-definierande tillstånd och icke-AIDS-relaterad sjuklighet, jämfört med CD4-tal > 350/ μ l [7-12]. Det finns en internationell konsensus att ART bör påbörjas innan CD4 sjunkit under 350/ μ l. Vissa experter [13, 14] och riktlinjer [15, 16] rekommenderar dock behandling redan vid diagnos oavsett immunologiskt status. Detta baseras främst på två argument: att minska risken för HIV-associerad co-morbiditet samt att minska transmissionsrisken. Populationsbaserade studier har visat att HIV-infekterade har en ökad risk för co-morbiditet som t.ex. icke-HIV-relaterad cancer (lungcancer, levercancer, analcancer m.m.),

kardiovaskulär sjukdom, HIV-associerad nefropati (HIVAN) eller CNS-sjukdom. Risken ökar med sjunkande CD4-tal [17, 18]. Det finns observationella studier som talar för en ökad morbiditet och mortalitet även vid CD4-nivåer över 350/μl [10, 19]. En orsak kan vara att virusreplikation och inflammatorisk aktivering [20, 21] i sig bidrar till co-morbiditet oavsett CD4-nivå. Vid obehandlad HIV-infektion ses också förhöjda inflammatoriska biomarkörer som sjunker efter påbörjad ART [17, 19, 22-24].

Att ART minimerar transmissionsrisken åskådliggörs tydligt i HPTN 052 studien där en minskad transmissionsrisk med 96 % förelåg för de diskordanta par som randomiserats till omedelbar behandlingsstart jämfört med de med fördröjd behandlingsstart (se avsnitt 5.3) [12]. Studier har även visat att ART kan minska smittspridningen på samhällsnivå. Exempelvis reducerades risken att bli smittad med 38 % för individer som levde i ett område av KwaZulu-Natal, Sydafrika där täckningsgraden av ART var relativt hög (30-40%) jämfört med de som levde i ett område med låg täckningsgrad [25]. Tidig behandling skulle därför kunna leda till minskad transmission på både individ och samhällsnivå, även om längre uppföljning behövs för att kunna värdera långtidseffekten.

Andra experter [26] och riktlinjer [27, 28] menar att i brist på randomiserade kontrollerade studier som ger stöd för behandlingsstart vid CD4-tal > 500/μl är risken att behandlingsrelaterade problem (biverkningar, dålig följsamhet, virologisk behandlingssvikt och läkemedelsresistens) överväger nyttan med omedelbar behandling. De menar också att fokus i mindre resursstarka länder bör ligga på behandling av symptomgivande HIV (WHO 2013) och att svår immunbrist inte säkert leder till ökad sjuklighet på lång sikt så länge adekvat CD4-återhämtning sker efter insatt ART [29, 30].

I Sverige är det ovanligt att nydiagnostiserade patienter har ett CD4-tal över 500/ul. I en nyligen avslutad prospektiv studie visar preliminära resultat att endast 19 % diagnostiseras med CD4-tal över 500/ul, 58 % är så kallade sena testare med CD4-tal < 350/μl vid diagnos och närmare 2/3 av dessa har så kallad avancerad HIV (CD4<200/μl och/eller AIDS) vid diagnos. Sjutton procent av alla nydiagnostiserade och 29 % av sena testare har en AIDS-diagnos vid eller i mycket nära anslutning till HIV-diagnosen (personlig kommunikation) [4]. Dödligheten bland sena testare är kraftigt förhöjd första året efter diagnos. Dessa resultat pekar på vikten av åtgärder för att minska tiden från smitta till diagnos av HIV-infektionen.

3.3 Preparatval hos tidigare obehandlade patienter

3.3.1 Rekommendation

Som förstahandsbehandling hos tidigare obehandlade patienter rekommenderas:

- abakavir/lamivudin i fasta kombinationer tillsammans med atazanavir/r
- abakavir/lamivudin i fasta kombinationer tillsammans med darunavir/r
- abakavir/lamivudin eller tenofovir/emtricitabin i fasta kombinationer tillsammans med efavirenz*
- abakavir/lamivudin eller tenofovir/emtricitabin i fasta kombinationer tillsammans med raltegravir

* Det finns en oenighet i expertgruppen där vissa experter rekommenderar tenofovir/emtricitabin i första hand till patienter med HIV RNA > 100 000. Andra experter bedömer abakavir/lamivudin och tenofovir/emtricitabin som likvärdiga också till patienter som får efavirenz och har höga virustal.

Efavirenz, atazanavir/r och darunavir/r bedöms väsentligen likvärdiga vad gäller virologisk effekt och risk för biverkningar. Raltegravir är virologiskt likvärdigt men har mindre risk för biverkningar. Valet mellan preparaten påverkas av den enskilda patientens situation och co-morbiditet samt preparatens kostnader (se nedan).

Rilpivirin är ett andrahandsalternativ till patienter med låga HIV-RNA-nivåer utan påvisad eller misstänkt läkemedelsresistens (NNRTI och NRTI) samt med förmodad god följsamhet. Ett annat andrahandsalternativ är elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabin för vilka erfarenheten dock är begränsad.

Att lägga till ett fjärde virologiskt aktivt preparat ger inga effektmässiga fördelar, men ökar risken för biverkningar (evidensgrad 1b) och även kostnaderna.

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). Abakavir och tenofovir bedöms som likvärdiga alternativ för de flesta patienter men i enskilda fall kan biverkningsprofil och eventuellt antiviral potens ha betydelse (se nedan).

Behandling med tymidinanaloger (zidovudin, stavudin) (evidensgrad 1) och didanosin (evidensgrad 5) skall undvikas eftersom de medför hög risk för lipoatrofi och metabola biverkningar.

NRTI-par som inte innehåller en cytidin analog (lamivudin eller emtricitabin) bör inte användas hos behandlingsnaiva på grund av sämre dokumentation och avsaknad av uppenbara fördelar. Även hos behandlingserfarna bör det hållas i minnet att vissa NRTI-kombinationer, såsom abakavir tillsammans med tenofovir, är olämpliga [31, 32].

Mer om valet mellan abakavir och tenofovir

Vid jämförelse av effekten mellan abakavir/lamivudin och tenofovir/emtricitabin är risken för behandlingssvikt som även inkluderar resistensutveckling av störst klinisk relevans (mot NRTI respektive det tredje läkemedlet).

Vid sambehandling med PI/r ses en likvärdig och mycket låg risk för svikt med resistensutveckling med både abakavir/lamivudin respektive tenofovir/emtricitabin [33, 34]. Detsamma gäller vid sambehandling med integrashämmare (raltegravir och dolutegravir), där ingen relevant skillnad i svikt eller risk för resistensutveckling, sågs mellan NRTI-paren i SPRING-2 studien, oberoende av virusnivå innan behandlingsstart [35].

När abakavir/lamivudin eller tenofovir/emtricitabin gavs tillsammans med efavirenz i den enda studien som jämfört NRTI-paren blindat (ACTG5202), sågs en likvärdig effekt och risk för resistensutveckling hos patienter med virusnivåer < 100 000 kopior/ml innan behandlingsstart [34]. Vid högre virusnivåer sågs dock en högre frekvens virologisk svikt, och resistensutveckling, för de som fick behandling med abakavir/lamivudin. Vid mer detaljerad analys av dessa data kan konstateras att denna skillnad drevs av en mycket låg frekvens svikt och resistensutveckling med tenofovir/emtricitabin + efavirenz i gruppen med hög virusmängd (betydligt lägre än för samma behandling i gruppen med låg virusmängd, vilket var oväntat) [34, 36]. Däremot var frekvensen svikt och resistensutveckling med abakavir/lamivudin + efavirenz inte markant ökad vid hög virusmängd jämfört med vid låg. Mot denna bakgrund anser vissa av experterna att fyndet avseende nämnda skillnad är mindre trovärdigt och kan vara orsakat av slump eller annan faktor. Det bör nämnas att man i ACTG5202-studien inte systematiskt använde resistenstestning vid screening av patienterna. Detta kan ha påverkat resultaten till nackdel för abakavir då studien gjordes under en period i USA där överförd NRTI-resistens blivit frekvent förekommande. Abakavir/lamivudin har även jämförts med tenofovir/emtricitabin, båda i kombination med efavirenz, i en oblandad studie

(ASSERT)[37]. Effekteresultaten var genomgående låga i denna studie, och andelen avhopp hög. En cirka 10 % högre andel responders sågs i tenofovir-armen, oavsett hög eller låg virusmängd vid baseline. Antalet patienter som uppfyllde definitionen virologisk svikt och där de novo resistens hittades var låg och likvärdig mellan armarna. Ur ett farmakodynamiskt perspektiv skulle en skillnad mellan abakavir och tenofovir vara svår att förklara annat än med ev. pre-existerande resistens eftersom den antivirala potensen är likvärdig eller till och med högre för abakavir. Farmakokinetiskt kan man konstatera att abakavir, som har kortare halveringstid än tenofovir och initialt doserades två ggr dagligen, uppvisade samma effekt givet en gång som två ggr dagligen i kombination med efavirenz [38].

Frekvensen subjektiva biverkningar är låg för båda NRTI-paren, men ur säkerhetssynvinkel har framför allt två aspekter diskuterats avseende abakavir och tenofovir.

Det har debatterats intensivt huruvida abakavir ger en ökad risk för hjärtinfarkt och andra kardiovaskulära händelser. En sådan koppling beskrevs i den observationella D:A:D-kohorten [39], medan motstridiga resultat har rapporterats från andra observationella studier. Detta kan bero på metodologiska skillnader eller på att associationen mellan abakavir och hjärtinfarkt beror på icke-kontrollerade störfaktorer [40]. För att sätta resultaten från D:A:D-studien i ett perspektiv, så sågs inom gruppen med hög kardiovaskulär riskprofil (skattad risk > 20 % för kardiovaskulär händelse kommande 10 år) tre hjärtinfarkter per 100 patientår under behandling med abakavir, jämfört med 1.5 hjärtinfarkter per 100 patientår hos de utan abakavir. Den rapporterade riskökningen drevs helt av patienterna med hög riskprofil för kardiovaskulär sjukdom [39]. I en större metaanalys av randomiserade studier såg Food and Drug Administration (FDA) inte någon skillnad i risk för hjärtinfarkt mellan abakavir och jämförelsepreparat. Analysen innefattade ca 5000 patienter per grupp, följda i minimum sex månader (median 1,5 år) [41]. Detta motsäger inte fyndet i D:A:D-studien, då andelen patienter med hög riskprofil är låg i randomiserade studier, fr.a. som följd av generellt unga studiepatienter. Sammanfattningsvis anser expertgruppen att fyndet av en eventuell riskökning för hjärtkärlhändelser med abakavir är osäkert och inte har någon relevans vid valet mellan abakavir och tenofovir för det stora flertalet patienter.

Den huvudsakliga toxicitet som ses med tenofovir är en dosberoende effekt på proximala njurtubuli. Som följd av detta ses ofta en subklinisk påverkan på kalcium-fosfat-homeostasen med potentiell förlust av benmassa som följd.

Vid långtidsuppföljning av patienter som behandlats med tenofovir i kombination med efavirenz ses en liten initial nedgång i benmassa som sedan förblir stationär [42] och sannolikt inte är kliniskt relevant. Vid sambehandling med PI/r, liksom med boostern cobicistat, ökar exponeringen av tenofovir (Truvada Produktresumé och Stribild EPAR - Public Assessment Report som nås via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002574/human_med_001654.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) och andelen patienter med tubulär påverkan är här betydligt högre. I ACTG5202-studien sågs också en större påverkan på benmassa över tid med kombinationen tenofovir/emtricitabin och PI/r (här i form av atazanavir/r), än vad som sågs med abakavir/lamivudin och PI/r, respektive med endera NRTI-paren givet tillsammans med efavirenz. Med kombinationen tenofovir/emtricitabin + PI/r fanns snarare tecken på fortsatt nedgång i benmassa jämfört med den stationära bild som sågs med övriga kombinationer. Tenofovir/emtricitabin + atazanavir/r medförde ca 5 % minskning av bentäthet (lumbalkota) efter 4 års behandling medan minskningen var drygt 1 % vid behandling med abakavir/lamivudin + atazanavir/r [43]. Man bör också beakta att de patienter som studerats i alla nämnda studier företrädesvis var unga män med normal njurfunktion. Exponeringen för tenofovir stiger markant redan vid måttligt nedsatt njurfunktion (GFR < 80 ml/min) [44] och detta bör ses som en extra riskfaktor för benförlust, speciellt när tenofovir kombineras med PI/r.

Konklusion - abakavir/lamivudin eller tenofovir/emtricitabin

Innan behandling med abakavir/lamivudin skall typning göras avseende HLA-B5701. Vid positivt utfall skall abakavir/lamivudin inte användas.

Vid en sammanvägning av de aspekter som diskuterats och kostnaden för de två produkterna rekommenderas generellt abakavir/lamivudin framför tenofovir/emtricitabin. Detta gäller speciellt då PI/r ingår som del i behandlingen och vid nedsatt njurfunktion. För patienter där det bedöms vara av tydligt värde att använda de fasta kombinationer som innehåller tenofovir kan detta vara en fördel.

När det gäller behandlingsstart med efavirenz hos patient med hög virusmängd (> 100 000 kopior/ml) finns en oenighet i expertgruppen där vissa experter rekommenderar tenofovir/emtricitabin i första hand medan andra bedömer abakavir/lamivudin och tenofovir/emtricitabin som likvärdiga.

Till patienter med mycket hög kardiovaskulär riskprofil kan tenofovir/emtricitabin eventuellt övervägas framför abakavir/lamivudin, och då helst

inte i kombination med PI/r, även om det vetenskapliga underlaget för detta är bristfälligt och kontroversiellt.

Patienter med samtidig hepatit B bör i första hand behandlas med tenofovir/emtricitabin.

Valet mellan efavirenz-, raltegravir- eller proteashämmar-baserad behandling

Behandlingsutfallet (totalt utfall, liksom andel med virologisk svikt) har visats vara bättre med efavirenz än med lopinavir/r i en öppen randomiserad studie som till stor del bestod av medelålders homo/bisexuella män i USA [45]. I en jämförelse mellan ART baserad på efavirenz respektive atazanavir/r sågs ingen klar skillnad avseende risken för virologisk svikt [46]. Raltegravir visade något bättre virologisk effekt än efavirenz, båda i kombination med tenofovir + emtricitabin, i en stor randomiserad studie med 5 års uppföljningstid och hade dessutom klart bättre biverkningsprofil [47, 48]. Raltegravir är det enda rekommenderade förstahandsalternativet som doseras två gånger dagligen. Vid en sammanvägning uppfattas efavirenz, raltegravir, atazanavir/r och darunavir/r som väsentligen likvärdiga, där den enskilda patientens situation och co-morbiditet avgör vilket preparat som är mest lämpligt.

Den genetiska barriären för resistens är avsevärt lägre för efavirenz och raltegravir än för PI/r. Detta innebär att utveckling av resistens är betydligt vanligare vid svikt på en efavirenz- och raltegravir-baserade behandlingar än på PI/r-baserade behandlingar. Detta gäller såväl resistens mot NNRTI respektive integrashämmarna i kombinationen som NRTI-preparaten (fr.a. lamivudin och emtricitabin som också har låg genetisk barriär) [49]. Denna lägre resistensbarriär gör att efavirenz och raltegravir är mindre lämpliga då nedsatt följsamhet kan misstänkas bli ett problem. På grund av högre resistensbarriär bör PI/r-baserad behandling därför föredras till:

- Patienter där det finns risk för låg följsamhet eller behandlingsavbrott, t.ex. patienter med pågående missbruk.
- Patienter som smittats med virus där en eller flera resistensmutationer påvisats (se även 3.3.5).

Efavirenz ger ofta initialt upphov till centralnervösa biverkningar som vanligtvis brukar försvinna eller påtagligt minska inom några månader. Ibland kvarstår dock mer subtila CNS-biverkningar även efter lång tids behandling. Vid uttalad psykisk instabilitet bör behandling med efavirenz undvikas. Likaså bör efavirenz undvikas till patienter med metadonbehandling (se avsnitt 9) och till kvinnor som fått eller misstänkts ha fått

nevirapin i samband med partus som profylax mot mor-till-barn smitta av HIV.

I övrigt ses påverkan på lipidnivåer både vid behandling med efavirenz och med PI/r, medan gastrointestinala biverkningar sannolikt är vanligare med PI/r. Raltegravir har ingen negativ påverkan på lipider och har även i övrigt en gynnsam biverkningsprofil.

Den tidigare rekommendationen om att undvika efavirenz hos fertila kvinnor utan säker antikonception saknar tillräckligt vetenskapligt underlag (se Profylax och behandling vid graviditet hos HIV-1-infekterade kvinnor).

Valet av PI/r

Ritonavir-boostade proteashämmare (PI/r) bör användas i första hand eftersom de är mer effektiva och ger mindre risk för resistensutveckling än oboostade PI [50]. Darunavir/r och atazanavir/r har inte jämförts direkt i randomiserade kontrollerade studier men bedöms som likvärdiga förstahandsalternativ till behandlingsnaiva patienter. Rekommendationen att i första hand använda dessa PI/r baseras bl.a. på följande överväganden:

- Hos behandlingsnaiva patienter utan resistens bedöms de boostade proteashämmarna atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir och saquinavir ha väsentligen likartad virologisk effekt. Darunavir/r och atazanavir/r har en fördelaktig biverkningsprofil jämfört med övriga PI/r och rekommenderas därför i första hand.
- I randomiserade studier har lopinavir/r mer negativa effekter på kolesterolparametrar än atazanavir/r och mer negativ effekt på triglycerider än endera atazanavir/r eller darunavir/r även om den kliniska relevansen av dessa skillnader inte är belagd. Därutöver är lopinavir/r associerat med högre förekomst av gastrointestinala biverkningar. Det bör dock noteras att tillgängliga jämförande studier inte har varit blindade [51-53]. Då biverkningar normalt debuterar under de första månaderna av behandlingen så kan patienter som står på lopinavir/r utan tydliga biverkningar fortsätta med denna behandling om inga andra anledningar till byte finns.
- Vid behandling med atazanavir finns en exponeringsberoende risk för hyperbilirubinemi och ikterus. Detta utgörs vanligen av okonjugerat bilirubin, och är inte tecken på leverskada utan på hämning av enzymet UGT1A1 som konjugerar bilirubin. Därutöver minskar atazanavirs biotillgänglighet vid högt pH i magsäcken, vilket gör att kombination med

syrahämmande läkemedel kan vara olämplig (se avsnitt 9).

Övriga tillgängliga PI rekommenderas inte.

Valet av NNRTI

Efavirenz bedöms ha den mest solida dokumentationen, inte minst avseende jämförelse med PI/r, och rekommenderas framför nevirapin (rekommendationsgrad B). Nevirapin kan orsaka svår leverskada och allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom. Dessa allvarliga biverkningar har framför allt rapporterats vid högre CD4-tal. Nevirapin bör därför undvikas om CD4-talet överstiger 250/μl hos kvinnor respektive 400/μl hos män samt vid leversjukdom (se avsnitt 8.5 för vidare diskussion om nevirapin) [54]. Om efavirenz bedöms vara olämpligt p.g.a. risken för CNS-biverkningar kan nevirapin vara ett alternativ vid låga CD4-tal (Viramune Produktresumé). Etravirin är inte utprövat på behandlingsnaiva patienter och rekommenderas för närvarande inte till behandlingsnaiva patienter. Rilpivirin är ett väl tolererat andrahandsalternativ som dock medför högre risk för svikt med utveckling av resistensmutationer, fr.a. hos patienter med höga virustal. Rilpivirin är fr.a. ett alternativ vid byte av läkemedel, t.ex. p.g.a. biverkningar, hos patienter med tillfredställande behandlingssvar utan tidigare behandlingsvikt (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 magsyrahämmare (se avsnitt 9).

Valet av integrashämmare

Raltegravir har en gedigen dokumentation och rekommenderas framför elvitegravir. Elvitegravir (i form av Stribild) uppvisade en likartad virologisk effekt som efavirenz och atazanavir vid förstalinjesbehandling [2, 55]. Stribild doseras en tablett en gång dagligen vilket kan vara en fördel för vissa patienter. Dock är erfarenheten av elvitegravir och cobicistat som ingår i kombinationstabletten ännu begränsad och därför är elvitegravir inte ett förstahandsval till behandlingsnaiva. Det finns också en osäkerhet vad gäller risken för njurpåverkan och påverkan på bentäthet över tid. Efter två års uppföljning sågs en likvärdig försämring av bentätheten med Stribild som med tenofovir/emtricitabin i kombination med atazanavir/ritonavir (Stribild EPAR), vilket är ett observandum (se tidigare diskussion avseende tenofovir). Stribild skall inte förskrivas till patienter med ett beräknat kreatinin clearance < 70 ml/min.

3.3.3 Kombinationer som generellt inte rekommenderas till behandlingsnaiva patienter

- Kombinationer där inte NRTI ingår bör endast användas inom studieprotokoll eller om nödvändigt på grund av kontraindikationer eller omfattande NRTI-resistens. Sådana kombinationer bör vara PI/r baserade.

3.3.4 Behandlingsmål och uppföljning

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

Hos en begränsad andel av patienter med god följsamhet och framgångsrik behandling ses påvisbara virusnivåer (20–150 kopior/ml) med aktuell metod för viruskvantifiering. Om behandling och följsamhet bedöms vara helt adekvata behöver därför 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).

3.3.5 Patient som smittats med resistent virus

- PI/r-baserad behandling bör övervägas till patienter som smittats med resistent virus även om resistensmönstret ser beskedligt ut.

Smitta med resistent HIV har under de senaste åren påvisats hos drygt 5 % av nydiagnostiserade patienter i Sverige. Oftast har resistensen varit begränsad till en eller ett par NRTI-resistensmutationer men överföring av NNRTI-mutationer förekommer och är ett växande problem internationellt. Överförd PI-resistens är ovanligt men har beskrivits hos enstaka personer. Inga studier finns i Sverige på överförd integras-hämmarresistens 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 (reverterat) efter smitta vilket innebär att de inte påvisas i resistenstesten. Detta gäller framför allt resistens mot lamivudin/emtricitabin (M184I/V mutationen) och NNRTI-resistens (fr.a. K103N och Y181C). En metaanalys har visat att så kallade minoritetsviruspopulationer (virusvarianter som utgör < 20 % av virusinnehållet i plasma) kan påverka behandlingsutfallet, detta speciellt vid NNRTI-baserad behandling (se även avsnitt 4.2.3) [56]. Test för mätning av resistens i minoritetspopulationer finns för närvarande inte

tillgängliga för rutinbruk. Av ovanstående skäl bör PI/r-baserad behandling i första hand övervägas till patienter som smittats med resistent virus även om resistensmönstret ser beskedligt ut. Detta eftersom PI/r har högre resistensbarriär än NNRTI-preparat. 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

Vid läkemedelsbyte hos patienter med ett 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 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 (rekommendationsgrad C).

b) Byte av "gamla" nukleosidanaloger

- Zidovudin, stavudin och didanosin bör bytas mot andra mindre toxiska läkemedel hos alla patienter där det saknas ett välgrundat skäl att behålla dessa läkemedel.

Av Sveriges behandlade patienter (InfCare HIV, september 2013) behandlades 120 med zidovudin (2,1 %), 28 med didanosin (0,4 %) och 3 med stavudin (< 0,1 %), vilket är en minskning jämfört med tidigare år, men troligen fortfarande en för stor andel. Var god se avsnitt 8.1 för mer information om lipoatrofi och NRTI-preparat.

c) Byte på grund av manifesta biverkningar

- Vid biverkningar kan det/de "misstänkta" läkemedlen bytas ut mot läkemedel ur samma klass, men med annat biverkningsmönster. Byte till läkemedel ur annan klass kan också övervägas.

Behandling med obostrad atazanavir kan vara motiverad vid bristande tolerabilitet för ritonavir, men bara om resistens saknas, inga syrahämmande läkemedel används (se avsnitt 9) och patienten bedöms ha mycket god följsamhet. För byte till obostrad atazanavir rekommenderas att patienten haft HIV RNA < 50 kopior/ml sedan minst sex månader [57]. På grund av interaktion med tenofovir bör i sådana fall atazanavir ges

tillsammans med abakavir/lamivudin (Reyataz Produktresumé).

Vid tidigare hudreaktion på läkemedel inom gruppen NNRTI kan annat NNRTI läkemedel övervägas då specifik korsreaktivitet ej finns beskrivet.

Byte från efavirenz-innehållande behandling till rilpivirin-innehållande behandling kan utföras, om ovanstående kriterier är uppfyllda, även om publicerade studier på detta saknas (rekommendationsgrad D).

Vid byte till maravirok-innehållande behandling ska alltid co-receptor test genomföras. Då patienten har icke-detekterbart virus kan test utföras på perifera blodceller eller sparad fryst blodplasma.

Om hela NRTI-klassen är kontraindicerad finns ett antal möjliga behandlingskombinationer. I dessa fall rekommenderas diskussion med HIV-specialist, till exempel via InfCares konsultfunktion (se sektion 4.1.).

För handläggning av kroppsfettförändringar v.g. se avsnitt 8.1.

d) Byte för att förenkla behandlingen

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

3.4.2 Handläggning av behandlingssvikt

- Behandlingssvikt kräver individualiserad handläggning och specialistkompetens.

Behandlingssvikt är ovanligt och allvarligt och bör därför handläggas i behandlingskonferenser med erfarna HIV-specialister, om möjligt även med expertis inom klinisk virologi och klinisk farmakologi. Via beslutstödsprogrammet InfCare HIV finns goda möjligheter att diskutera problemfall på distans, vilket starkt rekommenderas då det är viktigt att byte av sviktande behandling inte fördröjs.

Virologisk svikt (för definition se 3.3.4) medför risk för resistensutveckling samt progression av immundefekt och skall handläggas utan fördröjning. Risken för progredierande resistensutveckling vid låggradig viremi är större hos patienter som har resistens sedan tidigare [58]. Den vanligaste orsaken till virologisk terapissvikt är otillräcklig följsamhet till medicineringen.

Åtgärder vid misstänkt behandlingssvikt:

- Följsamheten och eventuella förändringar av rutinerna för medicinintag bör noga penetreras.
- Patientens alla läkemedel (HIV-läkemedel och övriga läkemedel, inklusive eventuella naturläkemedel) bör gås igenom så att interaktioner inte missas. Till exempel kan alla typer av magsyrahämmare köpas utan recept och sådan

samadministrering medför kraftigt minskat upptag av atazanavir och rilpivirin.

- Kostvanor och andra orsaker till nedsatt absorption bör diskuteras.
- Koncentrationsbestämning av läkemedlen utförs 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) [59]. Vid behandlingssvikt kan höggradig resistens mot efavirenz, nevirapin, lamivudin, emtricitabin, raltegravir och elvitegravir uppkomma snabbt (ofta inom veckor). Mätbara virusnivåer under pågående behandling med dessa läkemedel (undantaget behandlingens första fas) innebär oftast att resistens mot dessa läkemedel har utvecklats.

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

Det är tydligt visat att två nya aktiva läkemedel avsevärt förbättrar behandlingsutfallet; därför bör en behandling med minst två (och helst tre) aktiva preparat alltid eftersträvas [60, 61].

Hos patienter med uttalad resistens är det än viktigare med individualiserad handläggning och behandling. Zidovudin, stavudin och didanosin bör på grund av sin toxicitet om möjligt undvikas även hos patienter med tidigare virologisk svikt [62]. Ytterst sällan finns indikationer för byte till tidigare generationers proteashämmare. För rekommendationer angående behandlingsmonitorering se separat avsnitt nedan.

3.4.3 Utsättning av behandling

- Patienter bör avrådas från att genomföra behandlingsuppehåll.

Behandlingsuppehåll har i flera studier visat sig ha negativa kliniska, immunologiska och virologiska långtidseffekter och har även varit förenade med högre dödlighet (evidensgrad 1) [63]. Det är viktigt att patienterna får noggrann information om riskerna med utsättning av behandlingen och avråds för att göra behandlingsuppehåll på egen hand. De måste också informeras om att smittsamheten snabbt och markant ökar om behandlingen avbryts. Om ett planerat behandlingsuppehåll måste genomföras rekommenderas bedömning av CD4-tal efter en månad och därefter var till varannan månad under det första halvåret. Detta eftersom det är vanligt med en snabb nedgång av antalet CD4-celler efter avbruten behandling. Bestämning av

HIV RNA utförs som för andra 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 (56, 57). I InfCare HIV:s 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 och ett konsultationsverktyg som möjliggör distanskonsultationer med dokumentation av råd och planerad uppföljning. Biomarkörer och patientrapporterade data visas grafiskt 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 HIV-inficerade individer ska få en god och jämställd vård oavsett vilken enhet som ger behandlingen och hur patienten förvärvat sin infektion. Alla Sveriges 30 HIV-enheter för vuxna patienter är nu med i kvalitetsregistret och redovisar sina resultat i SKL Öppna Jämförelser för 2012 (http://www.skl.se/vi_arbetar_med/oppnajokforelse_r/halso-och_sjukvard_2/ojhs_2012). Andelen patienter som får ART har på riksnivå ökat från 72 % till 90 % under de senaste åren. I registret följs fyra biomarkörer och fem patientrapporterade mått. Exempel på dessa är virusnivåer i blod där 93 % av landets behandlade patienter uppnår målet HIV RNA < 50 kopior/ml och att 72 % av de behandlade patienterna inte besväras 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 etc. Resistensbestämning rekommenderas förutom vid diagnos av HIV-infektionen 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. Denna nivå är den viktigaste markören på risken för utveckling av opportunistiska infektioner och för ställningstagande till antiretroviral behandling (evidensgrad 2a). CD4-cellsnivån används även som komplement till HIV RNA för att utvärdera effekten av behandling. Både absolutantalet och procentandelen av CD4-celler är relevanta för bedömningen av immundefekt och behandlingseffekt. Vanligtvis föreligger det en god överensstämmelse mellan absolutantal och procentandel. Särskilt värde kan procentandelen ha vid situationer med höga, alternativt låga, absolutantal CD4-celler där annan anledning än HIV är mest troligt.

4.2.2 HIV RNA

Nivån av HIV RNA i plasma är det viktigaste måttet på effekten av en HIV-behandling och ger hos obehandlade patienter 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 särskilt i det låga intervallet (mellan cirka 20-200 kopior/ml) kan ibland skillnader iakttagas. Samtliga genetiska subtyper bör kunna kvantifieras. De flesta av testerna fungerar inte för kvantifiering av HIV-1 grupp N och O eller HIV-2. Inga kända fall av grupp N och O finns dock idag i Sverige.

Förändringar på > 0,5 log-enheter (ungefär trefaldig ökning eller minskning) anses reella (evidensgrad 2a).

Det går att mäta HIV RNA i andra kroppsvätskor som likvor. Detta kan vara indicerat vid vissa situationer (se avsnitt 5.5). HIV DNA kvantifiering har f.n. 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-erythrocyter, U-glukos
 Lues-serologi, Hepatitserologi (A + B + C)
 STI-screening (erbjuds alla), remiss gynekolog (kvinnor)
 HLA-B*5701

Obehandlad patient (2-4 ggr per år)

Vikt, blodtryck
 HIV RNA, CD4-celler
 Hb, LPK, TPK
 Kreatinin och beräknat kreatininclearance, ALAT, GT

Behandlad patient (2-4 ggr per år)

Vikt, blodtryck
 HIV RNA,
 CD4-celler, kan tas 1 gång per år hos stabilt välbehandlade
 Hb, LPK, TPK
 Kreatinin och beräknat kreatininclearance (+ P-fosfat om tenofovir ingår i behandlingen*)
 ALAT, GT, bilirubin
 Triglycerider, Kolesterol, inkl. HDL, LDL

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

*I enlighet med Produktresuméer för Viread, Truvada, Atripla och Eviplera. Både i klinisk praxis och i studier har "urinsticka" används vid monitorering av patienter som behandlas med tenofovir i syfte att detektera proteiner och glukos som mått på eventuell tubulär skada. Detta ses inte som meningsfullt då fr.a. större u-proteiner (som är associerade med glomerulär skada, ej kopplad till tenofovir) detekteras och inte endast små u-proteiner (associerade till tubulär skada, kopplad till tenofovir). För alternativa analyser av små proteiner, såsom u-protein och HC/Krea, saknas prediktiva gränsvärden. Att monitorera för u-glukos anses inte tillföra relevant information utöver vad man får via att följa kreatininclearance. Se även avsnitt 3.3.2 "Mer om valet mellan abakavir och tenofovir".

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). Resultaten bör utvärderas vid behandlingskonferens med erfarna kliniker och helst även klinisk virolog. Rådfrågning kan ske via konsultfunktionen i InfCare HIV. Erhållna virussekvensdata bör elektroniskt överföras till InfCare HIV för att möjliggöra framtida re-analys av sekvenserna mot nya läkemedel och vid tillkomst av ny kunskap om resistens.

Rutinmässig genotypisk resistensbestämning identifierar mutationer i proteas (PR) och omvänt transkriptas (RT) generna. Integrasgenen (vid

integrashämmarbehandling) och höljegenen (vid behandling med enfuvirtid eller CCR5-hämmare) kan undersökas vid behov. Resultatet utvärderas via närvaro eller frånvaro av specifika resistensmutationer i dessa gener. För CCR5-hämmare bedöms huruvida den erhållna höljesekvensen är prediktivt för att viruset har CCR5 eller CXCR4 tropism. Mutationerna i PR delas in i primära och sekundära mutationer. Det finns flera web-platser och konsensusdokument från expertgrupper i Europa och USA som ger vägledning för tolkning av testresultaten, bl.a. från Stanford (<http://hivdb.stanford.edu>) och ANRS (<http://www.medpocket.com/>). På den kostnadsfria hemsidan <http://engine.euresist.org> kan virussekvenser och kliniska data skrivas in. Denna bioinformatiska metod rapporterar därefter de 10 läkemedelskombinationer som har högst

sannolikhet (med spridningsmått) att lyckas vid ett specifikt resistensmönster. Både Stanford och EuResist är tillgängliga via InfCare HIV och tillåter re-analys av i InfCare HIV lagrade virussekvenser. Resistenstest kan utföras på sparade frysta prover.

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 plasma-viruspopulationen om behandlingen sätts ut eller ändras, så kallad reversion (evidensgrad 2b). Plasmaprov med < 500–1000 HIV RNA kopior/ml kan ibland vara svåra att analysera med rutinmetoder. Känsligheten kan ökas genom att använda s.k. nested primers i PCR reaktionen, där 1ml EDTA-plasma behövs (Karolinska Universitetssjukhuset) eller genom ultra-centrifugering av större mängd plasma (4 x 6 ml EDTA) innan sekvensering (Sahlgrenska Universitetssjukhuset). En lägre gräns för att utföra ett sådan test är cirka 100 kopior/ml även om resistenstestningen inte alltid lyckas vid så låga nivåer. Om ultrakänslig analys önskas ska det framgå av remissen eller via telefonkontakt. Minoritetsviruspopulationer kan för närvarande inte detekteras i rutindagnostiken (evidensgrad 1b).

Fenotypisk resistenstest är f.n. 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 sekvensbestäms delar av höljegegenen [64]. Sekvensen analyseras därefter med det bioinformatiska programmet Geno2Pheno som ger en bedömning om patientens viruspopulation använder CCR5 co-receptorn, 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". Metoden är framförallt utvecklad för subtyp B och precisionen för vissa andra subtyper är inte helt klarlagd. Om hela eller delar av viruspopulationen använder CXCR4 co-receptorn bör inte CCR5-hämmare användas. 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 perifera mononukleära celler övervägas.

Fenotypisk tropismtest finns tillgängligt vid kommersiella internationella laboratorier, men rekommenderas inte för rutinbruk i Sverige.

5. Behandling i särskilda situationer

5.1 Postexpositionsprofylax (PEP)

PEP kan vara indicerat efter sticktillbud med HIV-kontaminerat instrument där huden penetrerats (evidensgrad 3b, rekommendationsgrad B), efter oskyddat samlag med obehandlad eller inte framgångsrikt behandlad HIV-infekterad person eller om spruta delats med HIV-positiv narkoman (evidensgrad 5, rekommendationsgrad D). PEP kan även 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 HIV-status.

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

Om antiretroviral behandling 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 HIV-behandling 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. Biverkningsfrekvensen med tidigare rekommenderad trippelkombination var hög vilket i många fall ledde till avbruten behandling. Bedömningen är att majoriteten av biverkningar orsakades av zidovudin som ingick i rekommenderad regim vid PEP.

Vissa experter i gruppen anser att det vid PEP räcker med enbart tenofovir/emtricitabin, d.v.s. endast två preparat. Det finns inget vetenskapligt stöd för att tre antivirala substanser skulle vara bättre än två vid PEP och det är också viktigt att påpeka att det vetenskapliga underlaget för val av läkemedel och behandlingstid vid PEP är bristfälligt.

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 undvikas p.g.a. risken för allvarliga överkänslighetsreaktioner.

Om PEP ges bör den riskutsatte provtas med serologiskt test (Combo EIA) dag 0 samt 8 respektive 12 veckor efter exposition. Om PEP inte givits och reell exponering bedöms ha skett rekommenderas provtagning vid tidpunkten när patienten söker samt 4 och 8 veckor efter exposition. Detta förslag till förkorade uppföljningstider baseras på litteraturgenomgång och experttyckande (evidensgrad 5). Ett separat möte planeras för en utvidgad analys av uppföljningstid med respektive utan PEP. Extra provtagning innan dess bör tas om patienten utvecklar symtom som kan inge misstanke på primär HIV-infektion. Tester med snabbsvar har något sämre känslighet och bör inte användas i detta sammanhang. Om risk för smittöverföring ej bedöms föreligga och PEP därför inte ordineras är inte heller provtagning nödvändig men uppföljande samtal kan ibland vara motiverat av psykologiska skäl. Motivet till att utöka uppföljningen till 12 veckor efter PEP är att antikroppsutvecklingen sannolikt är långsammare om smitta sker trots att PEP givits. Det psykologiska omhändertagandet är av mycket stor vikt under hela uppföljningstiden, men speciellt under de första fyra veckorna som erfarenhetsmässigt innebär den största risken för psykologiska problem.

5.2 Preexpositionsprofylax (PrEP)

Ett antal placebokontrollerade studier har genomförts där man till riskutsatta icke HIV-smittade personer har givit antiretroviral behandling för att förhindra smitta. Behandlingen har givits i form av tabletter eller vaginalgel. Resultaten av dessa undersökningar har varit varierande men övervägande positiva i form av färre antal smittade, särskilt vad det gäller tablett-behandling. De långsiktiga konsekvenserna i form av risk för ökat risktagande och resistensutveckling är dock otillräckligt belysta och det är också förenat med stora svårigheter att definiera personer som är lämpliga för sådan profylaktisk behandling. Detta tillsammans med kostnadsaspekten gör att det tills vidare i ett svenskt perspektiv inte finns tillräckligt starka skäl att rekommendera PrEP [65-67].

5.3 Antiretroviral behandling och smittrisk

Det finns ett starkt samband mellan virusnivån i plasma och risken för smittöverföring av HIV. Detta är bäst studerat vid vaginala samlag, medan kunskapen är inkomplett vad gäller vid smitta vid anala samlag eller via intravenöst missbruk. Vid välfungerande antiretroviral behandling, definierat som HIV RNA i blodplasma mindre än 50 kopior/ml, är den sexuella smittrisen minimal vid vaginala och anala samlag där kondom används. Detta gäller sannolikt även vid samlag där inte kondom används under förutsättning att inga andra sexuellt överförda infektioner föreligger även om

det vetenskapliga stödet för denna slutsats ännu är ofullständigt. För blodburen smitta mellan personer som delar injektionsverktyg bedöms välfungerande antiretroviral behandling 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 antiretroviral behandling leder till minimal smittrisk så påverkar detta beslut om behandlingsstart och PEP. Det innebär även att diskordanta par kan välja en naturlig konception vid barnönskan om den HIV-positiva partnern har välfungerande behandling. Detta bör i så fall ske i samråd med behandlande läkare.

Ett kunskapsdokument kring smittrisk och antiretroviral behandling har nyligen publicerats (<http://www.smittskyddsinstitutet.se/upload/Publikationer/hivsexprev/Smittsamhet-vid-behandling-hivinfektion-2013-101-29.pdf>).

5.4 Antiretroviral behandling av primär HIV-infektion (PHI)

Det saknas säkra långsiktiga data vad gäller eventuella kliniska, virologiska och immunologiska fördelar med tidigt insatt ART hos individer med PHI. Det finns dock en del data som pekar på möjliga fördelar med att starta ART tidigt i samband med PHI. Dessa fördelar inkluderar minskad HIV-associerad sjuklighet [68, 69], bevarande av HIV-specifikt immunförsvar [70], långsammare sjukdomsprogression [71-73], mindre storlek på virusreservoaren [74] och minskad HIV-transmission. Arbetsgruppen rekommenderar därför att:

- Alla patienter med PHI bör erbjudas ART (rekommendationsgrad B)

Det finns inga data på huruvida ART som påbörjas vid PHI bör fortsätta utan avbrott, men vid kronisk HIV-infektion har en ökad dödlighet noterats hos patienter som randomiserats till strukturerade behandlingsavbrott jämfört med patienter som randomiserats till kontinuerlig behandling [63]. Rekommendationen är därför att individer med PHI som påbörjar ART bör fortsätta med denna på samma sätt som vid kronisk HIV-infektion.

I övrigt gäller samma principer som för behandling av kronisk HIV-infektion (val av ART, resistenstestning före behandlingsstart, virologiska och immunologiska mål, uppföljning mm).

5.5 Antiretroviral behandling vid sent upptäckt HIV-infektion

En majoritet av nydiagnostiserade HIV-infekterade individer i Sverige har låga CD4-tal,

<350 celler/ μ l. Dessa patienter bör starta ART så snart deras kliniska och psykosociala tillstånd tillåter det. Svenska data visar också att patienter söker vård med HIV-associerade symtom utan att HIV-testning kommer till stånd. Rekommendationen är att HIV-testa patienter som söker vård med symtom på så kallade indikatorsjukdomar (Tabell 3). Dessa sjukdomar har en förväntad HIV-prevalens > 0,1 % i europeisk population (www.hiveurope.eu). För svenska förhållanden tillkommer även tuberkulos [75].

Tabell 3. Indikatorsjukdomar

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

5.6 Antiretroviral behandling vid HIV-associerad demens

HIV-associerad demens är numera mycket ovanligt och drabbar med få undantag patienter utan antiretroviral behandling. Mindre allvarlig HIV-associerad neurokognitiv svikt kan förekomma även hos patienter som står på behandling, men i vilken omfattning är osäkert. För definition och diagnostik av HIV-associerad neurokognitiv svikt var god se internationella rekommendationer [76].

Det är viktigt att ta reda på orsaken till neurokognitiv svikt då vidare 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 HIV-associerad sjukdom och andra orsaker, framförallt hos patienter på ART. Hos behandlade patienter är det osannolikt att symtomen orsakas av HIV-infektionen om HIV RNA i CSF < 50 kopior/ml. Analys av andra markörer (inflammatoriska och hjärnskademarkörer) utförs i differential-

diagnostiskt 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 angående grad av penetration in i CNS bristfälliga. Nedan följer förslag på behandling för patienter med HIV-associerad 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 HIV-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 om möjligt 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

- För en behandlingsnaiv HIV-2 patient rekommenderas i första hand två NRTI (abakavir/ lamivudin eller tenofovir/emtricitabin) + darunavir/r. Vissa experter rekommenderar att darunavir ges i dosen 600 mg x 2. Tillägg av raltegravir kan övervägas. Lopinavir/r betraktas som ett andrahandsalternativ baserat på samma skäl som vid behandling av HIV-1.
- Vid behandlingssvikt på första linjens terapi är behandlingsalternativen mycket begränsade, men saquinavir/r, raltegravir och maraviroc kan övervägas.
- Mycket god följsamhet är om möjligt ännu viktigare vid behandling av HIV-2 än HIV-1 eftersom det mycket begränsat med alternativ för andra linjens behandling och på grund av att 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, Spanien och Portugal. RAV:s riktlinjer följer i stort de brittiska rekommendationerna för behandling av HIV-2 infektion från 2010 [77] samt en review från 2012 [78].

Immunbrist utvecklas långsammare vid HIV-2 infektion än vid HIV-1 infektion och många HIV-2 patienter behöver sannolikt aldrig antiretroviral

behandling. När behandling trots allt måste ges så finns det flera specifika aspekter att ta hänsyn till, bland annat har CD4-uppgången rapporterats vara sämre vid behandling av HIV-2 än HIV-1 och den kliniska erfarenheten är att behandlingsvikt är vanligare vid HIV-2 infektion än vid HIV-1 infektion.

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 mutationerna verkar utvecklas lättare, fr.a. vid behandling med zidovudin och andra ”äldre” NRTI. Vid resistens mot tenofovir eller abakavir ses oftast samma mutationer som hos HIV-1. Alla NNRTI-preparat, inklusive etravirin och rilpivirin, saknar aktivitet mot HIV-2. Bland PI så förefaller darunavir, lopinavir och saquinavir att 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. Integrashämmarna raltegravir och elvitegravir verkar ha kliniskt relevant aktivitet även om *in vivo* data är mycket begränsade. Även dolutegravir har god effekt på HIV-2 *in vitro* och har sannolikt också effekt på HIV-2 med viss resistens mot raltegravir. Enfuvirtid saknar aktivitet mot HIV-2. Tillgängliga data indikerar att maraviroc kan inhibera CCR5-användande HIV-2 varianter, men det finns inga rutintester för co-receptor-bestämning hos HIV-2. Det finns begränsade möjligheter till resistenstest för HIV-2. Det går visserligen tekniskt att utföra testen, men kunskapen om hur resultaten ska tolkas är 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>.

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 HIV-infekterade patienter samtidigt kroniskt infekterade med HBV och 7 % med HCV, med högre prevalens (50–90%) i vissa grupper, till exempel intravenösa missbrukare och blödersjuka (InfCare HIV oktober 2013). Progresstakten av leverskadan hos patienter med hepatit är snabbare hos individer med samtidig HIV-infektion jämfört med patienter utan HIV [79]. Därför har leverkomplikationer blivit en ledande orsak till morbiditet och mortalitet hos co-infekterade

patienter i vissa europeiska regioner [80]. HIV-infekterade patienter med HBV och/eller HCV tillhör den grupp av patienter som skulle kunna ha fördelar med tidigare behandlingsstart (se avsnitt 3.2) då 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 anti-HIV effekt vilket kan leda till resistensutveckling mot HIV om behandling ges mot hepatit B till dubbelinfekterade patienter utan effektiv HIV-behandling. Entekavir skall således inte användas för hepatit B behandling hos dubbelinfekterade patienter som inte har fullgod pågående HIV-behandling.

Samtidig hepatit C föranleder:

- Aktivt ställningstagande till HCV-behandling. Samma rekommendationer avseende indikationer och kontraindikationer för HCV-behandling gäller som för patienter utan samtidig HIV.
- Ställningstagande till tidigare start av HIV-behandling, om inte HCV-behandling hinner genomföras medan CD4-celldatalet fortfarande är högt, eller då HCV-behandling inte är genomförbar eller har misslyckats.
- Patienter med pågående ART ska ha en stabil behandling med icke-detekterbart HIV RNA i plasma.

I nuläget pågår en mycket snabb läkemedelsutveckling mot hepatit C. Interferonfria behandlingsalternativ kommer att finnas tillgängliga första-andra kvartalet 2014. Därför finns i allmänhet inga skäl att i nuläget påbörja interferonbaserad behandling. Val av hepatit C behandling för HIV/HCV co-infekterade kommer att ske enligt samma principer som för HCV-monoinfekterade, med det tillägget att läkemedelsinteraktionsaspekten specifikt behöver beaktas.

Samtidig hepatit B föranleder:

- Behandling som effektivt behandlar både HIV- och HBV-infektionen till alla patienter som behöver behandling av endera infektionen. I praktiken innebär detta att tenofovir/emtricitabin bör ingå som del av HIV-behandlingen om inte kontraindikation föreligger.

Vaccination mot hepatit A och B

HIV-infekterade patienter som inte har markörer för genomgången eller pågående HBV-infektion bör vaccineras mot hepatit B (rekommendationsgrad B). Hos patienter med uttalad immun-suppression kan extra vaccindoser behövas för att uppnå skyddande anti-HBs nivåer [81]. Man kan även vänta med vaccination tills CD4-celldatalet stigit

efter insatt HIV-behandling. Vid CD4 > 500/μl närmar sig vaccinationssvaret det som ses hos HIV-negativa. Co-infekterade patienter med HIV, HBV och/eller HCV bör vaccineras mot hepatit A.

6.2 Antiretroviral behandling vid tuberkulos och andra mykobakterieinfektioner

Behandlingen av aktiv tuberkulos hos individer med HIV följer samma principer som för HIV-negativa individer. NRTI-preparaten har inga signifikanta interaktioner med rifampicin eller rifabutin, raltegravir har begränsade interaktioner med tuberkulostatika medan interaktioner är vanliga med övriga klasser av HIV-läkemedel. Tuberkulosbehandling bör påbörjas först och om ART är indicerad så startas den så snart det är möjligt (evidensgrad 2a). När infektionerna behandlas samtidigt skall läkemedel mot mykobakterier väljas och doseras med hänsyn till interaktionsrisk med antiretrovirala läkemedel. Valet av raltegravir, efavirenz eller PI/r (nedan) följer tidigare resonemang.

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

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

Det första alternativet med efavirenz förordas eftersom dokumentationen är större och kostnaden lägre. De övriga NNRTI-preparaten rekommenderas inte ihop med tuberkulostatika.

Raltegravir och rifampicin i kombination bör enbart användas då det inte finns andra alternativ. Raltegravir ges då i dosen 800 mg x 2. Data saknas om kombinationen raltegravir och rifabutin, men på teoretiska grunder kan antas att kombinationen fungerar utan dosanpassning. Maraviroc bör användas med försiktighet i dosen 600 mg x 2 ihop med rifampicin, och i dosen 300 mg x 2 tillsammans med rifabutin (vid behandling med PI/r). Enfuvirtid har inga signifikanta interaktioner med vare sig rifampicin eller rifabutin.

Vid behandling av atypiska mykobakterier ingår rifabutin motsvarande dosering 300 mg dagligen (ej rifampicin). Härvid rekommenderas:

- efavirenz i normal dosering (600 mg) (+ övriga HIV-läkemedel), tillsammans med
rifabutin 300 mg x 1
klaritromycin 500 mg x 2
etambutol 15 mg/kg x 1
- 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).

Azitromycin är ett alternativ till klaritromycin, men till högre kostnad och med osäkerhet avseende optimal dosering.

Vid samtidig behandling av HIV och atypiska mykobakterier är kostnaden likvärdig med NNRTI- och PI-baserad behandling.

6.2.1 Screening av tbc och behandling av latent tuberkulos

I ett globalt perspektiv är tuberkulos den viktigaste HIV-associerade opportunistiska infektionen. Risken att utveckla tuberkulos beräknas vara 12-20 gånger större för en HIV-infekterad person jämfört med en person utan HIV. Av uppskattningsvis 8,7 miljoner fall av tuberkulos i världen beräknas 1,1 miljoner ha drabbat HIV-infekterade personer 2011 (WHO). Förebyggande behandling av latent tuberkulos i form av monoterapi med INH rekommenderas till alla HIV-smittade individer i resurssvaga länder. Detta efter att man utslutit aktiv tuberkulos. Diagnostik med Quantiferon eller tuberkulintest krävs inte för att under dessa omständigheter insätta behandling för latent tuberkulos. I Sverige bör dock inte latent tuberkulos behandlas.

I Sverige rapporterades år 2012 sammanlagt 645 fall av tuberkulos (SMI). Åttiofem procent av dessa var födda utanför Sverige varav majoriteten i Afrika med Somalia som vanligaste ursprungsland. Andelen HIV-smittade bland tuberkulosfallen är okänd men bedöms vara låg.

Diagnostiska metoder: Quantiferon-test kan användas i diagnostiken av latent tuberkulos. Dock är känsligheten betydligt sämre hos HIV-infekterade patienter 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.

Klinisk bild: Den kliniska bilden av tuberkulos hos HIV-infekterade personer med nedsatt

immunförsvar är ofta atypisk och inte sällan subklinisk. Hos HIV-infekterade med låga CD4-tal kan subklinisk aktiv tuberkulos bli kliniskt manifest när antiretroviral behandling påbörjas och immunförsvaret stärks. Detta benämns ibland "unmasking" och är en form av Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS).

Rekommendationer: Någon allmän screening för att detektera latent tuberkulos rekommenderas inte. Ej heller rekommenderas behandling av latent tuberkulos. 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 HIV-behandlingen som sådan en effektiv profylax mot att insjukna i tuberkulos. Vi har i Sverige en god och regelbunden klinisk uppföljning av patienter med HIV 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 behandling så snart patientens kliniska tillstånd tillåter.
- Vid cryptokock-meningit bör behandlingsstart dock 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 mikrosporidios) bör HIV-behandling 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 cryptokockmeningit har man i två randomiserade studier påvisat ökad mortalitet vid tidigt insatt antiretroviral terapi jämfört med senare insatt behandling [82, 83]. 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 antiretroviral behandling till patienter med cryptokockmeningit är ej 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/ul. Detta är en arbiträr gräns och vid insättande av antiretroviral terapi kan man utifrån individuell bedömning avstå från sådan profylax även vid CD4-nivåer under 200/ul 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 3 månaders mellanrum [84].

7. Antiretroviral behandling av barn och ungdomar med HIV

Mer än 90 % av världens HIV-infekterade barn har smittats vertikalt av sin mor under slutet av graviditeten, i samband med förlossningen eller via amning. För närvarande lever cirka 156 barn och ungdomar ≤ 18 år med känd HIV-infektion i Sverige. Under de senaste tio åren har tre barn som fötts av kvinnor med känd HIV-infektion, smittats med HIV. Årligen föds 60-80 barn av HIV-infekterade kvinnor i Sverige indikerande en överföringsfrekvens på $< 0,5$ %. Dessa goda resultat har uppnåtts genom en väl utbyggd och allmänt accepterad screening av gravida kvinnor samt genom effektiv och allmänt tillgänglig profylax mot mor-barn-transmission av HIV [85]. Utöver dessa barn till känt HIV-infekterade kvinnor finns kännedom om fyra fall av mor-barn transmission i Sverige under samma tidsperiod, där moderns HIV-infektion inte var känd vid barnets födelse. I dessa fall rör det sig om kvinnor som HIV-testats negativt 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-infektion hos flera barn och ungdomar som immigrerat eller adopterats från endemiska områden. Två barn har avlidit av HIV-relaterade tillstånd i Sverige under den senaste tioårsperioden.

Inför start av HIV-behandling

Principerna för antiretroviral behandling av barn skiljer sig inte nämnvärt från dem vid vuxenbehandling men innebär i några avseenden specifika överväganden. Då barnet är beroende av sina vårdnadshavare för god följsamhet bör hela

familjens situation beaktas inför ett beslut om 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 bör noga diskuteras med barn/ungdom och vårdnadshavare innan behandlingsstart. En viktig skillnad mot förhållandena hos vuxna är att perinatalt infekterade barn smittas under en period då immunsystemet är under utveckling.

Vid perinatal smitta förmår inte immunsystemet begränsa virusmängden som oftast är fallet hos vuxna, utan den initialt mycket höga virusnivån kvarstår under lång tid, ofta upp till fem år [86]. Vid insatt ART tar det vanligen också längre tid innan små barn når behandlingsmålet odetekterbart HIV RNA än vid vuxenbehandling [87]. Absoluta CD4-tal varierar normalt med åldern hos små barn men kan användas som vägledning vid pediatrik HIV-behandling. Vuxenriktlinjer tillämpas från fem års ålder [88]. Vid bedömning av immunstatus hos barn yngre än fem år kompletteras absoluttalet med andelen CD4-celler av totala antalet T-lymfocyter (CD4-procent) som visserligen också varierar med åldern, men inte lika uttalat som absoluttalet [89]. Diskrepans mellan dessa parametrar är vanlig [90] och i de fall de används för beslut om behandling ska detta fattas utifrån den parameter som visar lägst värde. Hög virusmängd hos obehandlade barn är ett observandum då HIV RNA $\geq 100\ 000$ kopior/ml hos äldre barn har associerats med ökad risk för mortalitet [91] liksom med sämre neurokognitiv funktion [92].

När starta ART hos barn och ungdomar

För barn yngre än fem år rekommenderas ART oberoende av immunstatus (Rekommendationsgrad B). Bakgrunden är svårigheten att förutsäga risk för utveckling av AIDS och död hos barn < 1 år samt god effekt av tidig ART till spädbarn [91, 93]. Data från pediatrika studier styrker att det immunologiska svaret blir bättre när behandling

startar vid lägre ålder [94] och liksom hos vuxna har ART till barn med tiden successivt påbörjats vid högre CD4-nivåer. I de uppdaterade riktlinjerna från WHO 2013 [95] rekommenderas också behandling av alla HIV-infekterade barn yngre än fem år. Det vetenskapliga underlaget för denna rekommendation är inte särskilt stort men det finns både teoretiska och praktiska argument talande för att det är en rimlig strategi.

Om behandling inte påbörjas, till exempel på grund av risk för dålig följsamhet, bör patienten följas med täta provtagningar och kliniska kontroller. Vid bedömning av immunstatus hos barn yngre än fem år måste hänsyn tas till åldersrelaterade förändringar av CD4-cellsantal (Faktaruta 1).

HIV-infektionens kliniska förlopp och symtomatologi skiljer sig till viss del mellan barn och vuxna. Inom pediatrik behandling används den kliniska klassifikation som Centers for Disease Control and Prevention (CDC) publicerade 1994 (Tabell 4) [96].

Initial behandling till barn

Resistenstestning bör alltid utföras innan behandlingsstart. Utbudet av läkemedel för pediatrik 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 kroppsyta 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 tablett av olika styrkor. Vid tablettbehandling är vissa preparat svårare att använda, eftersom urvalet av tablett med olika styrka är begränsat.

Valet mellan NNRTI 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 till < 3 månader	zidovudin + lamivudin + lopinavir/r
≥ 3 månader till < 3 år	abakavir + lamivudin + lopinavir/r
3 – 6 år	abakavir + lamivudin + efavirenz
	abakavir + lamivudin + lopinavir/r
6-11 år	abakavir + lamivudin + efavirenz
	abakavir + lamivudin + atazanavir/r
	abakavir + lamivudin + darunavir/r
	abakavir + lamivudin + lopinavir/r
≥ 12 år	abakavir/lamivudin eller tenofovir/emtricitabin + efavirenz
	abakavir/lamivudin + atazanavir/r
	abakavir/lamivudin + darunavir/r

NRTI

- I första hand rekommenderas till barn ≥ 3 månader abakavir + lamivudin [97]. 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 [98]. Test för HLA-B*5701 ska utföras innan behandling med abakavir påbörjas och preparatet ska inte användas vid positivt resultat [99].
- Tenofovir kan användas som förstahands NRTI från 12 års ålder och genomgången pubertetsutveckling (Tanner stadie IV eller V). Preparatet är registrerat från 6 års ålder men på grund av potentiell njurtoxicitet och påverkan på benmineralisering ska försiktighet iakttagas vid användning hos yngre barn, icke genomgången pubertet och vid kombination med PI/r.
- Zidovudin + lamivudin är en alternativ kombination till barn i alla åldrar då andra NRTI-preparat inte är lämpliga. Zidovudin bör dock undvikas så långt det är möjligt p.g.a. ogynnsam biverkningsprofil.
- Emtricitabin är registrerat från 4 månaders ålder men kan p.g.a. i Sverige tillgängliga formuleringar endast användas till barn och ungdomar som väger minst 33 kg.
- Stavudin och didanosin bör inte användas på grund av biverkningar.

NRTI

- Efavirenz har visats vara effektivare än nevirapin som förstahandsval till barn > 3 år [100].
- Nevirapin är ett alternativ till barn < 3 år.
- Etravirin är ett alternativpreparat registrerat från 6 års ålder men lämpliga beredningar saknas för barn < 30 kg.
- Rilpivirin är inte registrerad för barn och ungdomar < 18 år.

PI/r

- I första hand rekommenderas lopinavir/r till barn 14 dagar- 6 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 [101]. Om preparatet p.g.a. avsaknad av alternativ ges till barn < 14 dagar gamla

och/eller yngre än motsvarande gestationsvecka 42 bör detta göras ineliggande under noggrann observation (Rekommendationsgrad D).

- Från tre års ålder är darunavir/r ett alternativ och från 6-11 års ålder är darunavir/r och atazanavir/r likvärdiga alternativ till lopinavir/r. Darunavir/r är i praktiken svår att använda i dessa åldrar p.g.a. att rekommenderad ritonavirdos förutsätter att mixtur används. Erfarenhetsmässigt är det svårt att få barn att fördrå ritonavirmixturen p.g.a. att den smakar illa.
- Från 12 års ålder är darunavir/r och atazanavir/r förstahandsalternativ. Darunavir/r rekommenderas inte i endos till barn < 12 år.

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 två års ålder.
- Elvitegravir är inte registrerat för barn och ungdomar < 18 år.
- Dolutegravir är registrerat i USA för barn ≥ 12 år och 40 kg och förväntas bli godkänd i Sverige inom kort.

Profylax mot opportunistiska infektioner**Profylax mot Pneumocystis jiroveci ges enligt följande:**

- < 1 år
→ Påbörjas om CD4 < 20 % eller 750×10^6 celler/l
- 1–5 år
→ Påbörjas om CD4 < 20 % eller 500×10^6 celler/l
- > 5 år
→ Påbörjas om CD4 < 15 % eller 200×10^6 celler/l

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

Uppföljning

Uppföljnings- och provtagningsrekommendationerna för HIV-infekterade barn och ungdomar skiljer sig inte nämnvärt från dem som används inom vuxensjukvården men besök och provtagning för HIV RNA och CD4-celler var tredje månad bedöms som ett minimum. Kliniska symtom, misstänkta biverkningar, följsamhetsproblem och

höga virusnivåer kräver tätare kontroller eftersom immunstatus snabbt kan försämrats.

Vård och behandling av HIV-infekterade barn och ungdomar bör utföras av team med kompetens inom både HIV-vård och barnmedicin. Provtagning bör ske på en mottagning med barnanpassad miljö. Barnet och dess familj behöver tillgång till barnmedicinsk psykosocial kompetens. Många barn med HIV har också behov av annan barnmedicinsk vård, nutritionsstöd samt neuropsykiatrisk utredning. Det är värdefullt att denna vård och utredning är välintegrerad med HIV-vården. Barnet/ungdomen bör också erbjudas åldersanpassade utbildningsinsatser för att kunna acceptera och lära sig leva med en kronisk sjukdom inklusive de olika aspekter som HIV innebär, bl.a. blodsmitta och säker sexualdebut med en sexuellt överförbar sjukdom som lyder under smittskyddslagen. De behöver kunskap om sin

sjukdom, dess behandling samt att lära sig 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 (HIV-skola) för barn och ungdomar med HIV från hela landet (kostnadsfri för deltagarna) arrangeras flera gånger per år av Nationellt Kunskaps- och Resurscentrum för barn och unga med HIV-infektion (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 med HIV.

Faktabara 1. Initiering av HIV-behandling

Barn (0-5 år)

- Behandla alla (grundrekommendation) (Evidensgrad 3a, Rekommendationsgrad B)
- Om behandlingsstart uppskjutits och inte påbörjats enligt ovan bör behandling inledas snarast enligt följande (Evidensgrad 2a, rekommendationsgrad B):

0 till 1 år

- Behandla oavsett CD4-nivå

1 till < 3 år

- Behandla vid CD4 < 25 % och/eller < 1000 celler/ μ l

3 till < 5 år

- Behandla vid CD4 < 25 % och/eller < 750 celler/ μ l

Barn och ungdomar \geq 5 år (Evidensgrad 3a, Rekommendationsgrad B)

- Behandla alla när CD4 tal sjunkit under 500 celler/ μ l
- Behandla alla med CDC klass B[#] eller C

Tabell 4. Klinisk klassificering av barn och ungdomar < 13 år

Klass	N	A	B	C
Symtom	Inga ≤ 1 av A	Milda	Måttliga	Allvarliga
		<ul style="list-style-type: none"> • Lymfadenopati • Hepatomegali • Splenomegali • Dermatit • Parotit • Upprepade ÖLI 	<ul style="list-style-type: none"> • Allvarlig bakteriell infektion • Oral candidiasis > 2 mån ålder • Upprepade diarréer • Hepatit • Nefropati • Kardiomyopati • HZ el. HSV ≥ 2 episoder • LIP • Feber • Anemi < 80 g/l • Trombocytopeni < 100 x 10⁹/l • Neutropeni < 1 x 10⁹/l 	<p>Alla AIDS-definierande tillstånd utom LIP, t.ex.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Upprepade allvarliga bakteriella infektioner • Svampinfektion i esofagus el. lungor • CMV > 1 mån ålder • Kaposis sarkom • Lymfom • Disseminerad eller extrapulmonell TB • Cerebral toxoplasmos • Disseminerad MAC • PCP • Progressiv multifokal leukoencefalopati <p>Wasting syndrome</p>

Modifierat från CDC 1994 [96]

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 och zidovudin (evidensgrad 1) och eventuellt även med didanosin (evidensgrad 5). Den huvudsakliga mekanismen bakom denna biverkan är mitokondriell toxicitet som dessa nukleosidanaloger är behäftade med (ref 75). Övriga nukleosidanaloger är inte associerade med denna biverkan.

En återbildning av det subkutana fett kan i vissa ske efter byte från stavudin, zidovudin och/eller didanosin, men graden varierar mellan individer och är ofta inte kliniskt iakttagbar [102-104]. Redan uppkommen lipoatrofi, särskilt i ansiktet, är stigmatiserande och psykosocialt belastande. Förlust av fett i glutealregion och fotsulor kan orsaka funktionshinder. Den behandling som idag kan erbjudas vid fettförlust i ansiktet är upprepade injektioner av fettsubstitut. Lipoatrofi i fotsulan kan behandlas med inlägg av gelkudde i skorna. Det finns ingen adekvat behandling för behandling av fettatrofi i glutealregionen. Injektioner av fettsubstitut sker lämpligen efter specialistbedömning av plastikkirurg eller av läkare med motsvarande kompetens.

Tidigare ansågs även att andra kroppsfettsförändringar var direkt orsakade av HIV-läkemedel.

Akkumulation av bukfett och extraviscerala fettansamlingar i nacke (buffalo hump) etc. kopplades till PI-behandling. Detta anses inte längre troligt.

Ett flertal studier med objektiv kroppsfettskattning påvisar en ökning av visceralt fett på ca 20 % (grupp nivå) oavsett vilken behandlingskombination som givits (med och utan PI och oberoende av NRTI-val) [105-107]. I den mån stavudin/zidovudin inte ingått i behandlingen har också en parallell ökning av subkutan fett setts. Ökad mängd bukfett, som följd av framgångsrik behandling av HIV och av livsstilsfaktorer, upplevdes således tidigare (under perioden med toxiska nukleosidanaloger) som en biverkan, eftersom fettfördelningen blev disproportionell, vilket inte är fallet vid modern behandling.

Extraviscerala fettansamlingar var vanligt förekommande i patienter som behandlats med de toxiska nukleosidanalogerna, men tillståndet rapporteras däremot inte i senare studier där moderna NRTI-preparat ingått [108, 109].

8.2 Metabola rubbningar

De vanligaste anledningarna till metabola rubbningar hos HIV-infekterade personer är desamma som hos personer utan HIV-infektion, d.v.s. felaktiga kostvanor, bristande motion och ärftlighet. Även HIV-behandling i sig är associerad med metabola rubbningar, framför allt PI (undantag oboostrad atazanavir), men även efavirenz, stavudin och i viss mån zidovudin, där sistnämnda två läkemedel inte är rekommenderade även av andra

skäl (evidensgrad 2a). D:A:D-studien rapporterade 2007 att man såg en ökad risk för hjärtinfarkt kopplad till kumulativ exponering av proteas-hämmare. Resultaten är svårvärderade som följd av en mängd störfaktorer (20). I en senare uppföljning av D:A:D-cohorten var nämnda risk, av oklara skäl, endast associerad med lopinavir- eller indinavir-exponering, trots att ett flertal proteas-hämmare ger blodfettstegringar. Detta kan tala för att sambandet som setts, åtminstone till del, är kopplat till störfaktorer som är svåra att justera för.

Vissa av biverkningarna, t.ex. 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 [110-112].

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 m.m.). 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 patients risk att drabbas av kardiovaskulär sjukdom. En av de mer använda är Framingham risk equation (www.framinghamheartstudy.org).

Följande bör beaktas:

- Rökstopp rekommenderas alltid. I D:A:D-studien var den relativa årliga riskökningen för hjärtinfarkt långt högre för rökning än för PI-behandling.
- Patienten bör få information om lämplig kost och motion och remiss till dietist kan övervägas.
- HIV-behandlingen bör ses över för att minimera en påtaglig påverkan härifrån. Man ska då beakta de blodfettsvärden som förelåg innan insättning av ART (kan dock vara uttalat sänkta vid obehandlad HIV-infektion, speciellt vid avancerad sjukdom). Ett eventuellt byte av HIV-behandling får inte äventyra den virologiska kontrollen.

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

- Simvastatin är förstahandsval under förutsättning att HIV-behandlingen *inte* innehåller en proteas-hämmare i likhet med rekommendationen för den allmänna

populationen. *Kontraindikation föreligger för simvastatin och hela klassen proteas-hämmare*, som en följd av uttalad interaktion (kraftigt ökade simvastatinnivåer, med påtaglig riskökning för allvarlig muskelbiverkan) [113, 114]. Detta är viktigt att förmedla till patienter och andra läkare som kan vara involverade i patientens övriga medicinering. Efavirenz sänker exponeringen för simvastatin med ca 60 % vilket kan kräva högre doser (Efavirenz Produktresumé).

- Pravastatin i normal dosering är generellt första valet vid sambehandling med PI/r. Notera dock att pravastatinnivåer i enskilda fall kan bli oväntat höga vid kombination med darunavir/r (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/r eller NNRTI.

Patienter som har eller utvecklar diabetes mellitus handläggs som andra diabetespatienter. HIV-behandlingen justeras som vid hyperlipidemi.

8.3 Leverpåverkan

Hos HIV-infekterade patienter med underliggande kronisk leversjukdom ses ofta förhöjda levervärden efter insättning 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 eller avbryter behandlingen. Hos en patient med nedsatt leverfunktion på basen av kronisk hepatit är risken för allvarliga levertoxiska biverkningar förhöjd [116, 117]. Dessa patienter bör därför följas extra noga vid initiering av nya antiretrovirala läkemedel. Vid val av terapi bör läkemedel med känd risk för svår leverskada undvikas, f.n. främst nevirapin, didanosin och tipranavir (rekommendationsgrad B) [54] (Aptivus Produktresumé).

Ytterligare vägledning om underhållsdos av PI/r vid måttlig till svår leversvikt kan erhållas med hjälp av koncentrationsbestämning. För patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh B och C) saknas underlag för en säker användning av PI/r och NNRTI. Nevirapin och tipranavir är kontraindicerade, men även övriga läkemedel bör användas med ökad försiktighet. Vid inträffad allvarlig läkemedelsorsakad leverpåverkan bör utsättning av HIV-behandlingen alltid övervägas. Vid återinsättning väljs om möjligt en helt ny kombination av läkemedel (rekommendationsgrad D).

8.4 Njurfunktionspåverkan

Det finns ett flertal fallbeskrivningar där tenofovir-behandlade patienter utvecklat tubulär njurskada (Fanconis syndrom) [118]. Detta förefaller vara vanligare vid sambehandling med PI/r eller cobicistat, som medför en ca 30 % högre tenofovirexponering än då tenofovir ges med NNRTI eller raltegravir. Denna skillnad kan i praktiken vara ännu större, då sannolikheten för att tenofovir intas tillsammans med föda (vilket ökar biotillgängligheten) borde vara större vid PI/r baserad behandling. Flera studier har visat en ökad frekvens av subklinisk njurfunktionsnedsättning hos patienter behandlade med tenofovir jämfört med patienter som behandlades med andra NRTI [37, 119]. Kliniska manifestationer av tenofovirs effekter på njurtubuli har sammanfattningsvis varit mycket ovanliga i publicerade material. Om behandling med tenofovir blir aktuell hos patient med lätt nedsatt njurfunktion bör tät monitorering ske. Stribild innehåller både tenofovir och cobicistat vilket föranleder försiktighet vid behandling av patienter med kreatininclearance < 90 ml/min och bör ej ges vid kreatininclearance < 70 ml/min.

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

8.5 Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner och/eller exantem kan förekomma vid behandling med alla antiretrovirala medel, men de allvarligaste formerna har beskrivits i samband med nevirapin och 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. Omvänt är HSR mycket ovanlig, om alls förekommande, hos individer som saknar denna allel [120, 121]. HLA-B*5701 förekommer i varierande frekvens i olika populationer, från 5–10 % bland vita européer till mindre än 1 % i HIV-infekterade populationer med Afrikanskt ursprung [122]. Genotypning för HLA-B*5701 rekommenderas före insättning av abakavir. Hos patient som är positiv för HLA-B*5701 är det kontraindicerat att sätta in abakavir då det positiva prediktiva värdet för en överkänslighetsreaktion är ca 60 % [123]. Säkerheten för återinsättande av abakavir hos

patienter med anamnestisk HSR, som sedan testas som HLA*B5701 negativa, är inte systematiskt utvärderad. Test för HLA-B*5701 utförs på avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

Hudutslag är en vanlig (ca 15 %) och oftast tidig biverkan vid behandling med nevirapin. Ibland uppträder hudutslagen med samtidig allmänpåverkan, feber, led- och muskelsmärter, lymfadenopati, lever- och njurpåverkan (evidensgrad 4). Lindriga eller isolerade hudutslag bör föranleda möjlighet till täta kontakter med mottagningen. Allvarliga former av hudreaktioner, såsom Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys kan förekomma, liksom akut leversvikt, varför utsättning av nevirapin bör övervägas vid hudutslag (rekommendationsgrad C). Då risken för överkänslighetsreaktion med hud och/eller leverpåverkan är beroende av CD4-tal rekommenderas inte insättning av nevirapin hos kvinnor med CD4-tal > 250/μl och hos män med CD4-tal > 400/μl (för mer information kring riskfaktorer och handläggning, se Viramune produktresumé). Vid behandlingsbyte till nevirapin hos en ART-behandlad, virologiskt suppresserad patient har frekvensen överkänslighetsreaktioner mot nevirapin rapporterats vara lägre vid höga CD4-tal (> 250/μl hos kvinna, > 400/μl hos man) än vid insättning hos obehandlade patienter med höga CD4-tal. Risken för överkänslighet i denna situation är dock troligtvis fortfarande högre än vid nyinsättning hos behandlingsnaiv patient med CD4-tal under nämnda nivåer, även om kopplingen mellan CD4-celltal och risk inte är lika tydlig i denna situation [124]. Vid eventuellt byte till nevirapin bör patienten inledningsvis monitoreras noggrant med avseende på eventuell överkänslighetsreaktion (se Produktresumé Viramune).

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

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. För en samlad översikt av möjliga interaktioner med PI och NNRTI 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 handläggningen 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 ritonavirbostrad eller cobicistat-bostrad proteashämmare ökar exponeringen för tenofovir med cirka 30 % vilket förefaller vara förenat med en ökad risk för tubulipåverkan. Ribavirin bör ej kombineras med didanosin (ökad risk för laktacidosis) eller zidovudin (ökad risk för anemi) [125, 126].

NNRTI

NNRTI metaboliseras av CYP-enzymerna. Samtidigt induceras CYP-enzymerna av flertalet läkemedel i denna klass (för specifik information, se produktresumé för respektive preparat) vilket vid samtidig administrering kan medföra sänkta koncentrationer av andra läkemedel som elimineras via metabolism. Ett kliniskt betydelsefullt sådant 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 här 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 t.ex. karbamazepin och rifampicin medför sänkta koncentrationer av NNRTI och dosökning kan övervägas.

PI

Alla proteashämmare, inte minst ritonavir, är hämmare av CYP3A, vilket medför en stor risk för metabola läkemedelsinteraktioner. Ritonavir (liksom bland annat darunavir och lopinavir) inducerar (ökar) 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 PI/r, medan läkemedel som metaboliseras via flera olika CYP-enzym (där CYP3A kan vara ett av dessa) ofta sjunker i exponering. Ett sådant exempel är metadon (ca 25 % minskning i exponering). Cobicistat är en nyligen registrerad specifik hämmare av CYP3A,

utan aktivitet mot HIV, som används för att öka exponeringen för elvitegravir, atazanavir eller darunavir. Tillskillnad från ritonavir har cobicistat ingen inducerande effekt på metaboliserande enzymer (inkl. CYP-enzymerna). Vid förskrivning av läkemedel hos patienter som behandlas med en ritonavir-bostrad proteashämmare eller med cobicistat bör förekomsten av möjliga interaktioner alltid kontrolleras mot en aktuell källa. 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 PI/r-behandling. Pravastatin rekommenderas ofta som förstahandsbehandling. Då den maximala effekten av detta preparat är lägre än för nyare statiner, kan atorvastatin eller rosuvastatin öka sannolikheten att nå blodfettmålen [127, 128]. Dessa preparat interagerar också med PI/r, liksom med cobicistat, och i allmänhet bör behandling inledas med lägsta möjliga dos och trappas upp vid behov under monitorering. Bland annat på grund av olika effekter på transmembran-transportproteiner ser interaktionsprofilen mellan statinerna och PI/r något olika ut för de respektive proteashämmarna. Vid insättning av statin hos patient som behandlas med PI bör alltid instruktioner för sambehandling i produktresumén för proteashämmaren och ritonavir/cobicistat 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 ej interagera.
- *Trombocythämmare:* Klopidogrel och prasugrel bioaktiveras genom CYP-metabolism (klopidogrel: CYP2C19, prasugrel: CYP3A4, CYP2B6 och i viss mån CYP2C9 och CYP2C19). Koncentrationen av aktiva metaboliter och därmed den trombocythämmande effekten kan således eventuellt minska vid samtidig behandling med PI/r. Atazanavir givet utan ritonavir 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 PI/r och tikagrelor är därför kontraindicerad. Byte till en icke PI-baserad regim bör övervägas i samband med t.ex. stentning av kranskärl, då indikationen för trombocythämmande behandling är stark. Som framgår är interaktioner mellan trombocythämmare både ett problem för NNRTI och PI/r. Följande HIV-läkemedel kan

ges utan dosjusteringar (hänsyn behöver ej tas till NRTI som ej interagerar):

Med klopidogrel: raltegravir, atazanavir utan ritonavir, rilpivirin

Med tikagrelor: raltegravir, rilpivirin

- *Medel vid erektil dysfunktion:* Koncentrationen av sildenafil, tadalafil och vardenafil ökar kraftigt tillsammans med proteashämmare och bör ges i lägsta möjliga dos, och med dosintervall i enlighet med relevanta produktresuméer.
- *Bensodiazepiner:* Ökad exponering för exempelvis diazepam, alprazolam, flunitrazepam samt flera andra. 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 PI/r.

Interaktioner med syrahämmande medel och jonkomplexbildare

Patienter med frekvent behov av syrahämmande läkemedel bör om möjligt inte behandlas med atazanavir (PI) eller rilpivirin (NNRTI) som båda har en pH-beroende absorption och där samtidig användning av syrahämmande medel ger en kraftigt försämrad absorption med risk för terapivikt. Om sådan sambehandling ändå bedöms indicerad bör de riktlinjer som ges i produktresumén för respektive preparat följas noggrant. Vidare bör katjoninnehållande läkemedel undvikas tillsammans med integrashämmare.

Protonpumpshämmare är kontraindicerade med rilpivirin och med atazanavir givet utan lågdos ritonavir. När atazanavir ges i normaldosering (atazanavir/ritonavir 300/100 mg 1 gång dagligen) är effekten på atazanavirkoncentrationen mindre och i frånvaro av PI-resistens kan därför omeprazol (20 mg 1 gång dagligen) med stor sannolikhet ges utan ökad risk för terapivikt, i varje fall vid sambehandling med abakavir. Eftersom också tenofovir sänker koncentrationen av atazanavir bör protonpumpshämmare undvikas vid sambehandling av atazanavir/r och tenofovir tills studier blir tillgängliga.

H₂-blockare bör undvikas till patienter som står på rilpivirin eller obostrad atazanavir.

Antacida har en kortvarig syrahämmande effekt och kan ges även till patienter som står på obostrad atazanavir eller rilpivirin. Antacida ges i dessa fall 4 timmar efter HIV-läkemedlen. Antacida innehåller även 2+ metalljoner (Mg 2+). Detsamma gäller järn- (Fe 2+) och kalciumsubstitution (Ca 2+) och många multivitaminer. Dessa 2-värda katjoner medför minskad absorption av integrashämmare via

komplexbildning i tarmen (raltegravir, elvitegravir och dolutegravir). Graden av påverkan på absorption skiljer sig mellan de olika typerna av läkemedel (antacida > kalciumsubstitution ≈ järnsubstitution > multivitaminer). Det bör observeras att effekten är additiv vid intag av flera av dessa läkemedel (t.ex. både kalciumtillskott och järnsubstitution). En grundregel är att läkemedel med 2-värda katjoner bör tas minst 4 timmar innan eller efter intag av integrashämmare. För detaljer hänvisas till respektive produktresumé som dock inte tar additiv effekt i beaktande.

Interaktioner med antikonceptionella medel

Ritonavir inducerar metabolismen av noretisterone och av etinylöstradiol [129]. Den kliniska relevansen av detta är okänd, men minskad effekt av peroral antikonceptionella medel kan inte uteslutas. Undantaget är ritonavir-boostad atazanavir där det finns dokumentation för att användning av etinylöstradiol (35 µg) i kombination med norgestim (Cilest) torde ge säker antikonception (Reyataz Produktresumé). Vid behandling med efavirenz eller nevirapin rekommenderas inte heller peroral hormonell antikonception p.g.a. 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 proteashämmare, NNRTI, integrashämmare och maravirok. 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 HIV-behandling är därför kontraindicerad. Eftersom interaktionsrisken för det stora flertalet naturläkemedel är okänd och innehållet inte alltid är väl kontrollerat rekommenderas en allmän försiktighet med naturläkemedel under pågående HIV-behandling.

Födointeraktioner

För vissa HIV-läkemedel 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 i 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 läkemedel

Koncentrationsbestämning av HIV-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 HIV-läkemedlen.

- 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 PI-behandling.

Avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, erbjuder plasmakoncentrationsbestämningar av flera HIV-läkemedel (se www.karolinska.se/lab för sortiment och provtagnings-anvisningar). 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. Cohen, C.J., et al., *Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials.* AIDS, 2013. **27**(6): p. 939-50.
2. Zolopa, A., et al., *A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2013. **63**(1): p. 96-100.
3. Elion, R., et al., *A randomized phase 3 study comparing once-daily elvitegravir with twice-daily raltegravir in treatment-experienced subjects with HIV-1 infection: 96-week results.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2013. **63**(4): p. 494-7.
4. Brännström, J.S., V. Yilmaz, A. Blaxhult, A. Wendahl, S. Sönnberg, A., *A high occurrence of late presenters and missed HIV diagnosis in clinical care in Sweden.* J Int AIDS Soc, 2010. **13**(Suppl 4): p. 169.
5. Zolopa, A., et al., *Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial.* PLoS One, 2009. **4**(5): p. e5575.
6. Hammer, S.M., et al., *A controlled trial of two nucleoside analogues plus zidovudine in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less.* AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. N Engl J Med, 1997. **337**(11): p. 725-33.
7. Severe, P., et al., *Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti.* N Engl J Med, 2010. **363**(3): p. 257-65.
8. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study, G., et al., *Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study.* J Infect Dis, 2008. **197**(8): p. 1133-44.
9. May, M., et al., *Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies.* AIDS, 2007. **21**(9): p. 1185-97.
10. Kitahata, M.M., et al., *Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival.* N Engl J Med, 2009. **360**(18): p. 1815-26.
11. Collaboration, H.-C., et al., *When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study.* Ann Intern Med, 2011. **154**(8): p. 509-15.
12. Cohen, M.S., et al., *Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy.* N Engl J Med, 2011. **365**(6): p. 493-505.
13. Kitahata, M.M., *When to start antiretroviral therapy.* Top HIV Med, 2010. **18**(3): p. 121-6.
14. Franco, R.A. and M.S. Saag, *When to start antiretroviral therapy: as soon as possible.* BMC Med, 2013. **11**: p. 147.
15. Thompson, M.A., et al., *Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel.* JAMA, 2012. **308**(4): p. 387-402.
16. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS). Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>.* 2013.
17. Phillips, A.N., et al., *Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial.* Antivir Ther, 2008. **13**(2): p. 177-87.
18. Guiguet, M., et al., *Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study.* Lancet Oncol, 2009. **10**(12): p. 1152-9.
19. Sterne, J.A., et al., *Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies.* Lancet, 2009. **373**(9672): p. 1352-63.
20. Lundgren, J.D., et al., *Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antiretroviral treatment interruption strategy in the SMART study: role of CD4+ Cell counts and HIV RNA levels during follow-up.* J Infect Dis, 2008. **197**(8): p. 1145-55.
21. Mugavero, M.J., et al., *Viremia copy-years predicts mortality among treatment-naive HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy.* Clin Infect Dis, 2011. **53**(9): p. 927-35.

22. Kuller, L.H., et al., *Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection*. PLoS Med, 2008. **5**(10): p. e203.
23. Calmy, A., et al., *HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial*. AIDS, 2009. **23**(8): p. 929-39.
24. Wolf, K., et al., *Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1*. J Infect Dis, 2002. **185**(4): p. 456-62.
25. Tanser, F., et al., *High coverage of ART associated with decline in risk of HIV acquisition in rural KwaZulu-Natal, South Africa*. Science, 2013. **339**(6122): p. 966-71.
26. Lundgren, J.D., et al., *When to start antiretroviral therapy: the need for an evidence base during early HIV infection*. BMC Med, 2013. **11**: p. 148.
27. Williams, I., et al., *British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012*. HIV Med, 2012. **13** Suppl 2: p. 1-85.
28. *European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines*. Available at <http://www.eacsociety.org/Guidelines.aspx>. 2013.
29. Rodger, A.J., et al., *Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population*. AIDS, 2013. **27**(6): p. 973-9.
30. Lodwick, R.K., et al., *Death rates in HIV-positive antiretroviral-naive patients with CD4 count greater than 350 cells per microL in Europe and North America: a pooled cohort observational study*. Lancet, 2010. **376**(9738): p. 340-5.
31. Khanlou, H., et al., *Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of therapy containing once-daily abacavir, lamivudine, and tenofovir DF in treatment-naive HIV-infected patients*. AIDS Patient Care STDS, 2005. **19**(3): p. 135-40.
32. Gallant, J.E., et al., *Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naive subjects*. J Infect Dis, 2005. **192**(11): p. 1921-30.
33. Smith, K.Y., et al., *Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment*. AIDS, 2009. **23**(12): p. 1547-56.
34. Sax, P.E., et al., *Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results*. J Infect Dis, 2011. **204**(8): p. 1191-201.
35. Raffi, F., et al., *Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial*. Lancet Infect Dis, 2013. **13**(11): p. 927-35.
36. Sax, P.E., et al., *Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy*. N Engl J Med, 2009. **361**(23): p. 2230-40.
37. Post, F.A., et al., *Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010. **55**(1): p. 49-57.
38. Moyle, G.J., et al., *Abacavir once or twice daily combined with once-daily lamivudine and efavirenz for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults: results of the Ziagen Once Daily in Antiretroviral Combination Study*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2005. **38**(4): p. 417-25.
39. Sabin, C.A., et al., *Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration*. Lancet, 2008. **371**(9622): p. 1417-26.
40. Costagliola, D., et al., *Abacavir and cardiovascular risk: reviewing the evidence*. Curr HIV/AIDS Rep, 2010. **7**(3): p. 127-33.
41. Ding, X., et al., *No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2012. **61**(4): p. 441-7.
42. Cassetti, I., et al., *The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients*. HIV Clin Trials, 2007. **8**(3): p. 164-72.
43. McComsey, G.A., et al., *Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir*:

- Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202.* J Infect Dis, 2011. **203**(12): p. 1791-801.
44. Kearney, B.P., J.F. Flaherty, and J. Shah, *Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics.* Clin Pharmacokinet, 2004. **43**(9): p. 595-612.
 45. Riddler, S.A., et al., *Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection.* N Engl J Med, 2008. **358**(20): p. 2095-106.
 46. Daar, E.S., et al., *ACTG 5202: Final Results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in Treatment-naive HIV-infected Patients, in 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* 2010: San Francisco, USA.
 47. Lennox, J.L., et al., *Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial.* Lancet, 2009. **374**(9692): p. 796-806.
 48. Rockstroh, J.K., et al., *Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2013. **63**(1): p. 77-85.
 49. Gupta, R., et al., *Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials.* Clin Infect Dis, 2008. **47**(5): p. 712-22.
 50. Walmsley, S., et al., *Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection.* N Engl J Med, 2002. **346**(26): p. 2039-46.
 51. Madruga, J.V., et al., *Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial.* Lancet, 2007. **370**(9581): p. 49-58.
 52. Molina, J.M., et al., *Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study.* Lancet, 2008. **372**(9639): p. 646-55.
 53. Ortiz, R., et al., *Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48.* AIDS, 2008. **22**(12): p. 1389-97.
 54. Leon, A., et al., *Early virological failure in treatment-naive HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine.* Aids, 2005. **19**(2): p. 213-5.
 55. Rockstroh, J.K., et al., *A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2013. **62**(5): p. 483-6.
 56. Li, J.Z., et al., *Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis.* JAMA, 2011. **305**(13): p. 1327-35.
 57. Sension, M., et al., *Improvement in lipid profiles in antiretroviral-experienced HIV-positive patients with hyperlipidemia after a switch to unboosted atazanavir.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **51**(2): p. 153-62.
 58. Aleman, S., et al., *Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy.* Aids, 2002. **16**(7): p. 1039-44.
 59. Vandamme, A.M., et al., *Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing.* Antivir Ther, 2004. **9**(6): p. 829-48.
 60. Hicks, C.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**(9534): p. 466-75.
 61. Youle, M., et al., *Concomitant use of an active boosted protease inhibitor with enfuvirtide in treatment-experienced, HIV-infected individuals: recent data and consensus recommendations.* HIV Clin Trials, 2006. **7**(2): p. 86-96.
 62. Pozniak, A.L., et al., *Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2006. **43**(5): p. 535-40.

63. El-Sadr, W.M., et al., *CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment*. N Engl J Med, 2006. **355**(22): p. 2283-96.
64. Vandekerckhove, L.P., et al., *European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing*. Lancet Infect Dis, 2011. **11**(5): p. 394-407.
65. Grant, R.M., et al., *Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men*. N Engl J Med, 2010. **363**(27): p. 2587-99.
66. Abdool Karim, Q., et al., *Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women*. Science, 2010. **329**(5996): p. 1168-74.
67. Baeten, J.M., et al., *Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women*. N Engl J Med, 2012. **367**(5): p. 399-410.
68. Socias, M.E., 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**: p. 40.
69. Lodi, S., 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**(8): p. 817-25.
70. Rosenberg, E.S., et al., *Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection*. Nature, 2000. **407**(6803): p. 523-6.
71. Hogan, C.M., 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**(1): p. 87-96.
72. Grijnsen, M.L., et al., *No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection: the randomized Primo-SHM trial*. PLoS Med, 2012. **9**(3): p. e1001196.
73. Fidler, S., et al., *Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection*. N Engl J Med, 2013. **368**(3): p. 207-17.
74. Strain, M.C., et al., *Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1*. J Infect Dis, 2005. **191**(9): p. 1410-8.
75. Egnell, K. and V. Svedhem-Johansson, *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): p. P256.
76. Antinori, A., et al., *Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders*. Neurology, 2007. **69**(18): p. 1789-99.
77. Gilleece, Y., et al., *British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV-2-positive individuals 2010*. HIV Med, 2010. **11**(10): p. 611-9.
78. Camacho, R.J., *Special aspects of the treatment of HIV-2-infected patients*. Intervirology, 2012. **55**(2): p. 179-83.
79. Koziel, M.J., *Influence of HIV co-infection on hepatitis C immunopathogenesis*. J Hepatol, 2006. **44**(1 Suppl): p. S14-8.
80. Lewden, C., et al., *Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic)*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2008. **48**(5): p. 590-8.
81. Rey, D., et al., *Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load*. Vaccine, 2000. **18**(13): p. 1161-5.
82. Makadzange, A.T., 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**(11): p. 1532-8.
83. Boulware, D.M., 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*. 2013: Atlanta, Georgia, USA.
84. Costiniuk, C.T., et al., *Discontinuation of Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis with CD4 count <200 cells/microL and virologic suppression: a systematic review*. PLoS One, 2011. **6**(12): p. e28570.
85. Naver, L., 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**(4): p. 484-489.
86. McIntosh, K., et al., *Age- and time-related changes in extracellular viral load in children vertically infected by human immunodeficiency virus*. The Pediatric infectious disease journal, 1996. **15**(12): p. 1087-91.

87. Walker, A.S., et al., *Response to highly active antiretroviral therapy varies with age: the UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study*. *Aids*, 2004. **18**(14): p. 1915-24.
88. Dunn, D., et al., *Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults*. *The Journal of infectious diseases*, 2008. **197**(3): p. 398-404.
89. The European Collaborative Study, *Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women*. *The Pediatric infectious disease journal*, 1992. **11**(12): p. 1018-26.
90. Boyd, K., 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**(8): p. 1213-7.
91. 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**(9396): p. 1605-11.
92. Ruel, T.D., et al., *Neurocognitive and motor deficits in HIV-infected Ugandan children with high CD4 cell counts*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2012. **54**(7): p. 1001-9.
93. Violari, A., et al., *Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants*. *The New England journal of medicine*, 2008. **359**(21): p. 2233-44.
94. Lewis, J., et al., *Age and CD4 count at initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected children: effects on long-term T-cell reconstitution*. *The Journal of infectious diseases*, 2012. **205**(4): p. 548-56.
95. World Health Organization, *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach*. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/index.html> 2013.
96. Centers for Disease Control and Prevention, *1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age* *Morb Mortal Wkly Rep*, 1994. **43**(RR 12): p. 1-12.
97. Green, H., et al., *Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children*. *Aids*, 2007. **21**(8): p. 947-55.
98. Bergshoeff, A., et al., *Plasma pharmacokinetics of once- versus twice-daily lamivudine and abacavir: simplification of combination treatment in HIV-1-infected children (PENTA-13)*. *Antiviral therapy*, 2005. **10**(2): p. 239-46.
99. Mallal, S., et al., *HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir*. *The New England journal of medicine*, 2008. **358**(6): p. 568-79.
100. Lowenthal, E.D., et al., *Association between efavirenz-based compared with nevirapine-based antiretroviral regimens and virological failure in HIV-infected children*. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 2013. **309**(17): p. 1803-9.
101. 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.
102. McComsey, G.A., et al., *Improvement in lipotrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the TARHEEL study*. *Clin Infect Dis*, 2004. **38**(2): p. 263-70.
103. Martin, A., et al., *Reversibility of lipotrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study*. *AIDS*, 2004. **18**(7): p. 1029-36.
104. Moyle, G.J., et al., *A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipotrophy*. *AIDS*, 2006. **20**(16): p. 2043-50.
105. Haubrich, R.H., et al., *Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment*. *AIDS*, 2009. **23**(9): p. 1109-18.
106. Podzamczar, D., et al., *Less lipotrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007. **44**(2): p. 139-47.
107. Gallant, J.E., et al., *Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a*

- 3-year randomized trial. *JAMA*, 2004. **292**(2): p. 191-201.
108. Mills, A.M., et al., *Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis*. *AIDS*, 2009. **23**(13): p. 1679-88.
109. Molina, J.M., et al., *Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010. **53**(3): p. 323-32.
110. Keiser, P.H., 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**(1): p. 2.
111. Llibre, J.M., et al., *Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir*. *Aids*, 2006. **20**(10): p. 1407-14.
112. Mobius, U., et al., *Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005. **39**(2): p. 174-80.
113. Fichtenbaum, C.J., et al., *Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047*. *Aids*, 2002. **16**(4): p. 569-77.
114. Hsyu, P.H., et al., *Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001. **45**(12): p. 3445-50.
115. Servoss, J.C., et al., *Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adult AIDS Clinical Trial Group (1989-1999)*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006. **43**(3): p. 320-3.
116. Sulkowski, M.S., et al., *Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections*. *Hepatology*, 2002. **35**(1): p. 182-9.
117. Nunez, M., et al., *Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001. **27**(5): p. 426-31.
118. Zimmermann, A.E., et al., *Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions*. *Clin Infect Dis*, 2006. **42**(2): p. 283-90.
119. Gallant, J.E., et al., *Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment*. *Clin Infect Dis*, 2005. **40**(8): p. 1194-8.
120. Mallal, S., et al., *Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir*. *Lancet*, 2002. **359**(9308): p. 727-32.
121. Martin, A.M., 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**(12): p. 4180-5.
122. Orkin, C., et al., *An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B*5701 allele among HIV-positive patients in Europe*. *Pharmacogenet Genomics*, 2010. **20**(5): p. 307-14.
123. Mallal, S., et al., *HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(6): p. 568-79.
124. Kesselring, A.M., et al., *Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy*. *AIDS*, 2009. **23**(13): p. 1689-99.
125. Bani-Sadr, F., et al., *Risk factors for anaemia in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin*. *J Viral Hepat*, 2007. **14**(9): p. 639-44.
126. Moreno, A., et al., *High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin*. *Antivir Ther*, 2004. **9**(1): p. 133-8.
127. Aslangul, E., et al., *Rosuvastatin versus pravastatin in dyslipidemic HIV-1-infected patients receiving protease inhibitors: a randomized trial*. *AIDS*, 2010. **24**(1): p. 77-83.
128. Singh, S., et al., *Comparative Effectiveness and Toxicity of Statins Among HIV-Infected Patients*. *Clin Infect Dis*, 2011. **52**(3): p. 387-95.
129. Ouellet, D., et al., *Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers*. *Br J Clin Pharmacol*, 1998. **46**(2): p. 111-6.
130. Musiime, V., et al., *Pharmacokinetics and acceptability of once- versus twice-daily lamivudine and abacavir in HIV type-1-infected Ugandan children in the ARROW Trial*. *Antiviral therapy*, 2010. **15**(8): p. 1115-24.

11. Deltagare

Professor Jan Albert
Klinisk Mikrobiologi
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Docent Ylva Böttiger
Klinisk Farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Dr Christina Carlander
Infektionskliniken
Västmanlands Sjukhus Västerås
721 89 Västerås

Överläkare Leo Flamholz
Infektionskliniken
Universitetssjukhuset MAS
205 02 Malmö

Professor Magnus Gisslén
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra
416 45 Göteborg

Dr Filip Josephsson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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

Överläkare Lena Lindborg
Infektion/Venhälsan
Södersjukhuset
118 83 Stockholm

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

Överläkare Karin Pettersson
Kvinnokliniken
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
141 86 Stockholm

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

Professor Bo Svennerholm
Klinisk Virologi
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg

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

Dr 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 fettinnehåll 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 (≥ 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.

Appendix 1, forts

Preparat	Beredning	Neonatal/spädbarn	Pediatrik/adolescent	Övrigt
Kombinationspreparat				
Atripla	Filmdragerad tablett (600/200/245 mg EFV/ FTC/TDF)		≥ 12 år och ≥ 40 kg, 1 x 1	
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.
Kivexa	Filmdragerad tablett (600/300 mg ABC/3TC)		≥ 12 år eller ≥ 30 kg, 1 x 1	Arrowstudien indikerar att Kivexa kan ges ≥ 25 kg [130]
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	

Appendix 1, forts

Preparat	Beredning	Neonatal/spädbarn	Pediatrik/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 \geq 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 \geq 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 \geq 40 kg, 600 mg x 1	S-konc tas 14-21 dagar efter insatt behandling. Rekommenderas ligga över 3,2 μ 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 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) \geq 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)				Ingår i kombinationspreparatet Eviplera

Appendix 1, forts

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

Appendix 1, forts

Preparat	Beredning	Neonatal/spädbarn	Pediatrik/adolescent	Övrigt
Proteashämmare (PI), forts				
Ritonavir (RTV) Norvir	Filmdragerad tablett 100 mg, oral lösning 80 mg/ml			Används endast som booster 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				
Dolutegravir Tivicay	Tablett 50 mg	Inte godkänd	Inte godkänd Registrerad i USA ≥ 12 år och 40 kg	
Elvitegravir (EVG)				Ingår i kombinationspreparatet Stribild
Raltegravir (RAL) Isentress	Tablett 400 mg Tuggtablett 25 mg och 100 mg (med skåra)	Inte godkänd.	OBS 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.