

Antiretroviral behandling av HIV-infektion 2009, uppdaterad version

- Behandlingsrekommendation

Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV) och Läkemedelsverket har publicerat nationella rekommendationer för antiretroviral behandling av HIV-1 infektion vid fyra tidigare tillfällen, 2002, 2003, 2005 och 2007. I november 2008 har en arbetsgrupp under ledning av RAV på nytt reviderat texten.

Sedan de tidigare behandlingsrekommendationerna publicerades för två år sedan har tre nya läkemedel godkänts: CCR5-hämmaren maraviroc (Celsentri®), integrashämmaren raltegravir (Isentress®) och NNRTI-preparatet etravirin (Intelence®). Nya data om nukleosidanalogerna abakavir och tenofovir har tillkommit. En ny rutinmetod (Cobas Taqman) för HIV-1-kvantifiering har ersatt Roche Amplicor. Kvalitetsregistret InfCare HIV har fått en nationell spridning. Nya data om riskerna med behandlingsavbrott har presenterats.

Väsentliga nyheter i 2009 års behandlingsriktlinjer:

- *Rekommendation om något tidigare behandlingsstart*
Nya data avseende morbiditet i kombination med förbättrade läkemedel medför att behandlingsstart nu rekommenderas vid ca 350 CD4+ T-celler/mL.
- *Ny rekommendation för första linjens behandling*
Abacavir/lamivudin eller tenofovir/emtricitabin i kombination med efavirenz eller boosted proteashämmare (PI/r). Efavirenz rekommenderas i första hand. PI/r ges när efavirenz bedöms olämpligt.
- *Fokus på minskad användning av HIV-1 läkemedel som kan ge lipotrofi*
Sådana läkemedel används fortfarande hos en alltför stor andel av svenska HIV-1 patienter. Lipotrofi är ett stigmatiserande, psykiskt belastande och inte sällan irreversibelt tillstånd som kan undvikas.
- *Kvalitetssäkring av HIV-vården genom InfCare HIV*
Deltagande i det nationella kvalitetsregistret och dess öppna utvärderingar rekommenderas starkt.
- *Ökad uppmärksamhet på kostnadsaspekten vid första linjens behandling*
En avsevärd skillnad i pris föreligger mellan läkemedel som anses vara likvärdiga avseende effekt och risk för långtidsbiverkningar.
- *Väsentligt ändrade rekommendationer gällande initiering av HIV-behandling hos barn.*
Alla spädbarn (< 1 år) bör påbörja antiretroviral behandling oavsett immunstatus. Från 5 års ålder rekommenderas på basen av ny evidens att absolut CD4-cellstal, liksom hos vuxna, används som vägledning inför behandlingsstart. Tidigare rekommenderades CD4-procent upp till 13 års ålder.

Rekommendationerna är som tidigare evidensgraderade och har även kompletterats med referenser.

Detta dokument avhandlar inte behandling och profylax av opportunistiska infektioner eller tumörer. För rekommendationer avseende detta hänvisas till internationell litteratur (exempelvis <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?GuidelineID=14>).

1. Introduktion

HIV-infektion är ett stort globalt problem. UNAIDS beräknar att 30-36 miljoner människor i världen f.n. lever med HIV och infektionen orsakar årligen cirka 3 miljoner dödsfall. Totalt har över 30 miljoner avlidit sedan första AIDS-fallet diagnostiserades 1981. I Sverige hade t.o.m. september 2008 cirka 8400 patienter rapporterats vara HIV-infekterade. Av dessa hade drygt 2200 patienter rapporterats ha insjuknat i AIDS och drygt 1900 avlidit, men det verkliga antalet avlidna är troligen högre. Enligt InfCareHIV (november 2008) kontrolleras 4334 vuxna HIV patienter och ca 120 HIV infekterade barn via landets barn- och infektionskliniker.

Tillgången till antiretrovirala medel har markant förbättrat prognosen för HIV-infekterade personer i Sverige. Mortaliteten var ca 1% i den svenska HIV-kohorten under 2007. En förkortad överlevnad föreligger dock fortfarande jämfört med en icke-HIV infekterad population [1]. Det första HIV-läkemedlet, zidovudin, introducerades 1987 och har följts av 23 ytterligare läkemedel. Helt avgörande för framgången med antiretroviral terapi var införandet av kombinationsbehandling som ger bättre effekt och minskad resistensutveckling.

Kombinationsterapin med tre eller fler HIV-1 läkemedel introducerades 1996 och medförde snabbt en dramatisk minskning av sjuklighet och dödlighet. Behandlingen botar dock inte infektionen och förväntas bli livslång. De försök med vaccin som hittills genomförts har varit misslyckade. Detta gäller både profylaktiska och terapeutiska vaccin. I nuläget är det oklart om det kommer vara möjligt att utveckla ett fungerande vaccin.

Index

1. Introduktion
2. Kvalitetsregistret InfCare HIV
3. Läkemedel
 - 3.1. Uppdatering
 - 3.2. Befintliga läkemedel
4. Behandling
 - 4.1. Förberedelser inför behandling
 - 4.2. När skall antiretroviral behandling påbörjas?
 - 4.3. Preparatval hos tidigare obehandlad patient
 - 4.3.1. Val av NRTI
 - 4.3.2. Val mellan NNRTI eller PI
 - 4.3.3. Val av NNRTI
 - 4.3.4. Val av PI
 - 4.3.5. Andra kombinationer vid första linjens behandling
 - 4.3.6. Kostnadsaspekten
 - 4.3.7. Patient som smittats med resistent virus
 - 4.3.8. Behandlingsmål och uppföljning
 - 4.4. Fortsatt behandling
 - 4.4.1. Byte av terapi vid tillfredställande behandlingssvar
 - 4.4.2. Handläggning av behandlingssvikt
 - 4.4.3. Utsättning av behandling
5. Monitorering
 - 5.1. InfCare - del i monitoreringen
 - 5.2. Laboratoriemonitorering
 - 5.3. Metoder för monitorering
 - 5.3.1. Bestämning av CD4+ T-celler
 - 5.3.2. Mätning av HIV-RNA
 - 5.3.3. Resistensbestämning
6. Handläggning av betydelsefulla biverkningar
 - 6.1. Förändrad kroppsfettfördelning
 - 6.2. Metabola rubbningar
 - 6.3. Laktacidosis
 - 6.4. Leverpåverkan
 - 6.5. Njurfunktionspåverkan
 - 6.6. Överkänslighetsreaktioner
7. Behandling i speciella situationer
 - 7.1. Behandling av barn och ungdomar
 - 7.2. Postexpositionsprofylax
 - 7.3. Behandling av primär HIV-infektion
 - 7.4. HIV-behandling vid tuberkulos och andra mykobakterieinfektioner
 - 7.5. HIV-behandling vid samtidig hepatit B och C virus infektion
 - 7.6. Vaccination mot hepatit A och B
8. Läkemedelsinteraktioner
 - 8.1. Koncentrationsbestämning av läkemedel

2. Kvalitetsregistret InfCare HIV

Detta register har som målsättning att alla HIV-infekterade skall få en god vård oavsett vilken enhet som ger behandlingen och hur patienten förvärvat sin infektion. I och med januari 2009 är alla Sveriges HIV enheter (för vuxna patienter) med i kvalitetsregistret InfCare HIV. Tjugoen enheter redovisar öppet sina resultat för 2008. Resterande enheter är nya medlemmar och behöver ytterligare tid för att kvalitetssäkra sina data, men är intresserade av att offentliggöra sina behandlingsresultat vid 2009 års redovisning (www.infcare.se). Vi får då möjlighet att öka fokus på att rikta vår gemensamma kompetens dit de bäst behövs samt att avläsa resultaten av de riktlinjer som framläggs i detta RAV dokument. InfCare används även som beslutsstöd och konsultationsverktyg i det direkta patientarbetet (se 5.1).

3. Läkemedel

3.1 Uppdatering

Darunavir (Prezista®):

Har nu indikation för både tidigare obehandlade patienter och behandlingserfarna patienter med varierad grad av resistens. Dosering för behandlingserfarna patienter är fortsatt darunavir/ritonavir (r) 600/100 mg 2 ggr per dag medan dosering för tidigare obehandlade är 800/100 mg 1 gång per dag (med ny tablettstyrka 400 mg). Den utvidgade indikationen baseras på två större studier; ARTEMIS, i vilken darunavir/r i dosering 1 gång per dag var likvärdigt med lopinavir/r hos tidigare obehandlade patienter och TITAN, där darunavir/r doserat 2 ggr per dag gav signifikant bättre utfall än lopinavir/r i patienter med måttlig proteashämmare (PI) resistens [2, 3]. Under 2009 beräknas även indikation i behandlingserfarna barn bli godkänd för darunavir/r med dosering 2 ggr per dag.

Ritonavir (Norvir®):

Kapsel beräknas under 2009 att ersättas med tablett varvid kylförvaring inte längre behövs.

Etravirin (Intence®):

Är en ny NNRTI som godkänts för behandling av patienter med NNRTI-resistens givet tillsammans med PI/r. Effekt ses vid lindrig till måttlig NNRTI-resistens, även hos patienter med nyckelmutation mot efavirenz (K103N). Godkännandet baseras på två likartade studier (DUET 1+2) där etravirin jämfördes med placebo tillsammans med optimerad bakgrundsbehandling som för samtliga patienter inkluderade darunavir/r [4, 5]. Säkerheten har hittills varit god. Liksom med övriga NNRTI föreligger måttlig risk för utslag som i allmänhet varit övergående utan utsättning av läkemedlet.

Raltegravir (Isentress®):

Är det första läkemedlet i en ny klass HIV-1 läkemedel, integrashämmare (II). Godkännande

inom EU föreligger sedan våren 2008 för behandlingserfarna patienter med sviktande behandling. Indikation även för tidigare obehandlade patienter kommer sannolikt att föreligga inom kort. Raltegravir (RAL) gav en mycket god tilläggs effekt jämfört med placebo hos uttalat behandlingserfarna patienter (BENCHMRK 1+2) och var likvärdig med efavirenz hos tidigare obehandlade patienter (STARTMRK). Hittills har inga specifika RAL biverkningar setts men eftersom preparatet är nytt kan risken för långtidsbiverkningar inte säkert bedömas. En fördel med RAL jämfört med NNRTI och PI är en låg risk för interaktionsproblem. Det är fortfarande oklart hur pass lätt resistens utvecklas vid terapivikt; resistensbarriären förefaller dock vara högre än för efavirenz, nevirapin eller cytidinalogerna 3TC/FTC men klart lägre än för PI/r. Även om RAL skulle godkännas för tidigare obehandlade patienter under 2009, rekommenderas detta läkemedel inte primärt till första linjens behandling; detta p.g.a den begränsade erfarenheten och därpå följande oklarhet om eventuella långtidsbiverkningar.

Maraviroc (Celsentri®):

Tillhör den nya läkemedelsklassen CCR5-antagonister och är sålunda en inträdeshämmare (EI). CCR5-antagonisterna skiljer sig från övriga hiv-läkemedel i det att de binder till en värd-receptor och inte till ett virusprotein. Godkännande föreligger för behandlingserfarna patienter utan detekterbart CXCR4-tropt virus, baserat på resultat i två väsentligen identiska studier (MOTIVATE 1+2), där maraviroc jämfördes med placebo hos uttalat behandlingserfarna patienter. Säkerheten har hittills varit god. Innan behandling påbörjas måste prov för virusets co-receptor tropism utföras med känslig och validerad metod. F.n. utförs detta med en fenotypisk testmetod, Trofile® (Monogram Biosciences, USA). Provet, med minimum 1000 HIV-RNA kopior/mL, måste kyltransporteras till Kalifornien. Svarstiden är maximalt 4 veckor. Möjligheten att använda alternativa metoder, såsom genotypisk bestämning genom sekvensering av V3-regionen, studeras av akademiska grupper. Maraviroc uppnådde något sämre effekt än efavirenz i studie av tidigare obehandlade patienter (MERIT 1+2) och resistensutveckling mot behandlingens övriga läkemedel var vanligare med maraviroc. Det är f.n. oklart om indikation för behandlingernaiva patienter kommer att godkännas i EU.

Tenofovir/emtricitabin/efavirenz (Atripla®):

Dessa 3 läkemedel finns nu som kombinations-tablett. Den av EMEA godkända indikationen är begränsad till patienter som uppnått virologisk kontroll och aldrig haft behandlingssvikt. Atripla® är rekommenderat att tas fastande för att minska risken för efavirenz-biverkning. Härmed nås dock en något lägre tenofovirexponering (tenofovir är sedan tidigare rekommenderat att tas med föda).

Tabell 1. Aktuella HIV-1 läkemedel inom fyra läkemedelsklasser

Generiskt namn	Förkortning	Handelsnamn
Omvänt transkriptas (RT)-hämmare		
<i>Nukleosidanaloger (NRTI)</i>		
abakavir*	ABC	Ziagen
didanosin*	ddI	Videx
emtricitabin*	FTC	Emtriva
lamivudin*	3TC	Epivir
Stavudin	d4T	Zerit
tenofovir*,**	TDF	Viread
zidovudin	AZT, ZDV	Retrovir
<i>Icke-nukleosid RT-hämmare (NNRTI)</i>		
efavirenz*	EFV	Stocrin
Nevirapin	NVP	Viramune
Etravirin	ETR	Intelence
Proteashämmare (PI)		
atazanavir*	ATV	Reyataz
darunavir*	DRV	Prezista
Fosamprenavir	fAPV	Telzir
Indinavir	IDV	Crixivan
Lopinavir	LPV	Kaletra
nelfinavir***	NFV	Viracept
Saquinavir	SQV	Invirase
ritonavir****	RTV	Norvir
Tipranavir	TPV	Aptivus
Integrashämmare (II)		
Raltegravir	RAL	Isentress
Inträdeshämmare (EI)		
<i>Fusionshämmare</i>		
enfuvirtid	T-20	Fuzeon
<i>CCR5-hämmare</i>		
Maraviroc	MVC	Celsentri

*Dessa läkemedel är godkända för endos; ** Nukleotidanalog

*** Tillhandahålls endast efter kontakt med Roche AB

**** Används endast för boostering av andra PI

Tabell 2. Tillgängliga fasta läkemedelskombinationer

Handelsnamn	Ingående substanser
Combivir	zidovudin + lamivudin
Trizivir	zidovudin + lamivudin + abakavir
Kivexa	abakavir + lamivudin
Truvada	tenofovir + emtricitabin
Kaletra	lopinavir + ritonavir
Atripla	tenofovir + emtricitabin + efavirenz

För ytterligare information om läkemedlen, se produktresuméer samt

www.emea.europa.eu alternativt

<http://emea.europa.eu/index/indexh1.htm>.

Osäkerhet avseende sistnämndas eventuella konsekvenser för antiretroviral effekt är orsaken till den begränsade indikation som godkänts av EMEA.

3.2 Befintliga läkemedel

De godkända HIV-1 läkemedel som finns tillgängliga idag indelas i fyra klasser och totalt sex grupper (Tabell 1). Den första klassen innehåller två grupper av läkemedel som hämmar HIV:s omvända transkriptas (RT). De kallas nukleosid/nukleotid-analoger (nucleoside or nucleotide RT inhibitors, NRTI), respektive icke-nukleosid RT-hämmare (non-nucleoside RT inhibitors, NNRTI). Den andra klassen av läkemedel är riktad mot ett annat av virusets enzym, proteaset, och kallas proteashämmare (protease inhibitors, PI). Den tredje läkemedelsklassen hämmar inträdet i målcellen och kallas inträdeshämmare (entry inhibitor, EI). EI indelas i två undergrupper: fusionshämmare (fusion inhibitors, FI) och CCR5-antagonister. Slutligen finns en fjärde klass, integras-hämmare (II), som hämmar det virus-specifika enzymet integras och därmed virusgenomets inkorporering i värdcellens DNA.

4. Behandling

4.1 Förberedelser inför behandling

God följsamhet till ordinerad behandling är helt avgörande för långsiktig behandlingsframgång. Det är 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 hjärt-kärlsjukdom, lever-sjukdom, psykiatrisk sjukdom, drog- och alkoholberoende m.m (se biverkningsavsnittet för detaljer).

Skriftlig och muntlig information om läkemedlens biverkningar, doseringsintervall, födo-restriktioner och annan relevant information bör ges. Behovet av god följsamhet måste betonas kraftfullt. Vid behandlingsstart, och även senare under behandlingen, kan dosett vara av värde.

Faktaruta 1. Initiering av HIV-1 behandling

<i>Symtomatisk HIV-1 infektion</i>	
HIV-associerade tillstånd, se text	Behandling rekommenderas oavsett CD4-tal (speciella överväganden gäller för primärinfektion; se nedan, 7.3).
<i>Asymtomatisk HIV-1 infektion</i>	
CD4-celler ca 350	Behandling påbörjas när patienten är tillräckligt väl förberedd med hänsyn tagen till individuella faktorer, exempelvis: virustal, hastighet i CD4 fall, CD4 procent, ålder, co-infektioner med HBV eller HCV, psykosocial situation, patientens önskemål.

4.2 När skall antiretroviral behandling påbörjas?

Det råder enighet om att terapi bör inledas när HIV-1 infektionen ger symtom eller kompliceras av tillstånd orsakade av immunologisk svikt (Faktaruta 1). Behandling rekommenderas också vid HIV-associerade tillstånd som t.ex uttalad trombocytopeni och CNS manifestationer. Vid graviditet och primär HIV-infektion gäller speciella överväganden (se dessa avsnitt).

Hos en asymtomatisk patient avgör CD4-cellstalen när behandling bör påbörjas (evidensgrad 1b, rekommendationsgrad A). RAVs arbetsgrupp rekommenderar för närvarande att behandling bör inledas när patientens CD4-cellstal ligger kring 350 (Faktaruta 1).

Det är känt att en markant ökad risk för allvarliga komplikationer föreligger vid CD4-cellstal < 200. Även i intervallet 200-350 ses en lätt ökad risk för AIDS-definierande tillstånd, jämfört med CD4-tal > 350. Det finns troligen också en viss överrisk för malignitet och snabbare utveckling av leverfibros hos HIV-patienter med hepatit C. Det saknas dock fortfarande prospektiva randomiserade studier om när behandling bör initieras. Historiskt sett har uppfattningarna om när behandlingsstart bör ske varierat, men det finns för närvarande en internationell trend mot att behandling rekommenderas vid högre CD4-cellstal (BHIVA-guidelines, EACS guidelines, IAS-USA). I den så kallade SMART-studien sågs en ökad dödlighet hos patienter som randomiserats till strukturerade behandlingsavbrott. Detta har av vissa experter tolkats som indirekt stöd för att en tidigare lagd behandlingsstart [6]. Med dagens förstahandsläkemedel är risken för biverkningar lägre än med tidigare läkemedel och likaledes är risken för virologisk svikt, inklusive resistensutveckling, lägre. RAVs rekommendation för när behandling ska startas är således en avvägning mellan risken för HIV-relaterad sjuklighet vid olika CD4-cellstal och risken för behandlingsrelaterade problem (biverkningar, dålig följsamhet, virologisk behandlingssvikt och läkemedelsresistens).

4.3 Preparatval hos tidigare obehandlade patienter

Som förstahandsbehandling hos tidigare obehandlade patienter rekommenderas 2 NRTI tillsammans med en NNRTI eller 2 NRTI tillsammans med en PI/r (rekommendationsgrad A, evidensgrad 1b). Rekommenderade kombinationer är:

- abakavir/lamivudin eller tenofovir/emtricitabin i fasta kombinationer tillsammans med efavirenz.
- om efavirenz bedöms som mindre lämpligt (se nedan) ges i stället en boostrad proteas-hämmare och vice versa.

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

Valet av första linjens behandling (liksom vid eventuella uppföljande behandlingar) bör alltid ske i dialog och samråd med patienten, med beaktande av patientens förutsättningar.

Nedan följer bakgrunden till arbetsgruppens preparatrekommendationer, samt specifika överväganden avseende preparatval till olika patientgrupper.

4.3.1 Val av NRTI

Två NRTI rekommenderas alltså att ingå i första linjens terapi. 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. Abakavir skall inte användas hos patienter som är positiva för HLA-B*5701 p.g.a hög risk för överkänslighetsreaktion. Tenofovir bör inte användas hos patienter med nedsatt njurfunktion. I övrigt finns det inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om det finns relevanta skillnader mellan abakavir och tenofovir avseende virologisk effekt eller risk för andra allvarliga biverkningar. Kombinationspreparatet Atripla® rekommenderas f.n. inte som initial behandling. Byte till Atripla® kan ske hos patienter som uppnått virologisk kontroll och aldrig haft behandlingssvikt.

Behandling med tymidinanaloger (zidovudin, stavudin) (evidensgrad 1) och didanosin (evidensgrad 5) skall undvikas hos naiva patienter eftersom de medför större risk för lipoatrofi och metabola biverkningar. Ett undantag till denna regel är användningen av zidovudin till gravida patienter då behandlingen är välbeprövad och ges under en avgränsad tidsperiod (se särskilda behandlingsrekommendationer för behandling under graviditet).

NRTI-par som inte innehåller en cytidinanalogue (lamivudin eller emtricitabin) bör inte användas hos

behandlingsnaiva, på grund av sämre dokumentation och avsaknad av uppenbara fördelar [8].

Valet mellan abakavir och tenofovir

Vad gäller effektsidan, har jämförande studier mellan dessa alternativ tillkommit sedan de senaste svenska behandlingsrekommendationerna. I en prövarinitierad, dubbelblind studie (n=1858) utförd på en amerikansk patientpopulation jämfördes dessa två behandlingsalternativ hos behandlingsnaiva patienter, i kombination med endera efavirenz eller atazanavir/r. En interimanalys visade att tid till virologisk svikt i subgruppen av patienter med >100 000 HIV RNA kopior/ml var signifikant kortare hos patienter som erhöll Kivexa®, än hos dem som erhöll Truvada [9]. Ingen rapport om resistensdata föreligger dock ännu (december 2008). I en annan, företagssponsrad, oblandad non-inferiority-studie (n=688) jämfördes Kivexa® med Truvada®, i kombination med lopinavir/r en gång per dag, som förstalinjesterapi hos behandlingsnaiva. De bägge behandlingarna visade väsentligen likartad effekt, även i den subgrupp som hade >100 000 viruskopior/mL vid baseline [10]. I en nyligen presenterad reanalys av tidigare kliniska prövningar med abakavir påvisades inte någon sämre effekt hos patienter med högre grad av viremi vid baseline [11].

I RAVs föregående riktlinjer från 2007 rekommenderades Kivexa i första hand. Den enda betydelsefulla toxicitet som säkert tillskrivits denna NRTI-kombination, är den s.k. abakavir-överkänslighetsreaktionen. Reaktionen förkommer nästan enbart hos patienter med HLA-B*5701 genotyp och kan undvikas genom testning för den aktuella allelen innan behandlingsstart, vilket rekommenderas (för detaljer se nedan, sektion 4.6) [12]. Patienter som är positiva för HLA-B*5701 skall inte behandlas med abakavir [13].

Sedan tidigare behandlingsrekommendationer har tillkommit två observationella studier som associerar pågående, men inte kumulativ, abakavir-användning med ökad risk för hjärtinfarkt och andra kardiovaskulära händelser [14, 15]. I båda dessa icke-randomiserade, och i oklar mån överlappande, kohorter hade patienter som behandlats med abakavir en avsevärt högre bakomliggande kardiovaskulär risk. Detta stöds inte bara av skattning av kända riskfaktorer, utan även av att högre nivåer av cirkulerande proinflammatoriska markörer (som kopplats till kardiovaskulär sjukdom) sågs hos patienter med abakavirbehandling. Vid en sammanställning av biverkningar i randomiserade studier kunde man inte heller se någon tendens till ökad risk för hjärtinfarkt hos dem som slumpats till abakavir [16]. I nuläget anser RAVs arbetsgrupp att evidensen för ett orsaks samband mellan abakavirbehandling och kardiovaskulär sjukdom är svaga.

För Truvada® är eventuella skadliga långtids-effekter på njurfunktion och benmassa ett oros-

moment, inte minst på basen av prekliniska data (Truvada SPC). Även om uppföljande data hos patienter som behandlats med tenofovir i klinisk prövning inte visat några tecken till signifikant toxicitet råder det fortfarande viss osäkerhet avseende tenofovirs långtidseffekt på njurfunktion och benmassa, särskilt vid samtidig behandling med PI/r. Vid nedsatt njurfunktion bör tenofovir därmed undvikas.

4.3.2 Val mellan NNRTI och PI

Behandlingsutfallet (totalt utfall, liksom andel med virologisk svikt) har visats vara bättre med efavirenz jämfört med en PI/r i en amerikansk prövning (randomiserad, öppen) som till stor del bestod av medelålders homo-bisexuella män [7]. På denna bas rekommenderas att behandling med efavirenz används vid första linjens behandling hos de patienter där detta inte är olämpligt. En avsevärt högre frekvens av resistens vid svikt ses dock vid efavirenz-baserad behandling än vid behandling med PI/r. Detta gäller både risken för NNRTI-resistens (jämfört med PI-resistens), och för resistens mot behandlingens NRTI-preparat, (framför allt lamivudin/emtricitabin komponenten) [17]. Denna lägre resistensbarriär gör att efavirenz är mindre lämpligt då nedsatt följsamhet kan förväntas vara ett problem. Vidare är efavirenz p.g.a. potentiellt teratogena effekter olämpligt till kvinnor i fertil ålder som inte har adekvat antikonception (Sustiva SPC). På grund av centralnervösa biverkningar bör efavirenz även undvikas hos patienter med psykisk sjukdom, aktivt missbruk eller betydande psykisk instabilitet. Av detta följer att PI/r bör användas i första hand till:

- Patienter där det är befogat att misstänka risk för låg följsamhet eller behandlingsavbrott, t ex patienter med pågående missbruk.
- Patienter med metadonbehandling (se även sektion 8)
- Patienter med psykiatrisk anamnes.
- Fertila kvinnor som inte har säker antikonception.
- Patienter som smittats med virus där en eller flera resistensmutationer påvisats (se även 4.3.6).
- Kvinnor som fått eller misstänkts fått nevirapin i samband med partus som profylax mot vertikal transmission

4.3.3 Val av NNRTI

Efavirenz bedöms ha den mest solida dokumentationen, inte minst avseende jämförelse med PI, och rekommenderas framför nevirapin (rekommendationsgrad B). Nevirapin kan orsaka svår leverkada 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 hos kvinnor respektive 400 hos män samt vid leversjukdom [18]. Efavirenz är kontraindicerat vid graviditet, och nevirapin kan således vara aktuellt under graviditet eller vid graviditetsönskan (v.g. se Rekommendation och restriktion i ”Profylax och behandling vid graviditet hos HIV-1 infekterade kvinnor”). Om efavirenz bedöms vara olämpligt p.g.a. risken för CNS-biverkningar kan nevirapin också vara ett alternativ. För sådana patienter rekommenderas dock i första hand PI/r. Etravirin är inte utprövat på behandlingsnaiva patienter och har för närvarande ingen plats hos NNRTI-naiva patienter.

4.3.4 Val av PI

Boostrade proteashämmare (PI/r) bör användas i första hand eftersom de är mer effektiva och ger mindre risk för resistensutveckling än oboostrade PI [19]. I enstaka fall kan behandling med oboostrad atazanavir vara motiverad vid bristande tolerabilitet för ritonavir, men bara om resistens saknas, inga syrahämmande läkemedel används (se sektion 8 nedan), och patienten bedöms ha mycket god följsamhet.

- Hos behandlingsnaiva patienter utan resistens bedöms atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir och saquinavir ha likartad virologisk effekt.
- Det finns inte vetenskapligt underlag för att rekommendera endera av dessa preparat framför de andra.
- I Sverige finns dock störst erfarenhet av behandling med atazanavir och lopinavir.
- Indinavir och nelfinavir rekommenderas inte och tipranavir har inte indikation för behandlingsnaiva.

4.3.5 Andra kombinationer vid första linjens behandling

Behandling med tre NRTI bör inte användas p.g.a. sämre effekt, och eftersom kombinationer utan endera av de biverkningsbenägna tymidinanalogerna (zidovudin eller stavudin) inte är virologiskt rationella.

Den ”NRTI-sparande” kombinationen av efavirenz och lopinavir/r har uppvisat god effekt, men är förenad med en ökad frekvens metabola biverkningar och resistens vid terapivikt. Kombinationen kan övervägas om hela NRTI-klassen bedöms vara olämplig [7].

Integrashämmaren raltegravir (RAL) uppvisar likartad effekt (non-inferiority) som efavirenz vid första linjens behandling och kommer inom kort att godkännas för denna indikation. Då erfarenheterna av denna nya klass ännu är begränsad, rekommenderas inte RAL som ett förstahandsval hos behandlingsnaiva. Även kostnadsaspekten talar för närvarande mot RAL i denna situation (se nedan). RAL kan dock övervägas till patienter som inte kan ges de

rekommenderade alternativen vid första linjens behandling, till exempel på grund av intolerans eller uttalade interaktionsproblem.

4.3.6 Kostnadsaspekten

Kostnadsaspekten har hittills haft en underordnad roll vid val av antiretroviral behandling. Idag finns det dock, i synnerhet för behandlingsnaiva, ett flertal behandlingsalternativ med likartad virologisk effekt och risk för biverkningar. Kostnaden för olika behandlingar varierar betydligt. I oktober 2008 kostade exempelvis en behandling med Truvada® ungefär 50% mer än en behandling med Kivexa®, vilket motsvarar en extra årskostnad på drygt 20000 SEK per behandlad patient. En behandling med en godkänd och rekommenderad PI/r (atazanavir, fosamprenavir, lopinavir, saquinavir) kostade 57-84% mer än en behandling med efavirenz, motsvarande 18-26000 SEK mer per patient och år. Arbetsgruppen anser därför att kostnadsaspekten bör vägas in när det finns ett flertal behandlingsalternativ som bedöms kliniskt likvärdiga.

4.3.7 Patient som smittats med resistent virus

Smitta med resistent HIV-1 har under de senaste åren påvisats hos knappt 5% av nydiagnostiserade patienter i Sverige. Hos de flesta av dessa patienter har resistensen varit begränsad till en eller ett par NRTI-resistensmutationer. När behandling ska startas hos sådana patienter är det viktigt att komma ihåg att ytterligare resistensmutationer kan ha överförts men försvunnit (reverterat) efter smitta, så att de inte kan påvisas i resistenstesten. Detta gäller framför allt lamivudin/emtricitabin resistens (M184I/V mutationen) och sannolikt även NNRTI-resistens. Av dessa skäl bör PI/r-baserad behandling övervägas till patienter som smittats med resistent virus även om resistensmönstret ser beskedligt ut, eftersom PI/r har högre resistensbarriär än NNRTI-baserad behandling. Resistenstest bör utföras om behandlingssvaret är sämre än förväntat.

4.3.8 Behandlingsmål och uppföljning

Det virologiska målet för behandlingen är att HIV-RNA i plasma sjunker med minst 2 log₁₀ kopior/mL efter 4 veckors behandling och till icke detekterbar virusnivå inom 3 - 4 månader efter behandlingsstart (rekommendationsgrad B). Om virusnivån är mycket hög kan det ta något längre tid att uppnå det primära behandlingsmålet.

Hos en begränsad andel av patienterna ses med aktuell metod för viruskvantifiering påvisbara virusnivåer (40-150 kopior/mL) trots adekvat behandling och god följsamhet. Denna andel patienter kan vara något högre med den senaste metoden (Cobas Taqman PCR) jämfört med den föregående (Roche Amplicor) (evidensgrad 5). Om behandling och följsamhet förefaller helt adekvata kan således en påvisbar viremi (<150 kopior) vara acceptabel, och

inte betraktas som reell behandlingssvikt, hos vissa patienter.

Hos patienter som efter 6 månader upprepat uppvisar >150 kopior/L föreligger definitiv behandlingssvikt (se 4.4.2).

4.4 Fortsatt behandling

4.4.1 Byte av terapi vid tillfredsställande behandlingssvar

a) Byte av nukleosidanaloger

Användning av zidovudin och didanosin bör begränsas till de enstaka patienter där det är motiverat på grund av resistensprofilen, medan det idag inte finns någon anledning att använda stavudin. Data ur InfCare HIV talar dock för att dessa läkemedel används alltför ofta. Av Sveriges alla behandlade patienter (InfCare HIV, november 2008) behandlades cirka en tredjedel med zidovudin (24%), didanosin (5%) och/eller stavudin (1%), med en stor variation mellan klinikerna.

Det är välkänt att risken för framför allt lipotrofi ökar kraftigt vid användning av stavudin och zidovudin. För didanosin saknas kliniska data, men även detta preparat kan på mekanistiska grunder misstänkas orsaka denna biverkan. Lipotrofi är inte sällan irreversibelt vilket ytterligare förvärrar den medföljande stigmatiseringen och ökar den psykosociala belastningen. Idag finns det för de flesta patienter bättre behandlingsalternativ. Arbetsgruppen rekommenderar därför starkt att zidovudin, stavudin och didanosin bytes mot andra, mindre toxiska, läkemedel hos alla patienter där det saknas ett välgrundat skäl att behålla dessa läkemedel.

b) Byte på grund av manifesta biverkningar

Byte på grund av biverkningar sker lämpligen genom att det läkemedel som förmodas ge upphov till dessa byts mot ett annat läkemedel i samma klass, men med annat biverkningsmönster. NNRTI kan även bytas mot PI/r och vice versa.

Vid behandlingsförändringar bör tidigare behandlingshistoria och resistensbestämningar beaktas. Om anamnes eller resistensbestämning indikerar att resistens mot ett eller flera läkemedel kan ha förelagat bör en ny terapi inte innehålla dessa läkemedel eller läkemedel för vilka korsresistens kan föreligga. HIV-RNA i plasma bör kontrolleras en månad efter bytet. Om virusnivåerna är oförändrade så följs patienten därefter med provtagning två till fyra gånger per år (rekommendationsgrad C).

För handläggning av kroppsfettförändringar, v.g. se avsnitt 6.1.

4.4.2 Handläggning av behandlingssvikt

Handläggning av behandlingssvikt kräver ett individualiserat ställningstagande och speciell kom-

petens. Behandlingskonferenser med erfarna HIV-specialister, och om möjligt även klinisk virolog och klinisk farmakolog, är av stort värde. Med hjälp av beslutstödsprogrammet InfCare HIV (se nedan) finns numera 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 4.3.8) medför risk för resistensutveckling och skall handläggas utan fördröjning. Risken för progredierande resistensutveckling vid låggradig viremi är större hos patienter som har resistens sedan tidigare [20]. Den vanligaste orsaken till virologisk terapissvikt är otillräcklig följsamhet med medicineringen.

Åtgärder vid misstänkt behandlingssvikt:

- Följsamheten och eventuella förändringar av rutinerna för medicinintag bör noga penetreras.
- Patientens alla läkemedel (både HIV-läkemedel och övriga läkemedel, inklusive eventuella naturläkemedel) bör gås igenom, så att interaktioner inte missas. Exempelvis kan alla typer av antacida införskaffas utan recept och sådan samadministrering medför kraftigt nedsatt upptag av atazanavir.
- Kostvanor och andra orsaker till nedsatt absorption bör diskuteras.
- Koncentrationsbestämning av läkemedlen utförs om resultatet kan förväntas påverka den vidare handläggningen (se nedan, sektion 6.1).
- Genotypisk resistensbestämning utförs, såväl vid förstagångssvikt (rekommendationsgrad B) som vid upprepad svikt (rekommendationsgrad A) [21]. Höggradig resistens mot efavirenz, nevirapin, lamivudin och emtricitabin uppkommer vid behandlingssvikt snabbt (ofta inom veckor). Mätbara virusnivåer under pågående behandling med dessa läkemedel (undantaget behandlingens första fas) innebär oftast att resistens mot dessa läkemedel 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 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 aktiva preparat alltid eftersträvas [22, 23]. Ett antal nya läkemedel finns nu tillgängliga för behandling av patienter som har uttalad resistens mot de traditionella läkemedelsklasserna (NRTI, NNRTI, PI). Dessa inkluderar PI/r darunavir/r, NNRTI etravirin, integrationshämmaren raltegravir och CCR5-hämmaren maraviroc (om X4-

virus inte kan påvisas). I klinisk praxis får patienterna ofta fortsätta behandling med lamivudin eller emtricitabin även vid resistens; detta då signaturmutationen M184V ger nedsatt "viral fitness" och därigenom en måttlig indirekt antiviral effekt. Det kliniska värdet av detta är dock oklart. Zidovudin, stavudin och didanosin bör på grund av sin toxicitet om möjligt undvikas även hos patienter med tidigare virologisk svikt [24].

Individuella överväganden bör styra handläggningen av patienter med uttalad resistens. För rekommendationer angående behandlingsmonitorering se separat avsnitt nedan.

4.4.3 Utsättning av behandling

Strukturerade behandlingssuppehåll (structured treatment interruptions, STI) har i flera studier visat sig ha negativa kliniska, immunologiska och virologiska långtidseffekter och även varit förenade med högre dödlighet (evidensgrad 1) [25].

Patienter bör avrådas från att genomföra behandlingssuppehåll på egen hand. Om behandlingssuppehåll trots allt genomförs bör risken för resistensutveckling beaktas eftersom olika läkemedel har olika halveringstid (evidensgrad 2). Denna problematik gäller framför allt NNRTI och cytidinanalogenerna (lamivudin och emtricitabin). Inga evidensbaserade rekommendationer finns för hur detta skall hanteras, men en tänkbar strategi är cirka en månads monoterapi med lopinavir/r efter utsättning av efavirenz- eller nevirapinbaserad kombinationsbehandling.

Det är viktigt att patienterna får noggrann information om riskerna med utsättning av behandlingen. De måste också informeras om att smittsamheten ökar markant. Eftersom det är vanligt med ett snabbt CD4-cellsfall efter avbruten behandling rekommenderas CD4-cellsbestämning efter en månad och därefter var till varannan månad under det första halvåret. Bestämning av HIV-RNA utförs som för andra obehandlade patienter.

5. Monitorering

God följsamhet är den viktigaste faktorn för framgångsrik behandling. Följsamhet skall noggrant diskuteras redan före insättande av behandling och följas upp och dokumenteras i journalen vid varje besök efter insatt behandling [26, 27].

5.1 InfCare HIV

Eftersom den ackumulerade mängden data i patientjournalen hos en patient med HIV infektion snabbt blir stor och svåröverskådlig rekommenderas användning av beslutstödsprogrammet InfCare HIV som medverkar till att HIV-patienter kan ges vård med god kvalitet. Programmet är ett vårdverktyg i det direkta patientmötet där diskussionen om fram-

tida eller aktuell behandling avsevärt underlättas. Systemet är nu rikstäckande. Vid beställning av resistensbestämning önskas att patientens eventuella InfCare ID anges. Detta är en förutsättning för att testresultat ska kunna överföras elektroniskt direkt till InfCare HIV. Det är av stort värde att InfCare HIV tillåter distanskonsultationer, en möjlighet som bör utnyttjas.

Arbetsgruppen rekommenderar starkt att alla svenska kliniker som behandlar HIV-patienter medverkar i det nationella InfCare HIV kvalitetsregistret och öppet redovisar behandlingsresultaten.

5.2 Laboratoriemonitrering

Den rekommenderade provtagningen sammanfattas i tabell 3. Vid stabil och välfungerande behandling är provtagningar 2 ggr 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).

Hos patienter med välinställd HIV behandling kan återbesök med fördel ske hos sjuksköterska med hög kompetens inom HIV vård om sådan personal finns tillgänglig.

5.3 Metoder för monitorering

5.3.1 Bestämning av CD4+ T-celler

CD4-cellsnivån bestäms med kvalitetssäkrad flödescytometri och ger ett mått på graden av immundefekt. Nivån är den viktigaste markören på risken för utveckling av opportunistisk infektion och avgör därför när antiretroviral terapi bör startas (evidensgrad 2a). CD4-cellsnivåe används även som komplement till HIV-RNA kvantifieringen för att utvärdera effekten av behandlingen. Både absolutantalet och procentandelen av CD-celler är relevanta för bedömningen av immundefekt och behandlingseffekt.

5.3.2 Mätning av HIV-RNA i plasma

Mängden av HIV-1 RNA i plasma är det viktigaste måttet på effekten av en HIV-1 behandling och ger hos obehandlade patienter en viss vägledning om sjukdomens aktivitet, inklusive hur snabbt CD4-cellerna kan förväntas sjunka (evidensgrad 2a). Flera kommersiella kit finns tillgängliga. Samtliga genetiska subtyper bör kunna kvantifieras.

Förändringar på mer än 0,5 log-enheter (ungefär trefaldig ökning eller minskning) anses som en reell förändring (evidensgrad 2a). De flesta av

Tabell 3. Allmän laboratoriemonitrering

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, Hepatit serologi (A + B + C)
STD screening (erbjuds alla), remiss gynekolog (kvinnor)

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
Hb, LPK, TPK
Kreatinin och beräknat kreatininclearance (+ K, Fosfat, Urinsticka 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.

**Vid misstanke på tubulär skada kan kontroll av U-protein HC/krea och urinelektrofores tillföra ytterligare information.

testerna fungerar inte för kvantifiering av HIV-1 grupp N och O, eller HIV-2. Dessa varianter kan kvantifieras på SMI efter överenskommelse.

Det går att mäta HIV-RNA i andra kroppsvätskor såsom likvor och semen, men detta är bara i undantagsfall indicerat. HIV-DNA kvantifiering har f.n. ingen plats i rutinvård.

5.3.3 Resistensbestämning

Resistensbestämning är ett hjälpmedel för att välja effektiva läkemedel. Resultaten bör utvärderas vid behandlingskonferens med erfarna kliniker och helst även klinisk virolog. Konsultation kan ske till virolog via InfCare HIV. Rutinmässig genotypisk resistensbestämning identifierar mutationer i proteas (PR) och omvänt transkriptas (RT). Integras-genen (vid raltegravirbehandling) och höljegenen (vid enfuvirtid behandling) kan undersökas vid behov. Resultatet utvärderas via närvaro eller frånvaro av specifika mutationer i dessa gener. 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 (www.medpocket.com). Laboratoriet bör ge en skriftlig tolkning av mutationsmönstret samt möjlighet att diskutera svaret, eftersom detta har visats förbättra behandlingsresultatet (evidensgrad 2a, rekommendationsgrad B).

Nyligen har en hemsida tagits fram (<http://engine.euresist.org>) där virussekvenser och kliniska data utan kostnad kan skrivas in. Denna bioinformatiska metod rapporterar därefter de 10 läkemedelskombinationer som har högst sannolikhet (med spridningsmått) att lyckas vid ett specifikt resistensmönster. Jämförande analyser har visat att EuResist metoden har högre prediktiv förmåga än Stanford och kliniska experter (evidensgrad 2a). En nackdel är dock att nya HIV-1 läkemedel introduceras i systemet med en viss tidsfördröjning då kliniska effektdata för nya läkemedel trots förfrågningar hittills inte har erhållits från läkemedelsbolagen.

Resistenstest kan utföras på sparade frysta prover och det kan ibland även vara motiverat att återanalysera gamla resistensresultat med uppdaterade tolkningsalgoritmer, framför allt inför behandling med nytillkomna läkemedel inom etablerade grupper.

Det är viktigt att ta prov under pågående behandling eftersom resistensmutationer snabbt (veckor) kan försvinna ur den dominerande plasmaviruspopulationen om behandlingen sätts ut eller ändras, så kallad reversion (evidensgrad 2b). Plasmaprov med < 500 - 1000 HIV-RNA kopior/mL kan vara svåra att analysera och man kan då överväga resistenstest på DNA från perifera mononukleära celler. Virusvarianter som utgör < 20 % av

virussenhålllet i plasma (minor variants) kan f.n. inte detekteras i rutindiagnostiken (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).

6. Handläggning av betydelsefulla biverkningar

6.1 Förändrad kroppsfettfördelning

En viktig biverkning av stavudin och zidovudin (evidensgrad 1) och sannolikt didanosin (evidensgrad 5) är förlust av subkutant fett i främst ansikte, extremiteter, fotsulor och glutealregion (lipoatrofi). Mekanismen anses vara mitokondrietoxicitet. Stavudin och därefter zidovudin medför störst risk, medan lamivudin, emtricitabin, abakavir och tenofovir är de NRTI-preparat som har lägst mitokondrietoxicitet. Oklarhet råder avseende didanosin, som dock är uttalat mitokondrietoxiskt *in vitro* och ger en ökad risk för laktacidosis *in vivo* [28]. Det finns inga belägg för att andra läkemedel än NRTI orsakar lipoatrofi. En återbildning av subkutant fett kan ske vid byte från stavudin, zidovudin och/eller didanosin, men detta varierar mellan individer och är ofta inte kliniskt iakttagbar.

Redan uppkommen fettförlust, särskilt i ansiktet, kan vara stigmatiserande och psykosocialt belastande. Förlust av fett i framförallt glutealregion och fotsulor kan orsaka funktionshinder. Den behandling som idag kan erbjudas vid fettförlust i ansiktet är upprepade injektioner av fettsubstut. Fettatrofi i fotsulan kan behandlas med inlägg av gel-kudde i skorna. Ingen adekvat behandling finns för behandling av fettatrofi i glutealregionen. Injektioner av fettsubstut sker lämpligen efter specialistbedömning av plastikkirurg eller av läkare med motsvarande kompetens. Inom Stockholms läns landsting sker detta inom ramen för högkostnadsskyddet för patienten.

Akkumulation av fett i buk, nacke och/eller bröst (lipohypertrofi) har associerats till PI och uppkommer i typfallet relativt snabbt (något halvår), för att sedan vara relativt stationär. Effekten av byte från en PI till annan behandling vid manifest fettackumulering är ofullständigt utvärderat. I publikationer av små patientmaterial anges fettsgugning vara en framgångsrik metod att avlägsna fettackumulering i nacke, s.k. "buffalo hump" [29].

6.2 Metabola rubbningar

De vanligaste anledningarna till metabola rubbningar hos HIV infekterade personer är desamma som hos personer utan HIV infektion, såsom rökning, matval, bristande motion och ärftlighet. Även HIV-behandling, framför allt PI (undantag

oboostad atazanavir), stavudin och i viss mån zidovudin, är dock associerad med metabola rubbningar (evidensgrad 2a). Hyperlipidemi med förhöjda triglycerider, förhöjt totalkolesterol och LDL-kolesterol, samt insulinresistens med eller utan glukosintolerans/typ 2-diabetes är vanligt förekommande. Ökad risk för hjärtinfarkt har iakttagits vid PI-behandling i en långtidsstudie (DAD) [30]. Värdet av HIV-behandling överstiger dock kraftigt riskerna som de metabola biverkningarna medför.

Vissa av biverkningarna, t ex förhöjt LDL-kolesterol och triglyceridökning, 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 [31-33].

Vid hyperlipidemi bedöms den sammantagna risken för hjärtkärlsjukdom i enlighet med nationella riktlinjer. Total-kolesterol < 5,0 mmol/L och LDL < 3,0 mmol/L är vanligen önskvärda nivåer där även andra faktorer vägs in i bedömningen (ålder, hereditet, rökvanor, hypertoni, triglycerider, etc). Kolesterolstegring med högt LDL är betydligt allvarigare än isolerad triglyceridstegring.

- Rökstopp rekommenderas alltid och speciellt vid höga blodfettstsnivåer.
- Patienten bör få information om lämplig kost/motion och remiss till dietist kan övervägas.
- HIV-behandlingen bör optimeras så att den i möjligaste mån inte innehåller läkemedel associerade till metabola biverkningar.

Om vidtagna åtgärder inte haft önskad effekt bör lipidsänkande behandling övervägas i enlighet med gällande riktlinjer för icke hiv-infekterade. Behandling med statin är förstahandsvalet. Risken för läkemedelsinteraktioner bör dock beaktas. Vid samtidig behandling med PI och vissa statiner, finns risk för kraftigt förhöjda statinexponering, vilket ökar risken för muskelbiverkningar (se sektion 6) [34, 35]. Man bör således noggrant följa rekommendationer i FASS (produktresumé) vid samadministration av PI och statiner, där rekommendationstexten bör sökas under respektive PI. Sambehandling med statin och övriga hiv-läkemedelsklasser utgör inte något signifikant interaktionsproblem.

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

6.3 Laktacidosis

Laktacidosis är ett sällsynt men livshotande tillstånd som framför allt är förknippat med behandling med stavudin och kombinationerna stavudin + didanosin samt didanosin + ribavirin [36, 37]. Risken för laktacidosis bör numera således vara

extremt låg eftersom utlösande läkemedel sällan eller aldrig bör användas.

6.4 Leverpåverkan

Hos HIV-infekterade patienter med underliggande kronisk leversjukdom ses ofta förhöjda levervärden efter insättande av behandling [38]. 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 [44]. 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 och tipranavir (rekommendationsgrad B) [18], (Aptivus SPC).

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 utsättande av HIV-behandlingen alltid övervägas. Vid återinsättande väljs om möjligt en helt ny kombination av läkemedel (rekommendationsgrad D).

6.5 Njurfunktionspåverkan

Ett flertal fallbeskrivningar förekommer där tenofovir-behandlade patienter utvecklat tubulär njurskada (Fanconis syndrom) [39]. Detta förefaller vara vanligare vid sambehandling med PI/r, som medför en tenofovirexponering som är ca 30% högre än då tenofovir ges med NNRTI. Vissa studier har visat en ökad frekvens av subklinisk njurfunktionsnedsättning hos patienter behandlade med tenofovir, jämfört med kontrollpatienter som behandlades med andra NRTI [40]. Andra studier har inte kunnat bekräfta detta [41]. Kliniska manifestationer av tenofovirs effekter på njurtubuli har sammanfattningsvis varit mycket ovanliga i publicerade material. Tenofovir bör dock undvikas vid nedsatt njurfunktion (beräknat GFR <50 ml/min).

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

6.6 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 allmänsymptom, och som i en del fall är svår (för detaljer, se Ziagen SPC). Om abakavirbehandling då fortsätts eller återupptas efter att ha avbrutits finns risk för allvarlig överkänslighet. Dödsfall har förekommit (evidensgrad 1c). Förekomst av HLA klass I-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 [42, 43]. HLA-B*5701 förekommer i varierande frekvens i olika populationer. Genotypning för HLA-B*5701 rekommenderas före insättning av abakavir. Hos patient som är positiv för HLA-B*5701 är abakavir-behandling kontraindicerad, då det positiva prediktiva värdet för en överkänslighetsreaktion är cirka 60% [13]. Säkerheten för återinsättande av abakavir hos patienter med anamnestic HSR, som sedan testas som HLA-B*5701 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%), oftast tidig, biverkning vid behandling med nevirapin. Ibland uppträder hudutslagen med samtidig allmänpåverkan, feber, led- och muskelsmärter, lymfadenopati, lever- och njurpåverkan (evidensgrad 4). Allvarliga former av hudreaktioner, såsom Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys, kan förekomma, varför utsättning av nevirapin bör övervägas vid hudutslag (rekommendationsgrad C). Lindriga eller isolerade hudutslag bör föranleda möjlighet till täta kontakter med mottagningen (Viramune SPC). Även efavirenz och etravirin ger en relativt hög frekvens av hudbiverkningar, dock oftast av lindrig/måttlig grad (Sustiva SPC, Intelence SPC).

7. Behandling i särskilda situationer

7.1 Antiretroviral behandling av barn och ungdomar med HIV

Mer än 90% av alla HIV-infekterade barn i världen har smittats vertikalt av sin mor under slutet av graviditeten, i samband med förlossningen eller via amning. I Sverige har inget barn, där moderns HIV-infektion varit känd före förlossningen, smittats vertikalt sedan 1999. Detta har uppnåtts genom en väl utbyggd och accepterad screening av gravida samt genom effektiv och allmänt tillgänglig profylax mot mor-barn överförd smitta [44]. Årligen diagnosticeras dock HIV-infektion hos flera barn och ungdomar som immigrerat från endemiska områden. För närvarande lever ca 120-130 barn och ungdomar < 18 år med känd HIV-infektion i Sverige.

Initiering av HIV-behandling

Följsamhet är av stor betydelse vid HIV-behandling, varför hela familjens situation bör beaktas inför ett beslut om behandlingsstart.

Antiretroviral behandling av barn och ungdomar innebär delvis andra överväganden än vid behandling av vuxna. En viktig skillnad är att perinatalt infekterade barn smittas under en period då immunsystemet är under utveckling. Vid perinatal smitta förmår därför inte immunsystemet begränsa virusmängden som oftast är fallet hos vuxna, utan höga virusmängder kvarstår under lång tid, ofta upp till 5 år [45]. Absoluta CD4-tal varierar normalt med åldern och har tidigare inte använts som vägledning vid pediatrik HIV-behandling förrän efter puberteten, då vuxenriktlinjer tillämpats. Andelen CD4+ T-celler av totala antalet T-lymfocyter (CD4%) uppvisar inte en lika uttalad åldersvariation [46].

Rekommendationerna för behandlingsstart som presenteras i detta dokument skiljer sig i flera avseenden från RAV:s rekommendationer från 2006. För barn yngre än ett år rekommenderas nu antiretroviral behandling (ART) oberoende av immunstatus. Bakgrunden till detta är ökad kunskap om effekt av tidig ART till spädbarn i kombination med svårigheten att förutsäga risk för utveckling av AIDS och död i denna grupp [47, 48]. Om behandling inte påbörjas, t.ex. p.g.a. risk för dålig följsamhet, ska patienten följas tätt med provtagning och kliniska kontroller.

Det har nyligen visats att likartade kriterier kan användas för behandlingsstart hos barn ≥ 5 år som hos vuxna [49]. För yngre barn används fortfarande CD4-procent, på grund av mindre åldersvariation, än absolutalet.

Studier på vuxna har lett till att behandlingsstart nu rekommenderas vid högre CD4-värden än tidigare. Data från pediatrika studier talar för att det immunologiska svaret blir bättre när behandling startar vid lägre ålder. På grund av höga virusnivåer tar det dock längre tid att uppnå omätbar virusnivå hos små barn, vilket kan öka risken för resistensutveckling [50]. Det kan också vara svårt att upprätthålla god följsamhet vid behandling av ett litet barn utan symtom. Betydelsen av följsamhet och hur denna ska upprätthållas bör noga diskuteras med föräldrar/vårdnadshavare innan behandlingsstart.

Det finns skillnader mellan barn och vuxna beträffande HIV-infektionens kliniska förlopp och symtomatologi. Inom pediatrik används den kliniska och immunologiska klassifikation som Center for Disease Control and Prevention (CDC) publicerade 1994 [51] (Tabell 4, nedan). Det finns europeiska och amerikanska behandlingsrekommendationer, samt rekommendationer från WHO. Europeiska behandlingsrekommendationer har tidigare skiljt sig relativt mycket från amerikanska, men under senare år har det skett en konvergens i synsättet.

Faktaruta 2. Initiering av HIV-behandling (Evidensgrad Ia, rekommendationsgrad A+)**Spädbarn (0-1 år)**

- Behandla alla
- Expektans och täta kontroller kan övervägas vid symtomfrihet, CD4 > 30 % och osäkerhet om bra följsamhet kan uppnås

Barn 1 till < 3 år

- Behandla alla barn med CDC klass B[#] eller C
- Behandla alla med CD4 < 25 % eller 750 x 10⁶ celler/L
- Tätare provtagning om HIV RNA > 250 000 kopior/ml

Barn 3 till < 5 år

- Behandla alla barn med CDC klass B[#] eller C
- Behandla alla med CD4 < 20 % eller 500 x 10⁶ celler/L
- Tätare provtagning om HIV RNA > 100 000 kopior/ml

Barn och ungdomar ≥ 5 år

- Behandla alla barn med CDC klass B[#] eller C
- Behandla alla barn med CD4 < 350 x 10⁶ celler/L

Klass B tillstånden Enstaka allvarlig bakteriell infektion och Lymfoid Interstitiell Pneumonit (LIP) är inte lika prognostiskt ogynnsamma som övriga klass B-tillstånd och motiverar inte alltid antiretroviral behandling.

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

Klass	N	A	B	C
Symtom	Inga	Milda	Måttliga	Allvarliga
	≤ 1 av A	<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 • Trombocytopeni < 100 • Neutropeni < 1 	<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 • Kaposi sarkom • Lymfom • Disseminerad eller extrapulmonell TB • Cerebral toxoplasmos • Disseminerad MAC • PCP • Progressiv multifokal leukoencefalopati • Wasting syndrome

Modifierat från CDC 1994

Val av initial behandling till barn

Resistenstestning bör utföras innan behandlingsstart. Om detta inte är möjligt bör moderns behandlingshistoria och eventuella resistensmönster beaktas, om sådan information finns tillgänglig.

Utbudet av läkemedel för pediatrikt bruk är begränsat, och beredningarnas smak samt tablettstorlek har större betydelse än vid vuxenbehandling. Dosering till barn styrs efter vikt alternativt kroppsyta (beroende av vikt och längd). Eftersom barn i perioder växer snabbt är det viktigt att kunna justera dosen. Detta kan uppnås med hjälp av mixtur i ökande mängd alternativt med kombinationer av tabletter av olika styrkor. Vid tablettbehandling är flera preparat svåra att använda, eftersom urvalet av styrkor är begränsat.

Till tidigare obehandlade barn rekommenderas i första hand:

- 2 NRTI (abakavir + lamivudin) + 1 NNRTI (nevirapin om < 3 år; efavirenz om ≥ 3 år)
eller
 - 2 NRTI (abakavir + lamivudin) + 1 PI/r (lopinavir/r)
- Vad gäller NRTI-preparaten har kombinationen abakavir + lamivudin en bättre biverkningsprofil och är effektivare än zidovudin + lamivudin [52].
 - Abakavir och lamivudin finns nu som tabletter med skåra vilket ökar flexibiliteten och gör preparaten lättare att dosera vid behandling av växande barn.
 - Test för HLA B*5701 ska utföras innan behandling med abakavir påbörjas och läkemedlet ska inte användas vid positivt resultat [13]. Zidovudin + lamivudin rekommenderas i dessa fall.
 - Tenofovir bör, i frånvaro av adekvat farmakokinetisk och säkerhetsmässig dokumentation, inte ges till barn men kan användas till postpubertala ungdomar.
 - Emtricitabin kan användas till barn och ungdomar som väger minst 33 kg.
 - Stavudin eller zidovudin (utom i fall då patienten är HLA-B*5701 positiv) rekommenderas inte som förstahandspreparat till behandlingsnaiva barn och ungdomar.

Valet mellan NNRTI och PI styrs av samma överväganden som hos vuxna.

Profylax mot opportunistiska infektioner

Profylax mot *Pneumocystis jiroveci* ges enligt följande:

- < 12 mån → Påbörjas oberoende av immunstatus

- 1–4 år → Påbörjas om CD4 < 15 % eller 500 x 10⁶ celler/L
- ≥ 5 år → Påbörjas om CD4 < 15 % eller 200 x 10⁶ celler/L

Som alternativ till peroralt Trimetoprim/ Sulfametoazol används i specialfall Dapsone alternativt inhalation/intravenöst Pentamidin.

Rutinmässig primär profylax mot andra opportunistiska infektioner rekommenderas inte.

Uppföljning

Vård och behandling av HIV-infekterade barn och ungdomar kräver kompetens inom både HIV-vård och pediatrik. Förutom antiretroviral behandling behöver barnet och dess familj tillgång till barnmedicinsk och psykosocial kompetens. Nationell utbildningsverksamhet i lägerform (HIV-skola) för barn och ungdomar med HIV arrangeras flera gånger per år av Kompetens- och Resurscentrum för Barn och Ungdomar med HIV vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge. I normalfallet följs barn och ungdomar med klinisk kontroll och provtagning för HIV-RNA och CD4-celler ca var tredje månad. Kliniska symtom, misstänkta biverkningar, följsamhetsproblem och höga virusnivåer kräver tätare kontroller eftersom immunstatus snabbt kan försämrats. Provtagningsrekommendationerna skiljer sig inte nämnvärt från dem som används inom vuxensjukvården. Det är även av stor vikt att InfCare HIV används vid uppföljning av barn med HIV infektion. En lätt modifierad version av InfCare HIV finns tillgänglig för barn.

7.2 Postexpositionsprofylax (PEP)

PEP kan vara indicerat efter sticktillbud med HIV-kontaminerat instrument där huden penetrerats (evidensgrad 3b, rekommendationsgrad B), efter oskyddat samlag med HIV-infekterad person eller om spruta delats med HIV-positiv narkoman (evidensgrad 5, rekommendationsgrad D). PEP kan även vara aktuell efter exposition av infekterat blod på slemhinna eller skadad hud (rekommendationsgrad D).

Smittorisken vid sticktillbud eller kondomhaveri är mycket liten om indexpatienten har stabilt icke-detekterbart HIV-RNA. I dessa fall kan man överväga att inte ge PEP, om sådan information kan verifieras.

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.

Behandling med zidovudin + lamivudin + tenofovir eller annan kombination anpassad till resistensmönstret hos index-patientens virus

och/eller index-patientens nuvarande och tidigare behandling, ges under fyra veckor (rekommendationsgrad D). Vid valet mellan Combivir + Viread och Truvada + Retrovir väljs i första hand Truvada + Retrovir då Retrovir kan ges i den något lägre dosen 250 mg med mindre risk för biverkningar. Den initiala tidsaspekten är viktigast och i avsaknad av eller vid osäkerhet om lämpligaste preparat bör annan tillgänglig trippelkombination ges. Abakavir och nevirapin ska undvikas p.g.a. risken för allvarliga biverkningar.

Om PEP ges bör den riskutsatte följas med antikroppstest dag 0 samt 6, 12 och 24 veckor efter exposition. Om PEP inte ges rekommenderas 3 månader uppföljning. Motivet till att utöka uppföljningen till 6 månader är att antikropsutvecklingen sannolikt är långsammare när PEP har givits. Rekommendationen om hur länge en patient behöver följas efter en PEP är baserad på en konservativ bedömning av risken för sen serokonversion. 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 och psykosociala problem.

7.3 Behandling av primär HIV-infektion (PHI)

Inga studier har visat på en klinisk fördel med tidigt insatt behandling. Patienter med uttalade symptom vid PHI har en snabbare progress av infektionen jämfört med patienter som är symptomfria efter smittöverföringen (evidensgrad 2b). Vid tidig diagnos av svår symtomgivande PHI kan man överväga att omedelbart inleda behandling, men det är osäkert om sådan behandling har något värde.

7.4 HIV-behandling vid tuberkulos och andra mykobakterieinfektioner

Betydelsefulla interaktioner föreligger mellan antiretroviral och antimykobakteriella läkemedel. Tuberkulosbehandling bör påbörjas först och om antiretroviral behandling 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 antiretroviral läkemedel. Valet av efavirenz eller PI/r (nedan) följer tidigare resonemang.

Vid samtidig behandling av tuberkulos rekommenderas:

- efavirenz i dosering 800 mg x 1 (+ 2 NRTI) tillsammans med tuberkulostatika i normal dosering:
 - isoniazid 300 mg x 1
 - rifampicin 450-600 mg x 1

etambutol 15 mg/kg x 1 (utsättes e.v. efter resistensbesked)
pyrazinamid 1500-2000 mg x 1 (utsättes efter 2 månaders behandling)

eller

- booster PI (+ 2 NRTI) tillsammans med tuberkulostatika, där rifabutin ersätter rifampicin (oförändrad tuberkulostatika i övrigt). Proteashämmaren ges i normaldosering, rifabutin f.n. i dosen 150 mg måndag, onsdag, fredag (se respektive produktresumé, som kan komma att revideras framgent).

Efavirenz-alternativet förordas eftersom dokumentationen är större och kostnaden lägre.

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

- booster PI i normal dosering (+ övriga HIV-lm) tillsammans med rifabutin i dosen 150 mg måndag, onsdag, fredag (klaritromycin, etambutol i dosering som ovan)

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

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

7.5 HIV-behandling vid samtidig hepatit B virus eller hepatit C virus infektion

Samtidig infektion med HIV och hepatit B (HBV) respektive hepatit C (HCV) är vanliga som ett resultat av gemensamma transmissionsvägar. I Sverige är ca 5 % av HIV-infekterade patienter samtidigt kroniskt infekterade med HBV och cirka 20 % med HCV, med högre prevalens (50 - 90 %) i vissa grupper, såsom intravenösa missbrukare och blödersjuka (InfCare HIV, september 2008). Genom effektiv antiretroviral terapi har överlevnaden hos HIV-infekterade patienter signifikant förbättrats. HIV-infektion ökar progresstakten av leverskadan vid hepatit co-infektion jämfört med patienter utan HIV [53]. Således har leverkomplikationer blivit en ledande orsak till morbiditet och mortalitet hos co-infekterade patienter i vissa Europeiska regioner [54].

Tenofovir, lamivudin och emtricitabin har kliniskt relevant aktivitet mot både HBV och HIV. De nukleosidanaloger som har indikationen HBV (inte indikation HIV), har även aktivitet (måttlig till hög) mot HIV, med risk för korsresistensutveckling hos HIV-viruset (adefovir: ev risk för tenofovir-resistens, entekavir: 3TC/FTC-resistens). Telbivudin utgör e.v. ett undantag, men anses inte vara ett förstahandsalternativ för behandling av HBV. Härmed följer att:

Samtidig hepatit C föranleder:

- Aktivt ställningstagande till HCV-behandling. Absoluta kontraindikationer för HCV-behandling är få, och skiljer sig inte för patienter med HIV-infektion.
- Ställningstagande till tidigare start av HIV-behandling, om inte HCV-behandling hinner genomföras medan CD4-talet fortfarande är högt, eller då HCV-behandling inte är genomförbar/har misslyckats.

Se läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer (2008) för hepatit C (www.lakemedelsverket.se).

Samtidig hepatit B föranleder:

- Behandling som effektivt behandlar både HIV- och HBV-infektionen till alla patienter som behöver behandling av endera infektion. I praktiken innebär detta att tenofovir/emtricitabine (Truvada) bör ingå som del av HIV-behandlingen om inte kontraindikation föreligger.
- Peg-interferon i mono-terapi kan dock i enstaka fall övervägas för vissa patienter som är i behov av HBV-behandling, men som har höga CD4-tal.

Se RAVs behandlingsrekommendationer (2007) för hepatit B (www.rav.nu).

7.6 Vaccination mot hepatit A och B

HIV-infekterade patienter som inte har markerar 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 söka uppnå en skyddande anti-HBs nivå [55]. Man kan även vänta med vaccination tills CD4+ talen stigit efter insatt HIV-behandling. Vid CD4-tal >500 närmar sig vaccinationssvaret det som ses hos HIV-negativa. Co-infekterade patienter med HIV, HBV och/eller HCV bör vaccineras mot hepatit A.

7.7 Behandling av HIV-2 infektion

Immunbrist utvecklas mycket långsammare vid HIV-2 infektion än vid HIV-1 infektion och många

HIV-2 patienter behöver sannolikt aldrig någon antiretroviral behandling. När behandling trots allt måste ges så finns det flera specifika problem att ta hänsyn till. Kunskapen om hur HIV-2 bör behandlas är mycket begränsad i avsaknad av bra kliniska studier av HIV-2 behandling. Nedanstående riktlinjer baseras därför framförallt på *in vitro* studier och kliniska erfarenheter i Frankrike, Spanien och Portugal.

- CD4-uppgången förefaller vara sämre vid behandling av HIV-2 än HIV-1. Av detta skäl kan det finnas skäl att överväga behandling vid högre CD4 nivåer. Någon vetenskapligt grundad gräns där behandling bör insättas finns inte.
- NNRTI: Alla preparat, inklusive etravirin, saknar aktivitet mot HIV-2.
- NRTI: Alla preparat förefaller ha klinisk relevant aktivitet mot HIV-2, men den genetiska barriären mot resistens förefaller vara lägre än för HIV-2 eftersom K65R och Q151M mutationerna verkar utvecklas lättare.
- PI/r: Lopinavir, darunavir och saquinavir förefaller ha kliniskt relevant aktivitet mot HIV-2, medan övriga PI förefaller ha begränsad aktivitet. Den genetiska barriären mot resistens förefaller vara lägre än hos HIV-1, åtminstone när det gäller lopinavir.
- EI och II: Enfuvirtide saknar aktivitet mot HIV-2, medan raltegravir verkar ha kliniskt relevant aktivitet även om *in vivo* data är mycket begränsade. För maraviroc saknas uppgift.
- Den kliniska erfarenheten är att behandlingsvikt är vanligare vid HIV-2 infektion än vid HIV-1 infektion.
- Resistenstest finns inte tillgänglig för HIV-2. Det går visserligen tekniskt att utföra testen, men kunskapen om hur resultaten ska tolkas är mycket begränsad.
- Insatser för att uppnå mycket god följsamhet är ännu viktigare vid behandling av HIV-2 än HIV-1 eftersom det oftast kommer att saknas bra alternativ för andra linjens behandling och eftersom den genetiska barriären mot resistens sannolikt är lägre än för HIV-1.
- Ett rimligt behandlingsalternativ för en behandlingsnaiv HIV-2 patient är två NRTI (abakavir/lamivudin eller tenofovir/emtricitabin) + lopinavir/r eller darunavir/r. Tillägg av raltegravir kan övervägas.

8. 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 kostnadsfria hemsidan <http://www.hiv-druginteraction.org/> eller den avgiftsbelagda <http://www.clinicalpharmacology.com/>.

NRTI

NRTI-preparaten interagerar i första hand med varandra. Exempelvis är samtidig behandling med NRTI-paren zidovudin och stavudin (tymidin-analoger), lamivudin och emtricitabin (cytosin-analoger), samt tenofovir och didanosin (adenosin-analoger), kontraindicerade då de endera saknar additiv effekt eller har ogynnsamma interaktioner [28], (Viread SPC). Ribavirin bör ej kombineras med abakavir (nedsatt effekt av ribavirin), didanosin (ökad risk för laktacidosis) eller zidovudin (ökad risk för anemi) [37, 56].

NNRTI

NNRTI inducerar flera CYP-enzym, vilket, vid samtidig medicinering, 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). Samtidig behandling med NNRTI och PI är ibland problematisk på grund av enzyminduktion. I det enskilda fallet hänvisas till respektive läkemedels SPC.

PI

Vid behandling med PI rekommenderas generellt att dessa samadministreras med ritonavir i lågdos. Ritonavir är en mycket potent hämmare av det läkemedelsmetaboliserande enzymet CYP3A, och ökar därför PI-exponeringen kraftigt ("boosting"), vilket ger bättre behandlingsresultat och minskad risk för resistens vid eventuell behandlingssvikt. Ritonavir-boosting medför dock risk för interaktion med ett stort antal läkemedel, där vissa kombinationer är kontraindicerade och andra kräver dosanpassning. Vid förskrivning av läkemedel hos patienter som behandlas med PI/r, bör risken för interaktioner alltid beaktas. Flera web-baserade interaktionsdatabaser finns tillgängliga (se ovan), liksom möjligheten att konsultera klinisk farmakolog. Några exempel på kliniskt betydelsefulla interaktioner är:

- *Statiner*: Simvastatin och lovastatin är kontraindicerade vid samtidig PI/r-behandling. Förstahandsval bland statiner är i de flesta fall pravastatin. Vid darunavir/r-be-

handling är dock atorvastatin i dosen 10 mg/dag förstahandsval. Även för rosuvastatin ökar exponeringen. Vid eventuell sambehandling bör rosuvastatin ges i låg startdos och patienten monitoreras avseende biverkningar.

- *Blodtrycksläkemedel*: Ökad exponering för calciumblockerare vilka bör användas med stor försiktighet. Betablockerare, diuretika och ACE-hämmare förväntas ej interagera
- *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 cushingsyndrom vid sambehandling med PI/r. Beklometason är ett alternativ som inte förväntas interagera med PI/r.

Vid samtidig administrering omeprazol och atazanavir/r minskar exponeringen för atazanavir kraftigt (ca 75 %). Användning av protonpumpshämmare är därför kontraindicerad hos patienter som behandlas med atazanavir. Vid samtidig behandling med antacida eller H2-blockare och atazanavir bör doserna förläggas så att risken för nedsatt upptag av atazanavir minimeras. Vid sambehandling med H2-blockare bör atazanavir tas minst 2 timmar före och minst 10 timmar efter intag av H2-blockaren. Vid antacidaanvändning bör atazanavir tas minst 2 timmar före och minst en timme efteråt (Reyataz SPC).

Interaktioner med antikonceptionella medel

Ritonavir inducerar metabolismen av progestinen norethisterone och av etinylöstradiol [57]. Den kliniska relevansen av detta är okänd, men minskad effekt av perorala antikonceptionella medel kan inte uteslutas. För NNRTI saknas data till stöd för en sådan interaktion, men den skulle på teoretiska grunder förväntas. Därför bör annan form av antikonceptionella medel användas vid sambehandling med dessa preparat.

Födointeraktioner

För vissa HIV-läkemedel förekommer kliniskt relevanta interaktioner med föda. Flera av läkemedlen, inklusive tenofovir och alla PI (utom lopinavir/r i tablettform), bör intas med föda, då biotillgängligheten i fasta är lägre. För didanosin enterokapslar gäller dock att de bör tas fastande, då AUC annars minskar med 19 – 27 % (Videx EC SPC). Tillgängliga data talar dock för att detta är av mycket tveksam betydelse [58]. För att minska risken för CNS-biverkningar rekommenderas generellt att efavirenz intas fastande. Toppkoncentrationen av efavirenz blir då något lägre vilket kan

vara gynnsamt ur biverkningssynpunkt (Sustiva SPC).

Interaktioner med naturläkemedel

Flera studier har visat att Johannesört (*Hypericum perforatum*) är en mycket potent inducerare av CYP-enzymerna och transportproteiner, bl.a. P-gp. Användning av Johannesört tillsammans med HIV-behandling är därför kontraindicerad. Eftersom interaktionsrisken för det stora flertalet naturläkemedel är okänd rekommenderas en allmän försiktighet vid användning under pågående HIV-behandling.

8.1 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 atazanavir och efavirenz (manifest ikterus, CNS-biverkningar)
- Vid uttalad lever- eller njurfunktionsnedsättning
- Vid sviktande PI-behandling

Avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, erbjuder plasma-koncentrationsbestämningar av flera antiretrovirala läkemedel. För sortiment och provtagningsanvisningar hänvisas till www.karolinska.se/lab. 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 3: 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

Referenser

- [1] Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson AM, Lambert PC, et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *Jama*. 2008 Jul 2;300(1):51-9.
- [2] De Meyer SM, Spinosa-Guzman S, Vangeneugden TJ, de Bethune MP, Miralles GD. Efficacy of once-daily darunavir/ritonavir 800/100 mg in HIV-infected, treatment-experienced patients with no baseline resistance-associated mutations to darunavir. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2008 Oct 1;49(2):179-82.
- [3] Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS (London, England)*. 2008 Jul 31;22(12):1389-97.
- [4] Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 7;370(9581):39-48.
- [5] Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 7;370(9581):29-38.
- [6] Lundgren JD, Babiker A, El-Sadr W, Emery S, Grund B, Neaton JD, 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. *The Journal of infectious diseases*. 2008 Apr 15;197(8):1145-55.
- [7] Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peoples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *The New England journal of medicine*. 2008 May 15;358(20):2095-106.
- [8] Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *The New England journal of medicine*. 2003 Dec 11;349(24):2293-303.
- [9] Sax P. ACTG 5202: Shorter time to virologic failure (VF) with abacavir/lamivudine (ABC/3TC) than tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) as part of combination therapy in treatment-naïve subjects with screening HIV RNA greater than or equal to 100,000 c/ml. *XVII International AIDS Conference Mexico City 2008*. Abstract THAB0303.
- [10] Smith K. Similarity in efficacy and safety of abacavir/lamivudine (ABC/3TC) compared to tenofovir/emtricitabine (TENOFVIR/FTC) in combination with QD lopinavir/ritonavir (LPV/r) over 96 weeks in the HEAT study. *XVII International AIDS Conference*. Mexico City 2008. Abstract LBPE1138.
- [11] Pappa K. ABC/3TC shows robust virologic responses in ART-naïve patients for baseline (BL) viral loads of >100,000c/mL and <100,000c/mL by endpoint used in ACTG5202. *XVII International AIDS Conference*. Mexico City 2008. Abstract THAB0304.
- [12] Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 1;43(1):99-102.
- [13] Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *The New England journal of medicine*. 2008 Feb 7;358(6):568-79.
- [14] Lundgren J. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the SMART study. *XVII International AIDS Conference*. Mexico City 2008. Abstract THAB0305.
- [15] Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, 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 Apr 26;371(9622):1417-26.
- [16] Cutrell A. Is abacavir (ABC)-containing combination antiretroviral therapy (CART) associated with myocardial infarction (MI)? No association identified in pooled summary of 54 clinical trials. *XVII International AIDS Conference*. Mexico City 2008. Abstract WEAB0106.
- [17] Gupta R, Hill A, Sawyer AW, Pillay D. 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 Sep 1;47(5):712-22.
- [18] Leon A, Martinez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Pumarola T, et al. Early virological failure in treatment-naïve HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS (London, England)*. 2005 Jan 28;19(2):213-5.
- [19] Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *The New England journal of medicine*. 2002 Jun 27;346(26):2039-46.
- [20] Aleman S, Soderbarg K, Visco-Comandini U, Sitbon G, Sonnerborg A. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS (London, England)*. 2002 May 3;16(7):1039-44.

- [21] Vandamme AM, Sonnerborg A, Ait-Khaled M, Albert J, Asjo B, Bachelier L, et al. Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. *Antiviral therapy*. 2004 Dec;9(6):829-48.
- [22] Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, Walmsley SL, Katlama C, Clotet B, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug reSistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*. 2006 Aug 5;368(9534):466-75.
- [23] Youle M, Staszewski S, Clotet B, Arribas JR, Blaxhult A, Carosi G, et al. Concomitant use of an active boosted protease inhibitor with enfuvirtide in treatment-experienced, HIV-infected individuals: recent data and consensus recommendations. *HIV clinical trials*. 2006 Mar-Apr;7(2):86-96.
- [24] Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2006 Dec 15;43(5):535-40.
- [25] El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine*. 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
- [26] Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, Gifford AL, Neidig J, Zwickl B, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG). *AIDS care*. 2000 Jun;12(3):255-66.
- [27] Hecht FM. Measuring HIV treatment adherence in clinical practice. *AIDS clinical care*. 1998 Aug;10(8):57-9.
- [28] Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV-1-infected adults exposed to antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*. 2007 Nov 30;21(18):2455-64.
- [29] Connolly N, Manders E, Riddler S. Suction-assisted lipectomy for lipodystrophy. *AIDS research and human retroviruses*. 2004 Aug;20(8):813-5.
- [30] Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2003 Nov 20;349(21):1993-2003.
- [31] Keiser PH, Sension MG, DeJesus E, Rodriguez A, Olliffè JF, Williams VC, et al. Substituting abacavir for hyperlipidemia-associated protease inhibitors in HAART regimens improves fasting lipid profiles, maintains virologic suppression, and simplifies treatment. *BMC infectious diseases*. 2005 Jan 12;5(1):2.
- [32] Llibre JM, Domingo P, Palacios R, Santos J, Perez-Elias MJ, Sanchez-de la Rosa R, et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *AIDS (London, England)*. 2006 Jun 26;20(10):1407-14.
- [33] Mobius U, Lubach-Ruitman M, Castro-Frenzel B, Stoll M, Esser S, Voigt E, et al. Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2005 Jun 1;39(2):174-80.
- [34] Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y, Aberg JA, Blaschke T, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS (London, England)*. 2002 Mar 8;16(4):569-77.
- [35] Hsyu PH, Schultz-Smith MD, Lillibridge JH, Lewis RH, Kerr BM. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001 Dec;45(12):3445-50.
- [36] Arenas-Pinto A, Grant AD, Edwards S, Weller IV. Lactic acidosis in HIV infected patients: a systematic review of published cases. *Sexually transmitted infections*. 2003 Aug;79(4):340-3.
- [37] Moreno A, Quereda C, Moreno L, Perez-Elias MJ, Muriel A, Casado JL, et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. *Antiviral therapy*. 2004 Feb;9(1):133-8.
- [38] Servoss JC, Kitch DW, Andersen JW, Reisler RB, Chung RT, Robbins GK. Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adult AIDS Clinical Trial Group (1989-1999). *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2006 Nov 1;43(3):320-3.
- [39] Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis*. 2006 Jan 15;42(2):283-90.
- [40] Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 15;40(8):1194-8.
- [41] Winston A, Amin J, Mallon P, Marriott D, Carr A, Cooper DA, et al. Minor changes in calculated creatinine clearance and anion-gap are associated with tenofovir disoproxil fumarate-containing

- highly active antiretroviral therapy. *HIV medicine*. 2006 Mar;7(2):105-11.
- [42] Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002 Mar 2;359(9308):727-32.
- [43] Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004 Mar 23;101(12):4180-5.
- [44] Naver L, Lindgren S, Belfrage E, Gyllensten K, Lidman K, Gisslen M, et al. Children born to HIV-1-infected women in Sweden in 1982-2003: trends in epidemiology and vertical transmission. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2006 Aug 1;42(4):484-9.
- [45] McIntosh K, Shevitz A, Zaknun D, Kornegay J, Chatis P, Karthas N, et al. Age- and time-related changes in extracellular viral load in children vertically infected by human immunodeficiency virus. *The Pediatric infectious disease journal*. 1996 Dec;15(12):1087-91.
- [46] Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women. *The European Collaborative Study. The Pediatric infectious disease journal*. 1992 Dec;11(12):1018-26.
- [47] 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 Nov 15;362(9396):1605-11.
- [48] Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *The New England journal of medicine*. 2008 Nov 20;359(21):2233-44.
- [49] Dunn D, Woodburn P, Duong T, Peto J, Phillips A, Gibb D, et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *The Journal of infectious diseases*. 2008 Feb 1;197(3):398-404.
- [50] Walker AS, Doerholt K, Sharland M, Gibb DM. Response to highly active antiretroviral therapy varies with age: the UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study. *AIDS (London, England)*. 2004 Sep 24;18(14):1915-24.
- [51] 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age *Morb Mortal Wkly Rep*. 1994;43(RR12):1-12.
- [52] Green H, Gibb DM, Walker AS, Pillay D, Butler K, Candeias F, et al. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS (London, England)*. 2007 May 11;21(8):947-55.
- [53] Koziel MJ. Influence of HIV co-infection on hepatitis C immunopathogenesis. *Journal of hepatology*. 2006;44(1 Suppl):S14-8.
- [54] Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2008 Aug 15;48(5):590-8.
- [55] Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*. 2000 Jan 18;18(13):1161-5.
- [56] Bani-Sadr F, Goderel I, Penalba C, Billaud E, Doll J, Welker Y, et al. Risk factors for anaemia in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin. *Journal of viral hepatitis*. 2007 Sep;14(9):639-44.
- [57] Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH, et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *British journal of clinical pharmacology*. 1998 Aug;46(2):111-6.
- [58] Hernandez-Novoa B, Antela A, Gutierrez C, Perez-Molina JA, Perez-Elias MJ, Dronda F, et al. Effect of food on the antiviral activity of didanosine enteric-coated capsules: a pilot comparative study. *HIV medicine*. 2008 Apr;9(4):187-91.