

2019

Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv



Norsk forening for
infeksjonsmedisin

DEN NORSKE LEGEFORENING

Følgende har vært med i revisjonen i 2018/19:

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

Torgun Wæhre, Infeksjonsavdelingen Ullevål, Oslo universitetssykehus

Frank Pettersen, Infeksjonsavdelingen Ullevål, Oslo universitetssykehus

Vidar Ormaasen, Infeksjonsavdelingen Ullevål, Oslo universitetssykehus

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

Lars Heggelund, Seksjon for infeksjonssykdommer Drammen, Vestre Viken

Harald Steinum, Avd for infeksjonssykdommer, St Olav, Trondheim

Eirik Pettersen, Infeksjonsavdelingen, Akershus universitetssykehus

Vegard Skogen, Infeksjonsavdelingen, Universitetssykehuset Nord Norge, Tromsø

Alexander Leiva, Infeksjonsavdelingen, Haukeland universitetssykehus, Bergen

Jon Sundal, Infeksjonsavdelingen, Stavanger universitetssykehus

Michelle Hanlon, Olafiaklinikken, Oslo universitetssykehus

Jetmund Ringstad, Sykehuset i Østfold, Kalnes

Innholdsfortegnelse

Innledning.....	1
Hva er nytt i 2019?.....	2
Initial vurdering og kontroller	3
Indikasjon for oppstart av antiretroviral terapi (ART) ved hivinfeksjon.....	4
Valg av medikamentregime ved oppstart.....	5
Skifte av behandlingsregime hos pasienter med viruskontroll (hiv-RNA <50).	6
H-resept og anbudsordning	7
Oppfølging av hivpositive kvinner	8
Graviditet og fødsel.....	9
Smitterisiko og medikamentell profylakse	10
Indikasjoner for posteksposisjonsprofylakse (PEP)	11
Pre-eksposisjonsprofylakse (PrEP).....	12
Testing og behandling av SOI	13
Resistens ved hiv	14
Terapisvikt	15

Innledning

European AIDS Clinical Society (EACS) har gode og oppdaterte europeiske retningslinjer fra oktober 2018 - se www.eacsociety.org. NFIM finner ikke grunn til å utarbeide egne norske retningslinjer på hele feltet, men ønsker å utdype og tilpasse enkelte områder. Retningslinjene er utformet med basis i faglige vurderinger og ikke justert av strategiske eller økonomiske årsaker. I denne niende revisjonen av NFIM's «Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv» er det foretatt endringer i avsnittet «Valg av medikamentregime ved oppstart» som er i tråd med EACS sine endringer. Tilsvarende er gjort i avsnittene «Graviditet og kvinner» og «Skifte av behandlingsregime hos pasienter med viruskontroll». Endringer som kom underveis i 2018 er flyttet ut fra «Hva er nytt» og omtales i de avsnittene de hører hjemme.

Vi takker alle som nok en gang har bidratt i dette årlige revisjonsarbeidet, inkludert Jon Birger Haug og Hans Erling Simonsen som hjelper oss med å publisere hiv-retningslinjene via www.hivfag.no og NFIM sine egne nettsider.

Retningslinjene ble godkjent av Norsk forening for infeksjonsmedisin på styremøtet 15.2.2019

Oslo, 15.2.19
Bente Magny Bergersen

Hva er nytt i 2019?

I tråd med nye europeiske retningslinjer, er integrasehemmere førstevalg ved oppstart hos naive. Rilpivirin- og darunavir-baserte regimer er rangert som alternative. Nytt av året er introduksjon av 2-tablett regimer. Dolutegravir + lamivudin er tatt inn som alternativt oppstartsregime – men da med en del spesifiserte forutsetninger. Avsnittet om skifte av behandlingsregime hos pasienter med viruskontroll er utvidet og inkluderer også alternative 2-tablett regimer. Når det gjelder registrering av H-resepter i elektronisk pasientjournal er kravet om koding av separate særkoder frafalt. ICD-10 koden som skal brukes på H-resepten for både PEP og PrEP er Z29.2 – annen forebyggende kjemoterapi. Noe helt annet, men viktig for infeksjonspoliklinikkene, er at fra 1.1.19 kan indirekte konsultasjoner være inntektsgivende, jmf. ISF-regelverk 2019 kapittel 6.25.

Tabell 1

Forkortelser				
3TC	lamivudine		NRTI	Nukleos(t)id revers transkriptase inhibitor (nukleosidanalog)
ABC	abakavir		NRTI	
FTC	emtricitabine		NRTI	
TAF	tenofovir alafenamide		NRTI	
TDF	tenofovir disoproxil fumarat		NRTI	
RPV	rilpivirin		NNRTI	Non-nukleosid revers transkriptase inhibitor
RTV	ritonavir	/r	PI booster	
COBI	kobicistat	/k	booster	
DRV	darunavir		PI	Protease inhibitor (proteasehemmer)
DTG	dolutegravir		INSTI	Integrase strand transfer inhibitor (integrasehemmer)
EVG	elvitegravir		INSTI	
RAL	raltegravir		INSTI	
BIC	biktegravir		INSTI	

Epidemiologi

Hvert år påvises det omkring 220 nye tilfeller av hiv i Norge. Av disse er 115 heteroseksuelt smittet, hvorav de fleste er smittet før ankomst Norge. Svært få barn fødes med hiv i Norge i dag. Blant sprøytebrukere har tallene holdt seg stabile med under 10 pr år. Blant menn som har sex med menn (MSM) har vi de siste årene registrert en gledelig reduksjon av nysmitte i Norge. Siden seksuelt overførbare infeksjoner (SOI) i MSM-gruppen er stadig økende, er det grunn til å tro at rask oppstart av antiretroviral terapi (ART) og preeksposisjonsprofylakse (PrEP) har hatt betydning for redusert nysmitte. Økt testaktivitet i utsatte grupper har også bidratt. Det er fortsatt viktig at behandlingsapparatet fokuserer på tiltak som kan redusere smittespredningen; god smitteoppsporing, behandling av andre seksuelt overførbare infeksjoner, informasjon om forebygging, aktiv kontakt med pasienter som av ulike årsaker glipper i oppfølgingen, samt tett oppfølging av pasientene med samtaler om seksualitet og psykisk helse.

Tabell 2

**Hivinfeksjon i Norge etter smittemåte og diagnoseår.
(Meldt MSIS per 31.12.17. Øyvind Nilsen, Fhi)**

Smittemåte	<08	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	Total
Heteroseksuell	1875	184	171	157	155	142	124	130	138	120	115	3311
- smittet mens bosatt i Norge	610	46	44	57	46	46	31	47	52	50	47	1076
- smittet før ankomst Norge	1265	138	127	100	109	96	93	83	86	70	68	2235
Homoseksuell	1188	93	88	85	97	76	98	107	70	87	88	2077
Sprøytedeling	541	12	11	11	10	11	8	7	8	8	7	634
Via blod-/blodprodukt	46		1					1				48
Fra mor til barn	55	4	4	1	4	7	1	3	2	2	2	85
Annen/ukjent	84	6	9	4	2	6	3	1	3	3	1	122
Total	3789	299	284	258	268	242	234	249	221	220	213	6277

Tabell 3

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

Initial vurdering og kontroller

Alle som tester positivt på en hivtest bør snarest henvises til en infeksjonsmedisiner for

initial vurdering. Alle hivklinikker må ha en ansvarlig lege (infeksjonsmedisiner) med oppdatert kunnskap og erfaring med behandling av hivpasienter. Alle hivpasienter bør ha en fastlege som er informert om diagnosen og som hivspesialisten kan samarbeide med.

Førstegangskonsultasjon kartlegging:

- Utdannelse, arbeid, partner og barn (hiv status), oppholdstillatelse, bolig, økonomi, reisevirksomhet til utlandet, seksualanamnese
- Tidligere sykdommer (inkludert seksuelt overførbare infeksjoner), arv (kardiovaskulær sykdom, kreft, diabetes, benskjørhet, nyresykdom), allergi, fysisk aktivitet, naturlige funksjoner
- Dato for første positive hivtest, vurdere prøvesvar: omslagsfase? Registrere MSIS nummer
- Bruk av PEP eller PrEP nå og tidligere. Risikosituasjon(er), påbegynt smitteoppsporing?
- Hivrelaterte symptomer og funn (se Tabell 3)
- Psyke og behov for ekstra samtaler, evt. henvising til psykolog/ psykiater
- Tuberkulose-anamnese hos innvandrere fra land med høy tuberkuloseforekomst
- Medikamenter inkludert naturpreparater og prevensjonsmidler
- Detaljert rusmiddelanamnese: røyk, alkohol, hasj, poppers, benzodiazepiner, (met)amfetamin, mefedron, GhB, ecstasy, kokain, heroin, annet
- Status inkludert fauces/ glandler (hals, axiller, lyske), utslett, blodtrykk, puls, høyde, vekt

Førstegangskonsultasjon, prøvetaking

- Hb, leukocytter med diff, trombocytter, bilirubin, ALAT, ALP, Ca, P, kreatinin, eGFR, glukose, total kolesterol, LDL, HDL og triglyserider
- Serologi: hiv-konfirmasjonstest ved behov (oppgi MSIS-nummer), toxoplasmose, CMV, hepatitt A/B/C, syfilis
- Virologi: hiv-RNA og primærresistens (kopi hvis allerede utført, oppgi MSIS-nummer)
- CD4/CD8
- HLAB*5701
- IGRA test
- Urinstix: røde, hvite, glukose, proteiner. U-totalprotein/kreatinin ratio hvis positiv stix på protein
- (Røntgen thorax, EKG)
- SOI sjekk- se eget avsnitt
- Kvinner: cervixutstryk hos fastlege eller gynekolog

Den første tiden

- Psykososial kartlegging: familie, nettverk, bolig, økonomi. Behov for kontakt med samtalepartner, psykiater, rusomsorg, sosionom, trygdekontor, ernæringsfysiolog.
- Tannbehandling: Rett til refusjon av utgifter til infeksjonsforebyggende tannbehandling er knyttet til om pasienten har en immunsvikt som gir økt risiko for infeksjoner. Hvis pasienten fyller det kriteriet må erklæringen inneholde følgende formulering for å utløse refusjon: «infeksjon og/eller infeksjonsspredning fra munn/kjeve/tenner kan innebære en alvorlig og livstruende risiko, og den risikoen har sammenheng med hivinfeksjonen og/eller behandlingen».
- Smitteoppsporing. MSIS-melding.
- Samtale om smittsomhet og smittevernloven.
- Rettigheter og plikter i hht.Smittevernloven §4.
- Informasjon om pasientorganisasjoner.
- Samtale om sex og samliv, barneønske, PrEP og PEP.
- Vaksinasjon: Pneumokokkvaksinering: Først gis PKV13 (Prevenar®) og så PKV23 (Pneumovax®) minst 2 mndr senere. Revaksinering er ikke nødvendig. Behov for hepatitt A og/el B vaksine vurderes. HPV vaksine anbefales til alle < 26 år (MSM < 40 år) – men de må betale den selv. Gardasil-9® dekker HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 og 58, dvs. beskytter både mot kjønnsvorter og analkreft. Influensavaksine.
- Samtale om viktigheten av å ha en fastlege.
- Kartlegge behov for hjelp til røykeslutt eller å redusere bruk av alkohol og/eller andre rusmidler.

Kontroller

- Det første året kommer pasienten oftest til 3-6 kontroller før alt er gjort og pasienten er stabilisert på et passende medikamentregime. Stabile pasienter kan gå til kontroll 1 gang pr år.
- Spørre om det har vært noen nye hendelser/ sykdommer siden sist, evt. nye medisiner.
- Skrive H-resept. Sjekke interaksjoner medikamenter/ naturpreparater.
- Blodtrykk, vekt, røykestatus.
- Psykisk helse (depresjon/ angst/ ensomhet/ rus).
- Behov for tilleggsprøver mht. kronisk hepatitt B eller C? Behandle hepatitt C?
- Ferdig vaksinert? Se over.
- Behov for SOI-sjekk? Samtale omkring smitte og det å beskytte seg selv og andre mot smittsomme sykdommer.

- Samtale omkring seksualitet, partner, barneønske, prevensjon, cervixutstryk (hvert 1-3 år i hht nasjonalt screeningprogram)
- Pas > 50 år: vurdere risiko for benskjørhet, hjerte/karsykdom, kreft, hukommelsesproblemer.
- CD4 og hiv-RNA
- Aktuelle prøver: SR, Hb, leukocytter med diff, trombocytter, bilirubin, ALAT, ALP, Ca, P, CK, amylase, kreatinin, e-GFR
- glukose, HbA1C, total kolesterol, LDL, HDL og triglyserider.
- Serologi hepatitt B/C + syfilis.
- Urinstix: røde, hvite, glukose, protein. U-totalprotein/kreatinin ratio hvis positiv stix på protein. Spesielt viktig ved bruk av TDF.

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

Indikasjon for oppstart av antiretroviral terapi (ART) ved hivinfeksjon

Vi anbefaler at alle pasienter med hiv-infeksjon, uavhengig av CD4-tall, tilbys ART. Ved akutt hiv-infeksjon og ved kronisk hiv-infeksjon med lave CD4-tall er det viktig å komme raskt i gang med behandling. ART reduserer risikoen for alvorlig kompliserende sykdom og død selv ved høye CD4-tall og reduserer i betydelig grad risikoen for overføring av hiv til seksualpartnere. Det er viktig at pasienten involveres i beslutningen om å starte behandling, da behandlingen har et livslangt perspektiv, og god etterlevelse er viktig.

Supplerende informasjon:

Koinfeksjon hiv/hepatitt B: Det er holdepunkter for at koinfiserte vil kunne ha en raskere utvikling av hepatitt-assosiert leversykdom. Tenofovir (TDF eller TAF) skal inngå i ART regimer til koinfiserte med hepatitt B.

Koinfeksjon hiv/hepatitt C: Koinfeksjon med velbehandlet hiv synes å gi samme progresjon som hos ikke koinfiserte.

Koinfeksjon hiv/tuberkulose: Se eget avsnitt i Tuberkuloseveilederen – www.fhi.no/nettpub/tuberkuloseveilederen

Hivrelatert og ikke-hivrelatert malignitet: Hivpasienter skal ha samme kreftbehandling som andre pasienter både med tanke på aktuelle midler, doser og behandlingsslengde. Kreftbehandlende lege og infeksjonsmedisiner bør sammen vurdere toksisitet og interaksjoner.

Valg av medikamentregime ved oppstart

Hiv krever livslang behandling med flere medikamenter, og det må derfor tas særskilt hensyn til pasientens perspektiv. Det inkluderer aktuelle bivirkninger av behandlingen, risiko for utvikling av bivirkninger i et livsløpsperspektiv, potensiale for interaksjoner, spesielle hensyn ved administrasjon av medikamentene og vansker med å ta tabletter. Andre forhold som påvirker sannsynligheten for god etterlevelse, som muligheten for en-tablett regimer og opprettholdelse av effektive og godt tolererte regimer, må også tas hensyn til. Det er et mål at pasientene skal bidra til god behandling gjennom samvalg av behandlingsmetoder med legen. I behandling av hiv vil dette innebære en grundig diskusjon med pasienten om fordeler og ulemper ved de forskjellige tablettregimene.

Følgende aspekter ved behandlingen må tas hensyn til:

- Livslang behandling. Behandlingsavbrudd må unngås
- Bivirkningsprofil ved ulike regimer
- Komorbiditet: hjerte/kar-, lever og nyresykdom, benskjørhet, tuberkulose
- Psykiske problemer eller bruk av rusmidler
- Praktiske hensyn (frokostvaner, jobbrutiner, reisevirksomhet, behov for å skjule tablettinntak)
- Faste medisiner, naturpreparater, proteinpulver, syrenøytraliserende, vitamintilskudd. Sjekk mht. interaksjoner
- Graviditetsplaner, prevensjon – se eget kapittel
- CD4 tall, hiv-RNA og resistensprofil. Dette må være *tatt* før oppstart, men man må ikke nødvendigvis ha svaret klart
- HLA-B*5701-test
- Pris

Førstevalg oppstart behandling hos naive

Behandling av hivinfeksjon består av kombinasjonsterapi med flere typer medikamenter. Ved initialterapi velges primært en integrasehemmer og 2 NRTI. Sekundært velges et NNRTI (RPV) eller PI (DRV)-basert regime.

Valg av nukleosidanalogue (NRTI)

Ved initial terapi inngår 2 NRTI, og det anbefales å bruke enten kombinasjonen emtricitabin/ tenofovir eller abakavir/lamivudin. Disse kombinasjonspreparatene tas en gang daglig og anses å ha likeverdig antiretroviral effekt. Ikke nødvendig å ta med mat. Få interaksjoner.

Emtricitabin/ tenofovir disoproxil fumarat (**FTC/TDF**) tolereres vanligvis godt. Tenofovir alafenamid (TAF) har mindre negativ påvirkning av nyrer og benvev enn TDF, men mangler den lipidsenkende effekten. Kombinasjonen FTC/TAF (Descovy[®]) 200/10 brukes i kombinasjoner med booster (kobicistat eller ritonavir). Descovy[®] 200/25 brukes i kombinasjoner uten booster.

Abakavir/lamivudin (ABC/3TC): tolereres vanligvis godt, men abakavir kan forårsake alvorlig hypersensitivitetsreaksjon hos 5-8 % av behandlingsnaive pasienter (sjeldnere hos personer av afrikansk opprinnelse). Reaksjonen kommer oftest i løpet av de første 6 ukene og oppstår kun hos pasienter med bærerskap av HLA klasse 1 allel HLA-B*5701. Alle som skal starte behandling, må derfor kartlegges med en HLA-B*5701 test.

Valg av INSTI

Integrasehemmere (INSTI)

Integrasehemmere har få bivirkninger og gir rask reduksjon av virusmengde. Syrenøytraliserende, kalk, jern, vitaminer, naturpreparater og diverse kosttilskudd bør ikke tas på samme tidspunkt som en integrasehemmer – se detaljer i Felleskatalogen. Simvastatin og fluticason skal man også være spesielt oppmerksom på. Sjekk interaksjoner via www.hiv-druginteractions.org.

Dolutegravir, DTG

Dolutegravir finnes som enkelt tablett og kan kombineres med FTC/TDF, FTC/TAF eller ABC/3TC. Tas én gang daglig, ikke nødvendig med mat. Ved oppstart av dolutegravir vil man ofte se en økning av kreatinin som skyldes reduksjon av tubulær kreatininsekresjon og ikke redusert nyrefunksjon.

Dolutegravir finnes som kombinasjonstablett Triumeq[®]: ABC/3TC/DTG. Husk å sjekke at pasienten er HLAB*5701 negativ før oppstart med Triumeq[®].

Genetisk barriere DTG: Høy

Bictegravir, BIC

Bictegravir er en ny integrasehemmer som kun finnes som kombinasjonstablett: Biktarvy[®] (BIC/FTC/TAF). Tas én gang daglig, ikke nødvendig med mat. I de europeiske retningslinjene fra oktober 2018 er BIC blant 1.valg ved oppstart ART. Pr. 1.1.19 ikke godkjent av Beslutningsforum pga. pris.

Genetisk barriere: Trolig høy

Raltegravir, RAL

Raltegravir har få bivirkninger og lite interaksjoner. Isentress[®] 600 mg: 2 t x1, bortsett fra hos gravide hvor det skal doseres 400 mg: 1t x2. Må ikke nødvendigvis tas med mat.

Genetisk barriere RAL: Lav

Elvitegravir, EVG

Elvitegravir finnes kun som kombinasjonstabletter: EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild[®]) og EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya[®]). Tas én gang daglig med mat. Kobicistat øker serumkreatinin pga redusert tubulær kreatininsekresjon. Dette er ikke uttrykk for redusert nyrefunksjon. OBS kobicistat-interaksjoner, se www.hiv-druginteractions.org. I de europeiske retningslinjene fra oktober 2018 er ikke EVG lenger blant 1.valg ved oppstart ART.

Genetisk barriere EVG: Middels

Alternative oppstartsregimer

Proteasehemmere (PI)

Alle proteasehemmere bør boostres med kobicistat eller ritonavir, da dette sikrer en tilstrekkelig serumkonsentrasjon gjennom hele døgnet og reduserer risiko for resistensutvikling. Både proteasehemmere og kobicistat har en del interaksjoner – sjekk www.hiv-druginteractions.org. Høy genetisk barriere, lav risiko for resistensutvikling.

Darunavir, DRV

Darunavir finnes både i enkelttablett (Prezista) som må boostres med ritonavir, og som kombinasjonstablett med kobicistat som booster (Rezolsta[®], DRV/c) som kombineres med 2 NRTI. Tas 1 gang daglig, med mat. Kobicistat øker serumkreatinin pga redusert tubulær kreatininsekresjon. Dette er ikke uttrykk for redusert nyrefunksjon.

Darunavir finnes også i en kombinasjonstablett: (Symtuza[®], DRV 800/COBI 150/FTC200/3TC/TAF10). Symtuza[®] er pr. 1.1.19 ikke godkjent av Beslutningsforum pga. pris.

Genetisk barriere DRV: Høy

Nonnukleosid revers transkriptase inhibitorer (NNRTI)

Rilpivirin, RPV

Rilpivirin finnes som enkelt-tablett (Edurant[®]) og kombineres oftest med 2 NRTI. Må tas med mat og ikke er godkjent for pasienter med hiv-RNA >100 000 kopier/ml.

Rilpivirin har færre CNS-bivirkninger enn efavirenz. Har en del interaksjoner - sjekk www.hiv-druginteractions.org.

Rilpivirin finnes også som kombinasjonstablettene Odefsey[®] (rilpivirin/TAF 25/FTC) og Eviplera[®] (rilpivirin/TDF/FTC).

Genetisk barriere RPV: Lav

Andre alternative regimer

2-medikamentregime:

Det foreligger et begrenset antall studier som gir holdepunkt for at et 2-medikament regime med dolutegravir og lamivudin kan være trygt og effektivt ved oppstart – ref. metaanalyse http://www.aidsmap.com/Two-drug-protease-inhibitor-treatment-as-effective-as-three-drug-treatment-and-fewer-stop-due-to-side-effects/page/3360072/?utm_source=NAM-Email-Promotion&utm_medium=conference-bulletin&utm_campaign=English

Indikasjon: Ved kontraindikasjon mot øvrige anbefalte regimer.

Forutsetninger:

- Hiv-RNA < 500.000 kopier pr ml
- CD4 > 200
- Antatt god etterlevelse
- Ingen primær resistens mot medikamentene
- Bruk av prevensjon hvis kvinne i fertil alder
- Kronisk hepatitt B er utelukket

Tabell 4: Aktuelle hiv-legemidler 2019

ATC-kode	Virkestoff	Preparatnavn*) endres stadig pga nye generika	Dosering ART-naive uten resistens
	NRTI - nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere		
J05A F05	lamivudin (3TC)	Epivir	300 mg: 1 tablett x1
J05A F07	Tenofoviridisoproksilfumarat (TDF)	Tenofovir DF	245 mg: 1 tablett x1
J05A F13	Tenofovirafenamidfumarat (TAF)	Vemlidy (formelt kun godkjent som HBV behandling)	25 mg: 1 tablett x1 (ubostret regime)
J05A F09	emtricitabin (FTC)	Emtriva	200 mg: 1 tablett x1
J05A F06	abakavir (ABC)	Ziagen	300 mg: 2 tabletter x1
	NRTI kombinasjoner		
J05A R02	abakavir + lamivudin	Kivexa Abakavir/ lamivudine	600/300: 1 tablett x1
J05A R03	emtricitabin + tenofoviridisoproksil	Emtricitabin/ tenofoviridisoproksil	200/245: 1 tablett x1
J05A R17	emtricitabin + tenofovirafenamid	Descovy	200/10: 1t x1 når komb med booster 200/25: 1t x1 når komb uten booster
	INSTI - integrasehemmere		
J05A X12	dolutegravir	Tivicay	50 mg: 1t x1
J05A X08	raltegravir	Isentress	600 mg: 2t x1
	INSTI - kombinasjoner		
J05A R13	abakavir + lamivudin + dolutegravir	Triumeq	600/300/50: 1t x1
J05A X08	raltegravir	Isentress	600 mg: 2t x1
J05A R18	elvitegravir + kobicistat + emtricitabin + TAF	Genvoya	150/150/200/10: 1t x1
J05A R09	elvitegravir + kobicistat + emtricitabin + TDF	Stribild	150/150/200/245: 1t x1

ATC-kode	Virkestoff	Preparatnavn [*]) endres stadig pga nye generika	Dosering ART-naive uten resistens
J05A R20	biktegravir + emtricitabin + TAF	Biktaryv (p.t. ikke godkjent Beslutningsforum)	
	PI - proteasehemmer		
J05A E10	darunavir	Prezista	800 mg: 1t x1 + booster se under
J05A E08	atazanavir	Reyataz	300 mg: 1t x1 når komb med booster 200 mg: 2t x1 når komb uten booster
	Boostere		
J05A E03	ritonavir (PI)	Norvir	100 mg: 1t x1
	kobicistat	Brukes i praksis kun i faste kombinasjoner	
	PI + booster kombinasjoner		
J05A R14	darunavir + kobicistat	Rezolsta	800/150: 1 tablett x1
J05A R22	darunavir + kobicistat + emtricitabin + TAF	Symtuza (p.t. ikke godkjent Beslutningsforum)	
J05A R15	atazanavir + kobicistat	Evotaz	300/150: 1t x1
	NNRTI - non-nukleosid revers transkriptasehemmer		
J05A G05	rilpivirin	Edurant	25 mg: 1t x1
J05A G03	efavirenz	Stocrin	600 mg x1 -dosejustering ved komb med vorik. el rifampicin
J05A G04	etravirin	Intelence	200 mg x1
J05A G01	nevirapin	Viramune Depot	400 mg x1
	NNRTI - kombinasjoner		

ATC-kode	Virkestoff	Preparatnavn*) endres stadig pga nye generika	Dosering ART-naive uten resistens
J05A R08	rilpivirin + emtricitabin + TDF	Eviplera	25/200/245: 1t x1
J05A R19	rilpivirin emtricitabin + TAF	Odefsey	25/200/25: 1t x1
J05A R21	rilpivirin + dolutegravir	Juluca (p.t. ikke godkjent Beslutningsforum)	
J05A R06	Efavirenz + emtricitabin + TDF	Padviram Atripla Efavirenz/emtric/TDF	600/200/245: 1t x1 vesp

Skifte av behandlingsregime hos pasienter med viruskontroll (hiv-RNA <50).

Skifte av behandlingsregime hos pasienter med god viruskontroll gjøres relativt ofte på grunn av bivirkninger, interaksjoner, problemer med matinntak o.l. Nå som generika har kommet på markedet og hiv-medikamenter er lagt ut på anbud, vil også samfunnsøkonomiske hensyn medføre skifte av behandlingsregime. Ved skifte av behandlingsregime må de samme vurderinger gjøres som ved initial terapi. Spesielt viktig er HLA-B*5701 før oppstart abakavir og interaksjoner ved skifte til/fra kobicistat/proteasehemmere.

Ved skifte av regime bør det spesielt tas hensyn til behandlingshistorikk og pasientens perspektiv. Under visse forutsetninger kan et 2-medikamentregime være aktuelt.

2-medikamentregimer som alternative shift-regimer:

Dolutegravir	+ lamivudin
Dolutegravir	+ rilpivirin
Darunavir/r	+ lamivudin
Darunavir/r	+ raltegravir
Darunavir/r	+ dolutegravir

Forutsetninger:

- Ingen primær resistens mot medikamentene.
- God etterlevelse
- Må tas med mat (bortsett fra dolutegravir og lamivudin)
- Kronisk hepatitt B er utelukket

Administrative forhold rundt H-resept og anbudsordning

Hivmedisiner er underlagt H-reseptordningen – «helseforetaksfinansierte legemidler brukt utenfor sykehus». For at sykehuset skal få refundert sine utgifter til H-resepter, er det svært viktig at korrekt ICD-10 diagnosekode påføres H-resepten: Behandling av hiv-infeksjon: B24. PEP og PrEP: Z29.2. Kravet om separat registrering av særkode falt bort 1.1.2019. For å sikre at personer uten fast opphold i riket og andre uten 11-sifret personnummer («låst resept») får ut sine medisiner, er det viktig å tilse at apoteket vet hvilket postnummer pasienten bor på. Skriv derfor gjerne postnummer i merknadsfeltet på låste H-resepter. Personer uten fast opphold i riket har rett til smittevern hjelp i henhold til forskrift om rett til helse - og omsorgstjenester til personer uten fast opphold i riket §5 bokstav d. Siden hivmedisiner også skrives ut til personer uten hiv i smittevernhensikt, må hver region finne praktiske løsninger for hvordan PEP og PrEP administreres. En måte å løse det på når det gjelder PEP, er at spesialisten skriver ut hiv-medisinene til seg selv og leverer ut til de stedene det er behov for å ha PEP tilgjengelig. Alternativt kan spesialisten lage en ferdig utfylt H-resept i papir.

Helseforetakene har valgt å legge ut innkjøp av hiv-legemidler på anbud gjennom LIS-ordningen. Dette innebærer at det foreligger en prioritert liste over medikamenter. Avvik fra LIS-hiv anbefalingen begrunnes i pasientens journal.

Oppfølging av hivpositive kvinner

Man bør diskutere prevensjon, barneønske og graviditet med alle hivpositive kvinner i fertil alder. Eventuelle ugunstige effekter av hivmedikamenter på foster bør tas med i betraktning ved oppstart i svangerskap eller hos kvinner om kan bli gravide (se under).

Prevensjon

Alle kvinner som ikke ønsker å bli gravide bør tilbys veiledning om effektiv prevensjon. Kvinner som lever med hiv kan bruke alle tilgjengelige prevensjonsmidler inkludert hormonelle antikonsepsjonsmidler (piller, plaster, ringer, injeksjoner og implantater) og IUD.

Interaksjoner mellom hormonelle antikonsepsjonsmidler og hivmedikamenter:

- Dolutegravir, raltegravir, elvitegravir/kobicistat, rilpivirin, etravirine og maraviroc har ingen relevante interaksjoner med hormonell antikonsepsjon
- Proteasehemmere og efavirenz kan ha interaksjoner.

For detaljert informasjon om interaksjoner, sjekk <https://www.hiv-druginteractions.org> og <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/0>

Graviditet og fødsel

Hivbehandling hos kvinner i fertil alder og hos gravide

Hos kvinner i fertil alder velges behandling etter samme prinsipper som hos andre personer som lever med hiv. Medikamentendringer kan være aktuelt hos kvinner som kan bli eller er blitt gravide, både på grunn av mulige teratogene effekter og på grunn av farmakokinetiske endringer i siste del av svangerskapet. God hivbehandling før og i svangerskap og under fødsel forebygger i høy grad smitteoverføring fra mor til foster/barn (og partner). Virusoverføring til barnet skjer hovedsakelig i siste trimester og under fødselen, men kan også skje tidligere, og det er viktig at behandlingen kontinueres gjennom hele svangerskapet.

Behandlingsanbefalinger:

1. **Kvinner som ønsker eller planlegger graviditet**, eller som ikke bruker effektiv prevensjon må informeres om mulige uønskede fostereffekter av enkelte hivmedikamenter. Dolutegravir bør unngås på grunn av mulig økt risiko for nevralkrøstdefekter. For kobicistat, TAF og elvitegravir er det lite humane data om teratogene effekter. Følgende medikamentvalg kan anbefales basert på at de både ansees trygge i første trimester og har tilstrekkelig effekt gjennom hele svangerskapet:

tenofovir (TDF)/ emtricitabin *eller* abakavir/lamivudin

+

raltegravir eller rilpivirin eller darunavir/r

2. **Velbehandlet kvinne som blir gravid**: Behandlingsendring vanligvis ikke indisert. Dolutegravir ansees trygt etter 8. svangerskapsuke. Boosting med kobicistat (Elvitegravir/c og Darunavir/c) kan gi behandlingssvikt i 3 trimester og krever hyppig måling av hiv RNA hvis man ikke endrer behandlingen. Raltegravir og Darunavir/r skal doseres x 2 i svangerskap.
3. **Ubehandlet kvinne som presenterer seg i svangerskapet**: Start kombinasjonsbehandling så raskt som mulig. Integrasehemmerbaserte regimer (dolutegravir eller raltegravir) gir raskt virusfall og egner seg godt hvis det er kort tid til termin. Resistensbestemmelse bør taes før oppstart, men må ikke forsinke behandlingsoppstart.

Kommentarer til effekter av enkeltmedikamenter i svangerskap

NRTI

- Emtricitabin/tenofovir, abakavir/lamivudin: Ingen holdepunkt for uheldige effekter hos foster, begge kan anbefales.
- Tenofovir alafenamid (TAF): Ingen teratogen effekt i dyrestudier, men ingen dokumentasjon for human bruk
- Zidovudin/ lamivudin var tidligere anbefalt som NRTI i svangerskap, men pga. fare for benmargssuppressiv effekt hos kvinne og foster er denne kombinasjonen nå andrelinje-behandling.

NNRTI

- Rilpirivin, etravirin: Ingen teratogen effekt i dyreforsøk, kan brukes
- .Efavirenz: Nyere data tyder ikke på at efavirenz har teratogene effekter hos mennesket, heller ikke ved bruk tidlig i svangerskapet. Obs bivirkningsprofil

PI

- Boostring med kobicistat anbefales ikke da data mangler
- Darunavir: Ingen teratogen effekt i dyrestudier, økende erfaring for bruk i svangerskap uten holdepukter for skadelige effekter. Boostres med ritonavir og doseres 2 ganger daglig i svangerskap.
- Atazanavir: Ingen holdepunkt for teratogen effekt. Atazanavir må boostres med ritonavir ved bruk i svangerskap.

Integrasehemmere

- Dolutegravir: Mulig økt insidens av nevrالرrørdefekter blant barn som er eksponert for dolutegravir tidlig i svangerskapet. Inntil videre bør medikamentet unngås hos kvinner som planlegger graviditet eller ikke bruker effektiv prevensjon, eller hos gravide til og med uke 8. Kan brukes etter uke 8.
- Raltegravir: Økende erfaring, ikke holdepunkt for ugunstige effekter på foster. Må doseres 400 mg x 2 i svangerskap.
- Elvitegravir/kobicistat: Boostring med kobicistat anbefales ikke – data mangler. Ingen holdepunkt for teratogene effekter i dyrestudier. Farmakokinetisk ugunstig i 3. trimester med risiko for behandlingssvikt krever hyppige hiv-RNA målinger på slutten av svangerskapet og eventuelt medikamentskifte.

Oppfølging under graviditet og fødsel

Under graviditeten

En gravid kvinne med hiv bør følges ekstra opp. I tillegg til vanlige svangerskapskontroller hos fastlege og rutine-ultralydundersøkelser, bør hun ha ekstra kontroller hos infeksjonslege.

- CD4 telling gjøres ved første kontroll i svangerskapet. Ved CD4 > 500 og supprimert hiv RNA er ytterligere CD4 målinger ikke nødvendig.
- Hiv-RNA ved første kontroll i svangerskapet. Hos ubehandlet kvinne eller ved tegn til behandlingssvikt gjøres resistensundersøkelse. Hvis ART startes eller endres i svangerskapet, kontrolleres hiv-RNA etter 2-4 uker og deretter månedlig til virussuppresjon er oppnådd. Når/ hvis pasienten er virussupprimert måles hiv-RNA minst hvert trimester, i uke 34-36 og ved forløsningstidspunktet. Hyppigere målinger i siste trimester kan være indisert, særlig ved planlagt vaginal forløsning.
- Kontakt med fødeavdelingen (gynekolog/ jordmor) etableres i god tid før fødsel. Forløsningsmetode bør planlegges ved konsultasjon med gynekolog ved fødeavdelingen innen uke 36. Amniocentese og andre invasive undersøkelser i svangerskapet under effektiv antiretroviral behandling gir sannsynligvis liten risiko for hivoverføring til fosteret, men bør likevel om mulig unngås.

Forløsning/fødsel

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

- Vaginal forløsning kan anbefales ved hiv-RNA < 50 kopier ved uke 36 og helst ved minst to foregående målinger, så sant obstetriske faktorer ikke taler mot det. Kvinnen bør motiveres i god tid før fødselen. Ved vaginal forløsning følges vanlige obstetriske retningslinjer. Man må informere kvinnen om at selv om man forventer vaginal fødsel, kan det skje endringer underveis. Amniocentese ansees trygt. Bruk av skalpelektroder og annen instrumentasjon av barnet bør sannsynligvis unngås, men smitterisikoen til

barnet ved disse inngrepene er usikker ved hiv-RNA<50. Risiko for smitte må veies mot gevinster av slik instrumentering.

- Planlagt keisersnitt i uke 38 anbefales ved hiv-RNA>50 kopier/ml eller ukjent virusnivå ved uke 36. Fordelen av keisersnitt vs. vaginal forløsning er usikker ved hiv-RNA mellom 50 og 1000 kopier/ml, og individuell vurdering må foretas.
- Primær vannavgang ved/ nær termin har vært assosiert med økt risiko for smitte til barnet, og risikoen øker jo lengre tid fra vannavgang til forløsning. Hos kvinner med planlagt vaginalforløsning og suppressert virus er denne risikoen sannsynligvis svært liten, men for å minimere risiko anbefales induksjon av fødsel. Keisersnitt er i utgangspunktet ikke indisert. Hos kvinner med hiv-RNA >50 kopier/ml anbefales keisersnitt (så sant fødselen ikke vurderes nært forestående) og iv zidovudin. Nyttene av dette er usikker ved hiv-RNA <1000 kopier/ml.
- Ved preterm fødsel/ vannavgang (<uke 34) gis steroider for lungemodning etter vanlige retningslinjer. Keisersnitt foretrekkes av smittehensyn, men andre hensyn må også tas ved valg av forløsningstidspunkt og -metode.

Antiretroviral behandling under fødsel:

- Hiv RNA <50 kopier/ ml ved forløsning: Peroral kombinasjonsbehandling kontinueres gjennom fødselen. Intravenøs zidovudin er ikke indisert.
- Hiv RNA> 50 kopier/ ml ved fødsel/ forløsning og preterm vannavgang (<34 uker) uansett virusnivå: iv zidovudin* er indisert. Gevinsten er dog usikker ved hiv-RNA mellom 50 og 1000 kopier/ml. I tillegg kontinueres den perorale behandlingen.
- Ubehandlet kvinne i fødsel: Kontakt infeksjonsmedisiner. Intravenøs zidovudin startes umiddelbart. I tillegg bør man gi peroral behandling, eks raltegravir + tenofovir/ emtricitabin.
- Kvinner med ukjent hiv status i fødsel: Hiv hurtigst bør tas umiddelbart. Er denne positiv/ reaktiv startes antiretroviral behandling som nevnt over.
- ***Intravenøst zidovudin:** Infusjon startes umiddelbart hvis begynnende fødsel eller av vannavgang.
Ved planlagt keisersnitt startes infusjon 2 timer før inngrep. Dosering: Retrovir® 2 mg/kg/t i den første timen, deretter 1 mg/kg/t. OBS: Uregistert preparat, kontakt sykehusets apotek for å ha gode lokale rutiner for å skaffe det til veie.

Etter fødselen:

- Kvinnen skal fortsette med ART også etter fødsel. Eventuelle endringer av ART etter fødsel bør skje i samråd med pasientens faste hivlege. Kvinnen bør

- få time hos infeksjonslege noen uker etter fødsel.
- Behandling og prøvetaking av barnet. Barnet skal starte posteksposisjonsprofylakse så snart som mulig etter fødsel, helst innen 6-12 timer. Har mor vært virussupprimert i svangerskapet, gis zidovudin mikstur i 4 uker. Ved manglende virussuppresjon hos mor skal barnet starte kombinasjonsbehandling. Alle barn skal følges opp av barnelege med blodprøver. Se barnelegeforeningens veileder på helsebiblioteket.no/pediatriveileder eller kontakt lege med erfaring i å behandle barn med hiv (for eksempel ved Barneavdelingen, Oslo universitetssykehus).
 - Amming: Vår anbefaling er fortsatt at barnet ikke skal ammes. Hvis kvinnen likevel har et sterkt ønske om å amme kreves spesiell oppfølging. *Barnelege og fødeavdeling må involveres i god tid før fødsel.* Det må da ikke gis laktasjonshemmende medikamenter post partum. Kvinnen bør kontrolleres med hiv RNA månedlig. Barnet bør fortsette med zidovudin mikstur så lenge ammingen varer, og følges opp av barnelege med hiv-RNA 2 ganger etter endt ammeperiode. Se også barnelegeforeningens veileder på helsebiblioteket.no/pediatriveileder.

Assistert befruktning

Et tilbud om assistert befruktning for pasienter med hiv er etablert ved Reproduksjonsmedisinsk seksjon, Gynekologisk avdeling, Kvinneklinikken, Oslo universitetssykehus. Pasienter som ønsker slik behandling kan henvises dit.

Smitterisiko og medikamentell profylakse

Vurdering av risiko for hivsmitte

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

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

Velbehandlet hivinfeksjon. Risikoen for hivsmitte fra personer som er velbehandlet på ART, er neglisjerbar uavhengig av kjønn og seksualpraksis, gitt fravær av SOI og med stabil hiv-RNA < 50 kopier/ml.

Kondom er likevel aktuelt som forebyggende tiltak mot andre SOI. Den hivpositive bør oppfordres til en felles konsultasjon med evt. fast partner for å få informasjon om smitterisiko ved ubehandlet versus velbehandlet hivinfeksjon, samt forebygging av SOI inklusive hepatitt B og C.

Indikasjoner for posteksposisjonsprofylakse (PEP)

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

Aktuelle risikosituasjoner:

- Helsepersonell/andre yrkessammenhenger:

Subkutan eller dypere penetrasjon med i.m.- eller i.v.-nål, intravaskulært utstyr eller skarpt instrument (skalpell, lansett eller sutur-nål) fra person med hiv eller høy risiko for hiv. Kontakt mellom blod og slimhinne / ikke-intakt hud i over 15 min fra kjent hivpositiv person. PEP anbefales selv om indekspasienten er fullt virussupprimert.

Det er viktig at bedriftens ledelse, bedriftshelsetjeneste og evt. smittevern avdeling utarbeider gode rutiner for PEP i samarbeid med nærmeste infeksjonsavdeling.

- Risikosex (ubeskyttet analt eller vaginalt samleie med person med hiv eller høy risiko for hiv). Ved oralsex er PEP kun indisert ved sædavgang fra kjent hiv-positiv pasient med viremi. PEP er ikke indisert hvis indekspasienten er fullt virussupprimert.
- Deling av nål, sprøyte eller brukerstyr med intravenøs rusbruker med kjent hiv.

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

Eksponeringsstype	Antatt transmisjonsrate
Reseptivt analt samleie	1 av 90
Reseptivt anal samleie med sædavgang	1 av 65
Reseptivt anal samleie uten sædavgang	1 av 170
Insertivt analt samleie	1 av 666
Insertivt analt samleie, ikke omskåret	1 av 161
Insertivt analt samleie, omskåret	1 av 909
Reseptivt vaginalt samleie	1 av 1000
Insertivt vaginalt samleie	1 av 1219
Oralsex (begge aktører)	<1 av 10,000
Sæd på øyet	<1 av 10,000
Stikkskade	1 av 333
Deling sprøyteutstyr	1 av 149

Som regel anbefales *ikke* PEP ved:

- Kondomsprekk eller ubeskyttet vaginalsex med ukjent partner fra land hvor hivprevalensen er lav.
- Kondomsprekk eller ubeskyttet anal- eller vaginalsex med hivpositiv der alle følgende punkter hos kilde er oppfylt:
 - 1) behandles med hivmedisiner.
 - 2) fullt suppressert virus.
 - 3) ingen annen kjent/synlig SOI.
- Oralsex uten sædavgang.
- Stikkskade fra tørr nål som har ligget ute.

HMS-oppfølging ved yrkeseksponering

- Kfr. arbeidsstedets HMS-rutiner. Utenfor helseinstitusjon, kontakt bedriftshelsetjenesten eller smittevernlege i kommunen.

Førstedagsprøver

- Av den eksponerte: Hiv-antistoff/antigentest, anti-HCV, HBsAg, anti-HBs, anti HB c, syfilis-serologi, Hb, leukocytter med differensialtelling,

- trombocytter, kreatinin, ALAT, ALP.
- Screening for annen SOI ved seksuell eksponisjon.
 - Graviditetstest av alle kvinner i fertil alder.
 - Av kilde (dette krever samtykke): Hiv-antistoff/antigentest, hiv-RNA, anti-HCV, hepatitt C-RNA, HBsAg, anti-HBc. Ved negativ hiv-antistoff/antigentest kan PEP avsluttes.
 - Hos hivpositiv kilde på ART gjøres resistenstest dersom hiv-RNA > 500 kopier/ml, men PEP startes uavhengig av dette.

Initiering av profylakse

- Første dose gis snarest mulig, helst innen 4 timer.
- Dersom PEP-indikasjon er usikker, bør første dose gis i påvente av endelig beslutning om indikasjon. Revurderes av infeksjonslege neste virkedag.
- PEP kan vurderes inntil 48 timer etter eksponering. Ved massiv eksponering for blod med høy risiko for smitte kan PEP iverksettes etter 48 timer, kfr. infeksjonsspesialist.
- Vanligvis velges 2 NRTI + 1 integrasehemmer.
- Ta hensyn til evt. virusresistens hos hivpositiv kilde.
- Hurtig vaksinasjon mot hepatitt B hvis den smitteutsatte har ukjent immunstatus.
- Rådgeving med hensyn til bruk av kondom må drøftes ut ifra grad av risiko for smitte.

Tabell 2: PEP. Forskrives på H-resept*

Isentress (raltegravir) 600 mg:2 tabl x 1	Tolereres godt. Lite interaksjoner, men Isentress (raltegravir) skal ikke tas sammen med antacida med aluminium/ magnesium eller jerntilskudd.
+	
Emtricitabin/ tenfovir - kombinasjonstablett, 1 tabl x 1	Tolereres godt. Lite interaksjoner.

Kombinasjonspreparater som inneholder tenfovir alafenamid (TAF) i stedet for tenfovir disoproxil fumarat (TDF) bør unngås til det foreligger mer data.

***Resept, refusjon og betaling**

- PEP forskrives på H-resept av sykehusspesialist for 4 uker.
- ICD10 koden Z29.2 legges inn som «Refusjonskode» i H-resepten.
- «Forebygger infeksjon» velges som indikasjon på resepten i feltet «Bruksområde».
- Den som mottar PEP skal ikke betale egenandel for konsultasjonen eller undersøkelsene (§4).

Behandlingstid

- 4 uker.

Prøver ved oppfølging (tid etter eksponering)

- 2 uker: Ny SOI-screening ved seksuell eksponisjon. (Biokjemiske blodprøver bør gjentas ved unormale førstedagsprøver eller symptomer).
- 1 mnd: Hiv-antistoff/antigentest, anti-HCV, syfilis-serologi, ALAT.
- 3 mnd: Hiv-antistoff/antigentest, anti-HCV, HBsAg, anti-HBs, syfilis-serologi, ALAT. HCV-RNA ved påvist anti-HCV og/eller forhøyet ALAT.
- 6 mnd: anti-HCV hvis kilden er kjent HCV-positiv.

Oppfølging

- Vurdering av risiko for ny eksponisjon, arbeidsmiljø og HMS-tiltak.
- Psykososial oppfølging.

Pre-eksponeringsprofylakse (PrEP)

PrEP i form av emtricitabin/ tenofovir DF er tatt i bruk som et risikoreducerende tiltak i de gruppene som har høyest risiko for å bli smittet med hiv, og det er i disse gruppene at PrEP har dokumentasjon som virksom og kostnadseffektiv behandling. Dette gjelder først og fremst menn som har sex med menn eller transpersoner som har sex med menn som har (hatt)

- Ubeskyttet analt samleie med flere partnere siste 12 måneder.
- Selvrappertert høy risiko for gjentakelse.

Følgende tilleggsfaktorer styrker indikasjonen for PrEP hos MSM og transpersoner:

- Seksuelt overførbar infeksjon (SOI) eller behov for PEP siste 12 måneder.
- Sex under ruspåvirkning.
- Minoritetsbakgrunn.

For heteroseksuelle er nytten av PrEP dårligere dokumentert, og det må gjøres en individuell risikovurdering.

PrEP er ikke indisert for den hiv-negative i et sero-diskordant par (uansett risikogruppe) hvor den hiv-positive har hiv-RNA <50 kopier/ml. PrEP kan være indisert for den hivnegative hvis den hivpositive har hiv-RNA >50 kopier/ml, men behandling av den hivpositive for å hindre smitteoverføring bør foretrekkes.

Ved bruk av PrEP må dette inngå som ledd i en helhetlig forebyggingsstrategi hvor også rådgivning om sikrere sex og hyppig testing for hiv og andre SOI (klamydia, gonoré og syfilis) inngår. MSM med uretritt- og/eller proktitt-symptomer kan også testes for *Mycoplasma genitalium*. Genetisk resistenstesting (mtp. makrolidresistens) bør utføres når MG påvises. Sårbarhetsfaktorer som rus og psykisk helse bør kartlegges, og brukeren må tilbys behandling for dette.

Den første vurderingen av indikasjon for PrEP bør gjøres av helsepersonell som har klinisk erfaring med å håndtere SOI, dvs. enten venerologisk eller infeksjonsmedisinsk poliklinikk. Videre oppfølging eventuelt kan foregå i primærhelsetjenesten mens sykehusspesialisten skriver ut H-reseptene hver 3. måned gitt fersk negativ hivtest og fravær av bivirkninger. Olafiaklinikken kan bistå med rådgivning for organisering av tilbudet, se [https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/klinikk-for-kirurgi-inflammasjonsmedisin-og-transplantasjon/avdeling-for-revmatologi-hud-og-infeksjonssykdommer/olafiaklinikken#preeksponeringsprofylakse,-prep-\(norsk\)](https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/klinikk-for-kirurgi-inflammasjonsmedisin-og-transplantasjon/avdeling-for-revmatologi-hud-og-infeksjonssykdommer/olafiaklinikken#preeksponeringsprofylakse,-prep-(norsk))

Før oppstart

Samtale med bruker om risiko for hiv-smitte vurdert av bruker selv og av helsepersonell med utgangspunkt i punktene over. Informer om at PrEP:

- Reduserer risikoen for hiv-smitte betraktelig, men ikke eliminerer den.
- Sikker forebyggende effekt oppnås først etter en uke på kontinuerlig PrEP, eller om man tar 2 tabletter 2-24 timer FØR risiko-eksponering.
- Ikke beskytter mot andre SOI, og at kondom beskytter mot disse.
- Kan påvirke benmineralisering og nyrefunksjon. Store kliniske studier som har undersøkt bruken av PrEP har ikke kunnet påvise noen større, kliniske komplikasjoner. Et lite, men signifikant fall i eGFR kan sees, men dette er reversibelt ved seponering av emtricitabin/TDF så lenge eGFR holder seg over 60 mL/min.

Diskuter valg av kontinuerlig eller intermitterende bruk ut fra brukerens behov. Samtale om etterlevelse og viktigheten av å teste for hiv og andre SOI hver 3. måned.

Undersøkelser før oppstart

- Hiv-test (4. generasjon).
- Hepatitt B-serologi (henvisning til infeksjonsmedisiner hvis HBsAg-positiv, vaksinasjon hvis ikke-immun).
- Kreatinin/eGFR (henvisning til infeksjonsmedisiner hvis kreatinin-clearance <80 ml/min).
- Utvidet screening av hematologiske prøver og leverfunksjonsprøver (evt. vitamin D-status) er ikke påkrevet, men kan gjøres for å ha en utgangsverdi.
- Urin-stix og urin-protein/kreatinin-ratio hvis utslag på protein på u-stix (OBS Kosttilskudd og muskelbyggende preparater kan gi økt s-kreatinin og proteinuri).
- Screening for SOI: Klamydia og gonoré i urin og anus, gonoré i hals, syfilis-serologi (evt. PCR fra sår) og hepatitt C-serologi. *Mycoplasma genitalium* i urin og anus kan testes ved symptomer på uretritt eller proktitt.
- Urin-graviditetstest hvis aktuelt.

Tabell 3. PrEP. Forskrives på H-resept*

Emtricitabin (FTC) 200 mg/ tenofovir disoproksilfumarat (TDF) 245 mg kombinasjonstablett

Intermitterende («on demand»)	2 tabletter 2-24 timer før seksuell kontakt. Deretter 1 tablett daglig til samme tidspunkt så lenge risikoaktivitet pågår og til det har	Ved lavere frekvens av seksuelle kontakter Eksempel med seksuell kontakt fredag og
-------------------------------	---	---

	gått 2 døgn siden siste risikoeksponering.	lørdag: 2 tbl torsdag, 1 tbl fredag, 1 tbl lørdag, 1 tbl søndag og 1 tbl mandag. Hvis tablett-behovet overstiger 15 tabl/måned, bør man skifte til kontinuerlig PrEP.
Kontinuerlig	1 tablett daglig	Ved høy frekvens av seksuelle kontakter HBsAg-positive må bruke kontinuerlig regime

*Resept, refusjon og betaling

- PrEP forskrives på H-resept av sykehusspesialist for 3 måneder av gangen (uten reiterasjon)
- ICD10 koden Z29.2 legges inn som «Refusjonskode» i H-resepten.
- «Forebygger infeksjon» velges som indikasjon på resepten i feltet «Bruksområde»
- Den som mottar PrEP skal ikke betale egenandel for konsultasjonen eller undersøkelsene (§4)

Oppfølging

«BHIVA/BASHH guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) 2017» anser at behovet for antall laboratorieprøver og frekvensen av disse er lavere enn tidligere anbefalt for personer på PrEP. Det følgende er en synopsis av disse anbefalingene og referansegruppens uttalelser.

Etter 1 måned:

- Samtale med bruker om etterlevelse og eventuelle bivirkninger
- Hiv-test (4. generasjon) for å identifisere de få som var i serokonversjonsfase i ved oppstart
- Urin-graviditetstest hvis aktuelt

Deretter hver 3. måned:

- Samtale med bruker om etterlevelse
- Hiv-test (4. generasjon)
- Screening for SOI (inkl. syfilis og hepatitt C)
- Nyrefunksjonskontroller (kreatinin og eGFR):
 - Hvis eGFR > 90 mL/min og < 40 år ved oppstart: Årlige intervaller
 - Hvis eGFR 60-90 mL/min eller >40 år eller risiko for

- nyresykdom*: Hver 6. mnd. eller hyppigere
- Hvis eGFR < 60 mL/min: Utvidet nyrefunksjonskontroll med kreatinin, urea, eGFR, fosfat, ALP og urin-stix og urin-mikroskopi hvis pos. u-stix. PrEP bør avsluttes, og hvis eGFR ikke normaliseres, bør pas henvises nyrelege.
- Urin-stix ved første 3 mndr.-kontroll, deretter årlig hvis normal og uten risikofaktorer som nevnt ovenfor. Urin protein/kreatinin-ratio hvis utslag på protein på stix.
- Urin-graviditetstest hvis aktuelt
- Evt. tillegg av hematologiske prøver og leverfunksjonsprøver ved første 3-måneders kontroll etter oppstart

I tillegg årlig:

- Kalsium, fosfat, alkalisk fosfatase evt. med tillegg av hematologiske prøver og leverfunksjonsprøver (og vitamin D).

*Samtidig bruk av andre nefrotoksiske medikamenter, hypertensjon, diabetes m.fl.

Ved serokonvertering mhp. hiv må PrEP avsluttes umiddelbart, og brukeren henvises til infeksjonsmedisinsk poliklinikk.

Testing og behandling av SOI

Alle seksuelt aktive hivpositive pasienter testes:

- Årlig. Menn og transpersoner som har sex med menn anbefales testing med 3–6 måneders intervaller.
- Ved bytte av seksualpartner (ny risiko).
- Ved graviditet.
- Ved nyoppståtte symptomer.

SOI-screening av menn

- Urin: Første porsjon til genteknologisk analyse (NAAT) av klamydia og gonoré.
- Anus hvis receptiv analsex: Penselprøve til NAAT-analyse av klamydia og gonoré.
- Hals hvis receptiv oralsex: Penselprøve til NAAT-analyse av gonoré
- Serologi: syfilis evt. hepatitt B/C.

SOI-screening av kvinner

- Vagina/livmorhals: Penselprøve til NAAT-analyse av klamydia og gonoré.
- Anus hvis analsex: Penselprøve til NAAT-analyse av klamydia og gonoré.
- Hals hvis oralsex: Penselprøve til NAAT-analyse av gonoré.
- Serologi: syfilis, evt. hepatitt B/C.

Behandling:

- Medikamentvalg- se tabell under.
- Avstå fra sex under behandling: klamydia 1-(3)uker, gonoré 2uker, syfilis 2(-4)uker.
- Smitteoppsporing og partnervurdering mtp. behov for undersøkelse og behandling.
- Samtale om seksuell helse og seksuell praksis, spesielt mtp. å identifisere årsaker til risikosex f.eks. chemsex, annen rus, psykiske vansker.

Tabell 1: Oppsummering av diagnose og behandling av SOI.

Infeksjon	Prøvetaking/ diagnose	Medikamentell behandling	Kontroll	Merknader
Klamydia	NAAT-analyse (PCR, TMA, SDA)	Ukomplisert urogenital /rektal klamydia: Doksycyklin 100mg x2 daglig i 7 dager LGV-serotyper: Doksycyklin 100mg x2 daglig i 21 dager Ukomplisert urogenital klamydia under svangerskap: Azitromycin 1g engangsdose	5 uker etter behandling ved: rektal klamydia i klamydia i svangerskap mistanke om behandlingssvikt	FHI anbefaler at ved funn av rektal klamydia, bør prøven testes for LGV. Dette gjøres ved Oslo universitetssykehus, St Olavs hospital i Trondheim og Først medisinske laboratorium. Kompliserte infeksjoner, f.eks. PID og epididymitt trenger lengre behandling ¹ .
	https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/seksjon?Tittel=genitalia-2518#klamydia,-uretritt-og-cervicitt-med-chlamydia-trachomatis			
Gonoré	NAAT-analyse (PCR, TMA, SDA) Ved positiv NAAT, ta dyrkning for gonoré og resistensbestemmelse	Ukomplisert urogenital, anal eller hals-gonoré: Ceftriaxson 500mg i.m.+ azitromycin 2 g engangsdose Hvis kinolonfølsom: Ciprofloksacin 500mg som engangsdose	2 uker etter behandling	NORM-rapport 2016 viste ciprofloksacin-resistens på 48.6%. Kinoloner kan dermed ikke lenger brukes som empirisk behandling av gonoré. Se europeiske retningslinjer ² , eller diskuter gjerne med Olafiaklinikken, Nasjonal Kompetansetjeneste for Seksuelt Overførte Infeksjoner.
	² Europeiske (IUSTI) retningslinjer: Gonoré http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2012/Gonorrhoea_2012.pdf			

Infeksjon	Prøvetaking/ diagnose	Medikamentell behandling	Kontroll	Merknader
Syfilis	PCR Serologi	Tidlig syfilis: Smittet <1år (primær, sekundær, latent): Benzatipenicillin (Tardocillin/ Bicillin L.A.) 2.4 MU i.m. som engangsdose Latent syfilis av ukjent varighet eller sen latent syfilis (smittet >1år): Benzatipenicillin (Tardocillin/ Bicillin L.A.) 2.4 MU i.m ukentlig i 3 uker (dag 1, dag 8, dag 15)	Serologi etter 3, 6 og 12 måneder, deretter årlig (tidligere hvis mistanke om behandlingsvikt / nysmitte)	For behandling av syfilis med oftalmologiske, neurologiske eller kardiovaskulære symptomer eller syfilis i svangerskap-se ref ³ . Ved sikker penicillinallergi og syfilis uten komplikasjoner kan doksycylin brukes ³ . Hyposensibilisering mot penicillin kan noen ganger være nødvendig ³ .
³ Europeiske (IUSTI) retningslinjer: Syfilis http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2014/JEADV_FINAL_28_10_2014.pdf				
Herpes simplex virus type II	HSV PCR	Ved utbrudd: Valaciclovir 500 mg 2 ganger daglig i 5 dager eller Aciclovir 3 ganger daglig i 400mg- 800mg 3 ganger daglig i 5 dager	Ingen	For primær infeksjon se IUSTI ⁴ Standarddoser er oftest tilstrekkelig hvis det ikke er tegn til immunsvikt. Ved avansert sykdom kan det være behov for å doble dosen og forlenge behandlingstiden ⁴ . Ved tidligere påvist genital hsv II anbefales suppresjon fra uke 32 i svangerskap ⁴ .
⁴ Europeiske (IUSTI) retningslinjer: Herpes simplex virus http://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm				

Infeksjon	Prøvetaking/ diagnose	Medikamentell behandling	Kontroll	Merknader
Mycoplasma genitalium	NAAT-analyse (PCR)	Ukomplisert urogenital /rektal MG Makrolid-sensitiv: AZITROMYCIN 500 mg x1 første dag 250 mg x1 dag 2-5 Makrolid-resistent: moxifloxacin 400mg x1 i 7 dager	Ingen kontroll hvis ingen plager / ingen mistanke om behandlingssvikt (dårlig etterlevelse, re-smitte)	OBS: 50% makrolid resistens i Norge, dermed kan azitromycin <u>ikke</u> brukes som empirisk behandling Moxifloxacin fås på reg.fritak og til selvkost. Ved komplisert infeksjon (epididymitt -orkitt eller PID) forlenges behandlingen til 10-14 dager. Se https://oslo-universitetssykehus.no/faq-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/nasjonal-kompetansetjeneste-for-seksuelt-overførte-infeksjoner/kunnskapsformidling/faglige-retningslinjer#faglige-prosedyrer

Resistens ved hiv

Grunnlaget for resistensutvikling

Viktigste årsak til resistensutvikling er dårlig medikamentetterlevelse. Dette gir suboptimale medikamentkonsentrasjoner som hemmer villtype virus, men som gir replikativ fordel til virus med visse mutasjoner.

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

Indikasjoner for resistenstest

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

Terapisvikt

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

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

Følgende må kartlegges ved terapissvikt:

- Fullstendig medikamenthistorie.
- Medikamentetterlevelse.
- Toleranse for eksisterende medikamentregime.
- Rutiner ved medikamentinntak.
- All medisin inkludert alternativ medisin må sjekkes mhp. interaksjoner (bruk flere/oppdaterte kilder).
- Endring i psykososial situasjon.
- Resistens – tidligere tester, ny kan gjøres ved hiv-RNA >500- 1000.
- Kostvaner og reisevaner.
- Klargjøre alternativer.

Andre punkter å ta hensyn til ved terapissvikt:

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

Hiv-RNA mellom 50 og 500 kopier/ml

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

Hiv-RNA > 500 kopier/ml

- Ta prøve til resistensbestemmelse.
- Skift regime i henhold til resistensmønster. Nytt regime bør oftest inneholde et medikament fra en for pasienten ny medikamentklasse. For øvrig vektlegges valg av medikamenter med høy genetisk barriere som boostret PI, oftest darunavir, dolutegravir, etravirin eller en CCR5-hemmer.

Andre relevante momenter:

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