

2018

Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv



**Norsk forening for
infeksjonsmedisin**

DEN NORSKE LEGEFORENING

Innholdsfortegnelse

INNLEDNING.....	3
HVA ER NYTT I 2018?.....	4
INITIAL VURDERING OG KONTROLLER.....	5
INDIKASJON FOR OPPSTART AV ANTIRETROVIRAL TERAPI (ART) VED HIVINFEKSJON	7
VALG AV MEDIKAMENTREGIME VED OPPSTART	8
SKIFTE AV BEHANDLINGSREGIME HOS PASIENTER MED VIRUSKONTROLL (HIVRNA <50).	12
H-RESEPT OG ANBUDSORDNING	12
OPPFØLGING AV HIVPOSITIVE KVINNER	13
GRAVIDITET OG FØDSEL	13
SMITTERISIKO OG MEDIKAMENTELL PROFYLAKSE	16
INDIKASJONER FOR POSTEKSPOSISJONSPROFYLAKSE (PEP).....	17
PRE-EKSPOSISJONSPROFYLAKSE (PREP).....	19
TESTING OG BEHANDLING AV SOI.....	22
RESISTENS VED HIV	25
TERAPISVIKT	25

Innledning

European AIDS Clinical Society (EACS) har gode og oppdaterte europeiske retningslinjer fra november 2017 - se www.eacsociety.org. Vi anbefaler spesielt «Video Links» som består av 30 forelesninger om kliniske tema. NFIM finner ikke grunn til å utarbeide egne norske retningslinjer på hele feltet, men ønsker å utdype og tilpasse enkelte områder. I denne åttende revisjonen av NFIM's «Faglige retningslinjer for oppfølging og behandling av hiv» er det foretatt mindre endringer i alle avsnitt, og et nytt avsnitt som sier noe om hva som er de viktigste endringene som er gjort. Innføring av H-resept for hivmedisiner trådte i kraft 1. januar 2018. «Skifte av ART» er derfor utvidet med et avsnitt om H-resept og anbudsordning.

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 31.1.18.

Oslo, 1.2. 2018
Bente Magny Bergersen

Følgende har vært med i revisjonen i 2017/18:

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, Infeksjonsavdelingen, St Olav, Trondheim

Eirik Pettersen, Infeksjonsavdelingen, Ahus

Vegard Skogen, Infeksjonsavdelingen, Universitetssykehuset Nord Norge, Tromsø

Alexander Leiva, Infeksjonsavdelingen, Haukeland universitetssykehus, Bergen

Jon Sundal, Infeksjonsavdelingen, Stavanger universitetssykehus

Anne-Marte Bakken Kran, Mikrobiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus

Michelle Hanlon, Olafiaklinikken, Oslo universitetssykehus

Tabell 1

Forkortelser				
3TC	lamivudine		NRTI	nukleosidanalog
ABC	abakavir		NRTI	
FTC	emtricitabine		NRTI	
TAF	tenofovir alafenamide		NRTI	

TDF	Tenofovir disoproxil fumarat		NRTI	
RTV	ritonavir	/r	PI booster	
COBI	kobicistat	/k	booster	
DRV	darunavir		PI	proteasehemmer
DTG	dolutegravir		INSTI	integrasehemmer
EVG	elvitegravir		INSTI	
RAL	raltegravir		INSTI	

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
Sprøytemisbruk	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

Hva er nytt i 2018?

Nytt i versjon 6.6 18: advarsel angående bruk av dolutegravir i svangerskapet s.15

Nytt i versjon 18.03.18: Hepatitt A utbruddet blant msm er over. Msm får derfor ikke lenger gratis hepatitt A vaksine. Tannbehandling: hivpasienter får ikke lenger gratis infeksjonsforebyggende tannbehandling uten at det foreligger en spesifikk begrunnelse for dette. Tabell 2 er offentliggjort via Fhi sine nettsider

<https://www.fhi.no/nyheter/2018/antall-hiv-smittede-i-norge-gar-ned/> og inkludert her også. Enkelte skrivefeil er rettet opp vedrørende innholdet i Descovy (s. 8 og s. 10). Vemlidy (TAF) er fjernet fra Tabell 3 fordi rent formelt er godkjent i Norge for behandling av hepatitt B, ikke hiv. På s.15 er det understreket at raltegravirdosering hos gravide er 400 mg x2.

Alle hivmedisiner skrives ut på H-resept fra 1.1.18 - se avsnittene «Skifte av ART» og «H-resept og anbud» for flere praktiske detaljer. Vi bruker kun generiske navn på hivmedikamenter hvor patentet er utgått og det finnes flere alternativer. Rilpivirin og atazanavir er ikke lenger blant 1.valg ART hos naive. Raltegravir er godkjent som dosering 1 gang daglig (raltegravir 600 mg: 2t x1). Darunavir er tilgjengelig i en kombinasjonstablett darunavir/ kobicistat/ emtricitabin/ TAF (Symtuza®). Hos stabile pasienter kan det være tilstrekkelig med 1 kontroll pr år. HPV vaksine anbefales for alle hivpositive opp til 26 år og opp til 40 år for msm - men den dekkes ikke av §4. *Mycoplasma genitalium* er inkludert i oppfølgingen av PrEP-pasienter. Fokusområde 2018: Vurdere hiv-medikasjon i lys av gjeldende regelverk og interaksjoner.

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 2)
- 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, hvite med diff, trombocytter, bilirubin, ALAT, ALP, Ca, P, kreatinin, eGFR, glukose, total kolesterol, LDL, HDL og triglyserider
- Hiv-konfirmasjonstest ved behov (oppgi MSIS-nummer), toxoplasmose, CMV, hepatitt A/B/C, syfilis
- Hiv-RNA og primærresistens (kopi hvis allerede utført, oppgi MSIS-nummer)
- CD4/CD8
- HLAB5701
- 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: Helfo gir nå kun stønad til nødvendig forebyggende infeksjonsforebyggende tannbehandling der «infeksjon og/eller infeksjonsspredning fra munn/kjeve/tenner kan innebære en alvorlig og livstruende risiko» og der den risikoen har sammenheng med hivinfeksjonen og/eller behandlingen. Behandlende lege må utstede en erklæring som må innebære overnevnte formulering dersom søknaden kan innvilges. Det er få velbehandlede pasienter dette vil være aktuelt for, og det er derfor viktig å vurdere behov for slik behandling på et tidlig tidspunkt.
- Smitteoppsporing. Anonym MSIS-melding
- Samtale om smittsomhet og smittevernloven
- Rettigheter og plikter i hht.Smittevernloven §4 og Straffeloven
- Informasjon om pasientorganisasjoner
- Samtale om sex og samliv, barneønske, PrEP og PEP
- Vaksinere for pneumokokker, hepatitt A og B. Årlig influensa vaksine
- 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

Fokusområde 2018: Vurdere hivmedikasjon i lys av gjeldende regelverk. Interaksjoner.

- 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?
- Behov for vaksiner? På grunn av pågående hepatitt A utbrudd blant hivpositive msm kan de nå få gratis hepatitt A vaksine. 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.

- 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
- Pas > 50 år: samtale om behov for utredning med tanke på benskjørhet, hjerte/karsykdom, nyresvikt, kreft, hukommelsesproblemer.
- CD4 og hiv-RNA
- SR, Hb, hvite med diff, trombocytter, bilirubin, ALAT, ALP, Ca, P, CK, amylase, kreatinin, e-GFR
- glukose, HbA1C, total kolesterol, LDL, HDL og triglyserider.
- Serologi hepatitt A/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 behandlingstid. Kreftbehandlende leger og infeksjonsmedisinere bør sammen vurdere toksisitet og interaksjoner.

Valg av medikamentregime ved oppstart

- 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

Om antiretroviral terapi

Behandling av hivinfeksjon består av kombinasjonsterapi med flere typer medikamenter. Ved initialterapi velges medikamenter fra 3 klasser: NRTI, INSTI og PI.

2 Nukleosid-/nukleotid revers transkriptase inhibitorer (NRTI)

+ 1 Integrasehemmer (INSTI=integrase strand transfer inhibitor)

eller

2 NRTI

+ 1 boostret proteasehemmer (PI+booster)

Valg av nukleosidanalogue (NRTI)

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

Tenofovir/emtricitabin (TDF el TAF/ FTC) tolereres vanligvis godt. Tenofovir disoproxil fumarat (TDF) kan ha en ugunstig effekt på nyrefunksjon og benvev. Hvis man velger å benytte TDF bør årlig kontroll av kreatinin, eGFR

og fosfat suppleres med urinstix og urin-protein-(eller albumin)/kreatinin-ratio. Tenofovir alafenamid (TAF) har mindre effekt på nyrer og benvev enn TDF, men har heller ingen lipidsenkende effekt. TDF/FTC (Truvada[®]) og TAF/FTC (Descovy[®]) tolereres vanligvis godt. Descovy[®] 200/10 brukes i kombinasjoner med booster (kobicitat eller ritonavir). Descovy[®] 200/25 brukes i kombinasjoner uten booster.

Abacavir/lamivudin, ABC/3TC: tolereres vanligvis godt, men abacavir 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.

Valget mellom INSTI og PI

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 både som enkelt tablett og i en kombinasjonstablett (Triumeq[®]) som består av abacavir/lamivudin/dolutegravir (ABC/3TC/DTG). Husk å sjekke at pasienten er HLAB5701 negativ før oppstart med Triumeq[®]. Dolutegravir enkelttablett må kombineres med 2 NRTI – se avsnittet over. Dolutegravir tas én gang daglig, ikke nødvendig med mat. Få bivirkninger. Ved oppstart av dolutegravir vil man ofte se en økning av kreatinin som skyldes reduksjon av tubulær kreatininsekresjon og ikke redusert nyrefunksjon. Genetisk barriere: Høy

Elvitegravir, EVG

Elvitegravir finnes i to kombinasjonstabletter: EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild[®]) og EVG/COBI/FTC/TF (Genvoya[®]). Tas én gang daglig med mat. Kvalme og diare er de vanligste bivirkningene. Ved oppstart vil man kunne se en økning av kreatinin som skyldes kobicistat (COBI) sin reduksjon av tubulær kreatininsekresjon og ikke redusert nyrefunksjon. Kobicistat bør ikke brukes sammen med medikamenter som primært metaboliseres av CYP3A4. Sjekk interaksjoner via www.hiv-druginteractions.org. Genetisk barriere: Middels

Raltegravir, RAL

Raltegravir har få bivirkninger og lite interaksjoner. Isentress[®] 600 mg: 2 tabletter x1. Må ikke nødvendigvis tas med mat. Genetisk barriere: Lav

Bictegravir, BIC

Bictegravir er en ny integrasehemmer som ennå ikke er godkjent i Norge. Fase 3 studier hvor BIC er kombinert med FTC/TAF i en pille ble publisert i 2017.

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 nå som kombinasjonstabletten Symtuza® DRV 800/COBI 150/FTC200/3TC/TAF10: 1 tablett 1 gang daglig med mat. Darunavir finnes også som enkelt tablett og i kombinasjon kun med booster. Relativt få bivirkninger, men har en god del interaksjonsproblematikk.
Genetisk barriere: Høy

Atazanavir, ATV

Atazanavir er ikke lenger anbefalt som initial terapi hos naive, Finnes både som enkelt tablett og i kombinasjon med booster.

Nonnukleosid revers transkriptase inhibitorer (NNRTI)

Rilpivirin, RPV

Rilpivirin er ikke lenger anbefalt som initial terapi hos naive. Finnes både som enkelt tablett og i kombinasjon med TDF/FTC eller TDF/FTC.

Efavirenz, EFV

Efavirenz er ikke anbefalt som initial terapi hos naive. Finnes både som enkelt tablett, i kombinasjon med 2 NRTI.

Tabell 3

Hiv-legemidler 2018

ATC-kode	Virkestoff	Preparatnavn	Dosering ART-naive uten resistens
NRTI - nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere			
J05A F05	lamivudin (3TC)	Epivir	300 mg: 1 tablett x1
J05A F07	tenofoviridisoproksil (TDF)	Foretrukket: Tenofovir disoproxil Sandoz	245 mg: 1 tablett x1
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	1.Kivexa 2.Abakavir/ lamivudine	600/300: 1 tablett x1

J05A R03	emtricitabin + tenofoviridisoprosil	1.Truvada 2.Emtricitabin/ tenofoviridisoprosil S	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
PI - proteasehemmer			
J05A E10	darunavir	Prezista	800 mg: 1t x1 + booster se under
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
INSTI - integrasehemmere			
J05A X12	dolutegravir	Tivicay	50 mg: 1t x1
J05A X08	raltegravir	Isentress	600 mg: 2t x1
	bictegravir	Ikke markedsført enda	
NNRTI - non-nukleosid revers transkriptasehemmere			
	NNRTI: Ikke lenger anbefalt til naive		
Én-tablett-kombinasjoner			
J05A R13	abakavir + lamivudin + dolutegravir	Triumeq	600/300/50: 1t 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

J05A R22	darunavir + kobicistat + emtricitabin + TAF	Symtuza	800/150/200/10: 1t x1
	Bictegravir/ emtricitabine/ TAF	Ikke markedsført enda	50/200/25: 1t x1

Skifte av behandlingsregime hos pasienter med viruskontroll (hivrna <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 HLAB5701 før oppstart abacavir og interaksjoner ved skifte til/fra kobicistat/ proteasehemmere. Det er viktig å lære opp både pasienter og helsepersonell til å gjenkjenne generiske navn og gjøre pasientene oppmerksomme på at apotekene automatisk skifter til generika hvis dette finnes.

H-resept og anbudsordning

Fra 1.1.2018 ble alle hivmedisiner overført til H-resept ordningen – «helseforetaksfinansierte legemidler brukt utenfor sykehus». I H-resepten skal det legges inn aktuell diagnose, særkode for utfylling av H-resept (WL000) og særkode(r) for hvert enkelt medikament (se Tabell 3). Særkoden er oftest ATC-koden minus J0. 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. 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. Blåresepter utstedt på §4 i 2017 er gyldige for uttak også i 2018 - inntil de er brukt opp eller utgår på dato. Siden hivmedisiner også skrives ut til personer uten hiv i smittevernshensikt, 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 som «kvitteres ut» med en henvisning til infeksjonsavdelingen i etterkant slik at nødvendige særkoder kan registreres i hht regelverket. Pr 1.2.18 er det ingen føringer for hvilke ICD-10 diagnose som skal brukes ved PEP eller PrEP. Vi foreslår Z20.6 på PEP og Z29.2 ved PrEP. Dette for at man i ettertid skal kunne se hva hiv-medisinene er brukt til.

Samtidig med at finansieringen av hivmedisiner er overført til helseforetakene, er hivmedisinene lagt ut på anbud. Kunnngjøring av hvilke medisiner som skal foretrekkes vil være klart rundt 1.9 2018. På samme måte som ved

hepatitt B og C, forventes det lojalitet til anbudsvinner dersom det ikke foreligger medisinske årsaker som skulle tilsi bruk av dyrere kombinasjoner. Årsak til evt. avvik fra føringer skal 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

Generelt er det en del relevante interaksjoner mellom hormonelle antikonsepsjonsmidler og hivmedikamenter. – sjekk www.hiv-druginteractions.org for detaljer.

- Kondom/ femidom gir kun ca 80 % beskyttelse mot graviditet.
- Hormonelle antikonsepsjonsmidler (inkludert p-piller, ”mini-piller”, implantater, p-plaster og -staver) gir god beskyttelse mot graviditet, men det er signifikante interaksjoner mellom østrogener/gestagener i disse preparatene og flere NNRTI, PI og muligens cobicistat. Dette kan resultere i mer usikker effekt av det antikonseptive middelet og/ eller økte bivirkninger. Dette er det svært viktig å informere pasientene om (se under).
- Medroxyprogesteron i depotform (Depo-Provera[®]) intramuskulært har like god beskyttelse mot graviditet som kombinasjonspiller og har ingen relevante interaksjoner med hivmedikamenter.
- IUD; kobberspiral og hormonspiral kan brukes uavhengig av hivbehandling.
- Dolutegravir, raltegravir, rilpivirin, etravirine og maraviroc har ingen kjente interaksjoner med hormonell antikonsepsjon.
- Elvitegravir/cobicistat og atazanavir/r kan kombineres med p-piller som har minst 30 ug ethinylestradiol og inneholder gestagenet noretisteron, f.eks. Synfase[®]. Dette krever imidlertid ekstra god etterlevelse av antikonsepsjonsmiddelet og gir økt risiko for gestagenrelaterte bivirkninger pga økte nivåer av noretisteron.
- Darunavir/r og lopinavir/r gir reduserte nivåer av ethinylestradiol og gestagener og usikker preventiv effekt.
- Efavirenz gir økte nivåer av ethinylestradiol og reduserte gestagennivåer, og egner seg dårlig sammen med hormonell antikonsepsjon. Man kan også forvente redusert effekt av gestagenbasert nødprevensjon- dobbelt dose bør vurderes hos kvinner som bruker efavirenz.

Graviditet og fødsel

God hivbehandling i svangerskap og under fødsel forebygger i høy grad smitteoverføring fra mor til foster/ barn. 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 og deretter hvert

trimester, evt mindre hyppig ved høye/ stabile verdier.

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

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.

Infeksjonslege bør sørge for at kontakten med fødeavdelingen (gynekolog/ jordmor) etableres i god tid før fødsel. Forløsningsmetode bør planlegges ved konsultasjon med gynekolog ved fødeavdelingen innen uke 36.

Mål for antiretroviral behandling i svangerskap og under forløsning

Virusoverføring til barnet skjer hovedsakelig i siste trimester og under fødselen, men kan også skje tidligere. Kvinne som planlegger graviditet bør være virussupprimert, og behandlingen kontinueres gjennom hele svangerskapet for å unngå smitte til foster (og partner).

Antiretroviral behandling i forbindelse med svangerskap og under fødsel

1. Gravide og kvinner med barneønske skal ha kombinasjonsbehandling etter samme prinsipper som hos ikke-gravide. Ved valg av medikamenter bør man ta hensyn til virologisk effekt, bivirkningsprofil for kvinnen, eventuelle skadelig fostereffekter, tilgjengelige data for bruk i svangerskap og farmakokinetisk profil i svangerskap (se under).
2. Hvis kvinnen er velbehandlet er det, med noen unntak, ikke grunnlag for å endre behandling ved ønsket eller påvist graviditet. Ved manglende virussuppresjon justeres behandlingen etter samme prinsipper som hos ikke-gravide.
3. Hvis en ubehandlet kvinne blir gravid startes ART så raskt som praktisk mulig. Integrasehemmerbaserte (dolutegravir og raltegravir) regimer gir raskt virusfall og egner seg godt hvis det er kort tid til termin. Resistensbestemmelse bør være gjort før oppstart, men må ikke forsinke behandlingen.
4. ART 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.

Kommentarer til enkeltmedikamenter

NRTI

- Tenofovir/ emtricitabin, abacavir/lamuvudin: 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/ lamudin var tidligere anbefalt som NRTI i svangerskap, men pga. fare for benmargssuppresiv effekt hos kvinne og foster er denne kombinasjonen nå andrelinje-behandling.

NNRTI

- Efavirenz: Nyere data tyder ikke på at efavirenz har teratogene effekter hos mennesket, heller ikke ved bruk tidlig i svangerskapet.
- Nevirapin: Ingen holdepunkt for uheldige effekter hos foster. Skal ikke startes hos kvinner med CD4 > 250.
- Rilpirivin, etravirin: Ingen teratogen effekt i dyreforsøk, kan brukes.

PI

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

INSTI, entryhemmer og CCR5 hemmer

- Raltegravir: Økende erfaring, ikke holdepunkt for ugunstige effekter på foster. Må doseres som 400 mg x 2 i svangerskap.
- Dolutegravir: det har kommet advarsler fra FDA og EMA om mulig økt insidens av nevrallørsdefekter blant barn som er eksponert for dolutegravir tidlig i svangerskapet, og inntil videre bør medikamentet unngås hos kvinner som planlegger graviditet - [link](#)
- Elvitegravir/kobicistat: 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.
- Maraviroc, enfuvirtid: Ingen teratogen effekt i dyrestudier. Fortsatt mangelfull dokumentasjon. Kan vurderes brukt ved resistens eller når særskilte hensyn taler for det.

Forløsning/fødsel

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

- 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 vaginal forløsning 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. Nyten 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.

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 behandles med zidovudin mikstur i 4 uker post partum, og følges opp av barnelege med blodprøver. Se www.barnelegeforeningen.no 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 www.barnelegeforeningen.no

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 svært lav uavhengig av kjønn og seksualpraksis. Hivpositive uten SOI og med stabil hiv-RNA < 50 kopier/ml er i praksis ikke smittsomme. Kondom er likevel aktuelt som forebyggende tiltak mot andre SOI. Den hivpositive bør oppfordres til 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). En hivpositiv som er fullt virussupprimert er svært lite smittefarlig.

- 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.
Det er viktig at bedriftens ledelse, bedriftshelsetjeneste og evt. smittevernavdeling 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.
- 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

Eksposeringstype	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

Reseptiv oralsex (oral partner som utfører fellatio)	<1 av 10,000
Insertiv oralsex (genital partner)	<1 av 10,000
Sæd på øyet	<1 av 10,000
Stikkskade	1 av 333
Deling sprøyteutstyr (inkludert chemsex)	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.
- Ublodig menneskebitt.

HMS-oppfølging ved yrkeseksponering

- Kfr. arbeidsstedets HMS-rutiner.

Førstedagsprøver

- Av den eksponerte: Hiv-antistoff/antigentest, anti-HCV, HBsAg, anti-HBs, 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 immun status.
- Rådgiving 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.
+ Tenofovir/emtricitabin-kombinasjonstablett, 1 tabl x 1	Tolereres godt. Lite interaksjoner.

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

*Resept og betaling

- PEP forskrives på H-resept av sykehusspesialist for 4 uker
- Diagnosekode Z20.6 legges inn i H-resepten
- Indikasjon «PEP» påføres resepten i merknadsfeltet
- Diagnosekode Z20.6 + prosedyrekode H-resept (WL000) + særkoder 5AR02 (TDF/FTC) + 5AX08 (raltegravir) kodes i EPJ
- 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.

Oppfølging

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

Pre-eksponisjonsprofylakse (PrEP)

PrEP i form av tenofovir DF/emtricitabine (Truvada[®], Emtricitabin/Tenofovir disoproxil Sandoz[®] eller andre kommende kombinasjonspreparater med de samme to innholdsstoffene) er tatt i bruk som et nytt 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 (MSM) og transpersoner som har (hatt)

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

Følgende tilleggsfaktorer styrker indikasjonen for PrEP hos MSM og transpersoner:

- Seksuelt overførbart 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 proktittsymptomer 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 ved behov.

Indikasjonsstilling/første vurdering bør gjøres av helsepersonell som har klinisk erfaring med å håndtere SOI. I Oslo-området vil Olafiaklinikken håndtere forskrivning og oppfølging av PrEP. Andre steder i landet må det utarbeides lokale løsninger, for eksempel ved at lege ved infeksjonsmedisinsk poliklinikk eller SOI-klinikk gjør første vurdering, mens 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#preeksponeeringsprofylakse,-prep-\(norsk\)](https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/klinikk-for-kirurgi-inflammasjonsmedisin-og-transplantasjon/avdeling-for-revmatologi-hud-og-infeksjonssykdommer/olafiaklinikken#preeksponeeringsprofylakse,-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 tenofovir DF/emtricitabin så lenge eGFR holder seg over 60 mL/min.

Diskuter valg av regime (se under) 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 hals, urin og anus, syfilis-serologi (evt. PCR fra sår), 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*

Tenofovir disoproksilfumarat (TDF) 245 mg + emtricitabin (FTC) 200 mg.

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

*Resept og betaling

- PrEP forskrives på H-resept av sykehusspesialist for 3 måneder av gangen (uten reiterasjon).
- Diagnosekode Z29.2 påføres resepten
- Indikasjon «PrEP» påføres resepten i merknadsfeltet
- Diagnosekode Z29.2 + særkode H-resept WL000 + særkode 5AR03 (TDF/FTC) legges inn i EPJ
- 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*: Minst 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 (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 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.
- Evt. anus: Penselprøve til NAAT-analyse av klamydia og gonoré.
- Evt. hals: Penselprøve til NAAT-analyse av gonoré (og evt. klamydia).
- Serum: Syfilis evt. hepatitt B/C.

SOI-screening av kvinner

- Vagina/livmorhals: Penselprøve til NAAT-analyse av klamydia og gonoré.
- Evt. anus: Penselprøve til NAAT-analyse av klamydia og gonoré.
- Evt. hals: Penselprøve til NAAT-analyse av gonoré.
- Serum: 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. 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	<ul style="list-style-type: none"> • NAAT-analyse (PCR, TMA, SDA) 	<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>5 uker etter behandling ved:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rektal klamydia • klamydia i svangerskap • mistanke om behandlingssvikt 	<p>FHI anbefaler at ved funn av rektal klamydia, bør prøven testes for LGV.</p> <p>Dette gjøres ved Oslo universitetssykehus, St Olavs hospital i Trondheim og Fürst medisinske laboratorium.</p> <p>Kompliserte infeksjoner, f.eks. PID og epididymitt trenger lengre behandling¹.</p>
<p>https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/seksjon?Tittel=genitalia-2518#klamydia,-uretritt-og-cervicitt-med-chlamydia-trachomatis</p>				
Gonoré	<ul style="list-style-type: none"> • NAAT-analyse (PCR, TMA, SDA) • Ved positiv NAAT, ta dyrkning for gonoré og resistensbestemmelse 	<ul style="list-style-type: none"> • Ukomplisert urogenital, anal eller hals-gonoré: Ceftriaxon 500mg i.m.+ azitromycin 2 g engangsdose • Hvis kinolonfølsom: Ciprofloksacin 500mg som engangsdose 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 uker etter behandling 	<p>NORM-rapport 2016 viste ciprofloksacin-resistens på 48.6%. Kinoloner kan dermed ikke lenger brukes som empirisk behandling av gonoré.</p> <p>Se europeiske retningslinjer², eller diskuter gjerne med Olafiaklinikken, Nasjonal Kompetansetjeneste for Seksuelt Overførte Infeksjoner.</p>
<p>²Europeiske (IUSTI) retningslinjer: Gonoré www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2012/Gonorrhoea_2012.pdf</p>				
Syfilis	<ul style="list-style-type: none"> • PCR • Serologi 	<ul style="list-style-type: none"> • Tidlig syfilis: Smittet <1år (primær, sekundær, latent): Benzatinpenicillin (Tardocillin/ Bicillin L.A.) 2.4 MU i.m. som engangsdose • Latent syfilis av ukjent varighet eller sen latent 	<ul style="list-style-type: none"> • Serologi etter 3, 6 og 12 måneder, deretter årlig (tidligere hvis mistanke om behandlingssvikt/nysmitte) 	<p>For behandling av syfilis med oftalmologiske, nevrologiske eller kardiovaskulære symptomer eller syfilis i svangerskap-se ref³.</p> <p>Ved sikker penicillinallergi og syfilis uten komplikasjoner kan doksycyklin brukes³.</p> <p>Hyposensibilisering mot penicillin kan noen ganger være</p>

		syfilis (smittet >1år): Benzatinpenicillin (Tardocillin/ Bicillin L.A.) 2.4 MU i.m ukentlig i 3 uker (dag 1, dag 8, dag 15)		nødvendig ³ .
³ Europeiske (IUSTI) retningslinjer: Syfilis www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2014/JEADV_FINAL_28_10_2014.pdf				
Herpes simplex virus type II	HSV PCR	Ved utbrudd: <ul style="list-style-type: none"> 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				
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/fag-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 sub-optimale 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 diagnostetidspunkt. Rekvisisjonen påføres MSIS meldenummerr.
- 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 suppressert pasient er av usikker klinisk betydning, og regnes ikke som terapisvikt.

Følgende må kartlegges ved terapisvikt:

- 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 terapivikt:

- 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.