

Antiretroviral behandling av hivinfektion 2025

– Behandlingsrekommendation

Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV) och Läkemedelsverket har sedan 2002 regelbundet publicerat nationella rekommendationer för antiretroviral behandling av hivinfektion. Under 2024/2025 har en arbetsgrupp under ledning av RAV genomfört en ny revidering av rekommendationerna.

Väsentliga nyheter i 2025 års behandlingsriktlinjer

- Dolutegravir/lamivudin rekommenderas som behandling till tidigare obehandlade personer. Detta gäller även vid hiv RNA >500 000 kopior/ml. Behandlingen kan startas innan svar på hepatit B serologi föreligger men bör snabbt bytas om hepatit B konstateras.
- Behandling med doravirin + emtricitabin/tenofovir eller dolutegravir/lamivudin kan påbörjas hos tidigare obehandlade personer utan att invänta svar på resistensbestämning. Vid påvisad resistens mot aktuella läkemedel bör behandlingen snabbt justeras.
- Hiv-2 bör behandlas i samma utsträckning som hiv-1.
- Screening av kardiovaskulär risk rekommenderas från 40 år ålder, med övervägande av statininsättning redan vid låg till moderat risk.
- CD4-monitorering behöver inte fortsätta kontinuerligt vid värden över 500 celler/ μ l och samtidigt välbehandlad hiv.
- Postexpositionsprofylax bör påbörjas omedelbart efter exposition, oberoende av tid på dygnet, helst inom 24 timmar, och aldrig efter 72 timmar.
- Byte till dubbelbehandling med dolutegravir/lamivudin kan övervägas för ungdomar ≥ 12 år med välbehandlad hivinfektion enligt samma principer som för vuxna. Det är viktigt att beakta de specifika utmaningar med följsamhet som finns med hivbehandling av ungdomar i tonåren.
- Långverkande injektionsbehandling med kabotegravir + rilpivirin är godkänd för barn och ungdomar ≥ 12 år och ≥ 35 kg och kan övervägas i särskilda fall och enligt samma principer som för vuxna. Användning bör diskuteras med barnläkare med hivexpertis före behandlingsstart.

Innehåll

1. Introduktion	3
2. Läkemedel.....	3
2.1 Befintliga läkemedel.....	3
2.2 Nya läkemedel	3
2.3 Generika och kostnadsaspekten.....	4
3. Behandling	5
3.1 Förberedelse inför behandling.....	5
3.2 När ska antiretroviral behandling påbörjas?	5
3.3 Preparatval hos tidigare obehandlade individer	6
3.4 Aktuella antiretrovirala läkemedel	6
3.5 Behandlingsmål - välbehandlad hivinfektion	9
3.6 Person med resistent virus vid diagnos.....	9
3.7 Fortsatt behandling.....	10
3.8 Handläggning av behandlingssvikt	11
3.9 Antiretroviral behandling och smittrisk.....	11
4. Monitorering	12
4.1 InfCareHIV	12
4.2 Laboratoriemonitorering	12
4.3 Subtypning.....	14
4.4 Resistensbestämning.....	14
4.5 Tropism-test.....	15
4.6 Screening och handläggning av kardiovaskulär risk.....	15
4.7 Screening för livmoderhalscancer.....	16
4.8 Screening för analcancer.....	17
5. Behandling i särskilda situationer	17
5.1 Postexpositionsprofylax (PEP)	17
5.2 Preexpositionsprofylax (PrEP)	19
5.3 Antiretroviral behandling av hiv-2 infektion.....	19
5.4 Dosering av antiretrovirala läkemedel vid nedsatt njurfunktion/dialys eller nedsatt leverfunktion	20
5.5 Överkänslighetsreaktioner.....	20
6. Behandling vid co-infektioner	21
6.1 Antiretroviral behandling vid samtidig hepatit B eller hepatit C	21
6.2 Antiretroviral behandling vid tuberkulos och andra infektioner med mykobakterier	21
6.3 Screening för latent och aktiv tuberkulos hos personer med hiv och behandling av latent tuberkulos	22
6.5 Start av ART vid opportunistiska infektioner	23
6.5 Profylax mot opportunistiska infektioner	24
6.6 Vaccinationer.....	24
7. Antiretroviral behandling av barn och ungdomar med hiv	25
7.1 Inför start av ART	25
7.2 Start av antiretroviral behandling hos barn och ungdomar	25
7.3 Initial behandling till barn och ungdomar.....	25
7.4 Profylax mot Pneumocystis jiroveci.....	27
7.5 Co-infektion.....	27
7.6 Uppföljning.....	27
8. Läkemedelsinteraktioner	28
8.1 Koncentrationsbestämning av antiretrovirala läkemedel.....	28
9. Referenser	30
10. Deltagare	40

1. Introduktion

Enligt UNAIDS/WHO levde 39,9 miljoner personer med hiv år 2023, varav 53% var kvinnor och flickor samt 1,4 miljoner barn 0–14 år. Totalt beräknas 86% (69– > 98%) av dem känna till sin hivdiagnos, 77% (61–89%) stod på hivbehandling och 72% (65–80%) var välbehandlade (hiv RNA < 200 kopior/ml) (1). Under 2023 uppskattas att 1.3 miljoner personer infekterades med hiv globalt, vilket är en minskning med 40% sedan 2010. För första gången inträffade mer än hälften av nya infektioner utanför subsahariska Afrika. Regioner med ökande incidens inkluderar Östeuropa, Centralasien, Latinamerika, Mellanöstern och Nordafrika.

Enligt kvalitetsregistret InfCareHIV (januari 2025) följs knappt 8 600 personer med hiv (60% män, 40% kvinnor) vid landets infektions- och barnkliniker, varav 98 personer är barn och ungdomar under 18 år. De nationella behandlingsresultaten är mycket goda. Som första land i världen har Sverige nått resultat som når UNAIDS/WHO 95-95-95 mål, vilket innebär att 95% av de som lever med hiv ska vara diagnostiserade, av dessa ska 95% stå på antiretroviral behandling (ART) och av de på behandling ska 95% vara välbehandlade. Sverige når målen med siffrorna 96-99-98 (2). Drygt hälften (51%) av personer med hiv i Sverige har uppgivit att det fått hiv via sex med motsatt kön, knappt en tredjedel (32%) via sex med samma kön, 4% via intravenöst bruk av droger, 3% överföring från mor till barn, drygt 1% via blodprodukter och 7% har okänd smittväg.

2. Läkemedel

2.1 Befintliga läkemedel

Antiretrovirala läkemedel grupperas utifrån deras angreppsmekanism i virusets livscykel (tabell 1). Det är vanligt med korsresistens mellan läkemedel inom grupperna. Inträdeshämmare förhindrar virusets inträde i cellen och finns i subkategorierna bindningshämmare, post-bindningshämmare, co-receptorblockerare och fusionshämmare. Bindningshämmare hindrar virusproteinet gp120 från att binda till värdcellen. Post-bindningshämmare, i form av monoklonal anti-CD4-antikropp, binder till CD4 receptorn och förhindrar interaktion med co-receptorerna CCR5 och CXCR4. Co-receptorblockerare binder till värdcellens CCR5-receptor vilket specifikt förhindrar inträde av CCR5-tropa virus. Fusionshämmare förhindrar fusion med

värdcellens membran genom att binda till virusets ytprotein gp41.

Omvänt transkriptashämmare (RTI) hämmar det protein som syntetiserar hiv DNA med hiv RNA som mall. Här ingår nukleosid/nukleotid omvänt-transkriptas-hämmare (NRTI) respektive icke-nukleosid/nukleotid omvänt transkriptashämmare (NNRTI). Integrashämmare (INSTI) blockerar virusets integrasenzym vilket förhindrar integration av viralt DNA i värdcellens genom. Proteashämmare (PI) blockerar proteas, ett enzym som är nödvändigt för mognad och spridning av infektiösa viruspartiklar. Den nyaste gruppen, kapsidhämmare, hämmar virusreplikation genom att störa flera grundläggande steg i virusets livscykel, som upptag av DNA, sammansättning och frisättning av viruset samt bildning av kapsidkärna.

2.2 Nya läkemedel

Sedan senaste uppdateringen 2021 har följande läkemedel godkänts:

Lenakapavir, (Sunlenca®)

Lenakapavir är en kapsidhämmare, ett läkemedel med en ny verksamhetsmekanism, för närvarande godkänt för vuxna med hiv-1 som har utvecklat resistens mot andra tillgängliga läkemedel (3, 4). Läkemedlet ska användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Lenakapavir fungerar genom att störa flera steg i virusets livscykel. När läkemedlet binder till kapsidproteinet hindras isärtagning, import till cellkärnan och viral sammansättning, vilket därmed förhindrar virusreplikationen.

Lenakapavir finns som tabletter och injektionsbehandling. Behandlingen inleds med tablett lenakapavir dag 1,2 och 8, varefter en första långverkande subkutan injektion ges dag 15 och därefter upprepas var 26:e vecka. För att undvika resistensutveckling är följsamhet till detta schema ytterst viktigt.

Subterapeutiska koncentrationer av lenakapavir kan kvarstå i upp till 9 månader efter den sista subkutana dosen, det är därför viktigt att den övriga antiretrovirala behandlingen fortsätter och att ett alternativ till lenakapavir påbörjas senast 28 veckor efter att behandlingen avbryts, för att minimera risken för resistens. Dessa koncentrationer kan påverka exponeringen av andra läkemedel (d.v.s. känsliga CYP3A-substrat) som sätts in inom 9 månader efter den sista dosen lenakapavir.

Tabell 1. Antiretrovirala läkemedel inklusive årskostnader (360 dagar), januari 2025

Generiskt namn	Förkortning	Handelsnamn / Generiskt handelsnamn	Årskostnad (SEK) ¹
Nukleosid omvänt transkriptashämmare (NRTI)			
abakavir	ABC	Ziagen / Abacavir	29 376 / 19 548
emtricitabin	FTC	Emtriva	23 277
lamivudin	3TC	Epivir / Lamivudine	17 796 / 14 265
tenofovir disoproxil	TDF	Viread / Tenofovir disoproxil	32 580 / 1 428
tenofovir alafenamid	TAF	Vemlidy	52 788
<i>fasta kombinationer</i>	ABC/3TC	Kivexa / Abakavir/Lamivudin	18 084 / 10 611
	TDF/FTC	Truvada / Emtricitabine/Tenofovir disoproxil	24 983 / 1 567
	TAF/FTC	Descovy	57 096
Non-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTI)			
efavirenz	EFV	Stocrin / Efavirenz	1 884 / 1590
nevirapin	NVP	Viramune / Nevirapine	9 336 / 8 419
etravirin	ETR	Intelence	47 868
rilpivirin	RPV	Edurant	30 576
	RPV	Rekambys (injektion)	35 748 (41 706) ²
doravirin	DOR	Pifeltro	48 168
<i>fasta kombinationer</i>	EFV/TDF/FTC	Atripla / Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF	32 100/ 4 368
	RPV/TDF/FTC	Eviplera	100 128
	RPV/TAF/FTC	Odefsey	98 388
	DOR/TDF/3TC	Delstrigo	94 128
Proteashämmare (PI)			
atazanavir	ATV	Atazanavir, 300/100 x 1	1884
darunavir	DRV	Prezista / Darunavir, 800/100 x 1	18 528 / 5 652
		Prezista / Darunavir, 600/100 x 2	54 864 / 15 240
ritonavir	RTV	Norvir / Ritonavir, 100 x 1	5 304 / 5 232
<i>fasta kombinationer</i>	DRV/cobicistat	Rezolsta	55 788
	DRV/cobicistat/TAF/FTC	Symtuza	97 764
Integrashämmare (INSTI)			
raltegravir	RAL	Isentress (400 mg 60 st, 600 mg 60 st)	61 656 / 61 656
dolutegravir	DTG	Tivicay	63 708
kabotegravir	CAB	Vocabria (injektion)	5 813 (30 st)
		Vocabria (injektion)	69 498 (81 081) ²
<i>fasta kombinationer</i>	DTG/3TC	Dovato	79 800
	DTG/ABC/3TC	Triumeq	110 388
	DTG+RPV	Juluca	94 068
	BIC/TAF/FTC	Biktarvy	112 788
biktegravir	BIC/TAF/FTC	Biktarvy	112 788
elvitegravir	EVG/cobicistat/TAF/FTC	Genvoya	118 140
	EVG/cobicistat/TDF/FTC	Stribild	130 140
Inträdeshämmare			
maraviroc	MVC	Celsentri (150 x 2 / 300 x 2)	106 236 / 106 236
fostemsavir	FTR	Rukobia	352 860
Kapsidhämmare			
lenacapavir	LEN	Sunlenca (injektion)	422 878

¹Apotekets utköpspris (AUP) för standard vuxendos (priset kan variera något mellan apotekskedjor). ² Pris för injektion varannan månad löpande respektive första året (då krävs 7 injektioner). Pris per injektion är 5 958 för Rekambys 600 mg och 11 583 för Vocabria 900 mg.

2.3 Generika och kostnadsaspekten

Allt fler hivläkemedel finns numera som generika, vilket medför markant lägre priser. Idag finns det, särskilt för behandlingsnaiva personer, ett flertal alternativ med likartad virologisk, immunologisk och klinisk effekt samt likvärdig risk för biverkningar. Kostnadsaspekten bör därför vägas in vid val av terapi. Som framgår av tabell 1 varierar kostnaden avsevärt mellan olika behandlingskombinationer.

En substans för vilken generikum finns kan vara del i en fast kombinationstablett där övriga substanser inte nått generikastatus. I dessa fall anser arbetsgruppen att det inte finns vetenskapligt stöd för att förskriva kombinationstabletten till en betydligt högre kostnad än vad samma behandling kostar uppdelad i flera komponenter. Det saknas övertygande studier som visar att en tablett en gång dagligen ger bättre effekt än två-tre tabletter dagligen. I en kanadensisk studie fann man att byte till generika, och därmed fler tabletter, inte var associerat med någon högre risk för behandlingssvikt (5).

3. Behandling

3.1 Förberedelse inför behandling

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

Ungefär en tredjedel av personer med sen diagnos i Sverige har en opportunistisk infektion eller annan aidsdefinierande komplikation (6). ART bör i sådana fall, liksom vid primär hivinfektion (PHI) och graviditet, påbörjas snarast (se avsnitt 6.4). Även för övriga personer rekommenderas start av behandling tidigt efter diagnos. Vid ställningstagande till val av behandling bör en riskbedömning göras avseende leversjukdom (inklusive förekomst av hepatit B/C), hjärtsjukdom, diabetes, njursjukdom, psykiatrisk sjukdom, kognitiva svårigheter, drog- och alkoholberoende samt barnönskan. Patienten bör ges individuellt anpassad information om att god följsamhet är avgörande för ett långsiktigt gott behandlingsresultat. Dosett kan vara av värde vid behandlingsstart och även senare under behandlingen. Patienten bör även få information om läkemedlens förväntade biverkningar, interaktion med andra läkemedel/naturläkemedel/kosttillskott, doseringsintervall, födo restriktioner, och annan relevant information.

3.2 När ska antiretroviral behandling påbörjas?

Rekommendation

- ART rekommenderas till alla oavsett CD4-tal (rekommendationsgrad A).
- Patienter med klinisk misstanke om primär hivinfektion bör erbjudas behandling i väntan på att diagnos fastställs eller avskrivs (rekommendationsgrad B).
- Senarelagd behandlingsstart kan i undantagsfall övervägas om patienten har icke-detekterbara eller mycket låga virusnivåer (inklusive "elite controllers"), i kombination med stabilt CD4-tal > 500 celler/ μ l (rekommendationsgrad B). Diskutera gärna med hivexpert.

Bakgrund

Det finns stark vetenskaplig evidens för att starta ART oberoende av CD4-tal. Det finns en markant ökad risk för allvarlig immunbristrelaterad sjuklighet vid CD4 < 200 celler/ μ l (7, 8). Även i intervallet 200–350 celler/ μ l ses en ökad risk för aidsdefinierande tillstånd och icke-aidsrelaterad sjuklighet, jämfört med högre CD4-tal (9-14). START studien visade att behandling insatt vid CD4-tal > 500 jämfört med vid CD4 < 350 gav statistiskt signifikant lägre sjuklighet (15). Det finns studier som visar att behandling av elite controllers kan minska immunaktiveringen, men den kliniska betydelsen av detta är oklar (16). I en prospektiv fransk kohortstudie av 302 elite controllers sattes endast 30% in på ART, efter i genomsnitt 14,8 års uppföljning. De vanligaste orsakerna till initiering av behandling var sjunkande CD4 och/eller förlorad virologisk kontroll, dvs patienten hade förlorat sin elite control status (17).

Ett annat viktigt argument för tidig behandlingsstart är att välbehandlad hivinfektion (definierad som upprepade mätningar med hiv RNA < 50 kopior/ml) eliminerar smittsamheten och risken för att smittas med hiv vid sexuell exposition (gäller i alla typer av sexuella relationer) och sannolikt även vid accidentella nålstick (18-21).

Expertgruppens samlade bedömning är att fördelarna med behandling överväger nackdelarna och att behandling därför rekommenderas till alla med känd hivinfektion i Sverige (med undantag för "elite controllers" där behandling inte alltid är nödvändig). Denna rekommendation överensstämmer också med nuvarande praxis inom svensk hivvård då 99% av alla individer med diagnostiserad hiv i Sverige stod på behandling 2024. Behandlingen bör påbörjas tidigt efter diagnos, men inte nödvändigtvis vid första besöket.

3.3 Preparatval hos tidigare obehandlade individer

Rekommendation

Till tidigare obehandlade individer övervägs i första hand:

- emtricitabin/tenofovir (TDF) + dolutegravir
- emtricitabin/tenofovir (TDF) + doravirin*
- lamivudin/dolutegravir**

Alternativ

- emtricitabin/tenofovir (TAF)/biktegravir
- emtricitabin/tenofovir (TAF) + dolutegravir
- emtricitabin/tenofovir (TAF) + doravirin
- emtricitabin/tenofovir (TAF)/darunavir/cobicistat
- emtricitabin/tenofovir (TAF) + darunavir/ritonavir

* Doravirin bör inte ges vid planerad graviditet. Doravirin kan ges innan svar på resistensbestämning finns, men vid eventuell resistens mot NNRTI eller NRTI bör behandlingen snabbt bytas.

** Förutsatt negativ screening för kronisk hepatit B och ingen resistens för lamivudin/emtricitabin eller INSTI. På samma sätt som för doravirin kan lamivudin/dolutegravir startas innan svar på resistensbestämning kommit, samt innan svar på hepatit B-serologi föreligger.

De rekommenderade regimerna bedöms som relativt likvärdiga avseende effekt och säkerhet. Pris har beaktats i rekommendationen.

Kvinnor som är eller planerar att bli gravida

- Undvik nyare läkemedel som ännu inte har tillräcklig dokumentation under graviditet.
- För övrigt se RAVs "Profylax och behandling av hivinfektion vid graviditet 2024 – Behandlingsrekommendation" (<https://www.sls.se/rav>).

3.4 Aktuella antiretrovirala läkemedel

Nukleosid reverse transkriptashämmare (NRTI)

En eller två NRTI ska ingå i förstalinjesbehandling, varav en bör vara lamivudin eller emtricitabin. Dessa båda preparat bedöms ha likvärdig antiretroviral effekt och likvärdiga biverkningar.

Som andra NRTI rekommenderas i första hand tenofovir (TDF) p.g.a. att det i generisk kombinationstablett med emtricitabin är betydligt billigare än övriga NRTI-kombinationer. Om kontraindikationer mot TDF föreligger, såsom njursvikt, eller om ritonavir- eller

cobicistatboostad regim ges, kan emtricitabin/TAF övervägas. TDF har associerats med negativ påverkan på bentätheten hos personer med hiv och hivnegativa individer som ges TDF som preexpositionsprofylax (PrEP) (22-24). Mekanismerna är inte fullständigt klarlagda men bedöms delvis relatera till proximal tubulär skada och renal förlust av fosfat (25, 26). Randomiserade studier visar att effekten är reversibel med förbättrad bentäthet vid byte från TDF till annan behandling (27, 28).

Skillnaden mellan TDF och TAF är summariskt följande: 300 mg TDF, som innehåller motsvarande 245 mg tenofovir, omvandlas till tenofovir efter upptag till systemcirkulationen och utsöndras företrädesvis via njurarna. Tenofovir har en dosberoende toxicitet på njurtubuliceller med associerad risk för avtagande bentäthet. TAF kvarstår i oförändrad form efter upptag och elimineras företrädesvis via galla. Systemeliminationen är snabb med en halveringstid på 0,5 timmar. Alafenamidkomponenten spjälkas intracellulärt av två kända enzym; katepsin-A, som framför allt uttrycks i vita blodkroppar eller CES-1 i leverceller. Denna speciella farmakologi medför att en mycket låg dos TAF genererar en hög koncentration tenofovir i målcellen. Systemexponeringen av tenofovir blir bara en bråkdel av den som ses med TDF, vilket förklarar frånvaro av njurpåverkan. Av detta skäl kan TAF även ges vid måttligt nedsatt njurfunktion.

Abakavir ska inte användas vid positivt HLA-B*5701 eller om coinfektion med hepatit B föreligger, det senare då hepatit B inte ska behandlas med lamivudin som enda aktiva preparat (29, 30). I REPRIEVE-studien fann man att abakavirbehandling var associerad med ökad risk för hjärtkärlsjukdom, vilket stärker tidigare data som indikerat detsamma (31, 32). Sammantaget är bedömningen att abakavir inte längre rekommenderas som förstalinjesbehandling samt bör undvikas vid medelhög till hög risk för kardiovaskulär sjukdom (31).

Lipoatrofi, förlust av subkutan fett som är mest framträdande i ansikte och på extremiteter, är en stigmatiserande biverkning som ses efter längre tids behandling med stavudin, zidovudin och didanosin. Dagens mediciner ger inte dessa biverkningar (33).

3:e preparat

Eventuella skillnader i virologisk effekt mellan INSTI, NNRTI och boostad PI bedöms inte vara kliniskt relevanta hos tidigare obehandlade individer eller hos individer som inte infekterats med resistent virus (34-40). I valet mellan INSTI,

boostrad PI och NNRTI finns flera aspekter att ta hänsyn till (resistens, biverkningsprofil, läkemedelsinteraktioner och kostnad).

Integrashämmare (INSTI)

Dolutegravir, biktgravir, elvitegravir och raltegravir har alla gedigen dokumentation. Fördelar med dolutegravir och biktgravir är hög resistensbarriär, få interaktioner, liten påverkan på lipider samt dosering en gång per dag hos patienter som inte tidigare sviktat på första generationens INSTI. Biktgravir finns endast tillgängligt i fast kombination med emtricitabin/TAF och är betydligt dyrare än dolutegravir kombinerat med emtricitabin/TDF generika eller dolutegravir kombinerat med lamivudin. Dolutegravir är därför förstahandsval bland INSTIs. Kabotegravir är en långverkande INSTI som ges i injektionsform, mer om detta preparat nedan.

Elvitegravir är ett ur flera aspekter sämre alternativ än dolutegravir och biktgravir, med lägre resistensbarriär, fler interaktioner och högre risk för behandlingssvikt vid bristande följsamhet. Det har ingen plats i modern behandling och är dessutom ett dyrt alternativ. Raltegravir rekommenderas ej längre p.g.a. en lägre resistensbarriär än dolutegravir och biktgravir samt att det doseras två gånger dagligen.

Behandling med dolutegravir/lamivudin till tidigare obehandlade

Den fasta kombinationen av dolutegravir/lamivudin (Dovato®) har visat non-inferioritet i GEMINI-1 och GEMINI-2 studierna jämfört med tre läkemedel (dolutegravir+TDF/FTC) efter 48 veckors behandling av tidigare obehandlade personer utan påvisbar läkemedelsresistens (41), med kvarstående god effekt efter 96 och 144 veckors behandling (42). Studierna är baserade på individer med hiv RNA < 500 000 kopior/ml men senare data från bland andra DOLCE studien visar inga tecken på att behandling med dolutegravir/lamivudin är sämre än tre aktiva läkemedel även vid hiv RNA >500 000 kopior/ml (43). Studier har visat att förekomsten av blips inte är högre vid behandling med dolutegravir/lamivudin jämfört med tre läkemedel. Vidare har inga signifikanta skillnader i lågradig viremi eller inflammatorisk aktivitet observerats mellan behandlingsregimerna (44, 45). Behandling av tidigare obehandlade personer kan startas innan svar på resistensbestämning föreligger (46). Vid eventuell resistens mot aktuella läkemedel bör behandlingen snabbt bytas. Behandlingen kan

startas innan svar på hepatit B serologi föreligger men bör snabbt bytas om hepatit B konstateras.

Byte från tre till två läkemedel varav en INSTI

Rekommendation

- Byte till dubbelbehandling med dolutegravir/lamivudin (Dovato®) bör övervägas för patienter med välbehandlad hivinfektion, förutsatt att det inte finns anamnes på virologisk svikt, resistens mot lamivudin/emtricitabin eller INSTI, eller kronisk hepatit B.

Bakgrund

Byte till dolutegravir/lamivudin rekommenderas för patienter med välbehandlad hivinfektion (47-49). Det finns en hög risk för resistensutveckling mot INSTI vid dolutegravir monoterapi (50), varför det är av stor vikt att dolutegravir/lamivudin endast ges till patienter utan tidigare känd virologisk svikt eller risk för lamivudin/emtricitabin-resistens i anamnesen. Enstaka blips (hiv RNA 50–200 kopior/ml följt av hiv RNA <50) eller anamnes på enstaka behandlingsavbrott utan efterföljande resistensutveckling behöver inte hindra byte till dolutegravir/lamivudin. Om tidigare resistensbestämning saknas kan switch ändå övervägas om anamnes på virologisk svikt saknas, resonera gärna med hivexpert via InfCareHIVs konsultfunktion. PASO DOBLE-studien visade jämförbara resultat vid switch till dolutegravir/lamivudin respektive biktgravir/emtricitabin/TAF hos personer utan tidigare resistensbestämning (n = 277) (51). En poolad analys från 144 veckors resultat av GEMINI I och II studierna visade ingen skillnad i viral suppression mellan dolutegravir/lamivudin och tre aktiva läkemedel vid nedsatt följsamhet (<90%) utan uppkomst av resistens i endera gruppen (52).

Juluca® är en kombinationstablett som innehåller en NNRTI (rilpivirin) och en INSTI (dolutegravir). Kombinationen har använts när NRTI varit olämpligt att ge till exempel på grund av biverkningar, njursvikt eller isolerad NRTI-resistens. Det finns numera bättre alternativ vid sådan problematik. (53, 54)

Kombinationsbehandling med dolutegravir och doravirin alternativt darunavir/r kan vara alternativ vid isolerad NRTI resistens eller vid grav njursvikt (GFR <30) (se 5.4) (Rekommendationsgrad C) (55).

Behandling med långverkande INSTI

Långverkande kabotegravir med långverkande rilpivirin

Långverkande behandling med en NNRTI (rilpivirin LA, Rekambys®) i kombination med en INSTI (kabotegravir LA, Vocabria®) ges i form av intramuskulära injektioner varannan månad (med två doser inom loppet av två månader vid behandlingsstart). Kabotegravir liknar dolutegravir men har en något lägre resistensbarriär. Vid behandlingssvikt med kabotegravir föreligger därför en ökad risk för resistensutveckling mot hela integrashämmarklassen jämfört med dolutegravir och biktogravir. Kabotegravir tillhandahålls som tablett och injektion. Tablett har tagits fram i syfte att kunna ge en "lead-in" period för att säkerställa tolerabilitet, och för att kunna ges vid uppehåll av injektion om detta skulle bli aktuellt. Den långverkande injektionsformen ges intramuskulärt och kan startas utan lead-in. Observationella studier har visat goda till acceptabla resultat även vid inklusion av patienter som inte var virussupprimerade vid behandlingsstart (56, 57). Detta kan utgöra ett alternativ i enstaka fall där injektionsbehandling bedöms kunna ge förbättrad följsamhet, men där viral suppression inte kan uppnås före behandlingsstart.

Två randomiserade studier (FLAIR och ATLAS/ATLAS 2-M) har visat non inferioritet jämfört med fortsatt peroral behandling vid 48 och 96 veckors uppföljning (58). Virologisk svikt var ovanlig (1,9%) men ledde ofta till NNRTI och/eller INSTI resistens. I en poolad analys av FLAIR, ATLAS och ATLAS-2M såg man att risken för virologisk svikt ökade vid rilpivirinresistens vid baseline, HIV-1 subtyp A6, och högt BMI (endast högt BMI har inte visat högre risk för svikt) (59).

Långverkande kabotegravir med långverkande rilpivirin rekommenderas ej till behandlingsnaiva, då studier saknas för dessa.

Kombinationen bör inte ges vid förekomst av NNRTI eller INSTI-resistens, eller vid tidigare känd eller befarad svikt på NNRTI eller INSTI. Kombinationen är också olämplig till patienter med risk att missa mottagningsbesök, detta då risken för resistensutveckling är stor vid avbruten behandling eller fördröjd läkemedelsadministrering. Vid behandlingssvikt ses högre risk för resistensmutationer mot NNRTI och INSTI jämfört med vid behandling med INSTI + NRTI (58). Med tanke på att läkemedelskostnaden är högre än rekommenderade förstahandsalternativ och

medför en ökad belastning på sjukvården som administrerar injektionerna bör behandlingen övervägas främst till patienter med stora svårigheter att ta peroral behandling men med god följsamhet till återbesök (60). Detta förutsatt att det inte finns någon förekomst av NNRTI eller INSTI resistens, eller tidigare känd eller befarad svikt på NNRTI eller INSTI, samt negativ screening för kronisk Hepatit B (61, 62)

Non-nukleosid reverse transkriptashämmare (NNRTI)

Doravirin har en något högre resistensbarriär än efavirenz och nevirapin, och saknar en del av de nackdelar andra NNRTI-preparat kan ha. Vi rekommenderar doravirin som förstahandsalternativ i kombination med generiskt emtricitabin/TDF, men detta bör tills mer dokumentation finns inte ges till kvinnor som planerar att bli gravida. Doravirin har mindre risk för neuropsykiatriska biverkningar än efavirenz. Preparatet har visat goda resultat i fas-3 studier med non inferioritet efter 48 veckors behandling jämfört med efavirenz respektive darunavir/r (63, 64), med kvarstående god effekt efter 96 veckor (65, 66).

Nevirapin och efavirenz rekommenderas ej vid nyinsättning pga biverkningsprofil. Det finns ingen anledning att byta nevirapin hos personer som redan står på läkemedlet, är välbehandlade och inte har biverkningar. Etravirin är inte utprövat på behandlingsnaiva patienter och rekommenderas för närvarande inte till denna grupp. Etravirin har framför allt använts till personer med läkemedelsresistens och kan i de flesta fall med fördel bytas till doravirin (67). Rilpivirin är ett vältolererat alternativ som dock medför högre risk för behandlingssvikt hos patienter med höga virusnivåer. Rilpivirin skall intas i anslutning till måltid och bör inte kombineras med potenta magsyrahämmare. Rilpivirin saknar fördelar jämfört med doravirin och oral behandling används främst som lead in inför långverkande injektionsbehandling.

Boostrad proteashämmare (PI)

Darunavir är idag den enda rekommenderade PI:n. Darunavir skall ges boostrad med antingen ritonavir eller cobicistat (D/r eller D/c) (68). Boostringen medför ökad risk för interaktioner med andra läkemedel. Darunavir är ett andrahandsalternativ som företrädesvis används vid resistensproblematik. Darunavir ska användas med försiktighet till patient som reagerat med allergisk reaktion mot sulfa eftersom darunavir innehåller en sulfonamiddel och därmed kan korsreagera vid allvarlig sulfaallergi. Boostrad PI kan ge förhöjt LDL och triglycerider.

Relativt mycket data finns för dubbelterapi med darunavir/r + lamivudin, en kombination som i enstaka fall kan vara aktuell vid behov av behandlingsbyte (69). Rådgör gärna med hivexpert via konsultverktyget i InfCareHIV.

Kapsidhämmare

Se nya läkemedel (2.2). Lenacapavir är en kapsidhämmare som ges som långverkande subkutan injektion var 6e månad i kombination med optimerad bakgrundsbehandling. Indikationen omfattar endast patienter med multiresistent hiv-1 där man inte kan skapa en effektiv behandlingsregim på annat sätt. Rådgör gärna med hivexpert via konsultverktyget i InfCareHIV.

Inträdeshämmare

Fostemsavir (Rukobia®) är ett per oralt läkemedel för patienter med svår resistensproblematik där virologisk kontroll inte kan uppnås med andra tillgängliga läkemedel. Läkemedlet klassas som en attachmenthämmare inom gruppen inträdeshämmare. Fostemsavir (tablett med intag två gånger dagligen) är en pro-drug utan virologisk effekt. Tamsavir (efter hydrolysis), den aktiva substansen, binder till gp120 och inhiberar virusets bindning till CD4. In vitro-effekt ses för hiv grupp M, men viss osäkerhet finns då exempelvis subtyp CRF01_AE har bedömts vara naturligt resistent. Det föreligger ingen korsresistens gentemot andra tillgängliga inträdeshämmare. Patienter som randomiserades till fostemsavir minskade hiv RNA med 0,79 log10 till dag 8, i jämförelse med 0,17 log10 för placebo. Studien fortsatte utan placebokontroll och visade att 60 % av de personer som hade 1–2 aktiva läkemedel i sin optimerade bakgrundsregim (förutom fostemsavir) uppvisade virologisk kontroll vid vecka 96, i jämförelse med 37 % hos de personer som inte hade några fullt aktiva läkemedel i sin optimerade bakgrund (70). Kommersiellt tillgängliga resistensmetoder saknas och effekter av förekommande genotypisk såväl som fenotypisk resistens på utfall har varit svårbedömda. Resistensbarriären bedöms som låg och vid behandlingssvikt är sannolikheten för bevarad effekt av fostemsavir efterhand låg.

3.5 Behandlingsmål - välbehandlad hivinfektion

Det virologiska behandlingsmålet är att hiv RNA i plasma sjunker avsevärt inom fyra veckors behandling och till icke-detekterbar virusnivå (<50 kopior/ml) inom 3–6 månader efter behandlingsstart (rekommendationsgrad B). Personer som uppnår detta definieras ha en

”välbehandlad hivinfektion” i detta dokument. Hos patienter med virusnivåer mellan 100 000 och 500 000 kopior/ml tar det ofta upp till ett år att uppnå behandlingsmålet. Cirka 40% av dessa har fortfarande virusnivåer > 50 kopior/ml efter 6 månader och 10 % efter ett år. För de med virusnivåer > 500 000 kopior/ml före behandlingsstart kan det ta ännu längre tid (71).

En mindre andel patienter har upprepat påvisbara virusnivåer (så kallad låggradig viremi 20–200 kopior/ml) under behandling, med nuvarande metoder för viruskvantifiering. Om behandling (inga hållpunkter för antiviral resistens) och följsamhet bedöms vara adekvata bedöms låggradig viremi (< 200 kopior/ml) inte som behandlingssvikt. Det finns inga belägg för att tillägg av ytterligare preparat har någon effekt på låggradig viremi i dessa fall. Patienter som efter > 6 månaders behandling uppvisar virusnivåer > 200 kopior/ml bör bedömas ha behandlingssvikt (se avsnitt 3.8 för handläggning av behandlingssvikt).

3.6 Person med resistent virus vid diagnos

Rekommendation

- En regim innehållande INSTI (dolutegravir eller biktgravir) eller boostrad PI bör övervägas till patienter med resistent virus vid diagnos (rekommendationsgrad B).
- Om primära resistensmutationer mot PI eller INSTI föreligger (vilket är mycket ovanligt) måste hänsyn tas till detta (rekommendationsgrad B).
- Kontakt med hivkonsult via konsultationsverktyget i InfCareHIV rekommenderas vid mer avancerad resistens.

Bakgrund

Senaste årtiondet har det skett en tydlig ökning av nydiagnostiserade personer i Sverige med kliniskt relevanta NNRTI-mutationer (72). Detta framför allt hos migranter från subsahariska Afrika och Sydostasien men även i andra grupper av patienter. NRTI-mutationer hittas i ungefär samma utsträckning som tidigare. PI mutationer är ovanliga men förekommer och identifieringen av en relativt hög frekvens av primära PI-mutationer i de mindre viruspopulationerna motiverar till hög observans även om den kliniska relevansen inte är klarlagd.

Enstaka patienter med primära INSTI-mutationer har identifierats i Sverige medan andelen polymorfa eller accessoriska INSTI-mutationer är relativt hög, särskilt bland subtyp A och subtyp A6 men även andra subtyper. Detta kan tillsammans med NNRTI-mutationer och hög

BMI leda till en viss ökad risk för terapisvikt vid behandling med långtidsverkande kabotegravir/rilpivirin. Dessa svenska data återspeglar den internationella utvecklingen. Dock har en nylig publikation med data från InfCareHIV visat att andelen med svårbehandlad hiv är liten och att merparten av dessa är välbehandlade (73).

När behandling ska startas eller omstartas är behandlingsanarnes mycket viktigt både hos patienter med påvisbara resistensmutationer eller utan påvisbara resistensmutationer. Det är viktigt att komma ihåg att ytterligare mutationer kan ha överförts men försvunnit från den dominerande (20%) viruspopulationen i plasma (reverterat), vilket innebär att de inte påvisas i den rutinmässigt använda resistenstesten. En undersökning från Sverige indikerar att detta kan förekomma men att det är mycket ovanligt (tre av 100 testade patienter) (74). Detta gäller framför allt resistens mot lamivudin/emtricitabin (M184I/V) och NNRTI (K103N och Y181C). En metaanalys har visat att så kallade minoritetspopulationer (virusvarianter som utgör <20% av virusinnehållet i plasma) kan påverka behandlingsutfallet, speciellt vid NNRTI-baserad behandling (se även avsnitt 4.4) (75). Svenska och internationella data talar dock för att om det resistenta viruset utgör mindre än 5% av viruspopulationen så är risken för behandlingssvikt inte ökad (76). I ovan refererade svenska studie var antalet patienter med resistensmutationer i intervallet 5–20% få. Ytterligare studier behövs för att säkrare bedöma relevansen av resistens i mindre viruspopulationer för olika mutationer och olika läkemedel, särskilt för mutationer i intervallet 5–20%.

Test för mätning av resistens i minoritetspopulationer med next generation sequencing (NGS) finns för närvarande tillgängliga för rutinbruk i Stockholm och Göteborg. Svenska och internationella data talar för att denna ökade känslighet att upptäcka resistensmutationer utgörande <20% av viruspopulationen (och särskilt <5%), knappast är av klinisk relevans för närvarande vid "modern" terapi. Laboratorierna i Sverige anger vid svar f.n. endast om resistens identifieras i >20% av viruspopulationen.

Behandling vid resistent virus vid diagnos

Darunavir/r, biktegravir och dolutegravir har högre resistensbarriärer jämfört med NNRTI-preparat och övriga första generationens INSTI och rekommenderas därför som bas i behandlingen hos patienter som infekterats med resistent virus. I vissa fall kan en kombination

innehållande både PI/r och INSTI övervägas. Förnyat resistenstest bör utföras om behandlingssvaret blir sämre än förväntat.

3.7 Fortsatt behandling

Byte av terapi vid tillfredsställande behandlingssvar

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

Vid läkemedelsbyte hos patienter med tillfredsställande behandlingssvar bör tidigare behandlingsanarnes och resistensbestämningar beaktas. Om anarnes och/eller resistensbestämning indikerar att resistens mot ett eller flera läkemedel kan ha förelegat, eller om kunskapen är begränsad, bör den nya terapin om möjligt inte innehålla dessa eller korsresistenta läkemedel. Hiv RNA i plasma bör kontrolleras 4–6 veckor efter behandlingsbytet. Om virusnivåerna då är oförändrade följs patienten därefter enligt det vanliga provtagnings-schemat (rekommendationsgrad C).

Behandling vid graviditetsönskan eller redan konstaterad graviditet

Se RAVs "Profylax och behandling av hivinfektion vid graviditet 2024 – Behandlingsrekommendation" (<https://www.sls.se/rav>).

- Grundprincipen är att en välinställd behandling bör fortsätta eftersom behandlingsbyten kan medföra risk för behandlingssvikt (rekommendationsgrad B).
- Cobicistat bör bytas ut av farmakokinetiska skäl (rekommendationsgrad B).
- Kabotegravir bör bytas ut p.g.a. otillräckliga säkerhetsdata under graviditet (rekommendationsgrad B).
- Dubbelterapi bör utökas till trippelterapi p.g.a. otillräckliga data under graviditet (rekommendationsgrad B). Mindre fallstudier finns med gott utfall. Om kvinnan väljer att fortsätta med dubbelterapi rekommenderas månadsvis kontroll av hiv RNA, framför allt i sista trimestern
- Valfungerande behandling med rilpivirin kan behållas (rekommendationsgrad B). Månadsvis kontroll av hiv RNA rekommenderas, framför allt i sista trimestern.

3.8 Handläggning av behandlingssvikt

Rekommendation

- Behandlingssvikt kräver individualiserad handläggning.
- Den vanligaste orsaken till virologisk terapissvikt är otillräcklig följsamhet till medicineringen.
- Kontakt med hivkonsult, via konsultationsverktyget i InfCareHIV, rekommenderas när annan orsak än otillräcklig följsamhet misstänks

Bakgrund

Virologisk svikt (upprepade virusnivåer >200 kopior/ml) medför risk för resistensutveckling samt ökad immundefekt och bör handläggas utan fördröjning. Innan behandlingsbyte görs är det viktigt att noggrant överväga om en behandlingssvikt som motiverar terapibyte verkligen föreligger. Risker för ökad resistensutveckling vid lågradig viremi kan dock vara större hos patienter som har resistens sedan tidigare (77).

Åtgärder vid misstänkt behandlingssvikt:

- Följsamhet och eventuella förändringar av rutinerna för medicinintag bör noggrant genomgå.
- Gå igenom patientens alla läkemedel (antiretrovirala och övriga, inklusive eventuella naturläkemedel och kosttillskott) så att interaktioner inte missas. Läkemedel som innehåller tvåvärda katjoner, exempelvis järn, multivitamin/mineral, kalcium, och antacida, kan sänka koncentrationerna av INSTI om de tas samtidigt och rekommenderas därför att tas på annan tid på dygnet. Magsyrähämmare kan köpas utan recept, och sådan samadministrering medför kraftigt minskat upptag av rilpivirin.
- Koncentrationsbestämning av vissa läkemedel kan utföras om resultatet kan förväntas påverka den vidare handläggningen (se avsnitt 8.1).
- Genotypisk resistensbestämning bör utföras såväl vid förstagångssvikt (rekommendationsgrad B) som vid upprepade svikt (rekommendationsgrad A) (78). Vid behandlingssvikt kan höggradig resistens mot vissa preparat (efavirenz, nevirapin, rilpivirin, lamivudin, emtricitabin, raltegravir och elvitegravir) uppkomma snabbt, ofta inom veckor. Mätbara virusnivåer under pågående behandling med dessa läkemedel, efter att ha uppnått icke-detekterbart virus ("sekundär behandlingssvikt"), innebär ofta att resistens mot dessa läkemedel har

utvecklats. Resistens kan uppstå om icke-detekterbart virus inte uppnås inom sex månader ("primär virologisk behandlingssvikt") (71).

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

Hos patienter med uttalad resistens är det ännu viktigare med individualiserad handläggning och tät uppföljning av följsamhet och behandling. För rekommendationer angående behandlingsmonitorering, se separat avsnitt nedan.

Utsättning av behandling

Rekommendation

Det är viktigt att patienterna får noggrann information om riskerna med utsättning av behandlingen och de bör starkt avrådas från detta. De måste också informeras om att smittsamheten ökar snabbt och markant om behandlingen avbryts (rekommendationsgrad A).

Bakgrund

Behandlingsuppehåll har i flera studier visat sig ha negativa kliniska, immunologiska och virologiska långtidseffekter och har även varit förenat med högre dödlighet (evidensgrad 1) (79). Avbruten behandling med långverkande injektionsbehandling (kabotegravir + rilpivirin) utgör en särskild risk och vid avbrott bör patienten överföras på peroral behandling för att undvika utveckling av resistens. Patienterna måste också informeras om att smittsamheten ökar snabbt och markant om behandlingen avbryts. Om behandlingsuppehåll görs krävs noggrann monitorering eftersom det är vanligt med snabb nedgång av antalet CD4-celler efter avbruten behandling. Bestämning av hiv RNA utförs som för obehandlade patienter.

3.9 Antiretroviral behandling och smittrisk

Ett kunskapsdokument som behandlar smittrisk vid välbehandlad hiv finns publicerat <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/s/smittsamhet-vid-behandlad-hivinfektion/>. Eftersom välbehandlad hiv medför att smittrisen är obefintlig vid oskyddade sexuella kontakter, påverkar detta beslut om behandlingsstart och

postexpositionsprofylax (PEP). Det innebär även att diskordanta par kan välja naturlig konception vid barnönskan om den hivinfekterade partnern är välbehandlad. Detta bör i så fall ske i samråd med behandlande läkare. En välbehandlad person kan välja att ha oskyddad sex utan att riskera att smitta sin sexualpartner. Kondomanvändning är i dessa fall inte nödvändig men kan ändå rekommenderas för att förhindra överföring av annan sexuellt överförbar infektion. Det är viktigt att alla patienter får tydlig och upprepad information om vad välbehandlad hiv innebär och att man som ansvarig läkare ger tydlig information om när kriterierna för välbehandlad hiv är uppfyllda och att patienten därmed kan undantas från informationsplikten.

4. Monitorering

4.1 InfCareHIV

InfCareHIV är ett beslutsstöd i vården, ett nationellt kvalitetsregister, en hälsoenkät för "patient reported outcome measures" (PROM) och "patient reported experience measures" (PREM), en forskningsdatabas samt ett konsultationsverktyg som möjliggör distanskonsultationer med dokumentation av råd och planerad uppföljning. Biomarkörer och patientrapporterade data visas grafiskt i ett beslutsstöd, vilket ger en överskådlig bild av patientens vårdssituation. Detta är mycket värdefullt för både vårdpersonal och patient. Svaren på de patientrapporterade frågorna i hälsoenkäten diskuteras i vårdmötet vilket främjar en patientcentrerad och jämlik vård. Kvalitetsregistret gör det möjligt att mäta följsamhet till nationella behandlingsriktlinjer och har bidragit till förbättrade behandlingsresultat i Sverige (80).

Ett av målen med InfCareHIV är att det ska bidra till att alla personer får en god och jämlik vård oavsett vilken enhet de är knutna till. Alla Sveriges 29 enheter som vårdar personer med hiv har sedan 2008 varit med i kvalitetsregistret och redovisar sina resultat i Vården i siffror.

<https://vardenisiffror.se/jamfor/kallsystem/fab8cc8a-3f21-4cc9-a775-b500f6a4820a>

Andelen behandlade patienter har på riksnivå ökat under de senaste åren (från 72% 2009 till 99% 2024). I kvalitetsregistret följs fyra biomarkörer och fem patientrapporterade mått. Exempel på dessa är att 95% av landets behandlade patienter uppnår målet hiv RNA <50 kopior/ml och cirka 90% av de som besvarat hälsoenkäten är biverkningsfria. Årlig användning av Hälsoenkäten rekommenderas av

styrgruppen för InfCareHIV för att bidra i arbetet för ökad livskvalitet för personer med hiv. InfCareHIVs fjärde "95"-mål är att 95 % av alla med hiv i Sverige ska erbjudas att göra enkäten och att 95% ska ha en antiretroviral behandling utan självupplevda biverkningar. Hälsoenkäten har utvecklats/uppdaterats med en ny version 2025 i samarbete med målgruppen/patientorganisationerna för att också inkludera frågor om stigma, ensamhet, hur personer med hiv påverkas av att leva med hiv i sitt dagliga liv samt fråga om kommunikation mellan vårdgivare och patient. Hälsoenkäten har ett användarstöd för uppföljningen av frågorna.

4.2 Laboratoriemonitorering

Vid stabil och välfungerande ART är provtagning en till två gånger per år tillräckligt. Mer frekvent provtagning är motiverad vid behandlingsstart liksom vid problem med resistens och följsamhet. Resistensbestämning rekommenderas förutom vid diagnostillfället även vid terapivikt (evidensgrad 2b, rekommendationsgrad B). Den rekommenderade provtagningen sammanfattas i Tabell 2.

CD4+ T-celler

CD4-cellsnivån är ett mått på graden av immundefekt och följs utifrån kliniskt behov. CD4-celler behöver inte kontrolleras vidare vid välbehandlad hiv efter det att värdet överstiger 500 celler/µl. Detta gäller med undantag för hiv-2, där CD4 fortsatt ska kontrolleras regelbundet. CD4-nivån är den viktigaste markören för att bedöma risken för utveckling av opportunistiska infektioner och aidsassocierade tumörer (evidensgrad 2a). CD4-talet används även som komplement till hiv RNA för att utvärdera effekten av behandling. Både absolutantalet och procentandelen av CD4-celler är relevanta för bedömningen av immundefekt och behandlingseffekt. Vanligtvis är överensstämmelsen god mellan dessa två mått. Procentandelen kan framför allt ge värdefull information om patienten har oväntat höga eller låga absolutantal CD4-celler och orsaken misstänks vara annat än hivinfektionen.

Hiv RNA

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

testerna fungerar sämre eller inte alls för hiv-1 grupp N, O och P samt hiv-2. Det finns dock inga kända fall med hiv-1 grupp N, O eller P i Sverige idag (mars 2025). Mindre variationer i nivåerna kan förekomma av tekniska skäl. Förändringar på >0,5 log-enheter (ungefär trefaldig ökning eller minskning) anses reella.

Hiv-2 RNA kan kvantifieras med in house-metod vid Lunds universitet med digital PCR.

Hiv RNA går att mäta i andra kroppsvätskor än plasma, till exempel cerebrospinalvätska och sädesvätska, vilket kan vara indicerat i ett fåtal situationer. Kvantifiering av hiv RNA i cerebrospinalvätska rekommenderas vid utredning av hiv-associerad demens, som i princip endast förekommer vid obehandlad hiv med låga CD4-celltal. Det är även indicerat vid

oklara neurokognitiva eller neurologiska symtom som debuterar eller förvärras trots antiviral behandling, för att utesluta symtomatisk CSF-escape (81).

Hiv DNA

Kvantifiering av hiv DNA i perifera mononukleära blodceller diskuteras som mått inför förenkling av ART, och i botstudier av hiv men har för närvarande ingen tydlig plats i rutinvården. Metoden finns tillgänglig på Avdelningen för Klinisk Mikrobiologi, Karolinska Universitetssjukhuset. Inte heller har mätning av mängden/andelen intakt eller defekt virus exempelvis med metoden "intact proviral DNA assay (IPDA) idag en klinisk indikation utanför botstudier.

Tabell 2. Allmän monitorering**Ny patient**

Vikt, längd, blodtryck
 Hiv RNA, resistensbestämning, subtyp, CD4-celler
 Hb, LPK, TPK, B-celler
 S-Albumin, kreatinin och beräknat kreatininclearance, Na, K
 Bilirubin, ASAT, ALAT, ALP
 Faste B-glukos, HbA1C, triglycerider, kolesterol, inkl. HDL, LDL
 U-albumin, U-erytrocyter, U-glukos
 hepatitserologi (A + B + C)
 STI-screening inkl klamydia, gonorré och lues
 Kvinnor remitteras till gynekolog

Obehandlad patient (2–4 gånger per år)

Vikt, blodtryck
 Hiv RNA, CD4-celler
 Hb, LPK, TPK
 Kreatinin och beräknat kreatininclearance, ALAT,
 STI-screening, inkl lues, minst 1 gång/år, erbjuds de som utsatt sig för risk för STI
 Anti-HCV hos personer med risk för smitta 1 gång/år samt vid transaminas-stegring

Behandlad patient (en till två gånger per år samt vid kliniskt behov, tätare vid behandlingstart)

Vikt, blodtryck
 Hiv RNA
 Resistenstagning vid behandlingsvikt
 CD4-celler (behöver inte kontrolleras årligen vid välbehandlad hiv och CD4 >500)
 Hb, LPK, TPK
 Kreatinin och beräknat kreatininclearance
 ALAT, bilirubin
 STI-screening, inkl lues, minst 1 gång/år, erbjuds de som utsatt sig för risk för STI
 Anti-HCV hos personer med risk för smitta 1 gång/år samt vid transaminas-stegring
fB-glukos, HbA1c samt lipider kontrolleras om avvikande samt årligen från 40 års ålder, förutom vid övertagen vård.

4.3 Subtypning

Identifiering av subtyp, cirkulerande rekombinantform (CRF) eller unik rekombinantform (URF) av en patients virus sker genom fylogenetisk analys av den sekvens av polgenen som erhålls vid resistenssekvenseringen vid diagnos utan extra kostnad. Kunskapen är värdefull ur ett epidemiologiskt perspektiv, inte minst identifiering av URFs. Ur ett kliniskt perspektiv är det värdefullt att identifiera HIV-1 subtyp A6 med fokus på integrasgenen, då en patient med denna subtyp har en något ökad risk att svikta på kabotegravirbehandling om vissa andra faktorer föreligger samtidigt, se 3.4 (59). Även resistensmutationsmönstret kan skilja sig åt mellan olika subtyper, vilket är relevant vid tolkning av resistenstagning. Subtyp D anses ha sämre prognos på populationsnivå, men detta är inte kliniskt relevant i Sverige.

4.4 Resistensbestämning

Resistensbestämning är ett hjälpmedel för att välja effektivare läkemedel. Sekvenserna analyseras automatiserat via Stanford HIV drug resistance database och resultatet bedöms manuellt. Laboratoriet ger en skriftlig tolkning av mutationsmönstret samt möjlighet att diskutera svaret. Rådfrågning kan ske via konsultfunktionen i InfCareHIV. Det är viktigt att erhålla virussekvensdata överförs elektroniskt till InfCareHIV för att möjliggöra framtida förnyad analys av sekvenserna, till exempel när det tillkommit nya läkemedel eller ny kunskap om resistens för "äldre" läkemedel.

Vid diagnos av hiv bör resistensbestämning som identifierar mutationer för läkemedelsklasserna NRTI, NNRTI, PI och INSTI utföras, likaså vid behandlingssvikt. Testresultatet utvärderas via närvaro eller frånvaro av specifika resistensmutationer i undersökta gener. Resistensbestämning av höljegenen och

kapsidgenen är idag inte rutinmässigt motiverad vid diagnos.

Om behandling med inträdeshämmare eller kapsidhämmare övervägs bör analys av höllegen respektive gag-genen övervägas. Dessa analyser är för närvarande inte uppsatta för rutindiagnostik i Sverige och kontakt bör tas med laboratorium innan sådan analys beställs. Inför behandling med CCR5-hämmare (används mycket sällan) predikteras om viruset har tropism för CCR5 eller CXCR4 (se 4.5).

Mutationer delas grovt in i primära och sekundära. De sekundära kan indelas i accessoriska och polymorfa. Det finns flera konsensusdokument och även fritt tillgängliga webbplatser som ger stöd för tolkning av resultaten, bland annat Geno2Pheno ([Geno2pheno resistance](http://hivdb.stanford.edu)) och Stanford (<http://hivdb.stanford.edu>). Stanford är tillgänglig via InfCareHIV och tillåter reanalys av virussekvenser som lagrats i InfCareHIV.

Det är viktigt att ta prov under pågående behandling eftersom resistensmutationer över tid (dagar-veckor) kan försvinna (revertera) ur den dominerande plasmaviruspopulationen om behandlingen sätts ut eller ändras (evidensgrad 2b). Resistenstagning kan också utföras på sparade frysta prover. Plasmaprover med hiv RNA <500–1000 kopior/ml kan ibland vara svåra att analysera med rutinmetoder. Känsligheten kan ökas genom att använda så kallade nested primers i PCR-reaktionen, eller genom ultracentrifugering av en större mängd plasma (4 × 6 ml EDTA) innan sekvensering (Sahlgrenska Universitetssjukhuset). En lägre gräns för dessa ultrakänsliga tester är cirka 50 hiv RNA-kopior/ml även om resistenstagningen inte alltid lyckas vid så låga nivåer (82).

Resistenssekvensering utförs idag antingen med next generation sequencing (NGS) vid Karolinska Universitetslaboratoriet och Sahlgrenska Universitetssjukhuset eller med den traditionella Sanger-sekvenseringen (övriga laboratorier). Även vissa av de övriga laboratorier som idag utför Sanger-sekvensering kommer att införa NGS. NGS kan detektera viruspopulationer ner till cirka 1%. Kunskapen om betydelsen av mindre viruspopulationer (<20%) för resistensutveckling är begränsad. Vissa data kan tyda på att relevansen kan skilja sig åt mellan olika läkemedel beroende på läkemedlets genetiska barriär mot resistensutveckling. Sannolikt har dock dessa vanligen ingen klinisk betydelse vid potent ART. RAV rekommenderar därför att laboratorier som utför NGS baserar provsvaren på 20% eller däröver av viruspopulationen. Minoritetsviruspopulationer (under cirka 20%) bör endast undantagsvis beaktas i

rutindiagnostiken (evidensgrad 1b). NGS svaren baseras på en konsensussekvens motsvarande 20% av viruspopulationen. Det är också denna konsensussekvens som överförs till InfCareHIV. Fenotypiskt resistenstagning är inte i rutinbruk i Sverige, denna testmetod bestämmer den läkemedelskoncentration som krävs för att hämma virusreplikationen *in vitro* med 50 % (IC₅₀).

Resistenstagning av hiv-2

Metoderna för resistenstagning av hiv-1 fungerar inte på hiv-2. Om hiv-2 resistenstagning önskar skickas sådant prov till laboratorium i Frankrike.

4.5 Tropism-test

Inför användning av CCR5-hämmare bör tropismtest utföras. Vid detta test sekvensbestäms delar av höllegen från plasma hiv RNA (83). Sekvensen analyseras av laboratoriet med Geno2Pheno (<https://coreceptor.geno2pheno.org/>). CCR5-hämmare ska inte användas om viruset predikteras använda CXCR4. Fenotypisk tropismtest finns tillgängligt vid kommersiella internationella laboratorier, men rekommenderas inte för rutinbruk i Sverige och inte heller i europeiska riktlinjer (83). CCR5-hämmare används mycket lite i Sverige då bättre behandlingsalternativ finns.

4.6 Screening och handläggning av kardiovaskulär risk

Rekommendation

- Hiv ska ses som en enskild riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdom (rekommendationsgrad B)
- Riskskattning med SCORE2 (40–69 år) eller SCORE-OP (> 70 år) bör genomföras från 40 års ålder som diskussionsunderlag.
- Primärprevention av hjärt- och kärlsjukdom bör ske i samråd med patient med ett första fokus på påverkbara livsstilsfaktorer i form av rökstopp, minskat alkoholintag, översyn av kost, motion och vikt.
- Utifrån resultaten från REPRIEVE-studien ges följande rekommendationer avseende statinbehandling (rekommendationsgrad A):
 - Vid mycket hög hjärtrisk (SCORE2 ≥ 10%, eller SCORE2 > 7,5% om under 50 år): Behandling med statiner rekommenderas.
 - Vid hög hjärtrisk (SCORE2 ≥ 5– <10%, eller SCORE2 ≥ 2,5% om under 50 år): Behandling med statiner bör övervägas
 - Vid låg till moderat hjärtrisk (SCORE2 <5%): Statininsättning kan övervägas (se resonemang nedan) från 40 års ålder. Ökad indikation vid riskfaktorer som ärftlighet och hyperlipidemi.

- Vid behandlingsindikation rekommenderas atorvastatin 10–20 mg, rosuvastatin 5–10 mg
- Rekommenderade målvärden för LDL:
- Mycket hög hjärtrisk: <1,4 mmol/l
- Hög hjärtrisk: <1,8 mmol/l
- Låg-moderat hjärtrisk: ≤2,6 mmol/l

Bakgrund

Flera fall-kontrollstudier pekar på att personer med hiv har en nära 2-faldig riskökning för hjärt- och kärlsjukdom (84), vilket liknar den riskökning som ses för patienter med diabetes typ 2 (DM-2). Samsjukligheten tycks debutera tidigare (5–10 år) (85, 86) och bedöms till stor del kopplas till kända livsstilsrisker där rökning utgör den största riskfaktorn. Socioekonomiska faktorer och hiv-relaterad stigma brukar lyftas som bidragande faktorer (87). Hiv är även kopplat till en ökad risk för immunaktivering och ett inflammatoriskt åldrande (88), men det är ännu oklart i vilken utsträckning detta beror på hivinfektionen, livsstilsfaktorer eller komorbiditeter (89, 90). Historisk immunosuppression (CD4 <200 celler/μl), behandlingssvikt och bruk av äldre hivpreparat med metabol påverkan är associerat med ökad risk.

Etablerade algoritmer avseende beräknad risk för kardiovaskulära händelser är inte validerade på en hivpopulation och tycks samtliga underskatta faktisk risk hos personer med hiv (91, 92). SCORE2 som har en åldersdifferentierad riskkategorisering är etablerat inom primärvården och är det verktyg som rekommenderas i Europa (93). Algoritmen skattar 10-årsrisken för kardiovaskulära händelser och död utifrån ålder (40–69 år), kön, systoliskt blodtryck, non HDL-kolesterol och rökning. För riskskattning av individer över 70 år används SCORE2-OP (older person), vilket bygger på färre och mindre kohorter än SCORE2 med lägre prediktiv förmåga.

Kolesterolsänkande behandling med statiner har en väldokumenterad skyddseffekt som sekundärprevention vid etablerad hjärt- och kärlsjukdom. Primärpreventiv behandling är också rekommenderat till individer med förhöjd risk. Utöver en preparat- och dosberoende sänkning av totalkolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider samt höjning av HDL-kolesterol, har statiner även antioxidativa och antiinflammatoriska effekter vars betydelse för utfall ännu inte är klarlagt.

Utifrån resultatet från REPRIEVE-studien, en randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie av primärpreventiv behandling med 4 mg pitavastatin hos 7769 personer med hiv med låg till måttlig beräknad hjärt- och kärlrisk, åldrar 40–75 år (median 50 år), ses en vinst med statinbehandling till alla personer med hiv från 40

års ålder. Med en medianuppföljningstid på 5,1 år sågs en relativ riskreduktion på 35% för allvarliga kardiovaskulära händelser och 21% för kardiovaskulära händelser och död. Den absoluta riskreduktionen uttryckt i numbers needed to treat (NNT) över 5 år för att undvika en allvarlig kardiovaskulär händelse var lägst för de med högst risk; 35 vid mycket hög risk, respektive 53 vid moderat till hög risk. NNT ökade till 149 respektive 199 för de med låg till moderat risk. Detta är liknande NNT som ses för hypertoni-behandling. Biverkningsgraden motsvarade den som tidigare noterats i stora befolkningsstudier. Man såg även en ökning av diagnosticerad diabetes motsvarande det som tidigare beskrivits (94, 95).

Pitavastatin som användes i REPRIEVE studien är en medelpotent statin med låg interaktionsrisk som är avregistrerad i Sverige. Atorvastatin och rosuvastatin rekommenderas utifrån liknande effektgrad och låg interaktionsrisk med modern ART. Simvastatin rekommenderas ej på grund av lägre effekt samt hög interaktionsrisk. Interaktion med ökad statineffekt kan förväntas vid boostad behandling och rekommendationen är därför att starta på lägsta dosen.

4.7 Screening för livmoderhalscancer

Rekommendation

- Hivtest rekommenderas kvinnor som migrerat från högendemiskt område med konstaterad höggradig livmoderhalsdysplasi och okänt hivstatus (rekommendationsgrad B).
- Kvinnor som diagnostiseras med hiv bör så snart som möjligt remitteras för cervixcancerscreening (HPV-test samt cytologi) (rekommendationsgrad B).
- Kvinnor med hiv bör screenas inom samma åldrar som hivnegativa kvinnor, d.v.s. 23–70 år.
- Kvinnor med hiv som är i screeningåldrarna och har välkontrollerad hiv, negativ HPV-analys och negativ cytologi vid första undersökningen kan screenas med cellprov med rutinanalyser vart 3:e år. Detta gäller även i de äldre screeningåldrarna 50–70 år (rekommendationsgrad B)
- Övriga kvinnor (positivt onkogen HPV-test/abnormal cytologi) screenas varje år (rekommendationsgrad B).

Bakgrund

Kvinnor med hiv har en ökad risk för persisterande infektioner med onkogen humant papillomvirus (HPV) och en ökad risk för att utveckla livmoderhalscancer (96, 97). Kvinnor som lever med hiv i Sverige har en mer än nio gånger ökad risk för höggradig

livmoderhalsdysplasi (cervikal intraepitelial neoplasi grad 2 eller mer [HSIL]) (98). Vålfungerande ART och bibehållet immunförsvar (CD4 >500 celler/ μ l) är associerat med minskad risk för cellförändringar samt bättre utläkningsresultat efter behandling (konisering) av dessa (99, 100). Kvinnor med hiv som har normalt cellprov samt negativt HPV-test har under 5-årsuppföljning uppvisat samma låga risk som hivnegativa kvinnor att utveckla allvarlig dysplasi, oavsett CD4-nivå (101). Däremot har kvinnor med hiv med normalt cellprov men som testar positivt för HPV16 visats ha högre risk att utveckla allvarlig dysplasi än hivnegativa kvinnor (102). Långtidsuppföljning har visat att kvinnor med hiv som är följsamma till cervixcancerscreening har motsvarande låga risk för cervixcancer som hivnegativa kvinnor (103, 104). Med bakgrund av ovanstående har rekommendationer för cervixcancerscreening av kvinnor med hiv justerats i nationella och internationella riktlinjer de senaste åren och är nu mer jämförbara med de för hivnegativa kvinnor, inklusive triagering med HPV-test (105-108). Höggradig dysplasi är klassat som en indikatorsjukdom för hiv och kvinnor med okänt hivstatus som migrerat till Sverige från högendemiskt område bör hivtestas i samband med diagnos av HSIL (109).

4.8 Screening för analcancer

Rekommendation

- Anamnes på symtom som kan tala för analcancer bör efterhöras vid återbesök (analsmärta, analfissur, anal abscess, defekationsträngningar, hematochezi) och föranleda remiss till endoskopienhet.

Bakgrund

I Sverige diagnostiseras ett par hundra fall av analcancer årligen varav en del leder till bestående skador eller död. Dessa är till 84% orsakade av HPV och då vanligen HPV16 eller 18 (110). Bland män som har sex med män (MSM) är förekomsten av anal onkogen HPV-infektion hög med särskilt hög risk för MSM med hiv (74%) och transkvinnor med hiv (>80%) (111). Studier från Storbritannien och USA har visat att förekomsten av analcancer är 5-10 gånger högre bland MSM som lever med hiv och jämförbar med förekomsten av cervixcancer hos kvinnor innan cytologisk screening introducerades (112). Förbättrat immunstatus kan på senare år ha bromsat utvecklingen av analcancer samtidigt som en förlängd överlevnad på sikt kan ge ökad risk för att analcancer ska hinna utvecklas. Svenska data visar att nedsatt immunförsvar vid hivdiagnos och dålig återhämtning av immunförsvaret trots välbehandlad hiv är

riskfaktorer för att utveckla analcancer bland män med hiv (113).

Analsscreening för att upptäcka precancer/cancer har stora utmaningar. Analt HPV-test och cytologi har hög sensitivitet men låg specificitet. Högresolutionsanoskopi används för att upptäcka och behandla förstadium till analcancer, men kapaciteten i Sverige är begränsad. En ny, mer tillgänglig metod med flexibel endoskopi har visat lovande resultat (114). Anchorstudien, en amerikansk studie som inkluderade män över 35 år med hiv, visade för första gången att behandling av förstadier till analcancer är effektivt, med cirka 60% minskad risk för analcancer i gruppen där höggradiga cellförändringar behandlades jämfört med kontrollgruppen där dessa endast observerades (115). Effektiviteten av screening är osäker (116). Som ett resultat av Anchorstudien har International Anal Neoplasia Society publicerat nya riktlinjer för analcancerscreening där man rekommenderar att MSM som lever med hiv och transkvinnor som lever med hiv ska genomgå screening årligen från 35 års ålder, samt att kvinnor och män med hiv som har sex med motsatt kön ska screenas årligen från 45 års ålder (117). Tre modeller för analcancerscreening föreslås av International Anal Neoplasia Society: 1) endast cytologi, 2) endast högrisk-HPV-test, 3) cytologi + högrisk-HPV-test. Avvikande provsvar rekommenderas leda till högresolutionsanoskopi och eventuell behandling. EACS (<https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>) och NIH (<https://www.oar.nih.gov/update-clinical-guidelines-high-resolution-anoscopy-anal-cancer-screening>) har publicerat motsvarande riktlinjer.

I Sverige finns ännu inga riktlinjer för analcancerscreening. Anamnes på symptom som kan tala för analcancer bör efterhöras vid återbesök (analsmärta, analfissur, anal abscess, defekationsträngningar, hematochezi) och föranleda remiss till endoskopienhet. En svensk analcancerpreventionsstudie (SAP) pågår, i samarbete mellan Södersjukhuset och Ersta sjukhus, med inklusion av MSM med hiv och en studie för att utvärdera screening av kvinnor med hiv $\geq$ 45 år med hiv är under planering (SANCA).

5. Behandling i särskilda situationer

5.1 Postexpositionsprofylax (PEP)

Rekommendation

- Postexpositionsprofylax (PEP) rekommenderas vid:

- Oskyddat samlag med obehandlad/inte välbehandlad person (rekommendationsgrad B).
- Delade injektionsverktyg och sticktillbud med instrument som haft kontakt med blod från obehandlad/icke välbehandladperson, (evidensgrad 4, rekommendationsgrad C).
- Slemhinneexponering för blod från obehandlad/icke välbehandlad person (evidensgrad 3b, rekommendationsgrad B)
- PEP kan erbjudas vid:
 - Sexuellt övergrepp där index har okänt hiv status men bedöms tillhöra grupp med ökad risk.
 - Delad injektionsspruta med person med hiv oavsett ART (evidensgrad 5, rekommendationsgrad D).
- PEP rekommenderas vanligtvis inte när indexpersonen har okänt hiv status (evidensgrad 5, rekommendationsgrad D).
- PEP ges i form av emtricitabin/tenofovir (200/245 mg 1x1) + dolutegravir (Tivicay 50 mg 1 x1) under fyra veckor.
- PEP bör påbörjas omedelbart efter exposition, oberoende av tid på dygnet, helst inom 24 timmar, och aldrig efter 72 timmar (rekommendationsgrad D, evidensgrad 5).
- Rekommenderad uppföljning:
 - Hivtest kontrolleras dag 0 samt 6 veckor efter avslutad behandling (≥ 10 v efter behandlingsstart). Om PEP inte ges bör hiv test tas dag 0 samt sex veckor efter exposition.
 - Kontroll av lever och njurfunktion tas dag 0. Om avvikande basvärden eller om klinisk indikation skall ny kontroll ske.
 - Hepatit B och C serologi tas dag 0 med ställningstagande till snabbvaccinering HBV. Om känd eller misstänkt HCV hos index kan HCV serologi och HCV-RNA tas vid avslutande hivkontroll v10 eller enligt lokala riktlinjer.
 - Vid behov bör screening för andra STI än hiv erbjudas efter förväntad inkubationstid.
 - Om aktivt riskbeteende hos individen rekommenderas PrEP efter avslutad PEP med negativt avslutande hiv prov.

Bakgrund

Risken för sexuell överförd infektion är låg även vid obehandlad hiv och har i studier bedömts ligga på 0,04 – 1,4% per expositionstillfälle (118-120). analsex innebär störst risk för överförd infektion där mottagande analsex innebär större risk än penetrerande analsex för individen. Därefter kommer vaginalt sex där kvinnan har högre risk att smittas än mannen. Risken ökar för

mottagande partner om ejakulation förekommer. Lågst risk har oralsex där risken är likvärdigt låg oavsett form.

Om indexpersonen är välbehandlad är risken för sexuell överförd infektion obefintlig. Data från PARTNER1 och 2-studierna har inte visat någon överförd infektion vid sexuell exponering från en person med behandlad hiv med hiv RNA <200 kopior/ml (20). Om indexpersonens behandlingsstatus är okänt i den akuta situationen kan PEP initieras. Beslutet kan sedan omprövas när informationen finns tillgänglig.

Risken för överförd infektion vid delade injektionsverktyg samt sticktillbud vid okontrollerad hiv är låg och bedöms ligga på 0,3–0,6% (121). Vid välkontrollerad hiv bedöms risken vara obefintlig vid ytliga nålstick.

Sannolikt även låg risk vid djupare sticktillbud samt delade injektionsverktyg men det saknas i nuläget studier. Risken vid slemhinneexponering är obefintlig vid välbehandlad hiv.

Samråd med läkare med erfarenhet av ART rekommenderas så snart detta är möjligt, men påbörjande av profylax ska inte fördröjas i avvaktan på sådant samråd då den initiala tidsaspekten är den viktigaste faktorn för framgångsrik PEP. Inga kontrollerade humanstudier har gjorts angående effekt av PEP. Djurstudier på makaker med äldre läkemedel som zidovudin eller tenofovir i monoterapi visade god skyddseffekt om läkemedel sattes in inom 24 till 36 timmar, men med snabbt avtagande effekt därefter (122-124). En nyare studie med trippelprofylax (BIC/FTC/TAF) visade signifikant skyddseffekt om första dosen gavs 6 respektive 12 timmar efter exponering (125). Effekten avtog därefter, men viss skyddseffekt kvarstod även om första dosen gavs 48 timmar efter exponering, även om denna effekt inte uppnådde statistisk signifikans vilket sannolikt berodde på studiens storlek. Studien inkluderade också en arm med tvåläkemedelskombination (TAF/FTC) som visade sämre skyddseffekt jämfört med trippelbehandlingen. Det är dock viktigt att notera att endast två doser profylax gavs med 24 timmars mellanrum i denna studie, och effekten av längre tids PEP kan därför inte bedömas utifrån dessa data. Det vetenskapliga underlaget för val av läkemedel och behandlingstid vid PEP är också svagt och primärt baserat på djurmodeller (126). Kombinationsbehandling bestående av två nukleosidanaloger och en tredje komponent rekommenderas baserat på lång erfarenhet av effektiv ART samt ovan nämnda studie (125). Nukleosidanaloger emtricitabin/tenofovir och integrationshämmaren dolutegravir har god behandlingseffekt, tolerabilitet och säkerhet med låg risk för besvärande biverkningar.

Biverkningar i form illamående, yrsel och illamående kan förekomma men är ofta milda och snabbt övergående. Behandlingen kan medföra en påverkan på lever och njurvärden men risken är låg och bedöms vara övergående varför uppföljande kontroll inte bedöms nödvändig annat än om avvikande basvärden eller vid klinisk oro.

Om PEP ges bör den exponerade provtas med serologiskt test dag 0 samt 6 veckor efter avslutad behandling (≥ 10 veckor efter exponering). Hivtest med snabbsvar har lägre känslighet vid nysmitta och bör undvikas om kort tid efter exposition och vid misstanke om primär hivinfektion. Motivet till att uppföljningen rekommenderas först efter tidigast 10 veckor är att antikroppsutvecklingen sannolikt är långsammare om etablering av infektion sker under pågående PEP. Om PEP inte ges och reell exponering bedöms ha skett rekommenderas provtagning vid tidpunkten när patienten söker samt sex veckor efter exposition. Om den exponerade personen utvecklar symptom som inger misstanke om primär hivinfektion bör hivtestning tidigareläggas och kompletteras med RNA. Det psykologiska omhändertagandet och god information rörande risk är viktigt för att bemöta oro.

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/u/uppfoljningstid-efter-hivexposition/>.

5.2 Preexpositionsprofylax (PrEP)

Var god se RAVs hemsida för den senaste versionen av riktlinjerna. <https://www.sls.se/rav/rekommendationer/hiv/>

5.3 Antiretroviral behandling av hiv-2 infektion

Rekommendation

- Hiv-2 kännetecknas av lägre plasmavirusnivåer än vid hiv-1. Monitorering bör ske med kontinuerlig kontroll av CD4 då sjukdomsprogression kan ske trots låg/odetekterbar virusnivå (rekommendationsgrad C).
- Hiv-2 ska behandlas i samma utsträckning som hiv-1 (rekommendationsgrad C).

Bakgrund

Det finns ca 30 individer som lever med diagnostiserad hiv-2 i Sverige (mars 2025). Hiv-2-behandling bör ske i samråd med kolleger med erfarenhet av patienter med hiv-2. Immunbrist utvecklas i genomsnitt hälften så fort vid infektion med hiv-2 jämfört med vid hiv-1, men variationen mellan patienterna är stor på samma sätt som vid hiv-1 (127). För patienter med stabila CD4-tal>

500 celler/ml och låg virusnivå har tidigare en allmän uppfattning varit att avvakta med ART. De senaste åren har flera internationella guidelines ökat benägenheten att behandla alla patienter med hiv-2 som exempelvis de brittiska riktlinjerna från 2021 (<https://bhiva.org/clinical-guideline/hiv-2-guidelines/>). Den grundläggande inriktningen bör vara att behandla även hiv-2 infektion. Behandling bör alltid ges vid dubbelinfektion med hiv-1 och hiv-2 infektion, påvisbar hiv-2 viremi och/eller CD4+ tal <500 celler/ml, vid opportunistiska infektioner eller indikatorsjukdom, vid primär hiv-2 infektion, dubbelinfektion med hiv-2/HBV och vid graviditet.

Resistenstestning (proteas, omvänt transkriptas och integras) ska om möjligt utföras innan behandlingsstart eftersom en primär resistens kraftigt försämrar patientens möjligheter. När behandling ges finns det flera specifika aspekter att ta hänsyn till. CD4-uppgången har rapporterats vara sämre vid behandling av hiv-2 än hiv-1 (128) och den kliniska erfarenheten är att behandlingssvikt är vanligare vid hiv-2 än vid hiv-1. För en behandlingsnaiv individ med hiv-2 rekommenderas i första hand emtricitabin/tenofovir (TDF) 1×1 + dolutegravir 1×1. I andra hand abakavir/lamivudin + dolutegravir 1×1. Dubbelterapi och NNRTI ska inte användas. Darunavir/r kan övervägas som ett alternativ till dolutegravir om skäl för detta föreligger.

Vid behandlingssvikt på första linjens terapi är behandlingsalternativen begränsade. Darunavir/r rekommenderas om dolutegravir använts i första linjen respektive dolutegravir om darunavir/r använts i första linjen. Mycket god följsamhet är om möjligt ännu viktigare vid behandling av hiv-2 än hiv-1 eftersom alternativen för andra linjens behandling är begränsade och den genetiska barriären mot resistens sannolikt är lägre än för hiv-1. Kunskapen om hur hiv-2 bör behandlas är begränsad och det saknas större kliniska studier. RAVs riktlinjer följer i stort de brittiska för behandling av hiv-2 infektion från 2021 (<https://bhiva.org/wp-content/uploads/2024/10/BHIVA-guidelines-for-the-management-of-HIV-2.pdf>) och amerikanska från 2023 (<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/special-populations-hiv-2-infection>).

Alla NRTI preparat förefaller ha klinisk relevant aktivitet mot hiv-2, men den genetiska barriären mot resistens tycks vara lägre än för hiv-1 eftersom K65R och Q151M multiresistensmutationerna förefaller utvecklas lättare. Vid resistens mot tenofovir eller abakavir

ses oftast samma mutationer som hos hiv-1. Inget NNRTI-preparat har aktivitet mot hiv-2. Bland PI förefaller darunavir, lopinavir och saquinavir ha kliniskt relevant aktivitet mot hiv-2, medan övriga PI verkar ha begränsad aktivitet. Darunavir/r rekommenderas p.g.a. bättre tolerabilitet. Den genetiska barriären mot PI-resistens har rapporterats vara lägre än hos hiv-1. INSTI (raltegravir, dolutegravir och elvitegravir) verkar ha kliniskt relevant aktivitet även om *in vivo* data är mycket begränsade. Enfuvirtid saknar aktivitet mot hiv-2. Tillgängliga *in vitro* data indikerar att maraviroc kan inhibera CCR5-användande hiv-2 varianter men ingen erfarenhet från patienter finns rapporterad.

Hiv-2 kännetecknas av lägre plasma virusnivåer än vid hiv-1. Monitorering bör ske med kontinuerlig CD4-mätning då sjukdomsprogression kan ske trots låga/odetekterbar virusnivåer (129). Kvantifiering av hiv-2 RNA i plasma utförs på mikrobiologiska laboratoriet i Lund. Analysen kan även beställas vid Klinisk Mikrobiologi på Karolinska Universitetssjukhuset, varifrån prov skickas till Lund för analys. Ur klinisk synvinkel rekommenderas en svarstid på maximalt två veckor. Resistenstest för hiv-2 kan skickas för analys i Frankrike från mikrobiologiska laboratoriet i Lund eller vid Karolinska Universitetslaboratoriet. Kunskapen om hur resultaten från resistenstest ska tolkas är ofullständig även om det finns två tillgängliga tolkningsalgoritmer (EU-HIV-2 and Rega) på HIV GRADE (<http://www.hiv-grade.de/HIV2EU/deployed/grade.pl?program=hivalg>).

5.4 Dosering av antiretrovirala läkemedel vid nedsatt njurfunktion/dialys eller nedsatt leverfunktion

Rekommendation

- NRTI-fri behandling med dolutegravir + doravirin alternativt dolutegravir + darunavir/r kan vara alternativ vid grav njursvikt (GFR <30) (rekommendationsgrad C).

Bakgrund

I större effekt- och säkerhetsstudier av nya läkemedel ingår vanligen patienter med tämligen normal njur- och leverfunktion. Rekommendationer för dosjustering vid nedsatt njur- respektive leverfunktion baseras på studier med låg numerär, där syftet är att få fram en dosering som ger likvärdig exponering som hos patienter med normal organfunktion, för vilka effekt- och säkerhets insamlats.

Ett antal hivläkemedel (dolutegravir, biktgravir, cobicistat, rilpivirin) påverkar kreatininbaserad skattning av njurfunktionen genom hämning av

OCT2, en tubulär transportör som står för cirka 25% av eliminationen av kreatinin hos njurfriska, och en högre andel hos patienter med nedsatt njurfunktion (130). Denna hämning medför en kreatininstege, som inte är kopplad till nedsatt njurfunktion och som inte bedöms vara kliniskt relevant. Vid behandling med dolutegravir ses en stegring av kreatinin på ca 15 µmol/l median hos njurfriska, med en individvariation som innefattar betydligt större ökning. Cystatin-C-baserad skattning av GFR påverkas inte av dessa läkemedel.

De NRTI som är av relevans i dagens behandlingar elimineras främst via njurarna, med undantag för abakavir och TAF. TDF har en klarlagd njurtoxicitet vid hög exponering och bör undvikas redan vid måttligt nedsatt njurfunktion eftersom det finns andra säkrare alternativ att tillgå. Gränsen för dosjustering av lamivudin och emtricitabin har nyligen sänkts från ett skattat GFR på 50 ml/min till 30 ml/min (observera eventuell effekt av dolutegravir, se stycket ovan). Säkerhetsprofilen för dessa två cytidinanaloger är god, och marginalen till en exponering som medför risk för biverkningar är hög (reversibel benmärgspåverkan i prekliniska studier). En något högre risk för mild gastrointestinal biverkan sågs med lamivudin i fulldos jämfört med halverad dos i detta njurfunktionsspann i en inte randomiserad longitudinell studie, i övrigt inga signifikanta biverkningar (131). Det finns även erfarenhet av att ge lamivudin i tablettform (lägsta dos 100 mg x 1 i form av Zeffix) vid gravt nedsatt njurfunktion (predialysnivå) (132). I praktiken kan man således undvika övergång till lamivudin i mixturform även vid gravt nedsatt njurfunktion. För patienter med nedsatt njurfunktion ges emtricitabin i praktiken i fast kombination med TAF, men kombinationen bör användas med försiktighet för patienter med GFR <30 ml/min eftersom plasmanivåerna av tenofovir då riskerar att bli för höga.

NNRTI, PI och INSTI metaboliseras via levern och kan ges utan hänsyn till njurfunktionsnedsättning. Av skäl som nämnts saknas i praktiken säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt leverfunktion som genererats inom ramen för kontrollerade kliniska studier. Med dagens prioriterade behandlingar, inklusive läkemedel från dessa klasser, har säkerheten i praktiken bedömts vara god i klinisk praxis men kunskapsunderlaget är begränsat. Koncentrationsbestämningar kan övervägas vid gravt nedsatt leverfunktion vid misstanke om biverkning.

5.5 Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner och/eller exantem kan förekomma vid behandling med alla

antiretroviral läkemedel, men de allvarligaste formerna har beskrivits i samband med abakavir.

Vid behandling med abakavir utvecklar cirka 5% av patienterna en överkänslighetsreaktion (hypersensitivetsreaktion; HSR), vanligen med feber, utslag och allmänsymtom (för detaljer, se FASS). Om behandling med abakavir då fortsätts eller återupptas efter att ha avbrutits finns risk för allvarlig HSR, till och med dödsfall har förekommit. Förekomst av HLA klass 1-allelen HLA-B*5701 är mycket starkt associerad till risken för HSR (133, 134). HLA-B*5701 förekommer i varierande frekvens i olika populationer, från 5–10% bland vita européer till mindre än 1% bland personer med afrikanskt ursprung (135). Genotypning för HLA-B*5701 ska utföras före insättning av abakavir. Hos patient som är positiv för HLA-B*5701 är det kontraindicerat att sätta in abakavir (136).

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

6. Behandling vid co-infektioner

6.1 Antiretroviral behandling vid samtidig hepatit B eller hepatit C

Rekommendation vid samtidig hepatit C

- Val av HCV-behandling för hiv/HCV co-infekterade ska ske enligt samma principer som för HCV-monoinfekterade. Utfallet vid behandling av co-infekterade individer med direktverkande regimer har genomgående varit lika bra som för HCV-monoinfekterade individer.
- Var uppmärksam på eventuella läkemedelsinteraktioner (<http://www.hiv-druginteractions.org/>) eller <http://janusinfo.se/Beslutsstod/Janusmed-interaktioner-och-riskprofil/>). För en del individer kan ART behöva justeras på grund av interaktioner. Detta bör ske i god tid inför HCV-behandlingen.
- För detaljer se uppdaterad rekommendation för läkemedelsbehandling av HCV
- <https://www.sls.se/globalassets/rav/rekom-mendationer/hcv-rek-230524.pdf>

Rekommendation vid samtidig hepatit B

Behandling med effekt mot både hiv och HBV ska väljas till alla med co-infektion.

Tenofovir, lamivudin och emtricitabin har kliniskt relevant aktivitet mot både HBV och hiv. Entecavir har en svag effekt mot hiv vilket kan leda till resistensutveckling mot lamivudin/emtricitabin om entecavir ges mot HBV till co-infekterade

patienter utan effektiv ART. I praktiken innebär detta att tenofovir (TDF eller TAF)/emtricitabin bör ingå som del av ART hos alla patienter som är co-infekterade med HBV och hiv, om ingen kontraindikation för användning av TDF/TAF föreligger.

6.2 Antiretroviral behandling vid tuberkulos och andra infektioner med mykobakterier

Rekommendation av behandling vid samtidig hiv och tuberkulos

- Dolutegravir i standarddos (50 mg x 1) + 2 NRTI + rifabutin 300 mg dagligen ges med övrig tuberkulostatika (isoniazid, etambutol och pyrazinamid) i normal dosering.

eller

- Dolutegravir 50 mg x 2 + 2 NRTI i standarddos + rifampicin, isoniazid, etambutol och pyrazinamid i normal dosering. Kommentar: Preliminära studier antyder att dolutegravir i standarddos är likvärdigt avseende antiretroviral effekt jämfört med dubblerad dos, men hittills rekommenderas 50 mg x 2 vid samtidig behandling med rifampicin.

eller

- Efavirenz i standarddos (600 mg x 1) + 2 NRTI och rifampicin, isoniazid, etambutol och pyrazinamid i normal dosering.

eller

- PI/r i standarddos + 2 NRTI tillsammans med rifabutin, isoniazid, etambutol och pyrazinamid. Kombinationer med PI/r och rifampicin är kontraindicerade! Den optimala dosen av rifabutin tillsammans med PI/r är inte klarlagd och kan variera mellan de olika preparaten i gruppen. För darunavir/r som är den PI/r som används mest i Sverige finns data som talar för att rifabutin 150 mg/dag är den lämpligaste dosen (137). Kontroll av läkemedelskoncentrationen av rifabutin rekommenderas.

Bakgrund

Behandlingen av tuberkulos (tbc) hos personer med hiv följer samma principer som för hivnegativa individer vad gäller val av preparat, behandlingstid och uppföljning. Samtidig behandling av båda infektionerna ställer höga krav på följsamhet och det finns risk för interaktioner, överlappande biverkningar och immunrekonstitutionssyndrom (IRIS).

Hos obehandlade individer som diagnosticerats med både hiv och tbc initieras tbc-behandling

först och därefter ART, i de flesta fall inom två veckor. Ett undantag är tuberkulös meningit då ART startas tidigast efter fyra veckor men senast inom åtta veckor efter start av tbc-behandling (138). I vissa fall med samtidig hiv och tbc är tbc-diagnosen inte uppenbar vid start av ART (speciellt hos personer med grav immundefekt), utan kan bli kliniskt manifest under ART i form av IRIS, speciellt under de första tre månaderna efter start av ART. Ökad uppmärksamhet för detta är därför viktig, så att tbc-behandling kan inledas.

Läkemedel för behandling av mykobakterieinfektion ska väljas och doseras med hänsyn till interaktionsrisk med antiretrovirala preparat. Rifamyciner (rifampicin eller rifabutin) är en viktig grundkomponent i tbc-behandlingen, men de interagerar med flera preparat ur olika grupper av hivläkemedel. I de flesta situationer kan rifampicin användas vid behandling av tbc även hos personer med hiv. Några grundrekommendationer till lämpliga kombinationer ges ovan. Hemsidan <http://www.hiv-druginteractions.org/> rekommenderas för att kontrollera eventuella interaktioner. Vid multiresistent tbc kan särskilda hänsyn krävas, beroende på vilka läkemedel som kan ges för tbc-behandling.

Doravirin, biktgravir (finns endast i fast kombination med TAF/emtricitabin), rilpivirin, etravirin och cobicistat är kontraindicerade tillsammans med rifampicin. Doravirin och rilpivirin kan användas tillsammans med rifabutin, men doseringen måste då ökas för båda dessa preparat eftersom koncentrationerna av de båda läkemedlen annars blir för låga; välj i första hand alternativa ART. Det finns ännu inga publicerade data avseende tbc-behandling hos patienter som står på dubbelbehandling med dolutegravir/lamivudin. Vi avråder tills vidare från denna kombination då risk för suboptimal antiretroviral effekt inte säkert kan uteslutas. De långverkande intramuskulära beredningarna av kabotegravir och rilpivirin skall inte användas samtidigt med tbc-behandling på grund av risk för subterapeutiska koncentrationer av de båda antiretrovirala läkemedlen.

6.3 Screening för latent och aktiv tuberkulos hos personer med hiv och behandling av latent tuberkulos

Det föreligger inte konsensus inom expertgruppen i frågan om screening och behandling av latent tuberkulosinfektion (LTBI). Majoriteten av experter förordar samma principer för screening och behandling av LTBI hos personer med hiv som för hiv-negativa, medan några i expertgruppen (AS, MG) anser att det inte finns tillräckligt underlag för att rekommendera detta generellt för

personer med hiv (se nedan). Förnyad utvärdering med avseende på fall av aktiv tbc i den svenska populationen med hiv är viktig för att skapa ytterligare underlag.

Bakgrund

Obehandlad hivinfektion är en stark riskfaktor för progress av latent tbc (LTBI) och utveckling av aktiv tbc. Risken för utveckling av tbc beror (förutom förekomst av LTBI) på grad av immunsuppression och är kraftigt minskad under ART, speciellt om virologisk suppression uppnås. Studier från länder med pågående tbc-transmission visar fortsatt högre incidens av tbc hos personer med hiv som erhåller ART jämfört med hivnegativa, men i dessa miljöer är det omöjligt att veta om dessa fall av tbc beror på nysmitta eller reaktivering av tidigare LTBI. Dessa studier representerar inte situationen i Sverige.

I Sverige inträffar mer än 80% av tbc-fallen hos personer med ursprung i länder med hög eller intermediär tbc-incidens. På populationsnivå är geografiskt ursprung därför den dominerande riskfaktorn för incident tbc i Sverige även hos personer med hiv. Risken för aktiv tbc är högst under de första åren efter ankomst till Sverige (vilket möjligen kan avspegla nyligen förvärvad LTBI hos dessa individer). I en dansk studie (data från 1995 till 2017) var tbc-incidensen hos personer med hiv högre än i den danska befolkningen även mer än sex månader efter start av ART, men i huvudsak begränsad till personer med vissa riskfaktorer (speciellt injektion av droger och icke-dansk härkomst), och lägre hos personer som uppnått virologisk suppression (139). Den typ av ART som gavs i denna studie är till stor del inte representativ för dagens rekommendationer i Sverige. I RESPOND-studien inkluderande 8 441 personer i Europa som startade behandling mot hiv mellan 2012 och 2020 utvecklade 66 tbc motsvarande 1,87/1000 personår (PY). Risken var högst de första 3 månaderna efter insatt ART (14/1 000 PY) och minskade under följande perioder: 3–6 månader (5,9/1 000 PY), 6–12 månader (2,5/1 000 PY) samt >12 månader efter ART-initiering (0,5/1 000 PY). Av de 24 personer som insjuknade efter 6 månader var endast hälften välbehandlade (definierat som CD4 >200 celler/ μ l och hiv RNA <100 kopior/ml), endast tre av dessa hade ursprung i Afrika (140).

En majoritet i expertgruppen anser utifrån ovan nämnda argument att samma rekommendationer som för den icke hivinfekterade befolkningen bör användas för screening och behandling av LTBI bland personer med hiv. Screeningindikationen för personer med hiv blir då identisk med de rekommendationer som finns för allmänna befolkningen; ursprung i länder med tbc-incidens

>100/100 000 och ålder <35 år, kontakt i smittspårning kring smittsam tbc, behandling med vissa immunsuppressiva läkemedel, samt inför organtransplantation.

Screening för LTBI baseras på interferon- γ -baserade blodtester (framförallt quantiferon) enligt samma kriterier som för hivnegativa individer, och bör endast utföras hos personer där behandling av LTBI sedan är aktuell ("test-and-treat"). Det är viktigt att utesluta tbc innan behandling av LTBI påbörjas (lungröntgen samt avsaknad av symptom/fynd som inger klinisk misstanke om tbc). Observera att interferon- γ -baserade tester kan ge falskt negativt resultat hos personer med uttalad immundefekt motsvarande $CD4 < 200$ celler/ μ l (där det även är svårt att utesluta förekomst av aktiv tbc). I sådana fall rekommenderas därför att avvakta med testning och behandling till minst 3 månader efter start av ART. De regimer som förordas är desamma som för hivnegativa personer: isoniazid-monoterapi dagligen i 6 månader, rifampicin-monoterapi i 4 månader eller 3 månader isoniazid och rifampicin, med hänsyn taget till interaktioner med hivläkemedlen. Pyridoxin ges tillsammans med isoniazid.

De experter (AS, MG) som inte förordar screening och behandling av LTBI, stödjer sig på ett lågt antal fall av aktiv tbc som diagnostiserats under uppföljning på respektive mottagning samt att vetenskapliga bevis för detta saknas i väldesignade studier av relevans för den svenska situationen. En studie av Norrby et al (141) inkluderade 1 868 personer med hiv som följdes i median 7,5 år vid Karolinska universitetssjukhuset under åren 1996-2013, varav drygt hälften (52%) kom från tbc-endemiskt område, företrädesvis Afrika söder om Sahara. Den förväntade prevalensen positiva quantiferontest i denna grupp är cirka 40% (142). Sju fall av aktiv tuberkulos identifierades hos de som haft antiretroviral behandling i >3 månader. ART påbörjas numera kort efter diagnos, och tbc-fall som diagnosticeras inom 3 månader från behandlingsstart får betraktas som demaskering av aktiv TB, snarare än latent (143). Dessa experter ser därför "numbers needed to treat" som orimligt högt; också med hänsyn taget till en ökad risk för biverkningar vid tillägg av behandling mot LTBI, som kan medföra negativa konsekvenser för hivbehandlingens utfall. De anser även att interaktions- och kostnadsskäl bör beaktas. Då en rifampicin-innehållande LTBI-behandling ges i kombination med de hivläkemedel som rekommenderas i första linjen blir följden att dosen av dolutegravir måste dubblas och att kombinationen med doravirin är kontraindicerad. Enstaka fall av aktiv tbc, som ett eventuellt resultat av utebliven behandling av

LTBI, bedöms ha goda förutsättningar till snabb diagnos via den uppföljning som sker via mottagningarna. Att under svenska förhållanden, inklusive utfallet av ART, avstå från behandling av LTBI för personer med hiv bedöms inte stå i ett motsatsförhållande till LTBI behandling generellt. Den absoluta majoriteten av de fall som aktiveras ses, som följd av relativ immunbrist, innan LTBI behandling är aktuell.

6.5 Start av ART vid opportunistiska infektioner

Rekommendation

- Grundregeln är att ART ska startas så snart som möjligt (rekommendationsgrad A)
- Vid kryptokockmeningit bör start av ART skjutas fram 4–8 veckor (rekommendationsgrad A)

Bakgrund

En fördel med att starta ART tidigt vid samtidig opportunistisk infektion är att fördröjd start medför ökad risk för sjuklighet och död. Nackdelen med tidig behandling kan vara läkemedelsinteraktioner, överlappande toxicitet och ökad risk för IRIS. För opportunistiska infektioner där specifik behandling saknas, till exempel progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), cryptosporidiuminfektion och mikrosporidiosis, bör ART startas så snart som möjligt (inom 2 veckor) då detta förbättrar utfallet genom att förbättra immunsvaret. Detta gäller även vid *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP) (7).

Den optimala tidpunkten för att påbörja ART vid kryptokockmeningit är inte klarlagd. En liten randomiserad studie med 35 patienter med kryptokockmeningit från USA och Sydafrika visade att det var säkert att påbörja ART inom två veckor efter insatt kryptokockbehandling (7). Två något större randomiserade studier från Zimbabwe, Uganda och Sydafrika påvisade ökad mortalitet vid tidigt insatt jämfört med senare insatt ART (144, 145). Tidig behandling i dessa studier innebar 72 timmar respektive 1–2 veckor och sen start 10 respektive 5 veckor. Dessutom skiljde behandlingen sig åt från den som rekommenderas i Sverige, vilket gör resultaten från dessa studier svåra att applicera på svenska förhållanden. Baserat på tillgängliga data rekommenderas att skjuta fram behandlingsstart 4–8 veckor, framför allt hos patienter med tecken på ökat intrakraniellt tryck eller låg/avsaknad av pleocyto i CSF.

För tuberkulös meningit, var god se stycke 6.2.

6.5 Profylax mot opportunistiska infektioner

Primär profylax mot PCP kan övervägas vid uttalat nedsatt immun- och allmänstatus. Efter påbörjad ART kan man överväga att avstå från PCP-profylax även vid låga CD4-nivåer (>100 celler/ μl) förutsatt att patienten följs noggrant. Som PCP-profylax ges i första hand trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) per os. Daglig dosering av TMP/SMX ger även skydd mot toxoplasmos och luftvägsinfektioner. Vid överkänslighet mot TMP/SMX kan man använda dapsone, atovakvon eller inhalation pentamidin. Profylax mot PCP kan i regel avslutas när ART har lett till icke mätbar virusnivå vid upprepade mätningar med minst tre månaders mellanrum (146).

Rutinmässig primär profylax mot andra opportunistiska infektioner rekommenderas inte.

6.6 Vaccinationer

Rekommendation allmänt

- Individer som inte genomgått sedvanligt barnvaccinationsprogram bör vaccineras enligt detta. Man bör avvakta tills ART är startad och immunförsvaret återhämtat ($\text{CD4} > 200$ celler/ μl eller $\text{CD4\%} > 15$).
- Överväg kontroll av antikroppssvar efter vaccination då en extra boosterdos ibland är indicerad (till exempel hepatit B).
- Vaccination mot hepatit B bör erbjudas om seronegativitet föreligger. Vaccination mot hepatit A bör erbjudas MSM och personer som injicerar droger. Hos vissa individer kan extra vaccindoser behövas för att uppnå skyddande anti-HB:s nivåer (147). Man kan även vänta med vaccination tills CD4 -talet stigit efter insatt ART. Vid $\text{CD4} > 500$ närmar sig vaccinationssvaret det hos hiv-negativa.
- Barn vaccineras enligt nationellt barnvaccinationsprogram (inklusive hepatit B) med undantag från BCG-vaccin som är kontraindicerat. HPV-vaccin ges i 3-dos schema.

Bakgrund

Vaccin med icke-levande vaccin medför ingen ökad risk för biverkningar hos personer med immunsuppression och kan ges utan hänsyn till immunstatus. Däremot har immunsupprimerade individer generellt sämre effekt av vaccination, men för individer med hiv är vaccinsvaret bättre efter behandlingsstart och återhämtning av immunsystemet ($\text{CD4} > 200$ celler/ μl eller $\text{CD4\%} > 15$). Personer med hiv bör erbjudas följande vaccinationer på samma indikation som hiv-negativa: influensa (avdödat), SARS-CoV-2, pneumokocker, bältros (icke-levande

rekombinant subenhetsvaccin), meningokocker och RSV.

Vaccination med levande vaccin

Rekommendation

- Vaccination av mässling-påssjuka-röda hund (MPR), gula febern, vattkoppor, nasalt influensavaccin, oralt tyfoidvaccin kan ges vid välfungerande ART och $\text{CD4} \geq 200$ celler/ μl ($\text{CD4\%} \geq 15$).
- Resevaccinationer, inklusive gula febern, kan ges på samma indikation som till hivnegativa individer med undantag enligt nedan.
- Levande vaccin (enligt ovan) bedöms kunna ges vid $\text{CD4} < 200$ celler/ μl efter >1 års välfungerande ART och stigande CD4 . Data saknas dock för denna patientgrupp.
- Vaccin mot Mpox innehåller ett levande försvagat vacciniavirus som inte replikerar. Indikationer för personer med hiv är samma som för hivnegativa, dvs hög risk för exposition. Skillnaden är att personer med hiv rekommenderas två doser av vaccinet oavsett tidigare smittkoppsvaccination eller inte. Vaccinet är lika säkert och effektivt som hos hivnegativa individer, men studierna har varit begränsade till virologiskt suppresserade individer med $\text{CD4} > 100$ celler/ μl (148-150).
- BCG-vaccin är kontraindicerat.

HPV-vaccination

Rekommendation

- Flickor och pojkar 11–18 år som lever med hiv bör erbjudas HPV-vaccination, helst före sexualdebut (rekommendationsgrad A för kvinnor, B för män). HPV-vaccination ingår i det nationella barnvaccinationsprogrammet och erbjuds då i två-dos schema. Barn som lever med hiv bör dock vaccineras enligt tredos schema.
- Catch-up vaccination rekommenderas alla personer med hiv upp till och med 26 års ålder.

Bakgrund

Ett flertal studier har visat att personer med hiv har ett adekvat antikroppssvar efter HPV vaccination, men något lägre grad av serokonversion har setts för kvinnor med $\text{CD4} < 200$ celler/ μl och/eller hiv RNA $> 10\,000$ kopior/ml (151-153). Ännu saknas studier som visar duration av antikroppssvar samt hur väl vaccinet förhindrar HPV-relaterad sjukdom hos personer med hiv, men allt talar för att effekten är lika god som för den hivnegativa populationen. HPV vaccination ingår i det allmänna

vaccinationsprogrammet för flickor sedan 2012 och för pojkar sedan 2020. Folkhälsomyndigheten rekommenderar catch-up HPV vaccination för alla ovaccinerade individer (oavsett om man tillhör riskgrupp eller ej) upp till och med 26 års ålder <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/r/rekommendationer-om-vaccination-mot-humant-papillomvirus-hpv/>.

7. Antiretroviral behandling av barn och ungdomar med hiv

Flertalet barn som lever med hiv i världen har smittats av sin mor under slutet av graviditeten, vid förlossningen eller via amning. För närvarande finns cirka 98 barn och ungdomar yngre än 18 år med hiv i Sverige. Årligen föds 50–60 barn av kvinnor med hiv i Sverige och under de senaste tio åren har endast ett fåtal fall med mor-barn-överföring av hiv skett i landet. Vid inget av dessa fall har adekvat profylax kunnat ges. Överföringsfrekvensen uppskattas till <0,5%. Bakgrunden till de goda resultaten är en bra mödrahälsovård, en allmänt accepterad hivscreening av gravida samt effektiv profylax mot mor-barn-överföring av hiv (154). Årligen diagnostiseras dock hiv hos flera barn och ungdomar som immigrerat eller adopterats från endemiska områden. Inget barn har avlidit av hivrelaterade tillstånd i Sverige under det senaste decenniet.

7.1 Inför start av ART

Principerna för ART till barn skiljer sig inte från dem vid behandling av vuxna, men vissa specifika överväganden måste göras. Barnet är beroende av sina vårdnadshavare för god följsamhet, varför hela familjens situation bör beaktas inför behandlingsstart. Det är viktigt att vårdnadshavaren har förståelse för och kunskap om vikten av behandling samt motivation att upprätthålla god följsamhet. Betydelsen av följsamhet och hur den ska upprätthållas skall därför diskuteras noggrant med både barn/ungdom och vårdnadshavare innan behandlingsstart.

Virusmängden hos barn med obehandlad hivinfektion är ofta betydligt högre än hos vuxna. Den initialt höga virusnivån kvarstår under lång tid, ofta upp till fem år (155). Efter behandlingsstart tar det därför vanligen något längre tid innan odetekterbart hiv RNA uppnås hos barn jämfört med hos vuxna (156). Absoluta CD4-tal varierar normalt med åldern hos små barn (157). CD4-procent varierar också med åldern, men inte lika uttalat som absoluttalet (158). Diskrepans mellan parametrarna är vanlig.

7.2 Start av antiretroviral behandling hos barn och ungdomar

Alla barn och ungdomar som lever med hiv rekommenderas behandling oavsett symtom, CD4-celltal och virusmängd. Det är dock viktigt att barnet och vårdnadshavarna har tillräcklig kunskap om varför behandling ges och hur den genomförs. Basala kunskaper om hiv skall förmedlas i syfte att öka förutsättningarna för god följsamhet. Öppen kommunikation på ett åldersanpassat sätt rekommenderas till barn i alla åldrar. Barnets ålder och immunstatus styr hur brådskande det är att starta behandling och hur intensivt informations- och motivationsarbetet ska vara. Det är ur kliniskt perspektiv oftast inte brådskande att starta behandlingen.

Att påbörja behandling av spädbarn så tidigt som möjligt har god effekt på sjukdomsutveckling och överlevnad (159-161), men har något svagare vetenskapligt stöd beträffande effekten på neurokognitiv utveckling (162, 163). Data från pediatrika studier styrker att tidig behandlingsstart medför bättre immunologiskt svar, förbättrad tillväxt, minskad inflammation och storlek på den latent virusreservoaren samt sannolikt förbättrat vaccinationssvar (164-167). Hiv RNA $\geq 100\,000$ kopior/ml hos äldre barn har associerats med ökad risk för mortalitet (159), liksom med sämre neurokognitiv funktion (168). Stöd från kontrollerade randomiserade studier på barn 5–10 år med bra immunstatus saknas men teoretiska resonemang talar för att tidig behandlingsstart är gynnsam i alla åldrar. Extrapolering från vuxendata talar starkt för fördelar med behandling av alla i adolescensen, det vill säga 10–18 års åldern. Vid behandling av tonåringar beaktas även att effektiv behandling förhindrar överföring av hiv till partner när ungdomarna blir sexuellt aktiva (14).

7.3 Initial behandling till barn och ungdomar

Resistenstestning inkluderande integrasgenen bör alltid utföras innan behandlingsstart. Utbudet av läkemedel för pediatrikt bruk växer, och registrering av både nya och äldre läkemedel för yngre barn ökar. Beredningsform, smak samt tablettstorlek är viktiga faktorer vid behandling av barn. Dosering till barn styrs efter vikt och ålder. Eftersom barn i perioder växer snabbt, är det viktigt med regelbundna och förhållandevis täta kontroller för att kunna justera dosen. Valet mellan NNRTI, INSTI och PI styrs av samma överväganden som hos vuxna. För dosering, se Appendix 1.

Faktaruta 1: Behandlingsrekommendationer till tidigare obehandlade barn och ungdomar

Ålder	Rekommenderad	Alternativ	Rekommenderad	Alternativ
0 till <4 veckor	NVP	⁹ LPV/r	¹ ZDV + 3TC	
	⁶ RAL	⁴ DTG	^{2,3} ABC + 3TC	
4 veckor till <3 år	⁴ DTG	LPV/r	³ ABC + 3TC	ZDV + 3TC
	⁵ BIC	NVP		
3 år till <6 år	BIC	DRV/r	ABC + 3TC	ZDV + 3TC
	DTG	⁷ EFV		ZDV + FTC
6 år till <12 år	BIC	DRV/r	ABC + 3TC	TDF + FTC
	DTG	EFV	TAF + FTC	
Från 12 år	BIC	DRV/r/c	ABC + 3TC	TDF + FTC
	DTG	EFV	TAF + FTC	
		⁸ DOR		

Siffrorna i tabellen hänvisar till förklarande text för respektive preparat i följande text.

Rekommendation**NRTI**

- ¹Zidovudin + lamivudin rekommenderas till barn yngre än 4 veckors ålder. ZDV byts därefter ut när det är möjligt på grund av risk för långtidstoxicitet.
- ²Abakavir + lamivudin rekommenderas till barn från 14 dagars ålder. Preparaten finns som mixtur och tabletter med skåra vilket ökar flexibiliteten och gör dem lätta att dosera vid behandling av växande barn och de kan administreras en gång/dag från tre års ålder. De finns även i kombination med dolutegravir i löslig tablett som doseras en gång per dygn och kan ges till barn från 3 månaders ålder.
- ³Genotypning för HLA-B*5701 ska utföras innan behandling med abakavir påbörjas och preparatet ska inte användas vid positivt resultat.
- Tenofovir alafenamid (TAF) kan användas till barn > 6 år som väger >25 kg (164).

INSTI

- ⁴Dolutegravir är förstahandsalternativ från 4 veckors ålder. Finns nu som löslig tablett. DTG kan i specialfall användas till nyfödda efter kontakt med barnhivspecialist. Önskad viktuppgång och ökad risk för obesitas har rapporterats hos vuxna vid användning av INSTI- och TAF-innehållande behandlingsregimer, men dessa biverkningar har inte tydligt påvisats hos barn (169).

- ⁵Biktegravir är registrerad för behandling av barn från 2 år och finns endast tillgängligt i fast kombination med TAF/FTC.
- ⁶Raltegravir är registrerat från fyra veckors ålder men kan användas till nyfödda, tex vid risk för resistens mot nevirapin (168). Efter fyra veckors ålder finns ingen fördel jämfört med behandling med dolutegravir eller biktegravir.

NNRTI

- Nevirapin är ett alternativ till barn < 3 år.
- Efavirenz har visats vara effektivare än nevirapin till barn > 3 år (165).
- ⁷Bestämning av läkemedelskoncentration rekommenderas alltid efter tre veckor för alla barn som startar behandling med efavirenz, på grund av risken för centralnervösa biverkningar och höga läkemedelskoncentrationer vid vissa genetiska varianter av CYP2B6 (166).
- ⁸Doravirin är registrerad för behandling av barn från 12 år.

PI/r

- ⁹Lopinavir/r bör inte användas till barn yngre än 14 dagar och/eller yngre än motsvarande gestationsvecka 42 p.g.a. risk för toxicitet hos fr.a. prematurfödda barn (övergående binjurebarksvikt, livshotande bradyarytmi, hjärtpåverkan, laktacidosis, akut njursvikt, påverkan på centrala nervsystemet och andningsdepression). Toxiciteten kan bero på själva läkemedlet, propylenglykol 15% och/eller etanol 42% som ingår i mixturen (167). Om preparatet p.g.a. avsaknad av alternativ ges till barn <14 dagar

gamla och/eller yngre än motsvarande gestationsvecka 42 bör detta göras inläggande under noggrann observation (rekommendationsgrad D).

- Från 3 års ålder är darunavir/r förstahandsalternativ bland PI.

Byte från tre till två läkemedel varav en INSTI

- Byte till dubbelbehandling med dolutegravir/lamivudin (Dovato®) kan övervägas för ungdomar ≥ 12 år med välbehandlad hivinfektion med god följsamhet, förutsatt att det inte finns anamnes på virologisk svikt, resistens mot lamivudin/emtricitabin eller integrashämmare, eller kronisk hepatit B.

Långtidsverkande injektionsbehandling

- Långverkande injektionsbehandling med kabotegravir/rilpivirin är godkänd för barn och ungdomar ≥ 12 år och ≥ 35 kg och kan övervägas i särskilda fall och enligt samma principer som anges för vuxna. Användning bör diskuteras med barnläkare med hivexpertis före behandlingsstart.

7.4 Profylax mot *Pneumocystis jiroveci*

- Primär profylax mot PCP är sällan indicerad, men kan övervägas vid uttalat nedsatt immun- och allmänstatus.

Vid start av behandling kan man vanligtvis avstå från PCP-profylax även vid låga CD4-cellsnivåer, förutsatt att patienten följs noggrant. Om profylax påbörjats kan den avslutas efter tre månader om CD4-cellsnivåerna normaliserats. Rutinmässig primär profylax mot andra opportunistiska infektioner rekommenderas inte. Sekundär profylax bör ges efter avslutad PCP-behandling.

7.5 Co-infektion

Hepatit B: TAF eller TDF ska ingå i behandlingen.

Hepatit C: Direktverkande antivirala läkemedel mot HCV-infektion är godkända och finns i pediatrik formulering från 3 års ålder. Rådgör med barnhivspecialist och barnhepatitspecialist före behandling.

Tuberkulos: Enligt allmänna rekommendationer bör alla barn som anlänt från länder med hög tuberkulosincidens (≥ 100 fall/100 000 invånare och år) erbjudas screening och, i förekommande fall, profylaktisk behandling för latent tuberkulosinfektion. Detta gäller även barn med hiv. Aktiv tuberkulos måste uteslutas innan behandling av latent tuberkulosinfektion påbörjas. Från 4 veckors ålder är DTG doserad 2 gånger per dag förstahandsläkemedel vid samtidig administrering av rifampicin. Diskutera

med barnhivspecialist och barn-TB specialist före behandling.

Läkemedelskoncentrationsbestämning och tätare monitorering av hiv RNA rekommenderas. Se tuberkulosavsnitt 6.2 och 6.3.

7.6 Uppföljning

Klinisk uppföljning och provtagning av hiv RNA rekommenderas var tredje månad. CD4-celler behöver inte kontrolleras vid varje besök hos välbehandlade patienter. En gång per år bör blodfetter, njurstatus, leverstatus, urinstatus, HbA1c och fB-glukos kontrolleras. Kliniska symtom, misstänkta biverkningar, följsamhetsproblem och höga virusnivåer kräver tätare kontroller.

Vård och behandling av barn och ungdomar som lever med hiv bör utföras av ett team med kompetens inom både hivvård och barnmedicin. Inrättning av regionala multidisciplinära team rekommenderas. Konsultationer till Barnhivcentrum vid Astrid Lindgrens barnsjukhus är välkomna, gärna via InfCareHIV. Provtagning bör ske på en mottagning med barnanpassad miljö. Barnet och dess familj behöver tillgång till barnmedicinsk psykosocial kompetens. Många barn som lever med hiv har också behov av annan barnmedicinsk vård, nutritionsstöd och neuropsykiatrisk utredning. Det är en fördel om denna vård och utredning är väl integrerad med hivvården.

En strukturerad samplanering av överföring mellan barn- och vuxenvård bör ske i samarbete mellan barnklinik och vuxeninfektionsklinik. Tillgång till sexologisk kompetens är av stort värde i denna fas.

Barnet/ungdomen bör också erbjudas åldersanpassade utbildningsinsatser i syfte att acceptera och lära sig att leva med en kronisk sjukdom som medför många utmaningar, till exempel att leva med en potentiell "blodsmitta" och att kunna hantera sin sexualdebut. Deltagande i ett "mentorprogram" med möjlighet att få stöd av en annan ung person som lever med hiv rekommenderas också. Utbildningsverksamhet i lägerform (hivskola) för barn och ungdomar som lever med hiv från hela landet (kostnadsfri för deltagarna) arrangeras flera gånger per år av Barnhivcentrum (www.barnhiv.se) vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus. Man erbjuder också kostnadsfria utbildningsinsatser till alla yrkeskategorier som kommer i kontakt med barn och ungdomar som lever med hiv.

8. Läkemedelsinteraktioner

Risken för läkemedelsinteraktioner, framför allt vid PI- och NNRTI-behandling, kräver en genomgång av all samtidig medicinering inför behandlingsstart, vid behandlingsbyte och vid misstanke om koncentrationsrelaterade biverkningar eller behandlingssvikt. INSTI har låg risk för interaktioner och därmed en stor fördel, inte minst för äldre patienter med samtidig läkemedelsbehandling för andra sjukdomar.

För en samlad översikt av möjliga interaktioner rekommenderas den svenska hemsidan <http://janusinfo.se/Beslutsstod/Janusmed-interaktioner-och-riskprofil/> och den brittiska hemsidan <http://www.hiv-druginteractions.org/>. Det är också möjligt att konsultera klinisk farmakolog vid de regionala läkemedelsinformationscentralerna (se <https://svelic.se> för kontaktuppgifter) för handläggning av läkemedelsinteraktioner.

8.1 Koncentrationsbestämning av antiretrovirala läkemedel

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

- Samtidig behandling med potenta inducerare av läkemedelsmetabolism (exempelvis rifampicin, karbamazepin, fenytoin) eller andra substanser som sänker koncentrationen av vissa hivläkemedel.
- Behandling av gravida eller barn i situationer där kliniskt signifikant läkemedelsresistens föreligger

- Vid uttalad lever- eller njurfunktionsnedsättning
- Vid sviktande behandling
- Vid misstanke om dålig följsamhet

Avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, erbjuder koncentrationsbestämningar av flera hivläkemedel

(<https://www.karolinska.se/ward/funktion/funktion-medicinsk-diagnostik-karolinska/wardgivare/kul/>) och kan förmedla kontakt med laboratorier utomlands för vissa andra analyser. För närvarande finns inte möjlighet att koncentrationsbestämma INSTI i Sverige. Prov bör i allmänhet tas i steady state, vilket i praktiken innebär efter minst 10–14 dagars behandling. Dalvärde eftersträvas i möjligaste mån eftersom detta antas bäst korrelera med effekt och uppvisa minst variabilitet.

Faktaruta 2: Evidens- och rekommendationsgradering

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

Kvalitetsgradering av evidens

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

Gradering av rekommendationer

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

9. Referenser

1. UNAIDS. UNAIDS: UNAIDS; 2025 [cited 2025 February 3]. Available from: <https://www.unaids.org/en>.
2. Lundgren E, Locke M, Romero-Severson E, Dimitrijevic M, Axelsson M, Andersson E, et al. Sweden surpasses the UNAIDS 95-95-95 target: estimating HIV-1 incidence, 2003 to 2022. *Euro Surveill*. 2024;29(42).
3. Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, Castagna A, Richmond GJ, Sinclair GI, et al. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2022;386(19):1793-803.
4. Ogbuagu O, Molina JM, Chetchotisakd P, Ramgopal MN, Sanchez W, Brunetta J, et al. Efficacy and Safety of Long-Acting Subcutaneous Lenacapavir in Heavily Treatment-Experienced People with Multidrug-Resistant HIV-1: Week 104 Results of a Phase 2/3 Trial. *Clin Infect Dis*. 2025;80(3):566-74.
5. Krentz HB, Campbell S, Lahl M, Gill MJ. De-simplifying single-tablet antiretroviral treatments: uptake, risks and cost savings. *HIV medicine*. 2019.
6. Brännström J, Svedhem Johansson V, Yilmaz A, Blaxhult A, Wendahl S, Sönnernborg A. A high occurrence of late presenters and missed HIV diagnosis in clinical care in Sweden. *Journal of the International AIDS Society*. 2010;13(Suppl 4):169.
7. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*. 2009;4(5):e5575.
8. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*. 1997;337(11):725-33.
9. Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. *N Engl J Med*. 2010;363(3):257-65.
10. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study G, Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(8):1133-44.
11. May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiebaut R, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS (London, England)*. 2007;21(9):1185-97.
12. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1815-26.
13. Collaboration H-C, Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JA, Sabin C, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):509-15.
14. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505.
15. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(8):1133-44.
16. Sarria JC, Vidal AM. Treatment Considerations in an HIV Elite Controller. *Am J Med Sci*. 2020;360(6):721-3.
17. Plaçais L, Boufassa F, Lécuroux C, Gardienet E, Avettand-Fenoel V, Saez-Cirion A, et al. Antiretroviral therapy for HIV controllers: Reasons for initiation and outcomes in the French ANRS-CO21 CODEX cohort. *EClinicalMedicine*. 2021;37:100963.
18. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *Jama*. 2016;316(2):171-81.
19. Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, Grinsztejn B, Prestage GP, Zablotska-Manos IB, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male

- couples: an international, prospective, observational, cohort study. *The lancet HIV*. 2018;5(8):e438-e47.
20. Rodger AJ, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in MSM couples with suppressive ART: The PARTNER2 Study extended results in gay men. *AIDS* 2018; 23-27 July 2018; Amsterdam 2018.
 21. Folkhälsomyndigheten. Smittsamhet vid behandlad hivinfektion. Östersund, Sweden: The Public Health Agency of Sweden; 2014.
 22. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *The Journal of infectious diseases*. 2011;203(12):1791-801.
 23. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;51(8):963-72.
 24. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, Liu A, McMahan V, Gonzales P, et al. Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(4):572-80.
 25. Casado JL, Santiuste C, Vazquez M, Bañón S, Rosillo M, Gomez A, et al. Bone mineral density decline according to renal tubular dysfunction and phosphaturia in tenofovir-exposed HIV-infected patients. *AIDS (London, England)*. 2016;30(9):1423-31.
 26. Moyle GJ, Stellbrink HJ, Compston J, Orkin C, Arribas JR, Domingo P, et al. 96-Week results of abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, plus efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: ASSERT study. *Antiviral therapy*. 2013;18(7):905-13.
 27. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(1):43-52.
 28. Maggiolo F, Rizzardini G, Raffi F, Pulido F, Mateo-Garcia MG, Molina JM, et al. Bone mineral density in virologically suppressed people aged 60 years or older with HIV-1 switching from a regimen containing tenofovir disoproxil fumarate to an elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide single-tablet regimen: a multicentre, open-label, phase 3b, randomised trial. *The lancet HIV*. 2019;6(10):e655-e66.
 29. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(3):318-30.
 30. Dorjee K, Choden T, Baxi SM, Steinmaus C, Reingold AL. Risk of cardiovascular disease associated with exposure to abacavir among individuals with HIV: A systematic review and meta-analyses of results from 17 epidemiologic studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2018.
 31. Nan C, Shaefer M, Urbaityte R, Oyee J, Hopking J, Ragone L, et al. Abacavir Use and Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Events: Pooled Analysis of Data From Clinical Trials. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(5):ofy086.
 32. Fichtenbaum. Association of ABC exposure on incidence of MACE. *AIDS: AIDS*; 2024.
 33. EMA. Updated advice on body fat changes and lactic acidosis with HIV medicines. European Medicines Agency; 2015.
 34. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2095-106.
 35. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Collier A, Mollan K, Budhathoki C, et al. ACTG 5202: Final Results of ABC/3TC or TDF/FTC with either EFV or ATV/r in Treatment-naïve HIV-infected Patients. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; San Francisco, USA 2010.

36. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):927-35.
37. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2009;374(9692):796-806.
38. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(1):77-85.
39. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1807-18.
40. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* (London, England). 2014;383(9936):2222-31.
41. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019;393(10167):143-55.
42. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy - naive adults with HIV-1 infection. *AIDS*. 2022;36(1):39-48.
43. Figueroa. Comparable efficacy and safety of dolutegravir/lamivudine to a three-drug regimen among ARV naive people living with HIV with CD4 <200/mm³: the DOLCE study. *HIV Glasgow* 2024/2024.
44. Underwood M, Urbaityte R, Wang R, Horton J, Oyee J, Wynne B, et al. Dolutegravir + Lamivudine vs. Dolutegravir + Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine: Very-Low-Level HIV-1 Replication through 144 Weeks in the GEMINI-1 and GEMINI-2 Studies. *Viruses*. 2024;16(3).
45. Bailón L, Puertas MC, García-Guerrero MC, Moraes-Cardoso I, Aparicio E, Alarcón-Soto Y, et al. Impact of Dolutegravir Plus Lamivudine as First-line Antiretroviral Treatment on the Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reservoir and Inflammatory Markers in Peripheral Blood. *J Infect Dis*. 2025;231(3):600-10.
46. Cordova E, Hernandez Rendon J, Mingrone V, Martin P, Arevalo Calderon G, Seleme S, et al. Efficacy of dolutegravir plus lamivudine in treatment-naive people living with HIV without baseline drug-resistance testing available (D2ARLING): 48-week results of a phase 4, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2025;12(2):e95-e104.
47. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(8):1920-9.
48. Joseph L. Switching to the 2-drug regimen of Dovato (Dolutegravir/lamivudin) fixed-dose combination si non-inferior to continuing a 3-drug regimen through 48 weeks in a randomized clinical trial (SALSA). *IAS2021*.
49. Jean vW. Metabolic health outcomes at week 144 in the TANGO study, comparing a switch to DTG/3TC versus maintenance of TAF-based regimens. *IAS2021*.
50. Blanco JL, Marcelin AG, Katlama C, Martinez E. Dolutegravir resistance mutations: lessons from monotherapy studies. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(3):237-45.
51. P R. Non-inferior efficacy and less weight gain when switching to DTG/3TC than when

- switching to BIC/FTC/TAF in virologically suppressed people with HIV (PWH): the PASO-DOBLE (GeSIDA 11720) randomized clinical trial. *AIDS* 2024; 22-26 July 20242024.
52. Fernvik E, Sierra Madero J, Espinosa N, Gulminetti R, Hagins D, Tsai HC, et al. Impact of Treatment Adherence on Efficacy of Dolutegravir + Lamivudine and Dolutegravir + Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine: Pooled Week 144 Analysis of the GEMINI-1 and GEMINI-2 Clinical Studies. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2023;94(3):e9-e12.
 53. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl LP, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10123):839-49.
 54. van Wyk J, Orkin C, Rubio R, Bogner J, Baker D, Khuong-Josses MA, et al. Brief Report: Durable Suppression and Low Rate of Virologic Failure 3 Years After Switch to Dolutegravir + Rilpivirine 2-Drug Regimen: 148-Week Results From the SWORD-1 and SWORD-2 Randomized Clinical Trials. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2020;85(3):325-30.
 55. Rossotti R, D'Amico F, Bana NB, Nava A, Rezzonico LF, Raimondi A, et al. Durability of doravirine with dolutegravir dual regimen compared with other dolutegravir-based dual combinations. *HIV Med*. 2024;25(6):675-83.
 56. Williams T, Unternaher J, Koay WLA, Anderson L, Bright K, Mareuil J, et al. Efficacy, Safety and Retention in Care Among Adolescents and Youth With HIV on Long-Acting Injectable Cabotegravir/Rilpivirine Treatment: Real-World Observational Cohort Outcomes. *Pediatr Infect Dis J*. 2025.
 57. Hastie E, Hill L, Bamford L, Karim A, Martin TCS. Long-acting injectable HIV therapy outcomes among persons with HIV who have adherence challenges to oral antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2025.
 58. Orkin C, Oka S, Philibert P, Brinson C, Bassa A, Gusev D, et al. Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomised, open-label, phase 3 FLAIR study. *Lancet HIV*. 2021;8(4):e185-e96.
 59. Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, Kuritzkes DR, Quercia R, Patel P, et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. *AIDS*. 2021;35(9):1333-42.
 60. Rana. Long Long-Acting Injectable CAB/RPV is Superior to Oral ART in PWH With Adherence Challenges: ACTG A5359 Acting Injectable CAB/RPV is Superior to Oral ART in PWH With Adherence Challenges: ACTG A5359 -Acting Injectable CAB/RPV is Superior to Oral ART in PWH With Adherence Challenges: ACTG A5359. CROI 20242024.
 61. Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(5):483-6.
 62. Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(1):96-100.
 63. Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Wong WW, Sussmann O, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018.
 64. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The lancet HIV*. 2018;5(5):e211-e20.
 65. Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Sussmann O, Lin G, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir

- Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Efavirenz/Emtricitabine/TDF in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Week 96 Results of the Randomized, Double-blind, Phase 3 DRIVE-AHEAD Noninferiority Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021;73(1):33-42.
66. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *The lancet HIV*. 2020;7(1):e16-e26.
 67. Rhee SY, Schapiro JM, Saladini F, Zazzi M, Khoo S, Shafer RW. Potential role of doravirine for the treatment of HIV-1-infected persons with transmitted drug resistance. *AIDS Res Ther*. 2023;20(1):8.
 68. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2039-46.
 69. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Pérez-Valero I, Palacios R, Iribarren JA, et al. Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):2112-8.
 70. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, Cahn P, Thompson M, Molina JM, et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1232-43.
 71. Sörstedt E, Tetens MM, Nilsson S, Nowak P, Treutiger CJ, Månsson F, et al. Impact of pre-antiretroviral treatment HIV-RNA on time to successful virological suppression and subsequent virological failure - two nationwide, population-based cohort studies. *AIDS*. 2023;37(2):279-86.
 72. Andersson E, Nordquist A, Esbjornsson J, Flamholz L, Gisslen M, Hejdeman B, et al. Increase in transmitted drug resistance in migrants from sub-Saharan Africa diagnosed with HIV-1 in Sweden. *AIDS (London, England)*. 2018;32(7):877-84.
 73. Elvstam O, Dahl V, Weibull Wärnberg A, von Stockenström S, Yilmaz A. Difficult-to-treat HIV in Sweden: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):325.
 74. Ekici H, Amogne W, Aderaye G, Lindquist L, Sonnerborg A, Abdurahman S. Minority drug-resistant HIV-1 variants in treatment naïve East-African and Caucasian patients detected by allele-specific real-time PCR. *PLoS One*. 2014;9(10):e111042.
 75. Li JZ, Paredes R, Ribaudo HJ, Svarovskaia ES, Metzner KJ, Kozal MJ, et al. Low-frequency HIV-1 drug resistance mutations and risk of NNRTI-based antiretroviral treatment failure: a systematic review and pooled analysis. *JAMA*. 2011;305(13):1327-35.
 76. Inzaule SC, Hamers RL, Noguera-Julian M, Casadella M, Parera M, Kityo C, et al. Clinically relevant thresholds for ultrasensitive HIV drug resistance testing: a multi-country nested case-control study. *The lancet HIV*. 2018.
 77. Aleman S, Soderbarg K, Visco-Comandini U, Sitbon G, Sonnerborg A. Drug resistance at low viraemia in HIV-1-infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS (London, England)*. 2002;16(7):1039-44.
 78. Vandamme AM, Sonnerborg A, Ait-Khaled M, Albert J, Asjo B, Bachelier L, et al. Updated European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing. *Antivir Ther*. 2004;9(6):829-48.
 79. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine*. 2006;355(22):2283-96.
 80. Carlander C, Brännström J, Månsson F, Elvstam O, Albinsson P, Blom S, et al. Cohort profile: InfCareHIV, a prospective registry-based cohort study of people with diagnosed HIV in Sweden. *BMJ Open*. 2023;13(3):e069688.
 81. Ferretti F, Gisslen M, Cinque P, Price RW. Cerebrospinal Fluid HIV Escape from Antiretroviral Therapy. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12(2):280-8.
 82. Mellberg T, Krabbe J, Gisslen M, Svennerholm B. HIV-1 low copy viral sequencing-A prototype assay. *Infectious diseases (London, England)*. 2016;48(6):472-6.

83. Vandekerckhove LP, Wensing AM, Kaiser R, Brun-Vezinet F, Clotet B, De Luca A, et al. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(5):394-407.
84. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2018;138(11):1100-12.
85. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2011;53(11):1120-6.
86. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis.* 2014;59(12):1787-97.
87. Zhabokritsky A, Klein M, Loutfy M, Guaraldi G, Andany N, Guillemi S, et al. Non-AIDS-defining comorbidities impact health related quality of life among older adults living with HIV. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1380731.
88. Rodés B, Cadiñanos J, Esteban-Cantos A, Rodríguez-Centeno J, Arribas JR. Ageing with HIV: Challenges and biomarkers. *EBioMedicine.* 2022;77:103896.
89. Hunt PW, Lee SA, Siedner MJ. Immunologic Biomarkers, Morbidity, and Mortality in Treated HIV Infection. *J Infect Dis.* 2016;214 Suppl 2(Suppl 2):S44-50.
90. Booiman T, Wit FW, Maurer I, De Francesco D, Sabin CA, Harskamp AM, et al. High Cellular Monocyte Activation in People Living With Human Immunodeficiency Virus on Combination Antiretroviral Therapy and Lifestyle-Matched Controls Is Associated With Greater Inflammation in Cerebrospinal Fluid. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(3):ofx108.
91. Triant VA, Perez J, Regan S, Massaro JM, Meigs JB, Grinspoon SK, et al. Cardiovascular Risk Prediction Functions Underestimate Risk in HIV Infection. *Circulation.* 2018;137(21):2203-14.
92. Feinstein MJ, Nance RM, Drozd DR, Ning H, Delaney JA, Heckbert SR, et al. Assessing and Refining Myocardial Infarction Risk Estimation Among Patients With Human Immunodeficiency Virus: A Study by the Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems. *JAMA Cardiol.* 2017;2(2):155-62.
93. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337.
94. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(2):e38-e81.
95. ctt@ndph.ox.ac.uk CTTCCeA, Collaboration CTTCC. Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(5):306-19.
96. Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC, Jr. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 1997;337(19):1343-9.
97. Abraham AG, D'Souza G, Jing Y, Gange SJ, Sterling TR, Silverberg MJ, et al. Invasive cervical cancer risk among HIV-infected women: a North American multicohort collaboration prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62(4):405-13.
98. Carlander C, Wagner P, Svedhem V, Elfgrén K, Westling K, Sonnerborg A, et al. Impact of immunosuppression and region of birth on risk of cervical intraepithelial neoplasia among migrants living with HIV in Sweden. *Int J Cancer.* 2016.
99. Carlander C, Wagner P, van Beirs A, Yilmaz A, Elfgrén K, Dillner J, et al. Suppressive antiretroviral therapy associates with effective treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *AIDS (London, England).* 2018;32(11):1475-84.
100. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, de Sanjose S, Mayaud P, Art, et al. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *The lancet HIV.* 2018;5(1):e45-e58.

101. Keller MJ, Burk RD, Xie X, Anastos K, Massad LS, Minkoff H, et al. Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA*. 2012;308(4):362-9.
102. Keller MJ, Burk RD, Massad LS, Eltoun IE, Hessel NA, Castle PE, et al. Cervical Precancer Risk in HIV-Infected Women Who Test Positive for Oncogenic Human Papillomavirus Despite a Normal Pap Test. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(10):1573-81.
103. Thorsteinsson K, Ladelund S, Jensen-Fangel S, Katzenstein TL, Johansen IS, Pedersen G, et al. Incidence of cervical dysplasia and cervical cancer in women living with HIV in Denmark: comparison with the general population. *HIV medicine*. 2016;17(1):7-17.
104. Massad LS, Hessel NA, Darragh TM, Minkoff H, Colie C, Wright RL, et al. Cervical cancer incidence after up to 20 years of observation among women with HIV. *Int J Cancer*. 2017;141(8):1561-5.
105. Santesso N, Mustafa RA, Schunemann HJ, Arbyn M, Blumenthal PD, Cain J, et al. World Health Organization Guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and screen-and-treat strategies to prevent cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(3):252-8.
106. Franceschi S, Clifford GM. Cervical screening: toward an equal risk/equal management approach, irrespective of HIV status. *AIDS (London, England)*. 2017;31(7):1045-6.
107. Cancercentrum. Cancercentrum; 2022 [Available from: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/livmoderhalscancerprevention/vardprogram/>].
108. NIH. Guidelines for the prevention and treatment: NIH; 2024 [cited 2025 March 3]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/whats-new>.
109. Carlander C, Marrone G, Brannstrom J, Yilmaz A, Elfgrén K, Sparen P, et al. Assessing cervical intraepithelial neoplasia as an indicator disease for HIV in a low endemic setting: a population-based register study. *Bjog*. 2017;124(11):1680-7.
110. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest*. 2011;121(12):4593-9.
111. Wei F, Gaisa MM, D'Souza G, Xia N, Giuliano AR, Hawes SE, et al. Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. *Lancet HIV*. 2021;8(9):e531-e43.
112. Schim van der Loeff MF, Mooij SH, Richel O, de Vries HJ, Prins JM. HPV and anal cancer in HIV-infected individuals: a review. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014;11(3):250-62.
113. Malmström S, Wagner P, Yilmaz A, Svedhem V, Carlander C. Failure to restore CD4+ cell count associated with infection-related and noninfection-related cancer. *AIDS*. 2022;36(3):447-57.
114. Borch-Johnsen P, Nygren J, Schmidt PT. Endoscopic underwater detection and resection of anal squamous intraepithelial lesions in non-anesthetized patients - a feasibility study and comparison with standard surgical treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2024;59(2):232-8.
115. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, Goldstone SE, Darragh TM, Dunlevy HA, et al. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(24):2273-82.
116. Achhra AC, Chan E, Applebaum S, Guerrero M, Hao R, Pantel H, et al. Five-year evaluation of Anal Cancer Screening Program in Men Who Have Sex With Men with HIV at Two Academic Center Clinics. *Clin Infect Dis*. 2024.
117. Stier EA, Clarke MA, Deshmukh AA, Wentzensen N, Liu Y, Poynten IM, et al. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening. *Int J Cancer*. 2024;154(10):1694-702.
118. Baggaley RF, White RG, Boily MC. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *Int J Epidemiol*. 2010;39(4):1048-63.
119. Jin F, Jansson J, Law M, Prestage GP, Zablotska I, Imrie JC, et al. Per-contact probability of HIV transmission in homosexual men in Sydney in the era of HAART. *AIDS*. 2010;24(6):907-13.

120. Boily MC, Baggaley RF, Wang L, Masse B, White RG, Hayes RJ, et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(2):118-29.
121. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS*. 2014;28(10):1509-19.
122. Tsai CC, Follis KE, Sabo A, Beck TW, Grant RF, Bischofberger N, et al. Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine. *Science*. 1995;270(5239):1197-9.
123. Otten RA, Smith DK, Adams DR, Pullium JK, Jackson E, Kim CN, et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). *J Virol*. 2000;74(20):9771-5.
124. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1998;339(20):1409-14.
125. Bekerman E, Cox S, Babusis D, Campigotto F, Das M, Barouch DH, et al. Two-dose emtricitabine/tenofovir alafenamide plus bictegravir prophylaxis protects macaques against SHIV infection. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(3):692-8.
126. Ford N, Shubber Z, Calmy A, Irvine C, Rapparini C, Ajose O, et al. Choice of antiretroviral drugs for postexposure prophylaxis for adults and adolescents: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2015;60 Suppl 3:S170-6.
127. Esbjörnsson J, Månsson F, Kvist A, da Silva ZJ, Andersson S, Fenyö EM, et al. Long-term follow-up of HIV-2-related AIDS and mortality in Guinea-Bissau: a prospective open cohort study. *Lancet HIV*. 2018.
128. Wittkop L, Arsandaux J, Trevino A, Schim van der Loeff M, Anderson J, van Sighem A, et al. CD4 cell count response to first-line combination ART in HIV-2+ patients compared with HIV-1+ patients: a multinational, multicohort European study. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(10):2869-78.
129. Sousa AE, Carneiro J, Meier-Schellersheim M, Grossman Z, Victorino RM. CD4 T cell depletion is linked directly to immune activation in the pathogenesis of HIV-1 and HIV-2 but only indirectly to the viral load. *J Immunol*. 2002;169(6):3400-6.
130. SBU. Skattning av njurfunktion. In: utvärdering Sbfmos, editor.: SBU; 2012.
131. Mounzer K, Brunet L, Wyatt CM, Fusco JS, Vannappagari V, Tenorio AR, et al. To dose-adjust or not to dose-adjust: lamivudine dose in kidney impairment. *AIDS (London, England)*. 2021;35(8):1201-8.
132. Fischetti B, Shah K, Taft DR, Berkowitz L, Bakshi A, Cha A. Real-World Experience With Higher-Than-Recommended Doses of Lamivudine in Patients With Varying Degrees of Renal Impairment. *Open forum infectious diseases*. 2018;5(10):ofy225.
133. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002;359(9308):727-32.
134. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(12):4180-5.
135. Orkin C, Wang J, Bergin C, Molina JM, Lazzarin A, Cavassini M, et al. An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B*5701 allele among HIV-positive patients in Europe. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(5):307-14.
136. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358(6):568-79.
137. Yapa HM, Boffito M, Pozniak A. Critical Review: What Dose of Rifabutin Is Recommended With Antiretroviral Therapy? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;72(2):138-52.
138. Török ME, Yen NT, Chau TT, Mai NT, Phu NH, Mai PP, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)--associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(11):1374-83.
139. Virdee AK, Knudtzen FC, Llibre JM, Omland LH, Obel N, Stærke NB, et al. Risk of tuberculosis after achieving HIV virological suppression on antiretroviral therapy: a

- Danish nationwide prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2024.
140. Johansen IS, Roen A, Kraef C, Martín-Iguacel R, Nemeth J, Fenner L, et al. Risk of tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy among persons with HIV in Europe. *Int J Infect Dis*. 2024;147:107199.
 141. Norrby M, Wannheden C, Ekström AM, Berggren I, Lindquist L. Incidence of tuberculosis and the need of prophylactic treatment in persons living with HIV in Stockholm during the era of anti-retroviral therapy 1996-2013. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(11-12):807-16.
 142. Collins JM, Stout JE, Ayers T, Hill AN, Katz DJ, Ho CS, et al. Prevalence of Latent Tuberculosis Infection Among Non-US-Born Persons by Country of Birth-United States, 2012-2017. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e3468-e75.
 143. Manabe YC, Breen R, Perti T, Girardi E, Sterling TR. Unmasked tuberculosis and tuberculosis immune reconstitution inflammatory disease: a disease spectrum after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2009;199(3):437-44.
 144. Makadzange AT, Ndhlovu CE, Takarinda K, Reid M, Kurangwa M, Gona P, et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in sub-saharan Africa. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(11):1532-8.
 145. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, et al. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2487-98.
 146. Costiniuk CT, Fergusson DA, Doucette S, Angel JB. Discontinuation of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis with CD4 count <200 cells/microL and virologic suppression: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(12):e28570.
 147. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*. 2000;18(13):1161-5.
 148. Overton ET, Lawrence SJ, Stapleton JT, Weidenthaler H, Schmidt D, Koenen B, et al. A randomized phase II trial to compare safety and immunogenicity of the MVA-BN smallpox vaccine at various doses in adults with a history of AIDS. *Vaccine*. 2020;38(11):2600-7.
 149. Overton ET, Stapleton J, Frank I, Hassler S, Goepfert PA, Barker D, et al. Safety and Immunogenicity of Modified Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic Smallpox Vaccine in Vaccinia-Naive and Experienced Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals: An Open-Label, Controlled Clinical Phase II Trial. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(2):ofv040.
 150. Greenberg RN, Overton ET, Haas DW, Frank I, Goldman M, von Krempelhuber A, et al. Safety, immunogenicity, and surrogate markers of clinical efficacy for modified vaccinia Ankara as a smallpox vaccine in HIV-infected subjects. *J Infect Dis*. 2013;207(5):749-58.
 151. Kojic EM, Kang M, Cespedes MS, Umbleja T, Godfrey C, Allen RT, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(1):127-35.
 152. Levin CE, Sellors J, Shi JF, Ma L, Qiao YL, Ortendahl J, et al. Cost-effectiveness analysis of cervical cancer prevention based on a rapid human papillomavirus screening test in a high-risk region of China. *Int J Cancer*. 2010;127(6):1404-11.
 153. Giacommet V, Penagini F, Trabattoni D, Vigano A, Rainone V, Bernazzani G, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults. *Vaccine*. 2014;32(43):5657-61.
 154. Naver L, Lindgren S, Belfrage E, Gyllensten K, Lidman K, Gisslen M, et al. Children born to HIV-1-infected women in Sweden in 1982-2003: trends in epidemiology and vertical transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42(4):484-9.
 155. McIntosh K, Shevitz A, Zaknun D, Kornegay J, Chatis P, Karthas N, et al. Age- and time-related changes in extracellular viral load in children vertically infected by human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(12):1087-91.
 156. Walker AS, Doerholt K, Sharland M, Gibb DM, Collaborative HIVPSSC. Response to highly active antiretroviral therapy varies

- with age: the UK and Ireland Collaborative HIV Paediatric Study. *AIDS* (London, England). 2004;18(14):1915-24.
157. Dunn D, Woodburn P, Duong T, Peto J, Phillips A, Gibb D, et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(3):398-404.
 158. Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women. The European Collaborative Study. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11(12):1018-26.
 159. Dunn D, Group HIVPPMCS. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* (London, England). 2003;362(9396):1605-11.
 160. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2233-44.
 161. Garcia-Broncano P, Maddali S, Einkauf KB, Jiang C, Gao C, Chevalier J, et al. Early antiretroviral therapy in neonates with HIV-1 infection restricts viral reservoir size and induces a distinct innate immune profile. *Sci Transl Med*. 2019;11(520).
 162. Penazzato M, Prendergast AJ, Muhe LM, Tindyebwa D, Abrams EJ. Optimization of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age: a systematic review. *AIDS* (London, England). 2014;28 Suppl 2:S137-46.
 163. Benki-Nugent S, Tamasha N, Mueni A, Laboso T, Wamalwa DC, Njuguna I, et al. Early Antiretroviral Therapy Reduces Severity but Does Not Eliminate Neurodevelopmental Compromise in Children With HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2023;93(1):7-14.
 164. Lewis J, Walker AS, Castro H, De Rossi A, Gibb DM, Giaquinto C, et al. Age and CD4 count at initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected children: effects on long-term T-cell reconstitution. *The Journal of infectious diseases*. 2012;205(4):548-56.
 165. Cagigi A, Rinaldi S, Cotugno N, Manno EC, Santilli V, Mora N, et al. Early highly active antiretroviral therapy enhances B-cell longevity: a 5 year follow up. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(5):e126-31.
 166. Jesson J, Koumakpai S, Diagne NR, Amorissani-Folquet M, Koueta F, Aka A, et al. Effect of Age at Antiretroviral Therapy Initiation on Catch-up Growth Within the First 24 Months Among HIV-infected Children in the leDEA West African Pediatric Cohort. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(7):e159-68.
 167. Persaud D, Patel K, Karalius B, Rainwater-Lovett K, Ziemniak C, Ellis A, et al. Influence of age at virologic control on peripheral blood human immunodeficiency virus reservoir size and serostatus in perinatally infected adolescents. *JAMA Pediatr*. 2014;168(12):1138-46.
 168. Ruel TD, Boivin MJ, Boal HE, Bangirana P, Charlebois E, Havlir DV, et al. Neurocognitive and motor deficits in HIV-infected Ugandan children with high CD4 cell counts. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54(7):1001-9.
 169. Belfrage E, Soeria-Atmadja S, Navér L. Growth, weight gain and BMI in virally suppressed children on antiretroviral therapy with specific reference to dolutegravir. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):339.

10. Deltagare

Professor Per Björkman
VO Infektionssjukdomar
Skånes Universitetssjukhus
214 28 Malmö

Docent Christina Carlander
ME Infektionssjukdomar
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
141 86 Stockholm

Docent Jaran Eriksen
Infektionskliniken
Södersjukhuset
118 83 Stockholm

Överläkare Maria Furberg,
Infektionskliniken,
Norrlands universitetssjukhus, Umeå
Läkemedelsverket,
751 03 Uppsala

Professor Magnus Gisslén
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
416 45 Göteborg

Specialistläkare Anna Grönlund
Läkemedelsverket,
751 03 Uppsala

Överläkare Catharina Missailidis
Infektionskliniken
Södersjukhuset
118 83 Stockholm

Överläkare Fredrik Månsson
VO Infektionssjukdomar
Skånes Universitetssjukhus
214 28 Malmö

Docent Lars Navér
Astrid Lindgrens barnsjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Dr Sandra Soeria-Atmadja
Astrid Lindgrens barnsjukhus
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Dr Benedikt Strunz
Klinisk mikrobiologi
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
141 86 Stockholm

Professor Anders Sönnernborg
Klinisk Virologi
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
141 86 Stockholm

Docent Aylin Yilmaz
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
416 45 Göteborg

Appendix 1. Dosrekommendationer för antiretrovirala läkemedel till barn och ungdomar

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

Preparat	Beredning	Neonatal/spädbarn	Pediatrisk/adolescent	Övrigt
Kombinationspreparat				
Bictarvy	Filmdragerad tablett (30/120/15 mg, 50/200/ 25 mg BIC/FTC/TAF)		> 2 år och 14 kg < 25 kg 30/120/15 mg, 1 x 1 > 6 år och $\geq$ 25 kg, 50/200/25 mg, 1 x 11	
Delstrigo	Filmdragerad tablett 100/300/245 mg Doravirin/3TC/TDF)		$\geq$ 12 år och <u>$\geq$ 35 kg</u> , 1 x 1	
Descovy	Filmdragerad tablett (200/25 mg, 200/10 mg FTC/TAF)		$\geq$ 6 år eller > 35 kg, 1 x 1	
Genvoya	150 mg/150 mg/200 mg/10 mg (EVG/ COBI/ FTC/TAF)		$\geq$ 25 kg, 1 x 1	
Kivexa Generika tillgängligt	Filmdragerad tablett (600/300 mg ABC/3TC)		$\geq$ 12 år eller > 25 kg, 1 x 1	Arrowstudien indikerar att Kivexa kan ge s> 25 kg (158)
Stribild	Filmdragerad tablett (150/150/200/245 mg EVG/COBI/FTC/TDF)		$\geq$ 12 år, 1 x 1	
Symtuza	Filmdragerad tablett (10/800/200/150 mg TAF/DRV/FTC/COBI)		$\geq$ 12 år och > 40 kg, 1 x 1	Tillsammans med mat
Triumeq	Dispergerbar tablett 5mg/60mg/30mg (DTG/ABC/3TC) Filmdragerad tablett 50mg/ 600mg/ 300mg (DTG/ABC/3TC)	> 3 månader, dispergerbar tablett: 6 kg < 10 kg, 3 x 1 10 kg < 14 kg, 4 x1	14 kg < 20 kg, 5 x1 20 kg < 25kg, 6 x 1 <u>Filmdragerad tablett:</u> $\geq$ 12 år och > 40 kg, 1 x 1	
Truvada Generika tillgängligt	Filmdragerad tablett (200/245 mg FTC/TDF)		$\geq$ 12 år eller > 35 kg, 1 x 1	

Preparat	Beredning	Neonatal/ spädbarn	Pediatrisk/adolescent	Övrigt
Icke-nukleosid RT-hämmare (NNRTI)				
Doravirin Pifeltro	Tablett 100 mg	Inte godkänd	≥ 12 år och 35 kg, 1 x 1	
Efavirenz (EFV)	Tablett 50 mg, 200 mg och 600 mg	Inte godkänd	Mixtur till barn 3 - <5 år: 13 - < 15 kg, 360 mg x 1 15 - < 20 kg, 390 mg x 1 20 - < 25 kg, 450 mg x 1 25 - < 33 kg, 510 mg x 1	S-konc tas 14-21 dagar efter insatt behandling.
Stocrin Generika tillgängligt	Mixtur 30 mg/ml		Mixtur till barn ≥ 5 år 13 - < 15 kg, 270 mg x 1 15 - < 20 kg, 300 mg x 1 20 - < 25 kg, 360 mg x 1 25 - < 33 kg, 450 mg x 1 33 - < 40 kg, 510 mg x 1 ≥ 40 kg, 720 mg x 1 Tabletter oavsett ålder 10 - < 15 kg, 200 mg x 1 15 - < 20 kg, 250 mg x 1 20 - < 25 kg, 300 mg x 1 25 - < 33 kg, 350 mg x 1 33 - < 40 kg, 400 mg x 1 ≥ 40 kg, 600 mg x 1	Rekommenderas ligga över 3,2 µmol/l 12 timmar efter dosintag. Bör tas utan mat vid sänggåendet. Mat med högt fettinnehåll ökar biotillgänglighet.
Nevirapin (NVP)	Tablett 200 mg och 400 mg	5 mg/kg eller 120 mg/m ² x 1 i 14 dagar, <i>följt av</i>	120-200 mg/m ² x 2. Starta med 120 mg/m ² (max dos, 200 mg) x 1 i 14 dagar. Om inte hudutslag eller oönskade bieffekter uppkommer, öka till fulldos = < 8 år 7 mg/kg <i>eller</i> 200 mg/m ² x 2 (max dos, 200 mg x 2)	NVP initieras i låg dos och ökas stegvis för induktion av cytokrom P450 metaboliserande enzym, vilket resulterar i ökad clearance av läkemedlet.
Viramune Generika tillgängligt	Depottablett 50 mg och 100 mg Mixtur 10 mg/ml	5 mg/kg eller 120 mg/m ² x 2 i 14 dagar, <i>följt av</i> 200 mg/m ² x 2 (t.o.m. 2 mån ålder)	≥ 8 år 4 mg/kg <i>eller</i> 120 mg/m ² x 2 (max dos, 200 mg x 2)	Förekomsten av hudutslag minskas genom upptrappningen. Kan tas utan hänsyn till mat.

Preparat	Beredning	Neonatal/ spädbarn	Pediatrisk/adolescent	Övrigt
Proteashämmare (PI)				
Darunavir (DRV) Prezista	Oral suspension 100 mg/ml Tablett: 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg och 800 mg	Inte godkänd.	< 3 år: Inte godkänd. Dosering 3-17 år Boostras med Ritonavir (DRV/RTV) Behandlingsnaiva: 15 till < 30 kg, 600/100 mg x 1 30 till < 40 kg, 675/100 mg x 1 > 40 kg, 800/100 mg x 1 Behandlingserfarna: Mixtur: 15 till < 30 kg, 380/50 mg x 2 30 till < 40 kg, 460/60 mg x 2 > 40 kg, 600/100 mg x 2 Tablett/mixtur: ≥20 till <30 kg, 375/50 mg x 2 ≥30 till <40 kg, 450/60 mg x 2 ≥40 kg, 600/100 mg x 2 ≥18 år, behandlingserfaren 600/100 mg x 2 Samtidigt med Maraviroc: 600/100 mg x 2 + 150 mg MVC x 2	Bör tas med mat.
Lopinavir/ Ritonavir (LPV/RTV) Kaletra	Tablett 200 mg Mixtur (obs innehåller 42,4 % alkohol) 80 mg LPV/20 mg RTV/ml	Godkänt från 2 år Ej samtidig NVP eller EFV: Bör inte användas under de första veckorna efter födelsen p.g.a. otillräcklig dokumentation och misstänkt toxicitet hos ffa prematurfödda barn (FDA U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication). Dosering 14 dgr – 6 mån ålder: LPV/RTV 16 /4 mg /kg x 2		Mixtur ska tas med mat. Tabletter kan tas oberoende av mat. Vid användning under ett års ålder bör serumkoncent- rationsbestämning utföras.
Ritonavir (RTV) Norvir	Filmdragerad tablett 100 mg, oral lösning 80 mg/ml			Används endast som boostrare av andra proteashämmare.

Preparat	Beredning	Neonatal/ spädbarn	Pediatrisk/adolescent	Övrigt
Integrashämmare (INSTI)				
Biktegravir	Endast i kombinationspreparatet Bictarvy (se ovan under kombinationspreparat)			
Dolutegravir (DLG)	Dispergerbar tablett 5 mg.	≥ 4 veckor Dispergerbar tablett:	14-19kg, 25mg x 1 ≥20kg, 30mg x 1	
Tivicay	Filmdragerad tablett 50 mg	3-5kg, 5mg x 1 6-9kg, 15mg x 1 10-13 kg, 20 mg x 1	Filmdragerad tablett: ≥20kg, 50mg x 1	
Raltegravir (RAL) Isentress	Tablett 400 mg Tuggtablett 25 mg och 100 mg (med skåra) Granulat till oral suspension 100 mg	Godkänd från 4 veckors ålder.	Oral suspension 10 mg/ml Födsel till en veckas ålder: 2 kg till <3 kg, 0,4 ml x 1 3 kg till < 4 kg, 0,5 ml x 1 4 kg till < 5 kg, 0,7 ml x 1 1-4 veckors ålder: 2 kg till < 3 kg, 0,8 ml x 2 3 kg till < 4 kg, 1 ml x 2 4 kg till < 5 kg, 1,5 mL x 2 ≥ 4 veckor ålder: 3 kg till < 4 kg, 2,5 ml x 2 4 kg till < 6 kg, 3 ml x 2 6 kg till < 8 kg, 4 ml x 2 8 kg till < 11 kg, 6 ml x 2 Tuggtablett: 11 kg till < 14 kg, 75 mg x 2 14 kg till < 20 kg, 100 mg x 2 20 kg till < 28 kg, 150 mg x 2 28 kg till < 40 kg, 200 mg x 2 > 40 kg, 300 mg x 2 Tablett 400 mg 400 mg x 2 kan ges till barn som väger ≥ 25 kg	Kan tas oberoende av mat.
Boostrare				
Cobisistat (COBI) Tybost	Filmdragerad tablett 150 mg		Inga data < 18 år	Används som boostrare i kombinationspreparat till barn < 18 år.

Preparat	Beredning	Neonatal/ spädbarn	Pediatrisk/adolescent	Övrigt
Preparat för injektionsbehandling				
Rilpivirin Rekambyx	Injektionsvätska, depotsuspension 900 mg (RIL)		>12 år eller > 35 kg Inledande injektion (900 mg motsvarande 3 ml) På den sista dagen med den aktuella antiretrovirala behandlingen eller den inledande orala behandlingen är den rekommenderade inledande injektionsdosen en intramuskulär injektion med 900 mg rilpivirin. Fortsatt injektion (600 mg motsvarande 2 ml) en gång i månaden. Patienter kan ges injektioner upp till 7 dagar före eller efter datumet i det månatliga injektionsschemat.	Ges i kombination med i med kabotegravirinjektion, indicerat för behandling av infektion med hiv-1 hos ungdomar. Varje injektion ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal. Eventuellt inledande po behandling.
Kabotegravir Vocabria	Injektions-vätska, depot-suspension 600 mg (CAB)		>12 år eller > 35 kg Inledande injektion (600 mg motsvarande 3 ml) På den sista dagen för den aktuella antiretrovirala behandlingen eller den inledande orala behandlingen är rekommenderad initial dos av Vocabria för injektion en intramuskulär injektion à 600 mg. Vocabria- och rilpivirininjektionerna ska administreras på separata gluteala injektionsställen vid samma besök. Efter den initiala injektionen är dosen för fortsatt behandling med Vocabria en intramuskulär injektion 400 mg per månad. Vocabria- och rilpivirininjektionerna ska administreras på separata gluteala injektionsställen vid samma besök. Injektionerna kan ges upp till 7 dagar före eller efter schemalagt datum för de månadsvisa injektionerna.	