

Baggrundsnotat for terapiområde HIV, AIDS

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Afdelinger for infektionsmedicin, der af Sundhedsstyrelsen er klassificeret til behandling af HIV/AIDS Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for terapiområdet HIV/AIDS under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	April 2015	Version: 4.0 Dok.nr: 188120 Offentliggjort: Maj 2015

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	2
4 Baggrund	3
5 Lægemidler	3
6 Metode	6
7 Effekt og bivirkninger	8
8 Adherence	10
9 Håndtering af lægemidlerne	10
10 Værdier og præferencer	11
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	11
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	13
13 Kriterier for igangsætning af behandling	14
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	14
15 Kriterier for skift af behandling	14
16 Kriterier for seponering af behandling	15
17 Algoritme	16
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	17
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	17
20 Bilagsoversigt	17
21 Referencer	18
22 Fagudvalgets sammensætning	22
23 Ændringslog	22

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

Behandlingsnaive patienter: Kombination med to nukleos(t)id-RT-hæmmer sammen med et tredje stof fra non-nukleosid-RT-hæmmer, proteasehæmmer eller integrasehæmmer grupperne.

- For hovedparten af patienterne udgøres nukleos(t)id komponenten af tenofovir sammen med emtricitabin eller lamivudin som ligestillede muligheder.
- Som tredje stof er der følgende ligestillede muligheder:
 - efavirenz 600 mg x 1 dgl
 - atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg x 1 dgl
 - atazanavir 300 mg og cobisistat 150 mg x 1 dgl
 - darunavir 800 mg og ritonavir 100 mg x 1 dgl
 - darunavir 800 mg og cobisistat 150 mg x 1 dgl
 - raltegravir 400 mg x 2 dgl
 - elvitegravir/cobicistat 150/150 mg x 1 dgl
 - dolutegravir 50 mg x 1 dgl
- Som farmakologisk forstærker er ritonavir 100 mg x 1 dgl og cobicistat 150 mg x 1 dgl ligestillede muligheder.

Ikke behandlingsnaive patienter:

- Antiretroviral behandling skiftes såfremt der optræder resistensudvikling, bivirkninger, interaktioner eller adherence problemer.
- Ved valg af det alternative regime tages der hensyn til tidligere medicinanamnese, som kan være meget kompleks.
- Ved skift til anden antiretroviral terapi vil der ofte være mulighed for at vælge blandt flere for situationen ligestillede præparater inden for samme stofgruppe, men det skal tilstræbes, at det billigste alternativ, som skønnes at kunne bruges i den givne situation, indgår i det nye regime.

3 Forkortelser

BGR	Baggrundsnotat
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
CD4	Cluster of differentiation 4
CNS	Centralnervesystem
DHK	Den Danske HIV Kohorte
DK	Danmark
Dgl	Daglig
HIV	Humant immundefekt-virus
RCT	Randomiseret klinisk studie
RT-hæm	Reverse transcriptase hæmmere
CCR5-hæm	Hæmmer af CCR5 receptoren

4 Baggrund

4.1 Introduktion

I behandlingen anvendes antiretrovirale midler mod HIV-infektion. Lægemidlerne hæmmer virussets evne til at formere og sprede sig, og de fleste behandlede får så lave virusmængder i blodet, at HIV ikke længere kan måles i blodet med de standardmetoder, der bruges i rutinelaboratoriet. Der er dog stadig virus i kroppen, og patienten har fortsat målbare antistofniveauer. Behandlingen helbreder således ikke, men forhindrer at sygdommen udvikles. Under behandlingen forbedres immunforsvaret, og hos de fleste patienter kan antallet af CD4-celler normaliseres i løbet af nogle år. Behandlingen har radikalt ændret prognosen for HIV patienter, især efter 1995, hvor kombinationsbehandlingen blev indført (1,2). Resultaterne fra DHK (Den Danske HIV Kohorte) dokumenterer behandlingens høje effektivitet i form af effektiv suppression af HIV i blodet samt normalisering af CD4-celletallet (3,4). Resultaterne fra DHK dokumenterer ligeledes, at de til enhver tid gældende behandlingsrekommendationer efterleves i mere end 95 % af tilfældene (5). Den behandling, patienterne modtager i øjeblikket, er betinget af tidspunktet for behandlingsstart, effekt og bivirkninger hos den enkelte patient, virologiske resistensforhold og adherence.

4.2 Patientgrundlag

Fagudvalget har benyttet data vedrørende behandlingssituationen i DK fra DHK (se Introduktion 4.1). Med udgangen af 2013 var i alt 5.228 patienter startet på antiretroviral behandling på et eller andet tidspunkt i sygdomsforløbet (3).

Incidensen af HIV infektioner i Danmark kendes ikke med sikkerhed, men i mange år har incidensen af nydiagnosticerede HIV patienter i Danmark ligget mellem 200 og 300 uden man med sikkerhed kan sige, hvornår personerne er inficerede. I overensstemmelse hermed opfylder et tilsvarende antal patienter (200-300) hvert år de gældende retningslinjer for påbegyndelse af HIV behandling (3). Fagudvalgets retningslinjer drejer sig om den initiale behandling af patienter samt om de overvejelser, man skal gøre sig omkring skift af behandling hos tidligere behandlede patienter.

5 Lægemidler

Lægemidler til behandling af HIV inddeles i 6 hovedgrupper, hvoraf ikke alle lægemidler inden for de respektive grupper benyttes i initiale HIV regimer grundet bivirkningsprofil, utilstrækkelig virologisk effektivitet eller besværlig håndtering.

(A, B) J05AF Nukleosid- og nukleotid-RT-hæmmere	Administrationsform	Medtaget i BGN
J05AF01 zidovudin	Alle orale	Nej
J05AF02 didanosin		Nej
J05AF04 stavudin		Nej
J05AF05 lamivudin		Ja
J05AF06 abacavir		Ja
J05AF07 tenofoviridisoproxil		Ja
J05AF09 emtricitabin		Ja

(C) J05AE Proteasehæmmere	Administrationsform	Medtaget i BGN
J05AE01 saquinavir J05AE02 indinavir J05AE03 ritonavir J05AE06 lopinavir J05AE07 fosamprenavir J05AE08 atazanavir J05AE09 tipranavir J05AE10 darunavir	Alle orale	Nej Nej Ja Nej Nej Ja Nej Ja
(C) J05AG Non-nukleosid-RT-hæmmere	Administrationsform	Medtaget i BGN
J05AG01 nevirapin J05AG03 efavirenz J05AG04 etravirin J05AG05 rilpivirin	Alle orale	Ja Ja Ja Ja
(C) J05AX Andre antivirale midler: Fusionshæmmere, CCR5-hæmmere og Integrasehæmmere	Administrationsform	Medtaget i BGN
J05AX07 enfuvirtid J05AX08 raltegravir J05AX09 maraviroc J05AX12 dolutegravir	Parenteral Oral Oral Oral	Nej Ja Nej Ja
J05AR Kombinationspræparat af nukleosid-RT- hæmmere/nukleotid-RT-hæmmere/non nukleosid-RT-hæmmere	Administrationsform	Medtaget i BGN
J05AR01 zidovudin + lamivudin J05AR02 abacavir + lamivudin J05AR03 emtricitabin + tenofovirdisoproxil J05AR04 abacavir+ lamivudin + zidovudin J05AR06 efavirenz + emtricitabin + tenofovirdisoproxil J05AR08 emtricitabin+ tenofovirdisoproxil + rilpivirin J05AR09 emtricitabin+ tenofovirdisoproxil+ elvitegravir + cobicistat J05AR10 lopinavir+ritonavir J05AR13 dolutegravir+abacavir+lamivudine J05AR14 darunavir+cobicistat	Alle orale	Nej Ja Ja Nej Ja Ja Ja Nej Ja Ja
CYP3A4-inhibitor til farmakokinetisk boosting af HIV-proteasehæmmere	Administrationsform	Medtaget i BGN
V03AX03 cobicistat	Oral	Ja

Indikation:

Alle lægemidler er i kombination med andre antiretrovirale lægemidler indiceret til behandling af human immundefektvirus (HIV) infektion.

En række af disse præparater vil ikke blive yderligere gennemgået i det aktuelle baggrundsnotat, idet de ikke længere bliver benyttet i initiale HIV regimer (3). Det skyldes bivirkningsprofil, utilstrækkelig virologisk effektivitet eller besværlig håndtering. Det gælder følgende antiretrovirale midler:

Lægemiddel J05AE Proteasehæmmere	Årsag
J05AE01 saquinavir	Utilstrækkelig virologisk effektivitet. Skal doseres to gange dagligt.
J05AE02 indinavir	Kan medføre alvorlige bivirkninger – markedsføres ikke længere
J05AE03 ritonavir anvendt i højdosis som proteasehæmmer og ikke som booster	Forbundet med kraftige bivirkninger – specielt gastrointestinale. Skal som proteasehæmmer doseres to gange dagligt. Anvendes i dag kun som booster.
J05AE06 lopinavir	Findes kun som kombination med ritonavir komponent. Anvendes ikke pga. bivirkninger, bl.a. øget kolesterolniveau. Skal doseres to gange daglig
J05AE07 fosamprenavir	Anvendes ikke pga. interaktioner og bivirkninger, bl.a. hududslæt. Skal doseres to gange dagligt.
J05AE09 tipranavir	Anvendes ikke pga. alvorlige bivirkninger, hududslæt og leverpåvirkninger. Markedsføres ikke længere.

Lægemiddel J05AF Nukleosid- og nukleotid-RT-hæmmere	Årsag
J05AF01 zidovudin	Inducerer en betydelig risiko for lipoatrofi, og sekundært hertil abdominal adipositas
J05AF02 didanosin	Bivirkning: perifer neuropati og didanosin behandling kan i sjældne tilfælde forårsage alvorlig hæmoragisk pancreatitis.
J05AF04 stavudin	Inducerer en betydelig risiko for lipoatrofi, og sekundært hertil abdominal adipositas. Giver perifer neuropati.

Lægemiddel J05AX Andre antivirale midler: Fusionshæmmere, CCR5-hæmmere og Integrasehæmmere	Årsag
J05AX07 enfuvirtid	Kan kun gives parenteralt, hvad der besværliggør anvendelsen betydeligt Benyttes stort set ikke i dag (3)
J05AX09 maraviroc	Anvendelsen af maraviroc kræver, at patientens virus har CCR5 tropisme og doseres 2 gange dagligt Benyttes stort set ikke i dag (3)

Lægemiddel: J05AR Kombinationspræparat af nukleosid-RT-hæmmere/nukleotid-RT-hæmmere/non nukleosid-RT-hæmmere	Årsag
J05AR01 zidovudin + lamivudin	Anvendes ikke, idet zidovudin (af ovenfor anførte grunde) ikke anvendes.
J05AR04 abacavir+ lamivudin + zidovudin	Anvendes stort set ikke mere og er vist at have mindre antiretroviral effekt end comparatorregimer (6).

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

- Hvad er den bedste behandlingskombination til behandlingsnaive patienter med HIV infektion?
- Hvad er fagudvalgets generelle anbefalinger til ikke behandlingsnaive patienter med HIV?
- Er der grund til ikke at ligestille lægemidlerne inden for hver lægemiddelgruppe og lægemiddelgrupperne imellem til behandling af patienter med HIV infektion?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Populationer:

P1: Behandlingsnaive patienter med HIV infektion

P2: Patienter, som tidligere har startet antiretroviral behandling, men hvor der er indikation for at skifte fra det aktuelle regime grundet:

- Virologisk svigt af behandlingen/udvikling af resistens
- Bivirkninger eller betydelig mistanke om bivirkninger
- Hensyn til organfunktion (Hjerte, nyre, lever)
- Lægemiddelinteraktion med samtidig brug af medicin for anden sygdom
- Psykosociale årsager
- Aktuelt regime ikke længere er rekommanderet

Interventioner:

To nukleos(t)id analoger sammen med et tredje lægemiddel

I1: tenofoviridisoproxil 245 mg x 1 dgl og emtricitabin 200 mg x 1dgl og tredje stof

I2: tenofoviridisoproxil 245 mg x 1 dgl og lamivudin 300 mg x 1 dgl og tredje stof

I3: abacavir 600 mg x 1 dgl og emtricitabin 200 mg x 1 dgl og tredje stof

I4: abacavir 600 mg x 1 dgl og lamivudin 300 mg x 1 dgl og tredje stof

Mulige tredje-stoffer (se afsnit 5 for øvrige stoffer):

- Efavirenz 600 mg x 1 dgl
- Atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg x1 dgl el. Atazanavir 300 mg og cobicistat 150 mg x 1 dgl
- Darunavir 800 mg og ritonavir 100 mg x 1 dgl el. darunavir 800 mg og cobicistat 150 mg x 1 dgl
- Raltegravir 400 mg x 2 dgl
- Elvitegravir+cobicistat 150+150 mg x 1 dgl
- Dolutegravir 50 mg x 1 dgl
- Nevirapin 400 mg x 1 dgl
- Rilpivirin 25mg x 1 dgl
- Etravirin 200 mg x 2 dgl

Ved valg af regime tages hensyn til patientens medicinanamnese f.eks om patienten tidligere har udviklet nedsat virologisk respons på et eller flere lægemidler.

Enkelte af de valgte interventioner findes som fast kombinationsbehandling:

- Emtricitabin+tenofoviridisoproxil+efavirenz
- Emtricitabin+tenofoviridisoproxil+elvitegravir+cobicistat
- Lamivudin+abacavir+dolutegravir
- Emtricitabin+tenofoviridisoproxil+rilpivirin

Komparatorer:

De øvrige interventioner

Outcome:

De kritiske effektmål er

O1: Fald i virusmængde. Virusmængden skal nå under:

- 1000 kopier/ml efter 4 mdr.
- 200 kopier/ml efter 6 mdr.

O2: Udvikling af bivirkninger

O3: Udvikling af resistens

6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

RADS har benyttet data vedrørende behandlingssituationen i Danmark fra Den Danske HIV Kohorte (DHK), der er en landsdækkende kohorte inkluderende alle 6434 danske HIV patienter behandlet ved infektionsmedicinske afdelinger (3,7,8). HIV/AIDS behandlingen er i Danmark centraliseret til få større centre og enkelte satellitafdelinger tilknyttet centrene.

Vurdering af lægemidlerne er tidligere foretaget på baggrund af Dansk Infektion Medicinsk Selskabs guideline (9). Ved opdateringen og inklusionen af nye lægemidler (dolutegravir, dolutegravir+abacavir+lamivudine, darunavir + cobicistat samt cobicistat) har RADS taget udgangspunkt i nedenstående guidelines samt suppleret med 27 referencer udvalgt af fagudvalget ud fra kendskab til området. Det drejer sig om 9 kohortestudier, 15 RCT, 3 meta-analyser samt 3 safety studier.

Guidelines

RADS har forholdt sig til følgende i guidelines, som er publiceret eller offentliggjort:

- EACS, European AIDS Clinical Society, version 7.02 Juni 2014 (<http://www.eacsociety.org/>)(10)
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, <http://aidsinfo.nih.gov/> (11)
- "Antiviral behandling af HIV smittede personer", Maj 2014 Dansk Selskab for infektionsmedicin, [http:// www.infmed.dk/](http://www.infmed.dk/) (9)

7 Effekt og bivirkninger

Behandlingen bygger på velafprøvede kombinationer med to nukleos(t)id analoger sammen med et tredje stof fra klasserne non-nukleosid-RT-hæmmer, proteasehæmmer eller integrasehæmmer. Andre klassekombinationer er mulige, men har ikke frembudt dokumenterede fordele. Det samme gælder monoterapi med proteasehæmmer.

A) Emtricitabin 200 mg x 1, lamivudin 300 mg x 1. De to stoffer betragtes som ligeværdige, kan udskiftes frit og et af de to stoffer bør indgå i behandlingen (12).

B) Tenofovirdisoproxil 245 mg x 1. Er i kombination med emtricitabin fundet at være bedre end abacavir + lamivudin med hensyn til virologisk effekt og bivirkninger (13).

C) Abacavir 600 mg x 1. For kombination med lamivudin – (se under B). Den alvorlige hyper-sensitivitetsreaktion kan undgås ved vævstypescreening (udelukker ca. 5 % fra at få dette stof) (14). Abacavir er fundet at være mindre virologisk stærkt end tenofovir (13) og observationelle studier har rejst mistanke om øget risiko for kardiovaskulær sygdom (15,16,17,18), men andre studier har ikke kunnet konfirmere denne mistanke (19,20).

D) Efavirenz 600 mg x 1. Har som tredje stof i talrige store fase 3 og 4 undersøgelser vist sig som bedre eller ligeværdigt med andre tredjestoffer (21-23) (kolonne C i fig 1) og har været anvendt som førstevalg i mere end 10 år. Findes som enkeltstof og i kombinationstablet med tenofovirdisoproxil + emtricitabin. Stoffet har været accepteret som komparatorstof i forhold til andre tredjestoffer i randomiserede studier.

Vigtigste bivirkninger ved efavirenz er relateret til, at stoffet er et cannabinoid. Derved er der en række situationer, hvor efavirenz er kontraindiceret eller hvor andre lægemidler bør foretrækkes som førstevalg. Dette må i Danmark anses for velkendt i alle afdelinger og opmærksomheden på dette er fast indarbejdet i daglig praksis.

De fleste patienter, som starter behandling med efavirenz, oplever CNS bivirkninger, der dog hos mange aftager de første måneder efter behandlingsstart. På baggrund af mange års erfaring kan det dog slås fast, at en del patienter må ophøre med efavirenz i løbet af de første

måneder grundet vedvarende bivirkninger, således at 6 måneder har cirka 25-30 % måtte stoppe behandlingen (se *bilag 1 Risiko for selvmord og selvmordsforsøg hos HIV patienter i Danmark*).

Behandlingen med efavirenz medfører hos en del patienter søvnproblemer (eventuelt mareridt), og der er set egentlig floride psykoser, som menes induceret af efavirenz. Disse bivirkninger har længe været velkendte (24,25) og er påvist at aftage betydeligt efter 1-2 måneders behandling (25).

Et mindre studie fra 2002 fandt i en observationel spørgeskemaundersøgelse, at flere efavirenz behandlede patienter rapporterede, at de havde haft selvmordstanker (26), og en metaanalyse fra 2014 af 4 ATCG studier, fandt en fordoblet risiko for selvmord i den efavirenz behandlede gruppe (27). Dette fund har dog ikke kunnet bekræftes i et efterfølgende studie, som udnyttede data fra The Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (28). Det skal bemærkes, at sidstnævnte studie har en førsteforfatter fra Bristol-Meyeres Squibb og i sin natur er observationelt.

Efavirenz har traditionelt været anvendt som komparatorstof og med mere fokus på registrering af neuropsykiatriske bivirkninger har der da også i de senere års randomiserede studier været registreret en overhyppighed af neuropsykiatriske bivirkninger i de arme, som er randomiserede til efavirenz (f.eks. 37). Ovenstående bivirkningsprofil har medført, at efavirenz er fjernet som førstevalgsbehandling fra en af flere amerikanske guidelines (marts 2015), men ikke fra europæiske eller danske guidelines. Stoffet er det førstevalgspræparat, der er længst erfaring med og dette vægter tungt, hvorfor fagudvalget på nuværende tidspunkt vurderer, at de rapporterede bivirkninger ikke betyder, at efavirenz ikke kan anvendes som et førstevalg i en delgruppe af personer med HIV infektion, såfremt kendte forsigtighedsregler og kontraindikationer overholdes.

E) Atazanavir 300 mg x 1 boosted med ritonavir 100 mg x 1. Velundersøgt i RCT's, der har vist sammenlignelig effektivitet med efavirenz og nevirapin og har relativt få bivirkninger (21,29,30).

Ca. 5 % af patienterne bliver ikteriske, dette er uden klinisk betydning, men kan være kosmetisk uacceptabelt.

F) Darunavir 800 mg x 1, ritonavir 100 mg x 1. Er vurderet ud fra RCT's af svigt patienter og er i forsøg med monoterapi den stærkeste proteasehæmmer (31,32). I fase 3 undersøgelser hos ikke tidligere behandlede patienter er darunavir undersøgt overfor lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir og dolutegravir (33-35). Resistensudvikling forekommer sjældent.

G) Nevirapin 400 mg x 1. Den virologiske effekt er vist ikke at være inferior til efavirenz i RCT (23). Vigtigste bivirkning er risiko for livstruende levertoksicitet, og at stoffet kun kan initieres ved lavt CD4 tal, da risikoen for leversvigt er forøget ved højt CD4 tal (36). Af denne grund kan behandlingen med stoffet ikke initieres blandt ca. 50 % af patienterne. Fordelen ved stoffet er, at det på lang sigt (ud over de første måneder) er forbundet med meget få bivirkninger.

H) Etravirin gives overvejende til patienter med behandlingssvigt og kombineres med lægemidler fra andre stofgrupper efter individuel resistensundersøgelse. Etravirin kan noget afhængig af resistensmønstret anvendes til patienter, der har behandlingssvigt på andre non-nukleosid-RT-hæmmere, idet der ikke er fuld krydsresistens. Kan også anvendes til behandling af patienter, der har bivirkninger ved anden behandling. Behandling med etravirin kommer således kun på tale som 2. linje stof.

I) Rilpivirin. Den antiretrovirale effekt af Rilpivirin er mindre end for andre NNRTI stoffer (37,38). Stoffet vil primært blive brugt til patienter med lav virusmængde og intolerans over for de sædvanlige primært rekommanderede lægemidler.

J) Raltegravir 400 mg x 2. Har i RCT's vist samme effekt som efavirenz over 5 år og har få bivirkninger (12,39).

K) Elvitegravir 150 mg x 1, cobicistat 150 mg x 1. Har i RCT's vist samme effekt som efavirenz og boosted atazanavir i direkte sammenligning. Der forekommer ikke øget frekvens af CNS bivirkninger, men gastrointerstinale bivirkninger på linje med protease inhibitor-holdige regimer (40,41).

L) Dolutegravir 50mg x 1 har i RCT's vist samme effekt som efavirenz. Stoffet skal ikke boostes og er derfor ikke forbundet med de gastrointestinale bivirkninger, der ses ved ritonavir/cobisistat boostning. Behandlingen med dolutegravir er forbundet med få bivirkninger og lav risiko for resistensudvikling (42-47).

M) Ritonavir 100mg x 1 dgl og cobicistat 150 mg x 1 dgl er i RCT vist ligeværdige (48).

Kombinationspræparater:

N) Emtricitabin + tenofoviridisoproxil. Der henvises til ovenstående punkt A og B.

O) Emtricitabin+ tenofoviridisoproxil + efavirenz, Der henvises til punkt A, B og D.

P) Emtricitabin+ tenofoviridisoproxil + rilpivirin. Der henvises til ovenstående punkt A, B og I. Rilpivirins lave antiretrovirale effekt vil være afgørende for vurderingen af dette kombinationspræparat.

Q) Emtricitabin+ tenofoviridisoproxil+ elvitegravir +cobicistat. Der henvises til punkt A, B, K og M.

R) Dolutegravir+abacavir+lamivudine. Der henvises til punkt A, C og L. Kombinationen af dolutegravir+abacavir+lamivudine er vist at være ikke inferiørt i forhold til komparatorregimer, men da abacavir ikke anbefales i initiale regimer (se punkt C), kan denne kombination ikke anbefales som førstevalg til initialbehandling.

S) Darunavir+cobicistat. Der henvises til punkt F og M.

8 Adherence

En kombinationstablet som indeholder to eller flere præparater må antages at være lettere at håndtere for patienterne og dermed medføre bedre adherence og deraf mindre risiko for resistens udvikling (49). Data fra Danmark har dog ikke kunnet demonstrere nedsat effekt af treetablets regimer sammenlignet med de samme præparater kombineret i en tablet (50). For 1. linje behandling finder RADS, at en enkelt dosering i form af 1 tablet daglig vurderes som en fordel af begrænset værdi.

9 Håndtering af lægemidlerne

Høj adherence er vigtig for at undgå behandlingssvigt og resistensudvikling.

Mange af dem, som tager antiretroviral medicin, får bivirkninger. Det er dog meget vigtigt, at man ikke uden videre stopper behandlingen, men i stedet skifter til andre relevante antiretrovirale midler. Stop i behandlingen øger risikoen for resistensudvikling og må også formodes at give øget risiko for morbiditet og mortalitet (51).

Alle præparater, på nær infuvertid, er tablet behandling. Behandlingen med HIV-lægemidler omfatter altid en 3-stof behandling, som findes i kombinationsformuleringer samt i

enkeltstofformuleringer, svarende til mellem 1 og 4 tabletter 1-2 gange daglig. Hertil lægges eventuel farmakologisk booster.

Behandlingen er fra et håndteringsmæssigt aspekt meget homogen. Enkelte lægemidler adskiller sig ved rekommandationen i forbindelse med fødeindtagelse (med/uden mad) ved den daglige administration samt hvornår glemt dosis skal indtages. (se i øvrigt *bilag 2 Lægemiddelhåndtering –lægemidler til HIV-AIDS*).

RADS finder ikke, at der er forskelle omkring det lægemiddelhåndteringsmæssige og finder ikke, at der er væsentlige forskelle i administrationen af lægemidlerne inden for de enkelte lægemiddelgrupper.

10 Værdier og præferencer

Patientforeningen (Hiv Danmark) lægger vægt på

- At behandlingen er nem og enkel at gennemføre
- Fokus på bivirkninger og livskvalitet
- Aldring og langtidsbivirkninger
- Psykisk skrøbelighed og risiko for depression
- At minimere muligheden for udvikling af resistens
- Focus på patientuddannelse
- Ensartet behandling i hele landet
- Sikre optimale førstevalg af lægemidler

Se i øvrigt *bilag 3: HIV-DANMARKS BEMÆRKNINGER VEDRØRENDE PATIENTERS VÆRDIER OG PRÆFERENCER*

RADS lægger vægt på

- Den bedst mulige behandlingseffekt med mindst mulig bivirkninger
- Mindst mulighed for udvikling af resistens
- Praktiske forhold (opbevaring af produktet, tabletternes størrelse, antal daglige doseringer, behov for samtidig fødeindtagelse)

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

RADS anbefaler til behandlingsnaive patienter:

- Kombination med to nukleos(t)id-RT-hæmmer (J05AF) sammen med et tredje stof fra non-nukleosid-RT-hæmmer (J05AG), proteasehæmmer (J05AE) eller integrasehæmmer grupperne (J05AX).
- Medicinens sammensætning tilrettes såfremt der er en kendt resistens mod et eller flere af lægemidlerne.
- Nukleos(t)id komponenten udgøres af tenofovir sammen med emtricitabin eller lamivudin som ligeværdige muligheder.
- I tilfælde af nedsat nyrefunktion, co-morbiditet med betydende risiko for nyrepåvirkning eller anden potentiel nefrotoksisk behandling anbefales til HLAB5701 negative personer behandling med abacavir i stedet for tenofovirdisoproxil, hvorfor disse ikke ligestilles som 1. linje valg.

Som tredje stof er der følgende ligeværdige muligheder:

efavirenz 600 mg x 1 dgl.

atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg x 1 dgl.

atazanavir 300 mg og cobisistat 150 mg x 1 dgl

darunavir 800 mg og ritonavir 100 mg x 1 dgl.
 darunavir 800 mg og cobicistat 150 mg x 1 dgl.
 raltegravir 400 mg x 2 dgl.
 elvitegravir/cobicistat 150/150 mg x 1 dgl.
 dolutegravir 50 mg x 1 dgl.

Nevirapin, rilpivirin og estravin betragtes ikke som et ligeværdigt 1.linje valg (se G, H og I i afsnit 7 Effekt og bivirkninger.

- Som farmakologisk forstærker er der følgende ligeværdige muligheder:
 ritonavir 100mg x 1 dgl
 cobicistat 150 mg x 1 dgl

	Initial behandling af patienter med HIV infektion		
	A (J05 AF)	B (J05AF)	C (J05AG el. J05AE el. J05AX)
Anvend som 1. valg til min. 65% af populationen (Stærk anbefaling for)	emtricitabin eller lamivudin	tenofovirdisoproxil	efavirenz eller atazanavir*+ ritonavir eller cobicistat eller darunavir* + ritonavir eller cobicistat eller raltegravir eller elvitegravir+cobicistat** eller dolutegravir
Overvej (Svag anbefaling for)		Abacavir***	nevirapin eller etravirin eller rilpivirin
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	-	-	-
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	-	-	-

*Farmakologisk boostes med ritonavir eller cobicistat

** Findes kun som kombinationstablet

*** I tilfælde af nedsat nyrefunktion, co-morbiditet med betydende risiko for nyrepåvirkning eller anden potentiel nefrotoksisk behandling

RADS anbefaler generelt til allerede behandlingseksponerede patienter:

- Antiretroviral behandling skiftes såfremt der optræder resistensudvikling, bivirkninger, interaktions adherence problemer.

- Ved valg af det alternative regime tages der hensyn til tidligere medicinanamnese. Dette kan være overordentlig kompleks, idet mange patienter har været behandlet med ganske mange regimer siden kombinationsbehandlings indførelse i 1995-1996. Det er derfor ikke muligt at give fyldestgørende beskrivelser af valg af 2.linje og senere regimer.
- Ved skift til anden antiretroviral terapi vil der ofte være mulighed for at vælge blandt flere for situationen ligeværdige præparater inden for samme stofgruppe, men det skal her være en selvfølge, at det billigste alternativ, som skønnes at kunne bruges i den givne situation, indgår i det nye regime.

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Behandlingsnaive og ikke behandlingsnaive patienter med HIV infektion

Lægemiddelgruppe A

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Emtricitabin	200 mg daglig	daglig	200 mg
Lamivudin	300 mg daglig	daglig	300 mg

Lægemiddelgruppe B

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Tenofovirdiso proxil	245 mg daglig	daglig	245 mg
Abacavir	600 mg daglig	daglig	600 mg

Lægemiddelgruppe C

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Efavirenz	600mg daglig *	daglig	600 mg
Atazanavir*	300 mg daglig*	daglig	300 mg
Darunavir *	800 mg daglig*	daglig	800 mg
Raltegravir	800 mg daglig	daglig	800 mg
Nevirapin	400 mg daglig	daglig	400 mg
Elvitegravir**	150 mg daglig	daglig	150 mg
Dolutegravir	50 mg daglig	daglig	50 mg
Rilpivirin	25 mg daglig	daglig	25 mg
Etravirin	400 mg daglig	daglig	400 mg

*farmakologisk forstærket med enten ritonavir eller cobicistat

** farmakologisk forstærket med cobicistat og findes kun som kombinationsbehandling

Lægemiddelgruppe farmakologisk forstærkere

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Ritonavir	100 mg daglig	daglig	100 mg
Cobisistat	150 mg daglig	daglig	150 mg

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når Fagudvalgets konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper:

Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under. Bemærk, at dette afsnit ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

For ikke tidligere behandlede HIV smittede udgør resistens et begrænset problem i Danmark (52). Det er optimalt, at der foreligger en HIV resistensbestemmelse før behandlingsinitiering (53). Forekommer der resistens, skal behandlingen tilpasses herefter. En klinisk velindiceret behandling bør ikke udsættes, mens man afventer resistenstest.

Antiretroviral behandling kan indledes hos HIV smittede, hvis de efter grundig information om fordele og ulemper er interesserede heri, og patienten skønnes at kunne opnå god adherence.

Hos patienter med et CD4 tal over $350 \times 10^6/l$ er der ikke med sikkerhed påvist en effekt af behandling. Her vil et hurtigt faldende CD4 tal, høj HIV-RNA, alder >50 år samt co-infektion med HBV eller HCV tale for tidlig initiering af behandling (54). Det samme vil akut HIV infektion (55).

Patientens frygt for at smitte en partner vil også kunne indgå i vurderingen (56).

Hos patienter med et CD4 tal under $350 \times 10^6/l$, HIV relaterede symptomer eller gravide (se specielle retningslinjer) (57) anbefales behandlingsinitiering. Der skal i disse tilfælde helt specielle grunde til at afstå fra behandling.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Effekt af behandling måles ved kvantificering af virusmængden. Virusmængden skal nå under 1000 kopier/ml efter 4 mdr. samt under 200 kopier efter 6 mdr. En væsentlig komponent af kontroller er monitorering af bivirkninger, specielt lever, nyrer, gastrointestinale, CNS og kardiovaskulære bivirkninger.

15 Kriterier for skift af behandling

Hos tidligere behandlede udgør resistens et større problem, hvilket gør, at man ikke uden videre kan skifte fuldt suppresserede patienter til anden behandling uden risiko for svigt.

Her er det et problem, at man ikke kan lave resistenstest hos den suppresserede patient (58). Dertil kommer, at den typiske HIV patient oftest er endt på den givne behandling som følge af afprøvning af et eller oftest flere regimer (ca. 50 % skifter medicin inden for det første år). At skifte en patient væk fra en succesfuld behandling med virologisk effekt og fravær af bivirkninger vil medføre en betydelig risiko for forringelse af behandlingsresultatet. Disse a priori oplysninger gør, at man ikke umiddelbart kan overføre resultater fra de fleste studier (oftest blandt ikke tidligere eksponerede patienter) på den enkelte patient med en behandlingshistorie. Også såkaldte switch-studier, hvor patienterne skifter fra en type medicin til en anden, må tages med forbehold, idet patienter motiveret for sådanne studier kunne tænkes at være dem, der har problemer på aktuelle regime.

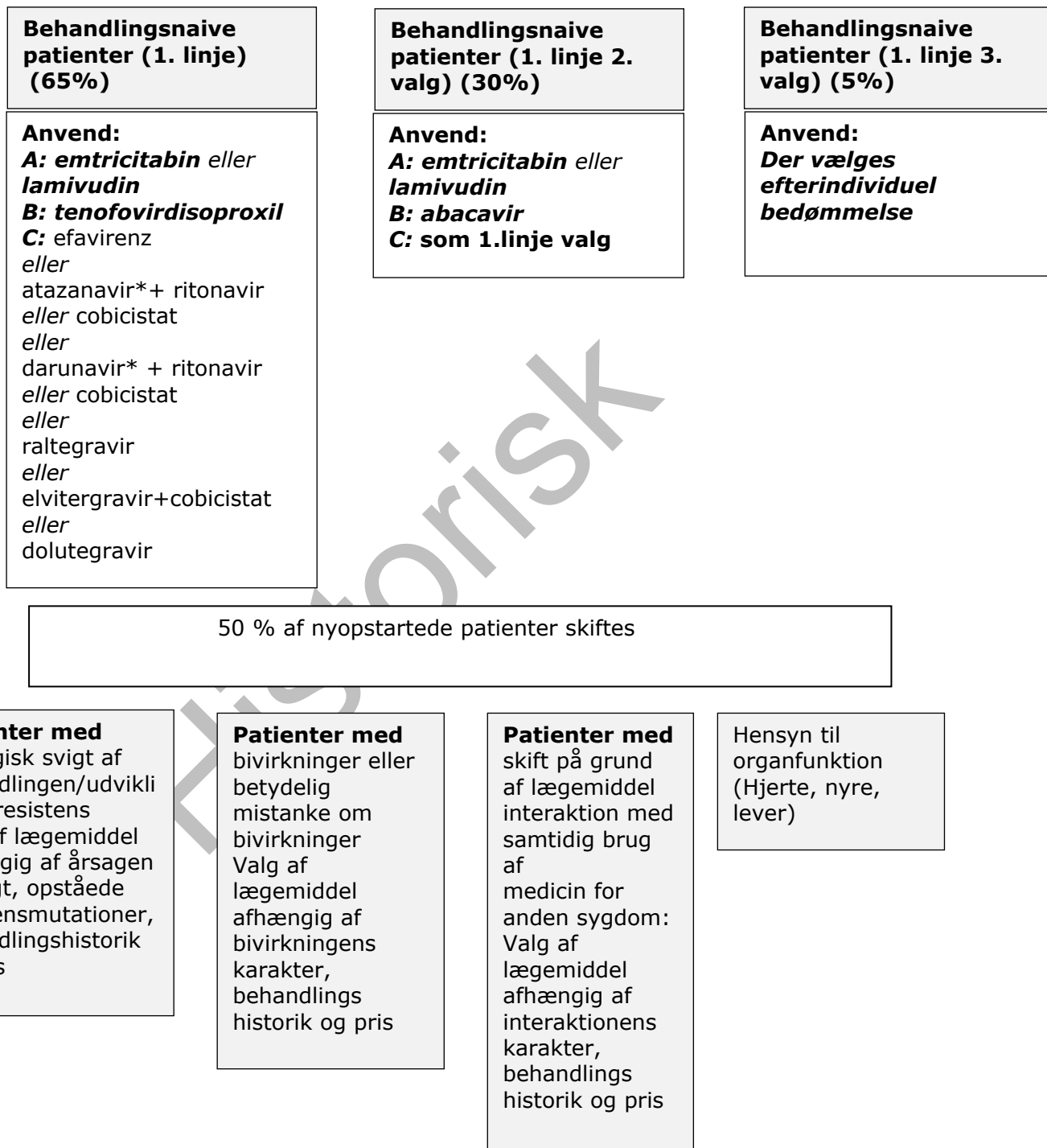
På den baggrund kan der ikke gives en generel anbefaling om skift af behandling. Men indeholder regimet de samme generiske substanser, er der intet til hinder for skift, ligesom emcitritabin og lamivudin må vurderes som ligestillede.

16 Kriterier for seponering af behandling

Behandlingen er livslang og pauser i behandlingen kan ikke anbefales, da det øger risikoen for sygdom og død (48). Der tilstræbes en umålelig virus mængde og fravær af bivirkninger.

Historisk

17 Algoritme



18 Monitorering af lægemiddelforbruget

200 – 300 patienter forventes at kunne følge behandlingsvejledningen for ikke tidligere behandlede HIV-smittede.

Erfaringsmæssigt må det forventes at ca. 50 % af disse patienter skifter behandling inden for det første år pga. manglende effekt, bivirkninger, resistens og adherence problemer. Det vil ud fra apotekets data være muligt at følge forbruget af de enkelte antiretrovirale præparater og kombinationstabletter.

Men da forbruget til naive patienter eller patienter, der skiftes, ikke kan udskilles separat i disse tal, kan det ikke entydigt monitoreres, i hvilken grad retningslinjerne for nystartede patienter følges. En sådan monitorering vil kræve en specifik monitorerings-procedure, som skønsmæssigt vil koste 500.000-1.000.000 kroner årligt. - et beløb, der kan synes stort, men er lille sammenlignet med det besparelspotentiale, der følger af RADS implementeringen og de overordnede udgifter til Hiv behandling i Danmark. RADS kan således kun tilskynde til, at et sådan monitoreringssystem iværksættes.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS forventer, at revidere baggrundsnotatet efter 6 md. da nye data på området forventes.

20 Bilagsoversigt

Bilag 1: Risiko for selvmord og selvmordsforsøg hos HIV patienter i Danmark

Bilag 2: Lægemiddelhåndtering-lægemidler til HIV-AIDS

Bilag 3: HIV-DANMARKS BEMÆRKNINGER VEDRØRENDE PATIENTERS VÆRDIER OG PRÆFERENCER

Historisk

21 Referencer

- (1) Obel N, Omland LH, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, Sørensen HT, Gerstoft J, Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: A population-based nationwide cohort study. *PLoS One* 2011; 6: e 22698
- (2) Lohse N, Hansen AB, Pedersen G et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007 January 16;146(2):87-95.
- (3) <http://www.rigshospitalet.dk/menu/AFDELINGER/Finsencentret/Infektionsmedicin/Forskning/Den+Danske+HIV+Kohorte/>
- (4) Helleberg M, Häggblom A, Sønnerborg A, Obel N. Initiation of combination antiretroviral therapy, viral suppression and retention in care among patients in the Danish-Swedish HIV Cohort 1995-2010- *PLoS One* 2013; 15:e72257
- (5) Petersen TS, Andersen SE, Gerstoft J, Thorsteinsson K, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, Obel N. Adherence to national guidelines for initiation antiretroviral regimens in HIV patients: a Danish nationwide study. *Brit J Clin Pharmacol.* 2011; 72: 116-124
- (6) Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA et al. AIDS Clinical Trials Group Study A5095 Team. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004; 350:1850-61
- (7) Obel N, Engsig FN, Rasmussen LD et al. Cohort profile: the Danish HIV cohort study. *Int J Epidemiol* 2009 October;38 (5):1202-6.
- (8) Omland LH, Ahlström MG, Obel N, Cohort Profile Update: The Danish HIV Cohort Study (DHCS) *Int J Epidemiol.*2014 Dec; 43(6): 1769-1769e Epub 2014 Jul 28
- (9) Dansk Infektionsmedicin Selskabs Guideline 2014
- (10) EACS, European AIDS Clinical Society, version 7.02 June 2014 (<http://www.eacsociety.org/>)
- (11) Guideline for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (<http://aidsinfo.nih.gov/>)
- (12) Pharmacological equivalence and clinical interchangeability of lamivudine and emtricitabine: a review of current literature. <http://www.who.int/hiv/pub/treatment2/1a.2013.WHO> Ref. type: Online Source
- (13) Sax PE, Tierney C, Collier AC et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* 2011 October 15; 204(8):1191-201.
- (14) Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008 February 7; 358(6):568-79.
- (15) Obel N, Farkas D, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Riis A, Pedersen C, Gerstoft J, Sørensen HT: Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV infected patients on HAART: A population –based nationwide cohort study. *HIV Medicine* 2010; 11:130-36
- (16) Rasmussen LD, Engsig FN, Christensen H, Gerstoft J, Kronborg G, Pedersen C, Obel N. Risk of cerebrovascular events in persons with and without HIV: A Danish nationwide population-based cohort study. *AIDS*, 2011;25: 1637-46
- (17) Sabin CA, Worm SW, Weber R et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the DAD Study: a multi –cohort collaboration. *Lancet* 2008; 371:1417-1426
- (18) DAD Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008;22: F17-F24

- (19) Cruciani M, Zanichello V, Serpelloni G, Bosco O, Melena M, Mazzi R et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011 Oct 23;25 (16):1993-2004
- (20) Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Korgengay C, Soukup M, Marcus KA. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012 Dec 1;61(4):441-7
- (21) Squires K, Lazzarin A, Gatell JM et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 August 15; 36(5):1011-9.
- (22) Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 October 1; 46(2):125-33.
- (23) van LF, Phanuphak P, Ruxrungtham K et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004 April 17; 363(9417):1253-63.
- (24) Hawkins T, Geist C, Young B, Giblin A, Mercier Renee C, Thornton K, Haubrich R. Comparison of Neuropsychiatric Side Effects in an Observational Cohort of Efavirenz- and Protease Inhibitor-Treated Patients. *HIV Clin. Trials* 2005;6(4);187-196
- (25) Clifford D Evans S, Yang Y, Acosta E.P, Goodkin K, Tashima K et al. Impact of Efavirenz on Neuropsychological Performance and Symptoms in HIV-Infected Individuals. *Ann. Intern Med.* Nov 2005;143 (10):714-721
- (26) Lochet P, Peyrière H, Lotthé A, Mauboussin JM, Delmas B, Reynes J. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Medicine* Jan 2003;4:62-66
- (27) Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med.* 2014 Jul 1; 161 (1):1-10
- (28) Napoli AA, Wood JJ, Coumbis JJ, Soitkar AM, Seekins DW, Tilson HH. No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using the FAERS database. *J Int. AIDS Soc.* Sep 2014 4;17:19214
- (29) Soriano V, Arasteh K, Migrone H et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naive HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther* 2011;16 (3):339-48.
- (30) Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 March;53(3):323-32
- (31) Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D et al. 96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline. *J Antimicrob Chemother* 2011 August;66(8):1878-85.
- (32) Banhegyi D, Katlama C, da Cunha CA et al. Week 96 efficacy, virology and safety of darunavir/r versus lopinavir/r in treatment-experienced patients in TITAN. *Curr HIV Res* 2012 March; 10(2):171-81.

- (33) Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008 July 31;22(12):1389-97.
- (34) 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-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomized open-label phase 3 study. *Lancet* 2014 Jun 28;383 (9936):2222-31
- (35) Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C et al. Efficacy and tolerability of 3 nucleoside reverse transcriptase inhibitor sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med.* 2014 Oct 7;161(7): 461-71
- (36) Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 April 15; 35(5):538-9.
- (37) Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 238-246
- (38) Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378: 229-237
- (39) Gotuzzo E, Markowitz M, Ratanasuwan W, Smith G, Prada G, Morales-Ramirez JO et al. Sustained Efficacy and Safety of Raltegravir after 5 Years of Combination Antiretroviral Therapy as Initial Treatment of HIV-1 Infection: Final Results of a Randomized, Controlled, Phase II Study (Protocol 004). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012 Sept 1; 61 (1): 73-7
- (40) Zolopa, A., Sax, P.E., 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
- (41) Rockstroh, J.K., 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) 483-486
- (42) Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, Baril JG et al. extended SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013 Nov; 13(11):927-35.
- (43) Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F et al. SINGLE Investigators. Dolutegravir plus Abacavir-Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2013 Nov 7;369(19):1807-18
- (44) Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. ING114915 Study Team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 weeks results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet.* 2014 Jun 28;383(9936):2222-31

- (45) Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiba T, Cannon C, Muster H, Piscitelli SC. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br.J Clin Pharmacol.* 2013 Apr;75(4):990-6
- (46) Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R et al; VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients with Raltegravir-and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1:24- week Results of the Phase III VIKING-3 Study 354. *Infect Dis.*2014 Aug 1; 210(3):354-62
- (47) Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, Richmond G et al; extended SAILING Study Team. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, doubleblind, non –inferiority SAILING Study *Lancet* 2013 Aug 24; 382(9893):700-8.
- (48) Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotiskak P, DeJesus E, Antune F et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV type 1-infected patients: week 48 results. *J Infect Dis.* 2013 Jul; 208(1): 32-9
- (49) Llibre JM, Arribas JR, Domingo P et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS* 2011 September 10;25 (14):1683-90.
- (50) Engsig FN, Gerstoft J, Helleberg M, Nielsen LN, Kronborg G, Mathiesen LR, Obel N. Effectiveness of antiretroviral therapy in individuals who for economic reasons were switched from a once-daily single-tablet regimen to a triple-tablet regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014; 66:407-13.
- (51) Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N ENG J Med* 2006 Nov 30;355(22): 2283-96
- (52) Audelin AM, Gerstoft J, Obel N, Mathiesen L, Laursen A, Pedersen C et al. Molecular phylogenetics of transmitted drug resistance in newly diagnosed HIV Type 1 individuals in Denmark: a nation-wide study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011 December; 27(12):1283-90.
- (53) Wittkop L, Gunthard HF, de WF et al. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis* 2011 May; 11(5):363-71.
- (54) Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003 November 22;362(9397):1708-13.
- (55) Hogan CM, Degruittola V, Sun X, Fiscus SA, DelRio C, Hare CB et al. The setpoint study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis* 2012 January 1; 205 (1):87-96.
- (56) 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 August 11;365(6):493-505.
- (57) Dansk Selskab for Infektionsmedicin. HIV behandling af gravide. Juni 2014
- (58) Eron JJ, Young B, Cooper DA, Youle M, DeJesus E, Andrade-Villanueva J et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010 January 30; 375(9712):396-407.
- (59) Godkendte og opdaterede produktresuméer fra

[http:// www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

22 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Professor, overlæge, dr. med. Niels Obel Formand, indstillet af Dansk Selskab for Infektionsmedicin</p> <p>Ledende overlæge. Bjarne Ørskov Lindhardt, Region Hovedstaden</p> <p>Specialeansvarlig overlæge, ph.d. Ulrik W. Bak Dragsted, Region Sjælland</p> <p>Professor, ledende overlæge, dr. med. Henrik Nielsen, Region Nordjylland</p> <p>Overlæge Carsten Schade Larsen, Region Midtjylland</p> <p>Professor overlæge, dr.med. Court Pedersen, Region Syddanmark</p> <p>Professor, overlæge dr. med. Jan Gerstoft, udpeget af formanden</p> <p>Klinisk farmaceut Marianne Kjettrup Jensen indstillet af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p>
Evt. faglig ansvarlig arbejdsgruppe	

23 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	September 2010	
2.0	November 2012	2.vurdering
3.0	Februar 2014	Vurdering og indskrivning af kombinationen emitricitabin+tenofoviridisoproxil+elvitegravir+cobicistat side 4,5,8 og 10
4.0	April 2015	<p>Revurdering og opdatering til aktuel skabelon samt indskrivning af nye lægemidler dolutegravir, dolutegravir+abacavir+ lamivudine, darunavir+ cobicistat samt cobicistat</p> <p>Efavirenz bivirkningsafsnittet er opdateret 28/4 -2015</p>

Bilag 1 Risiko for selvmord og selvmordsforsøg hos HIV patienter i Danmark.

Med udgangspunkt i Det Danske HIV Kohorte Studium, LPR og dødsårsagsregisteret er sammenhængen mellem efavirenzbehandling og selvmord/selvmordsforsøg/selvbeskadigelse estimeret.

Patienter: I alt indgik 6236 patienter i undersøgelsen.

Outcome: Tid til selvmord/selvmordsforsøg/selvbeskadigelse defineret som en af følgende diagnoser i de to registre: X600-X820.

Tiden er regnet fra HIV pos./1 januar 1995 til selvmord/selvmordsforsøg/selvbeskadigelse, emigration eller død. Første behandling med efavirenz er indsat som tidsopdateret variabel i en Cox model.

Selvmord: 34 events. Relativ risiko efter opstart af efavirenz: 1,5 (95%CI: 0,7-3,2).

Selvmord eller selvmordsforsøg: 51 events. Relativ risiko efter opstart af efavirenz: 1,1 (95%CI: 0,6-2,0).

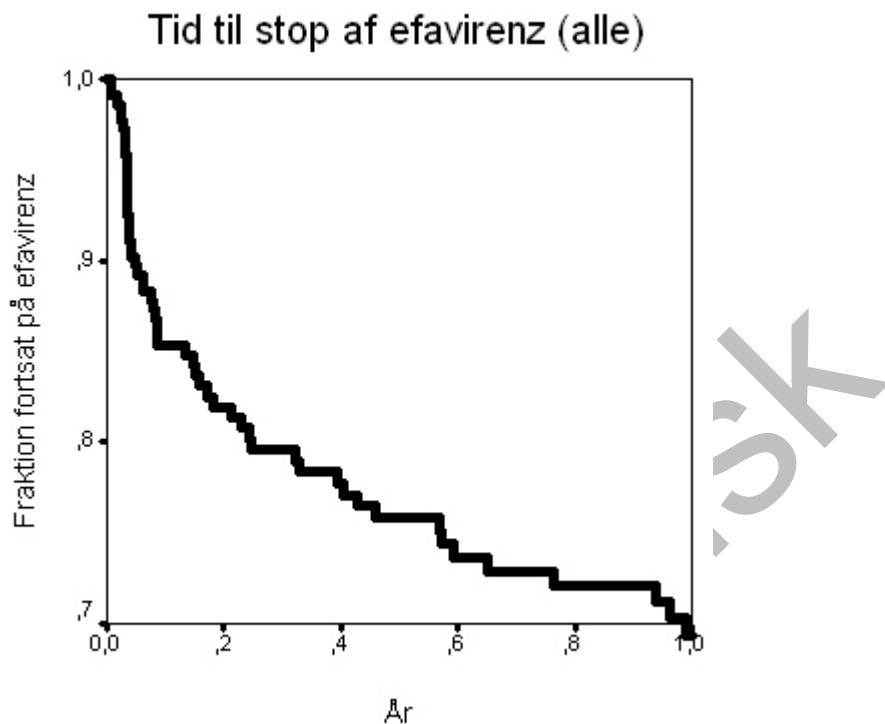
Selvmord, selvmordsforsøg eller selvbeskadigelse: 64 events. Relativ risiko efter opstart af efavirenz: 1,0 (95%CI: 0,6-1,7).

Konklusion: Der er en 50% øget selvmordsrisiko efter opstart af efavirenz, men denne risiko er estimeret på grundlag af et forholdsvist lille antal outcomes og er ikke statistisk signifikant. Risikoen for selvmord/selvmordsforsøg er ikke øget hos danske HIV patienter.

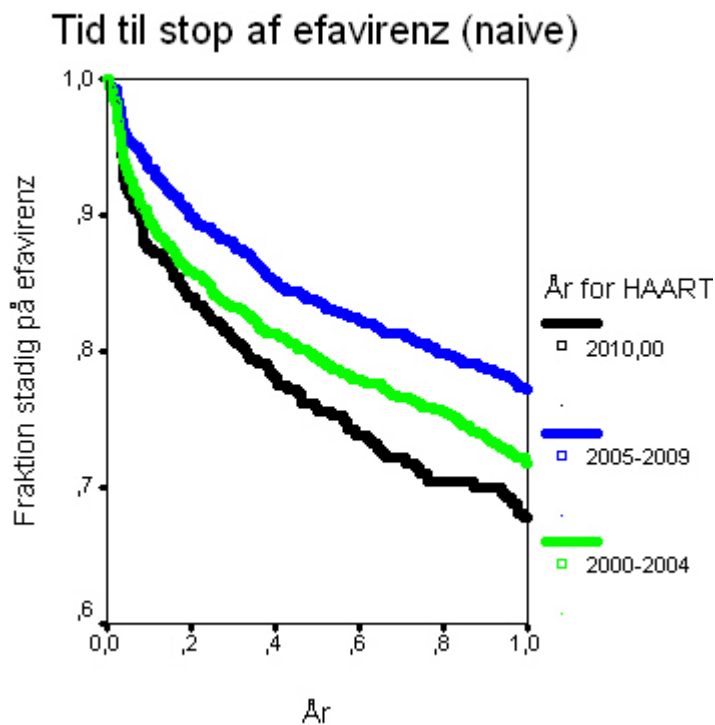
Tid til 1. seponering af efavirenz efter at det er ordineret første gang:

Samme population som ovenfor. Tiden regnes fra første gang der ordineres efavirenz til det seponeres, død eller sidste kliniske kontrol.

Alle ordinationer (også dem, der ikke er startet naivt):

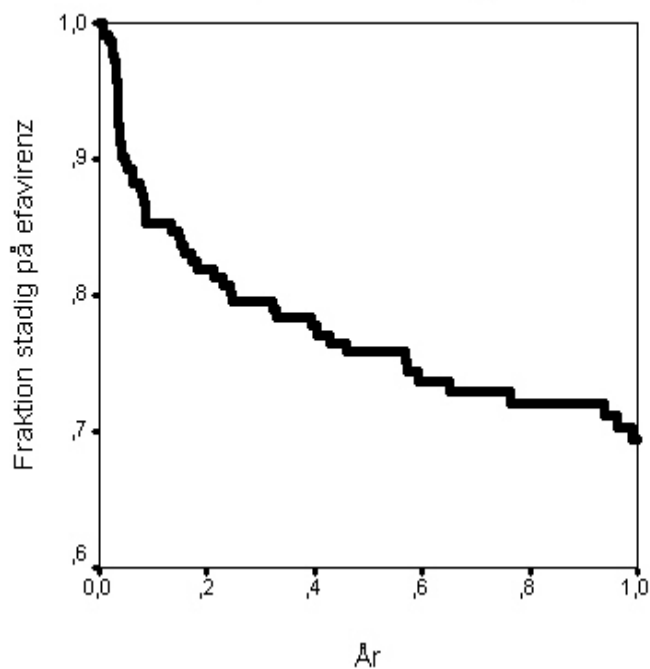


Patienter, som er startet naivt og fordelt på år for start af HAART:



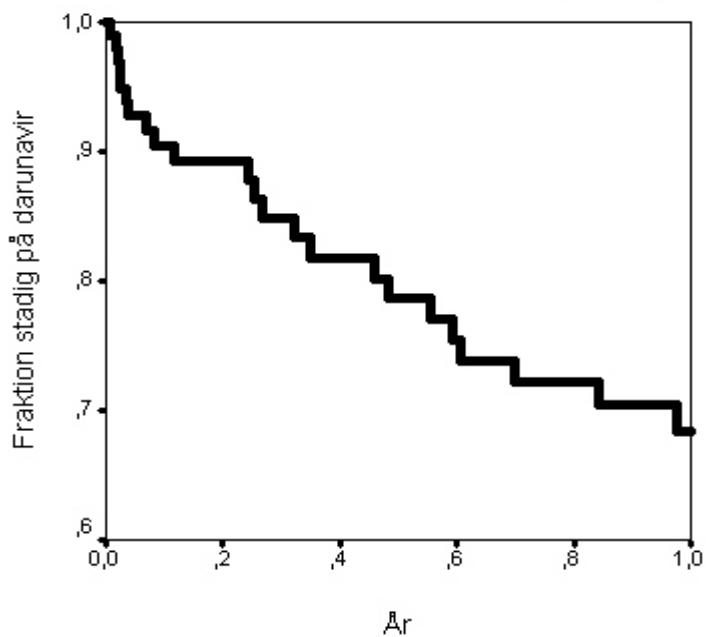
Kun dem, der er startet naivt i 2012 og derefter:

Tid til stop af efavirenz (naive, 2012)



Samme for darunavir (kun dem, der er startet naivt i 2012 og derefter)

Tid til stop af darunavir (2012)



Konklusion: Cirka 70-80% af patienterne, der starter efavirenz er stadig på stoffet efter 1 år. Det ser dog ud til, at tendensen til at seponere stoffet er tiltaget de senere år. Til sammenligning er cirka 70% på darunavir efter 1 år.

Bilag 2 – Lægemiddelhåndtering – lægemidler til HIV-AIDS

Til behandling af HIV anvendes antiretrovirale lægemidler fra ATC gruppe J05AF, J05AE, J05AG, J05AX, J05AR samt V03AX03. Disse er underlagt reglerne om vederlagsfri udlevering til ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehus behandling, og skal derfor udleveres vederlagsfrit til patienterne i den behandlende afdeling.

Behandlingen er fra et håndteringsmæssigt aspekt meget homogen, idet alle regimer består af faste doserede lægemidler, der kombineres. Enkelte lægemidler adskiller sig ved rekommandationen i forbindelse med fødeindtagelse (med/uden mad) ved den daglige administration samt hvornår glemte dosis skal indtages. Dette kan mindske fleksibiliteten i behandlingen og er beskrevet nedenfor:

Rekommandation i forhold til fødeindtagelse

Lægemiddel-gruppe	Handelsnavn, producent, lægemiddelstof	Administrationsvej	Rekommandation i forhold til fødeindtagelse og glemte dosis
Efavirenz	Efavirenz "TEVA" J05AG03	Filmovertrukne tabletter	Skal indtages uden mad (0,5 time før eller 2 timer efter et måltid) da indtagelse med mad øger eksponeringen med risiko for flere bivirkninger
	Stocrin J05AG03	Filmovertrukne tabletter	
Nevirapin	Viramune J05AG01	Tabletter	Kan tages med eller uden mad Hvis patienten glemmer en dosis, kan den tages inden for 8 timer efter det sædvanlige tidspunkt. Er der gået mere end 8 timer, skal patienten undlade at tage den glemte dosis og tage næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
Etravirin	Intelece J05AG04	Tabletter	Dosis skal tages lige efter et måltid Hvis en patient glemmer at tage INTELENCE og kommer i tanke om dette inden for 6 timer efter det tidspunkt, hvor patienten skulle have taget lægemidlet, skal patienten have besked på at tage den pågældende dosis efter et måltid så hurtigt som muligt og dernæst tage den følgende dosis på det sædvanlige tidspunkt. Hvis en patient glemmer at tage en dosis mere end 6 timer efter det tidspunkt, hvor den normalt tages, skal patienten have besked på ikke at tage den glemte dosis og blot fortsætte med den sædvanlige dosis.

Rilpivirin	Edurant J05AG05	Filmovertrukne tabletter	skal tages i forbindelse med et måltid for at opnå optimal absorption
	Eviplera J05AR08	Filmovertrukne tabletter	<p>Hvis en patient glemmer at tage en dosis EDURANT inden for 12 timer efter det tidspunkt, hvor lægemidlet normalt tages, skal patienten tage EDURANT sammen med et måltid snarest muligt og derefter genoptage den sædvanlige behandlingsplan. Hvis en patient glemmer en dosis EDURANT i mere end 12 timer, skal patienten ikke tage den glemte dosis, men genoptage den sædvanlige behandlingsplan.</p> <p>I tilfælde af opkastning inden for 4 timer efter indtagelse af EDURANT skal patienten tage en tablet til i forbindelse med et måltid. Hvis opkastningen finder sted over 4 timer efter indtagelse af EDURANT, behøver patienten ikke at tage en til dosis EDURANT før den næste planlagte dosis.</p> <p>Eviplera glemt dosis som Edurant</p>

Historik

Emtricitabin	Emtriva J05AF09	Hårde kapsler	<p>Kan tages med eller uden mad</p> <p>Hvis en patient glemmer at tage en dosis Emtriva i mindre end 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Emtriva med eller uden mad så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer at tage en dosis Emtriva i mere end 12 timer, og det næsten er tid til næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.</p> <p>Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Emtriva, skal der tages en ny dosis. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget Emtriva, skal patienten ikke tage en ny dosis.</p>
	Atripla J05AR06	Filmovertrukne tabletter	<p>Samlet set er anbefalingen for Atripla, at det indtages på tom mave, da Atripla sammen med mad kan øge efavirenz-eksponeringen og føre til øget bivirkningsfrekvens</p> <p>Glemte dosis som Emtriva</p>
	Truvada J05AR03	Filmovertrukne tabletter	<p>Tages bedst sammen med mad</p> <p>Glemte dosis som Emtriva</p>
Tenofovir-disoproxil	Viread J05AF07	Filmovertrukne tabletter	<p>Skal tages sammen med mad da indgivelse af tenofovirdisoproxilfumarat sammen med mad forbedrede den orale biotilgængelighed med en forøgelse af tenofovirs AUC med ca. 40%</p> <p>Hvis en patient glemmer at tage en dosis Viread i mindre end 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Viread sammen med mad så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer at tage en dosis Viread i mere end 3 12 timer, og det næsten er tid til næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.</p> <p>Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Viread, skal der tages en ny tablet. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at</p>

			have taget Viread, skal patienten ikke tage en ny dosis.
Darunavir	Prezista J05AE10	Filmovertrukne tabletter	<p>Det anbefales sædvanligvis at tage PREZISTA i forbindelse med et måltid.</p> <p><i>Rådgivning om glemte doser</i> Nedenstående vejledning er baseret på halveringstiden for darunavir i tilstedeværelse af cobicistat eller ritonavir og på et anbefalet dosisinterval på ca. 12 timer (for et regime med to daglige doser) eller ca. 24 timer (for et regime med én daglig dosis).</p> <p><input type="checkbox"/> Ved to daglige doser: Hvis en dosis PREZISTA og/eller ritonavir glemmes i op til 6 timer efter det tidspunkt, hvor den sædvanligvis tages, skal patienterne informeres om snarest muligt at tage den ordinerede dosis PREZISTA og ritonavir sammen med et måltid. Hvis det blev opdaget senere end 6 timer efter det sædvanlige tidspunkt for indtagelse af en dosis, skal den glemte dosis springes over, og patienten skal fortsætte efter den sædvanlige behandlingsplan.</p> <p><input type="checkbox"/> Ved en daglig dosis: Hvis en dosis PREZISTA og/eller cobicistat eller ritonavir glemmes i op til 12 timer efter det tidspunkt, hvor den sædvanligvis tages, skal patienterne informeres om snarest muligt at tage den ordinerede dosis PREZISTA og cobicistat eller ritonavir sammen med et måltid. Hvis det blev opdaget senere end 12 timer efter det sædvanlige tidspunkt for indtagelse af en dosis, skal den glemte dosis springes over, og patienten skal fortsætte efter den sædvanlige behandlingsplan.</p>
	Rezolsta J05AR14	Filmovertrukne tabletter	Skal tages sammen med et måltid
Atazanavir	Reyataz J05AE08	Hårde kapsler	Det anbefales at tage Reyataz i forbindelse med et måltid
Ritonavir	Norvir J05AE03	Filmovertrukne tabletter	Bør indtages sammen med et måltid
Abacavir	Ziagen J05AF06	Filmovertrukne tabletter	Ingen anbefalinger

Lamivudin	Epivir J05AF05	Filmovertrukne tabletter	Ingen anbefalinger
	Kivexa J05AR02	Filmovertrukne tabletter	Kan tages med eller uden mad.
	Triumeq J05AR13	Filmovertrukne tabletter	Kan tages med eller uden mad Glemt dosis kan tages indtil 4 timer før næste dosis.
Evitegravir	Stribild J05AR09	Filmovertrukne tabletter	Skal tages sammen med mad Hvis patienten glemmer at tage en dosis Stribild i mindre end 18 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Stribild sammen med mad så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis patienten glemmer at tage en dosis Stribild i mere end 18 timer, og det næsten er tid til næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Stribild, skal der tages en ny tablet
Raltegravir	Isentress J05AX08	Filmovertrukne tabletter	Kan administreres med eller uden mad
Dolutegravir	Tivicay J05AX12	Filmovertrukne tabletter	Kan tages med eller uden mad Glemt dosis kan tages indtil 4 timer før næste dosis

1. Promedicin.dk
2. Opdaterede produktresuméer fra www.ema.europa.eu

BILAG 3 - HIV-DANMARKS BEMÆRKNINGER VEDRØRENDE PATIENTERS VÆRDIER OG PRÆFERENCER

København den 26. februar 2015

Kære RADS fagsekretariat.

Vi er glade for muligheden for at blive hørt. I forhold til patienters værdier og præferencer har patientforeningen følgende kommentarer:

- Patientinddragelse skaber gode patientforløb
- Patientuddannelse fremmer patientinddragelsen
- Ensartet behandling i hele landet
- Så enkel en behandling som muligt
- 90/90/90 som målsætning
- Fokus på bivirkninger og livskvalitet
- Aldring og langtidsbivirkninger
- Psykisk skrøbelighed og risiko for depression
- Efavirenz bør ikke længere være førstevalg
- Minimering af risikoen for udvikling af resistens

PATIENTINDDRAGELSE SKABER GODE PATIENTFORLØB

Patientforeningen mener, at vi i Danmark skal bygge videre på de gode principper fra 1980'erne i hiv/aids-politikken, hvor målgrupperne for de forskellige sundhedsindsatser involveres i videst mulig omfang i beslutningsprocesser og implementering af indsatser. Patientforeningen ser involvering i indsatser for at fremme velbehandlethed som en naturlig del af dette, og mener sig også berettiget til at udtale sig på vegne af hiv-smittede i Danmark om behandlingsvejledningerne.

PATIENTUDDANNELSE FREMMER PATIENTINDDRAGELSEN

Patientforeningen foreslår, at der i forlængelse af den medicinske behandling på alle ambulatorier oprettes et uddannelsesstilbud, hvor hiv-smittede informeres om vilkårene ved at leve med hiv og konsekvenserne af livslang behandling. Dette vil bidrage til involvering og engagement i egen sundhed og trivsel. Behovet for rådgivning er særligt akut som nysmittet, og kan være afgørende for, hvordan man lærer at takle sygdommen senere i livet.

ENSARTET BEHANDLING I HELE LANDET

Beslutningsprocesser i RADS har tidligere medført, at der blev udmøntet forskellig praksis rundt om i landet. Selv om man bør anerkende lokale beslutningsprocesser, er det vigtigt, at man i et land som Danmark ikke efterlades med indtryk af, at der er kvalitetsforskelle i hiv-behandlingen alt efter hvor man bor.

SÅ ENKEL EN BEHANDLING SOM MULIGT

Det har forbedret livskvaliteten for mange hiv-smittede, at det nu er muligt at blive behandlet med kombinationsbehandling med én pille om dagen, og det er også påvist, at en begrænsning af antallet af piller letter påbegyndelse af den antiretrovirale behandling.

Alt andet lige vil en så enkel behandling som muligt optimere adhærens. Det er derfor vigtigt, at lægerne får tilpas råderum i deres beslutning om valg af behandling i samråd med patienten. Hiv-smittede udgør en meget forskelligartet gruppe af personer, og deres livsstil og forudgående sygdomshistorie har stor betydning for, hvordan deres hverdag og overlevelse er (Obel 2011). Lægerne og patienterne bør ikke føle, at der er budgethensyn som forhindrer en god behandling.

Det betyder konkret, at en enkel og nem behandling bør foretrækkes frem for en mere kompleks behandling.

90/90/90 SOM MÅLSÆTNING

Patientforeningen mener, at det er realistisk at Danmark tilslutter sig UNAIDS målsætningen 2020 om 90/90/90, hvor 90% af hiv-smittede kender til deres hiv-status, heraf er 90% i behandling, hvoraf igen 90% er velbehandlede. For at opnå dette er det af stor betydning, at værdier og præferencer er afstemt med patienten. Konkret handler det om, at sundhedspersonalet er opmærksomt på, hvordan livslang behandling og patientens trivsel kommer til at hænge bedre sammen.

FOKUS PÅ BIVIRKNINGER OG LIVSKVALITET

Den moderne medicinske hiv-behandling er meget effektiv, og der opnås i langt de fleste tilfælde god respons hos den enkelte patient. Derfor er det vigtigt at fokusere på, hvordan man bedst kan optimere livskvaliteten, når man kan vælge imellem forskellige typer af god behandling. Det er i vigtigt, at der i konsultationen spørges dybere ind til bivirkninger og livskvalitet.

Samtykket kræver, at patienten tages alvorligt. Der bør udvikles redskaber, som hjælper patienterne med at følge med i deres egen behandling. Det kan være alt fra monitorering af søvn til konkrete sundhedsfremmende tiltag, der vil give et så optimalt udgangspunkt for behandlingen som muligt. Det er meget vigtigt, at hiv-smittede har det godt med deres behandling. Derfor er det nødvendigt, at man i den kommende tid får undersøgt og klarlagt de mere psykosomatiske parametre blandt hiv-smittede, så behandlingen af hiv i Danmark kan tilrettelægges til at optimere livskvaliteten blandt hiv-smittede.

ALDRING OG LANGTIDSBIVIRKNINGER

Den effektive medicinske behandling forlænger levetiden, men den livsvarige daglige medicinindtagelse kan forøge risikoen for langtidsbivirkninger. Det er derfor vigtigt at sætte fokus på at minimere risikoen for sent indsettende bivirkninger. Mange hiv-smittede bliver ældre med tilstødende sygdomme. Det stiller nye krav til en større sammenhæng i den medicinske behandling af hiv-smittede. Det øger risikoen for fejlmedicinering og gør det vanskeligt for patienterne at overskue deres samlede behandlingsregime. Hiv-behandlingen står i dag ikke nødvendigvis alene, fordi hiv-smittede heldigvis lever længere og bedre liv end tidligere. Derfor er det vigtigt, at man med hiv-behandlingen også tænker muligheden for anden behandling ind. Der er behov for en særlig indsats, som sikrer den nødvendige sammenhæng i den medicinske behandling og som samtidig giver den enkelte patient indsigt, tryghed og overblik over sin helbredssituation.

PSYKISK SKRØBELIGHED OG RISIKO FOR DEPRESSION

En række nyere studier i Danmark har klarlagt, at psykisk skrøbelighed er udbredt blandt hiv-smittede (Bl.a. Rodkjær 2014). Det er derfor vigtigt, at der i forhold til behandlingsvejledningerne indarbejdes en følsomhed over for dette, så behandlingen får et mere holistisk sigte. Den skal være effektiv ud fra rent kliniske kriterier, men den skal også være til at leve med for den enkelte patient. Det vil derfor være optimalt hvis der kan iværksættes en systematisk screening for depression i forbindelse med ambulatoriekontrollen (som det også anbefales i de europæiske guidelines).

EFAVIRENZ BØR IKKE LÆNGERE VÆRE FØRSTEVALG

I den nuværende behandlingsvejledning anbefales efavirenz som førstevalg i kombination med 2 andre antivirale stoffer. Efavirenz er et kendt og potent antiviralt stof, men efavirenz forbindes desværre også med en række neuropsykiatriske bivirkninger som f.eks. svimmelhed, humørsvingninger, angst, koncentrationsbesvær, unormale drømme og søvnløshed, hvilket der er stadig stigende videnskabelig dokumentation for. Patientforeningen oplever, at mange hiv-smittede henvender sig med ovenstående problemer og samtidig beskriver, at de føler det som om de befinder sig i en "osteklokke". Samtidig ved vi, at en stor del af de patienter der starter på en behandling hvor efavirenz indgår, skifter behandling indenfor det første år.

Hiv-Danmark vil opfordre til, at fagudvalget i den kommende behandlingsvejledning vil opprioritere hensynet til patienternes livskvalitet og overveje om andre stoffer fra samme gruppe kan erstatte efavirenz som førstevalg. Samtidig vil vi gerne understrege behovet for en grundig screening af patienten for at konstatere om der er tegn på psykisk sårbarhed, hvilket er kontraindikation på anvendelse af stoffet.

MINIMERING AF RISIKOEN FOR UDVIKLING AF RESISTENS

Ved overvejelse om skift af behandling bør man være opmærksom på, at man ikke ved fuldt suppresserede patienter kan tage en resistenstest. Derfor bør læger generelt indtage en konservativ holdning i forhold til eventuelle skift af medicin. Efter vores mening er det endnu et argument for at anbefale start af behandling med en kombination, som man erfaringsmæssigt ved generelt tåles godt af patienterne og som ikke påvirker patienternes livskvalitet negativt.

Vi håber på, at ovenstående input vil kvalificere udvalgets arbejde med behandlingsvejledningerne på hiv-området. Vi stiller os gerne til rådighed, hvis der er nogle af disse emner, som udvalget gerne vil drøfte sammen med patientforeningen.

Med venlig hilsen
Hiv-Danmark

Helle Andersen
Hiv-Danmark
helle@hiv-danmark.dk
M: 2941 4963

Rodkjaer L, Chesney MA, Lomborg K, Ostergaard L, Laursen T, Sodemann M: HIV-infected individuals with high coping self-efficacy are less likely to report depressive symptoms: a cross-sectional study from Denmark, Int J Infect Disease 22 (2014) e67-e72

Obel N, Omland LH, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, et al. (2011) Impact of Non-HIV and HIV Risk Factors on Survival in HIV-Infected Patients on HAART: A Population-Based Nationwide Cohort Study. PLoS ONE 6(7): e22698.