

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	11. november 2015	Version: 5.0 Dok.nr: 219846 Offentliggjort: November 2015

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	3
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	4
6 Metode	6
7 Effekt og bivirkninger	9
8 Adherence	11
9 Håndtering af lægemidlerne	12
10 Værdier og præferencer.....	12
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	13
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	14
13 Kriterier for igangsætning af behandling	15
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	15
15 Kriterier for skift af behandling	16
16 Kriterier for seponering af behandling.....	16
17 Algoritme.....	17
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	18
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	18
20 Bilagsoversigt.....	18
21 Referencer	19
22 Fagudvalgets sammensætning.....	23
23 Ændringslog	24

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

Initiering af behandling: Det anbefales, at alle HIV inficerede patienter starter behandling uden væsentlig forsinkelse.

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 ligeværdige muligheder.
- Abacavir kan anvendes sammen med emtricitabin eller lamivudin i kombination med dolutegravir.
- Som tredje stof er der følgende ligeværdige muligheder:
 - efavirenz
 - atazanavir og ritonavir
 - atazanavir og cobicistat
 - darunavir og ritonavir
 - darunavir og cobicistat
 - raltegravir
 - elvitegravir/cobicistat
 - dolutegravir

Som farmakologisk forstærker er ritonavir og cobicistat ligeværdige 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 ligeværdige 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 behandlingsrekommandationer 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 2014 var i alt 5.502 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 personer er inficerede. I overensstemmelse hermed opfylder et tilsvarende antal patienter (200-300) hvert år de gældende retningslinjer for påbegyndelse af HIV behandling (3). Ifølge data fra DHK er der efter 1. januar 2014 set 144 HIV patienter, som ikke er sat i antiretroviral behandling på trods af, at de har været tilknyttet et HIV center i mere end et år, men dette antal må antages at være en overvurdering af det reelle antal, som ikke er sat i behandling idet DHK ikke er tidsopdateret og at START studiet (60) allerede har haft betydelig indflydelse på behandlingsstart. 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	Medtaget i BGN
J05AF01 zidovudin J05AF02 didanosin J05AF04 stavudin J05AF05 lamivudin J05AF06 abacavir J05AF07 tenofovirdisoproxil J05AF09 emtricitabin	Nej Nej Nej Ja Ja Ja Ja
(C) J05AE Proteasehæmmere	Medtaget i BGN
J05AE01 saquinavir J05AE02 indinavir J05AE03 ritonavir J05AE06 lopinavir J05AE07 fosamprenavir J05AE08 atazanavir J05AE09 tipranavir J05AE10 darunavir	Nej Nej Ja Nej Nej Ja Nej Ja
(C) J05AG Non-nukleosid-RT-hæmmere	Medtaget i BGN
J05AG01 nevirapin J05AG03 efavirenz J05AG04 etravirin J05AG05 rilpivirin	Ja Ja Ja Ja
(C) J05AX Andre antivirale midler: Fusionshæmmere, CCR5-hæmmere og Integrasehæmmere	Medtaget i BGN
J05AX07 enfuvirtid* J05AX08 raltegravir J05AX09 maraviroc J05AX12 dolutegravir	Nej Ja Nej Ja
J05AR Kombinationspræparater	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+lamivudin J05AR14 darunavir+cobicistat J05AR15 atazanavir + cobicistat	Nej Ja Ja Nej Ja Ja Ja Ja Nej Ja Ja Ja Ja
CYP3A4-inhibitor til farmakokinetisk boosting af HIV-proteasehæmmere	Medtaget i BGN
V03AX03 cobicistat J05AE03 ritonavir	Ja

* Parenteral

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, bla. øget kolesterolniveau. Skal doseres to gange daglig
J05AE07 fosamprenavir	Anvendes ikke pga. interaktioner og bivirkninger, bla 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. Markedsføres ikke længere

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 normalt efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk). RADS tager i dette baggrundsnotat kun udgangspunkt i den danske guideline fra Dansk Selskab for Infektionsmedicin, opdateret 2015 og derudover inddrages data fra den danske HIV-kohorte samt udvalgte referencer. Der er ikke foretaget systematisk litteratursøgning eller evidensvurderinger af de udvalgte studier.

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: tenofovirdisoproxil 245 mg x 1 dgl og emtricitabin 200 mg x 1dgl og tredje stof

I2: tenofovirdisoproxil 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
- Atazanavir 300 mg og cobicistat 150 mg x 1 dgl
- Atazanavir 300 mg + cobicistat 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
- Darunavir 800 mg + 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 25 mg x 1 dgl
- Etravirin 200 mg x 2 dgl

Ved valg af regime tages hensyn til patientens medicinanamnese fx om patienten tidligere har udviklet nedsat virologisk respons på et eller flere lægemidler samt mulighed for interaktioner. Enkelte af de valgte interventioner findes som fast kombinationsbehandling:

Tre-stofsbehandling:

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

Kombination af to nukleos(t)id analoger

- Abacavir+lamivudin
- Tenofoviridisoproxil+emtricitabin

Proteasehæmmer + forstærker

- Atazanavir + cobicistat

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 6779 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 revurderingen og inklusionen af nye lægemidler (atazanavir+cobicistat samt øvrige opdatering) har RADS taget udgangspunkt i nedenstående guidelines samt suppleret med 4 referencer i revurderingen, så i alt 63 referencer er udvalgt af fagudvalget ud fra kendskab til området. Det drejer sig om 15 kohortestudier, 31 RCT, 3 meta-analyser, 2 observationelle studier, 1 editorial comment, 6 safety studier samt 4 guidelines og produktresuméer.

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", August 2015 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 integrase-hæmmer. 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). Et observationelt studie fra Holland fandt en inferior virologisk effekt af lamivudin i forhold til emtricitabin (61). Det fund formodes dog at bero på "Confounding by indication" og kalender effekter, og studiet afvises i en metaanalyse i samme nummer af Clinical Infectious Diseases (62). Også studiet fra Danmark, som sammenlignede et tablet og tre tablet regimerne, fandt ingen forskel mellem de emtricitabin og lamivudin holdige regimer (50).

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). Abacavir i kombination med emtricitabin eller lamivudine og dolutegravir bedømmes som ligeværdigt med regimer som indeholder tenofovirdisoproxil, emtricitabin eller lamivudine og et 3. antiretroviral stof (42, 43, 59).

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 velkendte bivirkninger, således at inden for de første 6 måneder har cirka 25-30 % måtte stoppe behandlingen (se *bilag 1 Risiko for selvmord og selvmordsforsøg hos HIV patienter i Danmark*). I INSIGHT START studiet, hvor patienter med højt CD4 tal blev randomiseret til tidlig eller sen start af antiretroviral behandling sås ingen forskel i risikoen for selvmord mellem de to arme på trods af, at 73% af patienterne modtog behandling med efavirenz i den arm, som startede tidlig behandling (60).

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 RADS 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. Det skal bemærkes, at efavirenz er fjernet som førstevalg i de amerikanske guidelines, men RADS finder ikke, at der er nye data, der retfærdiggør denne ændring.

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 + tenofovirdisoproxil. Der henvises til ovenstående punkt A og B.

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

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

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

R) Dolutegravir+abacavir+lamivudin. Der henvises til punkt A, C og L. Kombinationen af dolutegravir+abacavir+lamivudin er vist at være ikke inferiørt i forhold til komparatorregimer. Abacavir i kombination med emtricitabin/lamivudine og dolutegravir bedømmes som ligeværdigt med regimer som indeholder tenofovir, emtricitabin/lamivudine og et 3. antiretroviral stof (42, 43, 59).

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

T) Atazanavir + cobicistat. Der henvises til punkt E og M.

8 Adherence

En kombinationstablet som indeholder to eller flere præparater må antages at være lettere at håndtere for patienterne og dermed en teoretisk mulighed for at medføre bedre adherence og deraf muligvis 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 enfurvitid, er tablet behandling. Behandlingen med HIV-lægemidler omfatter altid en 3-stof behandling, som findes i kombinationsformuleringer samt i enkeltstof-formuleringer, 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 glemte doser 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) og AIDS- fondet lægger vægt på

- At alle ny-konstaterede såvel som hiv-smittede, der endnu ikke er sat i behandling, straks bør tilbydes hiv-behandling
- Acceptable bivirkninger således at behandlingen tilrettelægges med henblik på færrest mulige eller ingen bivirkninger samt minimere muligheden for udvikling af resistens
- Administrationsvejen - det foretrækkes at medicinen gives som tabletbehandling, og at denne skal tages oralt én gang dagligt
- Aldring og langtidsbivirkninger
- Psykisk skrøbelighed og risiko for depression, med systematisk screening for depression ved ambulante kontroller
- Fokus på patientuddannelse
- Ensartet behandling i hele landet
- Sikre optimale førstevalg af lægemidler

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 tenofovirdisoproxil sammen med emtricitabin eller lamivudin som ligeværdige muligheder.
- I kombination med dolutegravir kan tenofovirdisoproxil substitueres med abacavir.
- 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. 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 cobicistat 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 etravirin 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 100 mg 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. 60 % af populationen (Stærk anbefaling for) Uprioriteret rækkefølge	emtricitabin lamivudin	tenofovirdisoproxil	efavirenz atazanavir*+ ritonavir eller cobicistat darunavir* + ritonavir eller cobicistat raltegravir elvitegravir+cobicistat** dolutegravir
Overvej (Svag anbefaling for)		Abacavir***	

Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	-	-	-
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	-	-	nevirapin eller etravirin eller rilpivirin -

*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 til patienter, hvor der er behov for behandlingsskift:

- Antiretroviral behandling skiftes såfremt der optræder resistensudvikling, bivirkninger, interaktions eller 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 kombinationsbehandlingens 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	600 mg 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 med fordel indledes hos alle HIV smittede (60).

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

Behandlingsnaive patienter (1. valg) Procentsatser for den fraktion, som menes at kunne starte på det aktuelle præparat er anført	Behandlingsnaive patienter (2. valg) Fordelingen afhænger af anvendte 1. valg og årsag til at dette ikke kan anvendes, hvorfor der ikke kan angives procentsatser	Behandlingsnaive patienter (3. valg) Anvend: Der vælges efter individuel bedømmelse
<p>Anvend: A: emtricitabin eller lamivudin (90%) B: tenofoviridisoproxil (80%) eller abacavir (80%) hos patienter, der får dolutegravir C: efavirenz (60%) eller atazanavir*+ ritonavir eller cobicistat (70%) eller darunavir* + ritonavir eller cobicistat (80%) eller raltegravir (80%) eller elvitergravir+cobicistat (70%) eller dolutegravir (90%)</p>	<p>A. kun i meget sjælde tilfælde vil emtricitabin eller lamivudin ikke kunne anvendes. B: Hvis ikke tenofoviridisoproxil kan anvendes, anvendes abacavir. Hvis ikke abacavir kan anvendes, anvendes tenofoviridisoproxil. C: hvis ikke gruppe c stof fra 1. linje kan anvendes, anvendes: efavirenz eller atazanavir og ritonavir eller cobicistat eller darunavir* og ritonavir eller cobicistat eller Dolutegravir eller raltegravir eller elvitergravir+cobicistat</p>	

Overordnet er det erfaringen, at 50 % af nyopstartede patienter skiftes inden for det første behandlingsår, men det vil afhænge af, hvilke præparater, der vælges som 1.valg

<p>Patienter med virologisk svigt af behandlingen/udvikling af resistens Valg af lægemiddel afhængig af årsagen til svigt, opståede resistensmutationer, behandlingshistorik og pris</p>	<p>Patienter med bivirkninger eller betydelig mistanke om bivirkninger Valg af lægemiddel afhængig af bivirkningens karakter, behandlingshistorik og pris</p>	<p>Patienter med skift på grund af lægemiddel interaktion med samtidig brug af medicin for anden sygdom: Valg af lægemiddel afhængig af interaktionens karakter, behandlingshistorik og pris</p>	<p>Hensyn til organfunktion (Hjerte, nyre, lever)</p>
---	--	---	---

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

På baggrund af dette notats opdeling af patientgrupper, anbefalede lægemiddelvalg, estimerede patientantal, typiske doser samt efterlevelseshøjde udarbejdes pejlemærker til monitoreringen.

Et pejlemærke defineres som forventet forbrug af et eller flere lægemidler inden for en eller flere patientgrupper som følge af denne behandlingsvejledning. Pejlemærket kan udtrykke at forbruget enten skal fastholdes, stige eller falde.

De udvalgte pejlemærker indarbejdes i den kvartalsvise monitorering på RADS behandlingsvejledninger.

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.

Det forventes at mindst 60% af nye patienter kan initieres med det anbefalede 1.valg. 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.

Det skal i denne sammenhæng også anføres, at målet for den initiale behandling er 60%, hvorfor et opnået mål på 50% vil være under det ønskede niveau. Denne forskel på 10% (60-50%) vil udgøre cirka 20 patienter (10% af 200 patienter). Taget i betragtning, at der er mere en 5500 patienter i antiretroviral behandling i Danmark, vil disse 20 patienter udgøre en meget beskedent del (cirka 0,3%). Det synes, at være en størrelsesorden, som ikke kan belyses meningsfuldt ved simple pejlemærker.

RADS mener dog, at det er relevant at monitorere på forbrugsmønster af enkeltstof tabletter versus kombinationstabletter i de enkelte regioner.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

RADS forventer, at revidere baggrundsnotatet efter 3 år. Nye lægemidler kan blive inkluderet tidligere.

20 Bilagsoversigt

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

Bilag 2: Lægemiddelhåndtering-lægemidler til HIV-AIDS

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 Anbefalinger 2015 [Http://www.infmed.dk/guidelines](http://www.infmed.dk/guidelines)
- (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. 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-naive 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, Ribaud HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C et al. Efficacy and tolerability of 3 nunnucleoside 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 antriretroviral-naive 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, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antune F et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmaoenhancer 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-Villanueuve 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) AA. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA, et al. Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naïve Patients: Week 96 and Week 144 Results from the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015, Aug 7

- (60) INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fätkenheuer G, Llibre JM, Molina JM, Munderi P, Schechter M, Wood R, Klingman KL, Collins S, Lane HC, Phillips AN, Neaton JD.
Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection.N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):795-807.
- (61) Rokx C, Fibriani A, van de Vijver D, Verbon A, Schutten M, Gras L et al. Increased Virological Failure in Naive HIV-1-Infected Patients Taking Lamivudine COMPARED With Emtricitabine in Combination With Tenofovir and Efavirenz or Nevirapine in the Dutch Nationwide ATHENA Cohort. HIV/AIDS CID 2015 60:143-153
- (62) Ford N, Hill A, Vitoria M and Mills E J Comparative Efficacy of Lamivudine and Emtricitabine: Comparing the Results of Randomized Trials and Cohorts Clinical Infectious Diseases Nov 2014: 1-3
- (63) 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>Professor, overlæge dr. med. Jan Gerstoft, 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>Ledende overlæge. Bjarne Ørskov Lindhardt, 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>
5.0		<p>Revurdering af baggrundsnotat samt indskrivning af Atazanavir +cobicistat. Væsentlige ændringer er:</p> <p>At alle skal tilbydes behandling uanset CD4</p> <p>At abacavir i kombination med emtricitabin eller lamivudin kan anses som ligeværdigt alternativ til tenofoviridisoproxil såfremt behandlingen sker i kombination med dolutegravir.</p> <p>Ændringer i algoritme:</p> <p>1. valg <i>minimum</i> 60%</p> <p>Da ikke muligt at angive % forbrug på 2 linje valg pga. individuelle patienthensyn fjernes den procentvise angivelse (30% slettes).</p>