



Titel:	Udredning for HIV og Behandling af HIV hos børn og unge
Forfattergruppe:	Birgitte Smith, Mette Holm, Ulla Hartling, Niels Fisker, Dorthe Grosen, Sannie Britt Nordly og Thomas Hoffmann
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Infektion
Tovholders navn og mail:	Birgitte Smith, birgitte.smith@regionh.dk

Udredning for HIV og Behandling af HIV hos børn og unge

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	2
Symptomer og objektive fund	3
Undersøgelser	3
Behandling	4
Monitorering	8
Diagnosekoder	8
Referencer	8
Interessekonflikter	8
Appendiks	9

Resume

Smitte af børn med Human immundefekt virus (HIV) sker hyppigst vertikalt fra mor til barn (Mother To Child Transmission - MTCT) i forbindelse med graviditet, fødsel eller amning. Med optimal behandling af moderen før og under graviditeten samt behandling af det nyfødte barn i neonatal perioden er det muligt at hindre smitte. I Danmark tilbydes alle gravide screening for HIV i starten af graviditeten, og risikoen for smitte af et barn, født af en mor der lever med HIV er $< 0,1\%$. Prævalensen af HIV infektion hos børn født i Danmark er meget lav. Risikoen for MTCT hos børn født i områder hvor HIV optræder endemisk (Afrika, Asien og Østeuropa) er væsentlig højere, og der bør være øget opmærksomhed på risikoen for HIV-smitte i disse familier.

Klinisk mistanke til HIV-infektion hos børn og unge skal medføre akut udredning. HIV diagnostik bør foretages ved særligt voldsomt forløb af en i øvrigt normal infektionssygdom, oral trøske hos større børn, dårlig trivsel uden anden årsag, uafklaret encefalopati, påvist tuberkulose, ved indikation for udvidet immundefekt udredning samt hvis en af forældrene lever med HIV, og der ikke er foretaget udredning og opfølgning efter fødslen.

HIV-diagnostik udføres ved blodprøvetagning.

Behandlingsstart og opfølgning af børn med HIV-infektion er en højt specialiseret funktion, som varetages af eksperter på området på Børneafdelingerne Århus, Ålborg, Odense og Hvidovre.

Formål

De overordnede formål med denne guideline er at sikre optimal udredning af børn og unge som kunne mistænkes for at have HIV samt sikre optimal behandling og opfølgning af børn og unge < 18 år, der lever med HIV.

Første del af vejledningen henvender sig til alle læger, mens den sidste del primært er henvendt til eksperter med ansvar for behandling af børn og unge med HIV. Vejledningen er skrevet med udgangspunkt i Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA guideline 2020) (**Bilag 1**).

Baggrund

HIV angriber og destruerer CD4⁺ T celler, der er en del af kroppens immunsystem. Gradvist svækkes den HIV smittedes immunforsvar, hvilket medfører opportunistiske infektioner, og øget risiko for nogle kræftformer. Infektionen er kronisk og kræver livslang antiviral behandling (Anti Retroviral Therapy, ART)

MTCT er den hyppigste årsag til, at børn lever med HIV. Børnene smittes primært hvis moder har højt viral load (VL) sidst i graviditeten, fx hvis hun ikke er erkendt HIV-smittet. I Danmark foretages rutinemæssig undersøgelse for HIV kun ved første graviditetsundersøgelse hos egen læge. Hovedparten af den vertikale smitte foregår sent i graviditeten. Behandling af den gravide reducerer MTCT til <0,1%. Der er også risiko for smitte ved amning, også selv om kvinden har fuldt supprimeret VL og i Danmark anbefales at barnet ikke ammes.

Hvis et barn eller ung har symptomer og kliniske fund, der kan give mistanke om HIV, bør det altid medføre udredning.

Symptomer og objektive fund

Der bør undersøges for HIV ved flg. tilstande:

- Ikke tidligere undersøgte børn, hvor mor eller far findes HIV-positiv

- Opportunistiske infektioner (f.eks. *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP), uforklaret og vanskelig behandlelig oral trøske hos børn >3 mdr. m.fl.)
- Patienter med påvist tuberkulose
- Mistænkt eller påvist immundefekt uden sikker årsag, herunder i særlig grad ved isoleret CD4⁺ T lymfopeni og/eller hypogammaglobulinæmi.
- Særligt voldsomt forløb af en i øvrigt normal infektion (f.eks pneumoni med *Streptococcus pneumoniae*)
- Uafklaret dårlig trivsel
- Uafklaret encephalopati med CT/MR-forandringer som giver mistanke om HIV

Indikationen styrkes hvis forældrene kommer fra områder i verden med endemisk forekomst eller hvis barnet er adoptivbarn fra områder i verden med endemisk forekomst.

Undersøgelser

Børn < 18 mdr. testes ved DNA eller RNA PCR med efterfølgende fornyet ("konfirmatorisk PCR") test, ved positivt resultat.

Børn født af HIV+ kvinder vil pga. meget høj forekomst af transplacentært overførte maternelle antistoffer og den lave risiko for MTCT oftest være "falsk positive" eller inkonklusiv ved HIV-serologi.

Børn > 18 mdr. og overvejes hos børn < 18 mdr. hvor maternal HIV status er ukendt screenes med kombineret HIV-antigen og HIV-1/HIV-2 antistof test. Ved positiv resultat gennemføres konfirmatorisk serologisk test.

Et konfirmatorisk positivt svar konfereres ALTID med infektionspædiater. Serologisk test anvendes i denne alder og suppleres med kvantitativ HIV RNA PCR (VL) og lymfocytsubpopulationsundersøgelse (CD4⁺/CD8⁺). Øvrige udredningsundersøgelser ved debut jf. ambulans forløbsbeskrivelse (Appendiks).

En negativ serologisk test hos et barn, der tidligere har haft positiv HIV RNA PCR udelukker ikke pågående HIV infektion.

Ved behov for akut afklaring af HIV-status af ethvert barn uanset alder kan der foretages Hiv kvik test, der påviser HIV-1 og 2 antistof. En negativ test hos et barn under 18 mdr. udelukker dog ikke HIV og udredning bør udføres som ovenfor beskrevet.

Behandling

HIV er en kronisk infektion og målet med behandlingen er at reducere virusmængden i blodet til umåleligt lave værdier, hvorved morbiditet og mortalitet reduceres. ART er ikke en akut behandling. Iværksættelse og kontrol af ART hos børn er en højt specialiseret funktion som varetages på Børneafdelingerne i Århus, Ålborg, Odense og Hvidovre.

Den europæiske HIV guideline (PENTA) anbefaler, at alle børn diagnosticeret med HIV opstarter ART uafhængig af alder, CD4⁺ tal og VL og anbefaler hurtig diagnose og behandling af børn født af kvinder der lever med Hiv.

PENTA anbefaler “U=U” (undetectable = untransmissible). Dette er især relevant for seksuelt aktive teenagere og er vigtigt i hindring af videre HIV-smitte.

Behandlingsregimer:

Forebyggende behandling af børn født af mødre der lever med HIV fremgår af DPS guideline:

http://paediatric.dk/images/dokumenter/Retningslinjer_2019/Boern_foedt_af_HIV_positive.pdf

1.valgs behandling

Alle 1.valgs og størstedelen af 2. valgs ART-regimer inkluderer 2 nukleosid/nukleotid revers transkriptaseinhibitorer (NRTI) sammen med et lægemiddel fra en anden klasse (3rd agent).

Som 1. valg til ubehandlede børn anbefales en integrasehæmmer (INSTI) eller boosted proteasehæmmere (bPI) med 2 NRTI som foretrukne regimer fra 2 ugers alderen (**Tabel 1**).

Med afslutningen af ODYSSEY-studiet er INSTI i form af dolutegravir (DTG) i kombination med 2 NRTI anbefalet som standardbehandling som 1. valg og 2. valg af børn fra 2 ugers alderen (Tabel 1).

Mulig overført resistens fra moderen til barnet og resistens som følge af moderens eller spædbarnets antiretrovirale eksponering under mislykket forebyggelse af vertikal transmission, bør overvejes ved opstart af behandling. F. eks hvis nevirapin

(NVP) er blevet brugt under graviditeten, bør raltegravir (RAL) være det foretrukne 1. valgs præparat hos børn < 2 uger.

Som 1. valgs behandling anvendes så vidt muligt præparater med lav risiko for resistensudvikling uanset, at der kan være vanskeligheder med adherence hos børn.

Table 1. First line recommendations

Age	3 rd Agent (in alphabetical order)		Backbone	
	Preferred	Alternative	Preferred	Alternative
0-2 weeks	NVP [§]	RAL ^{***}	AZT + 3TC	-
2 weeks – 3 years	DTG [¶] LPV/r	NVP RAL	ABC* + 3TC**	AZT + 3TC** TDF + 3TC (from 2y)
3 – 6 years	ATV/r DRV/r DTG [¶]	EFV LPV/r NVP RAL	ABC* + 3TC	TDF + XTC AZT + XTC
6 – 12 years	DTG	ATV/r DRV/r EFV EVG/c RAL	ABC* + 3TC [†] TAF [#] + XTC	TDF + XTC
> 12 years	DRV/r/c [‡] DTG	ATV/r/c [‡] EFV [^] EVG/c RAL RPV	ABC* + 3TC [†] TAF [#] + XTC	TDF + XTC

Notes:

* ABC should NOT be prescribed to HLA B5701 positive individuals (where screening is available).

** If using NVP as a 3rd agent in children aged 2 weeks to 3 years, consider using 3 NRTI backbone (ABC + AZT + 3TC) until VL consistently <50 copies/ml

*** In settings with high risk of transmitted NVP resistance and restricted access to integrase inhibitors in appropriate infant formulations, LPV/r can be considered (with appropriate monitoring) for infants under 2 weeks.

† at HIV VL > 100,000 c/ml ABC + 3TC should be combined with DTG as 3rd agent.

‡ at time of writing DRV/c and ATV/c FDCs are not licensed for 12-18 years of age however their constituent parts are licensed in other formulations. DRV/c and ATV/c FDC are therefore included as 1st line options.

§ If starting NVP in infant under 2 weeks, it is acceptable to subsequently continue with NVP or switch to LPV/r once older than 2 weeks

¶ DTG is licensed and should be the preferred option in younger children and bPIs should move to alternative 3rd agents

TAF is only licensed for treatment of HIV in combination with FTC

^ EFV 400mg dose is not presently licensed in Europe. In settings where it is available it may be considered

Dosering fremgår af **Bilag 2**

Forenkling af behandlingen

Efterhånden som barnet bliver ældre, forenkles behandlingen til færrest mulige piller og doseringer/dag for at øge adherence.

Hos børn under 3 år, der er startet med flydende ritonavir-boostet lopinavir (LPV/r), er opløselig DTG et alternativ.

Forenkling til bPI monoterapi og behandlingsafbrydelser anbefales ikke.

Regime med 1 NRTI i kombination med integrasehæmmer anbefales til velsupprimerede voksne, men afklaring af effekten i børnepopulationen afventes.

Særlige udfordringer hvor der bør søges ekspertrådgivning (PVC) (Bilag 3)

1. For valg af regime under graviditet henvises til lokale retningslinjer for HIV i graviditet (f.eks. European AIDS Clinical Society (EACS), British HIV Association (BHIVA))
2. Hepatitis B (HBV) co-infektion: ART regime vælges, hvor TAF eller TDF udgør et af NRTI præparaterne.
3. Hepatitis C (HCV) co-infektion: Søg specialrådgivning (PVC) ved overvejelse om HCV-behandling til børn og unge med HCV co-infektion.
4. TB co-infektion: EFV er det foretrukne stof ved TB-behandling inkluderende rifampicin. For børn under 3 år bør LPV/r overvejes.
5. Særlig opmærksomhed på interaktioner af ART og andre lægemidler kan findes på <https://www.hiv-druginteractions.org>

Virologisk svigt: 2. valgs behandling

Virologisk svigt defineres som 2 på hinanden følgende VL > 400 kopier/ml. Dette skyldes næsten altid suboptimal ART og kræver altid vurdering. Resistenstest anbefales. Hjælp til tolkning af mutationsmønstrene kan findes på <https://hivdb.stanford.edu/>

Valg af 2. valgs behandling terapi afhænger både af tidligere antiretroviral eksponering og dokumenterede HIV-1-resistensmutationer.

2. valgs ART bør ideelt set diskuteres ved en PVC (Bilag 3)

Profylakse og behandling af *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PCP)

Forebyggende behandling er meget effektiv til at hindre PCPPCP profylakse tilbydes til følgende børn med verificeret Hiv smitte

- børn <12 måneder uanset CD4 tal eller procent
- børn mellem 1 og <6 år med CD4 tal <500 celler/mm³ eller CD4 procent <15%
- børn ≥ 6 år som har CD4⁺ T lymfocytter (CD4) <200 celler/mm³ eller CD4 procent <15%

Profylakse med Sulfamethoxazol/Trimetoprim (SMX/TMP) kan gives som daglig dosering eller 3 dage om ugen (enten konsekutivt eller alternerende dage)

Dosis iht. alder:

< 6 mdr: 120mg x1 dgl

6 mdr - 5 år: 240mg x1 dgl

6 – 14 år: 480mg x1 dgl

> 15 år: 960mg x1 dgl

Der anbefales ikke rutine profylakse mod andre infektioner.

Behandling af PCP

Påvist eller mistænkt pneumocyste pneumoni behandles med Sulfamethoxazol/Trimetoprim (SMX/TMP) i behandlingsdoser: 75 mg SMX/15 mg TMP/kg/dgl. i.v fordelt på 3-4 doser.

Ved stabil tilstand kan overgås til p.o behandling i dosis: 100mg SMX/20 mg TMP/kg/dgl. fordelt på 3-4 doser

Behandlingsvarighed i alt 3 uger.

Sædvanligvis suppleres behandlingen med Solu-Medrol 2mg/kg de første 1-2 uger.

Monitorering

Børn med velbehandlet HIV-infektion følges med ambulante kontroller 3-4 x årligt.

Frekvens for laboratorimonitorering fremgår af forløbsbeskrivelse (**Bilag 4**).

Ved kliniske symptomer, stigende viral load, faldende CD4 tal eller mistanke til problemer individualiseres opfølgningen.

Diagnosekoder

DB24.0 HIV infektion uden symptomer

DB23.2 HIV infektion med hæmatologiske og immunologiske forandringer IKA

Referencer

1. Cotton MF, Violari A, Otwombe K, et al. Early time-limited antiretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected with HIV: results from the children with HIV early antiretroviral (CHER) randomised trial. *Lancet* 2013;382:1555-1563.
2. Bamford A, Turkova A, Lyall EGH et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. *HIV Med* 2018;19(1):e1-e42.
3. Foster C, Bamford A, Turkova A et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Treatment Guidelines 2016 update: Antiretroviral therapy recommended for all children living with HIV. *HIV Medicine* 2016. DOI: 10.1111/hiv.12399
4. Siberry GK, Abzug MJ, Nachman S, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32 Suppl 2:i-KK4
5. U=U taking off in 2017. *Lancet HIV* 2017; 4(11): e475.
6. Kanters S, Vitoria M, Doherty M et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2016 ;3(11):e510-e520.
7. Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentdefault/files/guidelines/documents/PediatricGuidelines.pdf>.



Appendiks

Bilag 1 PENTA guideline 2020

Bilag 2 Antiretrovira/HIV Drug Dosing children and Adolescent 2021-2022

Bilag 3 PVC guideline

Bilag 4 Ambulant forløbsbeskrivelse