Herziene Nationale Richtlijn 2018

Instelling op ART en vervolgzorg van HIV-geïnfecteerde ADOLESCENTEN en VOLWASSENEN in de primaire gezondheidszorg van Suriname

Ministerie van Volksgezondheid

VOORWOORD

HIV zorg blijft een essentieel onderdeel van Suriname's publieke gezondheidszorg. Ruim dertig jaar na de eerste HIV geïnfecteerde is de epidemie nog gaande. Met enige voorzichtigheid kunnen we zeggen dat de epidemie afneemt.

Sinds de vorige richtlijnen werden uitgegeven in 2010, zijn er een aantal grote al grote stappen gemaakt in HIV behandeling en preventie. Er zijn nieuwere antiretrovirale middelen (ARVs), met lage *pill-burden*, minder bijwerkingen en weinig interacties met overige medicatie. Continueren van ARVs postpartum ook wel *Option B+ of lifelong therapy* genoemd wordt sterk aanbevolen. Recent is gebleken dat Test en Treat de beste uitkomst biedt voor zowel de persoon geïnfecteerd met HIV alsook de bevolking (als gevolg van secundaire preventie). In deze herziene richtlijnen wordt er een aanvang gemaakt met *Test en Treat* per januari 2018

Deze herziene richtlijnen zijn gebaseerd op de meest recente (inter)nationale richtlijnen waaronder die van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), de NIH (Verenigde Staten), het Caraibisch gebied en uit Zuid Afrika. Ze zijn samengesteld door experts op het gebied van HIV uit de nulde-, eerste en tweede-lijnszorg onder leiding van het Nationale AIDS programma na extensieve revisie van (inter)nationale richtlijnen.

Met deze herziene richtlijnen gaan we richting van de 90-90-90 *hiv zorg-keten* doelen; 90% van alle HIV geïnfecteerde personen kennen hun status, 90% die hun status kennen, zijn op ARVs, en 90% die ARVs gebruiken, hebben een onderdrukt virusgehalte. Inspanningen van community partners en gezondheidswerkers zullen nodig zijn om deze 90-90-90 doelen te bereiken; nadruk zal gelegd worden op het vroegtijdig testen op HIV, linken en behouden van HIV seropositieven in het gezondheidszorg systeem, waarbij psychosociale ondersteuning (indien nodig), en het vechten tegen stigma en discriminatie, van essentieel belang zijn.

Samen willen wij naar een gezond Suriname, en vertrouwen er op dat deze nationale HIV behandelprotocollen een wezenlijk onderdeel en belangrijke richtlijn zijn voor de behandeling en preventie van HIV in Suriname.

INHOUDSOPGAVE

OVERZICHT VAN FIGUREN EN TABELLEN

LIJST VAN AFKORTINGEN

Afkortingen antiretrovirale middelen

3TC	Lamivudine
ABC	Abacavir
ATV	Atazanavir
AZT	Azidothymidine (zidovudine)
D4T	Stavudine
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
ddI	Didanosine
EFV	Efavirenz
ETR	Etravirine
IDV	Indinavir
IDV/r	Indinavir/Ritonavir
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir
NFV	Nelfinavir
NNRTI	Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
NRTI	Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
NVP	Nevirapine
PI	Protease inhibitor
PMTCT	Prevention of Mother To Child Transmission
RAL	Raltegravir
RTV	Ritonavir
SQV	Saquinavir
TDF	Tenofovir
ZDV	Zidovudine (ook AZT)

Overige afkortingen

ARV	Antiretrovirale middelen
ART	Antiretrovirale therapie
cART	Combined Antiretrovirale Therapie
CD4	Cluster of Differentiation 4
COE	Center of Excellence
G	Gewicht
HAART	Highly Active Anti-retroviral Therapy
HbsAg	Hepatitis B surface antigen
HCV	Hepatitis C Virus
IRIS	Immuun Reconstitutie Inflammatoir Syndroom
ODG	Onder Detectie Grens (virale lading)
OI	Opportunistische Infectie
VL	Viral Load

1. INLEIDING

De introductie van HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) in 1996 zorgde voor een aanzienlijke verbetering van de levensverwachting en -kwaliteit van mensen met HIV. Therapieontrouw, resistentie-risico en mogelijke bijwerkingen vormen echter nog belangrijke obstakels bij de behandeling met ART.

Deze handleiding en het bijbehorende tafelblad bieden artsen en HIV-verpleegkundigen ondersteuning bij de diagnostiek en behandeling van HIV en opportunistische infecties en bij de herkenning van bijwerkingen van antiretrovirale middelen. Artsen kunnen echter pas na een gedegen training in HIV management overgaan tot de zelfstandige behandeling van patiënten met HIV. Tot die tijd is het van belang om bij de behandeling overleg te plegen met of te verwijzen naar het Center of Excellence in het AZP of een van de infectiologen in de andere ziekenhuizen (RKZ, LH, DH) .

Voor vragen, opmerkingen of suggesties kunt u zich wenden tot het Center of Excellence team in oa het Academisch Ziekenhuis Paramaribo (zie daarvoor addendum IV - Center of Excellence).

2. ART-BEHANDELING VOLWASSENEN EN ADOLESCENTEN MET HIV

Tabel 1 - Evaluatie en beleid HIV-seropositieve adolescenten en volwassenen

Anamnese & algehele screening / Work-up	
• Anamnese • Volledig lichamelijk onderzoek, inclusief neurologisch onderzoek • Laboratoriumonderzoek (VBC, nier- en leverfuncties, CD4, VL en HTLV-1, HBV, HCV, lues) • Mantoux, X-thorax op indikatie • TBC screening: 4 vragen-anamnese • VIA/PAP Smear (bij de vrouw) • ELM/ pregtest op indikatie • Klinische stadiëring (volgens de WHO) **Sluit opportunistische infectie uit vóór starten met ART** • Behandelplan voor de patiënt	• Algemeen, familieanamnese, gezinssituatie, voedingsanamnese, medicatiegebruik, gynaecologisch/ obstetrisch • Zorgvuldig HIV voorgeschiedenis navragen/ eerder cART? • Inschatting adherence • Begeleider uit omgeving patiënt of NGO • Partner(s) ook testen op HIV • Bij kinderen van vrouwen met hiv, HIV uitsluiten op indikatie

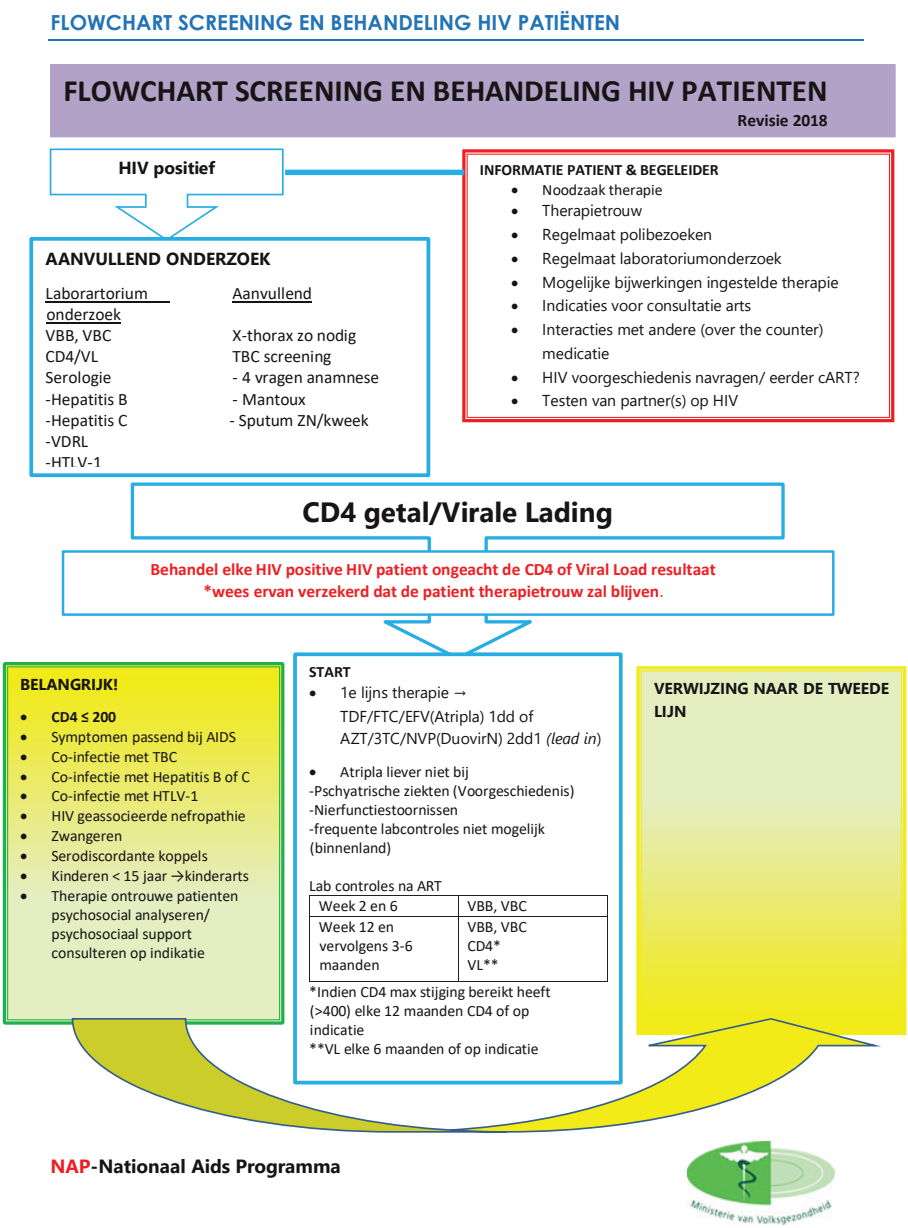
Checklist symptomen bij het eerste bezoek en de vervolgbezoeken			
• Algehele zwakte • Vermoeidheid • Gewichtsverlies • Gewichtstoename • Koorts • Nachtzweten	• Slechte eetlust • Orale candidiasis • Pijn retrosternal • Misselijkheid/braken • Diarree • Pijn abdominaal	• Hoofdpijn • Geheugenstoornissen • Depressie • Nieuwe visus stoornissen • Bemoeilijkte ademhaling • Hoesten	• Huiduitslag • Doof/dik gevoel e/o paraesthesieën aan benen/ voeten • Pijn benen/voeten • Pijn spieren

Checklist lichamelijk onderzoek bij het eerste bezoek en op indicatie bij vervolgbezoeken
• Algemene indruk • Metingen: lengte gewicht, temp, pols, RR, CVD (op indicatie) • Anaemie, Cyanose, Icterus, Dyspnoe, Oedeem, Turgor • Algemeen lichamelijk onderzoek: hoofd/hals, thorax, hart, mammae, abdomen, extremiteiten. Let op lymfeklieren

Indicaties voor starten met ART	**Indicaties voor verwijzing naar de tweede lijn[1]**
Start met ART ongeacht de CD4 waarde Bij CD4 ≤ 200: START OOK MET CO-TRIMOXAZOL-PROFYLAXE- 1dd480mg **CD4-bepaling niet mogelijk: gebruik WHO stadiëring** • WHO-stadium III en IV verwijzen naar de internist-infectioloog voor evaluatie en start ART	**Ernstig zieke patiënt** • 50% van de dag bedlegerig • Hoofdpijn en of nekstijfheid • Koorts • Diarree e/o braken • Productieve/droge hoest • Dyspnoe • Icterus • Neurologische uitvalsverschijnselen • WHO-stadium III • WHO-stadium IV • Actieve TBC verwijzen naar de longarts • CD 4 < 200 • VL > 100.000copies/ml [1]Telefonisch contact met de specialist bevordert snelle overname

FLOWCHART SCREENING EN BEHANDELING HIV PATIENTEN

Figuur 1-flowchart screening en behandeling HIV patienten



Tabel 2 - WHO Klinische Stadiëring voor Volwassenen & Adolescenten (personen ≥ 15 jaar) revisie 2007

PRIMAIRE INFECTIE	WHO-STADIUM III	WHO-STADIUM IV
• Geen symptomen • Acuut retroviraalsyndroom WHO-STADIUM 1 • Geen symptomen • Persisterende Glandulaire Lymfadenopathie (PGL) WHO-STADIUM 2 **Diagnose obv klinische symptomen** • Gewichtsverlies < 10% • Recidiverendeluchtweginfecties • (sinusitis, bronchitis, otitis media, pharyngitis) • Herpes Zoster infectie • Angulaire cheilitis • Recidiverende orale ulceraties • Papulaire pruritische erupties • Seborrhoïsche dermatitis • Onychomycose	**Diagnose o.b.v. klinische symptomen** • Gewichtsverlies > 10% • Orale candidiasis • Orale hairy leukoplakie • Pulmonale TBC in de laatste 2 jaar • Ernstige bacteriële infecties (pneumonie, empyema, pyomyositis, arthritis, osteomyelitis, meningitis, bacteraemie) • Acute necrotiserende ulceratieve stomatitis, gingivitis, periodontitis • Onverklaarbare chronische diarree >1 maand • Onverklaarbare koorts >1 maand	**Diagnose o.b.v. klinische symptomen** • HIV wasting syndroom[1] • Pneumocystis pneumonie (PCP) • Recidiverende ernstige / radiologisch bevestigde bacteriële pneumonie • Chronische herpes simplex infectie > 1 maand (orolabiaal, genitaal of anorectaal) • Oesophageale candidiasis • Extrapulmonale TBC • Kaposisarcoma • Toxoplasmose van het CZS • HIV-encephalopathie[2] **Diagnose bevestigd m.b.v. aanvullende diagnostiek** • Extrapulmonale cryptococcosis incl meningitis • Gedissemineerde niet-tuberculeuze • Mycobacteriële infectie • Progressieve multifocale leukoencephalopathie (PML) • Candida van trachea, bronchi of longen • Cryptosporidiosis • Isosporiasis • Viscerale herpes simplex infectie, Cytomegalie infectie (retinitis of v/e ander orgaan dan de lever, milt of lymfe-klieren) • Elke gedissemineerde mycosis(histoplasmosis, coccidiomycosis, penicilliosis) • Recidiverende niet-typhoïde salmonella sepsis • Lymphoma (cerebraal of B-cel non Hodgkin) • Invasief cervicaal carcinoom • Viscerale leishmaniasis

[1]HIV wasting syndroom = onverklaarbaar gewichtsverlies > 10% met duidelijke tekenen van vermagering en onverklaarbare koorts of chronische diarree > 1 maand
[2]HIV encephalopathie = cognitieve en/of motorische dysfunctie progressief verlopend over weken tot maanden, waarbij andere oorzaken dan HIV zijn uitgesloten

3. TOELICHTING ART-BEHANDELING VOLWASSENEN EN ADOLESCENTEN MET HIV

Dit hoofdstuk geeft een korte toelichting op het stappenplan dat is weergegeven op de flowchart.

3.1 Anamnese en aanvullend onderzoek

Verricht bij elke pas geïdentificeerde patiënt een goede anamnese, lichamelijk onderzoek en een uitgebreid laboratoriumonderzoek (tabel 1). Verricht ook een TBC screening door middel van de 4-vragen anamnese.

4-vragen anamnese (TBC screening)

Screen bij ieder patiëntenbezoek op Tuberculose door middel van de vier-vragen anamnese. Indien er op 1 van de volgende vier symptomen ja wordt geantwoord wordt verdere screening naar Tuberculose, maar ook naar andere aandoeningen aanbevolen. Overleg in dat geval/ verwijs de patient primair naar de infectioloog

1. Hoesten
2. Koorts
3. Gewichtsverlies
4. Nachtzweten

Bij verdenking tuberculose altijd doorverwijzen naar de tweede lijn: longarts en HIV specialist voor verdere evaluatie en behandeling. In geval van actieve tuberculose zal de patient in de tweede lijn door de longarts en de infectioloog behandeld worden. Mocht de patient zich voor andere controles op uw poli melden, overleg dan met de infectioloog indien de HIV behandeling afwijkt van de stappen hieronder aangegeven

- Er zal eerst gestart worden met de behandeling van TBC. Wordt deze goed verdragen, zal de therapie binnen 2 - 8 weken uitgebreid worden met ART bestaande uit Atripla (TDF/FTC/EFV) 1dd1.
- Bij actieve Tuberculose en indicatie start ART, cave interactie rifampicine en nevirapine.
- Gebruikt de patiënt al ART waaronder NVP of een PI zal de specialist voor de ARVs volgens de meest recente internationale standaarden aanpassen

3.2 Informatie patiënt en begeleider

Geef de volgende informatie aan patiënt en begeleider:

- Noodzaak therapie
- Therapietrouw
- Regelmaat polibezoeken
- Regelmaat laboratoriumonderzoek
- Mogelijke bijwerkingen bij ingestelde therapie
- Indicaties voor consultatie arts
- Interacties met andere (over-the-counter) medicatie

3.3 Criteria om te starten met antiretrovirale therapie

Advies: Treat All, dus start met ART ongeacht CD4 getal of VL

Leg de patiënt de voordelen van het zo vroeg als mogelijk starten met ART uit en bereid hem/ haar voor op levenslang ART. Voorwaarde voor start is een inschatting van goede motivatie en optimale therapietrouw bij de patient.

Het is aan te raden, doch niet verplicht, om te starten met ART nadat de patiënt een begeleider gekozen heeft die voldoende kennis van de ziekte heeft, en op de hoogte is van het belang van therapietrouw.

Indien de patient niet gemotiveerd is of indien u inschat dat de therapietrouw onzeker is, voorstarten met cART, eerst aan deze factoren werken middels hiv verpleegkundige, mantelzorg, buddies, peer counselors, psycholoog etc. Eventueel kunt u deze patienten ook naar de tweede lijn verwijzen.
Indien nog niet met ART gestart is geworden, het CD4-getal controleren volgens aangegeven frequentie in onderstaande tabel.

CD4	350-499	3 mnd
CD4	500-699	4 mnd
CD4	> 700	6 mnd

Is CD4-bepaling niet mogelijk, dan is klinische stadiëring volgens de WHO-classificatie de beste optie. Bij WHO-stadium III en IV urgent te starten met ART (zie tafelblad voor de WHO-stadiëringstabel) en patient insturen naar de 2de lijn Indien de CD4 de 350 cellen/ mm3 nadert of eronder is, is er geen ruimte om de behandeling met ART verder uit te stellen. In dit geval is het advies om de patientzosnel als mogelijk met adherence counselor en of de psycholoog in contact te brengen om hem/ haar op de start van ART voor te bereiden. Ook is het advies deze patient te verwijzen naar de tweede lijn, als interventies om de ingeschatte therapietrouw te verbeteren onvoldoende effect hebben.

Bij CD4-getal kleiner of gelijk aan 200/mm^3 advies verwijs patient naar internist- infectioloog voor evaluatie en start via de 2de lijn

Verwijs ook naar de 2de lijn

• indien geen CD4 -bepaling mogelijk is, en klinisch constatering een WHO-stadium III of IV

én/ of

• bepaalde opportunistische infecties zijn herkend

• de behandeling met ART is gestart en verloopt met complicaties

• u of de patient het wenselijk achten om door de 2de lijn geevalueerd en op ART gestart te worden om wanneer de patient stabiel op therapie is, door de huisarts verder vervolgd te worden

Start bij een CD4-getal kleiner of gelijk aan 200/mm3 met co-trimoxazol profylaxe (1dd 480mg), behalve wanneer er sprake is van een bekende sulfa-allergie of zwangerschap 1ste dan wel 3de trimester. Kies in dat geval voor dapsone 1dd 100mg als profylaxe. Zet de profylactische therapie voort, totdat het CD4-getal bij herhaling (minimaal 3 maanden tussenpoos) hoger is dan 200/ mm3

Verwijs bij de volgende omstandigheden, ongeacht CD4-getal ook naar de 2de lijn voor verdere evaluatie en behandeling

• Co-infectie met hepatitis B of C

• Co-infectie met TBC

- Co-infectie met HTLV1
- HIV geassocieerde nefropathie
- Symptomen passend bij AIDS
- AIDS dementie,
- Zwangeren (zie ook PMTCT richtlijn),
- kinderen < 15 jaar→ kinderarts (zie ook richtlijnen voor begeleiding en behandeling van kinderen die blootgesteld zijn aan hiv)

Zwangeren

Alle zwangeren moeten ongeacht hun CD4 getal zo snel als mogelijk starten met ART en zo snel als mogelijk naar de 2de lijn verwezen worden voor verdere behandeling. In geval het verafgelegen gebieden betreft, advies zo snel als mogelijk telefonisch consult met de 2de lijn om per patiente af te stemmen hoe het best verder.

Zie ook PMTCT 2017-18 richtlijn.

3.4 Eerste-lijns combinatie therapie

Standaardlaboratoriumonderzoek: geen afwijkingen

Blijken uit standaardlaboratoriumonderzoek geen afwijkingen, start dan met de eerstelijnscombinatie-therapie

Optie 1:

3-1 combinatie tablet: Tenofovir 300mg/Emtricitabine/Efavirenz 600 mg (Atripla) 1dd1

✓ Atripla liever niet voorschrijven bij:

- (voorgeschiedenis) Psychiatrische ziekten
- Nierfunctiestoornissen
- Patienten waarbij nierfuncties niet regelmatig gecontroleerd kunnen worden (bv het binnenland)
- Patiënten die in shiftverband werken
- Hijswerken of zware machines besturen

of

Optie 2:

Gedurende de eerste 2 weken:

2-in-1-combinatietablet: Zidovudine 300mg/Lamivudine 150mg 2dd 1 tablet en Nevirapine 200mg 1dd 1 tablet (startdosis)

Na de eerste 2 weken:

3-in-1-combinatietablet: Zidovudine 300mg/Lamivudine 150mg/Nevirapine 200mg 2dd 1 tablet (Duovir-N)

✓ Duovir-N liever niet voorgeschrijven bij

- Leverfunctiestoornissen
- CD4-getal > 250 bij vrouwen of CD 4 > 400 bij mannen
- Anemie (Hb < 5.5 mmol/l)

Opmerkingen:

- Heeft de patiënt eerder ART gebruikt, overleg dan eerst met COE/ HIV specialist
- Heeft de patiënt een CD4 < 200, een VL > 100.000 en/of moet dringend op ARVs voor virale suppressie, kan de specialist afwijken van het standard be handelprotocol
- De ARV's worden op een speciaal recept uitgeschreven. Deze recepten zijn verkrijgbaar bij het Nationaal AIDS Programma (addendum 1).

Bij starten van ART let op het volgende:

1. Atripla: (FTC/TDF/EFV)

Eenmaal daags 1 tablet op hetzelfde tijdstip. Liefst 's avonds voor het slapen gaan op een lege maag (liefst 1 tot 2 uren na het eten).

- Controleer de nierfunctie (serumcreatinine en –fosfaat) voor de start van de behandeling en tijdens de behadeling: na twee weken, 1 maand, 3 maanden, 6 maanden en vervolgens 6 maandelijks indien er geen sprake is van risicofactoren. Indien de nierfuncties afwijkend zijn en/of niet regelmatig gecontroleerd kunnen worden (bv binnenland) geen tenofovir (Atripla) voorschrijven.

- Heroverweeg de behandeling bij een afname van de creatinineklaring naar < 50ml/min. Verwijs patiënt door naar de specialist. Bij een stijging van het serumcreatinine gehalte met 35% of een afname van de creatineklaring van 25% of meer vergeleken met de uitgangsklaring, is verwijzing ook geindiceerd.
- Let ook op leverfunctiestoornissen, ook tijdens co-infectie met chronische hepatitis B of C. Indien de uitgangswaarden van ASAT/ALAT > 5x de door het laboratorium opgegeven bovengrens is, efavirenz niet starten en patient doorverwijzen naar de 2de lijn.

2. Duovir-N (AZT/3TC/NVP)

Dagelijks op twee vaste tijdstippen in te nemen. Bij voorkeur tijdens de maaltijd, waarbij het tijdsverschil tussen de twee innames ongeveer 12 uren moet bedragen.

- Controleer het bloedbeeld voor de start van de behandeling. Hematologische bijwerkingen treden vaker op bij een slechte beenmergstatus bij de start van de behandeling. Indien klachten optreden die zouden kunnen passen bij anaemie, Hb-controle en herhalen volgens protocol. Doede Hb-controle na 2 weken en 1 maand en indienhet Hb na 2 wkn of 1 mnd gedaald is, maar nog boven de 6.0 mmol/l. Wacht dan niet tot na 3 maanden. Overleg met een deskundige als het Hb daalt tot onder de 5.5 mmol/l of met 1.5 mmol/l.
  Indien Hb< 5.5mmol/l liever niet met zidovudine starten.
- Controleer volgens protocol de leverfuncties. Indien de uitgangswaarden van ASAT/ALAT > 5x de door het laboratorium opgegeven bovengrens, nevirapine niet starten. Bij leverfunctiestoornissen (ASAT/ALAT > 3x de door het laboratorium opgegeven bovengrens) nevirapine vervangen in overleg met de 2de lijn.
- Er is meer kans op levertoxiciteit bij vrouwen, bij een CD4 – getal > 250, en CD4 > 400 bij mannen

Laboratorium afwijkingen

Bij bepaalde laboratoriumafwijkingen gebruikt men bepaalde ARVs niet (zie eerder).

- Bij Hb < 5.5 niet starten met zidovudine (als onderdeel van duovir-N), maar met Atripla. Indien dit ook gecontraindiceerd is verwijs patiënt naar de specialist

- Bij leverfunctiestoornissen van ASAT/ALAT > 5x de door het laboratorium op gegeven bovengrens, nevirapine of efavirenz niet starten.
- Bij nierfunctiestoornissen liever geen tenofovir (als onderdeel van Atripla) starten
- Verwijs bij twijfel altijd naar de specialist.

Hepatitis B

Blijkt bij de evaluatie dat de patiënt een chronisch actieve hepatitis B heeft is dit een indikatie voor verwijzing naar de internist-infectioloog.. Bij verafgelegen gebieden is overleg met COE als eerste stap aan te bevelen. Over het algemeen wordt er gestart met een combinatie die Lamivudine (3TC) of Emtricitabine (FTC) en Tenofovir (TDF) bevat.

Bij een niet-actieve Hepatitis B-infectie beleid volgens algemeen 'Treat All' advies, dus indikatie start cART en initieel insturen voor evaluatie naar de internist-infectioloog.

Patiënt uit buitenland en/of binnenland

Een ***patiënt uit het buitenland*** moet bij voorkeur doorgaan met de 'meegenomen' ART-behandeling, wanneer die met succes is toegepast. Is deze combinatie in Suriname niet voorhanden, overleg dan met COE.

Een ***patiënt uit het binnenland*** bij voorkeur niet starten op een ART behandeling die frequente laboratorium controles nodig heeft, zoals nierfunctiestoornsissen bij tenofovir.
Start liever met Duovir-N

Vervolgafspraak

Maak een vervolgafspraak met de patiënt. De datum voor het vervolgbezoek hangt af van de klinische setting. De patiënt uiterlijk 2 weken na de start van de ART terugbestellen om de wijze van inname en mogelijke bijwerkingen te bespreken. Vier tot 6 weken na start dient er laboratoriumonderzoek plaats te vinden, evenals 3 en 6 maanden na aanvang en vervolgens elke 6 maanden.

Uiteraard zal bij optredende klachten of symptomen ook tussentijds gericht laboratoriumonderzoek verricht dienen te worden, doch niet frequenter dan met een tussenpoos van 6 weken. Na 3 maanden CD4-controle en VL-bepaling, vervolgens elke 3 maanden CD4-meting zolang het nog stijgt (je wilt weten wat het maximale herstel is). Als CD4 stabiel is en > 400 kan CD4-meting 1 keer per jaar. Als CD4 onder de 350 blijft hangen is er indicatie voor opnieuw VL-bepaling, tenzij het CD4 van heel laag komt en de VL al meermaals ODG. Routine-VL-bepaling elke 6 maanden.

Bijwerkingen

• Verwijs bij ernstige bijwerkingen naar de tweede lijn. Milde rash als gevolg van nevirapine is meestal goed op te vangen en van voorbijgaande aard.
• Bepaal bij misselijkheid altijd de leverfuncties, om een medicamenteuze hepatitis (bij gebruik van met name nevirapine en efavirenz) uit te sluiten.
• In geval van bijwerkingen van co-trimoxazol is het raadzaam de tweede lijn te consulteren.

Therapeutisch falen

Men spreekt van therapeutisch falen, indien bij gegarandeerd goede inname van de ARV's er sprake is van:

Immunologisch falen

• Geen stijging van CD4-getal, ondanks onderdrukte VL
• Daling van CD4-getal tot of onder het niveau van CD4-getal vóór aanvang van therapie, zonder aanwezige bijkomende infectie
• 50% daling van CD4-getal zonder aanwezige bijkomende infectie

of

Virologisch falen

• Onvermogen om bij 2 opeenvolgende viral load meetingen binnen 12 wek en (ondanks goede therapietrouw) een VL van minder dan 1000 kopieën/ml te bereiken. De persoon moet de cART minimaal 24weken trouw ingenomen hebben (ondanks therapietrouw bevorderende maatregelen).

Alvorens de conclusie van regime falen getrokken kan worden. De ondergrens van VL bepaling in Suriname is momenteel 200 copies/ml.

Klinisch falen

• Het optreden van een HIV-gerelateerd ziektebeeld ondanks inname van ARVs (gedurende minstens 6 maanden effectieve behandeling). Te onderscheiden van Immuun Reconstitutie Inflammatoir Syndroom (IRIS), welke na start van cART kan optreden.

Bij verdenking therapeutisch falen, is laagdrempelig overleg en verwijzen naar de tweede lijn geïndiceerd. Bepaal indien mogelijk een VL, CD4 en volledig bloedbeeld alvorens te verwijzen, tenzij lab-onderzoek onnodig vertragend zal werken.

3.5 Tweede-lijns combinatie therapie

In geval van therapeutisch falen dient een tweedelijnscombinatie te worden voorgeschreven. Verwijs hierom patiënt altijd door naar de tweede lijn. Patiënt zal wederom worden gecounseld, redenen van therapieontrouw onderzocht en aangepakt waar mogelijk, en gekoppeld aan een (andere) begeleider/case-manager.

Over het algemeen bevat een tweedelijnscombinatie een Protease inhibitor (PI) in combinatie met 2 (andere) NRTIs dan gebruikt in de eerste lijn. De HIV-specialist zal per geval evalueren wat de beste ARV combinatie is voor de patiënt. Dit hangt grotendeels af van eerder gebruikte ART, comorbiditeit, afwijkende laboratoriumwaarden en (mogelijke) kruisresistentie.

Indien nodig zal er in de tweede lijn eerst een resistentiepatroon bepaald worden.

Aanbevolen tweede-lijns therapie

Bij falen op NNRTI als eerste-lijns therapie vervang NNRTI bij voorkeur door een PI (1/ ATV/r[2] of 2/LPV/r[1]). Het wordt sterk aanbevolen om fixed-dose regimens te gebruiken en daarmee het aantal pillen te verminderen en de therapietrouw te bevorderen.

**Ondergrens VL in Suriname 200 copien/ ml*
[1]LPV/r: Lopinavir/ritonavir
[2]ATV/r: Atazanavir/ ritonavir

Combineer de PI met 2 NRTIs (uit onderstaande tabel)

Tabel 3 - Alternatieve NRTIs (afhankelijk van keuze 1e lijns NRTI)

1e lijns NRTI	2e lijns NRTI (aanbevolen)
AZT+3TC*	TDF+3TC *
TDF+3TC*	AZT+3TC *
ABC* + 3TC*	AZT+3TC *

3TC lamivudine; ABC Abacavir; AZT zidouvine; FTC emtricitabine; TDF tenofovir;

* ipv 3TC kan FTC ook gebruikt worden.

ABC kan ook gebruikt worden in de NRTI backbone.

Monitor patiënt na iedere vorm van therapie switch. Na 1-2 weken evalueer de therapietrouw en eventuele bijwerkingen. Bepaal na 6-12 weken de VL voor effectiviteit van de nieuwe ART combinatie.

3.6 Derde-lijns combinatie therapie

In Suriname bestaat de mogelijkheid om een derde-lijns therapie te bestellen, zogenaamde *salvage therapie*. De specialist evalueert welke ARVs nog werkzaam zijn, en zullen deze middelen, in overleg met het NAP en de apothekers, indien mogelijk besteld worden. Dit wordt per geval besproken door de specialist.

4. LABORATORIUMONDERZOEK

In dit hoofdstuk wordt het routine laboratoriumonderzoek vóór start van en ter monitoring van ART weergegeven

4.1 Routine laboratoriumonderzoek bij eerste bezoek

Tabel 4 - Routine laboratoriumonderzoek bij eerste bezoek

LABORATORIUMBEPALINGEN BASELINE-ASSESSMENT	ANDERE ONDERZOEKEN
CD4	Röntgenonderzoek: X-thorax Echo abdomen bij lymfadenopathie
Viral load	Pap-smearonderzoek bij de vrouw
HTLV-1/2	Faecesonderzoek op wormeieren: Strongyloides
Bloedbeeld (Hb, MCV, leucocyten, trombocyten, differentiaal beeld)	
Leverfuncties: SGOT, SGPT, LDH, AF, Bilirubine	
Nierfuncties: ureum, creatinine, Na, K, fosfaat	Creatinineklaring (zie formule)
Andere testen: urinezuur, serumamylase, CPK	
Urine-analyse: sediment, eiwit en glucose	
Screeningstest op syfilis: VDRL	
Hepatitis B- en C-serologie: HbsAg, HCV Screening op tuberculose: Mantoux (herhaal indien CD4 stijgt > 200)	
Glucose nuchter en serumlipiden (Cholesterol Tot, triglyc)	

Creatinineklaring

Man:

$$\frac{(140 - \text{leeftijd in jaren}) \times (\text{gewicht in kg})}{72 \times (\text{serum creatinine}}$$

Vrouw:

$$\frac{(140 - \text{leeftijd in jaren}) \times (\text{gewicht in kg}) \times (0.85)}{72 \times (\text{serum creatinine}}$$

4.2 Routine laboratoriumonderzoek bij vervolgbezoeken

Tabel 5 - Routine laboratoriumonderzoek bij vervolgbezoeken

LABORATORIUMBEPALINGEN	FREQUENTIE VAN BEPALEN
CD4	Eerste keer na start ART: na 3 maanden Hierna: • elke 3-6 maanden, zolang CD4 stijgt tot > 400 • elke 12 maanden, als CD4 stabiel en > 400 is • bij verdenking therapeutisch falen, is een CD4 bepaling ook geindiceerd
Viral load	• 3 maanden na start ART • elke 6 maanden viral load • herhaal viral load bij forse daling CD4 indien verdenking therapeutisch falen, VL eerder bepalen
Bloedbeeld (Hb, MCV, leucocyten, trombocyten, differentiaal beeld)	• 3- tot 6-maandelijks, • Bij laag Hb eerder en frequenter
Leverfuncties: SGOT, SGPT, LDH, AF, Bilirubine	• 2 weken, 1 maand, 3 maanden, 6 maanden en vervolgens 6-maandelijks, • bij icterus en hepatitis • bij stijging boven de 150 IE/l na 2wkn/1mnd overleggen met COE
Nierfuncties: Ureum, Creatinine, Na, K, Fosfaat	• 2 weken, 1 maand, 3 maanden, 6 maanden en vervolgens 6-maandelijks, • met name bij Indinavir en Tenofovir
Urine-analyse: sediment, eiwit en glucose	• 6-maandelijks. • ook altijd bij febris e.c.i.
VDRL	• jaarlijks (bij hoog-risico patienten)
Hepatitis B- en C-serologie: HbsAg, HCV	• jaarlijks (bij hoog-risico patienten) • bij icterus
Glucose nuchter	• 3- tot 6-maandelijks • bij DM frequenter
Serumlipiden (Chol Tot, triglyc)	• 3- tot 6-maandelijks
LABORATORIUMBEPALINGEN	**FREQUENTIE VAN BEPALEN**
VIA/Pap-smearonderzoek bij de vrouw	• jaarlijks, tenzij anders aangegeven door gynaecoloog.
Preg test	• op indikatie
TBC screening middels 4-vragen anamnese	• bij ieder consult

Overige bepalingen zijn afhankelijk van de therapie en verwachte bijwerkingen

ADDENDA

Addendum I | Model ARV-Recept

Datum: _____

Ministerie van Volksgezondheid

ARV categorie: ○ ARV - therapie ○ PMTCT ○ PEP

	tabs	caps	sol	da	gebruik:
Zidovudine 300 mg					
Lamivudine 150 mg					
Nevirapine 200 mg					
Zidovudine 300 mg Lamivudine 150 mg Nevirapine 200 mg					
Zidovudine 300 mg Lamivudine 150 mg					
Tenofovir 300 mg Emtricitabine 200 mg Efavirenz 600 mg					

Andere middelen:

_____					
_____					
_____					
_____					

○ Eerste verstrekking (1 mnd) ○ Vervolg verstrekking (3 of 6 mnd) ○ Tussentijdse wijziging therapie

Code: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Geb. datum: _____ Lich. opp. (kinderen): _____

Handtekening en stempel behandelende arts:

Addendum II | Beschikbare ARV's in Suriname

Tabel 6 - Beschikbare ARV's in Suriname

GROEP	MIDDEL	STANDAARD DOSERING (> 12 JAAR)	MEEST VOORKOMENDE BIJWERKINGEN	AFWIJKENDE DOSERING
NRTI	**Abacavir**	2dd 300 mg	Ernstige allergie, met name bij hervatting therapie lactaatacidose	
	Didanosine*	1dd 400 mg	Pancreatitis, Neuropathie, lactaatacidose	1dd 250 mg bij G < 60 kg
	Emtricitabine	1dd 200mg	Hoofdpijn, diarree, misselijkheid, duizeligheid, asthenie, lactaatacidose	
	Lamivudine	2dd 150 mg	Vermoeidheid, malaise, koorts, hoofdpijn, slapeloosheid, neutropenia, anemie, trombocytopenie. lactaatacidose	
	Stavudine*	2dd 30 mg	Neuropathie, lactaatacidose	
	Tenofovir	1dd 300 mg	Nefrotoxiciteit, Sd. v. Fanconi, Lactaatacidose en steatose. Opvlamming Hepatitis B na stop Tx	
	Zidovudine	2dd 300 mg	Neutropenie, Anemie, leucopenie. Braken, buikpijn, diarree, lactaatacidose	
NNRTI	**Efavirenz**	1dd 600 mg	Exantheem, angst, depressie, duizeligheid, stijging leverenzym-waarden CZS- afwijkingen (verward zijn, wanen, nachtmerries, concentratie stoornissen, depersonalisatie, duizeligheid, en verder ook mogelijk sufheid, slapeloosheid, amnesie, hallucinaties en euphorie, meestal reversibel 2-4 weken, in 2-5 % toch switch nodig obv deze bijwerkingen)	
	Nevirapine	2dd 200 mg	Jeukend exantheem Stijging leverenzymen Toxische hepatitis	1dd 200 mg bij start tx als start-dosis voor 2 wk
PI **Hyper-triglyceridemie**	**Atazanavir/ ritonavir**	1dd 300mg / 100mg	Hoofdpijn, misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, koorts, malaise.	
	Indinavir *	3dd 800 mg	Nefrolithiasis Hyperbilirubinemie Hyperglycaemie	2dd 400 mg bij toevoeging van Ritonavir als booster

GROEP	MIDDEL	STANDAARD DOSERING (> 12 JAAR)	MEEST VOORKOMENDE BIJWERKINGEN	AFWIJKENDE DOSERING
	Lopinavir/ ritonavir	1dd 300mg/100mg	Hoofdpijn, misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, koorts, malaise.	
	Nelfinavir*	2dd 1250 mg	Diaree	
	Ritonavir	2dd 100 mg	Diarree, tintelingen mond, Hypertriglyceridemie	Uitsluitend gebruikt als booster i.c.m andere PI
	Darunavir**		Hepato-toxiciteit, rash meestal reversibel, maar cave Stevens Johnson Sd, hyperglycemie, verhoogd trigliceriden, lipodystrofie mgl.	Dosering op geleide toepassing als 1ste/ 2de of 3de lijn ART, boosted met ritonavir
Fixed Dose combinaties	**Efavirenz 600mg/ emtricitabine 200mg/ tenofovir 245mg**	1dd 1 tab. Atripla	Als boven	
	Lopinavir 200 mg/ Ritonavir 50 mg	2dd 2 tab. Kaletra	Diarree, misselijkheid, asthenie, hyperlipidemie, buikpijn	
	Stavudine30/* Lamivudine/ Nevirapine	2dd 1 tab	Als boven	
	Zidovudine/ Lamivudine	2dd 1 tab. Duovir	Als boven	
	Zidovudine/ Lamivudine/ Nevirapine	2dd 1 tab. Duovir-N	Bijwerkingen kunnen optreden als gevolg van elk van de samen-stellende ARV's	
Integrase remmers	**Dolutegravir*** (DTG)**	1dd 50 mg	Zeer vaak: Hoofdpijn, misselijk-heid , diarree Vaak: duizeligheid, slapeloosheid, abnomale dromen, vermoeid-heid, depressie, buikklachten, jeuk, huiduitslag, verhoogd ALAT, ASAT, CK Gemeld: overgevoeligheids reacties, psychose Contra-indicatie in pre-conceptie of conceptie periode ivm risico op neuraal buis defecten (WHO, mei 2018)	

GROEP	MIDDEL	STANDAARD DOSERING (> 12 JAAR)	MEEST VOORKOMENDE BIJWERKINGEN	AFWIJKENDE DOSERING
	Raltegravir** (RAL)	2dd 400mg	Vaak duizeligheid, hoofdpijn, psychomotore hyperactivitit, buikklachten, verminderde eetlust, abnormaal dromen, depressie, huiduitslag, asthenie, vermoeidheid, verhoogde ALAT, ASAT, lipase, pancreas-amylase/ triglyceriden, atypische lymfo-cyten	

Legenda bij tabel
* Deze middelen zijn in Suriname uitgefaseerd en derhalve niet meer te verkrijgen
**Deze middelen uitsluitend via de 2de lijn initieren
*** Dit middel is 2018 niet in Suriname te verkrijgen, 2019 en daarna wel verwachtbaar, alsook mogelijk al toegepast bij personen uit Nederland / Frans-Guyana/ elders

Opmerking:
deze tabel is samengesteld op basis van productmonografieën, relevante literatuur, congrespresentaties en klinische praktijk. Bedenk dat de informatie over interacties continu aan verandering onderhevig is; raadpleeg een klinisch farmacoloog of apotheker wanneer een interactie wordt vermoed. Veel adviezen zijn gebaseerd op theoretische overwegingen, dus niet op gecontroleerd klinisch onderzoek.

Raadpleeg ook bekende, betrouwbare websites:
www.farmacotherapeutischkompas.nl, www.hiv-druginteractions.com

Addendum III. | Interacties tussen ARV's en andere geneesmiddelen

Door de komst van met name de proteaseremmers (PI's) en de non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's) is het belang van geneesmiddelinteracties met antiretrovirale geneesmiddelen door velen onderkend. Een interactie is een wisselwerking van geneesmiddelen die kan leiden tot een veranderde werkzaamheid of tot (meer) bijwerkingen. ARV's kunnen de spiegels van co-medicatie beïnvloeden, maar ook kan het voorkomen dat de ARV-spiegel beïnvloed wordt door co-medicatie. Interacties tussen ARVs en andere geneesmiddelen kunnen worden onderverdeeld in twee hoofdcategorieën: farmacokinetische en farmacodynamische interacties. Farmacokinetiek beschrijft wat het lichaam doet met een geneesmiddel, en farmacodynamiek beschrijft wat het geneesmiddel doet met het lichaam.

Farmacokinetische interacties

Farmacokinetische interacties kunnen op vier verschillende niveaus plaatsvinden; de absorptie, distributie, het metabolisme en de eliminatie van medicijnen kunnen beïnvloed worden, met een verandering van geneesmiddelconcentratie in het bloed tot gevolg. De meeste relevante ARV-interacties vinden plaats door interactie op metabolisme-niveau.

Metabolisme: Het cytochroom P450-systeem

Cytochroom-P450-enzymen hebben naast endogene (lichaamseigen) functies, zoals het metabolisme van steroïden, een belangrijke functie bij het metabolisme van exogene (lichaamsvreemde) verbindingen, zoals het afbreken van geneesmiddelen. De belangrijkste iso-enzymen verantwoordelijk voor het geneesmiddelenmetabolisme bij de mens zijn CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4. Hiervan neemt CYP3A4 het grootste gedeelte voor zijn rekening. Farmacokinetische interacties op metabolisme-niveau komen zeer vaak voor, aangezien de ARVs interacties aangaan met het cytochroom P450–systeem, met name met enzymen van het type CYP3A. Vaak induceren (activeren) NNRTIs het CYP3A4-enzym terwijl PI's de eigenschap hebben om CYP3A4 juist te inhiberen (remmen). In het geval CYP-enzymen geïnduceerd worden, vindt er versnelde afbraak plaats van medicatie die gemetaboliseerd wordt door het geactiveerde enzym. Bij inhibitie van CYP-enzymen vindt er juist vertraagde afbraak plaats van co-medicatie die door het geremde enzym afgebroken wordt. De meest bekende voorbeelden hiervan zijn interacties met ritonavir. Ritonavir is met name een krachtige CYP3A4 inhibitor en wordt daarom ook juist gebruikt als PI-booster. Alle PI's, behalve nelfinavir en in enkele gevallen atazanavir, hebben namelijk hogere plasma-spiegels wegens het remmende effect van ritonavir op CYP3A4. Ritonavir zal ook interacties aangaan met co-medicatie die substraat* of inductor zijn van het CYP3A4-enzym. Een voorbeeld hiervan is het ontwikkelen van het Cushing-syndroom bij gelijktijdig gebruik van systemische of inhalatie

corticosteroïden en ritonavir. Op het moment dat 3A4-enzymen worden geremd door ritonavir en de concentratie steroïden (substraat voor 3A4) hierdoor in het bloed toeneemt, kan dit tot het Cushing-syndroom leiden. Door een steroïd te kiezen dat niet of in mindere mate door 3A4 gemetaboliseerd wordt, zoals beclomethason, kan de interactie omzeild worden. Een andere aanpak zou kunnen zijn om het steroïd zo laag mogelijk te doseren.

Tabel 7 geeft een overzicht van ARV-eigenschappen die farmacokinetische interacties op metabolisme-niveau kunnen geven. Bij het theoretisch voorspellen welke interacties met ARV's kunnen optreden, is het belangrijk om na te gaan voor welk enzym de ARV een substraat is, en of het een inhibitor of inductor is van bepaalde enzymen. Vervolgens moet men begrijpen hoe de betreffende co-medicatie gemetaboliseerd wordt.

Absorptie

Klinisch relevante farmacokinetische interacties kunnen ook plaatsvinden op absorptie niveau. Interacties op absorptie niveau kunnen leiden tot verhoogde of verminderde opname van ARV's. Verminderde absorptie kan leiden tot te lage spiegels van hiv-middelen met resistentie als gevolg. Te hoge spiegels kunnen leiden tot bijwerkingen. Voorbeelden van geneesmiddelen die spiegels van hiv-medicatie kunnen verlagen zijn protonpompremmers. Zo mag atazanavir niet samen worden gegeven met een protonpompremmer. Een te hoge pH van het maagzuur kan de absorptie van atazanavir verminderen. Een ander voorbeeld is de verminderde opname van de integraseremmer raltegravir, indien tegelijkertijd gegeven met een grote hoeveelheid meervoudig positieve ionen (bijv. Mg^{2+}, Ca^{2+}, Fe^{2+}, Al^{3+}, zoals aanwezig in bepaalde antacida). Meervoudig positieve ionen kunnen zich binden aan raltegravir, waardoor absorptie significant af kan nemen. Ook met voedsel kunnen dergelijke interacties optreden. Zo wordt efavirenz, onderdeel van atripla, beter opgenomen met voedsel. Hoewel gelijktijdige inname met voedsel gunstig zou kunnen zijn voor de effectiviteit van efavirenz, wordt geadviseerd dit middel op nuchtere maag in te nemen om bijwerkingen te voorkomen. De dosering van efavirenz is namelijk gebaseerd op inname zonder voedsel. Scheiding van innametijdstippen biedt meestal uitkomst.

Farmacodynamische interacties

Farmacodynamische interacties ontstaan doordat middelen met een soortgelijk of tegengesteld farmacologisch effect in het lichaam worden gecombineerd, waarbij de effecten elkaar versterken (synergistisch) of juist doen afnemen (antagonistisch). Ook kan het voorkomen dat middelen overlappende toxiciteit hebben. Bij de keuze van het voorschrijven van combinatietherapie wordt per defintie gebruik gemaakt van farmacodynamische interacties; therapie bestaande uit een combinatie van ARV's is namelijk effectiever dan het gebruik van één ARV.

Ook dient men erop te letten dat het tegelijkertijd voorschrijven van ARV's met sterk overlappende toxiciteitsprofielen zo veel mogelijk moet worden vermeden.

Beoordelen interacties

Apotheker en arts hebben een gedeelde verantwoordelijkheid als het gaat om het signaleren van geneesmiddelencombinaties die tot interacties leiden.
Verifieer bij ieder voorgeschreven middel (ARV of overig geneesmiddel) of er interacties bestaan. Omdat ARV's zeer veel interacties hebben, waarbij zowel de spiegels van de ARV's als de spiegels van co-medicatie verhoogd of verlaagd kunnen worden, is besloten in deze appendix geen overzicht van al deze interacties op te nemen. Wel wordt verwezen naar betrouwbare bronnen waar veelvoorkomende interacties opgezocht kunnen worden. Veel interacties van hiv-medicatie met co-medicatie berusten op case reports of op louter theoretische gronden. Dat betekent dat soms een interactie wordt verwacht, maar deze toch niet optreedt. De afstemming van de medicatie blijft individueel maatwerk.

Voor de meest recente informatie betreffende interacties raadpleeg de volgende websites: www.hiv-druginteractions.com en/of www.farmacotherapeutischkompas.nl
Voor overleg kunt u altijd contact opnemen met een apotheker (zie addendum IV)

Tabel 7 - Overzicht van antiretrovirale farmacokinetische interactie eigenschappen

Raadpleeg ook bekende, betrouwbare websites:
www.farmacotherapeutischkompas.nl, www.hiv-druginteractions.com

ARV	Substraat	Inhibitie effect(en)	Inductie effect(en)
PROTEASE INHIBITORS			
Atazanavir	CYP3A4	CYP3A4, UGT1A1 > 2C8 (zwak)	-
Darunavir	CYP3A4	CYP3A4	-
Indinavir	CYP3A4	CYP3A4	-
Lopinavir/ritonavir	CYP3A4	CYP3A4 > 2D6	UGT; mogelijk CYP1A2, 2C19, 2C
Nelfinavir	CYP3A4 > 2C19	CYP3A4	UGT; CYP2C19, 2C9, 2C8
Ritonavir	CYP3A4 > 2D6	CYP3A4 (POTENT) >> 2D6 > 2C9 > 2C19 > 2A6 > 1A2 > 2E1	UGT; CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19
NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS			
Efavirenz	CYP3A4 (major) 2B6 (minor)	CYP2C9, 2C19	CYP3A4 (potent), 2B6; UGT1A1
Etravirine	CYP3A4, 2C9, 2C19	CYP2C19 (moderate), 2C9 (weak); P-GP (weak)	CYP3A4 (weak)
Nevirapine	CYP3A4 >> 2B6 (minor)	-	CYP3A4, 2B6 (potent)
Rilpivirine	CYP3A4 (major), ook 2C19, 1A2, 2C8/9/10 (minor)	-	CYP2C19 (moderate) > 1A2, 2B6; however, unlikely to be clinically relevant
CCR5 ANTAGONIST			
Maraviroc	CYP3A4; P-GP	-	-
INTEGRASE INHIBITORS			
Raltegravir	UGT1A1-GLUCORONIDATION	-	-
Elvitegravir/Cobi-cistat	CYP3A4; UGT1A1/3	COBICISTAT: CYP3A, 2D6; P-GP, BCRP, OATP1B1, OATP1B3	Elvitegravir: CYP2C9 (modest)

Tabel 8 - Overzicht interacties tussen ARV's en andere geneesmiddelen

Raadpleeg ook bekende, betrouwbare websites:
www.farmacotherapeutischkompas.nl, www.hiv-druginteractions.com

INTERAGEREND MIDDEL	ARV'S	CI	B: BELEID A: ALTERNATIEF
Aceno-coumarol (ACE)	ATV, IDV, EFV, LPV/r, TPV, DRV, ETR, RTV		B: Let op toxiciteit ACE, monitor INR
Aciclovir (ACI)	IDV		B: let op nefrotoxiciteit IDV
Albendazol (ALB)	RTV, LPV/r		B: Let op toxiciteit en effectiviteit ALB
Alcohol (ALC)	ABC		Let op toxiciteit Abacavir
Algeldraat (ALG)	IDV, ATV, RAL		B: geef ARV middel 2 uur voor of na ALG
Allopurinol (ALO)	ddI		B: let op toxiciteit DDI
Alprazolam (ALP)	ATV, IDV, LPV/r, DRV, RTV	Ja	A: temazepam of lorazapam
Amfetamine en derivaten (AMF)	RTV, LPV/r	Ja	Let op toxiciteit AMF
Amiodaron (AMI)	RTV, DRV	Ja	A: andere PI
	IDV, ATV, LPV/r, EFV, NVP, ETR		B: let op toxiciteit AMI
Amitriptyline (AMT)	RTV, LPV/r		B: let op toxiciteit AMT A: (es)citalopram of gabapentin
Amlodipine (AML)	ATV, IDV, RTV, LPV/r, DRV		B: start met lage dosis AML
Antacida (ANT)	IDV, ATV, RAL,		B: geef ARV middel 2 uur voor of na ANT
Anticonceptiepil	NVP, RTV, LPV/r DRV, ATV, EFV	Ja	
Atazanavir (ATV)	DRV		B: geef ATV 300mg 1dd + DRV/r 600/100mg 2dd
	IDV		B: let op toxiciteit IDV en ATV
	LPV/r		B: geef ATV 300mg 1dd + LPV/r 400/100mg 2dd
	EFV, NVP, ETR		B: geef ATV/r 400/200mg 1dd
	TDF		B: geef ATV/r 300/100mg 1dd1
Atorvastatine (ATR)	ATV, IDV, RTV, LPV/r, DRV		B: start met lage dosis ATR (10mg) en let op ATR toxiciteit
	NVP, EFV		B: let op effectiviteit ATR
	NFV	Ja	A: valproïnezuur of amitriptyline
	EFV, NVP, RPV	Ja	A: valproïnezuur of amitriptyline
	ATV, IDV, LPV/r, RTV		B: let op toxiciteit CAR en effectiviteit PI A: valproïnezuur of amitriptyline
Chloordiazepoxide (CHL)	Alle Pis		B: let op toxiciteit CHL A: valproïnezuur of amitriptyline
Chloorpromazine (CHP)	ATV, IDV, LPV/r NFV, RTV		B: let op toxiciteit CHP
Ciclosporine (CIC)	ATV, RTV, DRV, LPV/r, IDV,		B: let op toxiciteit CIC en ARV; monitor CIC spiegels
	BVP, EFV, ETR		B: let op effectiviteit CIC; monitor

INTERAGEREND MIDDEL	ARV'S	CI	B: BELEID A: ALTERNATIEF
Cimetidine (CIM)	IDV		B: let op effectiviteit PI
	ATV		B: let op effectiviteit ATV
			A: ATV/r 300mg/100 1d1
	RPV		B: geef CIM 4 uur na of 12 uur voor RPV
Ciprofloxacin (CIP)	ddI kauwtabletten		Geef CIP 2 uur vóór of 6 uur na dd I kauwtab
Claritromycine (CLA)	ATV		B: let op toxiciteit CLA en ATV, verlaag CLA met 50% A: azitromycine
	IDV, RPV, RTV, LPV/r, DRV		B: let op toxiciteit CLA en ARV; maximaal 1g CLA per dag A: azitromycine
	NVP		B: let op toxiciteit hydroxymetaboliet van CLA
Clonazepam (CLO)	ATV, IDV, LPV/r, DRV, NFV, RTV		B: let op toxiciteit CLO A: temazepam of lorazepam
Clorazepaat (CLR)	IDV	Ja	A: temazepam of lorazepam
	ATV, LPV/r, NFV, RTV		B: Let op toxiciteit CLR A: temazepam of lorazepam
	EFV, NVP		B: let op effectiviteit CLR
Co-trimoxazol (CTR)	AZT		B: let op toxiciteit AZT A: dapsone
Darunavir (DRV)	LPV/r	Ja	A: andere PI combinatie
	IDV		A: verlaag IDV dosering naar 600mg 2dd
	EFV, NVP		B: geef DRV/r 2 dd 600/100mg A: ETR
Desipramine (DES)	ATV, IDV, LPV/r, NFV, RTV		B: let op toxiciteit DES, overweeg dosisreductie DES (50%) A: fluoxetine of fluvoxamine
Dexamethasone (DEX)	ATV, IDV, LPV/r, NFV, RTV		B: let op effectiviteit ARV
	ddI		B: geef DEX minstens 2 uur voor of na ddI
	EFV, NVP		B: let op effectiviteit ARV, let op effectiviteit DEX
Diazepam (DIA)	IDV, LPV/r, RTV	Ja	A: temazapam of lorazepam
	ATV, NFV,		B: let op toxiciteit DIA A: temazapam of lorazepam
	EFV, NVP		B: let op effectiviteit DIA
ddI kauwtablet (ddI kt)	ATV, IDV, NFV, LPV/r (drank), RTV		B: geef ATV en NFV 2 uur voor of 1 uur na ddI kt B: geef ddI kt 1 uur voor of 2 uur na LPV/r drank (tabletten geen probleem) B: geef IDV minimaal 1 uur voor of na ddI kt.

INTERAGEREND MIDDEL	ARV'S	CI	B: BELEID A: ALTERNATIEF
Didanosine (ddI)	TDF		B: verlaag DDI naar 250 mg (als gewicht > 60kg) of 125 mg (als gewicht <60kg)
	d4T	Ja	B: kies alternatief
Digoxine (DIG)	ATV, IDV, LPV/r, NFV, RTV		B: let op toxiciteit DIG; meet DIG spiegels
Dihydroergotamine (DHE)	ATV, DRV, IDV, LPV/r, NFV, RTV, EFV, NVP	Ja	A: paracetamol of sumatriptan
Diltiazem (DIL)	ATV, DRV, IDV, LPV/r, NFV, RTV		B: let op toxiciteit DIL; start met 50% dosis
Disulfiram (DIS)	LPV/r (alleen drank)	Ja	A: LPV/r tabletten
	ABC		B: let op ABC toxiciteit
Domperidon (DOM)	RTV, LPV/r		B: let op toxiciteit DOM A: metoclopramide
Doxycycline (DOY)	ddI kt		B: geef DOY 2 uur vóór ddI kt A: ddI enteric coated tablet
	EFV, NVP		B: let of effectiviteit DOY
Efavirenz (EFV)	ATV, DRV, IDV, LPV/r, NFV, RTV		B: EFV verlaagt plasmaconcentraties van PI's A: pas dosis aan waar mogelijk
	NVP, ETR	Ja	A: kies alternatief
Emtricitabine (FTC)	3TC	Ja	
Ergotamine (ERG)	ATV, IDV, NFV, RTV, LPV/r	Ja	A: paracetamol of sumatriptan
	EFV	Ja	A: paracetamol of sumatriptan
Erythromycine (ERY)	ATV, DRV, IDV, LPV/r, RTV		Atazanavir, Kaletra Let op QT verlenging Indinavir/ritonaivr B: let op toxiciteit ERY of PI, let op QT verlenging IDV, LPV/r en RTV
Ethosuximide (ETH)	RTV, LPV/r		B: let op toxiciteit ETH
Etongesterel (ETN)	EFV, ETR, NVP	Ja	
Fenobarbital (FEB)	ATV, DRV, IDV, LPV/r, RTV		B: let op effectiviteit FEB en PI A: valproïnezuur of lamotrigine
	EFV, ETR, NVP	Ja	A: valproïnezuur of lamotrigine
Fentanyl (FEN)	ATV, LPV/r, RTV		B: let op toxiciteit FEN
	EFV, NVP		B: let op effectiviteit FEN
Fenytoïne (PHT)	ATV, DRV, IDV, NFV, RTV		B: let op effectiviteit PI A: valproïnezuur of lamotrigine
	ABC, EFV, NVP	Ja	B: let op effectiviteit PHT en plasmaconcentraties van ABC, EFV en NVP A: valproïnezuur of lamotrigine
Fluconazol (FLC)	NVP		B: let op hepatotoxiciteit NVP
	ETR		B: let op toxiciteit ETR
	ZDV		B: let op toxiciteit ZDV
Flurazepam (FLU) **niet geschikt als slaapmiddel!**	LPV/r, RTV	Ja	A: temazepam of lorazepam

INTERAGEREND MIDDEL	ARV'S	CI	B: BELEID A: ALTERNATIEF
Fusidinezuur (FUS)	LPV/r, RTV		B: let op toxiciteit FUS en RTV, LPV/r
Glibenclamide	LPV/r, RTV		B: let op toxiciteit GLI
Haloperidol (HAL)	ATV, DRV, IDV, LPV/r, NFV, RTV		B: Let op toxiciteit HAL, CAVE QT- tijd verlenging
	EFV, ETR, NVP		B: let op effectiviteit HAL
Homeopathie/ kruiden St. Janskruid, echinacea** ***Bij bovengenoemde middelen zijn interacties waargenomen; echter wordt aanbevolen ook andere huismiddelen achterwege te laten*	ATV, DRV, IDV, LPV/r, NFV, RTV	Ja	
	EFV, ETR, NVP	Ja	
Imipramine (IMI)	ATV, DRV, IDV, LPV/r, NFV, RTV		B: let op toxiciteit IMI, CAVE QT-tijd verlenging A: fluoxetine of fluvoxamine
Indinavir (IDV)	ATV	Ja	
	LPV/r		B: IDV 2dd 600mg icm LPV/r 400/100mg
	NFV		B: let op toxiciteit IDV, dosis aanpassing IDV noodzakelijk
	ddI kt		B: geef Indinavir min 1 uur vóór of 1 uur na ddI kt A: ddI enteric coated
	NVP, EFV		B: verhoog IDV naar 1000mg 3dd of voeg lage IDV/r 2dd 800mg/100 mg
Isotretinoïne (ISO)	EFV, NVP, RTV, LPV/r		B: let op toxiciteit ISO
Itraconazole (ITR)	IDV		B: verlaag IDV naar 3dd 600 mg
	ATV, DRV, LPV/r,		B: let op toxiciteit ITR, maximale dosis ITR: 200mg 1dd
	EFV, ETR, NVP		B: let op effectiviteit ITR; monitor ITR plasma concentraties B: daling in EFV plasmaconcentraties (37-43%)
Ivermectin (IVE)	RTV, LPV/r		B: let op toxiciteit IVE
Ketoconazole (KET)	TDF		Let op toxiciteit TDF
	ATV, DRV, IDV, LPV/r, RTV		Let op toxiciteit KET en PI
	EFV, ETR, NVP	Ja	A: fluconazol
Kinine (KIN)	ATV, DRV, IDV, LPV/r, RTV		B: let op toxiciteit KIN Cave QT-tijd verlenging
	EFV, ETR, NVP		B: let op effectiviteit KIN
Lamivudine (3TC)	FTC	Ja	
Levothyroxine (LEV)	ATV, DRV, IDV, LPV/r, RTV		B: let op effectiviteit LEV
Lidocaïne (LID) (systemic)	ATV, DRV, IDV, LPV/r, RTV		B: let op effectiviteit LEV
	EFV, ETR, NVP		B: let op effectiviteit LID

INTERAGEREND MIDDEL	ARV'S	CI	B: BELEID A: ALTERNATIEF
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	ATV		B: geef ATV 300mg 1dd + LPV/r 400/100mg 2dd
	DRV		A: andere PI combinatie
	EFV, NVP		B: verhoog LPV/r naar 600/150mg 2dd
Loratadine (LOR)	ATV, DRV, IDV, LPV/r, RTV		B: let op toxiciteit LOR
Maprotiline (MAP)	ATV, DRV, IDV, LPV/r, RTV		B: let op mogelijke toxiciteit MAP A: fluoxetine of fluvoxamine
Mebendazol (MEB)	RTV, LPV/r		B: let op toxiciteit en effectiviteit MEB
Medroxyprogesteron (im)	Nelfinavir		Mogelijke daling van MED spiegels
Metformine (MTF)			geen significante interacties
Methadon (MET)	ATV, DRV, IDV, LPV/r, RTV EFV, NVP		B: let op effectiviteit MET B: let op ECG veranderingen, mogeijjke QT-tijd verlenging
	ddI kt, d4T	Ja	B: let op effectiviteit ARV A: geef ddI enteric coated tablet
	AZT		B: let op toxiciteit Zidovudine
Metronidazol (MEN)	Drank van RTV, LPV/r		A: RTV of LPV/r tabletten/capsules
Midazolam (MID)	ATV, DRV, IDV, LPV/r, RTV EFV	Ja	B: let op toxiciteit MID, cave sedatie of respiratorie suppressie A: temazepam of lorazepam
Morfine (MOR)	ATV, DRV, IDV, LPV/r, RTV		Let op toxiciteit MOR
	EFV, ETR		Let op toxiciteit MOR
Nelfinavir (NFV)	ATV, DRV, IDV, LPV/r, RTV		Let op effectiviteit PIs & NFV Aanpassen dosis.
	EEV, NVP		Let op effectiviteit NFV & NNRTIs – monitor therapeutische concentraties
	ddI		B: Geef NFV 2 uur voor of 1 uur na ddI
	ETR	Ja	
Nifedipine (NIF)	ATV, DRV, IDV, LPV/r, RTV		B: let op toxiciteit NOR, overweeg dosisreductie NOR mogelijke verlenging QT tijd A: fluoxetine of fluvoxamine
Nortriptyline (NOR)	ATV, DRV, IDV, LPV/r, RTV		B: let op toxiciteit NOR, overweeg dosisreductie NOR mogelijke verlenging QT tijd A: fluoxetine of fluvoxamine
Omeprazol (OME)	IDV		B: let op effectiviteit IDV, voeg ritonavir toe
	ATV, NFV	Ja	A: H2-antagonist of ander HIV middel
Orale anticonceptiva (OAC) Ethinylestradiol/ Levonorgestrel	ATV, DRV, NFV, LPV/r, RTV		A: medroxyprogesteron parenteraal (i.m)
	EFV, NVP	Ja	A: medroxyprogesteron parenteraal (i.m)
Paroxetine (PAR)	ATV, DRV, IDV, LPV/r, RTV	Ja	A: fluoxetine of fluvoxamine
Pimozide (PIM)	ATV, DRV, NFV, LPV/r, RTV	Ja	A: haloperidol
	NVP		B: let op effectiviteit PIM

INTERAGEREND MIDDEL	ARV'S	CI	B: BELEID A: ALTERNATIEF
Piroxicam (PIR)	LPV/r, RTV	Ja	B: diclofenac of ibuprofen
Pravastatine (PRA)	ATV, DRV		B: let op toxicitiet PRA
	EFV		B: let op effectiviteit PRA A: verhoog maximum dosis PRA naar 80mg/dag
Prednis(ol)on (PRE)	ATV, DRV, EFV, NFV, LPV/r, RTV		B: Let op toxiciteit PRE
	EFV, ETR, NVP		B: let op effectiviteit PRE
Probenecide (PRO)	ATV		B: let op toxiciteit PRO. Monitor op hyper-bilirubinaemie
	3TC, ABC, AZT, ddI, d4T, TDF		B: let op toxiciteit ARV
Promethazine (PRM)	ATV, DRV, LPV/r, RTV		B: let op toxiciteit PRM
Quinidine (QID)	ATV, LPV/r, NFV, RTV,	Ja	
	EFV, ETR, NVP		B: let op daling QID spiegels
Rifabutin (RFB)	ddI kauwtab		B: let op effectiviteit RFB
	ATV, DRV, NFV, LPV/r, RTV		B: let op toxiciteit RFB B: verlaag dosis RFB naar 300mg 3x/week of 150mg 1dd A: ETR, NVP, EFV
	EFV		B: let op effectiviteit RFB, verhoog RFB naar 450mg 1dd, monitor EFV spiegels
	NVP		B: let op toxiciteit RFB
Rifampin (RIF)	ATV, DRV, NFV, LPV/r,	Ja	
	ddI kauwtab		Geef RIF minimaal 1 uur vóór of na Didanosine kauwtab
	EFV		B: verhoog EFV dosis naar 800mg 1dd (bij gewicht>50Kg)
	NVP	Ja	A: EFV 800 mg 1dd of EFV 600 mg (bij gewicht <50kg)
	AZT		B: let op effectiviteit AZT
Sildenafil (SIL) (Viagra®)	ATV, DRV, NFV, LPV/r, RTV		B: let op toxiciteit SIL; start met SIL 1dd 25 mg
	EFV, NVP		B: let op effectiviteit SIL
Simvastatine (SIM)	ATV, DRV, NFV, LPV/r, RTV	Ja	A: andere statine
	EFV, ETR, NVP		B: let op effectiviteit SIM (± 68% daling)
Stavudine (d4T)	Zidovudine	Ja	
Tamoxifen (TAM)	RTV, LPV/r		B: let op toegenomen toxiciteit TAM en verminderde effectiviteit TAM
Tenofovir (TDF)	ddI		B: let op ddI toxiciteit B: verminder dosis ddI naar 250 mg (als gewicht > 60 kg) of 200 mg (als gewicht < 60 kg)
	ATV, DRV, LPV/r		B: geef ATV/r 300/100mg 1dd B: Let op toxiciteit TDF, monitor nierfuncties
Terfenadine (TER)	ATV, DRV, NFV, LPV/r, RTV EFV, ETR, NVP	Ja	

INTERAGEREND MIDDEL	ARV'S	CI	B: BELEID A: ALTERNATIEF
Theophyllin (THE)	RTV, LPV/r		B: verhoog THE dosis met 100%
	EFV, ETR, NVP		B: let op effectiviteit THE
Thiabendazole (THI)	LPV/r, RTV		B: let op toxiciteit en effectiviteit THI
Tolbutamide (TOL)	ATV, DRV, NFV, LPV/r, RTV		B: let op effectiviteit TOL, monitor glucose.
	EFV, ETR		B: let op toxiciteit TOL
Tramadol (TRD)	ATV, DRV, NFV, LPV/r, RTV		B: let op toxiciteit en effectiviteit TRD
	EFV, NVP		B: let op effectiviteit TRZD
Triazolam (TRI)	ATV, DRV, NFV, LPV/r, RTV EFV	Ja	
Valproïnezuur (VAL)	ATV, DRV, NFV, LPV/r, RTV		B: let op effectiviteit VAL. Monitor VAL spiegels
	AZT		B: let op toxiciteit AZT
Verapamil (VER)	ATV, DRV, NFV, LPV/r, RTV		B: let op toxiciteit VER, let op mogelijke verlenging PR-tijd (LPV, ATV) Monitor dmv ECG
	EFV, NVP		Let op daling VER plasmaconcentratie
	TDF		Let op toxiciteit TDF
Warfarine (WAR)	ATV, DRV, NFV, LPV/r, RTV. EFV, ETR, NVP		B: let op effectiviteit of toxiciteit WAR. Monitor INR nauwkeurig
Zidovudine (ZDV)	Stavudine	Ja	

Bron: Klinisch relevante interacties met anti-HIV middelen *https://www.knmp.nl/downloads/g-standaard/transparantiedocumenten/TabelKlinischrelevanteinteractiesmetantiHIVmiddelen.pdf/view*

Legenda bij de tabel

* afkortingen van geneesmiddelnamen staan tussen haakjes. CI: Contra-indicaties

** afkortingen van antiretrovirale middelen: 3TC: lamivudine, ATV: atazanavir; AZT: zidovudine; ddI kt :didanosine kauwtablet; ddI ec: didanosine enteric coated tablet; DRV: darunavir; EFV: efavirenz; ETR: etravirine; FTC: emtricitabine, IDV: indinavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir; NFV: nelfinavir; NVP: nevirapine; RTV: ritonavir; TDF: tenofovir

Opmerking:

Deze tabel is samengesteld op basis van productmonografieën, relevante literatuur, congrespresentaties en klinische praktijk. Bedenk dat de informatie over interacties continu aan verandering onderhevig is; raadpleeg een klinisch farmacoloog of apotheker wanneer een interactie wordt vermoed. Veel adviezen zijn gebaseerd op theoretische overwegingen, dus niet op gecontroleerd klinisch onderzoek.

Raadpleeg ook bekende, betrouwbare websites:
www.farmacotherapeutischkompas.nl, www.hiv-druginteractions.com

Addendum IV. | Center of Excellence

CONTACT PERSONEN	WERKADRES	TELEFOON
Dr. S.G.S. Vreden, *Internist-Infectioloog*	Academisch Ziekenhuis Paramaribo	442222 # 450
Dr. S. Harkisoen, *Internist-infectioloog*	Academisch Ziekenhuis Paramaribo	442222#
Drs. G. Culbard, *MD*	Academisch Ziekenhuis Paramaribo	442222#
Zr H. Pocorni, *HIV verpleegkundige*	Academisch Ziekenhuis Paramaribo	442222#
Drs. Karin Waldring, *Internist-Infectioloog*	RKZ/ LH	471212/
Msc. Lycke Woittiez, *Internist-Infectioloog*	DH	427288
Dr. Antoon Grunberg en Drs E. Helstone, *MD's*	DH (di-middag & vrij- morgen)	427288

Addendum V. | Apotheken die antiretrovirale middelen verstrekken

NAAM APOTHEEK	ADRES	APOTHEKER / COÖRDINATOR	TELEFOON
Academisch Ziekenhuis Paramaribo	Flustraat	Cheryl Monsanto	442222 toestel 8817 / 578
Diakonessenhuis	Bodegravenlaan	Shireen Ilahibaks	499466 toestel 7000 427288
's Lands HospitaaL	Henck Arronstraat 64	Saphora Rellum	473655
St. Vincentius Ziekenhuis	Koninginnestraat 4	Jane Darshoen	471212
Streekziekenhuis Nickerie	Annastraat 35, Nw. Nickerie	Gerdie Sabajo	0211175

VERANTWOORDING

Deze herziene nationale richtlijn voor de Behandeling van Volwassenen en Adolescenten die met HIV geïnfecteerd zijn kwam tot stand via de gezamenlijke inspanning van vele deskundigen via een proces van conse¬nsus.

De 2016 herziening, die de basis is van de 2018 versie van de hiv behandel richtlijn werd geïnitieerd door het Nationaal AIDS Programma met ondersteuning van PAHO Suriname. Het proces van revisie en consensus vorming werd geleid door een consultancy bedrijf die daarvoor twee consultants had aangetrokken. Na uitgebreide revisie van verschillende recente internationale, regionale en nationale richtlijnen werden de bevindingen en daaruit vloeiende aanbevelingen besproken met een technische werkgroep bestaande uit experts op het gebied van HIV behandeling en preventie in Suriname. Input van deze technische werkgroep heeft geleid tot specifiekere aanbevelingen voor Suriname. Hierna werden de bestaande richtlijnen, de specifieke aanbevelingen en de nieuwste ontwikkelingen internationaal en regionaal besproken in een grotere werkgroep van technische deskundigen uit nulde-, eerste- en twee-lijnszorg. De volgende disciplines en organisaties waren vertegenwoordigd: Internisten-Infectiologen, HIV specialisten, gynaecologen, kinderartsen, apothekers (Ziekenhuizen en BGVS), huisartsen (Medische Zending en Regionale Gezondheid Dienst), BOG en de Planning Unit van het Ministerie van Volksgezondheid.

Aanvullingen en aanpassingen van de 2018 richtlijn werden doorgevoerd in samenspraak met de grotere technische werkgroep onder regie van het Nationaal AIDS Programma Suriname. De draft herziene richtlijn werd tot slot door het reviewpanel nauwkeurig gecontroleerd vóór publicatie van deze revisie.

BRONNEN

- Adult antiretroviral therapy guidelines 2014 By the Southern African HIV Clinicians Society
- Adult HIV/AIDS Treatment Pocket Guide, 2005. John G. Bartlett, M.D.
- Behandeling en zorg van HIV-seropositieven in de eerstelijns-gezondheids-zorg, 2005. Marja Y. van Eer, internist.
- Clinical HIV/AIDS Care Guidelines for Resource-poor Settings, Médecins Sans Frontières, Brussel 2006
- Farmacotherapeutisch kompas at www.farmacotherapeutischkompas.nl
- Hills-Nieminen C, Tseng A. Drug interactions between antiretrovirals and hormonal contraceptives. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2013;9(5):559-572.
- HIV/AIDS/SOA Surveillance rapport 1983-2003, Ministerie van Volksgezond-heid in Suriname, november 2005.
- HIV Clinical Resource. HIV Drug-Drug Interactions. Health aids institute in collaboration with the John Hopkins University Division of Infectious Diseases, NY. April 2010. Available at: wwww.hivguidelines.org/clinical-guidelines/adults/hiv-drug-drug-interactions/
- HIV drug interactions. University of Liverpool accessible at: http://www.hiv-druginteractions.org
- Jamaica clinical management of hiv disease: Guidelines for Medical Practitioners 2014
- KNMP-tabel 'Klinisch relevante interacties met anti-HIV middelen' op https://www.knmp.nl/downloads/gStandaard/transparantiedocumenten/TabelKlinischrelevanteinteractiesmetantiHIVmiddelen.pdf/view
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO) Richtlijn Antiretrovirale behandeling, 2005.
- Medical Management of HIV infection, 2004. John G. Bartlett, M.D.
- Medical Management of HIV infection, 2012. John G, Bartlett, M.D., et. al
- Nationaal Strategisch Plan voor een multi-sectorale aanpak van HIV/AIDS in Suriname 2004-2008, Ministerie van Volksgezondheid in Suriname, mei 2004
- P.A. Baede-van Dijk, P.A. de Graeff, J.F.F. Lekkerkerker. De rol van cytochroom-P450-enzymen bij geneesmiddeleninteracties. Ned Tijdschr Geneeskd. 1999; 143:2607-11 Beschikbaar via: https://www.ntvg.nl/artikelen/de-rol-van-cytochroom-p450-enzymen-bij-geneesmiddeleninteracties/volledig. Laatst geraadpleegd op: 21-03-2016.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf
- P. Saberi, T Phengrasamy, DP Nguyen. Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors: a review of pharmacokinetics, case reports and clinical management. HIV Medicine (2013), 14, 519–529.

- Rapid advice: antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents, WHO 2009
- Richtlijn Antiretrovirale behandeling in Nederland, CBO 2005
- Richtlijn behorend bij de introductie van antiretrovirale therapie in Suriname, 2003. Marja Y. van Eer, internist.
- Scaling-up anti retroviral therapy in resource-limited settings: Treatment guidelines for a Public Health Approach, WHO, 2005
- The PIH guide to the community-based treatment of HIV in resource-poor settings. Partners in Health. XV International AIDS Conference Bangkok Edition July 2004. ISBN 0-9744222-1-5.
- World Health Organization (WHO). WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2007. Available at http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivstaging/en/index.html.
- World Health Organization, WHO consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection recommendations for a public health approach June 2013
- World Health Organization, WHO Guidelines on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV September 2015
- WHO- CONSOLIDATED GUIDELINES ON THE USE OF ANTIRETROVIRAL DRUGS FOR TREATING AND PREVENTING HIV INFECTION, 2016
- WHO page: http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/en/-dolutegravir drug alert, May 2018