

Referenser

1. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992; 340: 585-8.
2. Leroy V, Newell ML, Dabis F, Peckham CS, Van de Pierre P, Bulterys M et al, for the Ghent International Working Group on Mother-to-child transmission of HIV. International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 352: 597-600.
3. Bobat R, Moodley D, Coutsooudis A, Coovadia H. Breastfeeding by HIV 1-infected women and outcome in their infants: a cohort study from Durban, South Africa. *AIDS* 1997; 11: 1627-33.
4. Coutsooudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L, Coovadia HM, for the South African Vitamin A Study Group. Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 354: 471-6.
5. Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, Nkengasong J, Maurice C, Severin ST et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial (Project RETRO-CI, 01 BP 1712, 01 Abidjan Cote d'Ivoire). *Lancet* 1999; 353: 781-5.
6. Dabis F, Msellati P, Meda N, Welffens-Ekra C, You B, Manigart O, for the DITRAME Study Group. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Lancet* 1999; 353: 786-92.
7. Guay L, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 795-802.
8. WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet* 2000; 355: 451-5.

Summary

Reduced mother-to-child transmission of HIV-1 in developing nations, despite breast-feeding? A review.

Charlotte Casper, Anneka Ehrnst

Läkartidningen 2000; 97: 3273-5.

Antiretroviral therapy with zidovudine during pregnancy, delivery, and to the newborn in combination with Cesarean section has markedly reduced the rate of mother-to-child transmission of HIV-1 in industrialized countries. These strategies are not realistic in the less developed world. Nevertheless, short-term antiretroviral therapy during delivery and shortly after birth has proven feasible as a means of reducing the rate of vertical transmission in less developed countries, in some studies even in combination with exclusive breast-feeding. The risks and benefits of breast-feeding among HIV-1 infected mothers are discussed.

Correspondence: Anneka Ehrnst, Mikrobiologiskt och tumörbiologiskt centrum, Karolinska Institutet, SE-171 77 Stockholm, Sweden.

E-mail: Anneka.Ehrnst@mtc.ki.se

HIV-smitta från mor till barn

Läkemedel och kejsarsnitt minskar risk för smitta

Det totala antalet individer i världen som i december 1998 levde med HIV/aids har beräknats till 33,8 miljoner, en tioprocentig ökning jämfört med ett år tidigare. Av dessa var 13,8 miljoner kvinnor och 1,2 miljoner barn under 15 år [1]. Mer än 90 procent av alla HIV-infekterade barn i världen har smittats av modern under fosterlivet, i samband med födelsen eller via bröstmjölken. Man beräknar att nära 600 000 barn för närvarande smittas på ett år. Den stora majoriteten av dessa barn föds i utvecklingsländer, framför allt i Afrika. I studier från Afrika har man funnit att risken för ett barn till en HIV-infekterad mor att smittas är 25–40 procent utan profylaktiska åtgärder. Mortaliteten bland barn med HIV är mycket hög under första levnadsåren – mer än 500 000 barn i världen dog i aids 1998 [1].

I USA föds årligen cirka 7 000 barn till HIV-infekterade kvinnor. Smittöverföringen där var 20–25 procent fram till 1994 [2] men har minskat till under 5 procent 1998 [3]. I Europa beräknas antalet HIV-infekterade barn under 15 år till nära 10 000 [1]. Fyra tusen av dessa har rapporterats från Rumänien och de har i huvudsak smittats inom sjukvården. I Västeuropa dominerar mor–barntransmission som smittväg. Frankrike, Spanien och Italien står för det största antalet barn till HIV-infekterade mödrar. I Sverige känner vi hittills till cirka

260 barn födda av HIV-infekterade kvinnor, och av dessa har 65 barn smittats. Smittöverföringen i den prospektivt följda gruppen barn i Sverige under perioden 1985–1993 var 26 procent. Under åren 1994–1998 har 5 barn smittats i Sverige av sina mödrar, vilket motsvarar en transmissionsfrekvens på 8 procent.

Bland orsakerna till den minskning av mor–barntransmission av HIV som skett de senaste åren i USA och Västeuropa märks framför allt användningen av zidovudin som profylax mot smitta till barnet. Även andra åtgärder, såsom förlossning med planerat kejsarsnitt och behandling med HIV-läkemedel under graviditeten resulterande i låga virusmängder i kvinnans blod vid förlossningen, har med stor sannolikhet bidragit till att allt fler barn som föds av HIV-infekterade mödrar undgår att smittas.

Risikfaktorer för smitta från mor till barn

Ökad risk för överföring av HIV från mor till barn föreligger då kvinnan har symtom av sin HIV-infektion, framför allt aids, och/eller påverkat immunstatus, dvs lågt antal CD4-positiva lymfocyter (T-hjälparceller) och/eller låg kvot mellan CD4-positiva och CD8-positiva (T-suppressor-) lymfocyter. Vid påvisbart p24-antigen är transmissionsrisken också ökad [4-6].

Det finns en korrelation mellan virusmängd i serum/plasma, mätt som antal HIV-1-RNA-kopior/ml, och risk för smittöverföring till barnet. Korrelationen är tydligast hos obehandlade kvinnor [2, 7-10], men är också klart visad hos kvinnor med antiretroviral behandling [3]. Transmission till barnet kan dock förekomma även då modern inte har påvisbart virus i blodet [9, 10], och det föreligger stor överlappning i HIV-1-RNA-nivåer mellan kvinnor som överför virus till barnet och dem som inte gör detta [2]. Ofta finns höga virusnivåer och lågt antal CD4-celler, indikerande aktiv HIV-infektion, samtidigt hos de kvinnor som överför virus till barnet [3].

Andra faktorer som ökar risken för HIV-överföring är korioamnionit [11, 12] och förtidsbörd [6, 12]. Vidare har uttalad A-vitaminbrist [13], lång tid mellan vattenavgång och förlossning [14, 15], intrauterin/peripartal stor blödning och invasiva ingrepp såsom am-

Författare

ANN-BRITT BOHLIN

docent, universitetslektor/överläkare, Barnens sjukhus, Huddinge sjukhus

E-post: ann.britt.bohlin@klinvet.ki.se

SUSANNE LINDGREN

dr med sc, överläkare, kvinnokliniken, Huddinge sjukhus

E-post: Susanne.Lindgren@obgyn.hs.sll.se

KNUT LIDMAN

docent, överläkare, infektionskliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

E-post: knut.lidman@divmed.ks.se

ANDERS SÖNNERBORG

professor, överläkare, infektionskliniken och avdelningen för klinisk virologi, Huddinge sjukhus.

E-post: asso@labd01.hs.sll.se

Sammanfattat

- Mer än 90 procent av HIV-infekterade barn i världen har smittats av sin mor under fosterlivet, i samband med födel- sen eller via bröstmjölken.
- Cirka 600 000 barn smittas med HIV på detta sätt årligen – majoriteten i utvecklingslän- der, framför allt i Afrika. I Sve- rige har 65 perinatalt HIV-in- fekterade barn rapporterats.
- Smittöverföringen till barnet varierar från 25 till 40 procent hos ammande mödrar i Afrika utan profylaktiska åtgärder till mindre än 2 procent hos väl- behandlade kvinnor i västvärld- en som ges zidovudinprofyl- lax, förlöses med planerat kejsarsnitt och inte ammar.
- Nationella riktlinjer för be- handling av HIV-infekterade kvinnor under graviditet har ut- arbetats i Sverige i juni 1999.
- I utvecklingsländer är behovet stort av enkla och billiga åtgärder för att minska smitt- överföringen till barnet, och nevirapin i engångsdos till mor och barn har väckt hopp.
- Utveckling av resistens och risken för negativa effekter på fostret/barnet utgör hot mot prevention mot mor–barn- smitta med hjälp av HIV-läke- medel.
- Bristen på kunskap om even- tuella risker för barnet med HIV-behandling till kvinnor un- der graviditeten kräver lång tids uppföljning av alla barn som exponerats för HIV-läke- medel under fosterlivet.

nioskopi/amniocentes [16] visats vara associerade med högre risk för smitt- överföring till barnet. Malnutrition och interkurrenta infektionssjukdomar kan vara faktorer av betydelse för den högre transmissionsfrekvensen i utvecklings- länder. Genetiska faktorer hos virus, kvinnan och barnet kan möjligen spela roll, men detta är för närvarande inte tillräckligt klarlagt.

Utan behandling med läkemedel mot HIV eller andra preventiva åtgärder är frekvensen av HIV-1-transmission från mor till barn 15–25 procent om modern

inte ammar. Tilläggsrisken vid amning har beräknats vara cirka 14 procent [17]. Huvuddelen av smittade barn in- fekteras sannolikt i samband med födel- sen. Profylax med zidovudin och elek- tivt kejsarsnitt har oberoende av varand- ra sänkt risken för virusöverföring till barnet, och om åtgärderna kombineras beräknas nu risken för att barnet smittas vara under 5 procent, kanske så låg som 2 procent [18].

Förlossningsättets betydelse

Under det senaste året har data publi- cerats som entydigt visar en skyddsef- fekt av elektivt kejsarsnitt, dvs kejsar- snitt utfört före vattenavgång och värk- arbete, vanligtvis cirka 2 veckor före beräknad förlossning [18, 19]. Data från 8 533 prospektivt följda mor–barn- par visade en relativ risk på 0,43 för elektivt kejsarsnitt jämfört med alla andra förlossningsätt tillsammans, dvs vaginal förlossning, inklusive instru- mentell, och akut kejsarsnitt. En mindre andel av kvinnorna behandlades med HIV-läkemedel, och i denna subgrupp var transmissionsfrekvensen 2 procent efter elektivt kejsarsnitt och 7,3 procent efter annat förlossningsätt [18]. I en prospektiv studie av förlossningsättets betydelse var transmissionsfrekvensen 1,8 procent (3/170) vid kombinationen elektivt kejsarsnitt och zidovudinbe- handling [19]. Inga allvarliga maternel- la komplikationer inträffade. Andra, mindre studier har också visat låga transmissionsciffror, mindre än 1 pro- cent, vid elektivt kejsarsnitt i kombina- tion med HIV-behandling [20, 21].

Viktigt med HIV-test både före och under graviditet

Möjligheten att på olika sätt minska riskerna för smittöverföring av HIV från mor till barn (zidovudin, kejsar- snitt, flaskuppfödning, HIV-behand- ling) gör att betydelsen av att HIV-in- fekterade kvinnor identifieras helst före, men senast under, en eventuell graviditet ökar.

Därför rekommenderas, såväl i Väst- europa [22] som i USA [23, 24], att alla kvinnor erbjuds HIV-test under gravi- diteten, och ges noggrann information om de risker och möjligheter som föreligger för en gravid kvinna med HIV-in- fektion. I Sverige är allmänt erbjudande om HIV-test under graviditet rutin sedan 1987 [25]. Socialstyrelsens rekommendationer om screening under gravi- ditet [26] är under omarbetande. På vis- sa håll har man ansett att rutinmässigt erbjudande om HIV-test är onödigt mot bakgrund av den låga förekomsten av positiva fynd, men enligt förhandsrap- porter kommer rekommendationen om allmänt erbjudande av HIV-test till gra- vida kvinnor lyckligtvis att kvarstå ock-

så i de nya riktlinjerna från Socialstyrel- sen [Socialstyrelsen, pers medd, 1999].

Antiretrovirala medels effekt på mor–barn-transmission

År 1994 publicerades resultaten av den så kallade ACTG (AIDS Clinical Trials Group) 076-studien [27], i vilken symtomfria, tidigare ej zidovudinbe- handlade, gravida HIV-infekterade kvinnor med CD4-celletal $>200 \times 10^6/l$ behandlades med zidovudin, alternativt placebo. Zidovudin (AZT) är en nukle- osidanalogue som efter inkorporering blockerar den fortsatta bildningen av vi- rus-DNA. Behandlingen påbörjades i graviditetsvecka 14–34 (median 26). Zidovudin gavs också intravenöst till kvinnan under förlossningen tills barnet var fött, och därefter peroralt till barnet i 6 veckor med start 8–12 timmar efter födel- sen. Ingen amning förekom. I en interimsanalys våren 1994 framkom att 8,3 procent av barnen (13/180) i zidovu- dingruppen och 25,5 procent (40/184) av barnen i placebogrupperna hade blivit HIV-infekterade.

Denna studie har i USA [24] och i Europa [22] legat till grund för rekommendationen att gravida kvinnor med HIV-infektion och deras barn bör ges profylax mot smittöverföring med zido- vudin. Det var denna rapport som ledde till att man också i USA insåg betydel- sen av att HIV-infekterade kvinnor iden- tifieras under graviditeten och till att ge- nerellt erbjudande om HIV-test till gra- vida kvinnor rekommenderades [23].

Zidovudinbehandling under relativt lång tid under graviditeten, under för- lossningen och till barnet är en orealis- tisk och alltför dyr profylax för många utvecklingsländer, där möjligheten att identifiera kvinnor med HIV i god tid före förlossningen är begränsad. För att försöka hitta billigare, och praktiskt ge- nomförbara, strategier för minskning av mor–barn-smitta av HIV i utvecklings- länder har ett antal studier av kortare tids zidovudinprofylax till gravida ge- nomförts. Zidovudin från graviditets- vecka 36, och i ökad dos peroralt under förlossningen, har visats reducera smittöverföringen med 30 procent om barnen ammas [28] och med 50 procent om barnen inte ammas [29].

Från Uganda publicerades nyligen en randomiserad studie som jämförde nevirapin och zidovudin i mycket kort tids behandling, nämligen bara under förlossningen till kvinnan och i en- gångsdos (nevirapin) respektive en vecka (zidovudin) till barnet [30]. Nevirapin är en icke-nukleosidanalogue som hämmar HIVs omvända transkriptas. Kvinnorna ammade sina barn. I nevirapin- gruppen var 13,1 procent av barnen smittade vid uppföljning efter 14 till 16 veckor jämfört med 25,1 procent i zido-

vudingruppen ($P=0,006$). Amning bidrar till att överföringsrisk föreligger även efter det att graviditeten är avslutad. Resultaten har väckt mycket hopp om förebyggande behandling med nevirapin i utvecklingsländerna, framför allt på grund av enkelheten och den låga kostnaden.

Om nevirapin har en tilläggseffekt också hos kvinnor som får annan antiretroviral behandling och/eller förlöses med planerat kejsarsnitt undersöks nu i samarbete mellan USA och flera europeiska länder, bl a Sverige. I denna studie ges nevirapin/placebo till mor och barn som tillägg till zidovudin eller andra läkemedel och oavsett om kvinnan genomgår kejsarsnitt eller föder vaginalt. Då transmissionsfrekvensen redan nu är låg i dessa länder kommer det att behövas ett mycket stort antal patienter för att eventuell effekt av nevirapin i denna situation skall kunna påvisas.

Resistens mot HIV-läkemedel

Resistens mot HIV-läkemedel är ett av de största hindren för framgångsrik behandling av HIV-infekterade individer. All behandling mot HIV som tillåter virusförökning är förenad med hög risk för resistensutveckling [31, 32]. Monoterapi med HIV-läkemedel är idag inte lege artis som behandling betraktat och är förenad med resistensutveckling mot det aktuella läkemedlet. Tiden till resistens varierar mellan olika läkemedel. Resistens mot zidovudin uppstår relativt snabbt, ofta inom 6 månader, men en individuell variation föreligger.

Det är oklart hur ofta antiretroviral resistens förekommer hos gravida kvinnor, men med den nu ökande användningen av HIV-läkemedel kan det förväntas att detta kommer att bli vanligare i en nära framtid. Resistens hos gravida kvinnor kan vara ett resultat av en sviktande behandling, som inletts redan före graviditeten. Den kan också uppträda i de fall behandlingen initieras under graviditeten [31]. En speciell risk föreligger då monoterapi med zidovudin initieras hos kvinnan i profylaxsyfte.

Uppkomst av resistent virus är förenat med stigande HIV-1-RNA-nivåer. Det är känt att höga virusnivåer ökar risken för transmission av virus från mor till barn [2]. Även om resistensmutationer kan nedsätta virusets viabilitet [33] är det rimligt att anta att en ökad risk för transmission föreligger hos kvinnor med virologisk behandlingssvikt under en pågående graviditet jämfört med dem som bibehåller ett terapeutiskt svar.

Transmission av resistent virus kan förekomma vid sexuell och intravenös smitta [34, 35] och även vid vertikal

transmission [36]. Hittills har vertikal transmission av framför allt zidovudinresistent virus beskrivits [36], men det finns all anledning att anta att överföring av virusstammar med andra resistensmönster också kan ske. Konsekvenserna för barnet kan bli stora om det smittas med resistent virus emedan antalet terapeutiska alternativ redan från början då är begränsat.

Metoder för identifiering av resistensassocierade mutationer i HIVs pol-gen, så kallad genotypisk resistensbestämning, finns idag lätt tillgängliga [35]. Hos en gravid kvinna med mätbara virusnivåer kan man således undersöka om hennes dominerande virusstam är resistent eller inte mot det läkemedel som används eller planeras att användas. Om resistent stammar identifieras kan en modifiering av terapi eller profylax till kvinnan och barnet övervägas.

Handläggning av graviditet hos HIV-infekterade kvinnor

I en enkät i Västeuropa om rutiner för profylax mot mor-barn-smitta av HIV, som utfördes 1997, framkom lokala variationer bl a avseende tidpunkten för insättande av behandlingen och behandlingstidens längd för barnet [37]. Nationella riktlinjer har därefter upprättats i några länder i Europa [38, 39]. I oktober 1998 hölls ett europeiskt konsensusmöte i Turin, Italien, som resulterade i ett dokument med rekommendationer angående behandling och handläggning under graviditet och förlossning hos HIV-infekterade kvinnor, inklusive profylax mot smittöverföring till barnet [22]. Även i USA finns riktlinjer för profylax mot smittöverföring av HIV från mor till barn, utgivna av Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [24].

I Stockholm hölls ett möte i juni 1999 med Läkemedelsverket och Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) som arrangörer. På basen av det aktuella kunskapsunderlaget utformades då nationella riktlinjer för behandling av HIV-infekterade kvinnor under graviditet [40, 41], se Faktaruta, och en sammanfattning av dessa riktlinjer presenteras nedan.

Enligt den svenska smittskyddslagen skall varje HIV-infekterad person ha en behandlande läkare. Både läkaren och patienten har ansvar för att andra skyddas mot smittan. Antikonception och eventuell barnönskan måste diskuteras öppet och belysas ur många perspektiv, t ex socialt, existentiellt och ur smittskyddsperspektiv. En önskad eller inträffad graviditet ställer höga krav på rådgivningens kvalitet. Kvinnan/paret måste få möjlighet att förstå de risker som föreligger för dem själva och deras eventuella barn, och vad som går att

göra för att minska riskerna. Ett nära samarbete mellan obstetriker, infektionsläkare, barnläkare, barnmorska och kurator krävs för att informationen och omhändertagandet skall bli så bra som möjligt.

Läkarkontroll och bestämning av CD4-celltal och virusmängd bör göras på alla gravida HIV-infekterade kvinnor en gång varje trimester. Planerat kejsarsnitt cirka 2 veckor före beräknad förlossning rekommenderas i syfte att minska risken för smitta till barnet. Antibiotikaprofylax till modern rekommenderas i samband med kejsarsnittet. Barnet skall inte ammas.

Läkemedel mot HIV under graviditet

De framsteg i behandlingen av HIV som gjorts under senare år har lett till att allt fler HIV-infekterade individer behandlas med olika kombinationer av HIV-läkemedel. Behandling med läkemedel mot HIV under graviditet kan ha två syften; dels att behandla kvinnans HIV-infektion, dels att förhindra transmission av virus till barnet. Zidovudin och nevirapin är hittills de enda läkemedel som har dokumenterad effekt på transmissionen från mor till barn [27, 30]. Det är dock rimligt att anta att all behandling som sänker virusnivån är förenad med minskad risk för smittöverföring. När man ger rekommendationer angående behandling med HIV-läkemedel under graviditet måste såväl positiva som negativa effekter av, och risker med, behandlingen för både mor och barn vägas in.

Vid förskrivning av läkemedel till gravida kvinnor måste hänsyn tas till de fysiologiska förändringar som graviditeten medför och till det faktum att läkemedlen kommer att påverka två individer, mamman och fostret/barnet. För de flesta av de läkemedel som används vid behandling av HIV är eventuella teratogena, mutagena, karcinogena eller i övrigt toxiska effekter på fostret/barnet inte alls eller ofullständigt undersökta. Två icke-nukleosidanaloga hämmare av omvänt transkriptas, delavirdin och efavirenz, har teratogen effekt. Inget av HIV-läkemedlen har data som styrker en säker användning under graviditetens första trimester, så att de kan klassificeras som grupp A i den kategorisering som görs av alla läkemedel avseende säkerheten vid användning under graviditet.

Effekter av HIV-läkemedel på barnet

Zidovudin i monoterapi är den enda behandling för vilken det finns betydande data från korttidsuppföljningar av exponerade barn. Ingen ökad frekvens missbildningar har konstaterats [42].

Behandlingsrekommendationer för HIV-infekterade gravida kvinnor [40, 41]

1. Tidigare obehandlad HIV-infekterad gravid kvinna

a) *Asymtomatisk, ej behandlingskrävande HIV-infektion.*

I de flesta fall patienter med CD4-positiva lymfocyter $>300-500 \times 10^6/l$ och HIV-1-RNA $<ca 10\ 000/ml$. (Dessa gränser är under debatt, strikta behandlingsrekommendationer saknas.)

Zidovudin från graviditetsvecka 26 i dosen $250-300\ mg \times 2$ per os.

Under förlossningen: zidovudin iv till kvinnan, $2\ mg/kg/1$ timme efterföljt av $1\ mg/kg/1$ timme tills barnet är fött. Vid kejsarsnitt påbörjas infusionen 4 timmar före beräknat ingrepp. Barnet ges zidovudin per os från 8–12 timmars ålder, $2\ mg/kg \times 4$ i 6 veckor.

b) *HIV-infektion som bör behandlas, t ex på grund av symtom och/eller lågt CD4-celltal och hög virusmängd, kan behandlas enligt gällande riktlinjer för icke-gravida. Efavirenz och zalcitabin skall dock inte användas på grund av befarad teratogen effekt. Om möjligt bör behandling också undvikas under 1:a trimestern. I samtliga fall vidtas profylaktiska åtgärder som under punkt 1a.*

2. Kvinna som redan behandlas med antiretrovirala medel

a) *Inför planerad graviditet*

Kvinnor med pågående HIV-behandling skall utförligt informeras om att såväl kort- som långtidseffekter av de flesta HIV-läkemedel på barn som exponeras under fosterlivet är ofullständigt kända. Om kvinnan/paret trots detta planerar en graviditet är huvudregeln att pågående framgångsrik behandling skall fortsätta. Efavirenz och zalcitabin skall dock ersättas med andra läkemedel. Vid indinavirbehandling bör terapi-byte senare under graviditeten övervägas, på grund av risken för hyperbilirubinemi hos barnet.

b) *Vid konstaterad graviditet*

När en framgångsrikt behandlad kvinna blir gravid är huvudregeln också att pågående behandling skall fortsätta. Efavirenz- och zalcitabinbehandling bör föranleda diskussion om avbrytande av graviditeten. Beträffande indinavir, se 2a.

c) *Behandlingssvikt*

Kvinnor med sviktande behandling skall handläggas enligt gällande riktlinjer för icke-gravida, inkluderande eventuell resistensbestämning. Lägsta möjliga virusnivå vid förlossningen eftersträvas. Om goda terapeutiska alternativ saknas kan behandlingen fortsätta fram till vecka 30, varefter tillägg av preparat bör övervägas. Nevirapin kan ges till

mor och barn vid förlossningen. Dos: $200\ mg$ per os till kvinnan 4–12 timmar före barnets beräknade födelse. Barnet: $2\ mg/kg$ per os vid 2–3 dygns ålder.

I samtliga fall bör behandlingen innehålla zidovudin från graviditetsvecka 26. Zidovudin ges också intravenöst under förlossningen och därefter under 6 veckor till barnet, se 1a.

3. Kvinna som tidigare behandlats med zidovudin eller fått zidovudinprofylax

a) *Obehandlad kvinna med låg virusmängd:* Zidovudinprofylax enligt 1a.

b) *HIV-infektionen är behandlingskrävande:* se 1b. Resistensbestämning bör övervägas.

I samband med förlossningen ges zidovudin och/eller nevirapin till mor och barn. Vid zidovudinresistens bör individuell utformning av barnets övriga profylax göras. Exempelvis kan en kombination av zidovudin och didanosin ($100\ mg/m^2/dygn$ i 2 doser) ges i 6 veckor.

c) *Framgångsrik, pågående kombinationsbehandling:* oförändrad behandling. Beträffande efavirenz, zalcitabin och indinavir, se 2a och b. Vid förlossningen: Zidovudin iv till kvinnan. Zidovudin ges till barnet (1a). Vid zidovudinresistens, se 3b.

4. HIV-diagnos sent i graviditeten eller i samband med förlossning

Zidovudin ges under resten av graviditeten, under förlossningen och till barnet (se 1a). Vid hög virusmängd i plasma kan tillägg av nevirapin till mor och barn övervägas (se 2c).

Om möjligt genomförs ett kejsarsnitt före kraftigt värkarbete och vattenavgång. Om man ej hunnit ge zidovudin till modern bör någon kombinationsbehandling, inkluderande zidovudin, till barnet övervägas.

5. Obstetriska komplikationer

a) *Risk för prematur förlossning:* zidovudin från och med graviditetsvecka 25.

b) *Aktivt prematurt förlossningsarbete:* Zidovudin iv. Kejsarsnitt bör övervägas om inte förlossningen framskridit alltför långt. Zidovudin till barnet. Nevirapin till mor och barn kan övervägas.

c) *Tvillinggraviditet:* Zidovudin fr o m graviditetsvecka 25, i övrigt som vid singelgraviditet.

d) *Lång tids vattenavgång och amnionit:* Kejsarsnitt bör undvikas. Zidovudin och eventuellt nevirapin till mor och barn.

En reversibel och i allmänhet lindrig anemi förekommer hos zidovudinexponerade och -behandlade nyfödda [27]. I USA pågår en långtidsuppföljning av bl a barn som exponerats för zidovudin i ACTG 076-studien [27]. I den första rapporten har 122 barn som exponerats för zidovudin och 112 barn i placebo-gruppen följts till 3,2–5,6 (median 4,2) års ålder. Inga dödsfall eller maligniteter konstaterades. Vikt, längd och huvudomfång, liksom immunologiska parametrar och resultat av psykomotoriska och kognitiva utvecklingstest, skilde sig inte mellan grupperna. I zidovudin-gruppen fann man ett barn med misstänkt kardiomyopati och två fall av avvikande fundoskopiska fynd som föranleder noggrann fortsatt uppföljning [43].

Från Frankrike rapporterades helt nyligen åtta fall av misstänkt eller trolig mitokondriell sjukdom bland nära 4 000 barn till HIV-positiva mödrar. Mitokondriella sjukdomar förekommer annars i mindre än ett fall på 30 000 barn. Fyra av de åtta barnen hade exponerats för enbart zidovudin och fyra för zidovudin och lamivudin under fosterlivet och de första sex levnadsveckorna. Fem av barnen hade neurologiska eller kardiella symtom och tre var asymtomatiska, men uppvisade patologiska levervärden i två fall. Två av barnen hade svåra progredierande neurologiska symtom från ca 4 månaders ålder och dog vid cirka 1 års ålder. Persisterande laktacidosis kunde påvisas hos fem barn. Aktiviteten i komplex I och/eller IV i mitokondriernas andningskedja var patologiskt låg hos alla åtta barnen, talande för mitokondriell skada [44]. Orsakssamband är inte fastställt.

I USA har den franska rapporten föranlett en retrospektiv analys av alla dödsfall i flera stora prospektiva kohorter av barn till HIV-infekterade mödrar. Bland drygt 15 000 barn som exponerats för antiretrovirala medel under fosterlivet har man inte hittat något dödsfall som misstänks vara orsakat av mitokondriesjukdom [45]. Fortsatt analys av data på de levande barnen i kohorterna pågår. En preliminär analys av de 252 barn i den europeiska multicenterstudien som exponerats för HIV-läkemedel prenatalt har inte funnit någon skillnad i neurologiska symtom eller dödsfall jämfört med icke exponerade barn.

Rapporter om effekter av andra HIV-läkemedel än nukleosidanalogerna zidovudin och lamivudin, t ex proteas-hämmare, under graviditet utgörs av kliniska observationer och sammanställning av enskilda fall. I en publicerad rapport beskrivs 37 kvinnor som behandlats med kombinationsbehandling, i 16 fall inkluderande proteas-hämmare, under graviditeten. Fjorton av 30 barn

hade någon form av avvikelse: prematuritet tio barn, anemi åtta, angiom två, kryptorkism två, hepatit en, biliär atresi en, hjärnblödning två [46]. Den höga frekvensen prematuritet i denna studie har i USA föranlett en retrospektiv genomgång av drygt 3 000 HIV-infekterade kvinnors graviditetsutfall. I denna genomgång sågs ingen ökad frekvens av förtidsbörd hos de 136 kvinnor som behandlats med proteashämmare under graviditeten [47].

Kommentar

Smittöverföringen av HIV från mor till barn varierar mellan mindre än 2 procent (Europa, HIV-läkemedel, framför allt zidovudin, planerat kejsarsnitt, ej amning) och 40 procent (Afrika, inga läkemedel, vaginal förlösning, amning). Den generella rekommendationen om planerat kejsarsnitt där detta är möjligt måste omprövas om nya HIV-läkemedel visar sig minska risken för smittöverföring lika

I takt med att mor-barn-transmissionen av HIV i resursstarka länder minskar får läkemedlens säkerhet på kort och lång sikt för de allt fler oinfekterade barnen ökad betydelse. Riskerna med användning av läkemedel, vars effekter på barnet är okända, måste vägas mot den ytterligare begränsade riskminskning som kan erhållas, när andelen barn som ändå skulle ha undgått smittan är 95–98 procent.

De nya rapporterna om eventuellt samband mellan nukleosidanaloger under graviditet och mitokondriesjukdom hos barnet är oroväckande, men föranleder inte ändring av rekommendationen om zidovudinprofylax mot smittöverföring.

Mot bakgrund av den bristfälliga kunskap som finns om såväl korttids- som långtidseffekterna av läkemedel mot HIV är det nödvändigt att alla barn som exponerats för antiretrovirala läkemedel under fosterlivet och i nyföddhetsperioden följs upp under lång tid. Om kontakten med familjen bryts, t ex då barnet konstateras vara osmittat, bör överenskommelse göras om återkommande kontakt för uppföljning med avseende på läkemedelsexponering. Föräldrarna bör redan under graviditeten ha fått information om detta i samband med att behandling och profylaktiska åtgärder diskuteras.

*

I expertmötet den 9 juni 1999 deltog förutom artikeln författare:

Jane Ahlqvist-Rastad, Läkemedelsverket; Jan Albert, Huddinge (RAV); Jan Andersson, Huddinge (RAV); Bo Anzén, Stockholm; Björn Beer-mann, Läkemedelsverket; Erik Belfrage, Stockholm; Bertil Christensson, Lund; Leo Flamholc, Malmö; Katarina Gyllensten, Huddinge; Ingegerd

Hökeberg, Uppsala; Gunilla Lidin-Janson, Göteborg; Ann-Charlotte Lindholm, Eskilstuna; Thomas Linglöf, Uppsala; Bo-Erik Malmvall, Jönköping; Signar Mäkitalo, Gävle; Lars Navér, Huddinge; Pehr-Olov Pehrson, Huddinge; Lars Ståhle, Huddinge; Ingrid Uhnöo, Läkemedelsverket (RAV); Rune Wejstål, Göteborg (RAV).

Referenser

- UNAIDS/WHO. Report on the global AIDS epidemic update – December 1998 (www.unaids.org)
- Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk for perinatal transmission. *N Engl J Med* 1999; 341: 394-402.
- The European Collaborative Study. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. *AIDS* 1999; 13: 1377-85.
- The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type-1: A meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 977-87.
- The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999; 353: 1035-9.
- Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Benifla JL, Delfraissy JF et al. Perinatal HIV-1 transmission: Interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French perinatal cohort. *JAMA* 1998; 280: 55-60.
- Tovo PA, Newell ML, Mandelbrot L, Sempini E, Giaquinto C. Recommendations for the management of HIV-infected women and their infants – a European consensus. *Prenat Neonat Med* 1999; 4: 3-17.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Public Health Service Task Force Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. *MMWR* 1998; 47: 1-30.
- Lindgren S, Bohlin AB, Forsgren M, Arneborn M, Ottenblad C, Lidman K et al. Screening for HIV-1 antibodies in pregnancy: results from the Swedish national programme. *BMJ* 1993; 307: 1447-51.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.
- Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, Nkengasong J, Maurice C, Severin ST et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 781-5.
- Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siritwasin W, Young NL et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand. *Lancet* 1999; 353: 773-80.
- Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 795-802.
- Yerly S, Kaiser L, Race E, Bru JP, Clavel F, Perrin L. Transmission of antiretroviral-

drug-resistant HIV-1 variants. *Lancet* 1999; 354: 729-33.

- Birk M, Sönerberg A. Variations in the human immunodeficiency virus type 1 pol gene associated with reduced sensitivity to antiretroviral drugs in treatment of naive patients. *AIDS* 1998; 12: 2369-75.
- Taylor GP, Lyall EGH, Mercey D, Smith R, Chester T, Newell ML et al. British HIV Association guidelines for prescribing antiretroviral therapy in pregnancy (1998). *Sex Transm Inf* 1999; 75: 90-7.
- Brockmeyer N. The Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), The Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG). German-Austrian guidelines for HIV-therapy during pregnancy. *Status May/June* 1998. *Eur J Med Res* 1999; 4: 35-42.
- Referensgruppens för AntiViral terapi (RAV) hemsida: www.rav.nu
- Information från Läkemedelsverket 1999; 8: 37-41. Läkemedelsverkets hemsida: www.mpa.se
- Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084-9.

En fullständig referenslista kan erhållas från docent Ann-Britt Bohlin, Barnens Sjukhus, Huddinge Universitetssjukhus, 141 86 Stockholm.

Summary

Antiretroviral drugs and Caesarean section decrease the risk for HIV infection in children born to HIV infected mothers

Ann-Britt Bohlin, Susanne Lindgren, Knut Lidman, Anders Sönerberg

Läkartidningen 2000; 97: 3275-9.

There has been a substantial decrease in maternal-infant transmission of HIV in many European and North American countries during the past five years, from 15-25 per cent to approximately 5%. Reasons include the prophylactic administration of zidovudine to mother and child, more effective treatment strategies leading to decreased viral load during pregnancy, and increased use of elective Caesarean section. In developing countries however, the vertical transmission rate of HIV is still high at 25-40 per cent. Simpler and less expensive prophylactic regimens, such as nevirapine to mother and child at delivery and after birth, respectively, have raised hope. Drug resistance and the risk of adverse effects of antiretroviral drugs on the child are threats to the prevention of mother-to-infant transmission of HIV.

Correspondence: Ann-Britt Bohlin, Department of Pediatrics, Huddinge University Hospital, SE-141 86 Huddinge, Sweden.

E-mail: ann.britt.bohlin@klinvet.ki.se

Correspondence: Ann-Britt Bohlin, Department of Pediatrics, Huddinge University Hospital, SE-141 86 Stockholm, Sweden.

E-mail: ann.britt.bohlin@klinvet.ki.se