

# Profylax och behandling vid graviditet hos HIV-1 infekterade kvinnor, 2010

## – Behandlingsrekommendation

Profylax och behandling med antiretrovirala läkemedel samt utbredd användning av elektivt kejsarsnitt har lett till en mycket låg smittöverföring av HIV från mor till barn i Sverige under senare år. Tillkomsten av nya läkemedel, förändrad klinisk praxis, uppdaterade allmänna behandlingsrekommendationer [1] och ökad kunskap om resistens och dess betydelse gör att det finns ett behov av återkommande uppdateringar av rekommendationerna för "Profylax och behandling vid graviditet hos HIV-1 infekterade kvinnor".

Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV) har därför vid ett expertmöte den 25 mars 2010 uppdaterat behandlingsrekommendationerna från 2007 [2]. I den nya texten är aktuella behandlingsrekommendationer för icke-gravida beaktade [1].

### De viktigaste förändringarna jämfört med tidigare rekommendation är att:

- *Behandling under graviditet påbörjas senast under graviditetsvecka 14–18.*
- *Pågående välfungerande HIV-behandling vid konstaterad graviditet bör med några få undantag fortsättas.*
- *Lopinavir/r och atazanavir/r jämställs som rekommenderade proteashämmare under graviditet.*
- *Vaginal förlossning i fullgången tid kan vara aktuell om HIV RNA < 50 kopior/ml och inga obstetriska kontraindikationer föreligger.*
- *Vid HIV RNA > 50 kopior/ml inför förlossningen rekommenderas förlossning med planerat kejsarsnitt, intravenöst zidovudin och oralt nevirapin till modern samt postexpositionsprofylax med tre preparat till barnet.*
- *Vid prematurförlossning < gestationsvecka 34 rekommenderas intravenöst zidovudin samt tillägg av nevirapin som engångsdos till modern, samt till barnet vid 48–72 timmars ålder utöver övrig profylaktisk behandling.*
- *Vid planerat kejsarsnitt om HIV RNA < 50 kopior/ml behöver inte intravenöst zidovudin ges.*
- *Profylaktisk läkemedelsbehandling till barnet påbörjas så snart som möjligt och senast 4 timmar efter födelsen.*
- *Profylaktiskt zidovudin till barnet rekommenderas två gånger per dygn istället för som tidigare fyra gånger per dygn.*
- *Antalet provtagningstillfällen för barn till HIV-infekterade kvinnor har minskats och det är viktigt att samtliga provtagningar utförs i rätt tid och att svar erhålls på samtliga tagna prover, då annars diagnosen av ett HIV-infekterat barn kraftigt kan försenas.*

## 1. Bakgrund

### 1.1 HIV-överföring från mor till barn

#### 1.1.2 Allmänt

Mer än 90 % av alla HIV-infekterade barn i världen har smittats av modern under fosterlivet, i samband med födelsen eller via amning. WHO beräknar att ca 430 000 barn infekterades på detta sätt under 2008 [3]. Majoriteten HIV-infekterade barn föds fortfarande i Afrika där mortaliteten också är hög under de första levnadsåren. Utan behandling med HIV-läkemedel eller andra preventiva åtgärder är HIV-1-transmissionen från mor till barn 15–25 % om modern inte ammar. Risken för virusöverföring mellan mor och barn ökar mot slutet av graviditeten och merparten smittade barn infekteras i nära anslutning till eller vid födelsen. Om modern dessutom ammar sitt barn är tilläggsrisken 10–15 % (Evidensgrad 1a).

#### 1.1.3 Riskfaktorer och läkemedelsprofylax

Kvinnans virusnivå i plasma är den starkaste riskfaktorn för smittöverföring till barnet [4] (Evidensgrad 1a), men risken är så låg som 0,4–1 % hos kvinnor som har odetekterbar virusnivå genom antiretroviral kombinationsbehandling och som förlöses med kejsarsnitt. Låg virusnivå utan antiretroviral behandling är inte ett lika effektivt skydd mot smittöverföring [5]. Antiretroviral behandling och tidig kontroll av virusmängden samt bibehållen låg virusmängd under graviditeten är associerat med minskad risk för mor-barn transmission hos kvinnor med låg virusmängd vid tiden runt förlossningen [6]. Obstetriska riskfaktorer av betydelse är förlossnings-sätt, prematurförlossning < gestationsvecka 32 och lång tid mellan vattenavgång och förlossning. Fostervattenprov, skalpelektrod och andra invasiva ingrepp utgör sannolikt också en risk [7]. Transmissionsrisken vid fostervattenprov på kvinnor med kombinationsbehandling och HIV RNA < 50 kopior per ml är dock mycket låg [8, 9].

|   |    |
|---|----|
| <b>1. Bakgrund</b> .....  | 1  |
| <b>1.1 HIV-överföring från mor till barn</b> .....  | 1  |
| 1.1.2 Allmänt .....   | 1  |
| 1.1.3 Riskfaktorer och läkemedelsprofylax.....  | 1  |
| 1.1.4 Förlossningssätt .....  | 3  |
| 1.1.5 Svenska erfarenheter .....  | 3  |
| 1.1.6 HIV-2.....  | 3  |
| <b>1.2 HIV-läkemedel under graviditet</b> .....   | 3  |
| 1.2.1 Allmänt .....   | 3  |
| 1.2.2 HIV-läkemedels effekt på den gravida kvinnan .....  | 3  |
| 1.2.3 HIV-läkemedels effekt på foster och barn.....   | 3  |
| 1.2.4 Farmakokinetik under graviditet, placentapassage och passage till genitalslemhinna .....                                      | 4  |
| 1.2.5 Koncentrationsbestämning av antiretrovirala läkemedel.....  | 6  |
| 1.2.6 Resistens mot antiretrovirala läkemedel.....  | 6  |
| <b>2. Rekommendationer</b> .....  | 6  |
| <b>2.1 Allmänna</b> .....   | 6  |
| 2.1.1 HIV-screening av gravida .....  | 6  |
| 2.1.2 Överväganden före graviditet.....   | 6  |
| 2.1.3 Barnönskan hos diskordanta par.....   | 6  |
| <b>2.2 Mödravård och psykosocialt omhändertagande under graviditet</b> .....  | 7  |
| <b>2.3 Provtagning under graviditet och förlossning</b> .....   | 7  |
| 2.3.1 Bestämning av CD4-tal .....   | 7  |
| 2.3.2 Bestämning av HIV-RNA i plasma .....  | 7  |
| 2.3.3 Resistensbestämning inför profylax/behandling och vid misstänkt eller manifesterad svikt .....                                | 7  |
| 2.3.4 Bestämning av läkemedelskoncentration av NNRTI och PI .....   | 7  |
| 2.3.5 Fosterdiagnostik .....  | 7  |
| 2.3.6 Skalpprovtagning.....   | 7  |
| <b>2.4 Läkemedelsbehandling/profylax till kvinnan inför och under graviditet</b> .....  | 7  |
| 2.4.1 Kvinnor med pågående behandling vid konstaterad graviditet .....  | 7  |
| 2.4.2 Tidigare obehandlad kvinna som ska påbörja läkemedelsbehandling under graviditet.....   | 7  |
| 2.4.3 Tidigare läkemedelsexponerad, men för närvarande obehandlad kvinna som ska påbörja läkemedelsbehandling under graviditet..... | 8  |
| 2.4.4 Vid coinfektion HIV/Hepatit B.....  | 8  |
| 2.4.5 Kvinna med HIV-2.....   | 8  |
| <b>2.5 Läkemedelsbehandling/profylax till kvinnan inför förlossning</b> .....   | 8  |
| 2.5.1 HIV RNA i plasma > 50 kopior/ml inför förlossning (sista två veckorna före beräknad/planerad förlossning).....                | 8  |
| <b>2.6 Läkemedelsbehandling/profylax till kvinnan vid och under förlossning</b> .....   | 8  |
| 2.6.1 Om kvinnan har HIV RNA i plasma < 50 kopior/ml vid förlossningen .....  | 8  |
| 2.6.2 Om kvinnan har eller misstänks ha HIV RNA i plasma > 50 vid förlossning.....  | 8  |
| 2.6.3 Kvinna som inte är HIV-testad tidigare under graviditeten .....   | 8  |
| 2.6.4 HIV-infektion hos kvinna som upptäcks i samband med förlossningen .....   | 8  |
| <b>2.7 Läkemedelsbehandling/profylax till kvinnan efter förlossning</b> .....   | 9  |
| 2.7.1 Allmänt .....   | 9  |
| 2.7.2 Utsättning av profylax efter förlossning .....  | 9  |
| <b>2.8 Förlossningssätt</b> .....   | 9  |
| 2.8.1 Elektivt kejsarsnitt .....  | 9  |
| 2.8.2 Vaginal förlossning.....  | 9  |
| <b>2.9 Läkemedelsprofylax till barnet</b> .....   | 9  |
| 2.9.1 Allmänt .....   | 9  |
| 2.9.2 Kvinnans HIV RNA < 50 kopior/ml inför förlossningen .....   | 9  |
| 2.9.3 Vid prematurförlossning < gestationsvecka 34 och HIV RNA < 50 kopior/ml .....   | 9  |
| 2.9.4 Kvinnans HIV RNA > 50 kopior/ml inför förlossningen .....   | 9  |
| <b>2.10 Uppfödning av barnet</b> .....  | 11 |
| <b>2.11 Uppföljning av barn till HIV-infekterade kvinnor</b> .....  | 11 |
| 2.11.1 Allmänt .....  | 11 |
| 2.11.2 Fastställande av infektionsstatus .....  | 11 |
| 2.11.3 Vaccination.....   | 11 |
| <b>3. Referenser</b> .....  | 13 |
| <b>4. Deltagare</b> .....   | 15 |

Zidovudin gavs till gravida kvinnor i den första studien (ACTG 076) som visade på effekt av läkemedelsprofilax på mor-barn transmission av HIV [10], och har av tradition oftast ingått i kombinationsbehandling syftande till profilax mot mor-barn transmission av HIV sedan dess. I ACTG 076 gavs även intravenöst zidovudin till modern i samband med förlossningen samt zidovudin monoterapi till barnet. Det finns inget stöd för att zidovudin skulle vara överlägset andra NRTI-preparat vad gäller profilax mot mor-barn transmission och inte heller för att intravenöst zidovudin till kvinnor med HIV RNA < 50 kopior/ml i anslutning till förlossningen ytterligare minskar risken för smitta.

#### 1.1.4 Förlossningssätt

Elektivt kejsarsnitt som ensam åtgärd minskar risken för transmission till barnet med ca 50 % [11] (Evidensgrad 1b). Transmissionsfrekvensen är 0,4 – 1 % om kvinnan utöver elektivt kejsarsnitt behandlas med antiretroviral kombinationsterapi (minst tre preparat) och har mycket låg eller icke detekterbar virusnivå i blodet [12] (Evidensgrad 1a). Jämförbara låga transmissionsfrekvenser har setts i kohorter med vaginalförlösta kvinnor behandlade med kombinationsbehandling och med HIV-RNA < 50 kopior/ml [13, 14]. Efter att ha ökat fram till 2002–2004 har andelen elektiva kejsarsnittsförlossningar minskat i västra Europa, sannolikt speglade den osäkerhet som råder omkring värdet av elektivt kejsarsnitt vid effektiv antiretroviral kombinationsbehandling [15].

På grund av den mycket låga risken för HIV transmission till barnet för kvinnor med antiretroviral behandling och HIV RNA < 50 kopior/ml (se ovan) har det för denna grupp inte gått att visa om elektivt kejsarsnitt medför en fördel ur transmissionssynpunkt, jämfört med vaginal förlossning. Kejsarsnitt innebär en viss ökad risk för komplikationer hos kvinnan, såsom trombos, infektion och blödning. Mot den bakgrunden diskuteras om det är motiverat att utföra elektivt kejsarsnitt för att eventuellt uppnå en ännu lägre risk för transmission till barnet i de fall icke-detekterbara virusnivåer i plasma uppnåtts under kombinationsbehandling [12]. För kejsarsnitt talar att HIV kan finnas i förlossningskanalen även om det inte är påvisbart i plasma [16], vilket visats kunna korrelera med kortare behandlingstid med läkemedel [17]. Vidare kan risken för smittöversättning öka i samband med komplicerade vaginala förlossningar, till exempel vid behov av instrumentella ingrepp, långdraget värkarbete eller lång tid mellan vattenavgång och förlossning. Dessa komplikationer är vanligare hos förstföderskor. Praktiska överväganden, såsom möjlighet till planering, förlossning dagtid och tillgång till van personal är andra faktorer som talar för elektivt kejsarsnitt.

#### 1.1.5 Svenska erfarenheter

I Sverige minskade smittöverföringen från 25 % till 8 % när rutinmässig zidovudinprofilax infördes 1994. Fortsatt minskad smittöverföring sågs från

1998 relaterat till ökande andel elektiva kejsarsnitt och användande av antiretroviral kombinationsbehandling. Mellan 1999 – 2006 smittades ett barn motsvarande en smittöversättningsfrekvens på 0,4 % (1/263). Efter 2006 har två HIV-1-infekterade barn fötts i Sverige av kvinnor vars HIV-infektion diagnostiserats före förlossningen, motsvarande en smittöversättningsfrekvens på ca 1 %. Dessutom har 2 infekterade barn rapporterats där HIV diagnosen hos kvinnan inte var känd vid förlossningen. Det föds årligen 40 – 50 barn av HIV-infekterade kvinnor i Sverige.

#### 1.1.6 HIV-2

Risken för mor-barn transmission är generellt lägre vid HIV-2 än vid HIV-1, vilket sannolikt beror på att HIV-2 infekterade individer vanligtvis har låg virusnivå i blodet även utan antiretroviral behandling [18].

## 1.2 HIV-läkemedel under graviditet

### 1.2.1 Allmänt

Kombinationsbehandling med läkemedel mot HIV under graviditet kan ges av två skäl; dels för att behandla kvinnans egen HIV-infektion om indikation för detta föreligger [1], dels som profilax för att hindra transmission av virus till barnet. HIV-behandling kan ibland vara förenad med biverkningar, t.ex. gastrointestinala besvär, anemi och trötthet som är särskilt svåra att bedöma och hantera under graviditet då dessa symtom också är vanliga graviditetsbetingade besvär.

### 1.2.2 HIV-läkemedels effekt på den gravida kvinnan

Kvinnor som påbörjar nevirapinbehandling för första gången med CD4-cellstal över 250 x 10<sup>6</sup>/L har en ökad risk för allvarlig, potentiellt livshotande levertoxicitet [19]. Kvinnor som blir gravida under pågående nevirapinbehandling förefaller inte löpa ökad risk för detta tillstånd oavsett CD4-cellsnivå.

### 1.2.3 HIV-läkemedels effekt på foster och barn

Försiktighet bör generellt iaktas med nyintroducerade läkemedel under graviditet, p.g.a. osäkerhet om eventuell påverkan på fostret/barnet. Man har hittills inte påvisat någon ökning av det totala antalet missbildningar vid antiretroviral behandling under graviditet. I ”Antiretroviral Pregnancy Registry” (APR) [20], en pågående prospektiv studie av främst amerikansk HIV-population, sågs missbildningar hos 2,8 % av 4700 levande födda barn exponerade för HIV-behandling under första trimestern, vilket var jämförbart både med dem som exponerats under senare del av graviditeten och en icke HIV-infekterad kontrollgrupp (2,5 respektive 2,7 %). APR-registret utesluter (CI 95%) en dubblad risk för fosterskada för NRTI-preparaten (undantaget didanosin, där misstanke om riskökning inte kunnat uteslutas), NNRTI-preparaten efavirenz och nevirapin och för proteashämmarna atazanavir, indinavir,

lopinavir, nelfinavir och ritonavir. För nyare preparat finns inte tillräckligt med data för analys.

***NRTI:*** Zidovudin, det läkemedel för vilket det finns mest data, kan ge upphov till reversibel anemi hos barnet. Ett litet antal fall av svåra neurologiska symtom och tecken på mitokondriell sjukdom hos zidovudin-exponerade barn har rapporterats från Frankrike [21] men har inte kunnat verifieras i undersökningar av stora barnkohorter i övriga Europa och USA [22, 23]. Abakavir saknar signal avseende fosterskadande effekter. Innan abakavir-behandling startas rekommenderas kontroll av HLA B\*5701, och behandling ges bara till patienter som är negativa i testet. Tenofovir har hittills använts med försiktighet pga. dess dosberoende njurtoxicitet (tubuliskada, medför fosfatförluster och härmed benpåverkan, osteomalaci). Skador på dessa organ sågs, som förväntat, hos apor efter höga exponeringar av moderdjuret [24]. Endast små studier finns med specifik uppföljning (njurfunktion, benmassa, benmarkörer etc.) av barn som exponerats under fostertilivet. Resultaten, ännu inte publicerade, talar inte för att tenofovir är skadligt, men uppföljningen är kortvarig, och antalet barn litet [25-27]. Didanosin och stavudin anses olämpliga preparat för modern ur biverkningssynvinkel (uttalad mitokondriotoxicitet), och för didanosin finns viss misstanke om ökad risk för fosterskada [20].

***PI:*** Atazanavir medför ofta viss bilirubinstegring (hämmning av enzymet UGT1A), vilket hittills medfört viss tveksamhet för detta preparat. Atazanavir-exponeringen i barnet är dock så låg (< 20 % av den maternella) att risken för skadlig bilirubinstegring hos det nyfödda barnet ses som mycket låg [28]. I mindre studier har man inte heller noterat ökad eller mera långvarig ikterus hos exponerade barn [28-30]. Saquinavir/r har nyligen visat sig vara behäftat med uttalade effekter på QT-tid, mest uttalad på kvinnor. Nyinsättning av saquinavir/r under graviditet kan härmed inte rekommenderas. För darunavir/r finns otillräckligt med data. Inget specifikt sågs dock i prekliniska studier.

***NNRTI:*** Efavirenz har associerats med teratogena effekter på apa. Av 20 intrauterint efavirenz-exponerade hade tre fosterskador (neuralrördefekt 2 st, gomspalt 1st) och efavirenz blev kontraindicerat under graviditet redan inför godkännandet. Mekanismisk förklaring saknas dock. I APR har hittills inget fall av neuralrördefekt (0/277) registrerats hos barn som följt prospektivt och exponerats under första trimestern [20]. I en metaanalys av 11 prospektiva och 5 retrospektiva kohorter sågs ingen ökad risk för fosterskador i stort (RR 0.87) vid jämförelse av 1256 barn exponerade för efavirenz (varav 1132 under första trimestern) jämfört med 7163 barn med intrauterin exposition för andra HIV-läkemedel. Endast ett fall av neuralrörsskada rapporterades bland de 1132 barnen med tidig exponering [31]. Även om risken förefaller låg skall tills vidare efavirenz inte

ges till kvinnor som planerar för graviditet. För kvinnor som blir gravida under behandling med efavirenz rekommenderas inte att behandlingen avbryts, då neuralröret sluts redan under 6:e graviditetsveckan, och efavirenz har lång halveringstid.

#### *1.2.4 Farmakokinetik under graviditet, placenta-passagen och passage till genitalslemhinna*

En snabbare läkemedelselimination (clearance) har rapporterats för ett flertal läkemedel under graviditet. Denna effekt är vanligen mest uttalad under tredje trimestern. Efter förlossningen normaliseras farmakokinetiken inom några dagar till veckor. Andra farmakokinetiska förändringar som beskrivits under graviditet inkluderar förändrad absorption, distributionsvolym och proteinbindning [16]. På grund av förändrad farmakokinetik kan ändrad läkemedelsdosering under graviditet ibland övervägas i fall där signifikant läkemedelsresistens föreligger. De antiretrovirala läkemedlens farmakokinetik under graviditet är i varierande grad studerad för olika läkemedel.

***NRTI:*** För zidovudin, abakavir, didanosin och lamivudin påverkas farmakokinetiken i liten utsträckning vid graviditet. Exponeringen för tenofovir och emtricitabin sjunker måttligt, men det är osannolikt att detta borde motivera någon dosändring [29, 32].

***NNRTI:*** Nevirapins farmakokinetik påverkas endast i ringa mån av graviditet. För efavirenz förefaller data saknas, medan mycket sparsamma, preliminära data talar för att exponeringen av etravirin inte förändras nämnvärt under graviditet [33].

***PI:*** Studier utförda med den tidigare kapselberedningen av Kaletra® har visat att oralt clearance för lopinavir är cirka 50 % högre vid graviditetsvecka 30-37 än efter förlossningen, vilket ger uttalat minskad exponering [17]. Kaletrakapseln är dock idag ersatt av en tablettberedning som uppvisar högre biotillgänglighet än kapslarna. Tillgängliga data tyder på att exponeringen minskar i ungefär motsvarande proportion som för kapslarna. Det saknas stöd för att den minskade lopinavir-exponeringen i graviditet skulle leda till minskad effekt vid behandling av patienter vars virus har full känslighet för lopinavir; således finns inget tydligt underlag för att generellt rekommendera en dosökning hos dessa patienter. Hos patienter vars virus har nedsatt känslighet för lopinavir finns data som tyder på att den minskade lopinavirexpositionen skulle kunna leda till suboptimal effekt [18, 19]. Hos sådana patienter bör dosökning övervägas, särskilt om plasmakoncentrationsbestämning (se nedan) visar relativt låg exponering. Vetenskaplig dokumentation för denna strategi saknas dock. Det kan också argumenteras att patienter som skulle vara i behov av en dosökning i detta läge snarare bör behandlas med darunavir. För detta preparat är dock erfarenheten vid graviditet liten och den farmakokinetiska dokumentationen begränsar sig till fall-

beskrivningar. De enstaka data som finns tyder på en minskad exponering även för darunavir i graviditetens tredje trimester, vilket på teoretiska grunder är att förvänta. För atazanavir finns nu flera studier av exponering i graviditet. Dessa är inte helt entydiga. Bilden är, liksom för lopinavir, att exponeringen minskar, men att ritonavirbostrad behandling i normal dos ändå borde vara tillräcklig för adherenta patienter utan uttalad resistens [26-28, 34]. Vid uttalad resistens är övervägandena desamma som för lopinavir (se ovan).

*Övriga klasser:* Farmakokinetiska data under graviditet saknas för de relativt nya preparaten raltegravir och maraviroc.

De flesta nukleosidanaloger passerar i stor utsträckning över placenta till fostret (t.ex. zidovudin, lamivudin, abakavir, emtricitabin, tenofovir). Detta gäller även för nevirapin som snabbt och fullständigt passerar över placenta och ger en hög serumkoncentration hos fostret om modern intar preparatet minst en timme före förlossning. I studerade fall har proteashämmare visats passera placentabarriären i liten omfattning. Detsamma gäller troligen för enfuvirtid.

De antiretrovirala läkemedlens penetration över de genitala slemhinnorna har studerats genom provtagning av cervix- och vaginalsekret. Zidovudin, lamivudin, tenofovir, emtricitabin, nevirapin, maraviroc och raltegravir förekommer i lika höga eller högre koncentrationer jämfört med i plasma.

**Tabell 1. HIV-läkemedel under graviditet**

| Läkemedelsklass  | Preparat                                       | Kommentar   |
|--|--|---|
| <b>Nukleosidanaloger (NRTI)</b>  |  |   |
| Rekommenderas  | Lamivudin<br>Zidovudin                         |   |
| Alternativ   | Abakavir<br><br>Emtricitabin<br>Tenofovir      | Kontrollera HLA-B*5701 på kvinnan innan insättandet.<br><br>1:a linjens behandling vid coinfektion med hepatit B. Minskad bentäthet hos avkomman vid hög dos givet till gravida rhesusapor [24, 39].  |
| Rekommenderas inte   | Didanosin<br>Stavudin                          | Mitokondriotoxicitet med bland annat ökad risk för laktacidosis   |
| <b>Icke-nukleosid RT-hämmare (NNRTI)</b>                               |  |   |
| Alternativ   | Nevirapin                                      | Ökad risk för levertoxicitet vid CD4 > 250 x 10 <sup>6</sup> /l vid behandlingsstart [19].  |
| Rekommenderas inte*  | Efavirenz<br><br>Etravirin                     | Studier på apor har visat signifikant ökad risk för allvarliga missbildningar vid användning under 1:a trimestern. Dessutom finns 6 retrospektiva fallbeskrivningar och en prospektiv beskrivning av neuralrördefekt hos människa. *Användning från 2:a trimestern kan övervägas om alternativ saknas.<br><br>Otillräcklig dokumentation. |
| <b>Proteashämmare (PI)</b>   |  |   |
| Rekommenderas  | Atazanavir/r<br>Lopinavir/r                    |   |
| Rekommenderas inte   | Nelfinavir                                     |   |
| Otillräcklig dokumentation för rekommendation                          | Darunavir/r<br>Fosamprenavir/r<br>Tipranavir/r |   |
| <b>Integrashämmare, Inträdeshämmare (Fusionshämmare, CCR5-hämmare)</b> |  |   |
| Otillräcklig dokumentation för rekommendation                          | Enfuvirtid<br>Maraviroc<br><br>Raltegravir     | Passerar inte placenta<br>Passerar inte placenta. Har använts som förstärkning vid avancerad resistens.<br><br>Passerar placenta hos råttor. I djurstudier har en 1,5-2,5 gånger högre koncentrationen uppmätts hos foster jämfört med hos modern. Ett alternativ vid avancerad resistens.  |

För abakavir liksom proteashämmarna är koncentrationerna i vaginalsekret betydligt lägre än i plasma. Efavirenz uppvisar mycket låga nivåer i vaginalsekret [35-38]. Det saknas dock studier som direkt korrelerar läkemedelskoncentrationer i vaginalsekret med skyddseffekt mot överföring av HIV från mor till barn.

#### 1.2.5 Koncentrationsbestämning av antiretrovirala läkemedel

Möjlighet till rutinmässig plasmakoncentrationsbestämning finns idag i Sverige för de vanligast använda proteashämmarna, för efavirenz och för nevirapin (se <http://www.karolinska.se/lab>). Då en ritonavirbostrad proteashämmare används hos patienter vars virus väsentligen saknar resistens finns inget stöd för koncentrationsstyrd behandling. Koncentrationsbestämning rekommenderas om möjligt vid profylaktisk användning av läkemedel med ofullständig farmakokinetisk dokumentation i nyföddhetsperioden, t.ex. lopinavir/r (faktaruta 1) (Rekommendationsgrad D). Möjlighet till rutinmässig plasmakoncentrationsbestämning av NRTI, etravirin, maraviroc och raltegravir saknas i Sverige.

#### 1.2.6 Resistens mot antiretrovirala läkemedel

All HIV-behandling som tillåter virusförökning innebär stor risk för resistensutveckling. Resistent virus är oftast ett resultat av tidigare terapivikt, men kan också bero på smitta med resistent virus. Resistens hos en gravid kvinna kan innebära flera problem såsom: 1) en ökad risk för smitta till barnet eftersom det kan vara svårare att uppnå behandlingsmålet < 50 HIV RNA kopior/ml; 2) att kvinnan och fostret kan behöva exponeras för läkemedel med begränsad säkerhetsdokumentation; 3) begränsade terapeutiska alternativ för barnet om det skulle smittas.

Det finns en särskild resistensproblematik när nevirapin används som profylax mot mor-barn smitta [15] eftersom nevirapin har lång halveringstid, framförallt när det ges i engångsdos, och dessutom har en låg resistensbarriär. Nevirapin i engångsdos till mor och barn har under flera år favoriserats av WHO som profylax mot mor-barn smitta i resursfattiga områden. Nyttan i form av minskad mor-barn smitta har ansetts större än risken för resistens, men nu prioriterar man utvecklandet av ekonomiskt överkomliga alternativ med bättre resistensprofil. Den långa halveringstiden innebär även problem om en kombinationsbehandling med nevirapin sätts ut, t.ex. efter förlossning, eftersom det kan leda till en funktionell monoterapi om inte nevirapin sätts ut någon till några veckor innan övriga läkemedel. Liknande, men inte lika uttalad, problematik finns för efavirenz, lamivudin och emtricitabin som också har lång halveringstid och låg resistensbarriär.

## 2. Rekommendationer

### 2.1 Allmänna

#### 2.1.1 HIV-screening av gravida

En förutsättning för förebyggande åtgärder mot smittöverföring från mor till barn är att kvinnans HIV-infektion är känd under graviditeten. Därför ska alla gravida kvinnor i Sverige enligt Socialstyrelsens föreskrifter erbjudas HIV-test och rådgivning angående skydd mot smitta och smittöverföring av HIV, vid varje graviditet. Co-infektion med hepatit B och C har betydelse för kvinnan själv samt för överföringsrisken av dessa tre virusinfektioner till barnet.

Det är viktigt att mödravårdscentralernas personal utbildas och uppdateras om HIV så att testet med tillhörande rådgivning kan erbjudas på ett professionellt och förtroendeskapande sätt. Personer utan tillstånd att vistas i Sverige bör också ges praktisk och ekonomisk tillgång till testning, profylax och omhändertagande under graviditet, vid förlossning och efter barnets födelse i samma utsträckning som de med uppehållstillstånd eller medborgarskap.

#### 2.1.2 Överväganden före graviditet

De senaste årens behandlingsframsteg har lett till att allt fler HIV-infekterade individer planerar för familj och barn. Antikonception, barnönskan och smittorisker med och utan välinställd HIV-behandling bör diskuteras och belysas ur olika perspektiv. Kvinnan/paret informeras om vad som är känt och okänt om såväl kort- som långtidseffekter av HIV-läkemedel på barn som exponeras under fosterlivet. Eventuell antiretroviral läkemedelsbehandling bör ses över och vid behov ändras.

#### 2.1.3 Barnönskan hos diskordanta par

I relationer där den ena parten är infekterad och den andra inte, bör paret ges information och råd om hur smittriskerna kan minskas om man önskar få barn. Om enbart mannen är HIV-infekterad och har antiretroviral kombinationsbehandling och välkontrollerad infektion med odetekterbart virus i plasma kan remiss skickas till en fertilitetsenhet. Vid in vitro fertilisering (IVF) och mikroinjektion med en spermie (ICSI) efter spermatvätt bedöms smittorisken som mest osannolik. Andra alternativ, såsom insemination med föregående kontroll av att det inte finns detekterbart virus i seminalplasman, medför endera att respektive viruslaboratorium måste analysera och svara ut samma dag som provet lämnas, eller att fryst sperma används, vilket är mindre effektivt än att använda färsk. Om enbart kvinnan är HIV-infekterad ges information till paret om heminsmination vid ägglossningstid med sperma uppdragen i plastsprutor, så att den osmittade mannen inte utsätts för smittrisk. IVF av HIV-infekterade kvinnor har hittills inte varit möjligt i Sverige, då

risken för smittöverföring till barnet inte betraktats som tillräckligt låg. Rekommendationsgruppen är kritisk till detta och förordar att fertilitetsutredning och assisterad befruktning ska tillåtas för välbehandlade HIV-infekterade kvinnor.

## 2.2 Mödravård och psykosocialt omhändertagande under graviditet

Mödravården av HIV-infekterade kvinnor bör ske på specialismödravårdsenhet. För att medicinskt och psykosocialt bäst följa den gravida HIV-infekterade kvinnan och hennes partner bör detta ske genom nära och väl organiserat samarbete i ett multidisciplinärt team bestående av HIV-kunnig gynekolog/obstetriker, barnmorska, barnläkare, HIV-specialiserad infektionsläkare och HIV-sjuksköterska. Vidare behövs också nära kontakt med kurator samt vid särskilda behov även HIV-kunnig psykolog och psykiater. Kvinnan bör få hjälp att etablera kontakt med barnavårdscentralen (BVC) innan förlossningen. På enheter med få HIV-infekterade gravida kvinnor är det viktigt att utveckla kontaktvägar till centra med större patientflöde och erfarenhet. Här kan InfCareHIV vara till hjälp.

## 2.3 Provtagning under graviditet och förlossning

### 2.3.1 Bestämning av CD4-tal

- En gång varje trimester – cirka graviditetsvecka 10, 20 och 30.

### 2.3.2 Bestämning av HIV-RNA i plasma

- Inför behandlingsstart.
- Inför förändringar i behandlingen.
- Fyra veckor efter insatt eller förändrad behandling och därefter var 4:e vecka tills HIV-RNA <50 kopior/ml. Om behandlingen inleds sent under graviditeten tas provet 1–2 veckor efter behandlingsstart.
- Minst en gång varje trimester, cirka 3 veckor före planerat kejsarsnitt, samt i samband med förlossningen.
- Vid planerad vaginal förlossning bör HIV RNA dessutom kontrolleras var 14:e dag fr.o.m. vecka 34 med begäran om snabbt svar.
- Det virologiska målet med behandlingen är att uppnå HIV RNA < 50 kopior/ml så snart som möjligt, men senast före partus.

### 2.3.3 Resistensbestämning inför profylax/behandling och vid misstänkt eller manifesterad svikt

- Resistensbestämning bör utföras före behandlings/profylax-start. Analys kan även utföras på sparade plasma- eller serumprov. Vid låg virusnivå i plasma kan test av celler (DNA) övervägas.
- Erhållna resultat kan behöva tolkas i samråd med expert på resistensbedömning och tidigare behandlingshistoria bör beaktas.

- Vid sviktande behandling och resistent virus bör terapin oftast modifieras och utvidgad profylaktisk behandling ges till barnet.
- Risken för resistens som inte upptäcks med vanlig resistenstest (minoritetsmutationer) bör inte glömmas bort, liksom risken för superinfektion med resistent virus, t.ex. från en partner med resistensproblem.

### 2.3.4 Bestämning av läkemedelskoncentration av NNRTI och PI

- Vid behandlingssvikt.
- Vid bristande följsamhet eller om tidigare resistens mot PI finns bör plasmakoncentrationsbestämning i andra och/eller tredje trimestern utföras, följt av dosökning vid påtagligt låga koncentrationer. Värdet av detta är dock oklart.
- Vid användning av preparat som väsentligen saknar farmakokinetisk dokumentation i graviditet (exempelvis efavirenz). Utförs lämpligen under andra trimestern (minst 10 dagar efter insättning av behandling) och/eller i graviditetsvecka 30.

### 2.3.5 Fosterdiagnostik

- I de fall där fosterdiagnostik är indicerad av åldersskäl eller vid oro för kromosomavvikelse rekommenderas i första hand en kombination av ultraljud och biokemiska undersökningar (KUB) för riskbedömning.
- Amniocentes är i princip kontraindicerat vid HIV. Om risken för kromosomavvikelse efter icke-invasiv undersökning befinns vara hög och amniocentes övervägs, skall kombinationsbehandling ges före ingreppet i syfte att uppnå HIV RNA < 50 kopior/ml.

### 2.3.6 Skallprovtagning

- Bör om möjligt undvikas.

## 2.4 Läkemedelsbehandling/profylax till kvinnan inför och under graviditet

### 2.4.1 Kvinnor med pågående behandling vid konstaterad graviditet

- Grundprincipen är att en välfungerande behandling kan fortsätta eftersom behandlingsbyten alltid medför en risk för försämrade behandlingseffekt.
- Didanosin och stavudin bör bytas ut (se 1.2.3).
- Efavirenz är klassat som teratogent, men risken för missbildningar bedöms enligt tidigare resonemang vara mycket låg. Rekommendationen är att fortsätta med efavirenz.

### 2.4.2 Tidigare obehandlad kvinna som ska påbörja läkemedelsbehandling under graviditet

- Behandling bör påbörjas senast i graviditetsvecka 14–18 (Rekommendationsgrad D).

- Behandling påbörjas redan under första trimestern om det behövs (låga CD4-cellstal).
- Hänsyn tas till eventuell resistens.
- I första hand rekommenderas två NRTI + boostrad PI (Rekommendationsgrad B).
- NRTI:
  - I första hand zidovudin + lamivudin
  - I andra hand abakavir + lamivudin eller tenofovir + emtricitabin
  - Om zidovudin ges så bör preparatet bytas ut efter förlossningen.
  - Om abakavir ska ingå i behandlingen bör modern testas för HLA B\*5701 före insättandet.
- PI:
  - I första hand lopinavir/r (i tvådos) eller atazanavir/r (Rekommendationsgrad D).
- NNRTI:
  - Efavirenz är ett alternativ efter första trimestern
  - Nevirapinbehandling bör inte påbörjas hos kvinnor med CD4 > 250 x 10<sup>6</sup> celler/ml.
- Nyare läkemedel, såsom etravirin, raltegravir (se 2.5.1) och darunavir, används vanligtvis enbart om kvinnan har resistensproblematik efter tidigare behandling.

#### 2.4.3 Tidigare läkemedelsexponerad, men för närvarande obehandlad kvinna som ska påbörja läkemedelsbehandling under graviditet

- Hänsyn tas till eventuell resistens.
- Risk för resistens under detektionsgräns bör beaktas. Detta gäller fr.a. resistens mot NNRTI och lamivudin/emtricitabin.

#### 2.4.4 Vid coinfektion HIV/Hepatit B

- Vid samtidig kronisk HBV-infektion är tenofovir + emtricitabin förstahands-NRTI

#### 2.4.5 Kvinna med HIV-2

- Samma principer som vid HIV-1 beträffande behandling för kvinnans egen del, förlossningssätt och profylax till barnet.
- HIV-2 specifik kombinationsbehandling skall användas enligt allmänna HIV behandlingsrekommendationen ([www.rav.nu](http://www.rav.nu)) [1].
- Använd inte NNRTI-preparat

### 2.5 Läkemedelsbehandling/profylax till kvinnan inför förlossning

#### 2.5.1 HIV RNA i plasma > 50 kopior/ml inför förlossning (sista två veckorna före beräknad/planerad förlossning)

- Vid HIV RNA i plasma > 50 kopior/ml i sista planerade provtagning rekommenderas förnyad HIV RNA test med snabbsvar.
- Vid fortsatt HIV RNA i plasma > 50 kopior/ml eller om förnyad test inte hinner utföras rekom-

menderas om möjligt kontakt med expertis på behandling av gravida HIV-infekterade kvinnor. Dessutom bör planerat kejsarsnitt utföras även om vaginal förlossning tidigare har planerats.

- Vid misstanke om behandlingssvikt bör intensifierad behandling baserad på behandlingshistoria och resistensmönster övervägas.
- Tillägg av raltegravir kan vara ett alternativ.

### 2.6 Läkemedelsbehandling/profylax till kvinnan vid och under förlossning

#### 2.6.1 Om kvinnan har HIV RNA i plasma < 50 kopior/ml vid förlossningen

- Kvinnan rekommenderas ta sina antiretrovirala tabletter inför kejsarsnitt även om fasta inför operation föreskrivs.
- Vid vaginal förlossning och vid prematurförlossning < gestationsvecka 34 ges dessutom iv zidovudin till modern under förlossning/sectio (se Faktaruta 1 och avsnitt 2.9.3).
- Vid prematurförlossning < gestationsvecka 34 rekommenderas dessutom nevirapin po till kvinnan i engångsdos 4–12 timmar före barnets beräknade födelse (se Faktaruta 1 och avsnitt 2.9.3).

#### 2.6.2 Om kvinnan har eller misstänks ha HIV RNA i plasma > 50 vid förlossning

- Förlossning med kejsarsnitt.
- Intravenöst zidovudin under förlossningen.
- Nevirapin po till kvinnan i engångsdos 4–12 timmar före barnets beräknade födelse och post-expositionsprofylax med tre preparat till barnet (se Faktaruta 1 och avsnitt 2.9.3).

#### 2.6.3 Kvinna som inte är HIV-testad tidigare under graviditeten

- I de fall en kvinna inkommer för förlossning utan att tidigare testats för HIV bör HIV-test med akutsvar erbjudas på förlossningsavdelningen.
- Vid positivt test, se avsnitt 2.6.4.

#### 2.6.4 HIV-infektion hos kvinna som upptäcks i samband med förlossningen

- Kvinnan ges omedelbart läkemedel som passerar placenta som pre-expositionsprofylax till barnet: Zidovudin intravenöst, och nevirapin 200 mg x 1 per os (se faktaruta 2) och tenofovir 490 mg x 1 per os.
- Om möjligt genomförs ett akut kejsarsnitt före etablerat värkarbete och vattenavgång (Rekommendationsgrad D).
- Blodprov tas för senare analys av HIV RNA, CD4-celltal och resistens.
- Gänge kombinationsbehandling till kvinnan. Behandlingen ska pågå i minst 4 veckor oavsett CD4-celltal (risk för resistensutveckling mot nevirapin).

- Efter förlossningen skall kvinnans immunstatus utredas för ställningstagande till fortsatt anti-retroviral behandling.
- Till barnet ges postexpositionsprofylax med tre preparat (se avsnitt 2.8.4 och Faktaruta 1).
- I de fall där kvinnans HIV-diagnos uppdagas först efter barnets födelse kan ovanstående handläggning beträffande profylax till barnet följas upp till 48 timmar efter barnets födelse (se avsnitt 2.9.4).

## 2.7 Läkemedelsbehandling/profylax till kvinnan efter förlossning

### 2.7.1 Allmänt

- Den antivirala behandlingen bör i de flesta fall fortsätta också efter graviditeten eftersom behandlingsavbrott innebär risker också hos patienter som startat behandling med relativt höga CD4-celltal [40].

### 2.7.2 Utsättning av profylax efter förlossning

- I de fall där man ändå beslutar sig för att avbryta behandlingen och där nevirapin använts i engångsdos tillsammans med annan profylax, bör behandlingen med de övriga preparaten fortsätta fyra veckor efter förlossningen (Rekommendationsgrad D).
- Beträffande lamivudin, emtricitabin och efavirenz som också har lång halveringstid och låg resistensbarriär finns inga säkra rekommendationer för hur detta ska hanteras vid utsättning. Fyra veckors monoterapi med atazanavir/r, darunavir/r eller lopinavir/r efter utsättning av ovan nämnda preparat kan vara ett alternativ.

## 2.8 Förlossningssätt

### 2.8.1 Elektivt kejsarsnitt

- Elektivt kejsarsnitt rekommenderas i första hand (Rekommendationsgrad A).
- För att minska risken för akut kejsarsnitt bör elektivt kejsarsnitt utföras 2–3 veckor före beräknad förlossning.
- Om en kvinna som planerats föda med elektivt kejsarsnitt inkommer till förlossningsavdelningen i aktivt förlossningsarbete bör akut kejsarsnitt övervägas, om inte förlossningen framskridit alltför långt.
- Kvinnan rekommenderas ta sina antiretrovirala tabletter inför kejsarsnitt även om fasta inför operationen föreskrivs.
- Antibiotikaproylax ges på samma indikationer som för icke HIV infekterade kvinnor (Rekommendationsgrad D).
- Vid coinfektion HIV/hepatit C rekommenderas i första hand sectioförlossning, p.g.a. tidigare beskriven ökad risk för transmission av hepatit C vid vaginal förlossning om kvinnan har HIV.

### 2.8.2 Vaginal förlossning

- Vaginal förlossning är ett alternativ för kvinnor, speciellt omfödskor med tidigare okomplicerad vaginal förlossning, som har välfungerande kombinationsbehandling, odetekterbar virusnivå, saknar obstetriska riskfaktorer och uttrycker önskemål om att föda på detta sätt (Rekommendationsgrad D).

## 2.9 Läkemedelsprofylax till barnet

### 2.9.1 Allmänt

- Profylaktisk behandling till barn ges i 4 veckor (undantaget nevirapin som ges i 2 veckor) (se faktaruta 1).
- Behandlingen påbörjas så snart som möjligt och senast vid 4 timmars ålder.

### 2.9.2 Kvinnans HIV RNA < 50 kopior/ml inför förlossningen

- Zidovudin monoterapi ges till barnet med start inom 4 timmar efter förlossningen.
- Vid vaginal förlossning ges intravenöst zidovudin till modern under förlossningen i syfte att säkra tillförsel av läkemedel till barnet.

### 2.9.3 Vid prematurförlossning < gestationsvecka 34 och HIV RNA < 50 kopior/ml

- Det kan vara svårt att tidigt tillföra läkemedel enteralt till prematurfödda barn varför tillförsel av läkemedel som passerar placenta till modern, bedöms vara av ökat värde i denna grupp.
- Intravenös infusion med zidovudin till modern i samband med förlossning/sectio.
- Nevirapin per os till modern i engångsdos 4–12 timmar före barnets beräknade födelse.
- Nevirapin per os som engångsdos till barnet vid 48–72 timmars ålder.
- Zidovudin monoterapi till barnet så snart som möjligt och senast vid 4 timmars ålder.
- Behandlingen av modern ska pågå i minst 4 veckor oavsett CD4-celltal (risk för resistensutveckling mot nevirapin).

### 2.9.4 Kvinnans HIV RNA > 50 kopior/ml inför förlossningen

- Intravenös infusion med zidovudin till modern i samband med kejsarsnittet.
- Nevirapin per os till modern i engångsdos 4–12 timmar före barnets beräknade födelse.
- Kombinationsterapi som postexpositionsprofylax till barnet. I första hand ges nevirapin, zidovudin och lamivudin. Påbörjas inom 4 timmar efter förlossningen. Om modern fått nevirapin mer än 2 timmar innan förlossningen kan dock första dosen nevirapin ges till barnet vid ett dygns ålder.
- Vid känd eller misstänkt läkemedelsresistens hos moderns virus ges profylaktisk behandling till barnet efter individuell bedömning.
- För preparat och dosering, se faktaruta 1.

**Faktaruta 1: Dosering av antiretrovirala läkemedel till kvinnan i samband med förlossningen och till barnet där syftet är att ge postexpositionsprofylax till barnet****Till kvinnan**

Vid förlossning < vecka 34, vid HIV RNA > 50 kopior/ml och vid vaginal förlossning i syfte att säkerställa adekvat läkemedelsexponering hos barnet så tidigt som möjligt.

- Intravenös infusion med zidovudin 2 mg/kg under 1 timme och därefter 1 mg/kg/timme tills avnavling skett.
- Vid planerat kejsarsnitt startas infusionen 4 timmar före beräknat ingrepp.
- Vid planerad vaginal förlossning ges zidovudin intravenöst 2 mg/kg kroppsvikt under en timme som uppladdningsdos när värkarbetet kommit igång eller vid vattenavgång då man planerar att fortsätta till vaginal förlossning/akut sectio inom kort.
- Där förlossning väntas ske inom en timme eller vid akut sectio inom ca samma tidsperiod, startas infusionen snarast och uppladdningsdosen 2 mg/kg kan ges på 30 minuter i stället för på en timme.

Vid förlossning < vecka 34 och/eller vid HIV RNA > 50 kopior/ml i syfte att säkerställa adekvat läkemedelsexponering hos barnet så tidigt som möjligt.

- Nevirapin
  - Tablett 200 mg (alternativt 20 ml mixtur 10 mg/ml) per os i engångsdos 4–12 timmar före barnets beräknade födelse.
  - Om kvinnan inte hunnit få nevirapin  $\leq 2$  timmar före förlossningen (tillräcklig mängd har inte hunnit passera över placenta) ges en extra dos om 2 mg/kg till barnet omedelbart efter födelsen.

**Till barnet**

Regelmässigt till alla om inte behov av individualiserad behandling finns.

- Zidovudin
  - Barn födda  $\geq$  vecka 34:
    - Zidovudin (mixtur 10 mg/ml) 4 mg/kg  $\times$  2 per os i 4 veckor.
    - Om per oral behandling inte är möjlig ges zidovudin 1,5 mg/kg intravenöst  $\times$  4.
    - Behandlingsstart inom 4 timmar efter födelsen.
  - Barn födda vecka < 34:
    - Zidovudin 2 mg/kg  $\times$  2 per os eller 1,5 mg/kg  $\times$  2 intravenöst.
    - Efter 2 veckor dosändring till 3 gånger per dag till barn födda vecka 30-33

Vid behov av förstärkt behandling enligt punkt 2.9.3 och 2.9.4.

- Lamivudin (mixtur 10 mg/ml) 2 mg/kg  $\times$  2
- Nevirapin (mixtur 10 mg/ml)
  - Vid prematurförlossning < vecka 34 och mors HIV RNA < 50 kopior/ml och modern fått nevirapin innan partus enligt ovan ges nevirapin 2 mg/kg per os till barnet som engångsdos vid 48-72 timmars ålder. Om modern inte hunnit få nevirapin  $\leq 2$  timmar före förlossningen (tillräcklig mängd har inte hunnit passera över placenta) ges dessutom en dos om 2 mg/kg till barnet omedelbart efter födelsen.
  - Som del i kombinationsbehandling till barnet: (Endast 2 veckors profylaktisk behandling. Övriga preparat i kombinationsbehandlingen ges dock i 4 veckor). När det ges som del i kombinationsbehandling kan nevirapin påbörjas samtidigt som övriga preparat.
    - 2 mg/kg  $\times$  1 per os under första veckan
    - 4 mg/kg  $\times$  1 per os under andra veckan
- Lopinavir/r (mixtur 80 mg lopinavir/20 mg ritonavir/ml) 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir/m<sup>2</sup>  $\times$  2 per os (Rekommendationsgrad D) (Lopinavir/r är inte registrerat för användning till barn < 2 år. Noggrannhet vid dosering är viktig och koncentrationsbestämning av lopinavir bör utföras. Vid behov doshöjning till 3 gånger per dygn efter koncentrationsbestämning).
- Didanosin (tuggtablett 50 mg, som delas) 60 mg/m<sup>2</sup>  $\times$  2 per os

## 2.10 Uppfödning av barnet

Barn till HIV-infekterade kvinnor ska inte ammas (Rekommendationsgrad A). Amning under pågående antiretroviral behandling är otillräckligt studerat och HIV-infekterade kvinnor får enligt Smittskyddslagen inte amma sina barn (Rekommendationsgrad A). Kvinnan bör erbjudas hjälp att avbryta mjölkproduktionen samt stöd till flaskuppfödning.

## 2.11 Uppföljning av barn till HIV-infekterade kvinnor

### 2.11.1 Allmänt

- Barn till HIV-infekterade kvinnor bör för att säkerställa infektionsstatus (Faktaruta 2) och med avseende på eventuella negativa effekter av läkemedelsexposition under fosterlivet följas med klinisk undersökning och provtagning på mottagning med kompetens beträffande HIV samt provtagning och undersökning av barn.
- Tidig diagnostik av eventuell HIV-infektion är angelägen då risken för snabb progress av symtom och sviktande immunstatus är relativt stor under första levnadsåren.

### 2.11.2 Fastställande av infektionsstatus

- HIV-infektion hos barnet kan som regel fastställas med PCR vid 1–4 månaders ålder, då de flesta smittade barn har höga virusnivåer.
- Eventuellt kan viremidebuten förskjutas hos barn som infekteras under pågående profylaktisk antiretroviral kombinationsbehandling, varför provtagning 2 veckor efter avslutad profylax rekommenderas.
- Säker diagnos av HIV-infektion kräver att virus påvisas vid minst två olika tillfällen.
- Om barnet har negativa HIV-1 PCR-tester vid två tillfällen efter 1 månads ålder är risken för att barnet är smittat mycket liten, under förutsättning att barnet inte har ammat.

- Normalt räcker provtagning för HIV RNA. Om modern inte haft positivt HIV RNA med samma test som används på barnet tas även HIV DNA PCR.
- Det är mycket viktigt att samtliga prover, i det provtagningsschema som presenteras i Faktaruta 2, blir tagna och besvarade eftersom det annars är risk för att det tar för lång tid innan ett eventuellt HIV-infekterat barn diagnosticeras.
- Efter 20 månaders ålder kontrolleras att moderns passivt överförda antikroppar mot HIV försvunnit från barnet. Detta utgör bekräftelse på att barnet är oinfekterat.
- Barn som exponerats för antiretrovirala läkemedel under fosterlivet har inte i tillräckligt stort antal kunnat följas tillräckligt länge för att eventuella skadliga effekter på längre sikt (mer än 10 år) skall kunna bedömas. Av den anledningen är långtidsuppföljning även av osmittade barn av värde men svår att genomföra i praktiken. Rapportering av förlopp och utfall av graviditet hos HIV-infekterade kvinnor och uppföljningen av deras barn bör om möjligt ske inom ramen för den Europeiska Multicenterstudien, som för Sveriges del koordineras från Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge [12, 22].

### 2.11.3 Vaccination

- Barn till HIV-infekterade kvinnor kan följa det svenska vaccinationsprogrammet i sin helhet.
- Beträffande BCG-vaccination till barn i riskgrupper för tuberkulosexposition rekommenderas att denna ges enligt vanliga principer, om provtagningen (enligt faktaruta 2) till och med provtagning vid 4 månaders ålder utfallit negativt avseende HIV.
- HIV-infekterade barn i Sverige ska inte BCG-vaccineras.

## Faktaruta 2: Uppföljning av barn till HIV-infekterade kvinnor

### Klinisk kontroll och provtagning

- 0–3 dagar: Hb, LPK, TPK, HIV RNA. (Om moderns inte haft positivt HIV RNA med samma test som används på barnet tas även HIV DNA). Navelsträngsblod används inte p.g.a. risk för kontamination från moderns blod. Provtagningen kan med fördel utföras i samband med PKU-provtagning vid > 48 tim ålder för att minimera antalet provtagningstillfällen.
- 6 veckor: Hb, LPK, TPK, HIV RNA, (Om modern inte haft positivt HIV RNA med samma test som används på barnet tas även HIV DNA)
- ≥ 4 månader: Hb, LPK, TPK, HIV RNA, (Om modern inte haft positivt HIV RNA med samma test som används på barnet tas även HIV DNA)
- 20–24 mån: HIV-ak

Uppföljningsschemat gäller barn med obestämbar eller negativt infektionsstatus. Antalet provtagningstillfällen är minskade jämfört med tidigare rekommendationer och det är viktigt att samtliga provtagningar utförs i rätt tid och att svar erhålls på samtliga tagna prover, då annars diagnosen av ett HIV-infekterat barn kraftigt kan försenas. På konstaterat eller misstänkt HIV-infekterade barn behövs ställningstagande till behandling och tätare uppföljning och provtagning.

**Faktaruta 3: Evidens- och rekommendationsgradering**

(efter NHS Research and Development, 1999; <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>).

**Kvalitetsgradering av evidens**

1a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet.

1b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie.

1c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla.

2a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet.

2b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.).

2c "Utfallsstudier" ("Outcome Research")

3a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet.

3c Individuella fall-kontrollstudier.

4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet.

5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

**Gradering av rekommendationer**

A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c

B Baseras på evidensgrad 2a, b eller c, 3a eller b

C Baseras på evidensgrad 4

D Baseras på evidensgrad 5

### 3. Referenser

1. Josephson F, Albert J, Flamholz L, Gisslen M, Karlstrom O, Moberg L, et al. Treatment of HIV infection: Swedish recommendations 2009. *Scand J Infect Dis* 2009,41:788-807.
2. Naver L, Bohlin AB, Albert J, Flamholz L, Gisslen M, Gyllensten K, et al. Prophylaxis and treatment of HIV-1 infection in pregnancy: Swedish Recommendations 2007. *Scand J Infect Dis* 2008,40:451-461.
3. UNAIDS. AIDS Epidemic Update 2009. In: 2009.
4. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA, 3rd, Whitehouse J, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. N Engl J Med* 1999,341:385-393.
5. Ioannidis JP, Tatsioni A, Abrams EJ, Bulterys M, Coombs RW, Goedert JJ, et al. Maternal viral load and rate of disease progression among vertically HIV-1-infected children: an international meta-analysis. *AIDS* 2004,18:99-108.
6. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, Mandelbrot L, Hamrene K, Dollfus C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the french perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis* 2010,50:585-596.
7. Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A, Berrebi A, Moudoub-Jeanpetit Y, Benifla JL, et al. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. *SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group. Am J Obstet Gynecol* 1996,175:661-667.
8. Coll O, Suy A, Hernandez S, Pisa S, Lonca M, Thorne C, Borrell A. Prenatal diagnosis in human immunodeficiency virus-infected women: a new screening program for chromosomal anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 2006,194:192-198.
9. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, Batallan A, Bongain A, Pannier E, et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hepatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2009,200:160 e161-169.
10. 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. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med* 1994,331:1173-1180.
11. 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* 1999,340:977-987.
12. European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005,40:458-465.
13. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* 2008,22:973-981.
14. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008,22:289-299.
15. Boer K, England K, Godfried MH, Thorne C. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe. *HIV Med*.
16. Graham SM, Holte SE, Peshu NM, Richardson BA, Panteleeff DD, Jaoko WG, et al. Initiation of antiretroviral therapy leads to a rapid decline in cervical and vaginal HIV-1 shedding. *AIDS* 2007,21:501-507.
17. Mayaud P, Nagot N, Konate I, Ouedraogo A, Weiss HA, Foulongne V, et al. Effect of HIV-1 and antiretroviral therapy on herpes simplex virus type 2: a prospective study in African women. *Sex Transm Infect* 2008,84:332-337.
18. O'Donovan D, Ariyoshi K, Milligan P, Ota M, Yamuah L, Sarge-Njie R, Whittle H. Maternal plasma viral RNA levels determine marked differences in mother-to-child transmission rates of HIV-1 and HIV-2 in The Gambia. *MRC/Gambia Government/University College London Medical School working group on mother-child transmission of HIV. AIDS* 2000,14:441-448.
19. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004,35:538-539.
20. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International. Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2009. In: Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2009.
21. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003,17:1769-1785.
22. European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the

- health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003,32:380-387.
23. The Perinatal Safety Review Working Group. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiretroviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five United States cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000,25:261-268.
  24. Tarantal AF, Castillo A, Ekert JE, Bischofberger N, Martin RB. Fetal and maternal outcome after administration of tenofovir to gravid rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002,29:207-220.
  25. Vigano A, Zuccotti GV, Stucchi S, Cerini C, Marinacci F, Salvini F, et al. Exposure during Gestation to HAART, Including Tenofovir, Does Not Impair Bone Status and Metabolism in HIV-Children Born to HIV+ Mothers. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA. [Abstract 926], February 2010.
  26. Ripamonti D, Cattaneo D, d'Avolio A, Simiele M, Bonora S, Strobelt N, et al. Steady State Pharmacokinetic of Ritonavir-boosted Atazanavir in 31 Pregnant Women before and after Delivery. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA. [Abstract 907], February 2010.
  27. Mirochnick M, Stek A, Capparelli E, Best B, Rossi S, Burchett S, et al. Atazanavir Pharmacokinetics with and without Tenofovir during Pregnancy. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montreal, Canada [Abstract 941], February 2009.
  28. Conradie F, Zorilla C, Josipovic D, Botes M, Osiyemi Y, Gomez M, et al. The safety, efficacy, and steady state pharmacokinetics of atazanavir/ritonavir (ATV/r) once daily given in combination with twice daily AZT/3TC during pregnancy: results of study AI424182. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa [Abstract LBPEB06], July 2009.
  29. Burchett S, Best B, Mirochnick M, Hu C, Capparelli E, Holland D, et al. Tenofovir Pharmacokinetics during Pregnancy, at Delivery and Postpartum. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles, CA. [Abstract 738b], February 25-28 2007.
  30. Natha M, Hay P, Taylor G, Brook G, Sarner L, Cunningham L, et al. Atazanavir Use in Pregnancy: A Report of 33 Cases. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA. [Abstract 750], February 3-6 2008.
  31. Ford N, Mofenson L, Kranzer K, Medu L, Frigati L, Mills EJ, Calmy A. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of outcomes from observational cohorts. *AIDS*,24:1461-1470.
  32. Best BM, Capparelli EV. Implications of gender and pregnancy for antiretroviral drug dosing. *Curr Opin HIV AIDS* 2008,3:277-282.
  33. Izurieta P, Kakuda T, Clark A, Feys C, Witek J. Safety and pharmacokinetics of etravirinein pregnant HIV-infected women. The 12th European AIDS Conference (EACS 2009) [PE4.1/6]. Cologne, Germany, November 11-14 2009.
  34. Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo F, Airoidi M, Frigerio L, Bertuletti P, et al. Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. *AIDS* 2007,21:2409-2415.
  35. Dumond JB, Patterson KB, Pecha AL, Werner RE, Andrews E, Damle B, et al. Maraviroc concentrates in the cervicovaginal fluid and vaginal tissue of HIV-negative women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009,51:546-553.
  36. Dumond JB, Yeh RF, Patterson KB, Corbett AH, Jung BH, Rezk NL, et al. Antiretroviral drug exposure in the female genital tract: implications for oral pre- and post-exposure prophylaxis. *AIDS* 2007,21:1899-1907.
  37. Min SS, Corbett AH, Rezk N, Cu-Uvin S, Fiscus SA, Petch L, et al. Protease inhibitor and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor concentrations in the genital tract of HIV-1-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004,37:1577-1580.
  38. Jones A, Talameh J, Patterson K, Rezk N, Prince H, Kashuba A. First-dose and steady-state pharmacokinetics (PK) of raltegravir (RAL) in the genital tract (GT) of HIV uninfected women. 10th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy [Abstract O\_06]. Amsterdam, The Netherlands, April 15-17 2009.
  39. Tarantal AF, Marthas ML, Shaw JP, Cundy K, Bischofberger N. Administration of 9-[2-(R)-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) to gravid and infant rhesus macaques (*Macaca mulatta*): safety and efficacy studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999,20:323-333.
  40. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006,355:2283-2296.

#### 4. Deltagare

Uppdateringen av behandlingsrekommendationen har utförts i regi av Referensgruppen för Antiviral Terapi av nedan angivna arbetsgrupp. Jävsdeklaration finns tillgänglig hos RAV.

Professor Jan Albert  
Virusavdelningen  
Smittskyddsinstitutet  
171 82 Solna

Överläkare Susanne Lindgren  
Kvinnokliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge  
141 86 Stockholm

Bitr. Överläkare Erik Belfrage  
Barnmedicin 1  
Astrid Lindgrens Barnsjukhus  
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge  
141 86 Stockholm

Överläkare Lars Navér  
Neonatalkliniken/Barnmedicin 1  
Astrid Lindgrens Barnsjukhus  
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge  
141 86 Stockholm

Överläkare Leo Flamholz  
Infektionskliniken  
Universitetssjukhuset MAS  
205 02 Malmö

Överläkare Karin Pettersson  
Kvinnokliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge  
141 86 Stockholm

Docent Magnus Gisslén  
Infektionskliniken  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra  
416 45 Göteborg

Överläkare Veronica Svedhem  
Infektionskliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge  
141 86 Stockholm

Överläkare Katarina Gyllensten  
Venhälsan  
Södersjukhuset  
118 83 Stockholm

Professor Anders Sönnernborg  
Infektionskliniken/Klinisk Virologi  
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge  
141 86 Stockholm

Dr Filip Josephsson  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Överläkare Katarina Westling  
Infektionskliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge  
141 86 Stockholm

Dr Olle Karlström  
Läkemedelsverket Uppsala/Infektionskliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge  
Box 26  
751 03 Uppsala

Dr Aylin Yilmaz  
Infektionskliniken  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra  
416 45 Göteborg