

HIV-infeksjon hos gravide – klinikk og behandling

HIV-infeksjon hos mor kan ramme foster og nyfødt. Artikkelen gir en oversikt over HIV-infeksjon, oppfølging og tiltak som kan redusere mor-barn-smitte (vertikal smitte) i svangerskapet og ved forløsning. I hovedsak har vi basert litteratursøk på PubMed.

Risikoen for smitte er størst ved stor virusmengde i blodet hos mor. Ved antiviral behandling under svangerskapet og liten virusmengde i blodet (HIV-RNA under 1000 kopier/ml) er det liten risiko for virusoverføring til fosteret. Risikoen for fostersmitte øker ved vaginalblødning, amniocentese, bruk av skalpelektrode og prøvetaking av fosterblod under fødselen. Det er ulike syn på om det er økt risiko ved forløsning med kopp eller tang. Det ser ikke ut til å være økt risiko ved episiotomi. Langvarig fostervannsavgang (> 4 t) gir klart økt smitterisiko. Smitte kan også skje gjennom morsmelk.

Den beste måte å redusere smitterisikoen for barnet på, er tidlig identifikasjon av HIV hos gravide og antiviral behandling i svangerskapet, elektivt keisersnitt ved 38 ukers svangerskap (før rier og fostervannsavgang) og neonatal antiviral behandling. Hos en kvinne med liten virusbelastning (HIV-RNA < 1000 kopier/ml) kan vaginal forløsning til termin overveies. Amniotomi og langvarig fødsel etter fostervannsavgang bør unngås. Amming frarådes i vår del av verden.

I Norge lever ca. 1 500 mennesker med HIV-infeksjon. Hvert år smittes 70–100 nordmenn. Insidensen (antall nye individer per år) er ukjent, men er beregnet til ca to per 100 000 nordmenn. I de siste seks år er det i gjennomsnitt diagnostisert ca. seks HIV-positive gravide, hvorav en til to norske. Siden HIV-testing ble innført i Norge i 1987 er det til utgangen av år 2000 oppdaget 56 nye HIV-positive gravide. Av disse var 16 norske, 28 var innvandrere fra Afrika og 12 kom fra Asia (Øivind Nilsen, Nasjonalt folkehelseinstitutt, personlig meddelelse).

Kjell Haram

kjell.haram@haukeland.no

Kvinnekliviken
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

Odd Harald Rognerud Jensen

Kvinnekliviken
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Are Dalen

Avdeling for mikrobiologi og immunologi
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Per Bergsjø

Bergheimveien 11 C
1367 Snarøya

Haram K, Jensen OHR, Dalen A, Bergsjø P.

HIV in pregnancy – an overview.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 704–7.

Background and methods. The paper reviews HIV infection in pregnancy. We have mainly used PubMed for literature searches with focus on risk factors for vertical infection and measures to prevent mother-to-child transmission.

Results. The risk of vertical HIV-transmission is greatest when the mother has high levels of viraemia. Antiviral treatment decreases the fetal risk. When the viral load is low, i.e. HIV-RNA below 1000 copies/ml, the risk of infection of the fetus is small; individually adapted antiviral treatment is indicated to obtain this goal. Increased risk of infection of the fetus may occur as a result of vaginal bleeding, amniocentesis, vaginal delivery, the use of scalp electrodes and fetal scalp pH measurement. The use of vacuum extraction and forceps delivery should be avoided if possible. An important factor associated with increased fetal risk is long lasting rupture of the membranes (> 4 hours).

Interpretation. Elective delivery by Caesarean section at 38th week, before labour and rupture of the membranes, is advocated. A Caesarean section may, however, cause complications, and vaginal delivery at term may be considered when the viraemia is low (HIV-RNA < 1000 copies/ml). Amniotomy and long-standing rupture of the membranes should be avoided, as should breast-feeding.

☞ Se også side 687

Leger og jordmødre som har omsorg for HIV-positive gravide, har en tosidig oppgave – nemlig å ta vare på morens helse og å hindre fostersmitte. De medikamenter som gis til den HIV-positive, må være effektive for henne og bør i størst mulig utstrekning hindre fostersmitte uten å skade fosteret.

Vi vil her først og fremst omtale risikofaktorer for HIV-overføring til fosteret, medikamentell behandling, overvåkings- og forløsningsmetoder. Vi har brukt PubMed og søkt etter oversiktsartikler og metaanalyser om retningslinjer for behandling, tilstander som disponerer for fostersmitte, antiviral behandling og forløsningsmetode.

Smitterisiko for foster og nyfødte

Fosteret kan smittes transplacentært, i tilslutning til fødselen og senere gjennom morsmelk (1, 2). Placenta er både en fysisk og en immunologisk barriere som hindrer HIV-overføring til fosteret hos tre av fire HIV-positive. Betennelse i fosterhinnene og skade i placenta (ved f.eks. for tidlig løsnings) synes å lette transplacentær virusoverføring (1, 3, 4). Ved transplacentær passasje vil virus kunne påvises i fostervann, eventuelt også i fosterrev (2).

HIV utskilles i cervix og dermed i fødselskanalen (2). Smitte av fosteret tidlig i svangerskapet er sjeldent. Smitterisikoen øker utover i svangerskapet. Den er størst i tilslutning til fødselen (5). Det er antatt at 50–85 % av virusoverføringen skjer under fødselen (2, 5–8). Det kan skyldes at viruset spres i blodbanen fra mor til foster, ved direkte kontakt mellom hud og slimhud i fødselskanalen eller ved at nyfødte opptar virus fra tarmen (2, 3).

En prospektiv analyse av data fra en multisenterstudie av tvillingfødsler viste mindre risiko for smitteoverføring ved keisersnitt enn ved vaginalforløsning. Den første tvillingen har størst risiko for å bli smittet. Det kan tyde på at smitteoverføringen ofte skjer ved passasjen gjennom vagina (2). Risikoen for smitteoverføring til fosteret er størst ved høy HIV-RNA-konsentrasjon i blodet (> 1000 kopier/ml) og eventuelt ved et lavt CD4-positivt celletall < 200 · 10⁶/l–500 · 10⁶/l (2, 3). En prospektiv randomisert studie (European Collaborative Study) viste at risikoen for overføring av HIV til fosteret økte lineært med avtakende CD4-positivt celletall (2).

Ved liten virusmengde i blodet avtar smitterisikoen. Virusmengden bestemmes nå rutinemessig som HIV-RNA-konsentrasjonen i plasma med polymerasekjedereaksjon (PCR) (2, 3).

Risikoen for HIV-smitte synes å øke ved blodig fostervann, for tidlig løsning av placenta og amniocentese. En prospektiv fransk multisenter kohortstudie demonstrerte doubling av HIV-overføringen ved invasive prosedyrer (2, 3). Langvarig fostervannsavgang (mer enn fire timer før forløsning) er en viktig faktor som bidrar til økt smitterisiko (2, 5). Overvåking med skalpelektrode og pH-måling i fosterblod under fødselen øker også smitterisikoen (2, 5, 9–11). Instrumentell forløsning regnes ikke som kontraindisert (2), men bør om mulig unngås (1, 7, 12). Ved spontan vaginalforløsning prøver man å unngå episiotomi. Flere studier, bl.a. en fransk kohortstudie, har ikke kunnet påvise økt infeksjonsrisiko for nyfødte ved episiotomi (2). Obstetriske faktorer som forløsningsmetode og langvarig fostervannsavgang kan medføre økt risiko for HIV-overføring til fosteret. Av større betydning er høy HIV-RNA-konsentrasjon i mors blod og cervix (5, 13). Andre samtidige seksuelt overførbare infeksjoner synes også å lette overføringen av HIV til fosteret (2). Stoffmisbruk/sprøytemisbruk er assosiert med økt risiko for HIV-overføring til barnet (2). Spontan preterm fødsel er sterkt assosiert med HIV-infeksjon hos barnet (14). Andre risikofaktorer er vitamin A-mangel, dårlig ernæringsstatus, anemi, genetiske faktorer, subtype av HIV-virus, immunologiske forhold og brystmelkernæring (4, 5, 12).

Behandling med antivirale midler

Etter store kohortstudier av HIV-positive gravide som ikke fikk antiviral behandling, er det rapportert virusoverføring hos 16–20 % i Europa og Nord-Amerika, hos 25–40 % i Afrika og hos 19–24 % i Thailand (10).

Antivirale midler (som zidovudin, lamivudin og nevirapin) passerer placentabarrieren og kan i noen tilfeller gi samme konsentrasjon i fosterets blod som i mors blod (5, 15). Effektiv antiviral behandling motvirker infeksjon i fosterlivet og bidrar til profylakse hos nyfødte eksponert mot HIV (15).

Overføringen av virus fra mor til barn avtar betraktelig ved antiviral behandling (1, 2), som både reduserer HIV-RNA-konsentrasjonen i blod og virusutskillingen i cervix (16). Kohortstudier har vist reduksjon av overføringen til fosteret til 5–6 % hos gravide behandlet med antivirale midler og til 1–2 % dersom HIV-RNA er under 700–1000 kopier/ml (1, 10). Smitterisikoen kan nesten bli eliminert med antiretroviral behandling som supprimerer maternell viremi (1).

Zidovudin ble tatt i bruk i 1991 som monoterapi ved behandling av HIV-positive gravide og er det medikament som er mest

brukt i svangerskapet hos HIV-positive (8). Det er flere aktuelle behandlingsopplegg. Ett behandlingsopplegg er monoterapi med zidovudin fra rundt 14. svangerskapsuke, i resten av svangerskapet og til behandling av den nyfødte. En randomisert, placebokontrollert studie av 477 gravide (PACTG 076-studien) med zidovudinbehandling i svangerskapet, infusjon under fødselen og kjemoterapi i seks uker til nyfødte var assosiert med en reduksjon av perinatal HIV-overføring fra 25,5 % til 8,3 % (2). Cochrane-databasen bekrefter at behandling med zidovudin reduserer smitterisikoen for barnet betraktelig. Sammenliknet med placebo var det en signifikant reduksjon av risiko for overføring av HIV til avkom (relativ risiko 0,54, 95 % konfidensintervall 0,42–0,69). Analysen la til grunn fire randomiserte studier (zidovudin/placebo) med i alt 1585 gravide (17). Zidovudin tolereres godt. Det ble ikke funnet sikre utviklingsavvik hos barn ved fire til fem års alder (vekst, kognitiv funksjon og immunologiske parametere) i et materiale på 230 HIV-positive gravide behandlet med zidovudin (4, 8).

Zidovudin kan muligens en sjelden gang føre til mitokondrieskade og nevrologiske symptomer hos nyfødte (8, 10). Det bør ikke føre til at HIV-positive ikke får adekvat antiviral behandling i svangerskapet (18).

En ulempe med monoterapi er at det gir økt risiko for zidovudinresistens (19). Slik behandling er derfor ikke lenger standardbehandling hos HIV-positive ikke-gravide (2).

I industrialiserte land har man i dag vanligvis allsidige opplegg hos gravide med zidovudinbehandling, en nukleosidanalogue som kan kombineres med andre nukleosidanalogue slik som didanosin, lamivudin eller en ikke-nukleosidanalogue som nevirapin. Både nukleosidanalogue og ikke-nukleosidanalogue motvirker HIV ved å hemme enzymet reverstranskriptase, proteasehemmerne ved å hemme en viruskodet protease som er nødvendig for modning av virus. Behandlingen helbreder ikke HIV, men motvirker virusreplikasjon.

Farmakodynamiske data ligger til grunn for anbefaling av en kombinasjon av flere antiretrovirale legemidler. Kombinasjonsbehandling er mer effektivt enn monoterapi og gir mindre risiko for resistensutvikling (20). Data fra den såkalte PETRA-studien (prospektiv, placebo-kontrollert studie) gav støtte til kombinasjonsbehandling med zidovudin og lamivudin, som reduserte overføringen med 50 % i forhold til zidovudinbehandling alene (5). Behandlingsopplegg med zidovudin og lamivudin sammen med nevirapin eller/og proteasehemmer som nelfinavir gir mer komplett og varig suppression av viremi (HAART-studien), med HIV-overføring til fosteret hos mindre enn 2 % (5). Spørsmålet blir om behandlingen ikke også samtidig gir uønskede bivirkninger.

En fransk rapport om mulig mitokondriedysfunksjon hos åtte ikke-infiserte dødfødte eksponert for zidovudin (med eller uten lamivudin) utløste en amerikansk omtale av 353 tilfeller av neonatal død hos mer enn 20 000 HIV-eksponerte, uten at man kunne finne ett eneste tilsvarende dødsfall (18).

I første trimester bør man være tilbakeholden med bruk av antivirale midler, selv om det ikke er påvist teratogen effekt hos mennesker. Hos 840 gravide som ble behandlet med antiviral eksponisjon i første trimester eller senere, ble det ikke funnet økt hyppighet av fødselsdefekter (19). En kvinne som får kombinasjonsbehandling før svangerskapet, f.eks. én proteasehemmer og to nukleosidanalogue, må kunne fortsette behandlingen også i første trimester. Seponering kan nemlig føre til betydelig økt viruskonsentrasjon i blodet og økt smittefare for fosteret (21).

I en retrospektiv analyse av 89 gravide som fikk kombinasjonsbehandling med proteasehemmere, var det ingen påvist overføring av HIV til fosteret (22). Det er ennå ikke noen omfattende dokumentasjon på at kombinasjonsbehandling er trygt for gravide (23). Kombinasjonsbehandling har vært assosiert med bl.a. lav fødselsvekt og prematuritet. I en analyse av 2 000 svangerskap og nyfødte der det var gitt kombinasjonsbehandling til HIV-positive gravide, kunne det ikke påvises økt risiko for prematuritet (3). Ulempen med proteasehemmere er bivirkninger som anemi, transaminasestigning og hyperglykemi. Alvorlige skadelige effekter er svært sjeldne (24).

Kombinasjonsbehandling med tre eller flere medikamenter, (en eller to nukleosidanalogue og en proteasehemmer) er nå standardbehandling av HIV-infeksjon hos ikke-gravide. I de seneste amerikanske retningslinjer anbefales også at gravide gis behandling som gir maksimal virussuppresjon og dermed redusert risiko for HIV-overføring til fosteret (19). Kombinasjonsbehandling bør overveies hos kvinner som har brukt slik behandling eller zidovudin før svangerskapet og hos gravide med CD4-positivt celltall under $500 \cdot 10^6/l$ (2). Den rapporterte nøytropeni og anemi hos nyfødte i tillegg til mulig mitokondriedysfunksjon ved kombinasjonsbehandling har vakt bekymring. Det har derfor vært diskutert et mer konservativt opplegg. Kombinasjonsbehandling skal eventuelt startes ved et CD4-positivt celltall $< 350 \cdot 10^6/l$ (25).

Ved Ullevål universitetssykehus gis det antiviral behandling med to nukleosidanalogue fra 12.–16. svangerskapsuke og til fødselen og eventuelt en proteasehemmer. Målet med slik trippelbehandling er å redusere virusbelastningen slik at HIV-RNA ikke blir målbar (HIV-RNA < 50 kopier/ml) (Johan Bruun, personlig meddelelse). Et tilsvarende opplegg brukes ved Haukeland Sykehus, på individuelt grunnlag.

Andre tiltak

Ved truende for tidlig fødsel er det greit å gi kortikosteroid til HIV-positive, som til andre gravide (særlig aktuelt < 32. svangerskapsuke), f.eks. to doser betametason (12 mg) med ett døgn mellomrom (26).

Å rense fødselskanalen i tilslutning til vaginal forløsning med bensalkon eller klorheksidin har ikke kunnet redusere HIV-overføring til fosteret, unntatt ved langvarig fostervannsavgang (8, 12, 18, 27). Tilskudd av vitamin A har heller ikke gitt målbar reduksjon av overføring av HIV til avkommet (18).

Komplikasjoner hos gravide med HIV

Det er en svak positiv sammenheng mellom HIV hos gravide og svangerskapskomplikasjoner som for tidlig fødsel, lav fødselsvekt, redusert fostervekt og dødfødsel. HIV-infeksjon i første trimester kan føre til abort (oddsratio 4,05, 95 % konfidensintervall 2,75–5,96) (28). I en metaanalyse fant man nesten doblet risiko for preterm fødsel (< 37. svangerskapsuke) og lav fødselsvekt (< 2 500 g) hos HIV-positive sammenliknet med friske gravide (29).

Svangerskapskontrollene

Statens helsetilsyn har siden 1987 tilrådd frivillig HIV-undersøkelse av alle gravide. Nesten alle har tatt imot tilbudet. Ved Haukeland Sykehus tas det prøve på syfilis, toksoplasmose, cytomegalovirus og hepatitt A, B og C hos HIV-positive gravide. Blant enkelte innvandrere er det økt forekomst av tuberkulose. Det tas derfor pirquetprøve (30, 31). Ved lavt CD4-positivt celletall (< 200 · 10⁶/l) og ved uforklarlig feber er det aktuelt å gi profylaktisk behandling med trimetoprim sulfamot Pneumocystis carinii (7, 32). Dersom mor er i en stabil fase av HIV-infeksjon og ønsker å fullføre svangerskapet, er det ikke tungtveiende medisinske grunner for å tilråde abort.

Oppfølging i svangerskapet

Behandling av HIV-infeksjon er krevende og kontroversielt, ikke minst hos gravide. Slike svangerskap bør følges opp ved en obstetrisk poliklinikk i samarbeid med infeksjonsmedisinere, og behandlingen individualiseres.

HIV-RNA-konsentrasjonen og antall CD4-positive celler registreres hvert trimester (hver 3.–4. måned) for å bestemme behov for antiviral behandling og om ev. behandlingsopplegg skal endres (33). Hvis den gravide ikke har vært behandlet og virusmengden ligger noe høyt, blir det gjort HIV-RNA-kvantitering etter to til tre uker for å dokumentere terapierespons.

Keisersnitt eller vaginal forløsning

En metaanalyse av 15 prospektive studier fra 1982 til 1996 viste at elektivt keisersnitt gav

signifikant mindre risiko for smitte enn vaginalforløsning (oddsratio 0,43, 95 % konfidensintervall 0,33–0,56) (27). Antiviral behandling kombinert med elektivt keisersnitt før fostervannsavgang samt at amming blir sløffet er assosiert med mindre enn 2 % HIV-overføring til fosteret (34). En del studier (prospektive kohortstudier) og metaanalyser som har evaluert effekten av keisersnitt, er blitt kritisert fordi de ikke har analysert faktorer som varighet av fostervannsavgang og HIV-RNA-nivå eller pga. randomiseringsproblemer (7, 8, 13).

Risikoen for moren ved keisersnitt må veies mot reduksjonen av smittefaren for barnet (2, 13). Særlig ved et lavt CD4-positivt celletall (< 200 · 10⁶/l) kan keisersnitt gi større blodtap og oftere endometritt og sårinfeksjon enn vaginalforløsning (35). Det er holdepunkt for at elektivt keisersnitt gir mindre risiko for overføring av HIV til fosteret enn hastekeisersnitt (2, 5, 26). Det er ikke undersøkt om keisersnitt reduserer hypoglykemi ved HIV-overføring til fosteret hos gravide som får antiviral behandling og har lav HIV-RNA-konsentrasjon (< 1000 kopier/ml) (2). Dersom HIV-RNA til tross for aggressiv antiviral behandling ved terminen er > 1000 kopier/ml, bør keisersnitt ved 38 ukers svangerskap tilbys den gravide (8, 35). Retningslinjer i England (British HIV Association guidelines) tilrår keisersnitt ved 38. svangerskapsuke uansett HIV-RNA-konsentrasjon (11, 36).

Dersom en gravid med HIV-infeksjon møter opp sent i svangerskapet og ikke har fått antiviral behandling og har høy HIV-RNA-konsentrasjon, bør hun settes på zidovudinbehandling og forløses elektivt med keisersnitt. Hos slike gis det enten intravenøs zidovudin (2 mg/kg intravenøst i løpet av en time under fødsel/forløsning og 1 mg/kg ved avslutningen), eventuelt i tillegg 200 mg nevirapin peroralt når forløsningen starter (8).

Det er enighet om at det bør utføres elektivt keisersnitt rundt 38. svangerskapsuke ved HIV-RNA > 1000 kopier/ml, men det er ulikt syn ved mindre virusbelastning.

Ved keisersnitt bør det være minimal kontakt mellom barnet og mors blod. Keisersnitt bør utføres med minst mulig blodsøl (stanse blødning med klips eller diatermi). Barnet bør fødes med intakte fosterhinner så lenge som mulig og vaskes omhyggelig på bordet (13). Avnavning skal skje raskt.

Alternativt syn

Det er viktig at diagnosen HIV stilles tidlig slik at den gravide kan behandles optimalt. Mange mener at dersom en HIV-positiv gravid ikke har målbart nivå av HIV-RNA (< 1000 kopier/ml), er keisersnitt ikke indisert, fordi den operative risiko antas å oppveie risikoen for HIV-overføring til barnet (34). Ekstrapolering av resultatet fra metaanalyser har antydning at man må utføre minst 100 keisersnitt for å hindre ett tilfelle av

HIV-overføring til barnet hos en kvinne som får kombinasjonsbehandling (34, 37). Elektivt keisersnitt bør sannsynligvis forbeholdes kvinner som ikke oppnår tilstrekkelig lav HIV-RNA-konsentrasjon før forløsning og ellers på obstetriske indikasjoner (19).

Etter vårt syn må derfor en kvinne som har fått adekvat antiviral behandling som har ført til lav HIV-RNA-konsentrasjon kunne forløses vaginalt. Dette synet er også fremhevet i flere av de siterte oversiktene (2, 5, 7, 8, 13, 15, 18, 27, 34). Vaginalforløsning aksepteres også etter engelske retningslinjer ved HIV-RNA < 50 kopier/ml (Graham Taylor, personlig meddelelse). Risikoen for fostersmitte ved HIV-RNA < 1000 kopier/ml bør likevel avklares i prospektive studier. Den antivirale behandlingen evalueres stadig.

Ved vaginalforløsning bør det brukes utvendig kardiotokografi. Overvåking med skalpelektrode bør helst unngås. Det er ikke noen tungtveiende grunner til ikke å forløse med kopp og tang. Episiotomi gir også liten eller ingen tilleggsrisiko. Barnet vaskes omhyggelig.

Konklusjon

- Risikoen for smitteoverføring til fosteret er størst ved høy virusbelastning. Den er liten ved HIV-RNA < 1000 kopier/ml
- Blødning i svangerskapet øker smitterisikoen for fosteret
- Zidovudinbehandling reduserer virusreplikasjonen og smitterisikoen for fosteret
- Kombinasjonsbehandling vil ofte være aktuelt for å redusere HIV-RNA-konsentrasjonen til det minimale
- Det er grunn til å forløse gravide med høy HIV-RNA-konsentrasjon (> 1000 kopier/ml) med keisersnitt før fødselen starter (ca. 38. svangerskapsuke)
- Ved keisersnitt er det viktig å unngå blodsøl (hele fosterhinner så lenge som mulig)
- Antiviral behandling som reduserer HIV-RNA-nivået til < 1000 kopier/ml, ev. til ikke-målbare verdier, bedrer kvinnens helse og reduserer risikoen for perinatal overføring til det minimale, og vaginalforløsning kan overveies
- Amniotomi og langvarig fostervannsavgang bør unngås
- Bruk utvendig kardiotokografiregistrering
- Det er liten risiko ved episiotomi, likeså ved forløsning med kopp og tang

Litteratur →

Litteratur

1. Fowler MG. Prevention of perinatal HIV infection. What do we know? Where should future research go? *Ann N Y Acad Sci* 2000; 918: 45–52.
2. Groginsky E, Bowdler N, Yankowitz J. Update on vertical HIV transmission. *J Reprod Med* 1998; 43: 637–46.
3. Fowler MG. Update: transmission of HIV-1 from mother to child. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9: 343–8.
4. Bulterys M. Preventing vertical HIV transmission in the year 2000: progress and prospects – a review. *Placenta* 2001; 22 (suppl A): S5–12.
5. McGowan JP, Shah SS. Management of HIV infection during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12: 357–67.
6. Burgess T. Determinants of transmission of HIV from mother to child. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 198–209.
7. Krist AH. Obstetric care in patients with HIV disease. *Am Fam Physician* 2001; 63: 107–2.
8. Minkoff H. Prevention of mother-to-child transmission of HIV. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44: 210–25.
9. Chamberlain G, Steer P. ABC of labour care: labour in special circumstances. *BMJ* 1999; 318: 1124–7.
10. Fowler MG, Simonds RJ, Roongpisuthipong A. Update on perinatal HIV transmission. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 21–38.
11. Taylor GP, Lyall EG, Mercey D, Smith R, Chester T, Newell ML et al. British HIV Association guidelines for prescribing antiretroviral therapy in pregnancy (1998). *Sex Transm Infect* 1999; 75: 90–7.
12. Gibb DM, Tess BH. Interventions to reduce mother-to-child transmission of HIV infection: new developments and current controversies. *AIDS* 1999; 13 (suppl A): S93–102.
13. Zorrilla CD. Obstetric factors and mother-to-infant transmission of HIV-1. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 109–18.
14. Anderson V, Carneiro M, Bulterys M, Douglas G, Polliotti B, Slikker W jr. Perinatal infections: HIV and co-infections in the placenta and therapeutic interventions—a workshop report. *Placenta* 2001; 22 (suppl A): S34–7.
15. Mitchla Z, Sharland M. Current treatment options to prevent perinatal transmission of HIV. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1: 239–48.
16. Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, Chang A, Juliano-Remollino C, Flanagan TP et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on cervicovaginal HIV-1 RNA. *P R Health Sci J* 2000; 14: 415–21.
17. Brocklehurst P. Interventions aimed at decreasing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000102.
18. Mofenson LM, McIntyre JA. Advances and research directions in the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission. *Lancet* 2000; 355: 2237–44.
19. McGowan JP, Shah SS. Prevention of perinatal HIV transmission during pregnancy. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 657–68.
20. Gatell JM. Early antiretroviral therapy: rationale, protease inhibitor-sparing regimens and once daily dosing. *Antivir Ther* 1998; 3 (suppl 4): 49–53.
21. Minkoff H, Augenbraun M. Antiretroviral therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 478–89.
22. Morris AB, Cu-Uvin S, Harwell JI, Garb J, Zorrilla C, Vajaranant M et al. Multicenter review of protease inhibitors in 89 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25: 306–11.
23. Newsham G, Hoyt MJ. Use of combination antiretroviral therapy in pregnant women with HIV disease. *MCN Am J Matern Child Nurs* 1998; 23: 307–12.
24. McGowan JP, Crane M, Wiznia AA, Blum S. Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 641–6.
25. Shaffer N. Combination prophylaxis for prevention of maternal-infant HIV transmission: beyond 076. *JAMA* 2001; 285: 2129–31.
26. Taylor GP, Lyall EG, Mercey D, Smith R, Chester T, Newell ML et al. British HIV Association guidelines for prescribing antiretroviral therapy in pregnancy (1998). *Sex Transm Infect* 1999; 75: 90–7.
27. Mofenson LM, Fowler MG. Interruption of maternal-fetal transmission. *AIDS* 1999; 13 (suppl A): S205–14.
28. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 836–48.
29. Thorne C, Newell ML. Epidemiology of HIV infection in the newborn. *Early Hum Dev* 2000; 58: 1–16.
30. Khan M, Pillay T, Moodley J, Connolly C. Maternal mortality associated with tuberculosis-HIV coinfection in Durban, South Africa. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 918: 367–9.
31. Thillagavathi P. Current issues in maternal and perinatal tuberculosis: impact of the HIV-1 epidemic. *Semin Neonatol* 2000; 5: 189–96.
32. Saade GR. Human immunodeficiency virus (HIV)-related pulmonary complications in pregnancy. *Semin Perinatol* 1997; 21: 336–50.
33. Perinatal HIV guidelines working group members. Recommendations for monitoring of women and their infants. Pregnant woman and fetus. I: Perinatal HIV guidelines working group members, red. Public health service task force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. www.hivatis.org (2001).
34. Jain A, Davis MM. Recent advances: paediatrics. *BMJ* 2001; 322: 1469–72.
35. Read JS. Cesarean section delivery to prevent vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. Associated risks and other considerations. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 918: 115–21.
36. Wathne KO, Andersen GL. Barn og HIV/AIDS-forebygging, oppfølging og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 210–4.
37. Roberts JM. Recent advances: obstetrics. *BMJ* 2000; 321: 33–5.

Summaries in English



- 688** Bjerkeset T, Skreden K, Edna T-H, Tøndel H
Acute gallstone pancreatitis – timing of the necessary biliary operations
- 691** Hellund JC, Geitung JT, Meo AM, Angelsen JH, Munkvik M, Trondsen E, Buanes T
Secretin stimulated MRCP (S-MRCP) in patients with disease in the biliary and pancreatic ducts
- 697** Dahle UR, Sandven P, Haldal E, Caugant DA
Genetic analysis of Mycobacterium tuberculosis in Norway 1994–98
- 702** Steinsvoll S, Aass AM
A patient with periodontitis, oral candidiasis and undiagnosed HIV infection
- 704** Haram K, Jensen OHR, Dalen A, Bergsjø P
HIV in pregnancy – an overview
- 708** Irgens LM
The discovery of the leprosy bacillus
- 710** Øksengård AR, Haakonsen M, Dullerud R, Babovic A, Laake K, Engedal K
Neuroimaging in the assessment of dementia
- 715** Ranhoff AH
Accidental hypothermia in the elderly