

# Antivirale midler for reduksjon av mor-til-barn-smitte ved HIV-infeksjon

## Sammendrag

En systematisk oversikt utarbeidet av Cochrane Library viser at behandling med antivirale midler reduserer risikoen for mor-til-barn-smitte med HIV. Randomiserte kontrollerte undersøkelser foreligger bare for behandling med zidovudin, nevirapin og kombinasjonen zidovudin og lamivudin. Best dokumentasjon foreligger for behandling av mor med zidovudin i siste del av svangerskapet og under fødselen kombinert med zidovudin til barnet etter fødselen.

Redusert smitterisiko er assosiert med grad av virusoppresjon, og i kohortstudier finnes en smittefrekvens på under 2–5 % når den gravide får moderne kombinasjonsbehandling. Det er ikke påvist sannsynlig fosterskade ved slik behandling, men erfaringen er begrenset, og ut fra dyreforsøk frarådes enkelte medikamenter. Ved mangelfull virusoppresjon bør det foretas planlagt keisersnitt.

**Johan N. Bruun**

*j.n.bruun@ioks.uio.no*  
 Infeksjonsmedisinsk avdeling  
 Ullevål universitetssykehus  
 0407 Oslo

HIV-infeksjon ble tidligere oppfattet som en dødelig sykdom med sterkt reduserte leveutsikter. For dem som har tilgang på moderne behandling, må HIV-infeksjon nå oppfattes som en kronisk sykdom hvor levetiden ikke trenger bli vesentlig redusert. Leveutsiktene for barn som smittes i tilknytning til fødselen er imidlertid betydelig dårligere også i land med moderne behandlingstilbud.

UNAIDS/WHO har anslått at det ved utgangen av 2001 var 2,7 millioner barn under 15 år med HIV-infeksjon, hvorav over 700 000 født i 2001 ble smittet av sine mødre (1). Risiko for smitte antas blant annet å ha sammenheng med virusmengden i morens blod, morens sykdomsstadium og fødselsmåte (2–5). Smitteoverføringen antas i hovedsak å skje ved fødselen eller under siste del av svangerskapet samt via amming.

Behandling av HIV-positive gravide for å hindre smitte av barnet anvendes rutinemessig i industrialiserte land. Valg av behandlingsregime og når behandlingen skal starte har vært gjenstand for diskusjon. Brocklehurst & Volmink har for Cochrane Library laget en systematisk oversikt for å belyse problemet (6).

## Sammendrag av Cochrane-oversikten

Forfatterne har søkt etter randomiserte undersøkelser over behandling med ulike antivirale midler sammenliknet med hverandre eller placebo med henblikk på reduksjon i risiko for HIV-smitte fra mor til barn (6). De fant fire undersøkelser hvor monoterapi med zidovudin til mor før og under fødselen og til barnet etter fødselen ble sammenliknet med placebo, og konkluderer med at zidovudin reduserer risikoen for smitte av barnet (oddsforhold 0,46, konfidensintervall 0,35–0,60), risikoen for at barnet skal dø i første leveår og risikoen for mors død. Risikoen for smitte av barnet var minst ved behandling av mor fra 28 ukers graviditet og barnet fra fødselen og i seks uker fremover.

I en randomisert undersøkelse er det videre holdepunkter for at nevirapin og zidovudin gitt til mor ved fødselen og til barnet

like etter fødselen reduserer smitterisikoen, og at en enkeltdose nevirapin til mor ved fødsel og til barnet etter fødsel er mer effektivt enn zidovudin (til mor under fødselen og til barnet i sju dager) (7). Det er også påvist at perinatal kombinasjonsbehandling med zidovudin og lamivudin gir redusert smitterisiko for barnet sammenliknet med placebo.

## Kommentar

Cochrane-oversikten dokumenterer at antiviral behandling av den gravide under svangerskapet reduserer risikoen for smitte uten at behandlingen medfører målbar risiko for fosterskade. De randomiserte undersøkelsene er alle gjort før kombinasjonsbehandling med tre eller flere midler med effekt mot HIV ble standard. Behandling av pasienter med HIV-infeksjon med ett eller to midler har vanligvis bare en forbigående effekt, som en følge av rask resistensutvikling, mens tre eller flere antivirale midler i kombinasjon gir effektiv og rask oppresjon av virusformeringen og dermed redusert risiko for resistensutvikling. Bedre klinisk effekt er også dokumentert i en metaanalyse av Jordan og medarbeidere (8). Resistente stammer som utvikles under insuffisient behandling, ligger latent i infiserte celler og dukker opp igjen ved ny behandling selv om den dominerende stammen etter behandlingsstopp nokså raskt vil være av villtypen og fullt følsom (9). Det er derfor uheldig med henblikk på senere behov for behandling å bare gi ett eller to medikamenter (2).

## Fakta

- Effektiv behandling av HIV-infeksjon hos gravide kombinert med behandling av barnet etter fødselen reduserer risikoen for mor-til-barn-smitte
- Ved moderne kombinasjonsbehandling av den gravide er risikoen for smitte av fosteret under 2–5 %
- Ved mangelfull virusoppresjon kan planlagt keisersnitt redusere smitterisikoen
- Det er ikke påvist sannsynlig fosterskade ved behandlingen, men medikamentvalget bør ta hensyn til mulig risiko for skade basert på klinisk erfaring og dyreforsøk

Ved behandling av gravide taler sammenhengen mellom virusmengde hos den smittede og risikoen for smitteoverføring også for å gi en mest mulig effektiv behandling (2–5).

Det optimale ved vurdering av behandlinger hvor forskjellen i effekt er liten, er kontrollerte randomiserte studier. Dette kreves som grunnlag for anbefalingene som gis i de systematiske oversiktene i Cochrane Library. Ved ny behandling som dramatisk endrer resultatet er dette kravet nødvendig – i andre situasjoner vil det bli betraktet som uetisk og ikke gjennomførbart (10). Ved behandling av HIV-positive gravide viste de kontrollerte undersøkelsene en reduksjon i smitteoverføringen fra ca. 26% til ca. 8% i hovedstudien (11) og noenlunde tilsvarende tall i de andre studiene. Dette er både statistisk sett når det gjelder klinisk signifikans en betydelig forskjell. Ved kohortundersøkelser og observasjonsstudier har man ved moderne kombinasjonsbehandling funnet ytterligere reduksjon i smitteoverføring til under 2–5%. Lavest smitterisiko er funnet når virusmengden reduseres til < 1 000 HIV-RNA-kopier per milliliter plasma før fødselen (11, 12). Mange vil derfor mene at det er tilstrekkelig at trippelbehandling er dokumentert som mer effektivt enn mono- og duoterapi ved andre behandlingsindikasjoner hos HIV-pasienter, og at det er etisk tvilsomt å sammenlikne mono- og duobehandling med trippelbehandling som profylakse mot smitteoverføring til barnet. Risikoen for fosterskade som følge av behandlingen må vurderes ut fra toksisitets- og teratogenitetsstudier hos dyr, humane observasjonsstudier og bivirkninger som registreres i «gravitetsregistre» for de ulike midlene (13). Det er her ikke funnet tegn på økt risiko for fosterskade hos mennesker, men for noen medikamenter er det påvist risiko for fosterskade i dyreforsøk (2, 14). Food and Drug Administration har klassifisert flere av midlene i kategori B – ingen tegn på risiko hos mennesker (dyrestudier er negative), mens resten er satt i kategori C – risiko kan ikke utelukkes (potensiell nytte kan berettigge potensiell risiko) (2). Som påpekt i Cochrane-oversikten er det også viktig systematisk å følge opp barna med henblikk på langtids-toksisitet (6).

Både i USA (2), Storbritannia (4) og nå sist EU (15) er det utarbeidet retningslinjer for behandling av gravide, og i mange situasjoner anbefales det nå moderne kombinasjonsbehandling med minst tre medikamenter. Det har i noen retningslinjer vært poengtert at behandlingsregimet bør inneholde zidovudin (2, 15), blant annet på bakgrunn av de randomiserte studiene og analyser som tyder på at effekten går utover det man kan forvente ut fra reduksjonen i virusmengde hos moren. Dette kan skyldes overgang av zidovudin til fosteret og behandlingen av barnet etter fødselen (posteksponeringsprofylakse) (3, 7). Ved manglende virussuppre-

sjon hos mor velger noen å gi mor og barn tillegg av nevirapin perinatalt. Effekten av slik tilleggsbehandling er ikke dokumentert (2).

Den relative betydning av de ulike komponenter i det opprinnelige zidovudinregimet er usikker. Noen har betvilt nytten av å gi barna zidovudin etter fødselen (3, 16). Kontrollerte undersøkelser fra utviklingsland synes imidlertid å bekrefte betydningen av også å behandle barna (7, 17). Bedre effekt av nevirapin sammenliknet med zidovudin (7) har vært satt i forbindelse med lengre halveringstid, noe som gjør at nevirapin gitt under fødselen og eventuelt som en enkelt dose til barnet etter fødselen gir effektive medikamentkonsentrasjoner hos barnet i flere dager.

Ved valg av behandlingsregime for mor må man vurdere hvilket regime som antas å ha tilstrekkelig antiviral effekt basert på de generelle retningslinjer for HIV-behandling, man må søke å unngå medikamenter som antas å gi en høyere risiko for barnet og foretrekke de medikamenter det er størst erfaring med og medikamenter som kommer godt ut i dyreforsøk. Dette betyr at blant nukleosidanalogene bør zidovudin, lamivudin og stavudin foretrekkes, blant ikke-nukleosidene nevirapin og blant proteasehemmerne nelfinavir, saquinavir og ritonavir. Ved graviditeter hvor det ikke foreligger mistanke om zidovudinresistens, anbefales zidovudin alene til barnet etter fødselen, og det anbefales behandling i seks uker. Hvis det er mistanke om zidovudinresistens, vurderes kombinasjonsbehandling også til barnet etter fødselen (2).

Andre tiltak mot mor-til-barn-smitte med HIV har vært vurdert i en annen Cochrane-oversikt (18). Planlagt keisersnitt har gitt signifikant reduksjon i smitterisikoen (19). Det er imidlertid usikkert om keisersnitt reduserer risikoen ytterligere hos mødre som får tilfredsstillende minskning i virusmengden ved antiviral behandling (2, 4, 20). Amniotomi og tidlig vannavgang er assosiert med økt smitterisiko, og det anbefales vurdert keisersnitt ved vannavgang hos mor (2, 4). Etter fødselen må barnet ikke ammes (15, 19).

## Konklusjon

Cochrane-oversikten viser at HIV-positive gravide bør gis antiviral behandling for å hindre smitte av barnet. Moderne kombinasjonsbehandling gir mer effektiv virussuppresjon, og frekvensen av mor-til-barn-smitte er lavere. Selv om dette ikke er dokumentert i randomiserte kontrollerte undersøkelser, bør man også til gravide velge en antiviral kombinasjonsbehandling som kan gi maksimal virussuppresjon uten risiko for resistensutvikling. Medikamentvalg bør skje under hensyntagen til eksisterende kunnskap om mulig fare for fosterskade. Behandlingen bør innledes før 28. svangerskapsuke, og barnet bør etter fødselen behandles med zidovudin.

## Litteratur

1. AIDS epidemic update: December 2001. Genève: UNAIDS/WHO, 2001.
2. Perinatal HIV Guidelines Working Group Members. 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. <http://www.hivatis.org> (4.2.2002).
3. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson C, Pitt J, Diaz C et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and the prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 484–94.
4. British HIV Association. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission. *HIV Medicine* 2001; 2: 314–34. <http://www.bhiva.org>
5. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Engl J Med* 1996; 335: 1621–9.
6. Brocklehurst P, Volmink J. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. I: The Cochrane Library, Issue 2, 23 February 2002. Oxford: Update Software.
7. 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.
8. Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C. Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in antiretroviral combination therapy. *BMJ* 2002; 324: 757–60.
9. Izopet J, Souyris C, Hance A, Sandres-Sauné K, Alvarez M, Pasquier C et al. Evolution of human immunodeficiency virus type 1 populations after resumption of therapy following treatment interruption and shift in resistance genotype. *J Infect Dis* 2002; 185: 1506–10.
10. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996; 312: 1215–8.
11. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiseley 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.
12. Ioannidis JPA, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA loads < 1000 copies/mL. *J Infect Dis* 2001; 183: 539–45.
13. The antiretroviral pregnancy registry. <http://www.apregistry.org> (31.7.2002).
14. Taylor GP, Low-Beer N. Antiretroviral therapy in pregnancy. A focus on safety. *Drug Saf* 2001; 24: 683–702.
15. European Commission. Guidelines for treatment of HIV-positive pregnant women and infants. *AIDS* 2002; 16 (suppl 2): 1–24.
16. Frenkel LM, Cowles MK, Shapiro DE, Melvin AJ, Watts DH, McLellan C et al. Analysis of the maternal components of the AIDS clinical trial group 076 zidovudine regimen in the prevention of mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1997; 175: 971–4.
17. Petra study team. Efficacy of three short course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1178–86.
18. Brocklehurst P. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
19. 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.
20. Stringer JSA, Rouse DJ, Goldenberg RL. Prophylactic cesarean delivery for the prevention of perinatal human immunodeficiency virus transmission. The case for restraint. *JAMA* 1999; 281: 1946–9.