

# Hivsmitte fra mor til barn – kan epidemien stoppes?

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Humant immunsviktvirus (hiv) kan overføres fra mor til barn gjennom svangerskap, fødsel og amming. Smitte kan forebygges, og med effektive tiltak i Europa og USA er vertikal smitte blitt uvanlig. Artikkelen omtaler den globale hivepidemien blant barn og utfordringer i å redusere smitte fra hivpositive mødre.

**Materiale og metode.** Artikkelen er basert på forfatterens egen erfaring som barnelege i Botswana og et skjønsmessig utvalg av artikler funnet ved et ikke-systematisk litteratursøk i Medline.

**Resultater.** Smitte av hiv fra mor til barn kan reduseres fra omkring 30 % til under 4 % med relativt enkel forebyggende behandling. Effektiv forebygging av smitte til nyfødte er foreløpig lite tilgjengelig i mange høyendemiske land sør for Sahara. Det ligger betydelige utfordringer i å identifisere gravide med hiv, særlig i områder der svangerskapskontrollen er mangelfull.

**Fortolkning.** For å hindre smitte av barn av hivpositive mødre, må målrettede tiltak som antivirale midler og trygg ernæring være tilgjengelig. Med økende fokus og satsing på forebygging kan epidemien være på retur.

**Ketil Størdal\***  
ketil.stoerdal@c2i.net  
Princess Marina Hospital  
Gaborone  
Botswana

\* Nåværende adresse:  
Barneavdelingen  
Sykehuset Østfold Fredrikstad  
1602 Fredrikstad

En kvinne fra Zimbabwe døde samme dag som hun fødte en veksthemmet gutt på 1,5 kg. Svangerskapskontroll hadde hun ikke råd til – hun var arbeidsløs alenemor og illegal innvandrer i Botswana. Hadde hun gått til kontroll, ville det neppe ha blitt utført hivtest – programmet omfatter bare landets egne innbyggere. Da fødselen startet, var hun kritisk syk. Man mistenkte lungebetennelse med *Pneumocystis jirovecii*. Hivtesten var positiv. På tross av regelverket fikk den nyfødte gutten antiretrovirale midler – en foreldreløs uten pårørende kan ikke forventes å betale medisiner selv. Hva er oddsen for å bli smittet av moren i denne situasjonen? Kan barnet vokse opp uten å arve viruset, og hva er risikoen for tidlig død med og uten smitte?

## Materiale og metode

Grunnlaget for artikkelen er et ikke-systematisk litteratursøk i Medline med et skjønsmessig utvalg av artikler og publikasjoner fra UNAIDS og WHO. Forfatteren har arbeidet som barnelege i Botswana i to år.

## Hivinfeksjon hos nyfødte

Risikoen for hivsmitte for den nyfødte er 25–40 % dersom ikke forebyggende tiltak settes inn. I Europa og USA ble 15–20 % smittet før medikamentell profylakse ble standard (1). Forebyggende behandling i Vesten består av tre hovedelementer: antiretrovirale midler til gravide og nyfødte, trygge alternativ til amming og elektivt keisersnitt. Keisersnitt er ikke noe realistisk alternativ i områdene med høyest forekomst av hiv, og omtales derfor ikke nærmere.

Hivsmitte fra mor til barn kan skje prenatalt (20–25 %, hovedsakelig i siste trimester), i og omkring fødselen (35–45 %) eller gjennom brystmelk (30–40 %) (1). Risikoen for smitte er vesentlig høyere når kvinnen har kliniske tegn på hivinfeksjon, lavt CD4-nivå og stor virusmengde i blodet (1). Tidlig smitte av barnet intrauterint gir høyere døde-

lighet enn smitte omkring fødselen eller ved amming (2). Over 90 % av alle barn med hiv har fått viruset av mor intrauterint eller gjennom fødsel og amming. Andre smitteveier som blodprodukter, urene injeksjoner og seksuell smitte forekommer. 15 % av all ny-smitte på verdensbasis skjer fra mor til barn (3).

Hivinfeksjon hos barn utvikler seg generelt raskere enn hos voksne. 20 % av hivsmittede spedbarn utvikler i løpet av få måneder symptomer, med kronisk diaré, veksthemming og encefalopati, og det ender som regel i en tidlig død. Den klassiske presentasjonen er for øvrig alvorlig lungebetennelse med *Pneumocystis jirovecii* og/eller cytomegalovirus ved 2–3 måneders alder (1). Ubehandlet dør 35 % før ett års alder og over 50 % før de har fylt to år i land med høy bakgrunns-mortalitet og høyt smittepress (2). Til sammenlikning var dødeligheten hos barn under to år i Europa og USA før antiretroviral behandling ble tilgjengelig 15–20 % (4, 5).

Barn som er hivnegative, men født av hivpositiv mor, har en tredoblet risiko for å dø før fylte fem år (2). Økt smittepress av andre infeksjoner, f.eks. tuberkulose, og svikt i omsorgssituasjonen når moren har aids antas å forklare dette. Dødeligheten hos hivsmittede nyfødte er omkring ni ganger så høy som ellers, og forskjellen i risiko mellom smittede og ikke-smittede er størst i områder med lav bakgrunnsdødelighet (2). Hos barn som mister moren på grunn av aids – smittet eller ikke – er mortaliteten sjudoblet (6).

## Hvor mange barn får hiv?

De første årene etter tusenårsskiftet ble anslagsvis 450 000 barn smittet av hiv hvert år, og over 90 % av disse levde i Afrika sør for Sahara (7). Anslagene var imidlertid på dette tidspunktet mindre sikre. Deretter ser det ut til at antall nysmittede har gått noe ned, UNAIDS anslår antall nye smittede barn i

## Hovedbudskap

- Ett av tre barn født av gravide med hiv vil bli smittet uten forebyggende tiltak
- Smitte kan forebygges gjennom medikamenter til mor og barn, alternativer til amming og elektivt keisersnitt
- Det vesentligste av smitte globalt skjer i Afrika sør for Sahara, der smitteforebyggende tiltak er lite tilgjengelig

2007 til 370 000 (fig 1) (7). En eventuell reduksjon kan skyldes at hivprogrammer for gravide og nyfødte har nådd ut til flere. Redusert forekomst av hiv blant gravide i høyendemiske områder kan også ha bidratt til at det blir færre nysmittede barn. Antallet barn under 15 år som lever med hiv er imidlertid økende på grunn av bedret overlevelse, fra 1,6 millioner i 2000 til 2,0 millioner i 2007 (7).

12 land har tre firedeler av alle verdens hivpositive gravide, og av disse er det bare Sør-Afrika og Kenya som har over 50 % dekning av forebyggende tiltak (8). I enkelte høyendemiske land som Botswana har man imidlertid oppnådd omkring 90 % dekning, og landets mål om å stanse smitte fra mor til barn er innen rekkevidde (9). I 2004 hadde 9 % av hivsmittede gravide i den fattige del av verden tilgang til forebyggende medikamentell behandling, i 2007 var andelen økt til 33 % (7).

#### Norge, Europa og USA

I Norge inntraff siste kjente tilfelle av vertikal smitte i 2000. Nysmittede etter den tid er utelukkende barn født utenfor Norge av mødre fra land med høy prevalens av hiv (10). Det samme mønsteret finnes i andre land i den vestlige verden, med omkring 200 nye smittede barn i USA og Storbritannia til sammen per år (1). Ny hivinfeksjon hos barn i den rike del av verden er i løpet av få år blitt en sjeldenhet.

#### Antivirale medikamenter – trygt i svangerskapet?

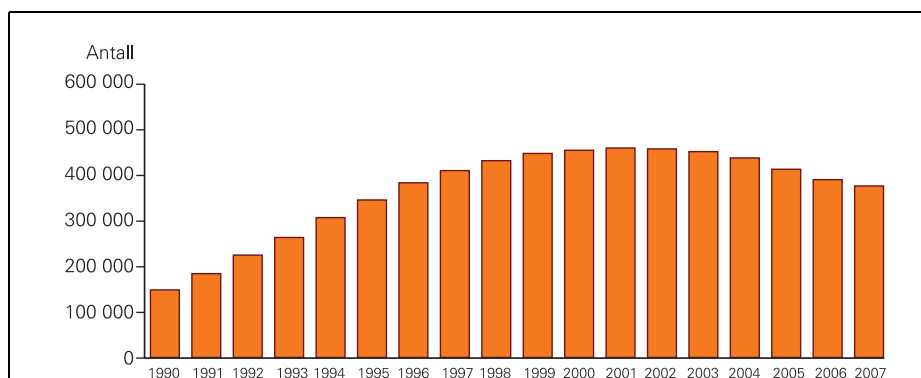
I tidlige faser av hivepidemien var frykten stor for at antivirale medikamenter hadde teratogene effekter. Azidothymidin (AZT, zidovudin) og lamivudin er best studert, og ingen fosterskadelig effekt er påvist (11). Enkelte medikamenter er fosterskadelige i dyreforsøk, og for eksempel efavirenz frarådes av den grunn i første trimester (12). Nevirapin kan forårsake hepatitt ved eksponering over noen uker, og risikoen er høyere ved stigende CD4-nivå og mer hyppig hos kvinner (11). Sikkerheten ved enkeltdoser ser likevel ut til å være god (13).

Hivinfeksjon gir i seg selv økt risiko for prematur fødsel. En assosiasjon mellom bruk av proteaseinhibitorer og prematur fødsel har også ført til en viss tilbakeholdenhet med å velge disse for bruk i svangerskap, men resultatene er ikke entydige (12).

Toksiske medikamenter skal følges nøye med tanke på fosterskadelige effekter, men nytteverdien av å forebygge smitte av den nyfødte er udiskutabel.

#### Forebyggende medikamentell behandling

Foruten å hindre at unge kvinner får hiv, er systematisk testing av gravide (som i Skandinavia) første skritt for å forebygge hivsmitte av nyfødte. I områder der de færreste gravide går til svangerskapskontroll, er slik forebygging en utopi. I høyendemiske land



**Figur 1** Estimert antall nye hivinfeksjoner hos barn globalt, 1990–2007. Basert på figur 2.6 i UNAIDS-rapporten fra 2008. I originalfiguren er estimatenes usikkerhetsmål markert (7). Gjengitt med tillatelse

som Namibia og Botswana har man innført standard hivtesting av gravide. Dermed må testen aktivt velges bort. Ni av ti har på denne måten kjent hivstatus før de skal føde (14).

#### Høyaktiv kombinasjonsbehandling.

Dersom hivsmitte blir påvist, bør det vurderes om høyaktiv kombinasjonsbehandling (HAART) er indisert hos kvinnen på grunn av hennes egen helse. Klinisk klassifisering legges til grunn, eventuelt støttet av CD4-tall der dette er tilgjengelig (11). Vanligvis anbefales CD4-tall under 200 som grunnlag for kombinasjonsbehandling, men grensen heves nå gjerne til 350 (15). Enkelte steder er man også i gang med kombinasjonsbehandling som standard hos gravide uansett CD4-tall, på samme måte som i Vest-Europa, for å beskytte den nyfødte optimalt. Azidothymidin gis uansett til den nyfødte i 1–6 uker. Kombinasjonsbehandling reduserer smitterisikoen til 1–2 % av de nyfødte (1).

#### WHO's anbefalte regime

Mange varianter av antivirale regimer til gravide og nyfødte er dokumentert effektive. Generelt er effekten bedre ved lengre behandlingstid og ved kombinasjonsregimer (16). Avveiningen mellom praktiske realiteter, økonomi og tilgang på medikamenter ligger til grunn for gjeldende anbefaling.

Verdens helseorganisasjon anbefaler at man starter behandling med Azidothymidin til den gravide så snart som mulig etter 28 ukers svangerskapsvarighet, og at man gir en dose nevirapin og lamivudin ved fødselen. Den nyfødte gis en dose nevirapin og fortsetter med Azidothymidin i én uke (fire uker dersom moren har fått Azidothymidin i under fire uker). Moren trapper ned behandlingen gjennom en uke etter fødselen med Azidothymidin og lamivudin. Dette regimet gir en smitterisiko på under 4 % (11).

#### Fattigmannsmodellen – en dose nevirapin

Nevirapin er et basismedikament i antiretroviral terapi – både i behandling av etablert

infeksjon og som profylakse etter smitteeksponering. En dose nevirapin kan gis til gravide og nyfødte, dette reduserer smitterisikoen med omkring 50 % (17). Legemiddelprodusenten har også et tilbud om en dose nevirapin til mor og barn gratis gjennom et eget program.

Verdens helseorganisasjon anbefaler at dette regimet, som har vært utbredt over deler av Afrika, snarest blir avløst av mer effektive alternativer (11). Effekten øker til det dobbelte ved å legge til Azidothymidin i behandlingen (17). Resistens mot nevirapin er godt dokumentert, og spesielt én dose gitt uten dekning av andre medikamenter selekterer resistente mutasjoner av viruset (18). Dersom det senere blir aktuelt med antiretroviral behandling til den gravide eller til barnet, må derfor ofte nevirapin utelates til fordel for dyrere regimer som også kan innebære større risiko for bivirkninger (18).

#### Profylakse med trimetoprim-sulfa

Pneumocystis jirovecii er en klassisk opportunistisk infeksjon, der de fleste friske serokonverterer uten kliniske tegn på sykdom før fire års alder. Fire av ti barn med aids får alvorlig pneumoni med høy dødelighet av Pneumocystis jirovecii. Ofte er pneumoni den første manifestasjonen av hivinfeksjon før smitten er erkjent, og hos smittede er lungebetennelse med denne mikroben en hyppig dødsårsak før ett års alder (19).

Forebygging med trimetoprim-sulfa for alle hiveksponerte nyfødte er derfor en grunnstein i behandlingen og anbefales for alle før smittestatus er kartlagt og for alle hivpositive under ett år (20). Profylaksen gir også redusert risiko for andre sykdommer, som pneumokokkinfeksjon, salmonella og andre gastrointestinale infeksjoner samt mot malaria (20). Utstrakt bruk av trimetoprim-sulfa som profylakse kan gi grunnlag for økende resistensproblemer (21, 22).

#### Amming eller morsmelkerstatning?

Brystmelk kan inneholde hiv, og i Europa og USA frarådes amming når kvinnen er smittet. Seks måneders eksklusiv brysternæring

overfører smitte hos 4% (23, 24), mens langvarig amming til barnet er 18–24 måneder i kombinasjon med andre fødemidler gir en smitterisiko på omkring 15% (25–27).

Smitterisikoen er størst når barnet får en blanding av morsmelk og erstatning eller fast føde, risikoen er 2–4 ganger høyere enn der morsmelk blir gitt alene (23). I overgangsfasen mellom morsmelk og innføring av tilleggsføde ved seks måneders alder er det uklart om brå avslutning av ammingen bidrar til å redusere smitterisikoen (28). I praksis er ofte morsmelkerstatning ikke noe reelt alternativ, og informasjon for å unngå samtidig amming og inntak av annen føde, med påfølgende høy smitterisiko, er en viktig strategi (25).

Alternativer til brystnæring – erstatninger – må være tilgjengelige, trygge og økonomisk overkommelige for å kunne anbefales. Forebygging av hivsmitte er bare ett av flere mål – om barnet dør uten hiv, men av gastroenteritt påført gjennom uren morsmelkerstatning, er brystnæring et bedre alternativ. Flere studier har vist at det kombinerte endepunktet hivsmitte og dødelighet peker i favor av amming når ikke melkerstatninger i praksis kan gis som et trygt alternativ (24, 29). Underernæring av barn gjennom usikker tilgang på morsmelkerstatning er en uønsket risiko i arbeidet for å forebygge hivsmitte (30). Hos erkjente hivsmittede barn øker dødeligheten til det tredobbelte når ammingen avsluttes (31).

Risikoen for hivsmitte gjennom morsmelk er klart økt om moren blir smittet i ammeperioden, med høy virusmengde og lavt CD4-tall hos den ammende (26, 32). Det er derfor rimelig å forvente at antiretroviral behandling av den ammende reduserer transmisjonen. Flere studier har nylig dokumentert at antiretroviral kombinasjonsbehandling til den ammende er effektivt nok til å hindre smitte gjennom morsmelk (33).

### Avslutning

FN satte i 2001 som mål å redusere andelen smittede nyfødte med 50% innen 2010. For å nå ut til gravide med forebygging av hivsmitte, må det bygges ut en generell og målrettet svangerskapsomsorg. Effektiv testing med prøvesett som gir svar umiddelbart er å foretrekke. Prisen på enkel forebyggende behandling som er anbefalt av WHO, har gått betydelig ned. Fortsatt er både testing og behandling for dyrt til at det kan betales av majoriteten av gravide. Hivinfeksjon hos barn kan effektivt forebygges, og trenden ser ut til å være snudd i mange høyendemiske land (7). Likevel er målet som ble satt ved G8-møtet i 2005 om en aidsfri generasjon i Afrika langt unna.

Hvordan gikk det med det nyfødte, foreldreløse barnet fra Zimbabwe? Vi vet at han overlevde nyfødteperioden uten å bli smittet av hiv. Som en av 12 millioner barn som er blitt foreldreløse på grunn av dette viruset går han likevel en usikker fremtid i møte.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

### Litteratur

- Prendergast A, Tudor-Williams G, Jeena P et al. International perspectives, progress, and future challenges of paediatric HIV infection. *Lancet* 2007; 370: 68–80.
- Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet* 2004; 364: 1236–43.
- Guidance on global scale-up of the prevention of mother-to-child transmission of HIV. Genève: WHO, 2007.
- Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus-1 infection. The European Collaborative Study. *Pediatrics* 1994; 94: 815–9.
- Blanche S, Tardieu M, Duliege A et al. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. *Am J Dis Child* 1990; 144: 1210–5.
- Obimbo EM, Mbori-Ngacha DA, Ochieng JO et al. Predictors of early mortality in a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected african children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 536–43.
- 2008 report on the global AIDS epidemic. Genève: UNAIDS, 2008. [www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008\\_Global\\_Report.asp](http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008_Global_Report.asp) [25.11.2009].
- Piot P, Bartos M, Larson H et al. Coming to terms with complexity: a call to action for HIV prevention. *Lancet* 2008; 372: 845–59.
- Stover J, Fidzani B, Molomo BC et al. Estimated HIV trends and program effects in Botswana. *PLoS One* 2008; 3: e3729.
- MSIS. Hiv-situasjonen i Norge per 31. desember 2007. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2008.
- Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: towards universal access. Genève: WHO, 2006.
- Watts DH. Treating HIV during pregnancy: an update on safety issues. *Drug Saf* 2006; 29: 467–90.
- FDA advisory on nevirapine. *AIDS Treat News* 2005; 7.
- Creek TL, Ntuny R, Seipone K et al. Successful introduction of routine opt-out HIV testing in antenatal care in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 102–7.
- Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Genève: WHO, 2006.
- Volmink J, Siegfried NL, van der Merwe L et al. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; nr. 1, CD003510.
- Brocklehurst P, Volmink J. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; nr. 2, CD003510.
- Arrive E, Newell ML, Ekouevi DK et al. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 1009–21.
- Gigliotti F, Wright T. *Pneumocystis carinii*. I: Kliegman R, Behrman R, Jenson H et al, red. *Nelson Textbook of pediatrics*. 18 utg. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 1325–7.
- Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults. Genève: WHO, 2006.
- van Oosterhout JJ, Laufer MK, Graham SM et al. A community-based study of the incidence of trimethoprim-sulfamethoxazole-preventable infections in Malawian adults living with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 626–31.
- Zachariah R, Harries AD, Spielmann MP et al. Changes in *Escherichia coli* resistance to co-trimoxazole in tuberculosis patients and in relation to co-trimoxazole prophylaxis in Thyolo, Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96: 202–4.
- Coovadia H, Kindra G. Breastfeeding to prevent HIV transmission in infants: balancing pros and cons. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 11–5.
- Thior I, Lockman S, Smeaton LM et al. Breast-feeding plus infant zidovudine prophylaxis for 6 months vs formula feeding plus infant zidovudine for 1 month to reduce mother-to-child HIV trans-

mission in Botswana: a randomized trial: the Mashi Study. *JAMA* 2006; 296: 794–805.

- John GC, Richardson BA, Nduati RW et al. Timing of breast milk HIV-1 transmission: a meta-analysis. *East Afr Med J* 2001; 78: 75–9.
- Kreiss J. Breastfeeding and vertical transmission of HIV-1. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 421: 113–7.
- Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000; 283: 1167–74.
- Kuhn L, Aldrovandi GM, Sinkala M et al. Effects of early, abrupt weaning on HIV-free survival of children in Zambia. *N Engl J Med* 2008; 359: 130–41.
- Taha TE, Kumwenda NI, Hoover DR et al. The impact of breastfeeding on the health of HIV-positive mothers and their children in sub-Saharan Africa. *Bull World Health Organ* 2006; 84: 546–54.
- Coutsoudis A, Coovadia HM, Wilfert CM. HIV, infant feeding and more perils for poor people: new WHO guidelines encourage review of formula milk policies. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 210–4.
- Fox MP, Brooks D, Kuhn L et al. Reduced mortality associated with breast-feeding-acquired HIV infection and breast-feeding among HIV-infected children in Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48: 90–6.
- Coovadia HM, Rollins NC, Bland RM et al. Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study. *Lancet* 2007; 369: 1107–16.
- Bulterys M, Wilfert CM. HAART during pregnancy and during breastfeeding among HIV-infected women in the developing world: has the time come? *AIDS* 2009; 23: 2473–7.

*Manuskriptet ble mottatt 30.11. 2008 og godkjent 3.12. 2009. Medisinsk redaktør Siri Lunde.*

*Etter at artikkelen ble skrevet er det kommet nye anbefalinger om hiv og amming fra Verdens helseorganisasjon.*