

De fleste biofarmaka, selv de såkaldt 100% humane, kan inducere antistoffer ved langtidsbehandling (se Tabel 1).

Alvorlige komplikationer kan opstå, hvis biofarmaka inducerer antistoffer mod native proteiner.

Klinisk relevant monitorering af antistoffer mod biofarmaka er en specialistopgave og bør formentlig udføres uafhængigt af industrien.

Undersøgelser af immunrespons mod biofarmaka kan kræve individspecifikke målemetoder.

Monitorering af patienter i kronisk behandling med biofarmaka er økonomisk fordelagtig – biofarmaka koster det danske samfund adskillige hundrede millioner kroner om året.

[9]. Men også 100% humane konstruktioner er potentielt immunogene, og det kan ikke udelukkes, at humanisering i visse tilfælde kan øge immunogeniciteten af en kimær grundstruktur [10]. På trods af dette er det for de fleste klinikere umuligt at få patienter monitoreret for udvikling af antistoffer under anti-TNF-behandling. De fleste fabrikanter er endog afvisende over for ønsker om at følge koncentrationen af disse kostbare lægemidler i blodet.

Ovenstående viser, at immunogeniciteten af humane anti-

TNF-konstruktioner kan være af klinisk betydning, og de hidtidige erfaringer understreger vigtigheden af at teste for udvikling af neutraliserende antistoffer også hos patienter, som behandles med humaniserede biofarmaka. Monitoreringen bør formentlig foregå uafhængigt af producentinteresser.

Korrespondance: *Klaus Bendtzen*, Institut for Inflammationsforskning, Finsencentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.  
E-mail: kben@mail.dk Hjemmeside: <http://www.inflammation.dk>

Antaget den 2. oktober 2003.

H:S Rigshospitalet, Finsencentret, Institut for Inflammationsforskning.  
Mere information kan findes på IIR's hjemmeside: <http://www.inflammation.dk>

#### Litteratur

1. Filippini G, Munari L, Inorvaia B et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003;361:545-52.
2. Pachner AR. Measurement of antibodies to interferon beta in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58:1299-300.
3. Ross C, Clemmesen KM, Svenson M et al. Immunogenicity of interferon- $\beta$  in multiple sclerosis patients: influence of preparation, dosage, dose frequency, and route of administration. *Ann Neurology* 2000;48:706-12.
4. Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM et al. Clinical significance of neutralizing antibodies against interferon-beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* (i trykken).
5. Casadevall N, Nataf J, Viron B et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with rekombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:469-75.
6. Nielsen CH, Leslie RG. Complement's participation in acquired immunity. *J Leukoc Biol* 2002;72:249-61.
7. Bendtzen K. Makrofaghormonerne interleukin 1 (IL-1) og tumornekrotiserende faktor (TNF). *Ugeskr Læger* 1987;149:2191-6.
8. Bendtzen K, Nielsen H, Petersen J. Behandling af reumatoid artrit med anti-TNF $\alpha$  antistof. *Ugeskr Læger* 1995;157:1689-90.
9. Baert F, Noman M, Vermeire S et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-8.
10. Clark M. Antibody humanization: a case of the "Emperor's new clothes"? *Immunol Today* 2000;21:397-402

## Kunstig befrugtning af hiv-positive – en risikoreducerende behandling

Peter S.H. Humaidan, Inge Agerholm, Hans Jakob Ingerslev, Court Pedersen, Jan Gerstoft & Anders Nyboe Andersen

Tidligere har man fra lægelig side frarådet par, hvor den ene var hiv-positiv, at forsøge at opnå at få »fælles« barn. Baggrunden var sygdommens alvorlige prognose og risikoen for såvel horisontal som vertikal transmission af virus. Ny og mere effektiv behandling af patienter med hiv-infektion har imidlertid gjort det nødvendigt at tage stilling til, om denne meget restriktive holdning fortsat er rimelig. Livstidsprognosen for hiv-positive, der behandles med potent antiretroviral kombinationsbehandling, er nu 15-20 år eller formentlig længere [1]. Endvidere har man fået større viden om faktorer af betydning

for transmission, og man kan i dag vurdere risikoen for mor til barn-smitte ret nøjagtigt hos den enkelte kvinde [2].

Hiv-positive par er generelt fertile. Risikoen for smitteoverførsel fra den hiv-positive partner skønnes ved et enkelt ubeskyttet samleje at være 0,1-0,2% [3], men den er afhængig af det aktuelle virusniveau i blodet. Ubeskyttet samleje må derfor anses for at være en meget dårlig løsning. Udvikling af medicinsk behandling og andre metoder til at minimere smitterisikoen har medført, at man internationalt og nationalt har argumenteret for, at der bør gives rådgivning og etableres risi-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

koreducerende behandlingstilbud til hiv-positive par, der ønsker at få børn [1, 4-6]. I Sundhedsstyrelsen har man i et notat af 7. februar 2002 vedrørende hiv og behandling med kunstig befrugtning givet udtryk for en lignende holdning.

En arbejdsgruppe nedsat af Dansk Fertilitetselskab og Dansk Infektionsmedicinsk Selskab har gennemgået litteraturen og udarbejdet nedenstående retningslinjer for rådgivning og behandling af hiv-positive, som ønsker at få børn.

Gruppens målsætning har primært været at etablere mulighed for en risikoreducerende behandling af hiv-positive par, hvor kun den ene part er smittet.

### Problemet omfang

Omkring 85% af alle hiv-positive personer i Danmark skønnes at være i den reproduktive alder, og ca. 20% er kvinder. Der findes i Danmark 2.000-2.500 hiv-positive mænd mellem 20 år og 45 år, hvoraf ca. 400 er heteroseksuelt samlevende. Yderligere skønnes det, at antallet af hiv-positive kvinder i fertil alder i Danmark er ca. 800. Skønsmæssigt kan der være tale om en pulje på 240 par, som ønsker risikoreducerende barnløshedsbehandling. Ud over disse par, skønnes der at være en årlig tilgang på 30 par.

### Procedurer med henblik på at minimere smitte af rask partner og foster

Der er tale om to forskellige situationer, enten at manden er hiv-positiv, eller at kvinden er hiv-positiv. I begge tilfælde anbefales inseminationsbehandling, medmindre der foreligger faktorer, som medfører, at in vitro-fertilisation/intracytoplasmatisk sperm injektion (IVF/ICSI)-behandling er nødvendig.

### Hiv-positiv mand

Hvis manden er hiv-positiv, drejer det sig primært om at reducere smitteoverførsel til den raske kvinde. Behandlingstilbudet vil enten være insemination med anonym sæddonor eller inseminationsbehandling med den hiv-positive mands sæd efter forudgående sædvask.

Sædvask blev første gang beskrevet anvendt i en større serie hos hiv-positive mænd i 1998, hvor man efter »vaskeproceduren« kunne påvise hiv i mindre end 1% (seks af 623) af de oprensede sædprøver. Andre undersøgelser har vist, at sædvask enten kan fjerne eller minimere virus til et ikke detekterbart niveau.

### Hiv-positiv kvinde

Hvis kvinden er hiv-positiv, vil der være risiko for såvel horisontal som vertikal smitte. Den horisontale smitterisiko kan undgås ved, at parret enten oplæres i hjemmeinsemination eller ved insemination på en fertilitetsklinik. Risikoen for vertikal smitte til fosteret under graviditeten og i forbindelse med fødslen er uden forholdsregler 15-20% [7]. Ved behandling med antiretrovirale stoffer i graviditeten og forbud mod amning kan denne risiko reduceres til <2% [8]. Det har hidtil i

Hiv opfattes i dag som en kronisk sygdom på linje med andre kroniske sygdomme med risiko for livstidsbegrænsning. Det må derfor anses for rimeligt, at par, hvor den ene er hiv-positiv, tilbydes barnløshedsbehandling med reduceret risiko for vertikal og horisontal smitte.

Risikoreducerende barnløshedsbehandling bør varetages af et tværfagligt team i få specialiserede centre med separate laboratoriefaciliteter.

Danmark været rutine, at tilbyde hiv-positive kvinder elektivt sectio i uge 38. Nyere opgørelser har imidlertid vist, at transmissionsraten ved naturlig fødsel hos kvinder i antiretroviral behandling og med hiv-RNA <1.000 kopier/ml plasma sent i graviditeten, er meget lav. Der er således ikke længere grundlag for nødvendigvis at foretage sectio hos kvinder med lavt eller ikke detekterbart hiv-RNA sent i graviditeten [9]. Derimod bør sectio fortsat anbefales til kvinder med højt hiv-RNA ( $\geq 1.000$  kopier/ml), kvinder med særlig risiko for fødselskomplikationer, kvinder med lang vej til fødestedet og kvinder, som kommer så sent i graviditeten, at den antiretrovirale behandling ikke kan nå at blive effektiv [9].

Det skal her understreges, at man ikke kan udelukke, at der foreligger en vis - men ukendt - risiko for teratogen effekt af den antiretrovirale behandling. Foreliggende data tyder dog på, at risikoen er lille.

### Vurdering inden behandling tilbydes

Det er arbejdsgruppens opfattelse, at al barnløshedsbehandling af par, hvor den ene part er hiv-positiv, bør hvile på et tværfagligt samarbejde, hvori der indgår infektionsmedicinere, fertilitetslæge, fertilitetslaboratorium, obstetriker og evt. socialrådgiver/psykolog.

Da de fleste hiv-positive patienter i forvejen er knyttet til et infektionsmedicinsk center, vil det i praksis oftest være infektionsmedicineren, som først konfronteres med patientens graviditetsønske, og som vurderer, om patienten er i optimal antiretroviral behandling. Vejledende frarådes graviditet, og der bør derfor heller ikke tilbydes insemination, hvis CD4 <300 mio./l eller hiv-RNA i plasmaer >1.000 kopier/ml. Hiv-RNA bør enten ubehandlet eller med antiretroviral behandling kunne bringes ned under 200 kopier/ml.

Det skal understreges, at ifølge Sundhedsstyrelsens vejledning af 30. september 1997 om lægers anvendelse af kunstig befrugtning mv. bør lægen fraråde behandling bl.a. i tilfælde, hvor der foreligger et misbrugsproblem, og som hovedregel bør kun par, som i øvrigt opfylder de offentlige klinikers krav til barnløshedsbehandling, komme i betragtning til behandling.

Ved den første konsultation på den infektionsmedicinske afdeling informeres parret om transmissionsrisiko, såvel verti-

<p><b>Smittet mand + rask kvinde</b></p> <p><i>Mand</i></p> <p><i>Chlamydia</i>-undersøgelse (3 måneder)</p> <p>Hiv-test</p> <p>Hiv-RNA (kvantitativ PCR) (3 måneder)</p> <p>CD4-celletal (3 måneder)</p> <p>HBs-Ag, anti-HBs og anti-HCV (3 måneder)</p> <p>WR (3 måneder)</p> <p>Sædprøve (1 år)</p> <p>Medicinanamnese gennem det seneste år inklusive ikke-hiv-relateret medicin</p> <p><i>Kvinde</i></p> <p>HSG (1 år)</p> <p><i>Chlamydia</i>-podning fra cervix (3 måneder)</p> <p>Cervikalt cytopatologisk smear (3 år)</p> <p>S-progesteron cyklusdag 21 og 24 (28-dages cyklus)</p> <p>Hiv-test (3 måneder)</p> <p>HBs-Ag, anti-HBs og anti-HCV (3 måneder)</p> <p>WR (3 måneder)</p> <p>Rubellatiter/vaccinationsstatus</p>
--

PCR: polymerasekædereaktion  
 CD4: CD4-T-lymfocytter  
 HBs-Ag: hepatitis B-antigen  
 Anti-HBs: antistof mod HBs antigen  
 Anti-HCV: hepatitis C-virusantistof  
 WR: Wassermanns reaktion  
 HSG: hysterosalpingografi

Fig. 1. Udredningsprogram for et par, hvor manden er hiv-smittet, og kvinden er rask. I parentes er angivet, hvor gammel seneste undersøgelse højst bør være.

<p><b>Smittet kvinde + rask mand</b></p> <p><i>Mand</i></p> <p>Sædprøve (1 år)</p> <p><i>Chlamydia</i>-undersøgelse (3 måneder)</p> <p>Hiv-test (3 måneder)</p> <p>HBs-Ag, anti-HBs og anti-HCV (3 måneder)</p> <p>WR (3 måneder)</p> <p><i>Kvinde</i></p> <p>HSG (1 år)</p> <p><i>Chlamydia</i>-podning fra cervix (3 måneder)</p> <p>Cervikalt cytopatologisk smear (1 år)</p> <p>S-progesteron cyklusdag 21 og 24 (28-dages cyklus)</p> <p>Hiv-test</p> <p>Hiv-RNA (kvantitativ PCR) (3 måneder)</p> <p>CD4-celletal (3 måneder)</p> <p>HBs-Ag, anti-HBs og anti-HCV (3 måneder)</p> <p>WR (3 måneder)</p> <p>Rubellatiter/vaccinationsstatus</p> <p>Medicinanamnese gennem det seneste år inklusive ikke-hiv-relateret medicin</p>
--

PCR: polymerasekædereaktion  
 CD4: CD4-T-lymfocytter  
 HBs-Ag: hepatitis B-antigen  
 Anti-HBs: antistof mod HBs antigen  
 Anti-HCV: hepatitis C-virusantistof  
 WR: Wassermanns reaktion  
 HSG: hysterosalpingografi

Fig. 2. Udredningsprogram for et par, hvor kvinden er hiv-smittet, og manden er rask. I parentes er angivet, hvor gammel seneste undersøgelse højst bør være.

kal som horisontal, antiretroviral behandling evt. ændring af en igangværende behandling og konsekvensen heraf, samt de mulige teratogene risici ved antiretroviral behandling. Endelig bør parret være fuldt informeret om problematikken ved at være hiv-positiv forælder.

Ved denne konsultation bør man allerede tage stilling til, om det er medicinsk rimeligt, både set fra forældresynspunkt, men også ud fra det ufødte barns tarv, at tilbyde parret hjælp til at få et barn. Skønnes det, at parret bør tilbydes hjælp, udføres udredning i henhold til **Fig. 1** og **Fig. 2**. Generelt bør hormonal stimulation ved inseminationsbehandling undgås for at minimere risikoen for flerfoldsgraviditet. Ved evt. senere IVF/ICSI-behandling bør det af samme grund overvejes, om der skal transfereres et eller to æg.

Anden konsultation bør foregå i tværfagligt regi, med en infektionsmediciner, en gynækolog med subspecialie i fertilitetsbehandling og en socialrådgiver/psykolog/sygeplejerske. Her vil principperne for de fertilitetsmæssige behandlingsstrategier blive gennemgået.

### Behandlingen

Arbejdsgruppen anbefaler, at barnløshedsbehandling af hiv-positiv patienter gennemføres i få specialiserede centre med egnede laboratoriefaciliteter.

Denne model, som bl.a. er gennemført i England, vil sikre et højt kompetenceniveau. Til den inseminationsbehandling, som primært er planlagt, kræves en adskilt sektion til håndtering af sædprøver. Hvis det senere bliver aktuelt at udvide be-

handlingstilbuddet til at omfatte IVF og ICSI, vil det kræve en hel separat laboratoriedel, hvor man håndterer biologisk materiale fra hiv-positive patienter, da dyrkningsdelen til IVF og ICSI foregår i åbne systemer.

### Den hiv-positive mand

Parret bør primært tilbydes donorinsemination eller sekundært homolog inseminationsbehandling med den hiv-positiv mands vaskede sæd. Ved homolog insemination oprenses sæden og kontrolleres for hiv-RNA og hiv-DNA. Insemination med mandens vaskede sæd gennemføres kun, hvis sædprøven ikke indeholder detekterbar virus. Når erfaringsmaterialet med behandling af hiv-positive er blevet større, vil man i de tilfælde, hvor der af andre grunde (nedsat sædkvalitet, dårlige æggeledere hos partneren) er indikation for IVF eller ICSI, kunne tilbyde disse behandlingsmetoder efter gældende retningslinjer.

### Den hiv-positive kvinde

Førstevalgsbehandlingen er insemination med mandens sæd. Parret tilbydes instruktion i insemination. Ovulationstidspunktet kan påvises ved kommercielt tilgængelige kits.

Insemination med sæd ved hjælp af en sprøjte og et kvindeuretralkateter kan udføres af parret selv. Intrauterin insemination på en fertilitetsklinik kan tilbydes, hvis hjemmeinsemination ikke fører til graviditet efter seks måneder. Senere kan IVF eventuelt kombineret med ICSI komme på tale efter sædvanlige principper.

**Fertilitetsbehandling, hvor begge parter er hiv-positive**

Der findes ingen publicerede erfaringer vedrørende graviditet i tilfælde, hvor begge parter er hiv-positive. Det er derfor arbejdsgruppens opfattelse, at fertilitetsfremmende behandling i disse tilfælde indtil videre bør frarådes. Spontan graviditet må ligeledes frarådes, idet det ikke kan udelukkes, at eksposition for et »fremmed« hiv-virus (andet resistensmønster) kan ændre infektionens forløb hos den smittede. Dette er også baggrunden for, at par, hvor begge er hiv-positive, tilrådes at dyrke »sikker sex«.

**Konklusion og perspektiver**

Hiv-sygdommen kan i dag opfattes som en kronisk sygdom på linje med mange andre kroniske sygdomme, hvor der er risiko for livstidsbegrænsning. På baggrund af dette er det arbejdsgruppens opfattelse, at par, hvor den ene er hiv-positiv, bør gives de samme muligheder for at få børn som andre par, hvor en af parterne har en alvorlig kronisk sygdom. Ydermere er det gruppens opfattelse, at hjælp til hiv-positive vil reducere risikoen for vertikal og horisontal smitte, idet nogle par ellers vil vælge ubeskyttet samleje til at opnå graviditet.

Et behandlingstilbud til de hiv-positive vil således tilgodese ønsket om at få børn uden eller med stærkt reduceret risiko for smitte til den raske partner og barnet. Ved at man viser forståelse og hjælper disse par, øges samtidig sandsynligheden for, at den gravide hiv-positive vil tage imod de medicinske behandlingstilbud, som vides at reducere risikoen for smitte fra mor til barn væsentligt.

Betingelsen for en optimal behandling og udredning er, at denne varetages af et tværfagligt team bestående af infektionsmedicinere, fertilitetslæger, bioanalytikere, obstetrikere og socialrådgivere i få specialiserede centre. På disse centre bør der forefindes separate, egnede laboratoriefaciliteter. I takt med at der opnås større erfaring, såvel nationalt som internationalt, vil også IVF/ICSI-behandling kunne etableres som et tilbud.

Korrespondance: *Peter S.H. Humaidan*, Fertilitetsklinikken, Skive Sygehus, DK-7800 Skive.

E-mail: [peter.humaidan@sygehusviborg.dk](mailto:peter.humaidan@sygehusviborg.dk)

Antaget den 14. august 2003.  
Skive Sygehus, Fertilitetsklinikken.

**Litteratur**

- Gilling-Smith C, Smith JR, Semprini AE. HIV and infertility: time to treat. *BMJ* 2001;322:566-7.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al for the ACTG076 study group. Reduction of maternal-infant transmission of Human Immunodeficiency Virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
- De Vincenzi I. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. *N Engl J Med* 1994;331:341-6.
- Minkoff H, Santoro N. Ethical considerations in the treatment of infertility in women with human immunodeficiency infection. *N Engl J Med* 2000;342:1748-50.
- Englert Y, Van Vooren J-P, Place I et al. ART in HIV-infected couples: has the time come for a change of attitude? *Hum Reprod* 2001;16:1309-15.
- Nielsen HI. Hiv og graviditet. *Ugeskr Læger* 2002;164:5489.
- Thorne C, Newell ML. Epidemiology of HIV infection of the newborn. *Early Hum Dev* 2000;58:1-16.
- The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 – a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. International Perinatal HIV group. *N Engl J Med* 1999;340:977-87.
- Hørnstrup T, Kvinesdal B, Pedersen C. Vertikal smitte med hiv-1. *Ugeskr Læger* 2002;164:5491-4.

# Nepotisme i peer-review af forskningsansøgninger

Steen Gammeltoft

Når krybben er tom, bides hestene. Efter en jævn stigning igennem 1990'erne med flere penge til forskellige forskningsprogrammer og forskeruddannelse har de offentlige midler til forskning været faldende i de sidste par år. Hermed øges presset på de private fonde, som desværre ikke er så store og velhavende i Danmark som i flere andre lande, bl.a. USA, England og Sverige. Kræftens Bekæmpelse (KB) er en af de største private fonde i Danmark. Formuen er opbygget igennem en årrække ved private gaver, medlemskontingenter, indsamlinger og lotterier, og KB uddeler hvert år 90 mio. kr. til kræftforskning, heraf størstedelen til læge- og naturvidenskabelig forskning. Kræft er en af de alvorligste sygdomme, som hvert år kræver mange dødsfald i Vesteuropa og USA. Derfor har forskning i kræftsygdomme mhp. forebyggelse og behandling en høj prioritet.

KB har nedsat et videnskabeligt udvalg, som skal varetage

uddelingen af midlerne [1]. Det Læge- og Naturvidenskabelige Udvalg (DLNU) har 14 medlemmer, der er valgt, så man sikrer den bredest mulige faglige kompetence, samt en rimelig geografisk og institutionsmæssig fordeling. Medlemmerne vælges for en treårig periode med mulighed for genvalg en gang. De 14 medlemmer vælges af KB's hovedbestyrelse, heraf 11 efter indstilling fra DLNU og tre efter indstilling fra de sundheds- og naturvidenskabelige fakulteter ved universiteterne i København, Århus og Odense.

Udvalget kan have både danske og udenlandske medlemmer. I øjeblikket har udvalget tre udenlandske medlemmer: en finne og to svenskere. Ved bedømmelsen af ansøgningerne anvendes et scoringssystem bestående af tallene 1-5, hvor 1 er bedst, og 5 er dårligst. KB oplyser at projekter med score  $\leq 4$  aldrig kan regne med at opnå støtte. I årets uddeling var skæringsgrænsen 3,1.