

Postekspositionsprofylakse efter seksuel og erhvervsbetinget eksposition for hiv

Suzanne Lunding, Ulla Balslev, Court Pedersen,
Henrik Ib Nielsen, Palle Tauris, Marianne Kirsten Orholm,
Lars Willumsen & Niels Obel

Resumé

Introduktion: Undersøgelsen beskriver anvendelsen af postekspositionsprofylakse (PEP) efter seksuel hiv-eksposition (SE) i 1998-2001 og efter erhvervsbetinget hiv-eksposition (EE) i 1999-2001.

Materiale og metoder: Studiet er en struktureret retrospektiv gennemgang af journaler på alle infektionsmedicinske afdelinger og afsnit i Danmark.

Resultater: I alt 152 personer modtog PEP, 78 efter SE og 74 efter EE. Hyppigheden af PEP efter SE steg fra fem tilfælde i 1998 til 38 i 2001. Partnerens hiv-status var ukendt i 25 tilfælde (32%). I disse tilfælde var der primært tale om receptivt anal samleje med en person fra en højrisikogruppe. I seks tilfælde var der tale om voldtægt. Hyppigheden efter EE var konstant omkring 25 tilfælde pr. år. PEP blev overvejende givet til læger og sygeplejersker og primært efter stikuheld (81%). Indekspersonens hiv-status var ukendt i 32 tilfælde (45%). I disse tilfælde tilhørte 27 indekspersoner en højrisikogruppe. Kun 19 blev hiv-testet. PEP blev påbegyndt inden for 24 timer hos 136 (92%). Bivirkninger, især gastrointestinale, var hyppige (56%) og førte til behandlingsstop hos fem og behandlingsskift hos syv. Der blev ikke konstateret hiv-smitte hos de behandlede.

Diskussion: Såvel behandlingskompleksitet som bivirkninger betyder, at ordination af PEP, håndtering af bivirkninger og evt. behandlingsskift samt opfølgende kontrol fortsat bør varetages af specialafdelinger med daglig rutine i hiv-behandling. Primær forebyggelse af hiv-eksposition bør fortsat være det væsentligste element i forebyggelse af hiv-smitte.

Gennem de senere år er der fundet evidens for, at det er muligt at reducere risikoen for hiv-smitte ved tidlig postekspositionsprofylakse (PEP) med antiviral medicin. I dyreeksperimentelle studier og in vitro-studier har man vist, at hiv, når det kommer i forbindelse med slimhinde eller hud, først bindes til dendritiske celler, som efterfølgende inden for to døgn migrerer til de regionale lymfeknuder, hvor T-lymfocytterne inficeres [1, 2]. Der er således et tidsvindue, hvor man teoretisk kan hindre manifest hiv-infektion ved at give PEP. I dyrestudier har det været muligt at hindre infektion hos aber såvel efter intravenøs inokulation af *simian immunodeficiency virus* (siv) eller hiv-2, som efter rektal eksposition for siv og vaginal eksposition for hiv-2 [3-5]. Erfaringer fra gravide hiv-positive har vist en betydelig reduktion af smitterisikoen til fosteret, hvis der gives antiretroviral behandling under sidste del af graviditeten og til det nyfødte barn [6]. I et opsigtsvækkende

dansk tilfælde lykkedes det at hindre hiv-infektion hos en 13-årig pige med PEP, der blev startet 48 timer efter indgift af en portion hiv-smittet donorblod [7]. Blandt sundhedspersonale, der har været eksponeret for hiv via nålestik, er det vist, at PEP med zidovudin som monoterapi reducerer risikoen for hiv-infektion med 81% [8].

På baggrund af ovenstående anbefalede Sundhedsstyrelsen i 1997 PEP efter erhvervsbetinget hiv-eksposition (EE) [9]. Effekt af PEP efter seksuel hiv-eksposition (SE) er ikke dokumenteret, og et regelret randomiseret studie er ikke realistisk at gennemføre. På baggrund af ovennævnte studier er det dog fundet rimeligt at antage, at PEP også har effekt efter SE, og Dansk Selskab for Infektionsmedicin udarbejdede i 1998 en vejledende anbefaling for PEP på denne indikation [10].

De første års erfaringer med PEP til sundhedspersonale er tidligere beskrevet [11]. I denne artikel beskrives erfaringerne med PEP efter SE i perioden frem til 2001. Desuden beskrives brugen af PEP efter EE i årene 1999-2001 sammenholdt med årene 1997-1998.

Metode

Alle oplysninger er indhentet ved en struktureret retrospektiv gennemgang af journaler fra samtlige infektionsmedicinske afdelinger og afsnit i landet, som har administreret PEP til personer i perioden 1997-2001. Vedrørende EE indgik kun tilfælde fra årene 1999-2001.

Følgende oplysninger blev indhentet: 1) alder og køn og ved EE erhverv, 2) ekspositionstype og -beskrivelse, 3) indekspersonens (den potentielle smittekilde) hiv-status, og om denne tilhørte en højrisikogruppe, dvs. en gruppe med kendt øget prævalens af hiv-infektion (mænd der har sex med mænd, i.v. stofmisbrugere, prostituerede, personer fra højendemiske områder og blødere), 4) tid fra eksposition til PEP-start, PEP-regimen, kompliance med og bivirkninger af PEP og 5) resultat af opfølgende hiv-test.

Data er indtastet og behandlet i programmet SPSS.

Resultater

I alt 152 personer modtog PEP, 78 efter SE i årene 1998-2001 og 74 efter EE i årene 1999-2001 (Tabel 1).

PEP efter seksuel eksposition

PEP efter SE blev ordineret til 54 mænd og 24 kvinder i årene

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Antal personer, der har været sat i postekspositionsprofilakse fordelt på årstal og ekspositionsmåde.

	Erhvervsbetinget hiv-eksposition	Seksuel hiv-eksposition
1998	–	5
1999	23	12
2000	24	23
2001	27	38
Total	74	78

1998-2001. Medianalder var 29 år (spændvidde 15-58 år). Indekspersonerne var 69 mænd og ni kvinder. Indekspersonernes hiv-status var ukendt ved PEP-start i 25 (32%) tilfælde. Blandt disse havde ingen klinisk formodet hiv-infektion. Kun to af de 25 fik foretaget hiv-test (en negativ og et resultat uoplyst). Manglende hiv-test skyldtes overvejende, at der var tale om anonyme partnere, som ikke kunne kontaktes. Af de 25 tilhørte 24 en højrisikogruppe, 18 var homoseksuelle mænd, mens seks stammede fra højdemiske lande.

Hypigste indikation for PEP trods ukendt hiv-status hos indekspersonen var tilfælde, hvor personen havde været receptiv part i et anal samleje (Tabel 2). De fem tilfælde, hvor PEP blev givet til kvinder efter vaginalt samleje trods ukendt hiv-status hos partneren, drejede sig i alle tilfælde om samleje med en person fra et højdemisk område, heraf fire tilfælde af voldtægt. Yderligere to modtog PEP efter voldtægt. Det drejede sig om en kvinde, der blev voldtaget af en hiv-positiv mand, og en mand, der blev voldtaget af to mænd med ukendt hiv-status.

Tidsrummet fra uheld til påbegyndelse af PEP var oftest ikke anført præcist i journalen, men det fremgik, at PEP blev startet inden for 24 timer hos 70 (90%) og inden for 12 timer hos 50 (64%) (tidsrum uoplyst i fire tilfælde).

Kun 62 (79%) havde været til ambulant lægekontrol, og kun 39 (50%) havde fået foretaget hiv-test efter 3 mdr. på den ordinerende afdeling (alle hiv-negative).

PEP blev fuldført i 28 dage af 54 (66%), afbrudt efter få dage af fire (8%), mens varigheden var uoplyst for 20 (25%). Årsag til afbrydelse af PEP var revurdering af indikationen i tre tilfælde og negativ hiv-test af smitekilden i et.

PEP efter erhvervsbetinget eksposition

PEP efter EE blev ordineret til 47 kvinder og 27 mænd med en medianalder på 36 år (spændvidde 22-67 år, uoplyst for to). De dominerende erhvervsgrupper var sygeplejersker (19), læger (17), tandlæger (7) og laboranter (5). Af de 74 uheld var 52 stikuheld, 14 var mukokutane uheld, fem var snit/skæreheld, og tre var penetrerende bid. Stikuheld forekom helt overvejende på hule nåle (45 af 52). I 32 tilfælde (43%) var indekspersonens hiv-status ukendt ved PEP-start, 27 af disse tilhørte en højrisikogruppe, heraf 23 i.v.-stofmisbrugere. I alt 19 blev hiv-testet, og ingen fandtes hiv-positive (uoplyst for en).

PEP blev startet inden for 24 timer efter eksposition hos 69

(93%) personer og hos 48 (65%) inden for 12 timer (tidsrum uoplyst for fem).

I alt 55 (75%) blev set til ambulant lægekontrol på den ordinerende afdeling. Kun 36 (49%) havde fået foretaget hiv-test efter 3 mdr. på afdelingen (alle hiv-negative).

PEP blev fuldført i fire uger af 35 (47%), stoppet efter mediant fem dage (spændvidde 1-21 dage) af 24 (32%), mens varigheden var uoplyst for 14 (19%). En enkelt tog på eget initiativ 42 dages behandling. Årsag til afbrydelse af PEP var negativ hiv-test af smitekilden (18), bivirkninger (5) og revurdering af indikationen (1).

PEP-regimen og bivirkninger

Alle 152 PEP-behandlede fik som udgangspunkt ordineret 28 dages behandling. I alt 122 (80%) fik ordineret standardprofilakse med zidovudin og lamivudin (Combivir) en tablet \times 2 + indinavir (Crixivan) 800 mg \times 3 daglig, mens 30 fik alternative regimener. Begrundelsen for alternative regimener var bivirkninger (5), indekspersonens behandling eller resistensmønster (4), praktiske hensyn (4), graviditet (1) eller uoplyst (21).

Bivirkninger, oftest gastrointestinale, var hyppigt forekommende (Tabel 3). Der var ingen væsentlig forskel på forekomsten af bivirkninger blandt seksuelt og erhvervsbetinget eksponerede (55,1% vs 56,8%). I alt ni personer skiftede behandling undervejs, heraf syv pga. bivirkninger. Bivirkninger førte til behandlingsophør i fem tilfælde.

Tabel 2. Personer, der har været sat i postekspositionsprofilakse efter mulig seksuel hiv-eksposition, fordelt på seksuel aktivitet og smitekildens hiv-status.

Seksuel ekspositionsmåde	Smittekilde med kendt hiv-status	Smittekilde med ukendt hiv-status	I alt
Receptiv part i anal samleje	11	16	27
Penetrerende part i anal samleje	9	2	11
Kvindelig part i vaginalt samleje	18	5	23
Mandlig part i vaginalt samleje	7	2	9
Receptiv part i oralsex	1	0	1
Andet ^a	5	0	5
Uoplyst	2	0	2
Total (%)	53 (68)	25 (32)	78 (100)

a) Sæd i øjet 2; ført finger i anus 1; både anal- og oralsex 1; analsexrolle uoplyst 1.

Tabel 3. Bivirkninger under postekspositionsprofilakse.

	Antal (% af 152)
Bivirkninger	
gastrointestinale	61 (40)
træthed	19 (13)
hovedpine	8 (5)
biokemiske	7 (5)
almen utilpashed	4 (3)
udslæt	3 (2)
neuropati	3 (2)
andet	14 (9)
Personer med bivirkninger i alt	85 (56)
Personer uden bivirkninger	30 (20)
Uoplyst	37 (24)

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Diskussion

Undersøgelsen viste en stigende anvendelse af PEP efter mulig SE frem til år 2001. Årsagen er formentlig et tiltagende kendskab til muligheden for at få PEP, især blandt mænd, der har sex med mænd (MSM). Det kan diskuteres, om muligheden for PEP indirekte øger hyppigheden af usikker sex. I et studie fra San Francisco fandt man, at ca. 10%, der fik PEP efter SE, henvendte sig for at få fornyet PEP inden for 6 mdr. [12]. I nærværende undersøgelse fandtes dog ingen tilfælde af gentagne PEP-behandlinger.

Dansk Selskab for Infektionsmedicin anbefaler PEP efter SE, hvor den samlede risiko for hiv-smitte er af samme størrelsesorden som efter erhvervsbetinget eksposition [10]. PEP findes således indiceret efter analt eller vaginalt samleje med en sikkert hiv-smittet partner. PEP kan tillige overvejes i tilfælde af receptivt analt samleje trods ukendt hiv-status hos partneren, da denne praksis indebærer en smitterisiko på omkring 3% [13], ligesom hiv-prævalensen blandt MSM som dyrker »anonym« sex formodes at være højere end det skønnede gennemsnit på 4,3% [14]. Undersøgelsen viste, at PEP efter mulig SE generelt var velindiceret og i praksis ordineres i overensstemmelse med anbefalingerne.

Antallet af personer, der sættes i PEP på baggrund af EE synes at ligge stabilt på omkring 25 årligt. Som også tidligere påvist [11] blev der i mange tilfælde startet PEP, alene fordi indekspersonen tilhørte en højrisikogruppe, oftest en i.v.-stofmisbrugere. Ca. 3,4% af de københavnske narkomaner skønnes at være hiv-smittede [15], og med en transmissionsrisiko på 0,3% efter stikuheld [16] indebærer et stikuheld, der involverer en narkoman med ukendt hiv-status, en risiko for hiv-smitte på ca. 1 ud af 10.000 ($0,003 \times 0,034$). Ordination af PEP alene på denne baggrund, bør derfor kun forekomme undtagelsesvist. Derimod bør man øge indsatsen for at teste indekspersonen, gerne med hurtig hiv-test, der inden for få timer med stor sikkerhed kan afgøre, om en indeksperson er hiv-smittet.

Det nøjagtige tidsrum, inden for hvilket PEP bør påbegyndes, er ukendt, men det er belyst i nyere dyrestudier. I et studie med i.v. inokulation af siv på macaqueaber blev ingen af fire aber, der påbegyndte fire ugers PEP efter 24 timer, inficeret. Når PEP blev påbegyndt 48 eller 72 timer efter eksposition fik hhv. to af fire og tre af fire aber persisterende infektion [4]. Efter intravaginal inokulation af hiv-2 på macaqueaber og efterfølgende 28 dages PEP påbegyndt efter hhv. 12 og 36 timer blev ingen af de fire aber i hver gruppe inficeret, mens en af fire aber blev inficeret, når PEP blev udsat til 72 timer efter ekspositionen [5]. Studierne bekræfter, at PEP bør gives hurtigst muligt [4, 5, 7], og i Danmark anbefales en grænse på 24 timer [9]. Det fremgår dog samtidig, at PEP bør overvejes i tilfælde med reel og betydelig hiv-eksposition i op mod 72 timer efter eksposition [4, 5, 7]. I et studie blandt amerikansk sundhedspersonale var den mediane tid fra eksposition til start af PEP kun 1,75 timer [17], mens den var 33 timer blandt

seksuelt eksponerede i San Francisco [12]. Efterhånden som kendskabet til PEP øges, burde det med vores geografiske forhold være muligt at reducere tidsrummet fra eksposition til behandlingsstart til relativt få timer.

Bivirkninger, overvejende af gastrointestinal karakter, var hyppige og krævede i en del tilfælde behandlingsophør eller -skift. Hyppigheden af bivirkninger var mindre eller i samme størrelsesorden, som rapporteret af andre [11, 12, 17, 18]. I vores studie forekom der ikke alvorlige eller livstruende bivirkninger, men alvorligere bivirkninger, bl.a. nyresten eller leversvigt, ved anvendelse af nevirapin er beskrevet i litteraturen [17-19].

Ordination af PEP kræver således indgående kendskab til stoffernes bivirkninger, vurdering af, om smitterisikoen i den konkrete situation står i rimeligt forhold til disse, og om der er indikation for alternative PEP-regimener pga. bivirkninger eller kendskab til resistens hos smitekilden.

Undersøgelsen hviler på en retrospektiv gennemgang af journalmateriale, og i en del tilfælde var oplysningerne ikke komplette. Specielt var bivirkninger af og kompliance med PEP i flere tilfælde uoplyst, til dels fordi personen ikke var fulgt ambulant på behandlingsstedet. Af hensyn til indsamling af erfaringer med denne relativt nye behandling er det væsentligt, at der indhentes systematiske oplysninger. Det bør så vidt mulig sikres, at den eksponerede efter grundig information er motiveret for PEP, ligesom betydningen af såvel blodprøvekontrol som klinisk kontrol må understreges.

Sammenfattende må såvel behandlingskompleksitet som bivirkninger betyde, at ordination af PEP, håndtering af bivirkninger og evt. behandlingsskift og opfølgning fortsat bør varetages af specialafdelinger, som daglig håndterer hiv-behandling. Primær forebyggelse af hiv-eksposition bør fortsat være det væsentligste element i forebyggelse af hiv-smitte.

Korrespondance: *Suzanne Lunding*, Epidemifdelingen, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: lunding@dadlnet.dk

Antaget den 12. maj 2003.

H:S Rigshospitalet, Epidemifdelingen,
H:S Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling,
Odense Universitetshospital, Infektionsmedicinsk Afdeling,
Aalborg Sygehus, Infektionsmedicinsk Afdeling,
Herning Sygehus, Infektionsmedicinsk Ambulatorium,
Helsingør Sygehus, Medicinsk Afdeling,
Nykøbing Falster Centralsygehus, Medicinsk Afdeling, og
Skejby Sygehus, Infektionsmedicinsk Afdeling.

Litteratur

1. Blauvelt A. The role of skin dendritic cells in the initiation of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1997;102:16-20.
2. Spira AL, Marx PA, Patterson BK. Cellular targets of infection and the route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med* 1991;183:215-25.
3. Böttiger D, Johansson NG, Samuelsson B et al. Prevention of simian immunodeficiency virus, SIVsm, or HIV-2 infection in cynomolgus monkeys by pre- and postexposure administration of BEA-005. *AIDS* 1997;44:157-62.
4. Tsai C, Emau P, Follis KE et al. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIVme infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol* 1998;72:4265-73.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- Otten RA, Smith DK, Adams DR et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (Human Immunodeficiency Virus type 2). *J Virol* 2000;74:9771-5.
- Connor EM, Sperling RS, Belber R et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
- Katzenstein TL, Dickmeiss E, Aladdin H et al. Manglende udvikling af hiv-infektion efter transfusion med hiv-kontamineret blod og efterfølgende antiviral forebyggelse. *Ugeskr Læger* 2001;163:2635-7.
- Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA et al. A case-control study of HIV-seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med* 1997;337:1485-90.
- Sundhedsstyrelsen. Vejledning for brugen af antiviral kemoprofylakse mod hiv-smitte efter erhvervsbetinget eksposition. København: Sundhedsstyrelsen, 1998.
- Post exposure profylakse mod HIV-infektion efter seksuel eksposition. København: Dansk Selskab for Infektionsmedicin, 1999.
- Madsen KM, Gerstoft J, Kvinesdal BB et al. Anvendelse af antiretroviral kemoprofylakse efter erhvervsbetinget eksposition for hiv. *Ugeskr Læger* 1999;161:6619-21.
- Kahn JO, Martin JN, Roland ME et al. Feasibility of Postexposure Prophylaxis (PEP) against Human Immunodeficiency Virus Infection after sexual or injection drug use exposure: The San Fransisco PEP Study. *J Infect Dis* 2001;183:707-14.
- Katz MH, Gerberding JL. The care of persons with recent sexual exposure to HIV. *Ann Intern Med* 1998;128:306-12.
- Smith E. Status over HIV/AIDS-situationen i Danmark ved udgangen af 1995. *Ugeskr Læger* 1996;159:585-90.
- Fuglsang T, Fouchard JR, Ege PP. Udbredelsen af hiv og hepatitis B og C blandt københavnske stofmisbrugere. *Ugeskr Læger* 2000;162:3860-4.
- Fitch KM, Alvarez LP, Medina RDA et al. Occupational transmission of HIV in health care workers. *Eur J Public Health* 1995;5:175-86.
- Puro V. Post-exposure prophylaxis for HIV-infection. *Lancet* 2000;355:1556-7.
- Wang SA, Panlilio AL, Doi PA et al. Experience of health care workers taking postexposure prophylaxis after occupational HIV exposures: findings of the HIV postexposure prophylaxis registry. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:780-5.
- Centers for Disease Control and Prevention. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after hiv exposure – worldwide, 1997-2000. *JAMA* 2001;285:402-3.

Klinisk anvendelse af knoglesubstitutter inden for ortopædkirurgi

Status og fremtidige muligheder

Martin C. Lind, Thomas Bo Jensen, Malene Laursen, Søren Overgaard, Kjeld Søballe & Cody E. Bünger

Resumé

Knogletransplantation i form af autolog eller allogen knoglegraft er essentielle procedurer inden for en række ortopædkirurgiske indgreb, hvor der er knogletab eller ved stivgørende indgreb. Der er over det seneste årti sket en øgning af anvendelsen af knoglegraft specielt inden for rykirurgi og revisionsalloplastikker. Anvendelse af knoglegraft medfører dog ikke altid den tilsigtede knogledannelse, og patienterne har ofte gener fra graftdonorstedet. Bioteknologisk forskning har derfor gennem de seneste to årtier arbejdet på at finde erstatninger for knoglegraft. Disse knoglesubstitutter bygger typisk på kalciumbaserede keramikker, vækstfaktorer, knogledannende celler eller kombinationer af disse. Nogle er allerede kommercielt tilgængelige, men mange flere forventes at blive markedsført i de kommende år. Denne oversigt vil gennemgå forskellige typer af knoglesubstitutter og give en status over de nuværende kliniske erfaringer med brugen af knoglesubstitutter inden for ortopædkirurgi.

Anvendelse af knoglegraft er essentiel ved adskillige ortopædkirurgiske indgreb både inden for frakturbehandling og ved rekonstruktive indgreb, hvor der er knogletab eller behov for knoglenydannelse, såsom stivgørende ryoperationer. Man

anvender to typer af knoglegraft, nemlig autolog knoglegraft eller allogen knoglegraft (bankknogle). Disse har forskellige fordele og ulemper, således har man med autolog knoglegraft bedre mulighed for at stimulere knogledannelse og indvækst end med allogen knoglegraft. Dette skyldes intakte vækstfaktorer i knoglematrix, delvis overlevelse af celler i graften, og at en autolog graft ikke udløser immunologiske reaktioner. Anvendelse af autolog knoglegraft har dog flere ulemper, idet den mængde, som kan udtages, ofte er begrænset, og udtagelse af graft er forbundet med en betydelig incidens af fokal morbiditet, således at 30-40% har gener fra donorstedet i form af smerter og dysæstesi seks måneder postoperativt [1] (Tabel 1). Ved anvendelse af allogen knoglegraft er risiko for viral smitte, bakteriel kontaminering, immunreaktioner og reduceret knoglehelingsrespons de væsentligste problemer. Til gengæld kan allogen knoglegraft fremskaffes i næsten ubegrænsede mængder.

På grund af de ovennævnte problemer ved anvendelse af konventionelle knoglegrafttyper har der over de seneste to årtier været udført en stadigt stigende forskningaktivitet for at udvikle erstatninger for knoglegraft til mennesker. Disse nye knoglesubstitutter er primært baseret på calciumforbin-