

Forebyggelse af vertikal transmission af human immundefektvirus i Danmark

Reservelæge Maria Birkvad Rasmussen,
reservelæge Johannes Boyen Rasmussen,
overlæge Vibeke Rosenfeldt Nielsen,
professor Troels Herlin,
1. reservelæge Niels Fisker,
afdelingslæge Maren Kathrine Hornstrup,
reservelæge Hanne Vinter, overlæge May Olofsson &
afdelingslæge Nina M. Weis

Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling,
Børneafdelingen og
Familieambulatoriet ved Gynækologisk-obstetrisk Afdeling,
Århus Universitetshospital, Skejby, Børneafdelingen,
Odense Universitetshospital, Infektionsmedicinsk Afdeling og
Pædiatrisk Afdeling, og
Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Afsnit Syd,
Infektionsmedicinsk Afdeling

Resume

Introduktion: Human immundefektvirus (hiv) kan overføres parentalt, seksuelt eller vertikalt. Risiko for smitte med hiv fra mor til barn kan reduceres til <1% ved relevant behandling. Formålet med dette studie var at belyse forebyggelse af vertikal transmission af hiv i Danmark.

Materiale og metoder: Der blev foretaget en retrospektiv opgørelse af kvinder, der var erkendt hiv-smittede under graviditeten eller ved fødslen, og som fødte i perioden fra den 1. januar 2000 til den 31. maj 2005.

Resultater: Treogfirs kvinder fødte 96 børn i studieperioden. I 79% af tilfældene kendte kvinden sin hiv-status ved graviditetens begyndelse. Median cluster of differentiation (CD)4-tal forud for fødslen var $447 \times 10^6/l$, og i 76% af tilfældene var hiv-ribonukleinsyre < 20 kopier/ml. 88% af kvinderne fødte ved kejsersnit. Ingen af børnene blev ammet. Der forekom ingen vertikal transmission. I samme tidsperiode blev otte børn diagnosticeret hiv-positive i Danmark. Børnene var født af kvinder, hvis hiv-infektion ikke var erkendt under graviditeten eller ved fødslen, hvorfor profylaktiske tiltag ikke var iværksat.

Diskussion: Såfremt hiv-smittede kvinder diagnosticeres før 14. graviditetsuge, og gældende retningslinjer følges, er der ikke evidens for at fraråde hiv-smittede kvinder i Danmark at få børn. At der i Danmark gennemsnitligt smittes mindst et barn med hiv om året, indikerer, at opmærksomheden omkring hiv-testning af gravide bør skærpes, evt. i form af generel hiv-screening ved første graviditetsundersøgelse.

Human immundefektvirus (hiv) er et ribonukleinsyre (RNA)-virus, som inficerer *cluster of differentiation* (CD)4-T-lymfocytter, hvilket betyder, at immunforsvaret svækkes. Hiv kan

overføres parentalt, seksuelt eller vertikalt [1, 2]. Risikoen for vertikal smitte lader til at være størst i sidste trimester og under fødslen. Smitterisikoen stiger desuden, hvis kvinden har fremskreden sygdom.

For implementering af profylaktiske forholdsregler var transmissionsraten hos ubehandlede hiv-smittede kvinder i Europa 15-25% [3]. Såfremt relevant behandling iværksættes, kan risikoen for transmission af hiv fra mor til barn reduceres til under 1% [2-5].

I Danmark påbegynder hiv-smittede patienter behandling med antiretroviral terapi (ART), når CD4-tallet er $< 300 \times 10^6/l$, og/eller ved kliniske tegn på immuninkompetens [1]. Hiv-smittede gravide kvinder behandles, uanset CD4-tal, med ART fra 14. graviditetsuge. Behandling påbegyndes inden 14. graviditetsuge, hvis det skønnes nødvendigt af hensyn til kvindens helbred. Kvinden forløses ved elektivt sectio efter 38. graviditetsuge, men kan vælge at føde vaginalt, hvis seneste hiv-RNA er < 1.000 kopier/ml. Under fødslen tillægges kvindens ART endvidere intravenøs zidovudin, og hun skal undlade at amme. Barnet behandles med peroral zidovudin i de første 4-6 leveuger [1]. Er kvinden i ART med efavirenz, skal dette i forbindelse med planlægning eller ved opdaget graviditet seponeres pga. teratogen virkning.

Formålet med dette studie var at belyse forebyggelse af vertikal transmission af hiv i Danmark i perioden 2000-2005.

Materiale og metoder

Hiv-smittede kvinder føder i Danmark på Hvidovre Hospital, Odense Universitetshospital, Århus Universitetshospital Skejby Sygehus og Aalborg Sygehus. Dette studie er en retrospektiv opgørelse over alle kvinder, som var erkendt hiv-smittede under graviditeten og/eller på fødselstidspunktet og fødte på et af ovennævnte centre i Danmark i perioden fra den 1. januar 2000 til den 31. maj 2005, og over de fødte børn. Børnene blev fulgt til de var ca. 18 måneder.

For de inkluderede kvinder blev der registreret alder ved positiv graviditetstest, etnisk herkomst, dato for positiv hiv-test, hvorvidt graviditeten var planlagt, og om kvinden forud for graviditeten havde rådført sig med en læge, tidspunkt for påbegyndelse af ART, seneste CD4-tal og hiv-RNA inden fødslen, behandling med zidovudin under fødslen og hhv. planlagt og reel fødselsmåde.

For børnene blev der registreret gestationsalder, fødselsvægt, antiretroviral behandling med zidovudin under fødslen, konklusion på første lægeundersøgelse, hæmoglobin på fødselstidspunktet, om barnet blev ammet og barnets smittestatus. Hvis hiv-DNA-polymerasekædereaktion (PCR) var nega-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

tiv ved to på hinanden følgende prøver efter tremånedersalderen, blev barnet erklæret ikke hiv-smittet.

Studiet er godkendt af Datatilsynet (J.nr. 2006-41-7431) og Sundhedsstyrelsens Enhed for Tilsyn (J.nr. 7-604-04-2/4).

Resultater

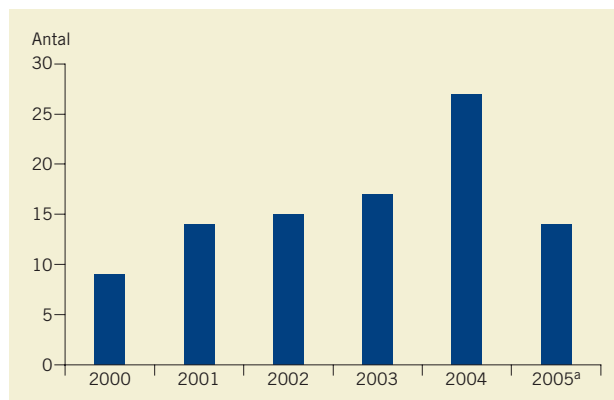
I alt 83 kvinder, som i perioden fra den 1. december 2000 til den 31. maj 2005 fødte 96 børn, blev inkluderet i studiet (Figur 1). Femogtres børn (heraf et sæt tvillinger) blev født på Hvidovre Hospital, 17 på Århus Universitetshospital, Skejby, 11 på Odense Universitetshospital og tre på Aalborg Sygehus.

Fireogfyrre (53%) af mødrene var af afrikansk herkomst, 27 (33%) var danske, 11 (13%) var af asiatisk herkomst, og en (1%) var af russisk afstamning. Medianalderen for kvinderne ved graviditetens begyndelse var 31 år (spændvidde: 17-48 år). Blandt mødrene var der fem (6%) alkoholmisbrugere, ti (12%) rygere, en (1%) heroinmisbruger og en tidligere heroinmisbruger i metadonbehandling.

I de 95 graviditeter var hiv-status kendt fra graviditetens begyndelse i 75 (79%) tilfælde, og 50 (53%) af graviditeterne var planlagte; 22 (44%) af disse var planlagt i samarbejde med en infektionsmediciner. Tretten (14%) af kvinderne blev tilbudt fertilitetsbehandling, og ti tog imod tilbuddet.

Af Tabel 1 ses, at ART var påbegyndt på konceptionstidspunktet i 53 (56%) graviditeter, mens behandlingen først blev påbegyndt under graviditeten i 39 (41%) tilfælde, heraf 16 i graviditetsuge 14. To blev kun behandlet under fødslen, og en fik ingen behandling. Ved 90 (95%) fødsler blev der givet intravenøs zidovudin til kvinden intrapartum. I to tilfælde blev det ikke givet, og i tre tilfælde var det ikke oplyst. I det ene af de to tilfælde, hvor der ikke blev givet zidovudin, blev kvinden først konstateret hiv-smittet ved fødslen, og i det andet tilfælde fødte kvinden pludseligt og før tid i eget hjem.

Det sidst målte CD4-tal før fødslen lå mellem 63 og $1.268 \times 10^6/l$ (gennemsnitsværdi: 476, median: 447). I alt syv (7%) af kvinderne havde et CD4-tal $< 200 \times 10^6/l$. I tre tilfælde forelå der ingen CD4-tal umiddelbart før fødslen.



Figur 1. Antal fødsler pr. år for 83 hiv-smittede kvinder, som i perioden fra den 1. januar 2000 til den 31. maj 2005 fødte 96 børn. a) Kun for fem måneder.

For 84 (88%) af graviditeterne var kvindens seneste *viral load* før fødslen < 1.000 kopier/ml og for 72 (76%) < 20 kopier/ml. Hiv-RNA var > 1.000 kopier/ml i seks (6%) af graviditeterne og uoplyst i fem (Tabel 1). I alle graviditeter med undtagelse af fire blev kvinden rådgivet om fordele og ulemper ved hhv. sectio og vaginal fødsel. Elektivt sectio blev planlagt i 84 (88%) af graviditeterne og vaginal fødsel i syv (7%).

I fire tilfælde var forløsningsønsket uoplyst. I alt 86 (91%) fødsler foregik ved sectio, syv (7%) foregik vaginalt, og for to var fødselsmåden uoplyst. De kvinder, som fødte vaginalt, havde i seks ud af syv tilfælde hiv-RNA ≤ 20 kopier/ml. Kun en kvinde fødte med højt hiv-RNA (10.100 kopier/ml).

Den gennemsnitlige gestationsalder var 37 uger (spændvidde: 25-41 uger). Hos ti børn var gestationsalderen ikke oplyst. Af de resterende blev 71 (74%) børn født til terminen, mens 15 (16%) blev født præmaturt før 37. gestationsuge. Blandt de præmature børn blev fire født før udgangen af 34. gestationsuge. Den gennemsnitlige fødselsvægt var 2.031 gram (spændvidde: 894-4.386 gram, median: 2.972 gram).

I 79 (82%) tilfælde var der normale forhold ved den første objektive undersøgelse, hos ni (9%) børn var der patologiske fund, mens otte (8%) var uoplyst. De patologiske fund omfattede ventrikel septum-defekt, respiratorisk *distress*-syndrom, bradykardi og klumpfod. Seksogtredive (38%) af børnene blev født med en lav hæmoglobinkoncentration. Et barn fik blodtransfusion.

Fireoghalvfems (98%) børn fik behandling med zidovudin i de første fire eller seks uger. Et barn fik firestofbehandling, såkaldt *post-exposure*-profylakse (PEP), fordi moderen ikke var blevet behandlet med zidovudin under fødslen, og man derfor skønnede, at risikoen for vertikal transmission var højere end sædvanligt. For et barn forelå der ingen oplysninger. Ingen af børnene blev ammet.

Alle 96 (100%) børn blev testet hiv-PCR-negative mindst to gange inden deres forløb blev afsluttet.

Diskussion

I denne opgørelse af hiv-smittede kvinder i Danmark, som fødte i perioden fra den 1. januar 2000 til den 31. maj 2005, forekom der ikke vertikal transmission med hiv fra kvinderne til deres børn i forbindelse med graviditet og fødsel. Antallet af kvinder i denne undersøgelse er dog relativt lavt, og det er i andre større, internationale, studier påvist, at der sker smitte hos $< 1\%$ af børn, som fødes af hiv-smittede kvinder, på trods af at gældende retningslinjer er blevet fulgt [3, 5].

Der blev i Danmark i løbet af 2000-2005 født i alt 96 børn af 83 kvinder, hvis hiv-infektion var erkendt. Dette er en fordobling i forhold til den foregående femårsperiode, hvor 48 hiv-smittede kvinder tilsammen fødte 50 børn [6]. Den vertikale transmission er samtidig hermed blevet reduceret, idet der ikke forekom smitte i perioden 2000-2005, mens fem børn (10%) blev smittet i løbet af 1994-2000 [6]. Alle fem børn blev født vaginalt, og ingen af de gravide kvinder havde fået den

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 1. Tidspunkt for påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling i relation til graviditet og fødsel samt seneste hiv-RNA inden fødslen for 83 kvinder som fødte 96^a børn i perioden fra den 1. januar 2000 til den 31. maj 2005.

	Hvidovre Hospital	Odense Universitetshospital	Århus Universitets hospital, Skejby	Aalborg Sygehus	Total
<i>Påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling</i>					
Inden graviditeten	33	6	11	3	53
Fra 14. graviditetsuge	12	4	0	0	16
Efter 14. graviditetsuge ^b	16	1	6	0	23
Kun under fødslen	2	0	0	0	2
Ingen	1	0	0	0	1
<i>Kvindens seneste hiv-RNA inden fødslen (kopier/ml)</i>					
< 20	48	7	14	3	72
20-1.000	8	2	2	0	12
> 1.000	5	1	0	0	6
Ukendt	3	1	1	0	5
Total	64	11	17	3	95

a) Et sæt tvillinger.

b) Median: graviditetsuge 20 (spændvidde: graviditetsuge 16-38).

fulde, rekommanderede antiretrovirale kombinationsbehandling.

Målet for ART af hiv-smittede gravide kvinder er at normalisere CD4-tallet og supprimere *viral load*. I flere studier bruges hiv-RNA < 1.000 kopier/ml som mål for optimal behandling [3, 5, 7] og som en pålidelig prædiktør for risikoen for transmission [3, 5]. Ved ca. 90% af fødslerne i denne opgørelse var kvindens hiv-RNA < 1.000 kopier/ml.

I alt 84 (88%) kvinder valgte at føde ved sectio. Kun en kvinde fødte vaginalt med høj *viral load* (hiv-RNA > 10.000). Denne kvinde blev først testet hiv-positiv under selve fødslen. Hun fik ikke intravenøs behandling med zidovudin under fødslen, og hendes barn blev udelukkende behandlet med zidovudin. Ifølge anbefalingerne bør barnet, dersom moderen ikke har fået ART under graviditeten og/eller fødslen, behandles med PEP (firestofs ART) [8]. Årsagen til den mangelfulde behandling af barnet fremgik ikke af journalen. Barnet blev ikke smittet. Den samme kvinde fødte senere i opgørelsesperioden endnu et barn, og fik ved denne fødsel heller ikke behandling med intravenøs zidovudin, fordi fødslen skete pludseligt i eget hjem. Hendes hiv-RNA-niveau var dog ved denne fødsel < 20 kopier/ml, fordi hun havde fået behandling med ART under graviditeten. Dette barn fik den anbefalede PEP og blev heller ikke smittet.

Thorne *et al* har påvist, at sectio bør anbefales til hiv-positiv selv ved supprimeret *viral load*, men at moderen har øget forekomst af komplikationer i form af anæmi og infektioner efter fødslen. De har påvist, at risikoreduktionen for barnet ved sectio til dels modsvares af øget morbiditet hos moderen [9]. Cochrane-instituttet konkluderede, at det endnu ikke er helt afklaret, om sectio bør anbefales til optimalt behandlede hiv-smittede gravide, og at nærmere undersøgelser er påkrævede, før man endeligt kan konkludere betydningen af fødselsmåde [10].

Femten (15%) af fødslerne skete præmaturo, før udgangen af 37. gestationsuge. Undersøgelsesmateriale i nærværende studie er relativt lavt, men fundet er i overensstemmelse med fundet i en nyere stor britisk opgørelse [11], hvor man fandt en risiko for præmaturo fødsel på 14% hos kvinder, der var i behandling med ART, sammenlignet med en risiko på 10% hos kvinder, der fik mono- eller tostopterapi. Specielt var fødsel før 33. uge associeret med behandling med ART. I dette studie fandt man desuden en mulig sammenhæng mellem lav fødselsvægt og ART. I en nyere stor undersøgelse fandt man en øget, men dog faldende risiko for præmaturo fødsel i perioden 1989-2004 [12]. ART med tre antiretrovirale præparater øgede risikoen for præmaturo fødsel, men der var ingen sikker sammenhæng mellem ART og lav fødselsvægt. Den gennemsnitlige fødselsvægt i nærværende studie var godt 2.000 g. Andre risikofaktorer som misbrug, hiv-infektion per se, maternel ko-infektion eller sociale forhold kunne i denne gruppe forårsage både lav fødselsvægt og præmaturo fødsel. Grundet det relativt lille materiale har det ikke været muligt at bedømme, om lav fødselsvægt alene skyldtes øget hyppighed af præmaturo fødsel. Spørgsmålet er af væsentlig prognostisk betydning for børnenes vækst og udvikling, og en opgørelse af fødselsvægt i relation til mødrenes behandling er under planlægning.

I perioden 1994-2000 vidste kun fire (8%) kvinder på konceptionstidspunktet, at de var smittede med hiv [6] modsat 75 (79%) i perioden 2000-2005. Det øgede kendskab kan skyldes, at man nu har en mere effektiv behandling mod hiv, som gør, at overlevelsen er forbedret, at man er blevet bedre til at oplyse hiv-smittede kvinder om mulighederne for graviditet, og at man er blevet bedre til at diagnosticere de udsatte kvinder. En anden forklaring kan være, at man ikke får diagnosticeret kvinder, som ikke allerede er kendt hiv-smittede, hvorfor det omvendt kan være et udtryk for manglende screening og identifikation [13].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

I perioden 2000-2005 blev der i Danmark født otte børn, som inden for deres to første leveår blev diagnosticerede med hiv-infektion. Hos mindst fem af kvinderne var der kendte risikofaktorer for hiv, men mødrene var enten ikke blevet tilbudt screening eller havde afvist undersøgelse for hiv-antistoffer. Dersom hiv-infektionen var blevet påvist enten under graviditeten eller ved fødslen kunne vertikal smitte med overvejende sandsynlighed have været undgået. Kun ca. 15% af de vertikalt smittede børn får aids i de første leveår. Størstedelen af de hiv-smittede børn vil have langsomt faldende immunfunktion og først i løbet af barnealderen, eventuelt først i teenageårene, få hiv-relaterede symptomer. Det nævnte antal på otte vertikalt smittede børn i perioden 2000-2005 er derfor et minimumstal, og det er åbenbart, at selektiv screening af kendte risikogrupper ikke fungerer. Det bør derfor overvejes, om generel screening skal indføres i Danmark.

Trods det, at kvinderne i 79% af graviditeterne var vidende om deres hiv-smitte, havde de kun i 22 (29%) tilfælde valgt at rådføre sig med en infektionsmediciner prækonceptionelt. Dette på trods af at 50 (53%) af graviditeterne var planlagte. Når der eksisterer et virksomt behandlingsregimen, må det anbefales, at alle hiv-smittede kvinder i den fertile alder oplyses herom, således at hverken partner eller foster/barn udsættes for unødigt smitterisiko [14].

Konklusion

Såfremt hiv-smittede kvinder diagnosticeres før 14. graviditetsuge, og gældende retningslinjer følges, er risikoen for vertikal transmission med hiv fra mor til barn lav, og hvad angår smitterisiko er der ikke evidens for at fraråde hiv-smittede kvinder i Danmark at få børn. Dog er risikoen for at føde for tidligt og for at føde børn med lav fødselsvægt øget, hvilket har betydning for børnenes prognose for helbreds- og udviklingsforløb. En fortsat overvågning af graviditets- og fødselsforløb hos hiv-smittede kvinder samt nyfødte og spæde, som i graviditeten har været eksponeret for ART er derfor, foruden opfølgning af børnenes udvikling, helbredsforhold og opvækstvilkår nødvendig.

Den største udfordring for forebyggelse af smitte med hiv fra mor til barn i forbindelse med graviditet og fødsel i Danmark vil fremover være at diagnosticere de hiv-smittede kvinder, før de bliver gravide, således at sufficient rådgivning og behandling kan iværksættes, og vertikal transmission kan forebygges.

At der i Danmark gennemsnitligt smittes mindst et barn med hiv om året, indikerer, at opmærksomheden omkring hiv-testning af gravide bør skærpes, evt. i form af generel hiv-screening ved første graviditetsundersøgelse.

Litteratur

1. Gerstoft J, Mathiesen L, Lundgren JD et al. Antiretroviral behandling af gravide. www.dsinfm.dk/hiv_graviditet.htm /marts 2006.
2. Connor EM, Sperling RS, Gelber 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.
3. Thorne C, Patel D, Fiore S et al. Mother-to-child transmission of HIV Infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:458-65.
4. Ioannidis JPA, Abrams EJ, Ammann A et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/mL. *J Infect Dis* 2001;183:539-45.
5. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:484-94.
6. Kvisesdal BB, Valerius NH, Herlin T et al. Vertikal smitte med hiv i Danmark. *Ugeskr Læger* 2002;164:5495-7.
7. Ioannidis JPA, Tatsioni A, Abrams EJ et al. Maternal viral load and rate of disease progression among vertically HIV-1-infected children: an international meta-analysis. *AIDS* 2004;18:99-108.
8. Lallemant M, Jourdain G, Le Coeur S et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med* 2004;351:217-28.
9. Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS* 2004;18:2337-9.
10. Read JS, Newell ML. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4, Art. No.: CD005479. DOI: 10.1002/14651858.CD005479.
11. Townsend C, Cortina-Borja M, Peckham CS et al. Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. *AIDS* 2007;21:1019-26.
12. Schulte J, Dominguez K, Sukalac T et al. Declines in low birth weight and preterm birth among infants who were born to HIV-infected women during an era of increased use of maternal antiretroviral drugs: pediatric spectrum of HIV disease, 1989-2004. *Pediatrics* 2007;119:e900-6.
13. Nielsen VR, Valerius NH. Hiv-screening af gravide - svigter det for tit? *Ugeskr Læger* 2002;164:5522.
14. Thorne C, Newell ML. HIV. *Semin Fetal Neonat Med* 2007;12:174-81.