

5.års oppgave

HIV og amming.

Forfatter: Torill Brevig Aarseth, MK-05
Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø

Veileder: Jon Øyvind Odland



1.0 Sammendrag

Formålet med denne oppgaven er å tilegne seg kunnskaper om sykdommen HIV/AIDS, og mor-til-barn smitte av HIV. Hovedfokuset vil ligge på smitteoverføring under amming, da dette er et tema jeg ikke synes er godt nok belyst i dagens samfunn.

Oppgaven er en litteraturstudie der jeg har benyttet PubMed som database for kilder. Teoridelen er skrevet med lærebøker, og organisasjoners internettsider som kilder.

Bruk av antiretroviral behandlingsprofylakse, keisersnitt og alternativer til amming, har i industrialiserte land redusert den samlede perinatale HIV-smitten til mindre enn 2 %. Uten intervensjon er den vertikale smitterisikoen blitt beskrevet fra 30-45 %, noe som fortsatt er realiteten for veldig mange kvinner i ressursfattige land. Å fremme amming har vært, og er fremdeles, et av de viktigste tiltakene for barneoverlevelse i utviklingsland. Omtrnt 14 % av barn som ammes av HIV-infiserte mødre vil få HIV overført gjennom brystmelk. For disse kvinnene er ikke morsmelkserstatning et reelt alternativ til amming da alternativ god ernæring ikke er tilgjengelig for de fleste, og hygieniske krav for å gjennomføre sikker bruk av morsmelkserstatning ikke er oppfylt. Fullamming, HAART til mor eller profylakse til barnet er vist å være lovende intervensjoner for å redusere HIV-smitte under amming. Enkle profylaktiske regimer er vist å gi veldig gode resultater, men innføringen av disse går veldig sakte. Mangel på helsepersonell, familieplanlegging, ressurser og politisk vilje til å prioritere temaet, gjør det vanskelig å sette i gang både større og mindre tiltak.

Innholdsfortegnelse

1.0 Sammendrag.....	s.2
2.0 Innledning.....	s. 5
2.1 Bakgrunn for valg av tema.....	s.5
2.2 Presentasjon av problemformulering.....	s.5
2.3 Disposisjon.....	s.6
2.4 Ordforklaringer.....	s.6
3.0 Metode.....	s.6
TEORIDEL	
4.0 Historien om HIV/AIDS.....	s.7
5.0 Bakgrunnsstoff.....	s.8
5.1 Virologi.....	s.8
5.2 Immunologi.....	s.11
6.0 Humant immunsvikt virus (HIV).....	s.12
6.1 Epidemiologi.....	s.12
6.2 Smittemåter.....	s.13
6.3 Mikrobiologi/etiologi.....	s.14
6.4 Patogenese.....	s.15
7.0 Kliniske manifestasjoner av HIV/AIDS.....	s.16
7.1 De tre fasene ved HIV infeksjon.....	s.16
7.2 Pediatrisk HIV infeksjon.....	s.18
8.0 HIV testing.....	s.19
9.0 Mor til Barn smitte av HIV/AIDS i Norge.....	s.20
9.1 Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS).....	s.20
9.2 Statistikk.....	s.21

10.0 Antiretroviral behandling.....	s.22
10.1 Revers transkriptasehemmere.....	s.22
10.2 Proteasehemmere.....	s.23
10.3 Andre legemidler.....	s.23
10.4 HAART.....	s.24
11.0 Anbefalninger fra WHO.....	s.24
11.1 Hindre mor-til-barn smitte.....	s.25
11.2 HIV og amming.....	s.27
DISKUSJON	
12.0 Overføring av HIV-smitte fra mor til barn under amming.....	s.28
12.1 Amming eller brystmelkserstatning.....	s.29
12.2 Fullamming reduserer risikoen for postnatal HIV-smitte.....	s.32
12.3 HAART til mor under amming.....	s.32
12.4 Antiretroviral profylakse til barnet under amming.....	s.34
12.5 Hvilken behandling til hvem?.....	s.35
12.6 WHO anbefalninger.....	s.36
12.7 Utdfordringer.....	s.36
13.0 Konklusjon.....	s.37
14.0 Referanser.....	s.38

2.0 Innledning

2.1 Bakgrunn for valg av tema

Ved profesjonsstudiet i medisin i Tromsø, har man på 2. studieår en valgfri periode der man oppfordres til å reise utenlands for å oppleve andre lands helsesystemer. I løpet av de tre ukene jeg og tre andre studievenner oppholdt oss i Botswana våren 2007, opplevde vi en helt ny side av hva sykdom og lidelse kan bestå av. Det var på grunn av Universitetet i Tromsø's utvekslingsavtale med Botswana at vi fikk muligheten til å observere primærhelsetjenesten deres på nært hold. Vi fulgte en distriktslege i hans daglige arbeid i 3 uker. Dette kunne innebære opptil flere timers kjøring daglig for å komme ut til klinikkene som lå lengst ute i distriktet. Da klinikkene ofte bare fikk besøk av lege én gang i løpet av en uke, sto køene lange utenfor kontoret. Opplevelsene var mange, men noe av det jeg syntes var mest spennende, var HIV -og PMTCT-programmet (Prevention of Mother To Child Transmission of HIV). Botswana er et land med HIV-prevalens på 17,6 % [1], og vi fikk derfor sett og lært mye om utfordringene, og også mulighetene rundt dette temaet.

2.2 Presentasjon av problemformulering

I denne oppgaven ønsker jeg å se nærmere på hva HIV er, på hvilke måter dette kan smitte fra mor til barn, og hvilke intervensjoner man i dag bruker for å hindre dette. Jeg vil legge spesielt vekt på overføring av smitte ved amming, da jeg synes dette er et tema de fleste, og meg selv inkludert, vet for lite om. Problemformuleringen lyder som følger:

”Humant immunsvikt virus, og overføring av dette fra mor til barn. Med spesielt fokus på overføring gjennom amming.”

Jeg vil bare kort gi en oversikt over de ulike måtene HIV smitter fra mor til barn, men deretter gå mye mer konkret inn på overføring av HIV gjennom amming. Her vil jeg hovedsaklig ta for meg de ulike intervensjonene man har for å hindre smitteoverføring, og hvilke utfordringer som fortsatt trenger løsninger.

Da HIV er en global pandemi, og en sykdom man ennå ikke har funnet en kur mot, er dette et veldig spennende og meget relevant tema. Medisinstudiet går veldig lite spesifikt inn på sykdommen, og jeg vil derfor bruke denne muligheten til å lære mer om emnet. Gjennom denne oppgaven vil jeg også lære mye om hvilke utfordringer helsesystemer i ulike deler av verden byr på, både i ressursfattige – og industrialiserte land. Jeg vil også se hvilke forskjeller i oppfølging og behandling disse utfordringene resulterer i. Formålet med oppgaven er å tilegne seg mer generelle kunnskaper om HIV/AIDS, og å se på de ulike intervensjonene ved overføring av smitte fra mor til barn, med spesiell vekt på amming.

2.3 Disposisjon

Oppgaven begynner med en teoridel. Denne starter med generelt bakgrunnsstoff om virologi og immunologi. Deretter følger et avsnitt om humant immunsvikt virus, og dens etiologi og patogenese. Det kliniske bilde av sykdommen vil så forklares, før jeg sier noe om HIV testing. Deretter vil HIV statusen i Norge gjennomgås, i tillegg til en kort oppsummering av hvilke medikamenter som finnes på markedet i dag.

Da WHO har kommet med nye retningslinjer i 2010, vil jeg kort se på essensen av disse før jeg presenterer hoveddelen med ulike intervensjoner for å hindre overføring av smitte fra mor til barn gjennom amming.

2.4 Ordforklaringer

ART; Livslang ART til HIV positive kvinner med behov for behandling.

ARV; Profylakse, eller kort-tids ARV for å hindre HIV smitte fra mor til barn.

HAART (høyaktiv antiretroviral terapi), er kombinasjonsbehandling med tre eller flere medikamenter.

2.0 Metode

En metode er en framgangsmåte, et middel til å løse problemer og komme frem til ny kunnskap. Et hvilket som helst middel som tjener dette formål, hører med i arsenalet av metoder [2].

Jeg har i denne oppgaven valgt å gjøre et litteraturstudium, det vil si en systematisk gjennomgang av litteratur rundt et tema. Ved en kritisk gjennomgang av teori, har jeg kommet frem til en sammenfatning av aktuell litteratur. Dette har dannet grunnlaget for drøfting av problemstillingen.

Jeg har valgt litteraturstudie som metode for oppgaven, først og fremst ut fra tiden vi har til rådighet. For å kunne utføre en empirisk studie på så begrenset tid, trenger man også å ha en mye større forkunnskap om emnet enn det jeg har.

Ved litteraturstudier har man tilgang til et stort spekter av litteratur, og man kan lett få oversikt over temaet. Samtidig kan stor tilgang til litteratur føre til en stor mengde lesestoff, og man kan dermed overse viktige poeng. Data man finner om et tema kan være unøyaktig og usanne. Det er derfor viktig å være kritisk ved valg av kilder [3].

Jeg har i denne oppgaven gjort en systematisk litteraturgjennomgang ved hjelp av databasen PubMed. Jeg brukte kun ett søkeord; HIV breastfeeding. Dette for å begrense søket, da dette er et stort tema med mye litteratur. Jeg søkte i litteratur fra de 5 siste årene. Men gjennom referansene til de artiklene jeg fant ved dette søket, har jeg også søkt opp og brukt artikler fra lengre tilbake i tid. Jeg valgte da artikler som gikk igjen i referanselistene til de nye artiklene. Dette for å prøve å begrense litteraturen til den mest kjente, og mest allment godtatte. Jeg satt da igjen med et variert utvalg litteratur, der jeg fikk med meg alle de største studiene som er gjort de siste årene, i tillegg til at jeg fikk et inntrykk av utviklingen som har vært rundt dette temaet. Mitt inntrykk er at det er stor enighet om hypoteser og teorier rundt dette temaet. Og jeg tror derfor denne oppgaven vil gi et reelt bilde av hvor forskningen og resultatene står i dag.

4.0 Historien om HIV/AIDS

AIDS ble først diagnostisert i New York og på vestkysten av USA mer eller mindre samtidig i 1981. Legene i New York fant i begynnelsen ingen forklaring på at det plutselig dukket opp mange tilfeller av en raskt progredierende kreftsykdom ved navn Karposis sarcom hos tidligere friske,

unge menn. Denne krefttypen var kjent fra tidligere, men da som en relativt ufarlig kreftsykdom som rammet eldre menn ofte fra middelhavskysten. Leger i California observerte rundt samme tid en gruppe unge menn med en sjelden form for lungebetennelse. Denne lungebetennelsen hadde tidligere bare forekommet hos mennesker med ødelagt immunapparat. Fellesfaktoren for alle disse tilfellene var at det alltid dreide seg om unge, tidligere friske, homoseksuelle menn, som alle hadde et ødelagt immunforsvar av ukjent årsak.

For å finne årsaken til denne sykdommen, begynte forskere å lete i det homoseksuelle samfunnet. Det var på dette tidspunktet mange hypoteser til hva som kunne ligge til grunn for denne sykdommen. I noen utgitte artikler på denne tiden ble sykdommen gitt navnet homoseksuell-relatert immunsvikt (gay-related immune deficiency, GRID). Teorien om at det kunne være snakk om en infeksjonssykdom ble mer og mer trolig da data om sykdomstilfeller blant narkomane sprøytemisbrukere, blodtransfusjonspasienter og heteroseksuelle begynte å strømme inn. Det måtte da være et smittende agens, og mest sannsynlig et virus.

I 1982 ble sykdommen kalt acquired immune deficiency syndrome (AIDS).

Årsaken; human immune deficiency virus (HIV) ble isolert i 1983.

Man vet ikke sikkert hvor i verden AIDS begynte. Kanskje har sykdommen alltid vært der, men man har ikke hatt midler til å påvise den? Kanskje dreier det seg om en mutert utgave av et allerede eksisterende virus, eller kanskje ble viruset overført fra dyr til menneske?

En teori er at viruset har eksistert i et avskjermet samfunn i Afrika, og blitt spredt på 70-tallet da mennesker begynte å reise og utforske verden i større grad. Kanskje vil vi aldri få et svar på dette [4,5].

5.0 Bakgrunnsstoff

5.1 Virologi

Strukturell oppbygning. Virus kan ha mange forskjellige størrelser og sammensetninger, men noen karakteristikk er felles for alle:

- Det genetiske materialet kan eksistere i form av enkeltrådet (ss) eller dobbeltrådet (ds), lineært eller sirkulært RNA eller DNA. Det

oppbevares i et kapsid, som er sammensatt av mange individuelle proteinmolekyler. Genmaterialet er satt sammen av nukleinsyrer.

- Nukleinsyrene og kapsidet blir til sammen kalt et nukleokapsid, og avhengig av hvordan de ulike proteinmolekylene er sammensatt, vil disse få hver sin særegne symmetri. Symmetrien kan være icosahedral, helical eller kompleks.
- I mange tilfeller består hele viruspartikkelen eller virionet av bare et nukleokapsid. I andre tilfeller kan det i tillegg til nukleokapsidet ha en utenforliggende kappe. Dette laget er generelt et dobbelt lipidlag som stammer fra vertscellen, men der virusproteiner og glycoproteiner blir integrert.

Inngang. Viruspartikler kan komme inn i kroppen på mange ulike måter.

- Oral smitte (kontaminert mat eller drikke, spytt)
- Dråpe smitte (inhalasjon)
- Direkte inoculasjon (injeksjoner, traume, insekt bitt)
- Direkte hud kontakt
- Transplacental smitte (mor-til-barn smitte)
- Seksual smitte

Virus viser verts spesifisitet, og gir normalt bare infeksjon hos én eller få verts arter. Årsaken til denne spesifisiteten er viruspartikkelens egenskap til å binde seg til vertscellen. Dette kommer først an på generelle intermolekylære krefter, deretter mer spesifikke interaksjoner mellom molekylene i nukleokapsid/virus membranen og molekylene i vertscelle membranen. I mange tilfeller er det interaksjoner med et spesifikt vertscellemolekyl, som man derfor kan si fungerer som en reseptor. Vi skal se senere at dette er tilfellet ved HIV.

Det at viruspartikkelen binder seg til reseptoren, blir etterfulgt av virusets inngang inn i vertscellen.

Etter fusjonen av virus og vertsmembranen, blir viruspartikkelen ført inn i cellens indre gjennom plasmamembranen. På dette tidspunktet blir membranen/kapsidet oppløst, og det virale genetiske materialet løslatt.

Replikasjon (kopiering av det genetiske materialet). Virus inneholder enten RNA eller DNA, aldri begge deler. Genmaterialet (genomet) er enkelttrådet eller dobbelttrådet i et lineært (RNA eller DNA) eller sirkulær (DNA) form. Genomet kan ligge i et enkelt molekyl av nukleinsyrer, eller i flere forskjellige molekyler. I DNA virus kan mRNA bli dannet ved å bruke vertens eget enzym (RNA polymerase) til å transkribere direkte fra det virale DNAet. RNA virus kan ikke gjøre det samme, da vertens RNA polymerase ikke transkriberer fra RNA. Viruset må da ha sin egen polymerase. Disse kan ligge i nukleokapsidet, eller de kan syntetiseres etter infeksjon.

Når viralt mRNA er dannet, blir det translert (omdannet) ved bruk av vertens ribosomer til virale proteiner. Viralt mRNA er normalt 'monocistronic' (har en enkelt kodende region) og kan derfor flytte vertens mRNA fra ribosomene, så de selv blir syntetisert først. I den tidlige fasen produseres de proteinene som vil gjøre det mulig for videre replikasjon av de virale nukleinsyrene (enzymmer, regulatoriske molekyler). Senere blir proteinene som er nødvendig for kapsid formasjon dannet.

I tillegg til å produsere molekyler for formasjonen av nye kapsid, må viruset også produsere nukleinsyrene som skal danne det genetiske materialet som pakkes inn i disse.

Det siste steget i replikasjonen er sammensetning og frigjøring av nye virus partikler. Sammensetning av virus partikler involverer assosiasjon av nukleinsyrer med nylig syntetiserte proteinmolekyler for å danne et nukleokapsid. Virus med en ytre kappe går gjennom enda et steg før frigjøring. Membranproteiner og glykoproteiner translert fra viralt mRNA blir satt inn på spesielle områder i vertscellemembranen. Nukleokapsidene binder seg til membranen i disse områdene, via glykoproteiner, og presser seg gjennom den. Viruset er nå klart for å tas opp i nye ikke-infiserte celler.

Utfall an viral infeksjon. Virale infeksjoner kan gi celleødeleggelse, være persistent eller latent.

I lytiske (celleødeleggende) infeksjoner går viruset gjennom en replikasjonsyklus der det produseres mange nye virus partikler. Disse blir frigjort ved celle lyse (cellulær destruksjon).

Ved andre infeksjoner kan cellen holdes i live, og fortsette å frigi virus partikler ved lav frekvens. Disse persisterende infeksjonene er av stor epidemiologisk viktighet da personen som har infeksjonen kan være en symptomløs bærer av viruset, og dermed være en kilde til smitte av infeksjonen.

I latente infeksjoner forholder viruset seg ikke produserende, og det genetiske materialet kan eksistere i vertscellens indre eller være integrert i vertscellens genom. Produksjonen begynner ikke før et signal vekker viruset fra den latente tilstanden. Dette signalet er ofte forskjellig fra virus til virus. [6]

5.2 Immunologi

Huden er kroppens første forsvar mot infeksjoner, og den beskytter godt. For at mikroorganismer skal kunne komme inn i kroppen, må det derfor enten være en defekt i huden (sår, spekkdannelse), ellers må de komme inn i de naturlige åpningene man har (øye, øre, munn, nese, vaginalt/uretralt eller analt). Hvis mikroorganismene skulle komme seg inn i kroppen, er det immunsystemet vårt som tar over forsvarsjobben.

Vi deler immunforsvaret inn i en medfødt del og en spesifikk eller ervervet del. Den medfødte delen er som navnet tilsier noe du fødes med. Dette systemet består av flere ulike typer celler som raskt vil angripe mikroorganismene på stedet der de gir betennelse. Men det medfødte systemet har flere mangler; det har ingen hukommelse, og heller ingen spesifisitet. Dette vil si at hvis kroppen noen gang skulle bli angrepet av samme mikroorganisme igjen, vil ikke kroppen gjenkjenne denne, og den vil derfor ikke ha fordel av å vite hvem den kjemper mot. Med ingen spesifisitet menes det at forsvarscellene ikke ser forskjell på ulike mikroorganismer, og derfor ikke vil kunne danne et sterkere forsvar mot én type mikroorganisme. Det er derfor det spesifikke eller ervervede forsvar er nødvendig. Dette systemet er et mye langsommere system, men når det først kommer i gang er det både spesifikt og det har god hukommelse. En celletype i den spesifikke immunsystemet er T-cellen. Det er igjen to klasser av T-celler; de som uttrykker CD4 glykoprotein på overflaten og de som uttrykker CD8 glykoprotein på overflaten. CD8 celler dreper celler som har blitt infisert med virus eller andre intracellulære patogener. Den generelle funksjonen til CD4

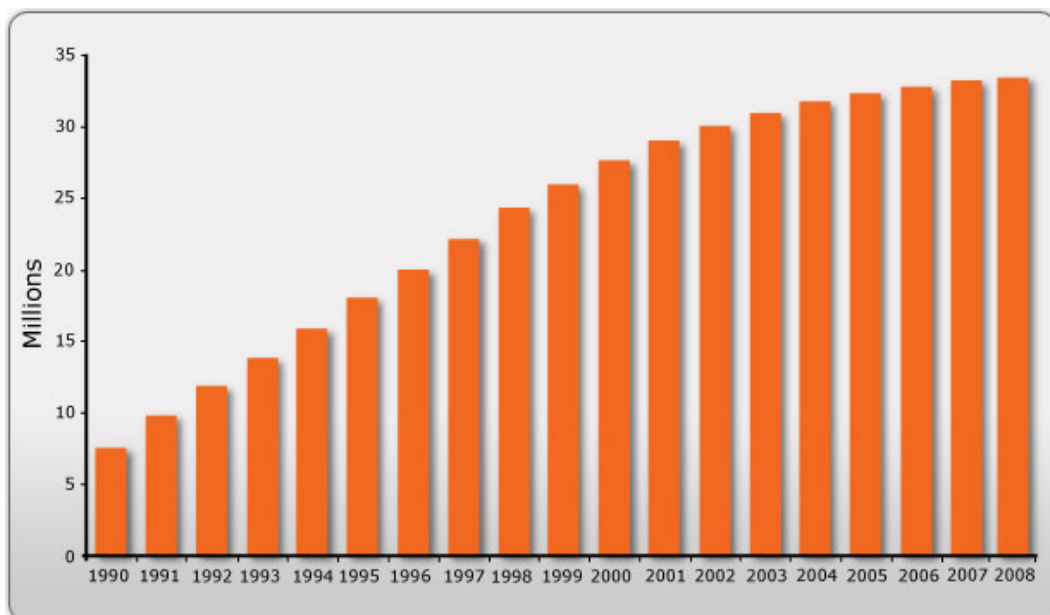
cellene er å hjelpe andre celler i immunsystemet til å respondere på ekstracellulære kilder til infeksjon. Det er disse CD4 cellene som angripes ved HIV-infeksjon. HIV bruker da CD4 glykoproteinet på overflaten til CD4 T-cellen til å komme seg inn i cellen der den bruker cellens strukturer til å multiplisere seg selv. CD4 T-cellene vil etterhvert destrueres av dette. HIV vil derfor senke antallet CD4 celler helt til det er på et så lavt nivå at pasienten vil ha utviklet en immunsvikt. Kroppen klarer da ikke å bekjempe selv de minste infeksjoner, og pasienter vil kunne dø av tilstander som ellers er ufarlige [7].

6.0 Human immunodeficiency virus (HIV)

HIV er et retrovirus som forårsaker 'acquired immunodeficiency syndrome' (AIDS), og er karakterisert av immunsuppresjon som leder til opportunistiske infeksjoner, sekundære neoplasmer og nevrologiske manifestasjoner.

6.1 Epidemiologi

Den seneste statistikken for global HIV og AIDS ble publisert av UNAIDS i november 2009. Det ble da estimert at 33,4 millioner mennesker levde med HIV/AIDS ved utgangen av 2008. 15,7 millioner av disse var kvinner, og 2,1 millioner var barn. Av disse barna ble 0,43 millioner smittet i løpet av året 2008. 0,28 millioner barn døde av AIDS det samme året.



Figur hentet fra: Avert. <http://www.avert.org/worldstats.htm>

I utviklingsland er livreddende medisiner bare tilgjengelig for 4 av de 9,5 millionene (42%) som har øyeblikkelig behov for dette.

Antall mennesker som lever med HIV har økt fra omtrent 8 millioner i 1990 til 33 millioner i dag, og tallene øker fortsatt. Rundt 67 % av de som lever med HIV er i Afrika sør for Sahara [8].

6.2 Smittemåter

HIV smitte skjer gjennom utveksling av blod- og kroppsvæsker som inneholder viruset eller virus-infiserte celler. Dette skjer hovedsakelig gjennom tre forskjellige smitteveier; seksuell kontakt, parenteral smitte og overføring av viruset fra HIV-positive mødre til deres barn under svangerskap, fødsel og amming [9].

Seksuell kontakt. Seksuell kontakt er helt klart hovedårsaken til smitte på verdensbasis. I vestlige land er homoseksuelle menn mest utsatt for HIV infeksjon og AIDS, spesielt den passive partneren i analt samleie. Infeksjonen smitter primært fra mann til mann og mann til kvinne. Kvinne til mann smitte er også mulig, men mye mindre effektivt. Spesielt i utviklingsland er ikke dette uvanlig. En forklaring på den økte heteroseksuelle smitten i utviklingsland er at andre seksuelt overførbare sykdommer er mye vanligere, og gir sår og andre ødeleggelser av slimhinnen, som igjen er en kilde for virusbærende celler. Viruset er også til stede i sæd, både ekstracellulært og i mononukleære inflammatoriske celler. Det går da inn i mottakerens kropp gjennom rifter og abrasjoner i mucosa. Viral smitte skjer enten ved direkte inngang av virus eller virus-infiserte celler i rupturerte blodkar, eller ved opptak inn i mucosale dendritiske celler [6,9].

Parenteral smitte. Parenteral smitte har vært dokumentert hos tre forskjellige grupper; intravenøse misbrukere, hemofili pasienter som mottar koagulasjonsfaktorer, og tilfeldige mottakere av blodtransfusjon. Rundt 1985 begynte screeningen av blod og blodprodukter for HIV antistoffer og antigener. Transfusjonssmitte er etter dette nesten eliminert. Den store gruppen under parenteral smitte er nå de intervenøse misbrukerne. Smitten skjer her ved at de deler nåler og andre instrumenter som er tilsølt av HIV

infisert blod. Man tror at denne gruppen også har vært med på å gjøre heteroseksuell smitte til en mye større andel.

Det er også en liten, men absolutt tilstedeværende risiko for smitte til helsepersonell. Dette skjer ved for eksempel nålestikk, kutt eller blodkontaminering av mucosa med HIV infisert blod. Risikoen for smitte er liten, men kommer an på hvor dypt såret er og mengden infisert blod man er i kontakt med [6,9].

Mor-til-barn smitte. Mor-til-barn (vertikal) smitte er den største årsaken til pediatrik AIDS. Smittemåtene som er involvert er; in utero (gjennom transplacental smitte), intrapartum (ved fødsel), og gjennom amming med HIV-infisert brystmelk. Detaljer rundt, og behandlingsalternativer for å forhindre dette skal vi se nærmere på utover i oppgaven. [6,9].

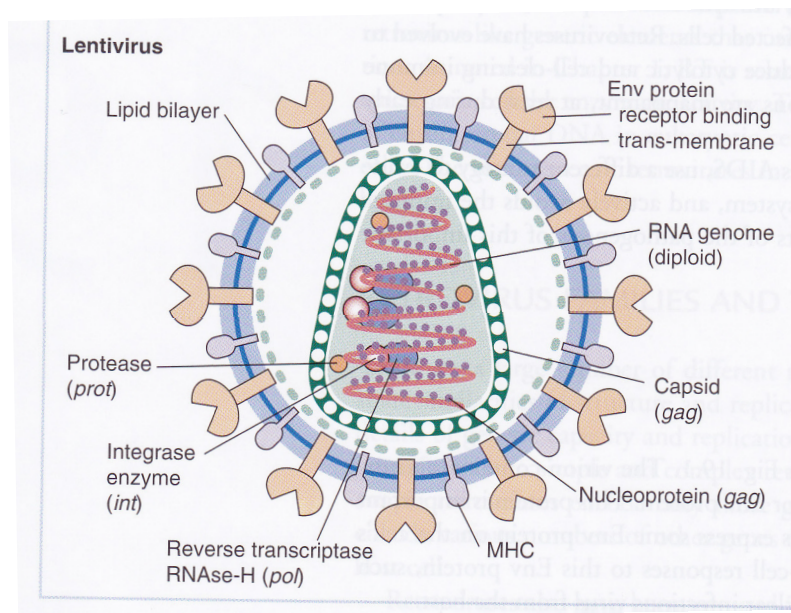
6.3 Mikrobiologi/etiologi

HIV er et retrovirus i familien lentivirus. Lentivirus er mer komplekse enn andre retrovirus. De har flere gener, og dermed også en mer kompleks og effektiv livssyklus. Familien av lentivirus inkluderer to typer av HIV; HIV-1 og HIV-2. HIV-1 er det mest kjente og utbredte. Det er dette viruset som er ansvarlig for AIDS pandemien. HIV-2 er en mindre virulent type, og er hovedsakelig funnet i Vest-Afrika. Vi konsentrerer oss her derfor om HIV-1. Retrovirusenes strategi er å integrere deres eget genom i vertens genom. Dette kan de gjøre fordi de innehar et enzym, revers transkriptase (RT), som gjør det mulig å omdanne viralt RNA til cellulært DNA.

HIV virionet er sfærisk og inneholder et kjegle-formet nukleokapsid omringet av en lipidmembran som er derivert fra vertscellens ytre cellemembran. Den virale lipid membranen inneholder de to virale glycoproteinene; gp120 og gp41, som er meget viktig for virusets binding til vertscellen. Den virale kjernen er kledd av et protein kalt p17, som ligger under den ytre membranen. Kapsid-delen av nukleokapsidet består hovedsakelig av proteinet p24. Innholdet i nukleokapsidet består av to kopier av det genomiske RNAet i tillegg til de tre virale enzymene; RT, protease og integrase. Det provirale genomet til HIV-1 inneholder genene; gag, pol og env, som alle koder for forskjellige virale proteiner. I tillegg til disse standard retrovirale genene

inneholder HIV flere andre gener; tat, rev, vif, nef, vpr og vpu. Disse regulerer syntesen og sammensetningen av de infeksjose virale partiklene.

Molekylær analyse av forskjellige virale isolater har avdekket variabilitet i mange deler av HIV genomet. Årsaken til dette er den meget unøyaktige virale polymerasen, som man har estimert gjør en feil for hver 10^5 replikerte nukleotider. Dette gjør det meget vanskelig å lage vaksiner mot HIV, da ingen er helt like. På bakgrunn av disse molekylære analysene har man laget undergrupper av viruset, og man ser at de forskjellige undergruppene har forskjellige geografiske lokalisasjoner og smittemåter [6,7].



Figur hentet fra: Edward K. Wagner, Martinez J. Hewlett, David C. Bloom, David Camerini; *Basic Virology*, third edition, 2008.

6.4 Patogenese

Makrofager, dendritiske celler og CD4 T-celler er utsatt for HIV infeksjon fordi de uttrykker CD4 på overflaten, et molekyl viruset bruker som reseptor for inngang inn i cellen. Det er glycoproteinet gp120 i den virale membranen på HIV som binder tett til humant CD4. Men for at viruset skal kunne gå inn i cellen, må gp120 også binde en co-reseptor på vertscelle membranen. Co-reseptorene er vanlige humane chemokine reseptorer.

Det er forskjellige varianter av HIV, og hvilke celler de infiserer kommer an på hvilke co-reseptorer de binder seg til. HIV variantene som sprer infeksjon fra en person til en annen binder til co-reseptoren CCR5 som uttrykkes på

makrofager, dendrittiske celler og CD4 T-celler. Dette fordi makrofager og dendrittiske celler er de første som blir infisert der viruset kommer inn i kroppen. Viruset som produseres av makrofagene vil deretter begynne å infisere CD4 T-celler. Selv om disse HIV variantene infiserer flere ulike typer humane celler, kalles de 'makrofag-tropiske'. HIV variantene som infiserer aktiverte CD4 T-celler binder til co-reseptoren CXCR4 og kalles 'lymfocyt-tropisk'. Da disse infiserer aktiverte CD4 T-celler, vil de gi en raskere produksjon av nye virioner, og derfor en rask senkning av antall CD4 T-celler, og progresjon til AIDS. De fleste HIV infeksjonene blir altså overført av virus som binder co-reseptoren CCR5, men i omtrent halvparten av tilfellene vil den virale fenotypen på et sent stadium i infeksjonen gå over til lymfocyt-tropisk type, CXCR4. Man kan altså si at det er de lymfocyt-tropiske virusene som gir sykdommen, mens de makrofag-tropiske variantene gjør det til en pandemi.[6,7].

7.0 Kliniske manifestasjoner av HIV/AIDS

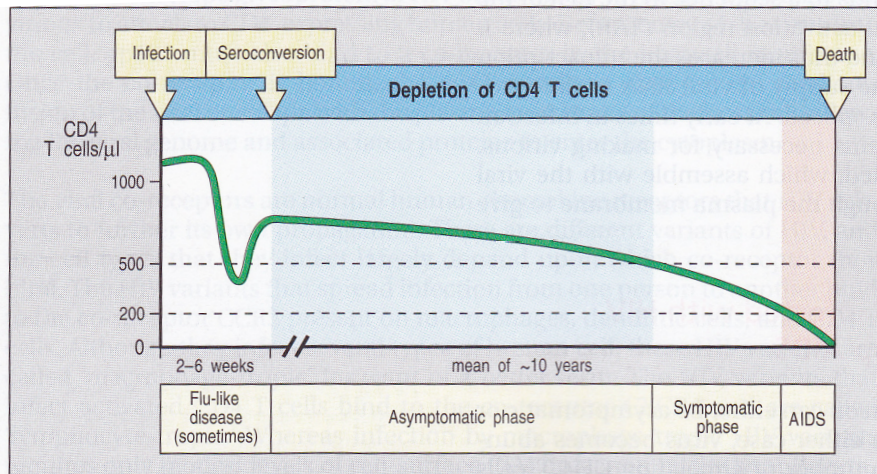
7.1 De tre kliniske fasene

Det er lettest å forstå utviklingen av HIV-infeksjon ved å se på hvordan HIV påvirker immunsystemet. Man beskriver ofte tre faser som reflekterer dynamikken av virus- vert interaksjonene.

1. Den tidlige, akutte fasen: 2-6 uker etter primær HIV-infeksjon vil de fleste pasienter få en akutt, forbigående influensaliknende sykdom. Den er karakterisert av lite spesifikke symptomer som sår hals, muskelsmerter, feber, utslett og noen ganger aseptisk meningitt. Det foreligger da uttalt viremi og antall CD4 T-celler faller forbigående. Dette blir etterfulgt av aktivering av en HIV spesifikk immunrespons der det utvikles anti-HIV antistoffer og CD8 T-celler. Antistoffene eliminerer ekstracellulære HIV-virioner. CD8 T-cellene eliminerer en god del HIV-infiserte CD4 celler. Når en HIV infisert person har påvisbare nivåer av anti-HIV-antistoff i blodet, sier man at de har gjennomgått en serokonversjon. Mengden av virus som persisterer i blodet etter den akutte fasen er over, er direkte korrelert med sykdommens videre utvikling [6,9].

2. Den kroniske fasen: Denne fasen kan vare fra 2 til 15 år. Den er ofte asymptomatisk, men noen utvikler lymfadenopati, og mange pasienter har ”små” opportunistiske infeksjoner som candida eller herpes zoster. På tross av dannelsen av anti-HIV antistoffer og CD8 T-celler, elimineres ikke viruset fullstendig. Det forblir som et hvilende provirus i hvilende CD4 T-celler. Når T-cellene blir aktivert, vil de begynne å produsere virus, hvilket fører til et gradvis fall i antall T-celler. Dette kompenseres til en viss grad av nydannede T-celler fra thymus, men til slutt vil antall CD4 T-celler falle under det som behøves for en effektiv immunrespons mot andre infeksiose agens. Denne overgangen markerer slutten på den kroniske fasen, og starten på AIDS [6,9].

3. Den siste fasen, AIDS: AIDS-sykdom starter ved utvikling av symptomer/opportunistiske infeksjoner iflg. internasjonale kriterier fra 1987, revidert i 1993. Pasienten presenterer ofte feber med mer enn en måneds varighet, fatigue, vekttap og diare. Antall CD4 T-celler faller til under <200 celler/ mm^3 (normalt 1000-1200) og CD4/CD8-ratioen vil reduseres til $<0,5$ (normalt ~ 2). AIDS er karakterisert av katastrofal nedbrytning av vertens beskyttelsesmekanismer, en markert økning i viremi, og klinisk sykdom [6]. En rekke indikatorsykdommer inngår i AIDS-definisjonen. De viktigste er pneumocystispneumoni, residiverende bakterielle pneumonier, candidaøsofagitt, tuberkulose, infeksjon med atypiske mykobakterier, kronisk herpes simplexvirusinfeksjon, Kaposi sarkom, HIVencefalopati med demens, HIVavmagrings-syndrom og cytomegalovirusretinitt [9]. Det er disse tilstandene som gjør at pasienten til slutt dør.



Bilde hentet fra; Peter Parham, "The immune system", 2009.

7.2 Pediatrisk HIV -infeksjon

Det er flere viktige momenter som skiller HIV-infeksjon hos nyfødte og småbarn fra HIV-infeksjon hos voksne. For det første har vertikal smitteoverføring av HIV stor effekt på det umodne og naive immunsystemet hos barn, noe som helt sikkert har betydning for sykdomsutviklingen deres. I tillegg kan HIV forstyrre utviklingen av det sentrale nervesystemet, normal lineær vekst og vektøkning. Vanskeligheter med å få bekreftet HIV diagnosen i tidlige stadier av livet i tillegg til rask sykdomsprogresjon hos små barn smittet vertikalt, reduserer mulighetene for tidlig terapeutisk intervensjon. Vertikalt smittede er vanligvis klinisk normale i nyfødtp perioden, men det er beskrevet et kongenitalt HIV-syndrom der barn smittet under svangerskapet har et typisk utseende. Men spesifisiteten for dette er lav.

De kliniske manifestasjonene ved HIV-infeksjon hos nyfødte og barn er varierte og ofte lite spesifikke. Lymfadenopati, ofte i assosiasjon med hepatosplenomegali, kan være tidlige infeksjonstegn. I løpet av det første leveåret vil oral candidainfeksjon, dårlig matinntak, og forsinket utvikling kunne være andre tegn på HIV-infeksjon.

De vanligste AIDS definerende tilstandene hos barn er:

- Pneumocystis carinii pneumoni
- Lymfoid interstitiell pneumoni/ pulmonær lymfoid hyperplasi
- Hyppige bakterielle infeksjoner

- Avmagring syndrom
- Candida øsofagitt
- HIV encephalopati
- Cytomegalovirus infeksjon

Det er som sagt stor variabilitet i kliniske manifestasjoner ved HIV-infeksjon hos barn, og spesielt hos de som er vertikalt smittet. Men det er også stor variasjon i sykdomsutvikling, immunsuppresjon, morbiditet og mortalitet. Likevel ser det ut til at det er to typiske mønstre disse pasientene følger; 15-20 % av pasientene har en raskt progredierende utvikling av sykdommen, og utvikler derfor raskt immunsvikt, mens 80-85 % har en mye saktere utvikling som ligner på HIV-infeksjon hos voksne.

Prognosen til HIV-infiserte barn kommer an på hvilket av disse mønstrene de følger, hvor raskt de blir diagnostisert, og hvor tidlig behandlingen kan komme i gang. Det er i de ulike delene av verden stor forskjell på dette, og da de fleste vertikalt smittede barna befinner seg i ressursfattige land, vil prognosen være avhengig av hvilke muligheter det finnes for oppfølging og behandling i deres nærområde [10].

8.0 HIV testing

Infeksjon med HIV-1 og HIV-2 diagnostiseres vanligvis ved påvisning av antistoffer i blodserum. Et primært positivt HIV-antistoff resultat må konfirmeres med videre undersøkelser ved et referanselaboratorium. For å utelukke prøveforbytting skal det tas to separate blodprøver fra pasienten. Ved de nye HIV-kombotestene som ble tatt i bruk i 2003, påvises både HIV-antigen (p24) og HIV-antistoff. Denne testen har høy spesifisitet og kan påvise smitte så tidlig som 1- 2 uker etter eksponering. Hurtigtester for HIV er i bruk ved enkelte spesialklinikker. Disse har lavere sensitivitet og spesifisitet enn de vanlige serologiske antistofftestene, og et positivt resultat må alltid bekreftes ved en HIV-kombitest. Det er utviklet munnsekretttester som brukes i forskning.

Nasjonale referansefunksjoner for HIV er lagt til Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Ved negativ prøve etter sikker eksponering for hiv, bør den eksponerte følges opp i tre måneder.

Viruspåvisning ved bruk av tester som er basert på nukleinsyreamplicering, f.eks. PCR, brukes ved oppfølging av nyfødte av HIV-positive mødre, ved stikkskader med kontakt med HIV-positivt materiale og evt. i serokonversjonsfasen. De vanligste er HIV-1 RNA kvalitativ og HIV-1 provirus-DNA kvalitativ tester.

CD4-telling er en immunologisk markør og brukes ved oppfølging av hivsmittede. HIV-1 RNA kvantitativ test ("viral load") brukes ved monitorering av behandling [9].

9.0 Mor til Barn smitte av HIV/AIDS i Norge

Da det er veldig få gravide som er HIV smittet i Norge, er det stort sett bare de største sykehusene i hver av landsdelene som tar seg av disse. Dette for å få mest mulig lik behandlingspraksis, og for å kunne lage en spesialisert tjeneste som kan ta imot disse pasientene. Prevalensen av HIV/AIDS i Norge er lav, og det er derfor kun de største sykehusene som tar seg av HIV-positive gravide. Disse tas hånd om gjennom et samarbeid mellom infeksjonsmedisinsk-, gynekologisk- og pediatrik avdeling.

9.1 Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS)

Hjemmel for legers meldingsplikt til meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) er gitt i smittevernloven og helsepersonelloven. MSIS-forskriften gir bestemmelser om regler for innsamling og behandling av helseopplysninger i MSIS.

MSIS skal bidra til overvåkingen av smittsomme sykdommer hos mennesker i Norge. Dette gjør de gjennom fortløpende og systematisk innsamling, analyse, tolkning og rapportering av opplysninger om forekomst av smittsomme sykdommer. Dette legger grunnlaget for å:

- beskrive forekomsten av smittsomme sykdommer over tid og etter geografiske og demografiske forhold,
- oppdage og bidra til oppklaring av utbrudd av smittsomme sykdommer
- gi råd til publikum, helsepersonell og forvaltning om smitteverntiltak,
- evaluere virkninger av smitteverntiltak og
- drive, fremme og gi grunnlag for forskning om smittsomme sykdommers utbredelse og årsaker.

Folkehelseinstitutt er databehandlingsansvarlig for innsamling og behandling av helseopplysninger i MSIS.

MSIS kan inneholde opplysninger om personer i Norge smittet med bestemte smittsomme sykdommer. Sykdommene er inndelt i ulike sykdomsgrupper; A, B og C. Hva slags informasjon MSIS kan innhente avhenger av hvilken gruppe sykdommen tilhører. AIDS er en gruppe A sykdom, HIV en gruppe B sykdom [11].

9.2 HIV-situasjonen i Norge per 31. desember 2009

Det ble i 2009 diagnostisert 282 nye HIV-smittede i Norge, 183 menn (65%) og 99 kvinner (35 %). Dette er noe lavere tall enn i 2008. Den svake nedgangen skyldes hovedsakelig noe nedgang i gruppene innvandrere heteroseksuelt smittet før ankomst til Norge, og homoseksuelt smittede menn [12].



Figur 1. Hiv-infeksjon i Norge 1984-2009 etter diagnoseår [12].

Tabell 1. Hiv-infeksjon i Norge etter smittemåte og diagnoseår [12].

Smittemåte	Før 06	06	07	08	09	Tot.	% tot.
Heteroseksuell	1570	164	141	185	170	2230	51
-sm. mens bosatt Norge	519	42	41	46	44	692	-
-sm. før ankomst Norge	1051	122	100	139	126	1538	-
Homoseksuell	1019	90	77	92	87	1365	31
Sprøytemisbruk	521	7	13	12	11	564	13
Blod/blodprodukter	46				1	47	1
Mor til barn	40	6	9	4	4	63	2
Annen/ ukjent	67	9	8	6	9	99	2
Totalt	3263	276	248	299	282	4368	100

Mor til barn smitte: De fire barna som ble meldt smittet perinatalt i 2009 ble født i utlandet, tre i Afrika og ett i Asia. Siste påviste tilfelle av perinatal smitte hos barn født i Norge var i 2000.

Totalt er det nå diagnostisert 4368 HIV-positive i Norge (2931 menn og 1437 kvinner) [12].

10.0 Antiretroviral behandling

I motsetning til de fleste andre mikrobeartene trenger virus en vertscelle for å formere seg. Antivirale midler må derfor enten påvirke reseptorer på utsiden av vertscellen eller trenge inn i cellen for å kunne utøve sin virkning. Dette har vist seg å være vanskelig, og det har derfor vært få antivirale midler på markedet.

Strategien er å holde nydannelsen av virus på et så lavt nivå som mulig slik at risikoen for resistensutvikling minimaliseres og antallet CD4 T-celler kan normaliseres. Dette har gitt mye bedre leveutsikter for denne pasientgruppen [13].

10.1 Revers transkriptasehemmere

Revers transkriptasehemmere deles opp i nukleosid- og nukleotidanaloger og ikke-nukleosidanaloger. Disse medikamentene hindrer omdannelsen av viralt RNA til DNA, og hemmer dermed virusreplikasjonen. De kan også virke som kjedeterminatorer ved syntese av nye viruspartikler [13].

Preparater:

Nukleosid- og nukleotidanaloger: Abakavir (Ziagen ®), Adefovir (Hepsera ®), Didanosin (ddI, Videx EC ®), Emtricitabin (Emtriva ®), Entekavir (Baraclude ®), Lamivudin (3TC, Epivir ®, Zeffix ®), Stavudin (d4T, Zerit ®), Telbivudin (Sebivo ®), Tenofovir (Viread ®), Zidovudin (AZT, Retrovir ®).

Ikke-nukleosidanaloger: Efavirenz (Stocrin ®), Nevirapin (Viramune ®).

10.2 Proteasehemmere

Proteasehemmere blokkerer oppbyggingen av modne viruspartikler og fører til umodne og ikke-infeksiøse viruspartikler. Midlene har vanligvis høyere selektivitet for HIV-1 enn for HIV-2 protease [13].

Preparater:

Amprenavir/Fosamprenavir (Telzir ®), Atazanavir (Reyataz ®), Darunavir (Prezista ®), Indinavir (Crixivan ®), Ritonavir (Norvir ®), Sakinavir (Invirase ®), Tipranavir (Aptivus ®), Lopinavir i kombinasjon med Ritonavir (Kaletra ®).

10.3 Andre legemidler

Maraviroc (Celsentri ®): Binder seg hemmende til den humane kjemokinreseptoren CCR5 og hindrer derved CCR5-tropiske HIV-1-stammer i å bruke CCR5 som ko-reseptor for virus inngang i cellen etter adhesjon av HIV til CD4-molekylet. Medikamentet har ingen effekt på HIV-varianter som bruker andre kjemokin ko-reseptorer for entry slik som CXCR4-tropiske virus [13].

Enfuvirtide (Fuzeon ®): Antiviralt middel med effekt mot HIV-1. Middel tilhører en ny gruppe antiretrovirale midler (fusjonshekkere) som hemmer fusjon mellom HIV og humane målceller ved binding til antigener på virusoverflaten.

10.4 HAART

Det er to hovedklasser av anti-HIV medikamenter: revers transkriptasehekkere og proteasehekkere. Hver klasse har sin virkningsmekanisme, og kombinasjoner av disse blir brukt i behandling av HIV/AIDS. Bruk av kombinasjonsbehandling har bedret prognosen ved HIV/AIDS betraktelig. Behandlingen er kjent som **H**øy**A**ktiv **A**nti**R**etroviral **T**erapi (HAART). En typisk HAART kombinasjon involverer to nukleosid revers transkriptasehekkere med enten en ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer eller en eller to proteasehekkere. Ved bruk av et HAART regime, vil replikasjonen av HIV i blodplasma reduseres til ikke-målbare nivåer. Pasientoverlevelsen vil med dette forlenges. Men regimet kurerer ikke sykdommen. Virusset vil ligge latent i hukommelses T-celler, integrert i vertens genom. Dette danner en potensiell kilde for reaktivering hvis medisineringsen stoppes.

Det er for øyeblikket ingen kryss-resistens mellom mediakamentgruppene, men resistens kan bli et problem i fremtiden. Interaksjoner kan forkomme, og det er individuelle forskjeller i absorpsjonen av medikamentene, noe som gjør medisineringsen vanskeligere [13,14].

11.0 Anbefalinger fra WHO

Verdens helseorganisasjon (WHO) har mandat til å definere globale helsenormer og standarder. De skal også hjelpe land i prosessen det er å adoptere og tilrettelegge for disse anbefalingene i overensstemmelse med landets egne levekår.

Både anbefalingene for å hindre mor til barn smitte og anbefalingene for mating av barn i sammenheng med HIV ble sist evaluert i 2006. 2006 anbefalingene representerte et stort fremskritt fra tidligere anbefalinger ved å vektlegge betydningen av å gi livslang ART til helsemessig kvalifiserte

gravide kvinner for å beskytte både deres egen helse og barnets. Som profylakse gikk de bort fra en enkelt-dose av medikamentet nevirapine til mor og barn, og over til en mer effektiv kombinasjon av medisiner.

PMTCT er en av de mest kraftfulle måtene å hindre spredning av HIV. 2006 anbefalingene utgjorde en teknisk ryggrad i den raske opptrappingen av PMTCT tjenester, spesielt i land med høy prevalens i Afrika sør for Sahara, der mer enn 90% av HIV-positive gravide befinner seg. De nye 2009 anbefalingene har et stort potensial til å bedre morens egen helse samtidig som de reduserer risikoen for mor-til-barn smitte til 5 % eller mindre, fra et utgangspunkt med smitterisiko på 35 % (uten intervensjon og med amming). De nye retningslinjene tilbyr potensialet for alle land til så godt som å eliminere pediatrik HIV. Kombinert med bedre praksis ved mating av spedbarn vil disse anbefalingene kunne hjelpe til å redusere både barnemortaliteten og nye HIV infeksjoner [15,16].

11.1 Hindre mor-til-barn smitte

Nøkkelpunkter i 2009 anbefalingene [16]: PMTCT

1. Tidligere antiretroviral terapi (ART) for en større gruppe av HIV positive gravide kvinner for å bedre helsen til moren og for å hindre HIV smitte til hennes barn under graviditeten.
2. Lengre behandlingstid med antiretroviral (ARV) profylakse for HIV positive gravide kvinner med relativt sterkt immunforsvar som ikke trenger ART for deres egen helse. Dette vil redusere risikoen for HIV smitte fra mor til barn.
3. Sørge for ARV til moren eller barnet for å redusere risikoen for HIV smitte i amningsperioden. Det er for første gang nok beviser til at WHO kan anbefale ARV under amming.

ART; Livslang ART til HIV-positive kvinner med behov for behandling.

ARV; Profylakse, eller kort-tids ARV for å hindre HIV-smitte fra mor til barn.

Kvalifikasjon for ART

Den beste metoden for å bestemme når behandling bør starte, er gjennom CD4 testing , som måler immunforsvarets styrke.

2006 guidelines anbefalte å starte livslang ART til gravide kvinner med CD4 celltelling ved eller under 200 celler/mm³, som vanligvis er da immunsystemet ikke lengre er sterkt nok til å hindre opportunistiske infeksjoner.

2009 anbefalingene promoterer å starte livslang ART til alle gravide kvinner med alvorlig eller langt fremskreden klinisk sykdom, eller med CD4 telling ved eller under 350 celler/mm³, uansett symptomer.

Kliniske studier og annen data viser at det å behandle gravide kvinner med CD4 telling ved eller under 350 celler/mm³ kan hindre minst 75% av all mor til barn smitte og samtidig gi det beste tilgjengelige behandlingstilbudet for morens helse [16].

ARV profylakse under graviditet

HIV positive gravide kvinner som grunnet god helse ikke er kvalifisert for ART (livslang behandling), eller som av andre grunner ikke mottar ART, skal gis ARV som profylakse for å forhindre smitte til deres barn [16].

2006 guidelines foreslo å starte ARV profylakse i tredje semester (28 uker) av graviditeten. De anbefalte et regime med daglig zidovudine (AZT) og enkel-dose nevirapine ved fødselsarbeid og selve fødselen, i tillegg til profylakse til barnet i en uke etter fødselen.

2009 anbefalingene inkluderer to alternativer som begge skal starte tidligere i svangerskapet, ved 14 uker eller så raskt som mulig etter dette.

1. Daglig AZT til moren og som profylakse til barnet i 6 uker etter fødselen. Barnets profylakse bør fortsette til amningsperioden er ferdig.

ELLER

2. Et trippelregime for moren under svangerskapet og gjennom hele amningsperioden, i tillegg til profylakse til barnet i 6 uker etter fødselen.

ARV profylakse ved amming

I mange land har mødre møtt dilemmaet om enten å gi deres barn alle fordelene ved amming men samtidig eksponere dem for risikoen for HIV smitte, eller å unngå amming og øke risikoen for død ved diaré eller feilernæring [16].

Da 2006 guidelines kom ut, var det for lite data som støttet opp om bruk av ARV for å hindre HIV smitte fra mor til barn under amming. Siden da har flere kliniske studier vist at det er både akseptabelt og formålstjenelig med profylakse enten til moren eller til barnet under amming.

2009 anbefalingene reflekterer dette gjennombruddet. De gir to alternative valg til HIV positive kvinner som ammer og ikke tar ART:

1. Hvis en kvinne tar AZT under graviditeten, er daglig nevirapine anbefalt for hennes barn fra fødsel til slutten av ammingsperioden.

ELLER

2. Hvis en kvinne får et trippelregime under graviditeten, er fortsettelse av trippelregime som profylakse anbefalt for moren til slutten av ammingsperioden.

11.2 HIV og amming

Hvilken amme praksis og hvor lenge?

- *HIV-positive mødre der barnets HIV status er negativ eller ukjent bør eksklusivt amme deres barn de første 6 månedene av deres liv, og deretter introdusere passende komplementær mat samtidig som de fortsetter å amme til barnet er 12 måneder.*
- *Hvis spedbarn og småbarn har en kjent positiv HIV status, er mødre sterkt oppfordret til eksklusivt å amme de første 6 månedene av barnets liv og fortsette ammingen som ved anbefalingene for den generelle befolkningen, opp til 2 års alder eller mer.*

2006 guidelines anbefalte at amming skulle stoppe når barnet nådde 6 måneders alder og når spesifikke forhold lå til rette for det. I lys av ARV intervensjon under amming, sier 2009 anbefalingen at moren ved å amme

barnet til det er 12 måneder maksimerer sjansene barnet har for å overleve mens det samtidig reduserer risikoen for HIV smitte [15].

Nasjonale anbefalninger for mating av spedbarn/småbarn i sammenheng med HIV

Nasjonale helsemyndigheter skal bestemme om helsetjenestene prinsipielt skal tilråde og støtte mødre med kjent HIV status til enten å:

- amme å motta ARV intervensjon

ELLER

- unngå amming totalt, som den strategien som mest sannsynlig vil gi barnet den største sjansen til å forbli HIV-negativ og å overleve.

Valget skal baseres på internasjonale anbefalninger og betraktninger av den sosioøkonomiske og kulturelle statusen til befolkningen som tar imot helsetjenester i denne konteksten, tilgjengeligheten og kvaliteten til helsetjenestene. I tillegg skal lokal epidemiologi som inkluderer HIV prevalens blant gravide kvinner, hovedårsaker til mortalitet blant spedbarn og småbarn, og underernæring hos mor og barn tas med i betraktningene. Dette skal gi én standard praksis fra de nasjonale helsemyndighetene som er tilpasset deres lands ressurser og muligheter [15].

DISKUSJON

12.0 Overføring av HIV-smitte fra mor til barn gjennom amming

Hvert år blir omtrent 430 000 barn smittet av HIV-1[17]. De fleste av disse får overført smitten fra moren gjennom svangerskapet, fødselen eller amming.

Over to millioner barn lever med HIV-1, og årlig dør omtrent 280 000 av AIDS. De fleste av disse i Afrika sør for Sahara [17].

Uten noen intervensjon er den vertikale smitterisikoen blitt beskrevet fra 30-45%: 5-10% i svangerskapet, 10-20% under fødselen og 10-20% ved amming [18]. Risikoen er forhøyet hvis moren har en dårlig immunologisk status, med

mye virus i blodet og en lav CD4 telling, eller har en langtkommet HIV sykdom eller AIDS [19].

Godt oppbygde programmer i industrialiserte land har gjennom antiretroviral behandlings profylakse (ART), keisersnitt og alternativer til amming redusert den samlede perinatale HIV-transmisjonen til mindre enn 2 % [20,21].

Likevel er smitterisikoen for perinatal HIV-infeksjon i land med begrensede ressurser nesten uforandret. Klinisk forskning har funnet enkle, effektive, og relativt lite kostbare antiretrovirale profylakse regimer som kan gjennomføres med begrensede ressurser [22,23]. Men innføringen av disse har gått veldig sakte. Mangelen på helsepersonell, familieplanlegging, ressurser og politisk vilje til å prioritere mødres helse og hindring av mor til barn smitte, har resultert i en meget begrenset fremgang på området. Mangelfulle antenatale oppfølgingsprogrammer der HIV testing og CD4 telling ikke er inkludert, gjør at de HIV smittede gravide ikke blir fanget opp og dermed heller ikke får behandling for egen helse (hvis indikert), eller nødvendig profylakse for å hindre smitteoverføring til barnet.

Utover dette ligger kanskje den største utfordringen i den postnatale intervensjonen. Amming har vært et gjennomgående tema for HIV/AIDS politikk i den tredje verden fordi denne smitteruten av HIV har vært kjent siden 1980-tallet [24]. I begynnelsen var data på området utilstrekkelig og bygget på en meta-analyse som hovedsakelig sammenlignet ikke-ammende kohorter i Europa med ammende kohorter i Afrika [25]. På de nesten to tiårene som har gått siden disse observasjonene, har det vært gjort mange store og godt utførte studier [26-28] som bekrefter det de tidlige dataene tydet på; HIV smitter ved amming. Resultatet av de tidlige og senere studiene var det samme, omtrent 14% [95% konfidensintervall (CI) 7-21%] av barn som ammes av en HIV-positiv kvinne vil få HIV overført via brystmelk [25].

12.1 Amming eller brystmelkserstatning.

Å fremme amming har vært et av de viktigste tiltakene for barneoverlevelse i utviklingsland etter internasjonalt søkelys gikk over til å beskytte barnets helse ved 70-tallets Bellagio Declaration, helse for alle [29]. Epidemiologiske studier [30,31] har vist mange fordeler ved amming, inkludert en reduksjon i forekomst av diaré og pneumoni-relatert morbiditet og mortalitet, bedret

kognitiv utvikling, helse hos mor, inkludert forlenget tidsperiode før neste graviditet.

Siden de første dataene viste at HIV overføres gjennom brystmelk, har alle rike nasjoner advart HIV infiserte kvinner mot å amme. I de fleste Afrikanske landene var det nesten universalt opptak av amming før HIV/AIDS epidemien kom, og det var vanlig å amme over en lang tidsperiode (>18 mnd) [32]. Det har derfor grunnet tidligere anbefalninger og politiske realiteter ikke vært mulig å advare mot amming i utviklingsland. WHO gikk forsiktig ut da de introduserte anbefalingene som sa at morsmelkserstatning bare skulle brukes hvis dette var akseptabelt, trygt og et varig praktisk og økonomisk gjennomførbart alternativ [33]. Disse anbefalingene er blitt tolket ulikt i mange land, og har ført til mye forvirring, og en stor debatt. I de fleste utviklingsland vil ikke disse kriteriene være oppfylt. Kostnadene vil være for store, rent vann er ikke alltid tilgjengelig, hygiene og sanitære forhold er ofte ikke tilfredsstillende, og sykdom å død som resultat av diaré og andre infeksjose sykdommer er relativt vanlig.

Det er altså et stort behov for å finne strategier som kan hindre overføring av HIV gjennom brystmelk.

Det har de siste tiårene vært forsket mye rundt temaet amming vs. brystmelkserstatning. Tidlige data tydet på en fordel ved brystmelkserstatning fra fødsel ved å se på antall HIV-infeksjoner forhindret og antall liv reddet sammenlignet med standard amming [26,34]. Nyere data tyder derimot på at reduksjonen i HIV-smitte ved morsmelkserstatning blir motveid av den økte mortaliteten hos uinfiserte barn, og resulterer derfor i ingen forbedring av HIV fri overlevelse [35-40]. Mashi studien som ble utført i Botswana, randomiserte mellom 2001-2003 1200 HIV-positive gravide kvinner til enten å amme med 6 måneders zidovudin profylakse til barnet eller å motta morsmelkserstatning med 1 måned zidovudin profylakse til barnet [40]. Amming med zidovudin profylakse var ikke like effektivt som morsmelkserstatning i å forhindre postnatal HIV-smitte, men var assosiert med en lavere mortalitetsrate ved 7 måneder. Begge strategiene hadde omtrent samme HIV-frie overlevelse ved 18 måneder [40]. På Elfenbenskysten ble det mellom 2001-2005 gjort en lignende studie. Her ammet den ene gruppen til barnet var 4 måneder, mens

den andre gruppen mottok morsmelkserstatning [35]. Gruppene ble fulgt opp i 2 år, og man så etter dette ingen signifikant forskjell mellom morbiditet-mortalitet i den ammende gruppen og i den som mottok brystmelkserstatning. Det ble konkludert med at hvis gitt passende ernærings veiledning, tilgang til rent vann og forsyninger med morsmelkserstatning, kan disse to alternativene til forlenget amming være trygge intervensjoner for å hindre HIV smitte fra mor til barn i urbane afrikanske settinger [35]. Men for at studiene omkring dette temaet skal være etisk gjennomførbare, blir forholdene rundt bruk av morsmelkserstatning tilrettelagt. I urbane afrikanske settinger er dette sjelden på plass. Risikoen for morbiditet eller mortalitet ved morsmelkserstatning vil derfor mest sannsynlig øke relativt proporsjonelt med nedgangen i de hygieniske og sanitære forholdene. Det ble funnet sterke assosiasjoner mellom bruk av morsmelkserstatning og fatale tilfeller av diaré da store mengder nedbør resulterte i utbredt oversvømmelse i Botswana i 2006 . Under oversvømmelsen så man en 25 ganger økning i dødsfall forårsaket av diaré. Ingen ammede barn døde, og det å ikke amme var den største risikofaktoren for diaré [36]. Samme assosiasjoner er gjort ved tidlig avvenning fra amming. Flere studier som anbefalte tidlig avvenning for å redusere smitterisikoen for HIV, har rapportert økt morbiditet og mortalitet etter avvenning [37,38]. I en randomisert studie fra Lusaka i Zambia ga man intervensjonsgruppen råd om ammestopp ved 4 måneders alder, mens kontrollgruppen fortsatte å amme så lenge de selv ønsket. Formålet var at barna skulle få alle de positive effektene av brystmelk, samtidig som man minsket risikoen for HIV-smitte ved å begrense tidsperioden med amming. Intervensjonsgruppen fikk morsmelkserstatning og termos til kokt vann, og barna fikk trening til å drikke av kopp, som er mer hygienisk enn tåteflaske. I begge studiearmene hadde 35 % tilgang på komfyr, og de fleste hentet vann fra offentlige kraner. Resultatene var nedslående. Dødeligheten av de som ble HIV-1 smittet var mye høyere i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen ved 24 måneders alder (74 % mot 55 %, $p = 0,007$). Den HIV-frie overlevelsen var ikke signifikant forskjelling mellom de to gruppene [39]. Man så også i samme studien at ammede HIV-infiserte barn har mye bedre prognose enn ikke-ammede HIV-infiserte barn. 50 % av barna som var i live ved 4 måneders alder døde før 12 måneder i gruppen med ammestopp ved 4 måneder, mot 25

% i kontrollgruppen. Disse resultatene stemmer overens med resultatene i andre studier [40-42].

12.2 Fullamming reduserer risikoen for postnatal HIV-smitte.

Durban gruppen har etter millenniumskiftet demonstrert at kvaliteten på ammingen påvirker den postnatale HIV-transmisjonen [43,44]. De viste at det å amme uten å gi barnet mat i noen annen form (fullamming) de første 3 månedene reduserte risikoen for postnatal HIV-smitte, mens det å introdusere annen mat og væske i tillegg til amming før 3 måneders alder var forbundet med en høyere risiko for HIV-smitte. Fordelen med fullamming for å redusere postnatal HIV-smitte har senere blitt bekreftet gjennom flere andre studier [45-48]. En av studiene som ble satt opp eksplisitt for å undersøke denne hypotesen var en stor ikke-randomisert intervensjons kohort studie [46]. Denne demonstrerte i 2007 en signifikant økt hyppighet av postnatal HIV-smitte ved 6 uker og 6 måneder hos barn som mottok variert mat sammenlignet med de som ble fullammet. Det ble i denne studien justert for mange faktorer [46].

Selv om det er vist en fordel ved fullamming, er det ikke lett å få implementert denne praksisen rundt om i land med høy prevalens av HIV. Kvinnene blir med dette gitt et stort dilemma. Da hver kultur har sin tradisjon for hvilken ernæring spedbarn skal ha, er det vanskelig å gjennomføre retningslinjene uten at dette vekker mistanke om sykdom eller lignende hos mor. HIV-status er noe de fleste kvinner skjuler for å unngå utstøtning og isolering fra kanskje sin egen familie, i tillegg til samfunnet. Samtidig vil de fleste kvinner det beste for sitt barn, og prøver så godt de kan å følge anbefalingene i den grad tradisjonene tillater det.

12.3 HAART til mor under amming

Effektiviteten av HAART for å forhindre smitte av HIV in-utero og intrapartum har blitt vist gjennom mange studier. Effektiviteten av HAART ved postnatal smitte er derimot et mye nyere tema, og rollen til HAART i denne sammenhengen er akkurat ved å bli definert. De siste årene har det blitt rapportert et høyt antall kliniske forsøk og observasjonsstudier omkring dette temaet [40, 49-56]. De nyeste studiene innen postnatal vertikal HIV-1 smitte

ble presentert ved HIVkonferansen i Cape Town i juli 2009 (5th Internasjonal AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention) [57]. Disse følger to prinsipper. Den ene er HAART (Highly Active AntiRetroviral Treatment) til kvinnen både under svangerskap og amming selv om det ikke er indikert for hennes egen helse. Det andre er å gi barnet antiretroviral profylakse under ammeperioden og en periode etterpå.

Kesho Bora studien var en randomisert klinisk studie som ble gjennomført i Burkina Faso, Kenya og Sør-Afrika mellom 2005 og 2008 [55]. Studien inkluderte 824 HIV-1 positive mødre med CD4 nivå på 200-500 celler/ml. Her sammenliknet de en intervensjonsgruppe som mottok HAART (zidovudin, lamivudin og lopinavir/ritonavir) fra svangerskapsuke 28-36 og til maksimalt seks og en halv måned etter fødselen, med en kontrollgruppe som mottok standard antiretroviral behandling i svangerskapet og under fødselen (zidovudin og lamivudin fra uke 28-36 og til fødsel, i tillegg til en dose nevirapin til kvinnen under fødselen og en til barnet rett etter fødsel). Kontrollgruppens behandlingsregime ble forlenget med en uke halvveis ut i studien. Moren fikk zidovudin og lamivudin en uke etter fødselen, mens barnet mottok zidovudin i første leveuke. Ellers ble det ikke gitt noen behandling til kontrollgruppen i ammeperioden. Det ble gitt opplæring om ammestopp til begge gruppene ved 6 måneders alder. Den kumulative HIV infeksjonsraten var ved 12 måneder 5,6 % i intervensjonsgruppen mot 9,3 % i kontrollgruppen [55].

I AMATA studien [58] som ble utført i Rwanda mellom 2005 og 2007, der alle HIV-positive gravide kvinner ble inkludert, kunne kvinnene velge om de ville amme mens de selv mottok HAART, eller om de ville bruke morsmelkserstatning. I alt 7 (1,3 %) av barna ble smittet, derav 6 in utero. Bare ett barn i ammegruppen ble smittet mellom 3 og 7 måneders alder, noe som gir en 9-måneders kumulativ HIV infeksjonsrate på 0,5 % ($P=0,24$) med amming. Det ble derfor konkludert med at HAART under amming kan være et lovende alternativ i ressursfattige land når betingelsene for morsmelkserstatning ikke er oppfylt (hygieniske forhold, rent vann osv.) [58].

Alle disse studiene er eksempler på studier der man har undersøkt HAART til mor under amming for å hindre overføring av HIV til barnet, selv om behandlingen ikke er indisert for hennes egen helse. Resultatene ser veldig lovende ut for fremtiden.

12.4 Antiretroviral profylakse til barnet under amming

To studier som har undersøkt effekten av antiretroviral profylakse til barnet under amming er; SWEN (Six Week Extended Nevirapine) [50] og PEPI (Post-Exposure Prophylaxis of Infants) [49]. SWEN-studien bygget på tre sammenlignbare studier gjennomført i Etiopia, Uganda og India. Barna i intervensjonsgruppen mottok nevirapine i 6 uker postpartum, mens kontrollgruppen mottok en enkeltdose nevirapine etter fødselen. Det ble sett en signifikant forskjell i overføring av HIV-smitte med en relativ risiko på 0,54 (95 % CI 0,34-0,85) for de som mottok 6 ukers daglig behandling i forhold til de som fikk en enkeltdose [50].

PEPI-studien ble utført i Malawi. Den inneholdt 3 studiearmen der ammede barn ble randomisert til enten en enkeltdose nevirapine ved fødselen med 1 uke zidovudin, daglig nevirapine i 14 uker, eller daglig nevirapin + zidovudin i 14 uker. Mødrene ble veiledet til å fullamme i 6 måneder, og deretter vurdere nedtrapping og avslutning. Etter 9 måneder var postnatal HIV-smitte nesten 50 % lavere i de to armene med 14 ukers behandling i forhold til armen der barnet mottok en enkeltdose nevirapine + 1 uke zidovudin. 70 % av kvinnene rapporterte at de sluttet å amme ved 9 måneder. Man så en økning i transmisjonsraten etter at de 14 ukene med behandling var over. Likevel var HIV-smitten lavere og HIV-fri overlevelse høyere med forlenget behandling ved 18 måneder [49].

BAN-studien [59] er en studie som sammenlignet prinsippet med HAART til mor med prinsippet om profylakse til barnet under ammingen. 2367 mor-barnpar ble inkludert. Studien ble gjennomført i Malawi og hadde tre studiearmen. Ammeperioden var på 6 måneder + 1 måneds etterbehandling. I den første armen var det HAART-behandling til mor, i den andre nevirapin som antiretroviral profylakse til barnet, og den tredje var Malawis standardbehandling under svangerskap og fødsel med noe ernæringsstøtte i

tillegg. Den siste studiearmen ble stoppet før tiden da det ble sett høy smitterisiko (6,4 %) i denne armen. I studiearmen med HAART behandling til mor var det totalt 3,0 % smittede barn ved 28 ukers alder, mot 1,8 % blant de som ble gitt profylakse [59].

12.5 Hvilken behandling til hvem?

Det er veldig vanskelig å sammenlikne studiene som er gjort, da det er forskjeller i behandlingen som gis, hvilke medikamenter som brukes, varigheten av behandlingen, varigheten av ammeperioden og til hvilken grad kvinnene fullammer eller ikke. Men dataene vi har fått fra disse studiene gir en pekepinn på hvilke strategier som kommer til å bli gjeldende i fremtiden. Både HAART til mor under svangerskapet og ammeperioden, og profylakse til mor under svangerskapet i tillegg til profylakse til barnet postpartum og i ammeperioden er gode alternativer. Målet må være å finne den behandlingen som passer best for de ulike målgruppene som finnes.

For de kvinnene som først oppdager sin positive HIV-status ved graviditet, og der behandling er indisert for egen helse ($CD4 < 350$ celler/ mm^3), vil det være nærliggende å tro at det enkleste er å starte på den behandlingen hun vil trenge også etter svangerskapet og ammeperioden er over, nemlig HAART. Da CD4 telling ofte ikke er tilgjengelig i ressursfattige land, er det spekulert mye i om HAART bør gis til alle gravide kvinner med positiv HIV-status i disse landene. Et problem med dette er at du da heller ikke vil kunne vite hvilke kvinner som etter svangerskapet og ammingen kan slutte med behandlingen, for du vil ikke vite CD4 tellingen da heller. For de kvinnene der behandling ikke er indisert for deres egen helse, er man usikre på hvilke konsekvenser det å avslutte HAART etter fødselen (og evt. ammeperioden) vil ha på kvinnens sykdomsutvikling. Vil det å ha tatt antiretrovirale medikamenter over en periode gi en progresjon i sykdommen når behandlingen avsluttes, eller vil det muligens ikke utgjøre noen forskjell? HAART under svangerskap er i ressursrike land også blitt assosiert med en høyere risiko for prematur fødsel i flere større kohorter [60,61]. Det er mange slike spørsmål man fortsatt trenger besvart.

12.6 WHO anbefalinger

WHOs retningslinjer fra 2006 skapte stor forvirring da de sa at morsmelkserstatning kun ble anbefalt dersom det var akseptabelt, trygt og et varig praktisk og økonomisk gjennomførbart alternativ [33]. Dette la til syvende og sist ansvaret for bestemmelsen over på kvinnen, som dermed fikk et stort dilemma. Amme sitt barn med en 10-20% risiko for vertikal smitteoverføring av HIV, eller gi morsmelkserstatning som er forbundet med høy dødelighet. I de nye retningslinjene fra WHO som kom i 2009, står det at mødre der barnet har en negativ eller ukjent HIV-status eksklusivt bør amme deres barn de første 6 månedene, og deretter introdusere passende komplementær mat samtidig som de fortsetter å amme til barnet er 12 måneder [15]. I lys av kunnskapen man har fått om ARV intervensjon under amming, vil dette maksimere sjansene barnet har for å overleve, samtidig som det reduserer risiko for HIV-smitte. Nasjonale helsemyndigheter er de som skal bestemme om deres helsetjenester skal tilråde å amme og samtidig motta ARV intervensjon, eller å unngå amming totalt. Dette gjør at kvinnene slipper å ta et rett og slett umenneskelig valg.

12.7 utfordringer

Men det største problemet rundt temaet om mor-til-barn smitte av HIV, er fortsatt ikke hvilke intervensjoner som bør brukes. For å finne de kvinnene som har behov for disse intervensjonene, er det en mye mer basal undersøkelse som må bli tilgjengelig for mye flere. Det er i ressursfattige land få kvinner som får utført en HIV-test i forbindelse med graviditet! Si at HIV infeksjon blir diagnostisert under graviditet hos bare 30 % av HIV-smittede kvinner. Med dette scenarioet vil selv ikke den mest effektive behandlingen hjelpe de 70 % av kvinnene og barna som forblir udiagnostisert. Disse vil aldri motta veiledning og behandling. Det første og viktigste steget for å hindre mor-til-barn smitte er derfor å forbedre de antenatale oppfølgingsprogrammene i de landene der dette er sterkt behovet, og dermed kunne aktivt tilby HIV-test til alle. I mange av disse landene er antenatale klinikker og PMTCT klinikker adskilt, og man får derfor ikke den naturlige flyten i oppfølgingen av HIV-positive gravide. De må ofte selv ta initiativ til å bli HIV-testet, og ved positivt utfall må de selv ta seg fram til PMTCT

klinikken å søke hjelp der. Da HIV sykdommen ofte er noe disse kvinnene prøver å skjule for ikke å bli utstøtt fra samfunn og familie, er dette noe mange kvinner ikke er villige til å risikere. Og derfor mottar heller ikke alle med kjent positiv HIV status behandlingen de burde hatt.

Det er mye arbeid som gjenstår i de ressursfattige deler av verden for å få MTCT ned på et så lavt nivå som vi har klart i industrialiserte land. Men arbeidet fortsetter, og forskningen på området viser veldig lovende resultater. Implementerings- og evalueringsforskning vil være viktig i det videre arbeidet for å kunne velge effektive og gode antenatale og postnatale oppfølgingsprogrammer. Men de resultatene forskningen har gitt oss så langt, vil være med på å forhindre mange unødvendige HIV-infeksjoner og barnedødsfall forårsaket av amming.

13.0 Konklusjon

PMTCT feltet kan krediteres noen av de viktigste gjennombruddene i forskning for å forhindre HIV-smitte. Men det å forhindre mor-til-barn smitte av HIV under amming er fortsatt en av de største utfordringene for forskere, klinikere og kvinner i utviklingsland. Morsmelkserstatning er i disse landene ikke et trygt alternativ, da dette ofte medfører underernæring og sykdom hos barnet på grunn av dårlig alternativ ernæring og lite tilfredsstillende hygieniske forhold. Fullamming, HAART til mor, eller profylakse til barnet er intervensjoner for å forhindre postnatal infeksjon og øke HIV-fri overlevelse under amming. Disse intervensjonene er resultatet av et stort antall studier gjort på området. Mens vi venter på studier som vil definere optimal oppfølging og behandling for disse kvinnene og barna deres, vil fullamming og antiretroviral profylakse forhindre at mange barn blir unødvendig HIV-smittet gjennom brystmelk.

14.0 Referanser

1. 2008 Botswana AIDS Impact Survey III (BAIS III).
2. Aubert V. **Det skjulte samfunn**. Universitetsforlaget. 1985: 196.
3. Dalland O. **Metode og oppgaveskriving for studenter**. Gyldendal. 2000
4. Weeks BS, Alcamo IE. **AIDS, the biological basis, fourth edition**. Jones and Bartlett Publishers. 2006.
5. Weber J, Ferriman . **AIDS angår også deg**. NKS-forlaget. 1986.
6. Edward K. Wagner, Martinez J. Hewlett, David C. Bloom, David Camerini. **Basic Virology, third edition**. 2008.
7. Parham P. **The Immune system, third edition**. Taylor and Francis Inc. 2009
8. AVERTing HIV and AIDS. <http://www.avert.org/worldstats.htm>
9. Smittevern boka (e-bok). **Hvinfeksjon/aids**. Folkehelseinstituttet, publisert 25.02.2010.
10. Ferris MG, Schutze GE. **Natural history and classification of pediatric HIV infection**. UpToDate. 2008.
http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=pedi_id/11600&view=print
11. Smittevern boka (e-bok). **Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) og Tuberkuloseregisteret**. Folkehelseinstituttet, publisert 19.02.2010.
12. Folkehelseinstituttet, MSIS rapport nr. 5 2010. **HIV-situasjonen I Norge per 31.desember 2009**. Publisert 17.03.2010.
13. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. Oslo. 2007.
14. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. **Pharmacology, fifth edition**. Churchill Livingstone. 2003.
15. WHO. **Rapid advice: infant feeding in the context of HIV**. Published 30.11.09.
http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/infant_key_mess.pdf
16. WHO. **Rapid advice: use of antiretroviral drugs for treating pregnant woman and preventing HIV infections in infants**. Published November 2009.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598934_eng.pdf
17. World Health Organization/UNAIDS. AIDS Epidemic Update: December 2009. Geneva, Switzerland: **Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization, 2009**.
18. DeCock KM, Fowler MG, Mercier E, et al. **Prevention of mother to child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice**. JAMA 2000; 283:1175-1182.
19. Tolle M, Dewey D. **Prevention of mother-to-child transmission of HIV infection**. In: HIV Curriculum of the health professional. 4th ed. Houston, TX: BCM; 2009:90-119.
20. European Collaborative Study. **Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy**. Clin Infect Dis 2005; 40:458-65.

21. Townsend CL, Cortina-Boria M, Peckham CS, et al. **Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006.** AIDS 2008; 22:973-981.
22. World Health Organization. **Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants in resource-limited settings; towards universal access-recommendations for a public health approach 2006.** Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006.
23. World Health Organization. **Rapid advice: use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants- November 2009.** Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009.
24. Centers for Disease Control and Prevention. **Recommendations for assisting in the prevention of perinatal transmission of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus and acquired immunodeficiency syndrome.** MMWR 1985; 34:721-726, 731-732.
25. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. **Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding.** Lancet 1992; 340:585-588.
26. 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; 283:1167-1174.
27. Miotti PG, Taha TE, Kumwenda NI, et al. **HIV transmission through breastfeeding: a study in Malawi.** JAMA 1999; 282:744-749.
28. Breastfeeding and HIV International Intervention Study Group. **Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis.** J Infect Dis 2004; 189:2154-2166.
29. Jelliffe DB, Jelliffe EF. **Human milk in the modern world.** New York : Oxford University Press; 1978.
30. WHO collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. **Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis.** Lancet 2000; 355: 451-455.
31. Jones G, Steketee RW, Black RE, et al. **How many child deaths can we prevent this year?** Lancet 2003; 362:65-71.
32. Nicoll A, Newell ML, Van Praag E, et al. **Infant feeding policy and practice in the presence of HIV-1 infection.** AIDS 1995; 9:107-119.
33. UNAIDS. **HIV and infant feeding: guidelines for decision makers.** Geneva: WHO/UNAIDS/UNICEF; 1998.
34. Mbori-Ngacha D, Nduati R, John G, et al. **Morbidity and mortality in breastfed and formula fed infants of HIV-1 infected women: a randomized clinical trial.** JAMA 2001 ; 286:2413-2420.

35. Becquet R, Bequet L, Ekouevi DK, et al. **Two year morbidity-mortality and alternatives to prolonged breastfeeding among children born to HIV-infected mothers in Côte d'Ivoire.** PLoS Med 2007; 4:e17.
36. Creek T, Arvelo W, Kim A, et al. **Role of infant feeding and HIV in a severe outbreak of diarrhea and malnutrition among young children, Botswana, 2006.** In: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 25-28 February; Los Angeles, California; 2007.
37. Kafulafula G, Thigpen M, Hoover DR, et al. **Postweaning gastroenteritis and mortality in HIV-uninfected African infants receiving antiretroviral prophylaxis to prevent MTCT of HIV-1.** In: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 25-28 February; Los Angeles, California; 2007.
38. Kourtis AP, Fitzgerald D, Hyde L, et al. **Diarrhea in uninfected infants of HIV-infected mothers who stop breastfeeding at 6 months: the BAN study experience.** In: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 25-28 February; Los Angeles, California; 2007.
39. Kuhn L, Aldrovandi GM, Sinkala M, et al. **Effects of early, abrupt cessation of breastfeeding on HIV-free survival of children in Zambia.** N Engl J Med 2008; 359:130-141.
40. Thior I, Lockman S, Smeaton LM, et al. **Breastfeeding plus infant zidovudine prophylaxis for 6 months vs formula feeding plus infant zidovudine for 1 month to reduce mother-to-child HIV transmission in Botswana: a randomized trial: the Mashi study.** JAMA 2006; 296: 794-805.
41. Taha TE, Kumwanda NI, Hoover DR, et al. **The impact of breastfeeding on the health of HIV-positive mothers and their children in Sub-Saharan Africa.** Bull WHO 2006; 84: 546-554.
42. Coutsooudis A, Pillay K, Spooner E, et al. **Morbidity in children born to women infected with human immunodeficiency virus in South Africa: does mode of feeding matter?** Acta Paediatr 2003; 92: 890-895.
43. Coutsooudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L, Coovadia HM: **Influence of infant feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa.** Lancet 1999; 354: 471-6.
44. Coutsooudis A, Pillay K, Kuhn L, Spooner E, Tsai WY, Coovadia HM: **Method of feeding and transmission of HIV-1 from mothers to children by 15 months of age: prospective cohort study from Durban, South Africa.** AIDS 2001, 15: 379-87.
45. Kuhn L, Sinkala M, Kankasa C, Semrau K, et al. **High Uptake of Exclusive Breastfeeding and Reduced early Postnatal HIV Transmission.** PLoS ONE 2007, 2(12):-e1363.doi:10.1371/journal.pone.0001363
46. Coovardia HM, Rollins NC, Bland RM, Little K, Coutsooudis A, Bennish ML, Newell ML: **Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive**

- breastfeeding in the first 6 moths of life: an intervention cohort study.** Lancet 2007, 369:1107-16.
47. Becquet R, Ekouevi DK, Menan H, Amani-Bosse C, et al. **Early mixed feeding and reastfeeding beyond 6 months increase the risk of postnatal HIV transmission: ANRS 1201/1202 Ditrane Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire.** Preventive Medicine 2008, 58:333-40.
48. Becquet R, Bland R, Leroy V, Rollins NC, Ekouevi DK, et al. (2009) **Duration, Pattern of breastfeeding and postnatal transmission og HIV: Pooled analysis of individual data from west and south African cohorts.** PLoS ONE 4(10):e7397.doi:10.1371/journal.pone.0007397
49. Kumwenda NI, Hoover DR, Mofenson LM, et al. **Extended antiretroviral prophylaxis to reduce breastmilk HIV-1 transmission.** N Engl J Med 2008; 359:119-129.
50. Bedri A, Gudetta B, Isehak A, et al. **Extended-dose nevirapine to 6 weeks of age for infants to prevent HIV transmission via breastfeeding in Ethiopia, India and Uganda; an analysis of three randomised controlled trials.** Lancet 2008; 372:300-313.
51. Kilewo C, Karlsson K, Massawe A, et al. **Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 through breast-feeding by treating infants prophylactically with lamivudine in Dar es Salaam, Tanzania: the Mitra Study.** J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 48:315-323.
52. Thomas T, Masaba R, Ndivo R, et al. **Prevention of mother-to-child transmission og HIV-1 among breastfeeding mothers using HAART: the Kisumu Breastfeeding Study, Kisumu, Kenya, 2003-2007 [abstract #45aLB].** In: 15 conference on retrovirus and opportunistic infections; February 2008; Boston, USA; 2008.
53. Palombi L, Marazzi MC, Voetberg A, Magid MA. **Treatment acceleration program and the experience of the DREAM program in prevention of mother-to-child transmission of HIV.** AIDS 2007; 21 (Suppl 4): S65-S71.
54. Tonwe-Gold B, Ekouevi DK, Viho I, et al. **Antiretroviral treatment and prevention of peripartum and postnatal HIV transmission in West Africa: evaluation of a two-tiered approach.** P;os Med 2007; 4:e257.
55. de Vincenzi I, The Kesho Bora Study Group. **HIV-free survival at 12 months among children born to HIV-infected women receiving antiretrovirals from 34-36 weeweeks of pregnancy [abstract #638].** In: 15 conference on retrovirus and opportunistic infections; February 2008; Boston, USA; 2008.
56. Kilewo C, Karlsson K, Ngarina M, et al. **Prevention of mother-to-child transmission og HIV-1 through breastfeeding by treating mothers prophylactically with triple antiretroviral therapyin Dar es Salaam, Tanzania: the Mitra Plus study [abstract #TuAx101].** In: 4th International AIDS society conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention.
57. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention 19-22 July 2009. www.ias2009.org/

-
58. Peltier CA, Ndayisaba GF, Lepage P, van Griensven J, Leroy V, Omes C, et al. **Breastfeeding with maternal antiretroviral therapy or formula feeding to prevent HIV postnatal mother-to-child transmission in Rwanda. AMATA-study.** AIDS 2009; 23:2415-2423.
59. Chasela C, Hudgens M, Jamieson D, et al. **Both maternal HAART and daily infant nevirapine (NVP) are effective in reducing HIV-1 transmission during breastfeeding in a randomised trial in Malawi: 28 week results of the Breastfeeding, Antiretroviral and Nutrition (BAN) study.** Abstrakt. www.ias2009.org/pag/Abstracts.aspx?AID=3751
60. Townsend CL, Cortins-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. **Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland.** AIDS 2007; 21:1019-1026.
61. Grosch-Woerner I, Puch K, Maier RF, Niehues T, Notheis G, Patel D, et al. **Increased rate of prematurity associated with antenatal antiretroviral therapy in a German/Austrian cohort of HIV-1-infected women.** HIV Med 2008; 9:6-13.
62. Kuhn L, Reitz C, Abrams EJ. **Breastfeeding and AIDS in the developing World.** Current Opinion in Pediatrics 2009, 21:83 -93.
63. 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 -2477.
64. McIntyre J. **Use of antiretrovirals during pregnancy and breastfeeding in low-income countries.** Current Opinion in HIV and AIDS 2010, 5:48 -53.
65. Engebretsen IMS, Tylleskår T. **Hiv, amming og antiretrovirale medisiner.** Tidsskrift for Den norske legeforening. 2010. ID= 1955454
66. Kuhn L, Sinkala M, Thea DM, Kankasa C, Aldrovandi GM. **HIV prevention is not enough: child survival in the context of prevention of mother to child HIV transmission.** Journal of the International AIDS society 2009, 12:36.
67. Mofenson LM **Prevention in Neglected Subpopulations Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV Infection.** Clinical Infectious Disease 2010; 50: S130-S148.