

5. års oppgåve

'Amming og HIV-infeksjon i eit historisk perspektiv – korleis førebyggje vertikal overføring av HIV-smitte samstundes som ein tek vare på mor og barn si helse. Ei litteraturstudie med fokus på Botswana. '

Forfattar: Kristin Skutle, MK-06
Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø

Rettleiar: Jon Øyvind Odland
Dato: 28.oktober 2011



Måltid på 'House of Hope'.

1.0 INNLEIING OG PROBLEMSTILLING

I samband med 1. valfrie periode på medisinstudiet i Tromsø, fekk eg høve til å reise til Botswana saman med tre medstudentar. Der skulle vi gjera oss kjende med primærhelsetenesta, både med omsyn til struktur og korleis den fungerte i praksis. Vi heldt til i landsbyen Palapye, ein del av regionen Serowe/Palapye, søraust i Botswana. Her fekk vi på nært hald følgje ein lege og arbeidet hans i 3 veker. Vi var med til ulike helsestasjonar spreidd i heile regionen, til mindre og større landsbyar og til møter og tilstellingar. Undervegs fekk vi møte mange pasientar og høyre deira historier. Alle gjorde dei, kvar på sin måte, eit djupt inntrykk. Helse, sjukdom og naud romma nye aspekt for meg etter dette. På veggen i eit av legekontora vi vitja hang eit diskret oppslag med denne teksten:

«You shall be grateful not only for what you have, but also for what you don't have»
– Ukjend

Denne frasa har lagt seg på minnet. Kanskje fordi den representerer ein kontrast til ei vestleg verd si materialistiske tankegang, men også fordi den fortel noko om kjernen i helsevitskapen. På mange måtar har opphaldet i Botswana har farga meg både som person og i møte med medisinen som vitskap.

Noko av det vi stifta særleg kjennskap til, var epidemien av menneskeleg immunsvikt virus (HIV). I Botswana er om lag 17.6 % av folkesetnaden smitta av HIV [1]. Dette skaper utfordringar for eit helsevesen, både med omsyn til diagnostikk og behandling, men også i høve til tiltak for førebygging og hindring av vidare smitte. Eit av programma som særleg vekte mi interesse var Prevention of Mother to Child Transmission of HIV (PMTCT). HIV kan overførast frå mor til barn i tre ulike fasar; i løpet av svangerskapet, under fødselen og ved amming. I Botswana blir alle gravide testa for HIV. Ved positivt resultat får ein særskild oppfølging gjennom svangerskapet, under og etter fødselen. Gjennom dette programmet søkjer ein å hindre og avgrense tal på born som vert smitta, men også å ivareta mor si helse.

I høve til å førebyggje overføring av menneskeleg immunsvikt virus frå mor til barn er det skjedd ei utvikling i medisinen si forståing av kva tiltak som har nytte. Særleg gjeld dette administrasjon av næring til spedbarn i den ikkje-vestlege delen av verda. Fagområdet har utvikla seg som resultat av forskning med intensjon om å setje dette på dagsorden. Oppfatninga av kva som er best for mor og barn er endra. Dette har resultert i nye retningslinjer frå verda sin helseorganisasjon (WHO) [2], publisert i 2010. Desse har blitt sentrale for meg i arbeidet mitt.

Problemstilling i denne oppgåva:

'Amming og HIV-infeksjon i eit historisk perspektiv – korleis førebyggje vertikal overføring av HIV-smitte samstundes som ein tek vare på mor og barn si helse'.

1.1 Grunngeving for val av tema og problemstilling

Ein høyrer mykje om HIV i dag. Pandemien rammar ikkje berre den enkelte, men i stor grad også samfunnet. Den har også gjeve den medisinske vitskapen utfordringar knytt til ringverknader. Godt illustrert ved at tuberkulose på ny har blussa opp og variantar som i ulik grad er resistente for behandling har gjort det vanskeleg å få bukt med infeksjonen. I høve til kor sentral HIV er i global helsesamanheng, lærer ein relativt lite om temaet i studiet. Det er difor interessant å kunne fordjupa seg i temaet.

HIV-infeksjon rammar også dei som er heilt uskuldige, nemleg borna. For borna si skuld; burde

verdssamfunnet yte når det no viser seg å vera gode moglegheiter for intervensjon.

1.2 Avgrensing og presisering av problemstillinga

Korleis ein førebyggjer HIV-smitte frå mor til barn er eit omfattande fagfelt. Utan intervensjon er risikoen for overføring av viruset 15-30 % i folkesetnader som ikkje ammar. Dersom ei HIV-positiv mor ammar aukar risikoen med 5-20 %, noko som gjev ein overordna risiko på 20-45 %. For å avgrense temaet vil eg i oppgåva fokusere særskilt på amming og korleis oppfatninga av kva som er best for barnet har endra seg gjennom historia. Oppgåva vil vera knytt til Botswana, men den omhandle andre afrikanske land.

1.3 Oppgåva si hensikt

Med denne oppgåva ønskjer eg å setje fokus på eit tema som eg trur er mindre allment kjend. Det er gjort framsteg i forskning som kan vera med å gjere tal på born som vert HIV-smitta av mor markant lågare, men dette er det også for lite kunnskap om innan det medisinske fagfeltet [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Ved å setje temaet på dagsorden vil kanskje politikarar lokalt og globalt få opp augo og auka ressursane til både forskning, førebygging og behandling. Det vil alltid vera ei politisk avgjerd som må liggja i grunn for slike endringar

1.4 Oppbygging av oppgåva

Eg vil først diskutere metode og korleis eg har samla inn informasjonen som ligg til grunn for oppgåva. Vidare vil eg omtale basalfag i ein eigen del, der eg særskilt tek for meg HIV-viruset si utbreiing, etiologi, overføring av viruset, patogenese, forløp og korleis ein kan påvise HIV. Deretter følgjer eit kapittel om behandling og førebygging av HIV-infeksjon. Her vil eg også gå nærare inn på dei ulike retningslinene frå WHO. Eit eige kapittel vil ta føre seg PMTCT og HIV-infeksjon hjå barn. I neste kapittel vil eg omtale HIV/AIDS i Botswana. Til slutt kjem drøfting og konklusjon.

2.0 METODE

Eit litteraturstudium eignar seg godt saman med temaet eg har sett meg føre å skrive om. Men eit litteraturstudium kan vera sær utfordrande.

'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 formålet, hører med i arsenalet av metoder.' (Vilhelm Aubert, sitert i Dalland: 2007: 81) [10]

2.1 Litteraturstudium som metode

Eit litteraturstudie er ein systematisk gjennomgang av litteraturen kring ei valt problemstilling. Det er ein kritisk gjennomgang av kunnskap frå skriftlege kjelder og ei samanfating av dei med ei drøfting. Det handlar om og søkje opp informasjon, arbeide med den og deretter presentere dette. Ein talar gjerne om primærlitteratur, som t.d. er publiserte artiklar om forskning som er gjort. Og sekundærlitteratur, som t.d. kan vera lærebøker eller annan faglitteratur. [10,11]

2.2 Presentasjon av litteratur og kjeldekritikk

Litteraturen eg har nytta i denne oppgåva er hovudsakleg blitt henta ved hjelp systematiske søk på medisinske databasar slik som Pubmed, Cochrane og Tidsskriftet for den Norske Legeforening. I tillegg har eg nytta informasjon eg har funne på nettsidene til WHO. Særleg dei nye retningslinene til WHO i høve til handsaming av HIV-infeksjon har vore nyttig for meg. Her har eg også funne fram kjelder som eg deretter har søkt opp i Pubmed og Cochrane. Noko av litteraturen har eg søkt opp på nettsidene til regjeringa i Botswana. Ein del av den tilgjengelege litteraturen har overlappa i større eller mindre grad. Det har difor vore mogeleg å hente ut essensen til det som omhandlar problemstillinga mi.

Inkludert i arbeidet er informasjon som er basert på nyare studiar, hovudsakleg dei siste 5 åra. Dei har teke opp det særskilde temaet: amming og HIV. Nokre av artiklane er eldre. Det har då vore tala om artiklar som vert rekna som gyldige også no, slike som til dømes har påverka framstega gjort innanfor temaet. Artiklar om Botswana har vore ein måte å avgrense oppgåva på. Det har vore utfordrande å finne nok artiklar som spesifikt omhandla amming og førebygging av HIV-smitte i Botswana. Difor har eg også nytta ein del studiar frå andre afrikanske land. Litteratur som har omhandla historikk i høve til temaet har også blitt nytta. Kjelder som ikkje omhandlar Afrika er ikkje nytta.

3.0 HIV/AIDS GJENNOM HISTORIA – FRÅ MYSTISK SYNDROM TIL PANDEMI

I 1981 vart erverva immunsviktsyndrom (AIDS) først påvist hjå homoseksuelle menn i USA. Fem separate tilfelle av pneumocystose hjå unge, tidlegare friske menn, sette forskarar på sporet. Pneumocystose er ein lungesjukdom grunna protozoen pneumocystis carinii. Menneska leid også av andre alvorlege infeksjonar skapt av mikroorganismar som vanlegvis vart sett på som harmlause. Døme på desse var candida albicans, øsofagitt og toxoplasmose infeksjonar i lunger eller hjerne. Den uvanlege kreftforma Karposi's sarcom var også hyppig til stades. HIV-viruset vart isolert frå T-lymfocytter i 1983. På midten av 80-talet forstod ein at viruset stille hadde spreidd seg kring i heile verda [12, 13, 14, 15, 16].

Pandemien består av mange separate epidemiar. Kvar på sin eigen måte har dei oppstått. Med tanke på geografi og kva del av folkesetnaden som er ramma, men også med tanke på kva type og frekvens av risikofaktorar som er involvert. Døme på dette er ikkje-verna seksuelt samvære med multiple partnerar og deling av sprøytespissar i narkotikamiljø [16].

Ein deler område i verda inn i stadium etter kor utbreidd HIV-infeksjon er. Låg, konsentrert og generalisert [16].

Låg: HIV-infeksjon har ikkje nådd signifikante nivå i nokon del av folkesetnaden, sjølv om den har eksistert i fleire år. Dei som får HIV-infeksjon er gjerne enkeltmenneske som lever under særskild risiko, til dømes prostituerte, narkomane og homofile. Førekomst når ikkje over 5 % i nokon del av folkesetnaden.

Konsentrert: HIV har spreidd seg hurtig i eit definert sjikt av folkesetnaden, men når ikkje signifikante nivå i den generelle populasjonen. Dette trur ein skuldast nettverk der ein er utsett for større risiko. Prevalens er over 5 % i desse definerte sjikta, men under 1 % generelt i den vaksne populasjonen (15-49 år).

Generalisert: HIV-infeksjon er godt etablert i folkesetnaden. Seksualvanar i den generelle populasjonen gjer at infeksjonen heldt seg på eit høgt nivå. Førekomst er over 1 % blant gravide kvinner [16].

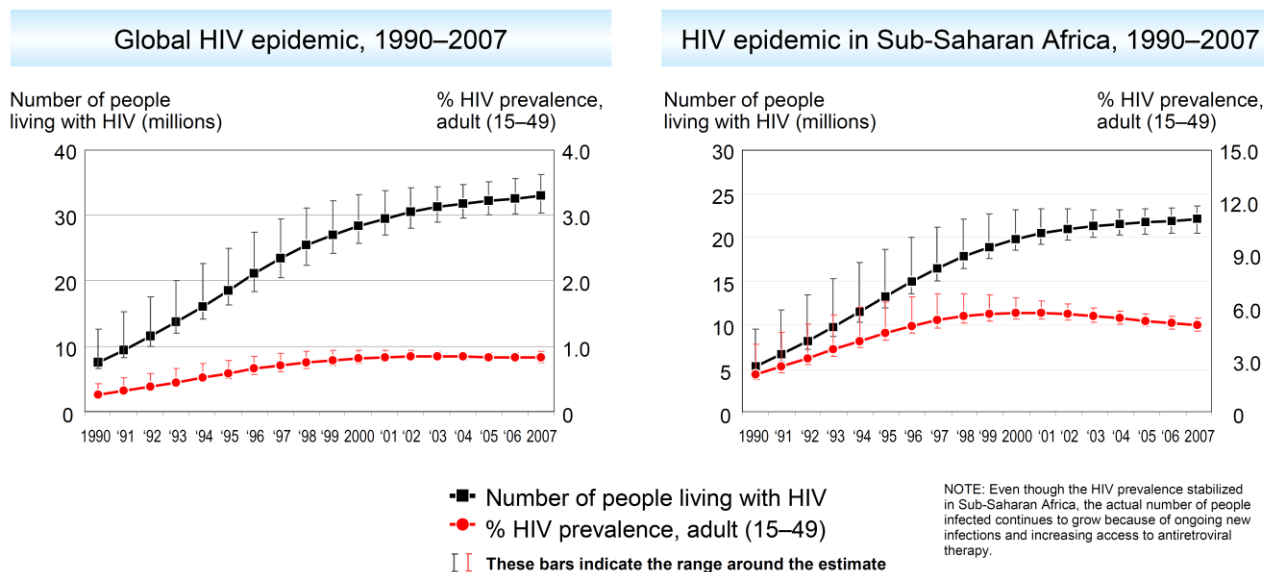
4.0 MENNESKELEG IMMUNSVIKT-VIRUS (HIV)

Menneskeleg immunsvikt-virus (HIV) er eit humant retrovirus som høyrer til lentivirus-familien og er årsak til erverva immunsvikt-syndrom (AIDS). Ein tilstand der immunsystemet vert alvorleg undertrykt. Dette opnar for opportunistiske infeksjonar, sekundære neoplasmar og nevrologiske manifestasjonar. To genetisk ulike, men antigen-relaterte variantar av HIV-viruset er identifisert. HIV-1 og HIV-2. HIV-1 er den vanlegaste forma og er skuld i AIDS i Europa, USA og Sentral-Afrika, medan ein finn ein liknande sjukdom som skuldast HIV-2 vest i Afrika. Denne oppgåva vil i all hovudsak dreie seg om HIV-1.

4.1 Epidemiologi

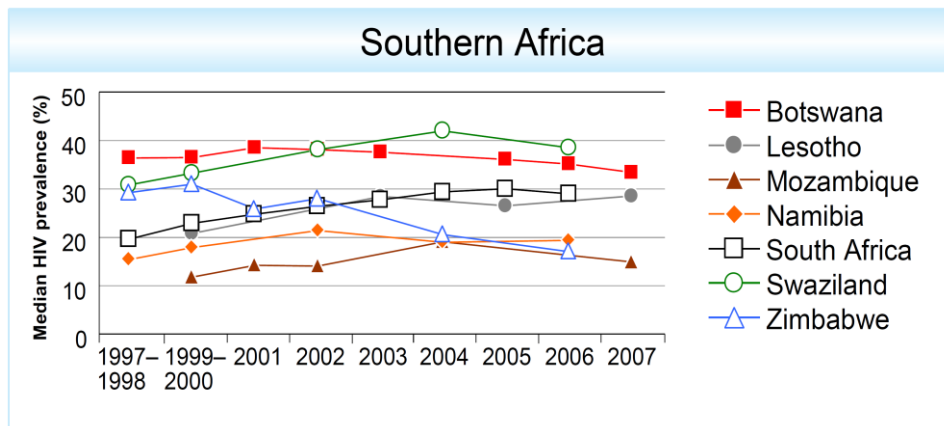
WHO og Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) estimerer at 33.4 millionar menneske lever med HIV i 2008. Av desse er 15.7 millionar kvinner og 2.1 millionar born under 15 år. Nye tilfelle av HIV same år er estimert til 2.7 millionar. Dødsfall relatert til AIDS var 2.0 millionar og av desse var 280 000 born under 15 år [17]. I Figur 1 ser ein utviklinga i av HIV-epidemien i verda og i regionen sør for Sahara i Afrika [18].

Data tyder på at spreinga av HIV nådde toppen i 1996. Talet på nye tilfelle av HIV-infeksjon var då om lag 30 % høgare enn det er i dag. Figuren 1 illustrerer dette ved at ein kan sjå at kurva flatar ut etter 1996. Ein ser også ein nedgang i talet på dødsfall relatert til AIDS. Toppen var i 2004. Tilbodet om antiretroviral terapi er nok medverkande årsak til dette. I land som den Dominikanske republikk og Tanzania ser ein positive effektar av arbeid for å førebyggje HIV.



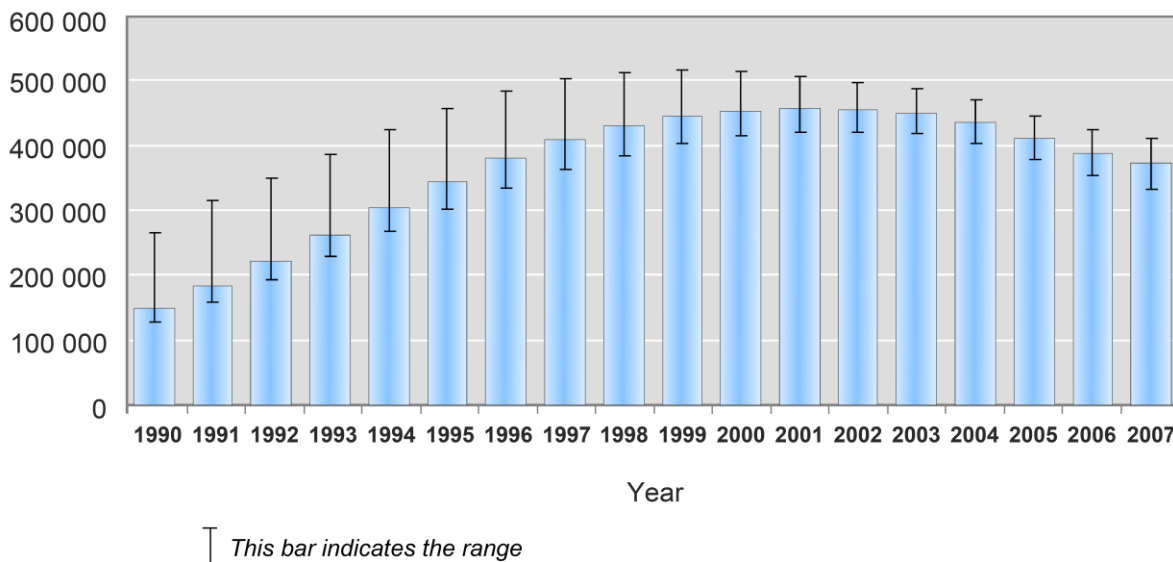
Figur 1: Oversikt frå UNAIDS sin rapport på HIV/AIDS frå 2008. Estimert tal på menneske som lever med HIV/AIDS og prevalens blant vaksne (15–49 år)frå 1990-2007.

Afrika sør for Sahara er regionen i verda som er hardast ramma av HIV/AIDS. Om lag 22.4 millionar menneske lever med HIV. I 2008 stod regionen for 67 % av tilfella av HIV-infeksjon globalt, 68 % av dei nye tilfella blant vaksne og 91 % av dei nye tilfella blant born. I tillegg er det regionen med størst del dødsfall relatert til AIDS, 72 %. Sjølv om insidensen langsamt har minka, ser ein i figur 1 at talet på menneske som lever med HIV aukar lett. Dette skuldast hovudsakleg betre tilgang på antiretroviral terapi.



Figur 2: Median HIV-prevalens blant gravide kvinner som går til svangerskapskontroll i sørlege Afrika. Frå UNAIDS-rapport 2008.

Kvinner i sørlege Afrika er framleis ramma av HIV i større grad enn menn. Figur 2 illustrerer dette. Prevalensen blant dei gravide kvinnene relativt sett høg i høve til resten av folkesetnaden. Døme på dette er i Botswana der prevalensen i den vaksne folkesetnaden er 17.6 % [1], medan prevalensen blant gravide ligg mellom 30 og 40 %. Figuren illustrerer også faktumet at denne prevalensen i større eller mindre grad har halde seg stabil over tid. Dette skuldast delvis at kvinner reint fysiologisk er meir sårbar for HIV-smitte, men også sosiale, økonomiske, lovmessige tilhøve er sentrale [17, 19]. Ein viktig innfallspørt for å nå HIV-positive kvinner, er gjennom programmet som skal hindre overføring av HIV-smitte frå mor til barn, PMTCT. Screening av gravide gjev viktig epidemiologisk informasjon i tillegg til at intervensjon i denne samanhengen har stort potensial når det gjeld nytteverdi.



Figur 3: Nye tilfelle av HIV-infeksjon hjå born frå 1990-2007. Frå UNAIDS-rapport 2008.

WHO og UNAIDS estimerer at om lag 2.1 millionar born under 15 år lever med HIV-infeksjon i verda i 2008. Tal på nye tilfelle vert estimert til 430 000. Majoriteten av desse skuldast vertikal smitte frå mor til barn under svangerskap, fødsel eller ved amming [17, 20]. Figur 3 syner nye tilfelle av HIV-infeksjon hjå born per år frå 1990-2007 [18]. Av figuren kan ein sjå at insidensen fell etter 2001. Dette kan forklarast ut frå tilgjenge på antiretroviral profylakse og behandling til gravide og eksponerte barn.

4.2 Etiologi

Lentivirus har, samanlikna med andre retrovirus, eit særst kompleks genom. Dei inneheldt gen som kodar for strukturelle og regulerande protein og enzym som er naudsynte for integrering, omvendt transkripsjon og modning av viruspartikkelen etter frigjeringa frå verts-cella [21, 12, 22].

HIV-1-vironet inneheldt ei elektrontett kjerne. Ei lipid-kappe, som stammer frå verts-cella, kler kjernen. Kappa vert bygd opp av glykoproteina gp120 og gp41. Under lipid-kappa ligg matrix-proteinet p17. Viruskjernen består av det store kapsidet *protein p24*, *nucleocapsid protein p7/p9*, to kopiar av *genom RNA* og dei tre virale enzyma *revers transkriptase*, *protease* og *integrase*. p24 er det antigenet som er lettast å påvise og er difor mål for antistoffa ein nyttar for å stille HIV-diagnosen. Revers transkriptase, protease og integrase er naudsynte i omskrivinga av viralt RNA til DNA og integrering av dette i det cellulære DNA [21, 15].

Gag, pol og env er døme på klassiske retrovirale gen som ein finn i HIV-1-genomet. Desse gjev informasjon om strukturelle deler av HIV-viruset og kodar for ulike virale protein. Produkta av gag og pol blir først translaterert til store protein-forløparar. Protease kløyver forløparane og modne protein vert danna. Legemiddel som er høgt aktive anti-HIV-1-protease inhibitorar hemmar denne prosessen og førebyggjer slik rekonstruksjon av virus [21, 13].

Døme på andre gen som HIV-viruset inneheld er tat, rev, vif, nef, vpr og vpu. Desse har regulerande funksjon og er til dømes involvert i inntrenging i vertscella og produksjon av viralt DNA. Produkta av dei regulerande gena er viktig for patogenesen til HIV-viruset. Til dømes er tat-genet essensielt for replikasjon då det fører til ei mangedobling i transkripsjonen av virale gen. Rev fungerer som skyttelprotein mellom kjernen og cytoplasma i cella. Nef aktiverer intracellulær kinase-aktivitet. Vpr og vpu vert berre uttrykt i den infiserte cella. Vpr hindrar cella frå å gå i mitose og vpu regulerer ned uttrykket av CD4 på cella [13, 21].

HIV-1 vert delt inn i to genetiske hovudgrupper. M (major) og O (outlier), der M-virus er dei mest vanlege. Denne inndelinga reflekterer spesifisiteten for vertsceller dei to hovudtypane av virus har, også kalla tropisme. M-virus er makrofag-trope og O-virus er T-lymfocytt-trope. Også M-gruppa vert delt inn i fleire undergrupper (clades). Årsaka til at det oppstår slike undergrupper er den raske genetiske endringa ein ser er karakteristisk for HIV. Dette kjem av at viral polymerase nokså hyppig gjer feil under replikasjonen. Dei fleste variasjonane finn ein i spesifikke delar av glykoproteina på lipid-kappa. Denne variasjonen skapar vanskar for immunforsvaret som rettar sin respons nettopp mot kappa [21, 23].

4.3 Overføring av HIV-smitte

Overføring av HIV-smitte skjer ved utveksling av blod eller kroppsvæsker som inneheldt virus eller celler infisert av viruset. Hovudvegane er gjennom seksuell kontakt, parenteral introduksjon av virus eller vertikal smitte der HIV-infiserte mødrer overfører viruset til borna sine [21, 14].

4.3.1 Seksuell overføring av HIV-viruset

I globalt perspektiv er overføring av HIV-virus gjennom seksuell kontakt den mest vanlege smittevegen. Lenge var den særleg assosiert med homoseksuelt samleie, men heteroseksuell aktivitet har i dag overtatt som den leiande seksuelt overførte HIV-smitta [21, 12].

Viruset fins i sæd, både ekstracellulært og intracellulært, og kjem inn i mottakaren sin kropp via rifter eller erosjonar i slimhinna. Virus kan overførast direkte eller ved at infiserte celler blir tekne opp i blodet via skadde kar eller ved opptak i dendrittiske celler i slimhinna. Opptak av HIV-viruset vert fasilitert dersom ein pasient samstundes har ein annan kjønnsjukdom som gjev genital

ulcerasjon, til dømes syfilis eller herpes simplex virus. Chlamydia og gonorré er også kofaktorer for smitte. Hovudsakleg fordi det fører til ei auke av inflammatoriske celler, som er berarar av viruset, i sædvæska. I tillegg til å smitte frå mann til mann og frå mann til kvinne, er det kjent at HIV også kan smitte frå kvinne til mann. Celler i vagina og livmorhalsen hjå ei HIV-infisert kvinne kan innehalde viruset, men denne spreinga er langt mindre effektiv [21, 19].

4.3.2 Parenteral overføring av HIV-smitte

Her er det dokumentert overføring av HIV i tre ulike grupper. Narkotikamisbrukarar som injiserer narkotiske stoff høyrer til den største gruppa. Smitte skjer ved deling av sprøyter, spissar og anna injeksjonsutstyr [21].

Blødarar som har motteke faktor VIII og IX og tilfeldige mottakarar av blodoverføring står for dei siste to gruppene. Risikoen for å bli HIV-smitta er i desse tilfella nesten eliminert etter 1985. Screening av donorar, donorblod og varmebehandling av faktorkonsentrat har bidrege til dette [21].

Det eksisterer også ein risiko for overføring av HIV til helsearbeidarar. Det er dokumentert serokonvertering etter nålestikk eller dersom ikkje-intakt hud har vore i kontakt med infisert blod, men sjansen for dette er svært liten. Det er til samanlikning større risiko knytt til eksponering for hepatitt B. Det er svært sjeldan ein ser HIV-smitte frå ein infisert helsearbeidar til pasient [21].

4.3.3 Vertikal overføring av HIV-smitte

Overføring av HIV-smitte frå mor til barn er hovudårsaka til AIDS hjå born. Smitte kan skje på tre ulike måtar. In utero gjennom spreing over placenta, under fødselen og gjennom amming ved at barnet fordøyer HIV-infisert brystmjølk. Transplacental og intrapartum smitte står for dei fleste av tilfella. Risiko for å overføre HIV er assosiert med høge konsentrasjonar av virus i blodet til mor (viral load¹). Hjå somme born kan ein påvise antistoff mot HIV, utan at dei er smitta. Antistoffa har blitt ført frå mor over placenta og til barnet. Polymerase chain reaction (PCR) er difor føretrekt test av nyfødde, fordi den påviser virus direkte [21, 22].

4.4 Patogenese

Det som karakteriserer HIV-infeksjonen er den kontinuerlege nedgangen i tal på CD4+ celler som leier til immunsvikt og AIDS [22, 21].

4.4.1 Kva skjer i immunsystemet ved HIV-infeksjon?

Det er særleg det cellemedierte immunforsvaret som blir ramma ved HIV-infeksjon der tap av CD4+ T-celler og tap av funksjon hjå T-hjelper celler står sentralt [21].

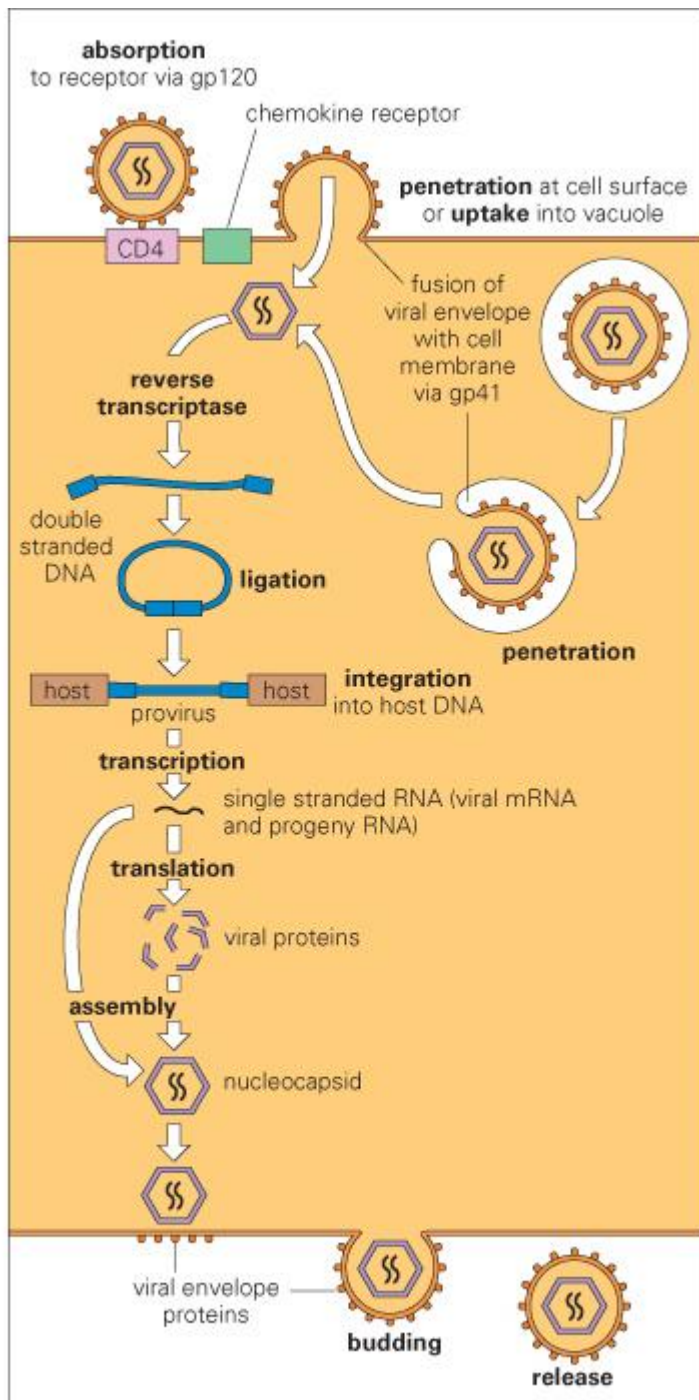
CD4-molekylet er ein reseptor med høg affinitet for HIV. Dette forklarar viruset sin selektive tropisme av CD4+ T-celler og andre CD4+ celler som t.d makrofagar og dendrittiske celler. For at HIV-viruset skal kunne komme inn i cella, må det binde seg til ytterlegare overflatemolekyl. Desse koreseptorane er identifisert som CCR5 og CXCR4 og er kjemokinreseptorar. Når HIV bind seg til celleoverflata skjer konformasjonsendingar i proteina gp120 og deretter gp41 som leier til fusjon av celle og virus. Viruskjerna slepp inn i cytoplasma. Koreseptorane er særskilt viktige komponentar i HIV-utviklinga. Fleire kjemokin kan konkurrere med viruset om reseptorane og nivå av kjemokin i miljøet kring HIV og målcellene kan påverke kor 'effektivt' infeksjonen opptrer. Ein har også sett at individ med defekte CCR5-reseptorar er motstandsdyktige mot utvikling av AIDS [21,23].

CCR5-reseptoren finst både på CD4+ T-celler, monocytar og makrofagar. CXCR4 vert berre uttrykt på T-celler. Omlag 90 % av HIV-infeksjonane blir overført av virus som bind seg til CCR5, R5-virus. Lenger ut i sjukdomsforløpet hopar det seg opp variantar av viruset som særleg bind til

¹ Viral load kan omsetjast til virusbyrde. Eg vil nytta dette omgrepet vidare i oppgåva.

CXCR4, X4-virus. Disse har spesielt virulente eigenskapar og leier til den siste og hurtige fasen i sjukdomen. Ein trur R5-virus etter kvart får endra eigenskapar slik at dei blir spesifikke for CXCR4. Og at dette skjer gjennom mutasjonar i genet som kodar for gp 120

Det virale genomet går gjennom revers transkripsjon og dannar cDNA som blir liggande i cytoplasma. Når T-cella deler seg, vert cDNA integrert i verts-cella sitt genom i kjernen. Etter integrering kan proviruset vera utranskribert i fleire år og vi seier at HIV-infeksjonen er latent. Fysiologiske stimuli som til dømes infeksjonar som normalt vil føre til aktivering og deling av T-celler, vil kunne indusere celledød [21].



© Elsevier. Mims et al: Medical Microbiology 3e - www.studentconsult.com
 Figur 4: Replikasjonssyklusen til HIV-viruset. Henta frå Medical Microbiology, Mims et al 2004

Figur 4 syner HIV-viruset sin livssyklus frå det bind til CD4-molekylet på overflata til vertscella, via replikasjon og til nytt virus vert frigjort frå cella [12].

4.4.1 Endringar i dei ulike cellerekkene i immunforsvaret

HIV-infeksjonen er kjenneteikna av tap av CD4+ celler i perifert blod. Ein kan gå ut frå at aktiv infeksjon i T-cellene er skuld i at dei dør, men det viser seg at pasientar har relativt få infiserte T-celler i perifert blod. Særleg tidleg i forløpet verkar tapet av CD4+-celler lågt. Forklaringa på dette er at HIV koloniserer lymfoide organ, dvs milt, lymfeknutar, tonsillar. Det er her replikasjon av virus hovudsakleg skjer og her finn vi reservane for infiserte T-celler. I starten klarar

immunforsvaret å kompensere for tapet av T-celler. Slik vert massiv celledød i lymfoid vev maskert. I røynda er det ingen latent fase av HIV-infeksjonen, men ein kontinuerleg virusreplikasjon. I tillegg til lytisk celledød, kan tap av T-celler skje ved at ein mister umodne forløparar, ved danning av syncytie (kjempeceller), apoptose eller ved at cytotoksiske CD8+ T-celler drep infiserte CD4+ celler. Ein kan også tidleg i symptomfri fase påvise at T-cellefunksjon er affisert [21, 22, 23].

Makrofagar er også sentrale i patogenesen ved HIV-infeksjon. Ein trur dei fungerer som vakter for HIV-infeksjonen. Dei er initialt inngangsveg for virus og stiller som lager og fabrikkar for viruset. Dessutan fraktar makrofagane virus rundt i kroppen. I dei siste stadia av HIV-infeksjonen er det få CD4+ celler og makrofagane er den viktigaste staden for replikasjon av virus. Makrofagane sine naturlege funksjonar blir også ramma og verten sitt 1. line-forsvar blir svekka.

Dendrittiske celler er viktige for initiering og oppretthalding av HIV-infeksjon. Dendrittiske celler i slimhinnene, Langerhanske celler, fangar virus og fraktar det til lymfeknutane. Follikulære dendrittiske celler i germinale senter i lymfeknutane er viktig lagringsstad for virus.

Også B-celler og andre lymfocytar blir påverka av HIV-infeksjon [21]

4.5 Patogenese i nervesystemet

Nervesystemet er også eit viktig mål for HIV-infeksjon. Det er makrofagar og celler som tilhøyrrer cellerekkene til monocytar og makrofagar (mikroglia) som blir ramma av HIV. Sannsynlegvis er det infiserte monocytar som fraktar viruset til hjernen. Nevron blir ikkje infisert av HIV og ofte er ikkje patologien så omfattande som ein skulle tru ut frå symptoma. Ein trur at nevrologiske symptom kjem av virusprodukt og andre løyselege faktorar som mikroglia skil ut. I tillegg trur ein at skade kan kome av nitrogenoksid introdusert i nerveceller av gp41 og direkte skade frå oppløyst HIV gp120 [21].

4.6 Dei tre fasane i HIV-infeksjon

Det kliniske forløpet til HIV-infeksjonen kan forståast som eit samspel mellom HIV og immunforsvaret. Dei 3 fasane reflekterer både verknaden viruset har på immuncellene og verten sin immunrespons mot viruset. Først har ein den tidlege akutte fasen, deretter den lengste og kroniske fasen og til slutt den kritiske fasen [23, 21, 13].

4.6.1 Akuttefasen

Den akutte fasen er karakterisert av primær infeksjon med påfølgjande immunrespons hjå vaksne. Fasen kan vera asymptomatisk eller symptomatisk. Uspesifikke symptom som sår hals, myalgi, feber og utslett er typiske. Denne fasen er også kjenneteikna av høg førekomst av HIV i plasma og kraftig reduksjon av CD4+ T-celler. Ein kan påvise p24 antigen eller HIV-RNA. Viruset slår seg ned i lymfoide organ. Etterkvart reagerer immunforsvaret. Ein får serokonversjon og mengda virus fell, gjerne til nivå som ikkje kan påvisast. Tal på CD4+ celler aukar langsamt [21].

4.6.2 Kronisk fase

Den kroniske fasen kan vare i mange år. Det varierer frå menneske til menneske kor lang denne fasen er. HIV-viruset er nokolunde halde i sjakk, og immunforsvaret er i stor grad intakt. Samstundes føregår kontinuerleg replikasjon av viruset i lymfoide organ. Kroppen kompenserer for tapet av T-celler med nydanning i beinmargen. Likevel kan ein relativt tidleg påvise reduserte funksjonelle eigenskapar hjå CD4+ cellene. Pasientane kan vera utan symptom, eller dei kan oppleve persisterande glandelsvulst eller mindre opportunistiske infeksjonar, til dømes Candida Albicans eller Herpes Zoster. Etter ein periode der HIV-infeksjonen kan verke klinisk latent, byrjar immunforsvaret å bli slite. Tal på CD4+ celler går ned og mengd infiserte celler aukar. Vedvarande lymfadenopati og utvikling av symptom markerer eit skilje der immunforsvaret ikkje lenger klarer å

kompensere. Virusreplikasjon skyt fart og den kritiske fasen byrjar [21, 22, 23].

4.6.3 Kritisk fase

I den kritiske fasen ser ein samanbrot i verten sin motstand med markert viremi og klinisk sjukdom. Typisk er det at pasienten viser feber som varer lengre enn ein månad, vekttnap, energitap og diaré. CD4+ celler fell til under 500 celler/ μ L. Etter ei tid utviklar pasienten opportunistiske infeksjonar, sekundære neoplasmar og/eller nevrologiske manifestasjonar. Såkalla AIDS-definerte tilstandar. Døme på opportunistiske infeksjonar er pneumocystis carinii pneumoni, toxoplasmose i sentralnervesystemet eller lungar, kronisk cryptosporidial enteritt, cytomegalovirus, candida, tuberkulose eller tilbakevendande salmonella bakteremi. Kreftformer forbunde med AIDS er Karposi's sarcom, høggradig non-Hodgkins lymfom og primære lymfom i CNS. Dersom tilstandane som definerer AIDS ikkje er tilstades, seier dei internasjonale retningslinene at eit HIV-positivt menneske med CD4+ tal under 200 celler/ μ L per definisjon har AIDS [21, 23, 12].

5.0 HIV-DIAGNOSTIKK

Haldninga til det å teste seg for HIV har endra seg mykje, særleg etter introduksjonen av Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). Berre dei som testar seg har mogelegheit til å forlenge forventet levetid. I somme tilfelle har også ein eventuell HIV-diagnose noko å seie for ein tredjepart, til dømes det ufødde barnet til ei gravid kvinne. I tillegg til å ha diagnostisk verdi, vert også HIV-testing nytta til screening av blodgjevarar og til epidemiologisk overvaking [24]. Botswana er eit godt døme på dette i Afrikansk samanheng. Her ser ein ei auke i oppslutninga kring HIV-testing [1].

Som regel vert diagnosen HIV stilt ved å påvise antistoff som er spesifikke for viruset. Antistoffa er uttrykk for ein kronisk aktiv HIV-infeksjon og kan som regel påvisast etter 8-12 veker. Antistoffa kan påvisast hjå bortimot 100 % av alle HIV-positive individ. Ein kan også diagnostisere HIV direkte ved å nytte cellekultur, viralt antigen eller viral nukleinsyre. Dette er som regel berre naudsynt ved særskilde høve, som til dømes ved mistanke om primær eller vertikal smitte.

I 2003 kom det nye kombinasjonstestar for diagnostisering av HIV. Desse påviser både antistoff og antigen (p24) [24, 25].

5.1 HIV-diagnostikk med påvising av antistoff

Det krev minst to separate undersøkingar for å kunne påvise HIV. Ein screeningtest og minst ein test som kan verifisere eit eventuelt reaktivt resultat, t.d. Western blot eller PCR. Dei fleste screeningtestane er basert på Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Testane må ha særleg høg sensitivitet for å minimere sjansen for å få eit falsk negativt resultat [24,26].

5.1.2 ELISA

Det er viktig at antigenet i testen kan binde antistoff retta mot alle variantar av HIV-viruset. HIV-1, HIV-2, og alle undergrupper (M, O osv). Slik kan ein unngå falsk-negative resultat.

I dei fleste ELISA-testar er antigen bunde til ein solid fase. Serum frå pasienten vert tilsett og antigen og antistoff bind til kvarandre. Ubundne komponentar vert deretter vaska bort frå serumet. Så tilset ein eit enzymmerka konjugat for å påvise antistoff bunden til antigen. Ein vaskar bort ubundne komponentar og tilset til slutt eit substrat. Dersom konjugat har blitt bunde i dei førre trinna, vil substratet bli konvertert, og ein vil sjå ei endring i farge i prøvematerialet.

Det finst testar med ulike format. Dei har kvar på sin måte fordelar og ulemper. 4. generasjons testar kombinerer påvising av HIV-antistoff med påvising av viralt p24 antigen. Slik kan dei påvise antigen i blod der antistoff enno ikkje har blitt danna og redusere det diagnostiske vindauget.

ELISA og liknande testar har svært høg sensitivitet (nesten 100 %). Det betyr at sjølv svært låge verdiar av antistoff vil kunne påvisast. Dette reduserer sjansen for eit falsk-negativt svar, noko som er sær viktig i denne samanhengen, då eit falsk-negativt svar vil kunne få alvorlege konsekvensar. Dersom nokon får eit negativt svar 6 eller fleire månader etter dei potensielt kunne ha blitt smitta, vil ein med stor sikkerheit kunne seie at sjansen for å ha HIV er nærast ikkje-eksisterande. Høg sensitivitet medfører noko låg spesifisitet. Det vil seie at resultatet av ein test kan vera falsk-positiv. Ein trur dette kan skje når immunforsvaret er stimulert på eit eller anna vis, til dømes ved akutt virus-infeksjon, graviditet eller liknande. Difor brukar ein gjerne omgrepet 'reaktiv' heller enn 'positiv'. Først når ein ny prøve bekreftar eit reaktivt resultat, kan ein stille diagnosen HIV-infeksjon [24].

5.2.2 Hurtigtestar for påvising av HIV

Det er også mange hurtig-testar tilgjengelege på marknaden. Desse er som regel basert på fire immundiagnostiske prinsipp: partikkel agglutinasjon, immunodot (stix), immunfiltrasjon eller immunkromatografi. Ofte kan ein nytte fullblod eller blod frå kapillær og resultatet er gjerne klart etter 15-30 minutt. Desse testane kan vera nyttige i situasjonar der ein treng ei rask avklaring. Det kan også vera nyttig for å redusere tal på testresultat som ikkje vert henta. I utviklingsland nyttar ein hurtige testar i samband med 1. gongs rettleiing. Pasienten vert så snart som råd testa på nytt ved eit laboratorium som utfører HIV-testing rutinemessig [24].

5.3 Påvising av nukleinsyre (NAT)

HIV-infeksjon kan også bli diagnostisert ved å påvise virus direkte gjennom nukleinsyre amplifisering. Påvising av virus er berre naudsynt ved mistenkt primær infeksjon eller for å teste spedborn fødd av HIV-positive kvinner, og kjem gjerne som eit tillegg til påvising av antistoff.

Ein kan påvise viral nukleinsyre anten ved å finne proviralt cDNA i leukocytter eller viralt RNA ekstracellulært, til dømes ved PCR, eller HIV p24 antigen. Desse kan vera positive allereie etter 2-4 veker. [24, 25].

Kvantitativ påvising av HIV RNA (virusbyrde) i plasma er også viktig i prognostisk og terapeutisk samanheng. Prognostisk ved at det fortel noko om kor infeksjøs tilstanden er. Terapeutisk fordi ein kan nytte virusbyrden til å overvake verknaden av antiretroviral terapi.

6.0 BEHANDLING AV HIV-INFEKSJON

Virus er ikkje sjølvstendige celler, men er avhengige av ei vertscelle for å kunne formeire seg. Samanlikna med andre mikrobar har dei få strukturelle komponentar som kan høve som strategiske punkt for verknad av legemiddel. Generelt søker antivirale middel å hindre virus i å komme inn i vertscella, hindre nydanning av genom eller ved å påverke spesifikke enzym [27].

Antivirale legemiddel mot HIV freistar å avgrense nydanning av virus. Dei er altså effektive når viruset replikerer. Slik ønskjer ein å redusere utvikling av resistens samstundes som talet på CD4 + celler kan stige til verdiar mot dei normale [28, 27].

6.1 Revers transkriptasehemmarar

Revers transkriptase er eit enzym som er naudsynt for omdanning av viralt RNA til DNA. Ein kan hemme funksjonen av enzymet ved å nytte nukleosidanalogar eller ikkje-nukleosidanalogar. Syntesen av DNA stoggar og det gjer også replikasjonen av HIV-viruset [25, 28, 27].

6.2 Proteasehemmarar

Protease er eit spesifikt HIV-enzym som har i oppgåve å kløyve proteinforløparar slik at modne, funksjonelle protein vert danna. Proteasehemmarar hindrar enzymet i å kløyve opp proteina og umodne viruspartiklar vert i staden danna. Desse er ikkje i stand til å infisere nye celler. Verknaden på replikasjonen er meir effektiv enn for revers transkriptasehemmarar [25, 27].

6.3 Andre legemiddel

Hovudsakleg nyare legemiddel med mindre langtidsdokumentasjon. Ofte brukt som reserve dersom pasientar ikkje responderer på tradisjonell behandling [25].

6.3.1 Fusjonshemmarar

Dette er legemiddel som hindrar at HIV fusjonerer med vertscella. Anten ved å binde kjemokinreseptoren CCR5 på vertscella eller ved å binde til antigen på virusoverflata. Slike legemiddel verkar berre på stammar frå HIV-1 [25, 13].

6.3.2 Integrasehemmarar

Hemmer integrase, enzymet som er essensielt for at viralt genmateriale vert innlemma i vertscella sitt genom. Gjev rask effekt på virusreplikasjon, men ein ser større utvikling av resistens. Er godkjent som del av kombinasjonsbehandling til behandlingsnaive pasientar [25].

6.4 HAART

Forsking har synt at kombinasjonen av tre eller fleire antiretrovirale middel er meir effektiv ved behandling av HIV og gjev betre leveutsikter for individet. Virusbyrden vert supprimert til nivå der den ikkje er målbar. Det er også synt å vera meir effektivt i høve til overføring av smitte mellom seksualpartnarar og frå mor til barn. HIV har også stor evne til å mutere og HAART hindrar utvikling av resistens i større grad enn monoterapi. Trippelbehandling består typisk av to nukleosidanalogar kombinert med ein proteasehemmar.

Foreløpig er resistens mindre utbreidd ved HAART enn ved monoterapi, men ein kan tenke seg at det kan by på problem i framtida. Resistens oppstår særleg ved uregelmessig eller manglande dosering. Det er viktig å skape ei god allianse med pasienten for å sikre god compliance [25, 28, 27].

6.4 Nye anbefalingar frå WHO til behandling av HIV-positive gravide og ammande kvinner
WHO sine retningslinjer frå 2006 markerte eit stort framsteg ved at dei fremja langvarig antiretroviral behandling (ART) til gravide kvinner. Både for å ivareta kvinnene si helse men også for å førebyggje overføring av HIV-smitte til spedborn. Ei tilnærming via program leia av det offentlege helsevesen vart føreslått. Tidlegare hadde ein nytta eingongsprofylakse med nevirapin (NVP). Godt dokumentert som effektivt middel for å redusere risiko for overføring av HIV-infeksjon, men på langt nær like effektiv som langvarig kombinasjonsbehandling. ART var også berre anbefalt til enkelte kvinner, og var hovudsakleg initiert i tredje trimester av svangerskap [29].

Sidan 2006 er det komme nye prov på korleis ein skal nytte antiretrovirale legemiddel for å hindre smitte frå mor til barn. Kva tid som er optimal for start av behandling til den enkelte, bruk av ART under amming, samt trygge matvanar for HIV-eksponerte spedborn. Algoritmar for behandling er utarbeidd.

Nøkkelpunkta for dei nye retningslinjene for PMTCT, publisert i 2009 [30]:

- 1) Livslang ART til HIV-infiserte kvinner som treng behandling for eiga helse. Trygg og effektiv når det gjeld reduksjon i MTCT.
- 2) ARV profylakse for å hindre overføring av HIV-smitte under svangerskap, fødsel og

amming for HIV-positive kvinner som ikkje treng behandling.

6.4.1 Gravide kvinner som kvalifiserer til ART

Før det første er antiretroviral terapi anbefalt til kvinner med bekrefta HIV-infeksjon som treng behandling grunna eiga helse. Det vil seie alle kvinner med tal på CD4+ celler ≤ 350 celler/mm³, uansett kva klinisk stadium dei er i [6, 31, 32]. Tidlegare var kriteriet ≤ 200 celler. Kvinner som er i klinisk stadium 3 eller 4 etter WHO sine klassifikasjonar, skal også ha ART uansett kva verdien av CD4+ celler er [2, 30].

Kriteria er dei same som for ikkje-gravide kvinner. WHO har med desse retningslinene lagt stor vekt på kvinna si helse og på mogelegheitene denne behandlinga har for å hindre overføring av smitte til barnet.

For det andre går ein i dei nye retningslinene inn for at desse kvinnene skal starte opp med ART uavhengig av kor langt på veg i svangerskapet dei er. Altså, så snart ein avgjer om dei er høvelege for behandling.

Eit føretrekt ART-regime bør innehalde zidovudine og lamivudine. Til dømes: AZT + 3TC + NVP eller AZT + 3TC + EFV. Alternativt: TDF + 3TC (el FTC) + EFV og TDF + 3TC (el FTC) + NVP². Regime basert på EFV bør ein unngå å starte opp med for første gong i 1. trimester, då det er påvist at legemiddelet kan føre til fosterskade.

Borna til kvinnene som får ART av helsemessige årsaker, bør få profylakse for å hindre overføring av viruset. Spedborna som får morsmjølk skal ha dagleg NVP eller AZT frå fødsel og til dei er 4-6 veker. Borna som ikkje vert amma skal dagleg ha AZT eller NVP i same tidsrom. Det er godt dokumentert at NVP i 6 veker til spedborn som ammar, er effektivt for å redusere overføring av HIV og spedbarn mortalitet. For borna som ikkje får morsmjølk er det ikkje dokumentert nokon effekt av dagleg NVP i høve til ein enkeltdose. Det er derimot vist at 6 veker med AZT kombinert med at mor får AZT, vernar mot overføring av HIV. Ein har også dokumentert at AZT vernar barnet mot HIV-smitte når mor hadde fått mindre enn 4 veker profylakse antepartum [2, 30, 3, 4, 9, 7].

6.4.2 ARV-profylakse til gravide kvinner som ikkje treng behandling på grunnlag av eiga helse

Alle HIV-positive, gravide kvinner som ikkje sjølve treng behandling, skal ha ei effektiv profylakse for å hindre overføring av viruset til barnet. Profylakse bør startast allereie når kvinna er 14 veker på veg, eller så snart som råd etter dette. Tidlegare anbefalte ein å starte ARV ved 28 veker. Det er ikkje svært godt dokumentert at tidlegare profylakse direkte er assosiert med redusert overføring av smitte. Her har WHO lagt stor vekt på å fange opp pasientar som ein elles kanskje ville mista under oppfølging. Slik ønskjer ein å gjere tidsrommet mellom HIV-testing og start av ARV-profylakse mindre. Mange kvinner vil nok ikkje starte ARV profylakse ved 14 veker fordi median for første svangerskapskontroll ikkje vil gjere dette mogleg. Målet er likevel at dei fleste gravide skal ha starta opp med profylakse i 2. trimester i staden for midt i 3. trimester slik det er no [2, 30, 6].

WHO har lagt fram to moglege alternativ for ARV-profylakse [2, 30].

Alternativ A:

Til mor er det anbefalt dagleg AZT antepartum. Ein enkeltdose NVP når riene startar. AZT og 3TC under rier og fødsel og 2 gongar dagleg i sju dagar postpartum.

Profylakse til mor blir støtta av profylakse til barnet. Spedbarn som blir amma bør ha ein enkeltdose med NVP etter fødsel og deretter dagleg NVP til og med ei veke etter amming har opphøyr. Spedbarn som ikkje får brystmjølk skal ha ein enkeltdose med NVP når dei vert fødd og så dagleg

² AZT: zidovudine, 3TC: lamivudine, NVP: nevirapin, EFV: efavirenz, TDF: tenofovir, FTC: emtricitabine

NVP eller AZT til dei er 4-6 veker gamle.

Denne profylaksen liknar den presentert i retningslinene frå 2006, bortsett frå at ein no anbefaler å starte regimet tidlegare i svangerskapet.

Alternativ B:

Denne strategien foreslår trippelbehandling til mor frå 14. veke av svangerskapet til og med 1 veke etter all amming har opphøyr. Anbefalte regime er: AZT + 3TC + LVP/r³, AZT + 3TC + ABC⁴, AZT + 3TC + EFV eller TDF + 3TC(eller FTC) + EFV.

I dette alternativet anbefaler WHO at alle spedborn, uansett om dei blir amma eller ikkje, skal få AZT eller NVP dagleg til dei er 4-6 veker gamle.

Ein har god dokumentasjon for at trippelbehandling til mor under svangerskap og amming resulterer i låg førekomst av intrauterin og peripartum smitte. Det viser seg også å vera effektivt når det gjeld å redusere HIV-smitte eller spedbarnsdød for born som blir amma. WHO vektlegg her også at intervensjonen er nokså enkel. Den inneber eit regime til mor og barn og kan gjerast tilgjengeleg som ei enkel dose.

7.0 TILTAK FOR Å HINDRE OVERFØRING AV HIV FRÅ MOR TIL BARN

Overføring av HIV-smitte frå mor til barn kan skje på tre måtar. Under svangerskapet ved at virus passerer placenta. Under fødselen ved at barnet blir eksponert for kroppsvæsker frå mor. Eller sist gjennom amming ved at barnet får i seg brystmjølk som er HIV-infisert. Risikoen for å overføre smitte står i relasjon til den gravide kvinna sin virusbyrde. Dette gjeld både med og utan ART. Som tidlegare nemnt, reflekterer virusbyrde sjukdomsaktivitet. Og som ved HIV generelt er risikoen for smitte størst ved primærinfeksjon, altså før serokonversjon, og ved AIDS [33, 34, 35, 36].

Kjente risikofaktorar for perinatal HIV-smitte:

- Høg maternal virusbyrde
- Låge tal på CD4 + celler
- Vaginal fødsel, ved virusbyrde > 1000 kopiar/ml utan ART
- AIDS hjå mor
- Prematurt barn (< 37 veker)
- Tidleg hinneruptur, over 4 timar
- Blod i fostervatnet
- Vaginal bløding
- Amming

7.1 HIV og graviditet

Tidleg i HIV-epidemien var det usikkert om svangerskap kunne leie til ei forverring av HIV-infeksjonen. Litteraturen viste ulike tendensar. Studiar som tala for dette, tok gjerne utgangspunkt i kvinner som allereie hadde eit HIV-positivt barn og var i eit avansert stadium av infeksjon. Risikoen for å overføre smitten til barnet var også stor, opp mot 35 % utan behandling. I Noreg vart HIV-positivaste kvinner råda ifrå graviditet. Ein har sett at det skjer ein fysiologisk reduksjon i tal på CD4 + celler i løpet av svangerskapet og ein kan ikkje utelukke at graviditet kan føre til ei forverring i

³ LPV/r = lopinavir/ritonavir

⁴ ABC = abacavir

infeksjonen. Fleire studiar syner at sannsynet for dette er lite. Risikoen for transplacentær smitte ser ut til å auke ved skade på placenta. Til dømes ved tidleg løysning av morkaka, eller ved betennelse i fosterhinnene [33, 37, 36, 26].

Då antiretroviral terapi og profylakse vart introdusert, endra utsiktene seg for både mor og barn. På 1990-talet vart studiar med zidovudine vart gjennomførte. Av borna til kvinnene som fekk placebo, vart 25 % smitta. Berre 8 % av borna til kvinnene som fekk AZT fekk HIV. Det viste seg at sjølv mindre omfattande behandling hadde signifikant effekt. Ved å gje kvinnene AZT og 3TC dei siste vekene av svangerskapet, kunne ein minske risikoen med 50 %. Vidare fann ein at ved å administrere AZT intravenøst då riene byrja kombinert med AZT til det nyfødde barnet, kunne ein redusere risikoen med 37 %. Slik kunne intervensjon også bli tilgjengeleg i utviklingsland, då profylakse genererer langt lågare kostnader enn ART [13,37].

I Botswana får alle HIV-positive gravide tilbod om behandling dersom dei kvalifiserer til det eller profylakse dersom dei ikkje oppfyller krava til behandling. I følgje retningslinene publisert av Helsedepartementet i Botswana, ser det ut til at ein nyttar dei tidlegare retningslinene frå WHO som utgangspunkt [38, 39].

7.2 HIV og fødsel

Risikoen for overføring av HIV-smitte frå mor til barn er størst under fødselen. Slimhinnene i cervix og vagina består av celler som kan innehalde HIV-viruset. Når barnet skal gjennom fødselskanalen er det såleis eksponert for viruset. HIV-viruset kan overførast til barnet via slimhinner, hud som ikkje er intakt eller ved opptak frå mage-tarmkanalen [36].

Høgeffektiv kombinasjonsbehandling er svært effektiv for å få ned virusbyrden. Studiar har vist at dersom ein klarar å undertrykkje viremien til <1000 HIV/RNA-kopiar/ml, kan ein ikkje lenger verifisere fordelene ved keisarsnitt samanlikna med vaginal fødsel [33]. Planlagt keisarsnitt vert likevel rekna som tryggare, og i den vestlege verda er det føretrekt ved forløyning. Dette har samband med risiko for komplikasjonar som tidleg avgang av fostervatn, prematur fødsel. Ein veit at dette er faktorar som er med på å auke risikoen for HIV-smitte under fødsel. Jo lenger barnet er eksponert for HIV-infisert vev, jo større er risikoen for smitte [36].

I utviklingsland er ikkje planlagt keisarsnitt til alle HIV-positive kvinner mogeleg å gjennomføre. Dei fleste føder vaginalt. Tilbodet om ART eller ARV til desse kvinnene er avgjerande for å gjere vaginal fødsel tryggare i høve til å redusere risiko for HIV-smitte [37].

7.3 HIV og amming

Brystmjølk kan innehalde viruspartiklar som kan komme over i blodbana til barnet. Passasje av HIV-partiklar har vore høgare ved inflammasjon i brystvev. Risikoen for smitte aukar også klart dersom mor blir smitta medan ho ammar då dette vil føre til høg virusbyrde og låge CD4 +-tal [35, 40, 5, 36]. Viruset kan bli overført til barnet via stader der slimhinnene i fordøyingskanalen ikkje er intakte. Særleg er barnet sårbart dei første månadane etter fødselen. Ein har også sett at risikoen aukar dersom barnet får annan mat og/eller vatn i tillegg til morsmjølka då dette kanskje lettare fører til skadar i slimhinna. Dessutan trur ein at den unike styrkinga av immunforsvaret barnet får ved eksklusiv amming, er med på hindre at HIV-infeksjonen får manifestere seg. Moglegvis er antistoffa mot HIV frå mor involvert i denne prosessen [41].

I den vestlege verda rår ein HIV-positive kvinner til å gje borna morsmjølkerstatning. Berre slik kan ein eliminere risikoen for smitte via amming. I mindre ressurssterke deler av verda har dette vist seg å få uheldige konsekvensar for barnet. Morbiditet og mortalitet har vore signifikant høgare enn blant born som har fått morsmjølk [42, 4, 5, 31]. Dette skuldast at desse borna er langt meir utsett

for feilernæring og infeksjonar grunna hygieniske tilhøve, mangel på reint vatn og bustadforhold. Trass i grundig opplæring av mor med tanke på reinhald av utstyr osb. Korkje mødrer eller helsevesenet har vore i stand til å syte for trygg næring frå erstatning.

Då WHO publiserte retningslinene sine i 2006, var det ikkje tilstrekkeleg med data som kunne støtte bruken av antiretrovirale middel for å hindre overføring av HIV-smitte under amming.

Retningslinene frå 2009 representerer eit stort gjennombrøt. Endeleg har ein nok dokumentasjon til å kunne anbefale eksklusiv amming der ARV-profylakse blir gjeven. Dersom mor får ARV i form av AZT under svangerskapet, bør barnet få NVP dagleg fram til amming stansar. Dersom mor mottek trippelbehandling under svangerskapet, anbefaler WHO at dette regimet held fram til amming vert avslutta [2, 30, 42].

HIV-positive mødrer til born som anten er HIV-negative eller der HIV-status er ukjend, vert anbefalt å amme eksklusivt dei første 6 månadane. Og deretter introdusere adekvat næring samstundes som dei ammar til barnet er 12 månader. Vidare lyder anbefalinga at amming berre skal opphøre etter at eit adekvat og trygt kosthald er etablert. Dersom barnet har fått bekrefta HIV-infeksjon, anbefaler WHO sterkt at mor ammar eksklusivt til barnet er 6 månader og deretter held fram å amme til barnet er 2 år, eller vidare. Slik anbefalinga lyder for den generelle folkesetnaden.

WHO oppfordrar også myndigheiter til velje eit regime som dei formidlar til folkesetnaden. Dette bør vera anten amming med ARV-intervensjon, eller eit regime der mor avstår frå all amming. Mødrer bør likevel få informasjon om alle moglegheiter. Det vert også argumentert for at PMTCT er eit naturleg utgangspunkt til å ta hand om heile familien samla [42, 43].

7.4 HIV-infeksjon hjå born

I verda i dag lever om lag 2.5 millionar born med HIV. 90 % av desse borna har fått sjukdomen overført perinatalt frå mor. Over halvparten av desse borna vil døy dersom dei ikkje får behandling [20]. HIV-infeksjon hjå barn skil seg frå den hjå vaksne både med omsyn til smitteveg, utviklinga i sjukdomen, innverknad på immunforsvaret og kliniske manifestasjonar.

Ein har observert to presentasjonar av HIV-infeksjon hjå born dersom dei ikkje får antiretroviral terapi. 10-25 % presenterer med ein hurtig progredierande HIV-infeksjon med utvikling av symptom på AIDS i løpet av første leveår. Noko som i stor grad kjem av at barnet ikkje klarar å utvikle tilstrekkeleg immunforsvar med B-lymfocytar. Resten (75-90%) presenterer eit langsamare sjukdomsbilete der symptom på AIDS ikkje oppstår før etter om lag 8 år. Dette liknar altså biletet ein ser hjå vaksne [44, 34].

Barn født med AIDS følgjer gjerne ikkje forventa utviklingsmønster etter dei kjem til verda. Trass i forsøk på å betre næringsstatus, viser borna redusert vekst. Persisterande diaré kan medverke til dette. Eit anna symptom på pediatrik AIDS kan vera reduserte kognitive evner grunna HIV-infeksjon i hjernen. I tillegg er born født med AIDS sårbar for opportunistiske infeksjonar. Det er som regel bakterielle årsaker i motsetnad til hjå vaksne med HIV/AIDS der virus, sopp og protozoar er sentrale. Døme på dette er infeksjonar frå mage-tarmkanalen som salmonella, pneumoni grunna streptokokkar og infeksjonar i hud og blod grunna stafylokokkar [13, 34].

Korleis sjukdomen utviklar seg er i stor grad påverka av kva tid HIV blir påvist, kva moglegheiter det er for behandling og kva oppfølging barnet får.

8.0 HIV/AIDS I BOTSWANA

Botswana oppnådde sjølvstende frå Storbritannia i 1966. I motsetnad til fleire andre afrikanske statar, har landet vald eit demokratisk styresett. Republikken er eit av landa i verdsdelen som har opplevd størst økonomisk utvikling. Dette skuldast hovudsakleg dei høge førekomstane av diantar. Turisme og drift av kveg er også viktige inntektskjelder for folkesetnaden. Den økonomiske veksten har landet nytta til å byggje ut dei offentlege tenestene sine. Helsetenestene har vore prioritert i denne samanhengen, og Botswana kan skryte av eit gratis helsetilbod til folkesetnaden [45, 46].

8.1 Helsetenestene i Botswana

Organisasjonen av helsetenestene i Botswana følgjer ein desentralisert modell. Primærhelsetenesta er grunnsteinen i denne strukturen, og det er hovudsakleg her tenestene til folkesetnaden vert ytt. Fordelt i 27 distrikt, har landet bygd ut eit omfattande nettverk av tenester. Primærhelsetenesta består av lokalsjukehus, klinikkar med og utan senger, helsepostar i utkantstrøk og mobile einingar. Alle desse er organisert under dei større, sentraliserte sjuhusa for å sikre eit heilskapleg tilbod til folkesetnaden. Botswana samarbeider også med Sør-Afrika ved handsaming av særskilde operasjonar, som til dømes open hjartekirurgi [47].

8.2 HIV/AIDS i Botswana

HIV- prevalensen i Botswana er blant dei høgste i verda. Spreiing av smitte skjer hovudsakleg via heteroseksuell kontakt. Prevalensen av HIV i den vaksne folkesetnaden (15-49 år) er estimert til 17.6 % i 2008 [1]. Blant gravide kvinner var prevalensen 31,8 % i 2009 [39]. Dette er ein signifikant nedgang frå 33,7 % i 2007. Fleire faktorar kan ha medverka til den hurtige spreinga av HIV i Botswana. Blant desse er stor mobilitet i populasjonen kombinert med eit godt utbygd kommunikasjonssystem og ikkje minst den høge førekomsten av seksuelt overførte sjukdomar [39].

Ved å sjå på kjønnsfordelinga av HIV-prevalensen, ser ein at det er fleire kvinner enn menn som har fått påvist HIV i Botswana. Estimert prevalens blant kvinner er 20.4 % og menn 14.2 %. Insidensen er også høgare blant kvinner enn menn. Ein ser også at førekomsten av HIV er størst i gruppene utan utdanning eller utan formell utdanning. Jo høgare utdanning, jo lågare førekomst av HIV [1].

Botswana er eit av landa i verda der HIV/AIDS-epidemien har ramma hardast. Ein har difor starta ei rekke tiltak for å kjempe mot infeksjonen. Botswana var til dømes det første afrikanske landet som innførte rutinemessig HIV-testing i 2004. I 2002 verksette landet ein plan for å tilby gratis ART til dei HIV-positive som trong behandling. PMTCT-programmet starta i 1999 for å få ned talet på born som får HIV grunna vertikal smitte [4].

Frå BAIS III kan ein sjå at det er ein tendens til auka kunnskap og medvite kring HIV-infeksjon i folkesetnaden. Utviklinga i HIV-epidemien kan også synast å ha stogga noko med omsyn til førekomst og tal på menneske som lever med HIV. Mykje tyder på at ulike strategiar for å stogge HIV-epidemien har byrja å verke.

8.3 PMTCT i Botswana

Myndighetene i Botswana var tidleg ut med å tilby gratis antiretroviral behandling og profylakse til gravide. Gratis morsmjølkerstatning vart også tilbydd for å førebyggje overføring av HIV-smitte. I 2009 deltek over 90% av gravide i PMTCT-programmet [39].

Etter at bruken av morsmjølkerstatning vart meir utbreidd, merka fleire helsearbeidar seg ei auke i tal på spedborn som vart alvorleg sjuke og døydde av diaré og lungebetennelse. Felles for desse var at dei ikkje vart amma. Studiar vart gjennomførte som viste at morbiditeten og mortaliteten blant born som fekk erstatning var fleire gongar høgare enn for born som fekk morsmjølk [4, 34].

Samstundes vart det gjennomført studiar i andre afrikanske land som produserte liknande resultat [48, 5, 31, 8]. Foreløpig baserer retningslinene i Botswana seg på dei WHO publiserte i 2006. I høve til spedbarnsnæring er hovud anbefalinga til ei HIV-positiv mor å unngå amming samstundes som ho har fri tilgang til morsmjølkerstatning, reint vatn, samt støtte og opplæring. Mødrer vert anbefalt å fullamme dersom morsmjølkerstatning ikkje er Acceptable, Feasible, Affordable, Sustainable and Safe (AFASS) eller dersom ho ikkje veit sin eigen HIV-status [38]. Det blir interessant å følgje med på kva strategi Botswana kjem til å velje framover.

9.0 DRØFTING

Då antiretrovirale legemiddel vart introdusert i den industrialiserte delen av verda, gjekk raten for smitte frå mor til barn frå 25 % ned til 1-2 % i løpet av kort tid. Dette kombinert med at mor avstår frå amming har gjort at overføring av HIV-smitte har vore tilnærma lik null [49]. I utvilingsland har ein ikkje nytt dei same goda. Det er sjølv sagt fleire årsaker til dette. Manglande finansiering, lite utbygde helsetenester og utfordringar i høve til infrastruktur kan nemnast. Først i den seinare tid har auka medvite om HIV/AIDS-epidemien i verdssamfunnet generert ressursar av betydning til den tredje verda, noko som særleg er uttrykt i større tilgang på antiretroviral terapi. I fleire land er det gjort eit omfattande arbeid for å stogge HIV-epidemien. Program for førebygging av mor-barn-smitte har blitt prioritert. Trua på betre framtid er styrka, men det er framleis ein lang veg å gå før alle menneske som treng behandling faktisk har eit tilbod.

Innan det medisinske fagfeltet er det også gjort framsteg. Ein har forstått at det ligg eit stort potensial i den førebyggjande effekten av antiretroviral terapi under amming med tanke på å redusere overføring av HIV-smitte [3, 4, 6, 7, 8]. Det er allereie godt etablert at HAART er gunstig både med tanke på å redusere smitte frå mor til barn og ivareta mor si helse. Kunnskap om effekt av behandling for å hindre overføring av smitte ved amming har derimot vore mangelfull. 'Gullstandarden' har vore å gje spedborna morsmjølkerstatning. Dette har blitt vurdert som det tryggaste alternativet. I den vestlege verda, der mellom anna hygieniske tilhøve er gode, har dette fungert godt. I mindre ressurssterke delar av verda, har det vist seg at spedborn som ikkje får morsmjølk har hatt inntil 6 gongar så stor risiko for å døy av feilernæring, lungebetennelse eller diaré [42]. I tillegg har overføringa av HIV-smitte likevel vore til stades trass i forsøk på å tilby gratis morsmjølkerstatning. Dette trur ein kan forklarast ved at mange mødrer også har amma [7]. Med bakgrunn i dette har mange forskarar dei siste åra arbeidd intensivt for å kartlegge moglegheitene for å bruke antiretrovirale legemiddel for å førebygge smitte under amming.

Ved å gje antiretroviral behandling til mor under graviditet og fram til 6 månader etter fødsel vil ein oppnå høg grad av virus-undertrykking. Slik kan rata for overføring av HIV-smitte frå mor til barn reduserast ned mot 5 %, ja kanskje lågare [2, 30, 3]. Dette understøtter at fordelane ved å amme i den tredje verda veg tyngre enn ulempene dersom behandlinga er rett. Kva er det då som ligg til grunn for desse nye vurderingane?

9.1 Amming eller morsmjølkerstatning for å hindre mor-barn-smitte?

I 1999 synte forskarar frå Sør-Afrika at ved å amme eksklusivt i 6 månader kunne ein redusere risikoen for postnatal smitte ned mot same nivå som ved bruk av morsmjølkerstatning. Dei fann også at blanda næring, det vil seie at barnet får mat, vatn eller morsmjølkerstatning i tillegg til morsmjølk, medførte høgst risiko for overføring av smitte [50, 51]. Dette er seinare bekrefta i ei rekke andre studiar. Ein trur at årsaken til at amming førebygger HIV-smitte har samanheng med den unike rolla morsmjølk spelar i modningsprosessen av immunforsvaret til barnet samtidig som mor forsyner barnet med antistoff som kan verne mot HIV. Morsmjølk er også langt meir skånsamt mot eit umodent fordøyingsystem enn alternativ føde som mat og vatn. Ein trur alternativ føde lettare kan leie til infeksjonar og skader på slimhinnene som igjen gjer det lettare for HIV-viruset å

passere over i blodbana til barnet [41].

Eksklusiv amming kan senke risikoen for HIV-smitte, men kan ikkje eliminere den heilt. Blanda føde utgjer ein auka risiko for smitte og ein har difor tenkt at perioden då barnet skal venje seg til fast føde (weaning) er sårbar for smitteoverføring. Med utgangspunkt i dette vart det utført ei randomisert studie i Lusaka, Zambia. Frå 2001 til 2004 vart 1435 HIV-positive gravide rekruttert. I intervensjonsgruppa råda ein mødrer til å fullamme i 4 månader for deretter å slutte brått. Slik såg ein føre seg å hauste fordelane ved amming samstundes som ein ønska å redusere kumulativ risiko for HIV-smitte ved å gjere tidsintervallet for HIV-eksponering kortare. Kontrollgruppa fekk amme så lenge dei ønska. Mødrene i intervensjonsgruppa fekk grundig rådgjeving, termos til kokt vatn, morsmjølkerstatning og borna deira trening i å drikke med kopp i staden for tåteflaske då dette reknast som meir hygienisk. Resultat viste diverre at for borna som vart HIV-smitta, var mortaliteten etter 24 månader signifikant høgare i intervensjonsgruppa enn i kontrollgruppa; 73.6% mot 54.8%. Det var heller ingen signifikant skilnad på HIV-fri overleving mellom dei to gruppene ved 24 månader. Ein trudde dette kunne ha samanheng med brå ammestopp og vanskar knytt til å avslutte amming slik det vart anbefalt. Brå ammestopp er assosiert med auka virusbyrde i brystmjølk og mastitt. Det viste seg å vera utfordrande å eliminere eksponering frå brystmjølk fullstendig. [5, 48, 49, 52, 50]

Fleire studiar har vurdert amming og morsmjølkerstatning opp mot kvarandre. Mashi-studien i Botswana er ei randomisert studie der 1200 HIV-positive gravide vart rekruttert mellom 2001 og 2003. Studien samanlikna utfall av amming i motsetnad til morsmjølkerstatning. Borna som vart amma fekk profylakse med zidovudine i 6 månader, medan borna som fekk morsmjølkerstatning nytta zidovudine i 1 måned. Blant borna som blei amma var det flest tilfelle av HIV-infeksjon etter 7 månader (51 versus 32; $P = 0.04$), medan kumulativ mortalitet blant borna som ikkje blei amma var signifikant høgare etter 7 månader (9,3 % versus 4,9 %; $P=0.003$). HIV-fri overleving var lik i dei to gruppene ved 18 månader [4, 49]. Det vert peika på at mange av mødrene som amma, ikkje gjorde det eksklusivt, noko som kan ha medført at fleire born vart smitta enn dersom dei hadde blitt fullamma. Interessant er det også at medan studien føregjekk, vart HAART introdusert. Forskarane påpeiker at sidan HAART får ned virusbyrden og mor-barn-smitte er direkte relatert til virusbyrda, har dette moglegvis medført at den totale raten for smitte er lågare mot slutten studieperioden [4].

I Mozambique, Tanzania og Malawi blei HIV-positive gravide kvinner rekruttert til The Drug Resource Enhancement against AIDS and Malnutrition Program (DREAM). Dei ble gjeven HAART frå veke 25 i svangerskapet utan omsyn til nivå av CD4+ celler, klinisk stadium eller virusbyrde. Borna deira fekk profylakse etter eksponering. Kvinnene i kohorten som gjekk frå 2004-2006 fekk vassfilter og morsmjølkerstatning dei første 6 månadane. I den andre kohorten frå 2005-2006 fekk kvinnene HAART inntil 6 månader etter fødselen og fekk velje sjølv om dei ville amme. Etter 6 månader var smitteraten 0,8 % blant born som vart amma der mor fekk HAART. Smitteraten blant borna som fekk morsmjølkerstatning var 1,8 %. Borna gjorde det generelt godt i både regima. Det var liten skilnad i mortalitet, undervekt og anemi. Sjølv om ein ser ein liten skilnad i smitteoverføring i favør av amming kombinert med HAART, er dette berre ein tendens og ikkje signifikant. Dette kan illustrere at det ikkje er klare fordelar ved å velje morsmjølkerstatning [7, 49, 53].

Allaignment Maternal sous Trithérapie Antiretrovirale (AMATA-studien) vart gjennomført i Rwanda frå 2005-2007. Ein la stor vekt på at kvinnene skulle få velje kva form for næring dei ville gje borna sine. Valet stod mellom morsmjølkerstatning og amming med maternell HAART i 6 månader. Kvinnene fekk HAART frå veke 28 i svangerskapet i baa grupper og kvinnene som valte morsmjølkerstatning fekk også rådgjeving i trygg bruk av erstatning. I alt var smitteraten 1,3 %. 7 born blei HIV-smitta og av desse vart 6 smitta in utero. Berre eit barn blei smitta under amming.

Det var ingen statistisk signifikant skilnad mellom dei to gruppene. Blant borna som blei amma, døydde 3.1 %, medan 5.6 % døydde i gruppa som fekk erstatning. Det var heller ingen statistisk signifikant skilnad i mortalitet. Heller ikkje her var det skilnad i HIV-fri overleving. Den svært låge smitterata kan ein tenke seg har samanheng med at kvinnene fekk HAART og at behandlinga starta opp under svangerskapet. Virusbyrden var relativt lik i dei to gruppene. Forskarane påpeikte også at det var god compliance i baae grupper [9, 49, 52, 53].

Baae Mashii-studien og studien frå Zambia viser at morsmjølkerstatning tidleg i spedbarnsalder reduserer vertikal smitte av HIV samstundes som ein ser auka mortalitet av vanlege barneinfeksjonar. Mortalitet aukar også dersom amming stoggar tidleg, det vil seie før 6 månader. Det er ikkje berre mortalitet som aukar dersom barnet får morsmjølkerstatning eller tidleg ammestopp blir praktisert. Også morbiditet og veksthemming trugar barnet. Fleire studiar har påvist auka førekomst av underernæring, diaré, pneumoni, gastroenteritt, meningitt. Det har blitt registert fleire kontaktar med klinikkar og fleire treng innlegging i sjukehus. I Botswana valte ein å tilby gratis morsmjølkerstatning til alle mødrer. I 2006 opplevde landet at det kom meir nedbør enn det hadde gjort på mange år. Fleire sjukehus meldte frå om dødsfall blant born grunna diaré. Felles for desse borna var at dei ikkje hadde blitt amma [54, 48, 49, 34, 4]. Dette reflekterer at morsmjølkerstatning i mange samanhenger enno ikkje kan seiast å vera trygt.

Det er ei kjensgjerning at fullamming er gunstig. Før HIV/AIDS-epidemien var eit faktum føregjekk det ein internasjonal kampanje for å ivareta amming og hindre uavgrensa marknadsføring av morsmjølkerstatning i utviklingsland. Ein var ikkje i tvil om at amming var naudsynt for å ivareta barn si helse og moglegheit til å overleve. Det kan verke i dag underleg at HIV/AIDS i så stor grad har fått overskygge ei gamal sanning.

9.2 Intervensjon til mor eller barn?

Mma Bana studien i Botswana var den første studien som samanlikna to ulike HAART-regime under svangerskap og amming. Regima vart gjeven til kvinnene mellom veke 26 og 34 og fortsette til amming stansa ved 6 månader. Raten av virussuppressjon til mindre enn 400 kopiar/ml var høg og varierte lite mellom gruppene ved fødsel og gjennom ammeperioden. Av 709 barn var 8 smitta etter 6 månader. 6 av desse in utero og 2 grunna amming. Total smitterate var berre 1 %. Studien viser at dei ulike HAART-regima har tilsvarande god effekt på å redusere smitterate. God compliance i alle gruppene og oppstart med HAART tidleg i tredje trimester kan vera årsaker til dette. Oppstart av HAART før veke 30 førte til betre virussuppressjon ved fødsel og kan ha redusert risikoen for smitte in utero. [3, 53, 55]. Det studien ikkje tek føre seg er eit eventuelt utvida regime til barnet.

Utvida antiretroviral profylakse til barnet er også vist å verne mot HIV-smitte under amming. Døme på studiar som har dokumentert denne effekten er Six Week Extended Nevirapine studien (SWEN) og Post-Exposure Prophylaxis of Infant studien (PEPI). SWEN vart gjennomført i Etiopia, Uganda og India. Det vart påvist signifikant skilnad i HIV-smitteratar ved 6 veker i høve til om barnet fekk ei enkeltdose med nevirapin eller om det fekk dagleg nevirapin i 6 veker. Diverre var ikkje skilnaden lenger signifikant etter 6 månader. PEPI-studien blei gjennomført i Malawi og synta at eit utvida regime med NVP i 14 veker med eller utan AZT reduserte risikoen for smitte med inntil 50% ved 9 månader. Diverre var ikkje fordelene tilstades ved 12 månader [50, 53, 55]. Desse resultatane peika mot at det var naudsynt med lenger intervensjon som dekkja heile ammeperioden dersom ein skulle kunne sjå ein varig effekt.

Breastfeeding Antiretroviral and Nutrition studien (BAN) rekrutterte 2369 HIV-positive gravide som amma i Malawi. Kvinnene og borna deira vart randomisert til å få anten maternell HAART, nevirapine til barnet eller ingen postnatal intervensjon. Den siste armen vart stogga før tida grunna

høg smitterisiko. I motsetnad til dei andre studiane eg har nemnt over starta ein ikkje opp med HAART før etter fødsel. Både HAART og nevirapine som intrevensjon var effektiv. Etter 2 veker var 5 % av borna HIV-positive. Dette var born som hadde blitt smitta under svangerskapet. Mellom 2 og 28 veker var estimert risiko for HIV-smitte 2.9 % i gruppa der mor fekk HAART og 1.7 % i gruppa der barnet fekk nevirapine. Risikoen for smitte var størst mellom veke 2 og 12. I denne perioden reduserte regimet til barnet postnatal smitte med 86.1 %, medan maternell HAART reduserte smitte med 52.8 %. Etter 18 veker verka risikoen for smitte å vera lik i dei to gruppene. Dette reflekterer nok tida det tek før HAART-regimet klarer å undertrykke virusbyrden hjå mor tilstrekkeleg. For at HAART skal ha maksimal effekt må oppstart skje antenatalt [8].

9.3 Andre omsyn ved dei nye retningslinene.

Utviklinga innanfor fagfeltet kring førebygging av vertikal smitte av HIV dei siste åra har medført optimisme. Sjølv om forskinga er lovande, er ikkje alle aspekt like grundig belyst. Studiane omtalt her er på mange måtar ulike. Kva intervensjon som er nytta og om mor eller barn har fått behandling varierer. Det same gjeld for kva tid ein har starta intervensjon: under svangerskap eller etter fødsel. Ulike er også studiepopulasjonane både med omsyn til nivå av CD4 celler, sosioøkonomisk bakgrunn og kva oppfølging dei har fått. WHO understrekar fleire gongar at nokre av anbefalingane er basert på moderat eller låg dokumentasjon.

Ei anna bekymring somme peikar på er at ein veit for lite om kva følgjer til dømes HAART som profylakse kan ha på sjukdomsutviklinga hjå kvinnene som mottek behandlinga. Står dei i fare for lettare å utvikle resistens når dei ein gong seinare treng livslang behandling? I ressursrike delar av verda er HAART og svangerskap forbunden med auka risiko for prematur fødsel. Efavirens har vist seg å vera skadeleg for fosteret. Det er også tendensar som tyder på at gravide kvinner er meir sårbare for hepatotoksisitet under antiretroviral behandling [25, 2, 53, 55]. Nevirapine er dokumentert effektiv som profylakse til HIV-eksponerte spedbarn, men er assosiert med raskare utvikling av resistens [25]. Kva då med borna som likevel blir HIV-smitta trass i at dei får dagleg profylakse med nevirapine? Dersom HAART vert starta opp antenatalt, tyder data på at det er like effektivt som NVP-profylakse til barnet.

Primærinfeksjon hjå mor under graviditet og i ammeperioden medfører ei betydeleg auke i risiko for overføring av virus til barnet. Det føreligg utfordringar knytt til påvising av primærinfeksjon då antistofftest ikkje vil vera reaktiv før mor serokonverterer. Studiar er gjort på ikkje-gravide vaksne der ART gjeven under akutt infeksjon har vist seg å vera effektiv for å supprimere virusbyrden. Dette verkar lovande også for gravide, men utfordringa knytt til å diagnostisere HIV-infeksjonen vil moglegvis likevel gjere dette vanskeleg [35, 40].

Vitamin D er ein strek immunmodulator. Ei studie gjort i Tanzania der gravide kvinner fekk næringstilskot med D-vitamin, påviste ein klar samanheng mellom mor sitt nivå av D-vitamin og utfall av fødsel med tanke på HIV-status og mortalitet. Barn født av mødrer med låg vitamin-D hadde 49 % større risiko for død eller HIV-smitte ved fødsel enn barn født av mødrer med tilstrekkelege D-vitamin-nivå [56]. Dersom dette blir bekrefta i fleire studiar, kan det vise seg å vera ein rimeleg intervensjon for å redusere mor-barn-smitte.

Trass i at det er svake sider ved dei nye retningslinene til WHO, er det nok riktig av organisasjonen å ta eit klart standpunkt i denne saka. Tidlegare har nok mange barn blitt fått lide unødige grunna dei kanskje vage formuleringane som er nytta. Nøye oppfølging av mødrer og barn kjem til å spele ei viktig rolle for å tilegne seg nok kunnskap om langtidsperspektiva knytt til dei nye retningslinene.

Det er ei svakheit at det kanskje er litt lite av litteraturen eg har nytta som omhandlar

problemstillinga spesifikt i Botswana. Likevel kan ein argumentera for at Botswana og nabolanda i stor grad kan samanliknast på dette området då utfordringane kring HIV-pandemien relativt sett følger eit liknande mønster [17]. Botswana har vore eit føregangsland i Afrikansk samanheng både når det gjeld PMTCT og behandling av HIV/AIDS. Sjølv om landet tilhøyrer gruppa 'lågare middelinntekt', er det store sosiale skilnader. Mange mødrer klarer ikkje halde seg til berre morsmjølkerstatning [54]. Kanskje ein også i Botswana må vurdere alternative løysingar til denne delen av folkesetnaden?

10.0 KONKLUSJON

Korleis kan ein så gjere amming trygg i mindre ressurssterke tilhøve? Ved å starte opp med livslang HAART til kvinnene som kvalifiserer til behandling så tidleg som råd i svangerskapet, fremje fullamming i 6 månader for deretter å fortsette med amming saman med alternativ føde til barnet er 1 år. Til kvinnene som ikkje kvalifiserer til ART ut frå eigen helse, kan ein trygt tilrå profylakse med HAART og fullamming i 6 månader. HAART bør startast under svangerskapet i andre trimester og vare fram til 1 månad etter ammestopp. Eventuelt kan ein gje barnet profylakse med dagleg nevirapine fram til 1 månad etter ammestopp. Utfordringa er å gjere intervensjon tilgjengeleg for alle HIV-smitta gravide og deira born. Der er det enno ein lang veg å gå både lokalt og globalt.

Referanser:

1. *The 2008 Botswana AIDS Impact Survey, BAIS III.*
<http://www.bbca.org.bw/BAIS%20III%20Stats%20Brief.pdf>
2. WHO, HIV/AIDS Programme 2010. *Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infections in infants, 2010 version.*
<http://www.who.int/hiv/pub/mtct/antiretroviral2010/en/index.html>
3. Shapiro R. L, Hughes Ogwu, Kitch D et al. *Antiretroviral Regimens in Pregnancy and Breast-Feeding in Botswana.* Mma Bana Study. *New England Journal of Medicine* 2010;362:2282-94.
4. Thior Ibou, Lockman Shahin, Smeaton Laura M 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.* The Mashi study. *JAMA*, august 16, 2006-Vol 296, No. 7.
5. Kuhn Louise, Aldrovandi Grace, Sinkala Moses et al. *Effects of Early, Abrupt Weaning on HIV-free Survival of Children in Zambia.* *New England Journal of Medicine* 2008 10 juli;359(2): 130-141.
6. WHO, 2011. *Preventing mother-to-child transmission of HIV during breastfeeding.* Kesho Bora Study.
<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/keshobora/en/index.html>
7. Palombi Leonardo, Marazzi Maria C, Voetberg Albertus et al. *Treatment acceleration program and the experience of the DREAM program in prevention of mother-to-child transmission of HIV.* Frå DREAM program. *AIDS* 2007, 21 (suppl 4):S65-71
8. Chasela Charles S, Hudgens Michael G, Jamieson Denise J et al. *Maternal or Infant Antiretroviral Drugs to Reduce HIV-1 Transmission.* BAN study. *New England Journal of Medicine* 2010;362:2271-81
9. Peltier Cécile A, Ndayisaba Gille F, Lepage Philippe 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.*
10. Dalland Olav 2007. *Metode og oppgaveskriving for studenter, 4. utgave.* Gyldendal Norsk Forlag.
 11. www.hf.hio.no/tverrfaglig/TM-Veks-3/.../LanghammerIII.ppt Litteraturstudie, metode. Kritisk analyse. Teoretisk referanseramme 2003.
 12. Mims Cedric, Dockrell Hazel M, Goering Richard V, Roitt Ivan, Wakelin Derek & Zuckerman Mark 2004. *Medical Microbiology, updated third edition.* Elsevier Limited
 13. Weeks Benjamin S & Alcamo Edward I 2006. *AIDS The Biological Basis, fourth edition.* Jones and Bartlett Publishers, Inc.
 14. Weber Jonathan & Ferriman Annabel 1986. *AIDS angår også deg.* Pagoda Books.
 15. WHO, HIV/AIDS Programme 2010. *Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infections in infants, 2010 version.*
<http://www.who.int/hiv/pub/mtct/antiretroviral2010/en/index.html>
 16. UNAIDS og WHO 2003. *A history of the HIV/AIDS epidemic with emphasis on Africa.*
http://www.un.org/esa/population/publications/adultmort/UNAIDS_WHOpaper2.pdf
 17. UNAIDS og WHO 2009. *AIDS epidemic update.*
http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/dataimport/pub/report/2009/jc1700_epi_update_2009_en.pdf
 18. UNAIDS og WHO 2008. *2008 Report on the global AIDS epidemic, graphics power point.*
<http://www.who.int/hiv/data/en/index.html>
 19. Bergsjø Per, Maltau Jan Martin, Molne Kåre & Nesheim Britt-Ingjerd 2008. *Obstetrikk og Gynekologi, 4. opplag.* Gyldendal Norsk Forlag.
 20. Markestad Trond 2009. *Klinisk Pediatri, 2. utgave.* Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS.
 21. Kumar Vinay, Cotran Ramzi S & Robbins, Stanley L 2003. *Robbins Basic Pathology, 7th edition.* Saunders.
 22. Åsjø Birgitta, Skar Anne Grete, Samdal Helvi Holm et al 1998. *Rapport fra HIV strategimøte 1997.* <http://www.fhi.no/dav/1535f9f834.pdf>
 23. Lea Tor 2006. *Immunologi og immunologiske teknikker, tredje utgave.* Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS.
 24. Preiser Wolfgang & Korsman Stephen 2007. *HIV Medicine 2007. HIV testing.*
<http://www.hivmedicine.com/hivmedicine2007.pdf> Side 41-57.
 25. *Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell 2010.* Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS.
 26. Reinart L M, Hægland A, Tollefsen M F et al. *HIV-screening av gravide i Norge.* Tidsskrift for Den norske legeforening 2000; 120:221-4.
 27. Simonsen Terje, Aarbakke Jarle & Lysaa Roy 2004. *Illustrert farmakologi bind 2, 2. utgave.* Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS.
 28. Rang H P, Dale M M, Ritter J. M. & Moore P. K. 2003. *Pharmacology, fifth edition.* Elsevier Limited.
 29. WHO, HIV/AIDS Department 2009. *Key messages. New WHO recommendations: Preventing mother-to-child transmission.* <http://www.who.int/en/>. Besøkt juni 2010.
 30. WHO, HIV/AIDS Department 2010. *Rapid advice. Use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infections in infants. Version 2.*
<http://www.who.int/hiv/pub/mtct/advice/en/index.html>

31. Kuhn Louise, Sinkala Moses, Semrau Katherine et al. *Elevations in Mortality Associated with Weaning Persist into the Second Year of Life among Uninfected Children Born to HIV-Infected Mothers*. *Clinical Infectious Diseases* 2010;50:437-44.
32. WHO, HIV/AIDS Department 2009. *Key messages. New WHO recommendations: Antiretroviral therapy for adults and adolescents*. http://www.who.int/hiv/pub/arv/art_key_mess.pdf
33. Vocks-Hauck Mechthild 2007. *HIV Medicine 2007. Pregnancy and HIV*. <http://www.hivmedicine.com/hivmedicine2007.pdf> Side 353-368
34. Størdal K. *Hivsmitte frå mor til barn – kan epidemien stoppes?* *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2010; 130:480-2.
35. Humphrey Jean H, Marinda Edmore, Mutasa Kuda et al. *Mother to child transmission of HIV among Zimbabwean women who seroconverted postnatally: prospective cohort study*. ZVITAMBO study group. *BMJ* 2010;341:c6580.
36. Haram K, Jensen OHR, Dalen A et al. *HIV-infeksjon hos gravide – klinikk og behandling*. *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2002; 122:704-7.
37. Chigwedere Pride, Seage III George R, Lee Tun-Hou et al. *Efficacy of Antiretroviral Drugs in Reducing Mother-to-Child transmission of HIV in Africa: A Meta-Analysis of Published Clinical Trials*. *AIDS research and human retroviruses*. Volume 24, Number 6, 2008. DOI: 10.1089/aid.2007.0291
38. Ministry of Health, Government of Botswana 2008. *Botswana national HIV/AIDS treatment guidelines: version 2008*. <http://www.moh.gov.bw/templates/moh/File/BOTSWANA%20HIVAIDS%20TREATMENT%20%20GUIDELINES%20%28November%201%202008%29.pdf>
39. Ministry of Health, Government of Botswana. *2009 Botswana Second Generation HIV Antenatal Sentinel Surveillance Technical Report*. <http://www.hiv.gov.bw/uploads/2009ancss.pdf>
40. Moodley Dhayendre, Esterhuizen Tonya, Reddy Logan et al. *Incident HIV Infection in Pregnant and Lactating Women and Its Effect on Mother-to-Child Transmission in South Africa*. *The Journal of Infectious Diseases* 2011;203:1231-4.
41. Li Jon 2004. *Morsmelk – til skade og velsignelse*. <http://www.forskning.no/artikler/2004/mai/1084267335.88>
42. WHO, HIV/AIDS Department 2009. *Key messages. New WHO recommendations: Infant feeding in the context of HIV*. http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/infant_key_mess.pdf
43. Abrams Elaine J, Myer Landon, Rosenfield Allan et al. *Prevention of mother-to-child transmission services as a gateway to family-based human immunodeficiency virus care and treatment in resource-limited settings: rationale and international experiences*. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, september 2007. 0002-9378.
44. Niehues Tim & Lyall Hermione 2007. *HIV Medicine 2007. Antiretroviral therapy in children*. <http://www.hivmedicine.com/hivmedicine2007.pdf> Side 369-386.
45. Store Norske Leksikon. *Botswana*. <http://snl.no/Botswana>
46. Wikipedia. *Botswana*. <http://no.wikipedia.org/wiki/Botswana>
47. Ministry of Health, Government of Botswana. *About Ministry of Health*. <http://www.gov.bw/en/Ministries--Authorities/Ministries/MinistryofHealth-MOH/About-MOH/About-MOH/>
48. Fawzy Ashraf, Arpadi Stephen, Kankasa Chipepo et al. *Early Weaning Increases Diarrhea*

- Morbidity and Mortality Among Uninfected Children Born to HIV-infected Mothers i Zambia.* Journal of Infectious Diseases 2011;203:1222-30.
49. Coovadia Hoosen & Kindra Gurpreet. *Breastfeeding, HIV transmission and infant survival: balancing pros and cons.* Current Opinion in Infectious Diseases 2008, 21:11-15.
50. Engebretsen IMS & Tylleskär T. *HIV, amming og antiretrovirale medisiner.* Tidsskrift for Den norske legeforening 2010; 130:520-2.
51. Tylleskær T 2004. *Mors vanskelige valg.* Tidsskrift for Den norske legeforening 2004; 124:73-4.
52. Bulterys Marc & Wilfert Catherine M. *HAART during pregnancy and during breastfeeding among HIV-infected women in developing world: has the time come?* AIDS 2009, 23:2473-2477.
53. McIntyre James. *Use of antiretrovirals during pregnancy and breastfeeding in low-income and middle-income countries.* Current opinion in HIV and AIDS. 2010, 5:48-53.
54. Steen T W. *HIV-smitte fra mor til barn i Botswana.* Tidsskrift for Den norske legeforening 2006; 126:1362-3.
55. Mofenson Lynne M. *Protecting the Next Generation – Eliminating Perinatal HIV-1 Infection.* New England Journal of Medicine 2010, 362:24.
56. Mehta Saurabh, Hunter David J, Mugusi Ferdinand M et al. *Perinatal Outcomes, Including Mother-to-Child Transmission of HIV, and Child Mortality and their Association with Maternal Vitamin D Status in Tanzania.* The Journal of Infectious Diseases 2009;200:1022-30.