

**VERTIKAL OVERFØRSEL AV HIV-1**  
MED HOVEDVEKT PÅ  
**FOREBYGGING I UTVIKLINGSLAND**

PROSJEKTOPPGAVE I GRUNNSTUDIET I MEDISIN

Litteraturstudie, september 2004

**Skrevet av**

Helle Marie Roaldset  
Merete Isachsen  
Åshild Fatland

**Veileder**

Professor Babill Stray-Pedersen

## FORORD

I anledning tema for prosjektoppgaven i grunnstudiet medisin, valgte vi HIV-overførsel fra mor til barn, med fokus på forebygging i utviklingsland. Dette er et alvorlig og problemfullt helseområde, med store internasjonale utfordringer. Vår veileder, Professor Babill Stray-Pedersen, satte oss i kontakt med Dr Sia Msuya, som holder på med en stor studie, "HIV incidence and determinants of mother-to-child transmission in Moshi urban district, Tanzania". Vi fikk lov til å dra til Moshi for å besøke mor-/barnklinikkene som er med i forskningsprosjektet. Dette var en unik opplevelse for oss, både medisinsk erfaringsmessig og følelsesmessig. Vi ble imponert over sykepleiernes engasjement og kunnskap. Det gjorde inntrykk å oppleve på nært hold hvor omfattende, både personlige og samfunnsmessige, lidelser denne sykdommen fører med seg. Det er derfor med ydmykhet vi skriver denne oppgaven.

## INNHALDSFORTEGNELSE

<b>Forkortelser</b>	4
<b>Abstract</b>	5
<b>Innledning</b>	6
<b>Metode</b>	10
<b>Forebygging av vertikal HIV-overførsel i utviklingsland</b>	12
Generell forebygging	12
Prenatal forebygging	16
Perinatal forebygging	19
Postnatal forebygging	25
<b>Diskusjon</b>	34
Generell forebygging	34
Prenatal forebygging	35
Perinatal forebygging	38
Postnatal forebygging	39
<b>Konklusjon</b>	45
<b>Litteratur</b>	47

## FORKORTELSER

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ARVT	Antiretroviral terapi
CMV	Cytomegalovirus
ESR	Erytrocytt sedimenterings rate
HAART	Høyaktiv antiretroviral terapi
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IgM	Immunglobulin M
IgG	Immunglobulin G
IgA	Immunglobulin A
IU	International units
kg	kilogram
kJ	kilojoule
KT	Kombinasjonsterapi
mL	milliliter
NVP	Nevirapine
RNA	Ribonukleinsyre
STD	Sexually Transmitted Diseases
3TC	Lamivudine
Vit K	Vitamin K
Vit A	Vitamin A
WHO	World Health Organization
ZDV	Zidovudine

## **ABSTRACT**

### **Background**

Between 34 and 46 million people are today infected with HIV. The majority of these are living in Sub-Saharan Africa. In 2003 almost 1 million children were infected, predominantly from their mother during pregnancy, labor or through breastfeeding.

### **Objectives**

This paper reviews interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV-infection in developing countries.

### **Method**

We have mainly used the Cochrane Library, Pub Med and the archives of Den Norske Lægeforening for literature searches.

### **Results**

An important measure in preventing mother-to-child transmission of HIV is to teach women in reproductive age about HIV. Testing for the virus is essential for early intervention against transmission. It is important to offer infected pregnant women treatment of additional sexual transmitted diseases and to give them vitamin supplements. Different antiretroviral medicine is found to reduce the transmission rate. Cesarean section is also effective if performed elective before the membrane ruptures. Exclusive breastfeeding with early weaning is recommended in developing countries as formula feeding is difficult to perform properly.

### **Conclusion**

There are several interventions that may reduce the risk of vertical transmission. These vary from sexual health education to medical treatment and food recommendation. Some interventions are too expensive for developing countries, such as cesarean section, some antiretroviral treatment and formula feeding. The best way in these countries to prevent transmission is through information about HIV, testing and counseling, as well as nevirapine prophylaxis. Prevention of vertical HIV transmission in developing countries struggles to become better.

## INNLEDNING

HIV/AIDS var ukjent for et kvart århundre siden, men er nå den ledende dødsårsak og årsak til tapte år av fruktbar alder for voksne mellom 15 og 60 år, globalt sett. Det er estimert at mellom 34 og 46 millioner mennesker lever med HIV/AIDS i verden. 2/3 av disse bor i Afrika, hvor en av tolv er infisert. I Norge er det i meldt om i underkant av 2.000 smittede personer med fra epidemiens begynnelse til 1999 (3). HIV/AIDS har allerede drept over 20 millioner mennesker globalt. I 2003 døde 3 millioner mennesker av AIDS (1). I 2003 ble 5 millioner mennesker infisert av HIV. De fleste smittes via heteroseksuelt samleie. I underkant av 1 million barn ble smittet i 2003, og 90 % ble smittet av sine HIV-positive mødre, under svangerskapet, fødselen eller ved amming (2). Gjennomsnittlig forventet levealder i afrikanske land sør for Sahara er 47 år, i motsetning til den estimerte levealderen 62 år uten AIDS (4). Den eksponentielle økningen gjør dette til et globalt helseproblem det haster med å kontrollere(1).

Cirka 6 millioner mennesker i utviklingsland vil dø av HIV/AIDS snart, hvis de ikke får behandling. Bare 400.000 av disse fikk behandling i 2003. Målet til WHO og FN er at 3 millioner skal behandles med antiretrovirale medikamenter innen 2005 (1).

Den høye prevalensen i Afrika, og spesielt land sør for Sahara, gjør at flere land står i fare for å gjennomgå økonomisk kollaps, hvis de ikke får epidemien under kontroll. Det er helt nødvendig med både forsterket forebygging for å sikre fremtidige generasjoner, og ekspandert antiretroviral behandling for å sikre stabilitet i lokalsamfunn og styrke fundamentet for videre utvikling (1). Omfanget av problemene rundt denne sykdommen var bakgrunnen for vårt valg av oppgavetema.

Patologisk sett er HIV et virus som gir kronisk livslang infeksjon. Virusset innvaderer immunceller, spesielt T4 lymfocytter, og inkorporeres via enzymet revers transkriptase i cellenes genmateriale (8). Viruset ligger inaktivt, og når cellene aktiveres ved immunresponser, aktiveres også virusarvestoffet, og det produseres store mengder nye virus. Ved progresjon av HIV-infeksjonen ødelegges T4-cellene, og det cellulære immunforsvar svekkes. Da immunceller er avhengige av hverandre, utvikles etter hvert også mer generell

immunsvikt (6). AIDS ble først rapportert av Centers for Disease Control i 1981, og har siden blitt en av hovedepidemiene på verdensbasis (5). Det tar gjennomsnittlig mer enn ti år fra man smittes til man får AIDS ubehandlet (7).

HIV er påvist i de fleste kroppsvæsker, men smitter bare ved seksuell kontakt, inokulasjon, via blod- og vevsoverføring, og vertikalt fra mor til barn. Vaginalt samleie har < 1 % smitterisiko, men denne øker opp til 6 % ved åpne genitale sår. Den HIV positive smitter ulikt i sitt kliniske forløp. Risikoen er størst i de to første månedene etter smitte, den avtar i asymptomatisk fase, for så å tilta ved utviklet AIDS (6,7). I vestlige land har epidemien spredd seg særlig hos homo-/biseksuelle menn og blant intravenøse stoffmisbrukere, mens smitteoverføringen i Afrika og Asia hovedsakelig har vært heteroseksuell og vertikal (6). I Norge har vi fått en viss økning i heteroseksuell smitte.

HIV infeksjon blir diagnostisert ved påvisning av antistoff mot HIV. Serokonversjon skjer vanligvis innen 8-12 uker etter smitte. Man kan også påvise HIV-antigen eller dyrke av virus, som kan være positiv før antistoff kan påvises. I utviklingsland hvor man har begrensede ressurser, bruker en enkle immunologiske tester mot HIV-antistoff.

HIV-infeksjon gir kliniske manifestasjoner fra flere organsystemer. Generelt får man nedsatt allmenntilstand og feber i 1-2 uker. Man kan blant annet også få langvarige øvre og nedre luftveisinfeksjoner, hudutslett og genital utflod. Når AIDS er fullt utviklet, har man ofte encefalopati, opportunistiske infeksjoner som candidoser, og opportunistiske cansere som Kaposi sarcoma og Non Hodgkins lymfoma.

Problemstillinger rundt HIV/AIDS er mange. Vi vil i denne oppgaven konsentrere oss om forebygging av HIV-overførsel fra mor til barn i utviklingsland.

Overføring av HIV-smitte fra mor til barn antas å kunne skje under svangerskapet, ved fødsel og i ammeperioden (9,10). Størsteparten av smitteoverføringen skjer trolig sent i graviditeten eller ved fødselen (11,12). I Europa og Nord-Amerika estimeres den vertikale smitteraten av HIV-1 til 16-20%, i Afrika til 25-40% og i Thailand til 19-24% (13).

Risikoen for smitteoverføring til barnet avhenger av den HIV-positive morens sykdomstilstand. Sannsynligheten for HIV-overføring er stor hvis moren har høy HIV-RNA-konsentrasjon i blodet (mer enn 1000 kopier/ml). Dette er som regel tilfelle hvis moren nylig er smittet og hvis moren har avansert HIV-sykdom. Ved langt kommet sykdom er moren i tillegg immunokomprimert med lavt antall CD4. Dette øker også overførings sjansen.(15,16).

Under svangerskapet presenterer placenta både en fysisk og en immunologisk barriere som hindrer HIV- smitte hos  $\frac{3}{4}$  av HIV-positive mødre. Ved betennelse i fosterhinnene eller skade i placenta, for eksempel ved for tidlig forløsning, øker sjansen for transplacental virusoverføring.(9,14). Virus vil da kunne påvises i fostervann og eventuelt i fostervev (10).

Det er mange grunner til at smitterisikoen er stor ved fødsel. For det første skilles HIV ut i cervix og kan spres ved direkte kontakt mellom spedbarnets hud og morens slimhinne i fødselskanalen (10). For det andre er muligheten stor ved fødsel for at barnet skal bli eksponert for morens blod og således bli smittet. Dette gjelder ved invasive obstetriske prosedyrer som for eksempel amniocentese, overvåkning med skalpelektrode og pH-måling av fosterblod (16,17). Instrumentell forløsning kan også skape rifter og sår både hos mor og barn. Episotomi har derimot ikke blitt påvist å øke infeksjonsfaren (10). Smitterisikoen er til slutt også vist å øke ved langvarig fostervannsavgang, det vil si mer enn 4 timer før forløsning (10,17).

Hos HIV-positive kvinner vil amming øke sjansen for at barnet blir smittet med 50 % (20). Barn som blir matet med en blanding av brystmelk og ernæring, har større sjanse for å bli HIV-smittet enn de som kun blir ammet eller ikke ammet i det hele tatt. Grunnen til dette kan være at urent vann/mat ødelegger tarmmucosa og gjør den mer gjennomtrengelig for HIV fra brystmelken (21). Hvis moren blir HIV-smittet etter fødsel, ved samleie eller ved blodtransfusjon, øker infeksjonsfaren gjennom brystmelken på grunn av viremi. Brystabscess, mastitt og rifter i brystvortene øker også sjansen for smitte.



Prematuritet og lav fødselsvekt øker sjansen for å bli smittet av HIV-positiv mor. Dette skyldes trolig dårlig utviklet beskyttende slimhinner, dårlig utviklet immunsystem samt lavt antall maternelle antistoff hos barnet (18). Maternell mangel på vitamin A er også assosiert med økt HIV-smitte fra mor til barn. En årsak til dette kan være at placenta og fødselskanalen lettere blir skadet ved fødsel (22). Samtidig infeksjon med seksuelt overførbart sykdom synes også å lette overføringen av HIV (10). Stoffmisbruk og røyking øker likeledes smittefaren.

Vi vil i denne oppgaven beskrive og diskutere vertikal smitteforebygging i utviklingsland. Våre påstander og konklusjoner vil bygge på informasjon innhentet via nettsøk på originalartikler og systematiske oversiktsartikler, artikler fra tidsskrifter, og lærebøker. Oppgaven er disponert slik at vi først tar for oss generell forebygging av vertikal HIV-overførsel. Deretter belyser vi aspekter ved pre-, peri- og postnatal forebygging. Så vil vi diskutere funnene og konkludere kronologisk. Til slutt følger oppsummering av konklusjoner.

## METODE

Vi valgte tidlig å gjøre et litteraturstudium. Tema var bestemt, men problemstillingen var litt usikker da vi besøkte Moshi i Tanzania. Der observerte vi og fikk ulike arbeidsoppgaver på landsbyklinikken Pasua og Majengo over fire uker. Mye av inspirasjonen, den visuelle informasjonen, og den uformelle kunnskapen, har vi derifra.

Valget av problemstilling falt på forebygging av HIV-1 smitte fra mor til barn i utviklingsland. Veileder nevnte at dette kunne bli for vidt, men vi ønsket å prøve å få et bredt perspektiv, for heller å begrense detaljrikdommen.

For å besvare problemstillingen, har vi studert fagbøker, artikler, og forskningsartikler hentet fra internett. Ord vi brukte i litteratursøket på nettet: HIV, AIDS, Africa, mother, child, transmission, prevention, antiretrovirals, placenta, caesarean section, breastfeeding.

I Cochrane library, som regnes for å være den beste kilden for å finne systematiske oversikter, fant vi to systematiske oversiktsartikler, og noen randomiserte kontrollerte studier.

Mesteparten av originalartiklene vi har brukt, har vi funnet i den bibliografiske databasen PubMed, hvor det er lagt inn metodologiske filtre som målretter søket mot artikler med bestemte design. Her fant vi studier som var publisert i blant annet JAIDS, Lancet, Pediatrics, Infection Diseases Journal, American Journal in Obstetric & Gynecology. De studiene vi har referert mest til, er randomiserte kontrollerte kliniske studier som vurderer effekten av tiltak, der forsøkspersonene fordeles tilfeldig til intervensjonsgruppe eller kontrollgruppe. Dette er en effektiv måte å sikre at gruppene blir sammenlignbare (23), og designet er mer pålitelig enn for eksempel observasjonsstudier. Vi har også brukt noen epidemiologiske undersøkelser, og da helst kohortstudier hvor man følger en gruppe mennesker over tid. Dette er nyttig i vår problemstilling, hvor vi ønsker å se følgene av ulike intervensjoner for å påvise kausalitet. Videre fant vi artikler i Tidsskrift for Den norske Lægeforening.

Vi har også hentet informasjon fra ulike nettsider, blant annet WHO's offisielle sider, for å finne oppdaterte internasjonale retningslinjer og handlingsprogrammer.

Videre har vi lest fagbøker i pediatri, obstetrikk, helsearbeid i utviklingsland, og allmenntidisin.

Innenfor dette feltet pågår det mye forskning, og det publiseres stadig nye studier. Dette medfører at litteratur fort blir foreldet, metoder avkastes, og ny viten verifiseres. I valg av litteratur har vi prøvd å ta hensyn til dette, og ikke brukt studier/litteratur som er utgitt før 1994.

Originalartiklene vi har brukt som kilder i vårt litteraturstudium, er generelt omfattende med tanke på antall forsøkspersoner, og tidsperspektivene har vært relativt vide. Derimot kan man si at studiene har vært relativt homogene hva angår sted, da flere vi har referert til er fra afrikanske land sør for Sahara. Dette er det området hvor HIV-prevalensen er høyest, og følgelig her det er lettest å finne egnede forsøkspersoner og utføre studier.

Når det gjelder eksklusjonskriterier og sammenlignbarhet, synes de fleste kildene å være godt gjennomført.

De systematiske oversiktene vi har brukt, bedømte vi som gode både kvalitativt og kvantitativt. Formålene var klart formulerte, kriteriene for inklusjon av primærstudier var klare, og resultatene var presise.

Vi har konferert med Professor Babill Stray-Pedersen angående problemstilling, og fått informasjon om lokale behandlings- og forebyggingsmetoder i Moshi, Tanzania, av Sia E Msuya. Bortsett fra dette har vi ikke konferert med fagpersoner på området.

Vi har sannsynligvis ikke mestret å lage en fullgod beskrivelse av samtlige intervensjoner for å forebygge mot HIV-overførsel fra mor til barn i utviklingsland, og faktorene vi har diskutert er muligens ikke fullgodt beskrevet. Dersom vi hadde snevret inn problemstillingen, og gått mer i dybden på et mer begrenset felt, kunne vi vært nærmere dette målet. Det valgte vi likevel ikke å gjøre, da vi gjerne ville skrive en oppgave med et mer helhetlig perspektiv.

## **FOREBYGGING AV VERTIKAL HIV-OVERFØRSEL I UTVIKLINGSLAND**

### **Generell forebygging**

Forebygging av vertikal HIV-smitte er ikke et isolert foretak, men en integrert del av eksisterende infrastruktur i helsetjenesten. Samfunnsmedisinsk sett består dette av internasjonale handlingsprogrammer, lokale informasjonskampanjer, rutinemessig rådgivning og frivillig testing i forbindelse med svangerskapskontroller ved mor/barn klinikker, behandlingsregimer, og helseopplysning i skolen. Det er et internasjonalt helsepolitisk problem at man ikke har ressurser til å behandle og støtte HIV-positive mødre og deres familier. Derfor blir et svært viktig delmål i kampen mot HIV/AIDS å fokusere på forebygging, blant annet forebygging av HIV-overførsel fra mor til barn.

Når det gjelder internasjonale handlingsprogrammer, finnes det flere av disse. Et av de siste initiativene kommer fra WHO, ”3 by 5”, hvor målet er å behandle 3 millioner HIV-infiserte i utviklingsland innen 2005. ”The Centers for Disease Control and Prevention” kommer stadig med nye retningslinjer basert på ulike studier.

Angående forebygging av HIV-overførsel fra mor til barn, har FN i samarbeid med WHO og flere andre internasjonale helseorganisasjoner utarbeidet fire hovedstrategier (27): 1. Forebygge ny HIV-infeksjon blant unge menn og kvinner. 2. Hindre uønskede graviditeter blant HIV-positive kvinner. 3. Minske risikoen for vertikal HIV-transmisjon fra gravid seropositiv kvinne. 4. Pleie, behandling og støtte til HIV-infiserte kvinner, og deres barn og familie.

For å gjøre unge menn og kvinner oppmerksom på sykdommen, dens smitterisiko og prognose, der det essensielt med folkeopplysning om HIV. Informering bør drives på flere arenaer, blant annet i skolen, i medier, og klinikker og sykehus.

Den sikreste måten å redusere vertikal HIV-smitte på, er primært å forebygge mot HIV-infeksjon generelt i befolkningen, spesielt hos kvinner i reproduktiv alder (54). Det er både sosiale og biologiske grunner til man har funnet at infeksjonsraten er høyere og smitten skjer i yngre alder hos kvinner enn hos menn. Både kulturelle tradisjonelle kjønnsrollemønstre, lav utdanning, og arbeidsledighet gjør kvinnene sårbare. Risikoen for smitteoverføring fra mann til kvinne er to til tre ganger større enn fra kvinne til mann (57), både når det gjelder HIV og andre seksuelt overførbare sykdommer. Kvinner har vist seg å ha høyere prevalens av genitale sår og andre genitale infeksjoner, som er kjent for å øke risikoen for heteroseksuell HIV-transmisjon. Utdanningsprogrammer og HIV-1 forebyggende kampanjer retter seg derfor ofte mot kvinner som gruppe, og gunstig tidspunkt og sted for dette er primærhelsetjeneste og mor-/barnklinikker som driver familieplanlegging og svangerskapsomsorg.

Det er svært viktig å forebygge mot HIV-smitte av gravide kvinner, både for kvinnens egen del, og for fosteret. HIV viremi er høy etter nyervervet infeksjon, og dette øker risikoen for vertikal smitte (56). Serokonversjon under graviditeten er følgelig svært uheldig. I en forebyggende setting er det fundamentalt at kvinner får tilgang på informasjon, testing, diagnostisering, rådgivning og støtte, inkludert anbefaling om familieplanlegging hvis infeksjon påvises. Identifisering av infeksiøse kvinner er viktig, selv om man i ressursfattige land ikke kan tilby medikamentell behandling i noen grad. Informasjon om sykdommens patogenese, kvinnens helse og prognose, smitemåter, sannsynlige effekter på graviditet, og risiko for vertikal smitte, kan påvirke kvinnen til å velge prevensjon og familieplanlegging fremfor svangerskap. Man må også informere om at HIV ikke er smittsomt ved vanlig sosial kontakt. Dersom pre-test informeringen er god og konfidensialitet sikres, har man funnet at opp mot 98 % lar seg HIV-teste (8). Dersom en gravid kvinne tester positivt, bør hun få rådgivning og informasjon, blant annet om intervensjoner for å redusere risikoen for vertikal transmisjon. Den som informerer bør være trent helsepersonell som er del av et større team med leger inkludert. Adekvat mengde helsepersonell må få trening og opplæring i å gi informasjon og drive rådgivning, og må støttes administrativt. Denne utdanningen av helsearbeidere må blant annet bestå av innføring i oppdaterte anbefalinger og retningslinjer basert på ny forskning.

Det er gjort en studie (25) blant gravide kvinner i Vest-Afrika, hvor man evaluerte to teknikker angående rådgivning og informasjon før HIV-testing. En gruppe fikk individuell rådgivning, en annen fikk informasjon i grupper. Man sammenlignet antallet som ville ta HIV-test, og seroprevalensen av HIV i de to gruppene. Gruppene var sammenlignbare med hensyn til alder, utdanningsnivå, yrke, religion, samlivsstatus, og antall tidligere graviditeter og para. De fleste var unge muslimer med lav utdanning. Man fant ingen signifikant forskjell i antallet som godtok HIV-test. Andelen var over 90 % i begge gruppene. HIV-seroprevalens var 28 % lavere i den gruppen der informasjonen ble gitt individuelt.

Informasjon, HIV-testing og rådgivning har i en studie (26) vist seg å være aller mest kostnadseffektivt hvis dette rettes mot høyrisikogrupper som prostituerte og kunder, andre med multiple seksualpartnere, allerede HIV-positive, og personer som behandles med medikamenter intravenøst eller tar rusmidler intravenøst. Forøvrig viste den samme studien at det også er kostnadseffektivt å drive allmenn informering og testing. Prevalensen av HIV ble redusert etter at denne intervensjonen ble satt i gang. Det er i etterkant av studien gjort flere sensitivitetsanalyser, og alle viser at tiltaket er kostnadseffektivt, og denne effekten øker signifikant hvis intervensjonen rettes mot populasjoner med høy HIV-1 prevalens (28)

En studie blant ungdomsskoleelever i Sør Afrika (29) viser at kunnskapen om HIV økes signifikant mer etter presentasjon av et drama program / skuespill, sammenlignet med utdeling av skriftlig informasjonsmateriale, samtidig som holdninger angående HIV/AIDS også ble signifikant bedret. Forskjellene var uavhengige av alder, kjønn, skole og seksuell erfaring.

Når det gjelder antiretroviral behandling, er dette kostbart både når det gjelder behandling mot sykdommen og forebygging mot vertikal transmisjon. I utviklingsland er det ikke gjennomførbart økonomisk å drive aggressiv kombinasjonsbehandling, som man gjør i industrialiserte land. Man har likevel kommet frem til et effektivt og billig regime bestående av Nevirapine 200 mg som enkel dose til mor ved fødselen, og 2mg/kg kroppsvekt til barnet

innen 72 timer etter fødselen. Dette koster bare US\$ 4 (8). Flere undersøkelser ligger til grunn for disse retningslinjene.

Utdeling av kondomer, spesielt til HIV-negative gravide kvinner og ammende kvinner med høy risiko for å bli HIV-smittet, er en viktig intervensjon. Det har vist seg å være svært kostnadseffektivt med utdeling av kondomer (26). Kondomutdeling, sammen med andre tiltak for å kontrollere seksuelt overførbare sykdommer, reduserte den årlige insidensen av HIV-infeksjon med mellom 8.000 og 10.000 tilfeller, i en studie i Nairobi. Også utdeling av femidomer, som er betraktelig dyrere, har vist seg kostnadseffektivt (26).

Seksuelt overførbare sykdommer har i flere studier vist å signifikant øke risikoen for HIV-overførsel seksuelt. Dette gjelder særlig genitale infeksjoner som forårsaker ulcerasjoner. Informering, diagnostisering og behandling av slike sykdommer har vist seg å være svært kostnadseffektiv HIV-forebygging (26). Kontroll av STD ble i en kohort studie av 10.000 personer i høyprevalente områder i Kenya og Tanzania vist å være en bedre intervensjon kostnadseffektivt sett enn informasjon, rådgivning og HIV-testing (50). I et samfunnsmessig perspektiv blir forebygging av seksuell HIV-smitte en indirekte og betydningsfull måte å minske risikoen for senere vertikal smitte på. Behandling av sykdommer assosiert med cervikal og vaginal inflammasjon og sårdannelse har vist seg å redusere mengden av HIV i slimhinner og utflod, og reduserer dermed sannsynligvis risikoen for smitte fra mor til barn ved å minske mengden infeksivt sekret barnet blir utsatt for i fødselskanalen (56). Derfor er det antatt at intervensjoner for å kontrollere genitale infeksjoner hos HIV-positive gravide vil redusere faren for vertikal transmisjon. Vertikal HIV-overførselsrate er høyest i områder hvor HIV og STD er høyprevalent, så en tror at STD kontroll kan medføre langsiktig heteroseksuell HIV-forebygging, og følgelig færre HIV-infiserte kvinner i reproduktiv alder. En stor randomisert studie i Uganda 2003 (49), hvor man behandlet STD og gjorde intervensjoner for atferdsendring, fant at ingen av disse to tiltakene medførte reduksjon i HIV-insidensen. Det ble derimot rapportert lavere insidens av Herpes Simplex 2, reduksjon i antall tilfeldige seksualpartnere, økt kondombruk, redusert prevalens av Gonorrhea og aktiv Syfilis, i de gruppene man gjorde intervensjoner, i forhold til i kontrollgruppen.

En annen forebyggende intervensjon er å redusere blodsmitte. Man bør ikke gi blodtransfusjon unødige. I denne sammenheng er det blant annet viktig å forebygge anemi, assistere ved vanskelige fødsler, og forsøke å unngå post partum blødning.

Trygg testing av blodprodukter er kostbart og krever ressurser. Kostnadseffektiviteten av denne intervensjonen er avhengig av HIV-prevalensen i befolkningen. Muligheten til å utføre blodtesting er imidlertid ofte minimal i ressursfattige strøk hvor HIV-prevalensen er høy.

Når det gjelder vitenskap og forskning, har man enda ikke sikker viten om hvilke faktorer som påvirker HIV-overførsel fra mor til barn, og med hvilken mekanisme de ulike faktorene øker eller reduserer smittefaren (54). Flere risikofaktorer har blitt foreslått, noen har blitt sannsynliggjort, og man har funnet at andre faktorer synes å beskytte mot vertikal transmisjon. Mye forskning gjøres, og det er behov for enda mer forskning på dette området. Videre er det en utfordring å overføre konklusjoner fra kliniske studier til kordinerte allmenn- og samfunnsmedisinske strategier for å forsøke å redusere HIV-1 transmisjon fra mor til barn på et globalt nivå. Det forskes også på vaksiner mot HIV, både med tanke på å forebygge smitte og å forsinke sykdomsprogresjonen. Samtidig forskes det på nye medikamenter i anledning behandling av allerede ervervet infeksjon. Det er nylig lansert et forslag på hvordan HIV kan drives ut av kroppen ved å slå ut langtids HIV-reservoir, da man har funnet en forbindelse mellom viruset og ulike gener, og nye mål for blokkering av replikasjon (60).

### **Prenatal forebygging**

Man tilbyr ofte gravide HIV-testing samtidig som man informerer om sykdommen, også i de fleste ressursfattige områder. Tilbudet blir vanligvis gitt til kvinner idet de henvender seg ved mor/barn klinikker i forbindelse med svangerskapskontroll eller familieplanlegging. HIV-infeksjon påvises ved to tester, først en billig screeningtest med høy sensitivitet, deretter en rimelig og enkel ELISA-test med høy spesifisitet hvis den første var positiv. Dersom det er diskrepans mellom testene, tar man ofte en tredje mer kostbar PCR konfirmeringstest ved et annet laboratorium (54). Hvis den gravide kvinnen får diagnosen HIV, bør hun få rådgivning



av trent helsepersonell, inkludert informasjon om sykdommens prognose, sjanse for å smitte barnet, og faktorer som reduserer smittefaren.

Behandling av mors sykdom ved å redusere HIV-mengde i serum (8), er den viktigste enkeltfaktor for å redusere vertikal smitterisiko. Mors HIV-nivå i plasma under graviditeten er ved flere studier vist å være den sterkeste enkeltfaktoren med hensyn til å predikere vertikal smitte av viruset (39, 56). Også mengde virus i fødselskanalens slimhinne og sekreter er funnet å kunne påvirke smitterisikoen. Hvor infeksjons og smittefarlig et sekret er, avhenger av konsentrasjonen av patogen i væsken (56). Når det gjelder HIV-1 er det også andre virologiske faktorer som fasiliterer overførsel, som immunologisk symptomgivende HIV-sykdom. Ved kliniske symptomer på sykdom er det observert økt HIV-mengde i genitale sekreter. Grad av maternell immunosuppresjon, CD4-tall, CD4/CD8-ratio, og behandling opportunistiske infeksjoner er også av betydning. En kohort-studie i Uganda (55) fant at den totale vertikale transmisjonsraten var 37 % blant kvinner med reduserte CD4-tall eller kliniske symptomer på HIV-sykdom, mens raten bare var 16 % der kvinnene ikke viste tegn til immunosuppresjon. Gjennomsnittelig overføringsrate ble i denne studien funnet å være 23 %. En annen studie fra Tanzania konkluderte også med at den vertikale transmisjonsraten ble redusert der man minsket maternell virusmengde, og forsinket sykdomsprogresjonen (61). Risikoen ble redusert både like før, ved og etter fødsel.

Et kontroversielt regime (26), "HIVNET 012" foreslår å gi en enkel dose av Nevirapine til alle gravide i høyprevalente områder. Eventuelt kan dette være en midlertidig strategi, der HIV-informering og -testing ikke enda er igangsatt av økonomiske eller administrative grunner.

Angående kosttilskudd i graviditeten, fant man i en randomisert dobbelt-blind studie i Dar es Salaam, at multivitaminer hadde god effekt mht å minske risikoen for HIV-transmisjon (30). Også andre studier har kommet til samme konklusjon. Selv om enkelte forsøk ikke har funnet signifikant risikoreduksjon, anbefales det som et generelt råd å gi multivitamintabletter til gravide HIV-positive kvinner. En studie i Tanzania (11) har funnet at multivitamin tilskudd ikke minsker risikoen, men bedrer utfallet av graviditeten på flere andre måter.

Vitamin A er nødvendig for at immunsystemet (43) skal fungere optimalt, det har en viktig rolle i hematopoiesen, og det regulerer vekshormon-ekspressjon. Dermed er vitamin A med på å holde slimhinnene intakte (44). Mangel på vitamin A har blitt assosiert med økt risiko for vertikal smitte (8), muligens på grunn av medfølgende svakheter i placenta eller fødselskanalen. En hypotese er altså at mangel på dette vitaminet øker risikoen for pre- og perinatal HIV-overførsel fra mor til barn. Observasjonsstudier viser at lav plasmakonsentrasjon av vitamin A hos gravide er assosiert med økt HIV-mengde i genitale slimhinner og sekreter (37, 54), og høyere rater av vertikal HIV-overførsel (36), og støtter følgelig hypotesen. En klinisk studie i Tanzania (38), og en placebo-kontrollert klinisk studie fra Malawi (31), konkluderte derimot med at dette ikke er tilfelle, da man ikke kunne påvise noen sammenheng mellom kosttilskudd av vitamin A under svangerskapet og reduksjon i HIV-infeksjon hos de nyfødte. Heller ikke ved en studie i Zimbabwe fant man noen korrelasjon mellom plasmanivå av vitamin A og HIV-nivået i plasma (40). Man fant derimot at vitamin A supplementering var relatert til færre tilfeller av malaria-infeksjoner (47). In vivo studier antyder at vitamin A nedregulerer akutfaseproteiner og andre inflammatoriske responser (48), og retinol har vist seg å kunne hemme parasitt-vekst direkte og bedre paracitt-clearance i in-vitro studier.

Det har blitt vist at den placentofetale barriere kan beskytte mot HIV-transmisjon, selv om viruset er identifisert i placenta. Det er også funnet at ulike signalmolekyler har antivirale og dermed beskyttende faktorer. hCG-assosiert faktor (HAF) er vist å ha antiviral aktivitet in vitro (58), og synes derfor å beskytte mot transplacental HIV-overførsel. Betennelse i placentas membraner, chorioamnionitt, defineres som tilstedeværelse av polymorfnukleære celler leukocytter i hinnene eller i amnionvæsken. Infeksjon her kan forårsakes av oppadstigende eller hematogen infeksjonsspredning (55). Membranruptur medfører stor risiko for ascenderende infeksjon. Chorioamnionitt er ofte asymptomatisk, men kan føre til høy feber, forlenget membranruptur, og pretermin fødsel. Tilstanden er også antatt å føre til økt rate av perinatal HIV-transmisjon. Det blir derfor antatt viktig å unngå skade på placenta og betennelse i fosterhinnene / chorioamnionitt (8). En prospektiv, kohort oppfølgingsstudie i Mulago, Uganda, konkluderte med at inflammasjon i placentale membraner

(chorioamnionitt) øker raten av HIV-overførsel fra mor til barn (55). Man estimerte at 34 % av HIV-overførsel kunne unngås dersom man behandlet placentainflammasjon hos ikke-immunsupprimerte gravide HIV-positive kvinner. Den samme studien fant at transmisjonsratene økte signifikant der kvinnen hadde genitale infeksjøsår.

En annen av intervensjonene for å redusere risikoen for HIV-overførsel fra mor til barn, er å forebygge, diagnostisere og behandle andre seksuelt overførbare sykdommer, da disse eller den samtidige genitale inflammasjon er antatt å øke den vertikale smitterisikoen (8). Flere epidemiologiske studier antyder at genitale infeksjoner både med og uten sårdannelse fasiliterer HIV-transmisjon (56), og det er videre antatt at disse også øker risikoen for mor til barn smitte, via chorioamnionitt, cervicitt, eller ulcerasjoner i fødselskanalen. En studie i Tanzania (61) fant at Gonorrhoea var assosiert med intrauterin HIV-transmisjon, og at prematuritet sannsynligvis økte risikoen for vertikal smitte. Det er videre antatt at antimikrobiell behandling i svangerskapet for å forebygge ascenderende genital infeksjon kan redusere vertikal HIV-smitte (54, 56).

HIV seropositivitet er assosiert med redusert immunitet mot malaria hos gravide kvinner (8). Man har funnet økt rate av *P. Falsipharum* infeksjon hos HIV-positive gravide, spesielt multigravidae, med placental parasitemiae. Malariaparasitten slår seg ofte til i placenta (56), og kan derfra påvirke til ulike uønskede graviditetsutfall. Det er også funnet at systeminfeksjoner som malaria kan øke blodmengden av HIV, og da høy HIV-nivå i blod øker risikoen for vertikal virusoverførsel (59), blir forebygging og behandling av malaria aktuelt i et HIV-forebyggende perspektiv.

### **Perinatal forebygging**

Antiretroviral terapi (ARVT) er en viktig del av forebyggingen mot vertikal HIV-smitte. Denne type behandling består av medisiner som minsker mengden HIV hos infiserte personer. Siden risikoen for mor-til-barn-smitte av HIV øker med høy maternell virusmengde i blodet, blir slik medisin viktig. Antiretrovirale midler passerer placentabarrieren og kan i

noen tilfeller gi samme konsentrasjon i fosterets blod som i morens blod (64, 65). De kan derfor motvirke både infeksjon i fosterlivet og bidrar til profylakse hos nyfødte eksponert for HIV (65). HIV-RNA-konsentrasjonen i blodet samt virusutskillelsen i cervix reduseres med ARVT (66). Det har blitt vist at behandlingen kan redusere den vertikale smittesrisiko til 5-6 % (9,10). Smittesrisikoen kan dessuten senkes til 2 % dersom ARVT supprimerer maternell HIV-RNA-konsentrasjon tilstrekkelig (under 1000 kopier/ml)(9,10).

En type ARVT er nukleosid analog revers transkriptase hemmere. Medisinene hindrer HIV-replikasjonen ved å hemme enzymet revers transkriptase som transkriberer viralt RNA til DNA som får plass i genomet (62). De mest kjente blant disse er zidovudine (ZDV) og lamivudine (3TC). Andre er didanosine, stavudine og abacavir.

ARVT består også av ikke-nukleosid analog revers transkriptase hemmere. Disse medisinene hemmer også revers transkriptase (63). Det mest kjente medikamentet her er nevirapine (NVP). Andre er delavirdine og efavirenz (62). De har en rekke gode egenskaper, blant annet absorberes de raskt ved oralt bruk, har svært potent antiretroviral aktivitet og har lang halvveringstid (82, 83).

Proteasehemmere er den siste typen av de antiretrovirale medisinene. Disse heter indinavir, ritonavir, nelfinavir og saquinavir (62). Medisinene motvirker HIV ved å hemme en viruskodet protease som er nødvendig for modning av viruset (63). De brukes i kombinasjon med nukleosid og ikke-nukleosid analog revers transkriptase hemmere. Behandlingen kalles da høyaktiv antiretroviral terapi, HAART.

Det behandlingstilbudet som først ble opprettet på 90-tallet var med zidovudine (ZDV) monoterapi. I en studie fra USA og Frankrike fra 1994 (PACTG 076-studien) (67) fant man at bruk av ZDV fra uke 14-34, intravenøst under fødsel samt ZDV til barnet i 6 uker etter fødsel reduserte smittesrisikoen med 66 % sammenliknet med placebo. Andre studier kom senere fram til det samme (72), og siden har dette regimet vært mye brukt i vestlige land (63).

Alternative behandlingsopplegg har etter hvert også vist lav smittesisiko ved bruk av

ZDV. En kortvarig antenatal/intrapartum ZDV-profylaksestudium utført i Thailand (68) der ZDV ble gitt fra uke 36 og hver 3. time oralt under fødsel, viste en smittereduksjon på 50 %. Også i Afrika har liknende studier blitt utført. RETRO-CI-studien (69) brukte samme ZDV regime som i Thailand-studien og fant en smittereduksjon på 37 %. DITRAME-studien (70) så på en ZDV-behandling som startet i uke 36 og ble gitt under fødsel samt til mor 7 dager etter fødsel. Her ble smitterisikoreduksjonen etter 6 måneder på 38 % sammenliknet med placebo.

Betydningen av nettopp lengden på ZDV-monoterapi ble undersøkt i en stor studie fra Thailand (71). Fire forskjellige behandlingsopplegg ble sammenliknet. I det lengste regimet ble ZDV gitt fra uke 28, hver 3. time under fødsel og til barnet i 6 uker etterpå. Dette ble kalt 'long-long course'. Videre hadde man et 'short-short course' som begynte i uke 36 og varte ut 3. dagen etter fødsel. I 'long-short course' ble ZDV gitt fra uke 28 og i 3 dager etter fødsel mens i 'short-long course' begynte man i uke 36 og fortsatte i 6 uker etter fødsel. Man fant at overførselsrisikoen for det korteste opplegget ('short-short') var vesentlig høyere (10,5%) enn det lengste ('long-long') (6,5 %). De to andre behandlingsregimene hadde omtrent samme overførselsrisiko som 'long-long'-regimet.

Videre har en epidemiologisk studie i ikke-ammende populasjon i New York State, USA, demonstrert at overførselsrisikoen i fravær av antiviral behandling ble redusert fra 26,6 % til 10 % hos kvinner som ikke fikk antepartum ZDV, men mottok ZDV intravenøst i løpet av fødsel. Barna fikk ZDV i 6 uker etter fødsel (74). Selv når ikke antepartum og intrapartum behandling ble gitt kunne man oppnå redusert smitterisiko (9,3 %) hvis barnet ble gitt ZDV innen 48 timer etter fødsel. Ingen smittereduksjon ble observert hvis neonatal behandling ble startet på dag 3 eller senere.

Når det gjelder bivirkninger ble det i en ikke-randomisert studie fra Frankrike (77) funnet neutropeni og anemi hos 30 nyfødte der mor hadde mottatt lang behandling med ZDV (som i PACTG 076-studien) og 3TC fra uke 35 til fødsel (80). Det var 452 barn med i studien. I samme undersøkelse ble det rapportert om at to uinfiserte spedbarn var dødd på grunn av mitokondriell myopati. Senere studier har i midlertidig ikke kunnet vise til liknende fatale

utfall (85, 86). Heller ikke bivirkninger flere år etter kun ZDV-behandling er funnet da man studerte fire år gamle HIV-uinfiserte barn fra PACTG 076-studien (84).

Nevirapine (NVP) blir stort sett gitt med et kort behandlingsopplegg. Moren får en dose på 200 mg ved fødsel og barnet får en dose på 2mg/kg innen 72 timer etter fødsel. Denne behandlingen koster USS 4 mot et kort ZDV- regime som koster USS 480 (8).

Behandlingseffekten av NVP-regimet ble i en undersøkelse i en ammende populasjon i Uganda (HIVNET 012-studien)(73) studert mot en kort ZDV-behandling. ZDV ble gitt hver 3. time under fødsel samt 7 dager etter fødsel kun til barnet. NVP-opplegget reduserte overførselen med 38 % sammenliknet med ZDV-opplegget 14-16 uker etter fødsel (74).

I en studie ble det undersøkt om NVP og ZDV gitt til barnet i en uke etter fødsel reduserte smittefaren mer sammenliknet med bare NVP-behandling i en uke. Mor fikk som vanlig NVP intrapartum (87). Det viste seg at begge typer behandling var like effektive og at reduksjonen i smitterisiko tilsvarte den funnet i HIVNET 012 for kort NVP profylakse. Det har videre vist seg at smitterisikoen ikke blir ytterligere redusert hvis NVP gis i tillegg til lang prenatal AVRT (PACTG 316-studien) (89).

Det er ikke påvist toksisk effekt hos mennesker når det gjelder ikke-nukleoside revers transkriptase hemmere (76). En randomisert studie er nylig gjort der 75 uinfiserte barn ble behandlet med ulike regimer og doseringer av NVP i 6 måneder etter fødsel (88). Ingen alvorlige bivirkninger i hud, lever eller nyre ble registrert.

Siden barna i sistnevnte studie ble ammet samtidig som de mottok AVRT, er det videre planlagt en oppfølgingsstudie der det skal vurderes om behandlingen redusere smitterisikoen ved amming.

Kombinasjonsterapi (KT) er en type ARVT som vanligvis består av ZDV kombinert med en annen nukleosid analog (didanosin, 3TC) eller en ikke- nukleosid analog (NVP) og/eller en proteasehemmer, HAART (8). Denne behandlingen gir mindre risiko enn monoterapi for utvikling av virusstammer som er resistente for ARVT (63).

KT har blitt studert i en stor randomisert studie i Afrika (PETRA-studien) (75). Der fant man at KT med ZDV og 3TC reduserte smitterisikoen sammenliknet med placebo hvis behandlingen ble gitt prenatalt og intrapartum eller intrapartum og postpartum. Behandlingen gitt kun intrapartum viste ingen reduksjon i smitterisiko sammenliknet med placebo. Effekten av KT har videre blitt sammenliknet med effekten av monoterapi. I en ikke-randomisert studie i Frankrike (77) ble 3TC kombinert med et ZDV-regime (fra 14-34 uke, gjennom fødsel og i 6 dager postnatalt) tilsvarende regimet gitt i PACTG 076-studien (67). Smitterisikoen var fem ganger lavere med 3TC og ZDV sammenliknet med smitterisikoen ved kun ZDV-behandling. Effekten av KT ble også vist i en kohort fra USA og Puerto Rico (78). Her fikk kvinnene monoterapi med ZDV, duoterapi eller trippelterapi med proteasehemmer, HAART. Overførselen var henholdsvis 10,4 %, 3,8 % og 1,2 %.

Behandling med KT har blitt forbundet med lav fødselsvekt og prematuritet uten at årsakssammenhengen er avklart (63, 76). Hyperglykemi, diabetes samt lipodystrofi har blitt rapportert blant ikke-gravide pasienter som har tatt proteasehemmere (76).

KT er standard behandling av HIV-infiserte gravide i Vesten (63). KT og all annen AVRT frarådes likevel i første trimester selv om teratogen effekt ikke er påvist (63). Kvinner som allerede står på AVRT før graviditeten anbefales likevel å fortsette i første trimester for å unngå resistens (81)

Det har blitt studert om immunglobulinterapi kan være med på å redusere vertikal smitte. I en studie ble HIV-hyperimmune immunoglobuliner og ZDV testet mot non-spesifikke immunoglobuliner og ZDV (79). Behandlingsopplegget med ZDV var tilsvarende det i PACTG 076-studien (fra uke 14-34 og ut 6. uke etter fødsel). Resultatet viste samme smitterisiko i begge gruppene.

Forebygging av HIV-smitte intrapartum er viktig siden det antas at smitteoverføringen oftest skjer under vanlig vaginal fødsel når barnet blir eksponert for morens HIV-infiserte blod og cervix (8,10).

Om mulig bør tidlig vannavgang (mer en fire timer før fødsel) og langvarige fødsler forhindres da dette har vist seg å øke smitterisikoen (90,99)

En prospektiv fransk kohort viste at HIV-overføringen økte med 50 % ved invasive, obstetriske prosedyrer (10,16). Amniocentese, overvåkning med skalpelektrode og pH-måling frarådes derfor (93). Forløsning med kopp og tang samt å utføre episiotomi ga derimot ingen tilleggsrisiko, men bør likevel unngås (93). Som ledd i forebyggingen av vertikal smitte er det også viktig å være nøye med vask av den nyfødte før noen injeksjoner finner sted (8).

Det har blitt undersøkt om keisersnitt kan være et alternativ for å slippe unna risikofaktorene rundt vaginalfødsel. I en studie ble 436 HIV-positive kvinner randomisert i 38 uke til enten keisersnitt eller vaginal fødsel (96). HIV-overførselen var på 3,5 % hos barna som ble født med keisersnitt og på 10,2 % for de som ble født vaginalt. Det viste seg å være forskjell i smitterisiko ut i fra om keisersnittet ble utført før vannavgang, elektivt keisersnitt, eller etter vannavgang, hastekeisersnitt. I den første kategorien ble 2,4 % av barna smittet mot 8,8 % i den andre. Noen av kvinnene mottok ZDV-behandling gjennom svangerskapet. Blant disse fikk 2,1 % av barna HIV etter keisersnitt og 3,3 % etter vaginal fødsel. Dersom barnet ble født med keisersnitt og mor ikke hadde fått ZDV-behandling var risikoen på 6,8 %.

Overførselsrisikoen ved forskjellige forløsningsmetoder har videre blitt sett på i en meta-analyse av 15 prospective kohortstudier av mer enn 7800 par av mor og barn (97).

Smittorisikoen hvis kvinnene utførte elektivt keisersnitt var også her lavere (8,2 %) enn hvis de hadde hastekeisersnitt eller vaginal fødsel (16,7 %). Studien viste at dersom ZDV ble gitt prenatalt, intrapartum og neonatalt ville smittorisikoen bli på 2 % ved elektivt keisersnitt og til 7,3 % ved de andre forløsningsmåtene. Uten ZDV var overførselen på henholdsvis 10,4 % og 19 %.

Keisersnitt er et risikofylt inngrep for HIV-infiserte gravide kvinner. I en stor retrospektiv kohort av 401 HIV-positive kvinner oppsto en eller flere alvorlige komplikasjoner i 12 % av hastekeisersnittene, i 6,4 % av de elektive og i 4 % av de vaginale fødslene (100). En randomisert studie viste videre at særlig ved et lavt antall CD4-lymfocytter (mindre enn



500/mikroL), altså ved dårlig immunologisk og klinisk status, kan keisersnitt gi hyppigere endometritt og sårinfeksjon enn ved vaginal fødsel (98).

Det har blitt studert om antiseptisk vasking av vagina og cervix kan redusere potensiell viral eksposisjon for barnet under fødselen. I en undersøkelse fra Kenya fant man at slik desinfeksjon før vannavgang kunne redusere overføringen. Dette ble vist med 0,4 % klorhexidin. Lavere prosentkonsentrasjon ga ikke smittereduksjon (94). I en annen studie fra Afrika ble det funnet at daglig vaginal vasking med benzalkonium chlorid den siste måneden før fødsel, under fødsel samt umiddelbar vasking av den nyfødte ikke reduserte smitteoverførselen (91).

Det er standard i dag i den vestlige verden å tilby elektivt keisersnitt for kvinner som ikke har fått effektiv antiviral behandling eller ikke har tilfredsstillende lav HIV-RNA-konsentrasjon i blodet (har over 1000 kopier/ml) (95). I Norge anbefales det å gi kombinasjonsbehandling under siste del av graviditeten og under fødselen samt elektivt keisersnitt. Barnet bør også få ZDV og eventuelt NVP de første ukene etter fødselen (93).

### **Postnatal forebygging**

I flere områder i Afrika, er 15-30 % av kvinnene HIV-1 smittet når de kommer til svangerskapsklinikker. Kort kur med antiretrovirale medikamenter har vist å redusere intrauterin og intrapartum overføring. Det beste for å unngå HIV smitte postpartum er å kutte amming helt. Dette er praktisk vanskelig i fattigere strøk, hvor alternativ mating skaper merarbeid, kan gi helsemessige problemer og er potensielt sosialt stigmatiserende (101).

Brystmelk består i hovedsak av lactose, protein, fett og vann. Sammensetningen er ikke konstant og varierer fra dag til dag, derfor kan morsmelkerstatning aldri helt erstatte brystmelk. Gjennom eksklusiv amming, produseres 6-700 ml brystmelk hver dag, som krever ca. 2637 kJ daglig (135). Sammenlignet med kumelk, gir brystmelk noe mer energi, mindre

protein, men mer fett og lactose. Lactalbumin er hovedproteinet i brystmelk mens caseinogen utgjør 90 % av proteinet i kumelk. Mineralinnholdet er mye større i kumelk, spesielt natrium, og kan derfor være farlig å gi til en baby som er dehydrert som ved gastroenteritt. I tillegg til IgA inneholder brystmelk små mengder IgM og IgG og andre beskyttende faktorer som lactoferrin, interferon, oligosakkarider, glykosaminoglykaner, interleukin-8, sekretorisk leukocyt proteasehemmer (SLPI), makrofager, komplement, cytokiner og lysozymer. I immunapparatets bekjempelse mot HIV viruset er det spesielt lactoferrin og SLPI som spiller inn (129). Selv om brystmelk inneholder lavere konsentrasjon av jern, er dens absorpsjon bedre enn fra kumelk eller jerntilsatt morsmelkerstatning (> 75 %, 30 % og 10 %). Den bedre biotilgjengeligheten kan være relatert til lactoferrin, et jernbindende glykoprotein, som også hindrer bakterievekst. Utenom vit K, finner en alle andre vitaminer i brystmelk. Når det gjelder morsmelkerstatning, kommer den ofte midt mellom morsmelk og kumelk i mengde av de enkelte deler, eneste er at den ofte har et større karbohydratinhold, lavere fettinnhold og mer jern i forhold til både brystmelk og morsmelkerstatning. En annen viktig faktor er at morsmelkerstatning mangler de HIV-beskyttende faktorene (106, 115 og 129).

Det er mange fordeler ved brystmelk, som at den er lett tilgjengelig, har rett temperatur, optimal sammensetning, er bakteriefri, og billig. Videre er brystmelk assosiert med reduksjon i infeksjonssykdommer i barndommen (spesielt gastroenteritt), atopiske sykdommer (som eksem og astma), nekrotiserende enterokolitt hos premature, juvenil diabetes og barnekreft (spesielt lymfoma). Med amming knyttes sterke følelsesmessige bånd mellom mor og barn, samt har amming en kontraseptiv effekt og gir muligens reduksjon i pre-menopausal brystkreft (106).

Ulemper ved amming kan være at mengden som inntas er usikker, barnet kan få ufarlig gulsott forårsaket av brystmelk (selvbegrensende ukonjugert hyperbilirubinemi), overføring av ulike narkotiske stoff/nikotin/koffein/medikamenter, feilernæring hvis en innfører tilleggsføde for sent, og vitamin K mangel. Et annet punkt er psykisk og følelsesmessig påkjenning hvis ammingen av ulike grunner ikke går bra. Sist men ikke minst er faren for

smitteoverføring av infeksjoner signifikant økt ved amming, som ved CMV, hepatitt og HIV (115).

I populasjoner hvor amming er hovedføde, er HIV-1 smitten fra mor til barn estimert til å være mellom 25 % og 48 % (116). Risikoen varierer mellom ulike land, men amming uten tiltak i 1,5-2 år, som er vanlig i mange afrikanske land, dobler nesten den totale smitteraten (107). Studier har hjulpet til å dokumentere risikoen med amming og har anslått at hvilket ammeregime en velger og hvor lenge man ammer er nøkkelfaktorer i smitteoverføringen (76).

En prospektiv randomisert klinisk studie gjort i Kenya (109) blant 425 HIV-1 infiserte kvinner, hvor kvinner ble delt i to, amming versus morsmelkerstatning, ble den kumulative risikoen for HIV smitte etter to år funnet til å være 37 % blant de som ammet og 21 % blant de som ga morsmelkerstatning. Majoriteten av smitteoverføringen ved amming skjedde i løpet av første 6 levemåneder. Den estimerte risikoen blant barna som ble ammet var 16 % for å bli HIV-1 smittet, morsmelkerstatning hindret 44 % av HIV-1 infeksjonene blant barna. I samme studie, var andelen overlevende og uinfiserte barn ved toårskontroll 58 % i ammegruppen og 70 % blant de som fikk morsmelkerstatning. Compliance var mindre blant de som ga morsmelkerstatning, enn blant de ammende (henholdsvis 70 % og 96 %), og et signifikant antall barn i denne studien fikk både brystmelk og erstatning (117).

Sammenhengen mellom hvilket ammeregime en velger og smittefaren av HIV-1 har blitt evaluert og det er funnet at blandet føde, bestående av brystmelk og morsmelkerstatning, er assosiert med høyere smitterisiko sammenlignet med eksklusiv amming eller eksklusiv morsmelkerstatning. Det er mulig at kontaminert mat ødelegger intestinalmucosaen, og dermed fasiliterer overgangen av HIV fra brystmelk (8).

I Dar es Salaam, Tanzania (101) ble det gjort en studie der 1078 HIV-1 infiserte kvinner og barna deres ble fulgt over to år. Her fant de at smitteoverføringen av HIV-1 blant ammende

er høy, og at tidlig ammestopp sannsynligvis er assosiert med redusert risiko. Overføring av smitte blant barn som var uinfisert ved 6 ukers kontrollen (før dette kunne det være andre smitteveier enn amming), økte fra 3,8 % ved 4 måneder til 18 % etter 24 måneder. De observerte også at risikoen for virusoverføring ved amming er konstant over tid, med vedvarende smitteoverføring gjennom hele ammeperioden. I denne studien, ville bare 22 % av smitteoverføringen knyttet til amming ha skjedd dersom en hadde sluttet å amme etter 4 måneder. Tilsvarende funn er gjort i Malawi (118), hvor smitteoverføring blant amma barn som var uinfisert ved 6 ukers kontrollen, økte lineært over tid. Disse funnene er i kontrast til funn fra en randomisert studie i Kenya (117), hvor barna ble ammet eller fikk morsmelkerstatning. Majoriteten av smitte via amming i denne studien ble rapportert å ha skjedd tidlig, 75 % av risikoen for smitte var i de 6 første måneder. Det samme viser en studie gjort i Soweto (119), hvor bare 15 % av smitten blant de som ammet skjedde etter 6 måneders alder.

I studien gjort i Nairobi, Kenya referert fra ovenfor (109), hvor mødre og barna ble fulgt over to år, ble det funnet at blødende brystvorter var assosiert med tidlig smittefare, med tidlig mentes i de to første levemåneder. Amming og mastitt var assosiert med økt smittefare i hele ammeperioden. Økt maternelt plasmanivå av virus RNA, mastitt og brystabscess var assosiert med sen smitte, med det mentes fra to måneder til to år. Mødrene til de som ble smittet hadde signifikant lavere absolutte CD4 celletall (384 versus 454 celler/mm<sup>3</sup>) og høyere HIV RNA nivå (896 versus 29512 kopier/ml) sammenlignet med mødre av ikke infiserte.

Kvinner med høy konsentrasjon av HIV-1 infiserte celler i brystmelken hadde tendens til å ha en høyere risiko for postnatal smitte enn kvinner uten påviselig HIV-1 i brystmelken (20 % versus 10 %). En annen studie fra Tanzania viste at HIV-1 infiserte mødre som hadde brystlesjoner i svangerskapet hadde to ganger økt risiko for å overføre viruset gjennom amming (101).

Det er også vist i studier at den HIV- fri overlevelsen etter to års levetid, med det menes at en overlever og er uinfisert, er signifikant høyere blant de som får morsmelkerstatning sammenlignet med de som blir ammet (112). Med god rådgivning, rent vann og god hygiene, kan morsmelkerstatning være et bra alternativ for barn av HIV-1 smittede mødre i utviklingsland.

Det å hindre HIV-1 smitteoverføring fra mor til barn, er bare en av mange intervensjoner som trengs for å øke sannsynligheten for at barn overlever i lavinntektsland. Funn fra studier i Afrika, har vist en tre til fire ganger økning i risiko for dødsfall blant barn av mødre som dør (111). Det er blitt mye fokusert på smittefaren fra mor til barn avhengig av hvilken type føde en velger. I tillegg må en tenke på at amming kan resultere i alvorlige følger for en HIV-1 infisert mor og dermed i neste rekke for barnet. Laktasjon er en krevende metabolsk prosess, og kan være spesielt kritisk for HIV-1 infiserte kvinner.

En randomisert klinisk studie ble gjort i Nairobi, Kenya fra 1992-98 på effekten av amming på maternell mortalitet blant HIV-1 positive i de to første år etter fødsel (111). 425 HIV-1 seropositive kvinner deltok. Mortaliteten blant mødrene var tre ganger høyere i gruppen som ammet sammenlignet med de som ga morsmelkerstatning (18 versus 6 døde).

Den tilleggende risikoen for maternell død på grunn av amming var 69 %. Kvinnene som ammet gikk også mer ned i vekt og det var en signifikant relasjon mellom vekttap i denne perioden og mortalitet. En annen studie hvor de brukte data fra en undersøkelse gjort i Durban, Sør-Afrika (22), klarte de ikke å finne noen skadelige effekter av amming på helsen til seropositive kvinner. De undersøkte for mortalitet, sykdom, CD4 og CD8 celletall, samt Hb nivå. Ingen av disse viste signifikante forskjeller mellom ammende og de som brukte morsmelkerstatning (110).

HIV smitte fra mor til barn har blitt assosiert med mangel på vitaminer og mineraler hos mødrene. Vitaminsupplement har blitt foreslått som en lavkostnadsintervensjon for å redusere vertikal smitte i utviklingsland hvor spesifikk antiretroviral og profylaktiske medisiner er mindre tilgjengelig (105).

Parallelt i studien nevnt ovenfor fra Dar es Salaam (105), ble effekten av vit A og andre vitaminsupplement blant ammende utprøvd, og de ble randomisert til å få vit A eller multivitamin uten vitamin A fra og med 20. svangerskapsuke og ut ammeperioden.

Multivitamin (B, C og E) supplement til ammende mødre, reduserte barnedødeligheten og HIV-1 smitteoverføring gjennom amming blant immunologisk og ernæringsmessig komprimerte mødre. Vit A alene økte smitteoverføring ved amming, men hadde ingen effekt på mortaliteten etter 24 måneder. Blant barna til de som ikke fikk vit A, var 15 % infiserte etter 6 uker, sammenlignet med 21 % blant barna til de som fikk tilskudd av vit A. Ved 6 måneders kontroll, var den kumulative insidensen 22 % og 28 %, og ved 24 måneders kontroll var tallene 34 % og 42 %. De mødrene som overførte smitte til barna sine hadde signifikant lavere CD4+ celletall, CD4:CD8 ratio, og hemoglobin ved fødsel. De hadde også signifikant høyere ESR, samt var ved et lengrekommet sykdomsstadie i sin HIV sykdom sammenlignet med mødre som ikke overførte sykdom.

Det er omdiskutert hvorvidt vitamin A virker negativt eller ikke. En studie i Zimbabwe fant ikke noen korrelasjon mellom plasmanivå av vitamin A og HIV-nivået i plasma, eller mellom vitamin A konsentrasjonen i brystmelk og HIV-mengde i brystmelk (39). Data fra en randomisert placebo-kontrollert studie i Malawi (31) fant heller ingen effekt av vit A tilskudd i svangerskapet på smitteoverføring hos de nyfødte. De fant derimot at andelen av spedbarn som var HIV-1 negative ved 6-ukers kontroll men HIV-1 positive ved 24 måneders kontroll, var høyere i kontrollgruppen enn i gruppen som fikk vitamin A etter fødsel. Dette tyder på at tilskudd av vitamin A kan redusere risikoen for postnatal smitte, sannsynligvis smitte via brystmelk og amming. En annen studie i Sør-Afrika (35) viste at antenatale tilskudd av vitamin A hjalp til med å holde tarmen intakt senere i livet hos HIV-positive barn, noe som kan redusere alvorlig diareesykdom. Dette funnet danner videre en hypotese om at intakte slimhinner hos fosteret kan beskytte mot HIV-transmisjon i perioden sent perinatalt/postnatalt.

Det er tenkt på mulige effekter vit A kan ha i denne sammenheng, og det er blitt antatt at vit A er assosiert med økt eller redusert mengde HIV-1 replikasjon. En enkeltdose 300,000 IU vit A var ikke assosiert med forandring i HIV-1 virusmengden i en studie gjort i USA (120). Forskjellen i resultat, kan være at i Tanzania studien fikk mødrene supplement også etter fødsel. Det er vanskelig å vite om de observerte ugunstige effektene var forårsaket av på forhånd lagret vit A eller de tilførte beta-karoten delene i supplementet. Høye doser av beta-karoten kan under høye oksidative forhold, resultere i deling til oksidative nedbrytningsprodukter. Disse produktene kan igjen ha ugunstig effekt ved å reagere med retinolsyrers tilgang på vevsnivå (121). Her er en fremdeles ikke i havn med å forstå mekanismene helt. Et annet forslag er at vit A kan øke risikoen for smitte av HIV-1 ved å fremme differensieringen av myeloide og lymfoide celler, som blir assosiert med økt uttrykk av CCR5, reseptorer som øker mottageligheten for HIV infeksjon (122).

15 millioner barn kan reddes ila 10 år dersom de kun får morsmelk det første halvåret, anslår forskerne. På tross av dette frarådes mange mødre i utviklingsland å amme pga risiko for HIV-smitte. Bruk av morsmelkerstatning utgjør en risiko for barna på grunn av forholdene i store områder ikke tilsier at tilberedning er god nok. Ved å fraråde amming, øker risikoen for at mange flere barn vil dø av alvorlige former for underernæring (103). En studie fra Sør-Afrika fant at den kumulative sannsynligheten for HIV infeksjon etter 15 måneder var lavere blant de som ble eksklusivt ammet  $\geq 3$  måneder sammenlignet med andre som ble delvis ammet (0,247 versus 0,359) (125).

I en randomisert klinisk studie i Kenya av 401 HIV-1 infiserte kvinner (112), såg de på hyppigheten av ulike sykdommer hos barna til de som ammet sammenlignet med de som fikk morsmelkerstatning. De fant en økning av diare og dehydrering blant de som fikk morsmelkerstatning, med høyest risiko i de tre første levemåneder. Insidensen av pneumoni var identisk i de to gruppene, og det var ingen signifikant forskjell i insidensen av andre sykdommer som malaria eller otitt media, men det var en økt risiko rundt ett års alder for sepsis blant de som fikk morsmelkerstatning. Barna til de som ammet hadde tendens til å ha bedre ernæringsstatus, dette var signifikant i de seks første månedene. Blant de HIV-1

infriserte barna, var det 29 % i gruppen som fikk morsmelkerstatning og 14 % i gruppen som fikk brystmelk som var feilernært i løpet av studien. Blant de ikke-infriserte var tallene 11 % i morsmelkerstatningsgruppen og 7 % i ammegruppen.

En av hovedmekanismene for beskyttelse ved amming er den passive overførselen av antistoff, immunkompetente celler, lysozymer og cytokiner (115). For mødre med HIV-1 relatert immunkompresjon, er det uvisst om amming har den samme fordel. Ingen studier har nøyte evaluert graden av beskyttelse brystmelk har for barn av HIV-1 infiserte (112).

Nevirapin-dosen gitt under forløsning beskytter ikke mot smitte gjennom amming.

Hvis HIV-positive ammer i halvannet år er smitterisikoen ca. 15 %. I 1998 anbefalte derfor WHO, UNICEF og UNAIDS at disse mødre skulle bruke morsmelkerstatning når dette er rimelig i pris, bærekraftig og sikkert. FN startet året etter pilotprosjekt og delte ut gratis morsmelkerstatning til utvalgte klinikker i blant annet ni afrikanske land. Oppfølgingen var dårlig, og i for eksempel Uganda fant man i denne perioden sterk økning av underernærte barn. I Sør-Afrika får HIV-positive mødre fremdeles tilbudt gratis morsmelkerstatning i et halvt år, problemet er at det blir gitt ufullstendige forsyninger, mødre gir pulveret også til andre familiemedlemmer eller at tilberedningen er feil. Spesielt i områder uten strøm og innlagt vann, er det vanskelig å gjøre dette riktig. Kulturelle tradisjoner for å gi barna te eller vann i tillegg til melk, er også med å høyne bakterierisikoen. Morsmelkerstatning koster ca. en dollar om dagen, og for mange i fattige områder sør for Sahara tilsvarer det hele familiens budsjett (103).

I en studie fra Kenya blant 128 HIV-1 infiserte kvinner (113), fant de at lavere vekt på de nyfødte ved 6-ukerskontrollen var assosiert med ingen amming, HIV-1 infeksjon, fødselsvekt <3000g, mor i arbeid, og <\$12,5 pr måned i husleie. Det er også vist i andre studier at vekst for alder hos barn som får morsmelkerstatning de tre første levemåneder, er langsommere enn de som blir ammet (123, 124). Lav sosioøkonomisk status er en sterk fellesnevner for mødre som velger å ikke amme og der barna i tillegg blir feilernært.



Afrika har lange tradisjoner for å amme de nyfødte. Markedsføring av morsmelkerstatning har vært sett på som umoralsk og farlig, fordi de færreste har råd til å kjøpe det og lage det på hygienisk måte med rent vann og rett blandingsforhold (104).

UNICEF og WHO har lansert "The Baby Friendly hospital Initiative" (119), for å beskytte, reklamere for, og støtte amming, samt for å hjelpe nybakte mødre mot sterke kommersielle krefter hos produsenter av morsmelkerstatning.

En studie i Kenya satte fokus på hva som påvirker kvinnens valg mellom amming og morsmelkerstatning (113). Blant kvinner med partnerstøtte i sammenheng med HIV-1 sykdommen, var det fire ganger flere som valgte erstatningsføde sammenlignet med de som holdt sykdommen skjult eller ikke hadde fått aksept av partner. Kvinnene som valgte å amme, hadde begrunnelser som finansielle rammer, partners innvirkning, redsel for å miste konfidensialiteten, dårlig tilgang på rent vann og sanitære forhold, redsel for stigmatisering, kulturell praksis, dårlig infrastruktur i helsevesenet, eller mistet barn tidligere på grunn av fått morsmelkerstatning eller blitt HIV smittet.

## DISKUSJON

### Generell forebygging

Når det gjelder internasjonale handlingsprogrammer, fokusering på forebygging av HIV/AIDS og forskning, er det klart at det gjøres en stor innsats internasjonalt. Dette er også helt nødvendig, tatt i betraktning de helsemessige og samfunnsmessige problemene sykdommen medfører. Det ser imidlertid ut som om det bevilges svært mye forskningsressurser til studier av medikamentell behandling, i forhold til evaluering av informasjonsteknikker og folkeopplysning. Ut fra det forfatterne av denne oppgaven har funnet, virker det som om det foreligger behov for mer satsing også på dette feltet.

Samfunnsmedisinsk sett kan pre-test grupperådgivning fint integreres som del av den antenatale omsorgen på en mor/barn klinikk, men den bør gjøres av trente helsearbeidere. Det er viktig å optimalisere informasjonsgivningen med tanke på lokale forhold i ressursfattige områder.

I studien (25) hvor man evaluerte to teknikker av informasjonsgivning før HIV-test, og fant at gruppen som fikk individuell rådgivning og tok testen, hadde 28 % lavere seroprevalens av HIV, kan man peke på mulige feilkilder. Studien var ikke randomisert, hvilket kan ha gitt en falsk gjenspeiling av prevalensen i befolkningen. Videre kan frykt for intervjuene i studien ha gjort at noen skiftet til en annen antenatal mor/barn klinikk. HIV-positive kvinner som følte at de var i risikogruppen, kan ha motsatt seg testing i en individuell setting, uten frykt for stigmatisering fra andre gruppemedlemmer. Det var også flere forsøkspersoner i den individuelle pre-test gruppen, og dette kan ha favorisert en økt andel HIV-negative. Når det gjelder villigheten til å la seg teste generelt, kan åpersonlige, nære, individuelle samtaler øke sjansen for å ville ta testen, samtidig som gruppedynamikk med god dialog, som er en godt adaptert samtelemåte i afrika, gjøre det samme.

Den signifikante økningen av ungdommers kunnskap om HIV/AIDS etter drama programmet (29), sammenlignet med skriftlig informasjonsutdeling, viser viktigheten av å fortsett med

slike programmer, med både økonomiske midler og profesjonelle ressurser. Det gjenstår å måle om den økte kunnskapen overføres til endret atferd og reduksjon av HIV-insidensen.

Når det gjelder intervensjoner for å hindre spredning generelt av HIV-1 i høyprevalente områder, er hovedmetodene å informere om sikker seksuell adferd, og behandling av seksuelt overførbare sykdommer (50). Behandling av STD, via prosjekter satt i gang av offentlige helseinstanser i Tanzania, har vist å redusere HIV-insidensen med 40 % (51). Derimot fant man i en studie i Uganda (52), at antibiotika-behandling av store deler av den voksne befolkning i et område ikke medførte reduksjon i HIV-1 prevalens. Det kan finnes ulike forklaringer på disse forskjellige funnene. Det kan være ulikheter i epidemiens modning i befolkningen, det vil si hvor lenge HIV-infeksjon har vært høyprevalent i området, mønsteret av STD kan variere fra sted til sted, behandlings-regimene kan ha ulik effektivitet, enkelte effekter kan være så marginale at studien ikke oppfatter dem som signifikante, og HIV-1 insidensen kan ha vært lavere enn forventet og følgelig påvirket resultatet av studien. Man konkluderte med at det er nødvendig å utvikle mer effektive intervensjoner for å kontrollere STD og påvirke til adferdsendring, hvis disse skal medvirke i å redusere forekomsten av HIV i epidemiske områder.

### **Prenatal forebygging**

Screening av gravide kvinner, og informering/rådgivning til dem som tester HIV-positivt er en svært viktig del av den prenatal forebyggingen av vertikal HIV-smitte. Kvinner blir i denne sammenheng gjort oppmerksom på faktorer som kan øke og minske risikoen for overførsel til barnet, og hvilke råd og anbefalinger som gjelder.

Den foreslåtte rutinemessige behandlingen av alle gravide uansett HIV-status med Nevirapine (26), er ment å være en frivillig og generalisert måte å forebygge vertikal HIV-smitte på. Det positive med regimet er tanken om å unngå stigmatisering. Samtidig har en tenkt seg at en slipper utgifter til HIV-testing og rådgivning. Noe av det negative med dette regimet, er at men ikke påvirker risikoen for seksuell smitte mellom voksne. Forslaget er

ment å kunne være et alternativ i områder hvor man av ressursmessige eller administrative grunner ikke har fått etablert HIV-testing, informering og rådgivning.

Studien i Tanzania (61) som fant at prematuritet var assosiert med økt HIV-overførsel, konkluderte med at den økte transmisjonen skjedde intrapartum og tidlig neonatalt, men ikke intrauterint. Babyer som var HIV-negative ved fødsel og født før 34. svangerskapsuke, hadde 2,2 ganger større risiko for å bli smittet under fødsel eller i tidlig barsel. Følgelig øker prematuritet sannsynligvis faren for transmisjon, og ikke motsatt. Derved blir forebygging av prematuritet viktig med tanke på å indirekte forebygge smitte fra mor til barn.

I lys av de beskyttende effektene av multivitaminer på barnedødelighet, lav fødselsvekt, og alvorlig prematuritet (34), blir multivitamin supplement til HIV infiserte kvinner praktisert i antenatale program i flere land, selv om forsøk ikke har funnet signifikant risikoreduksjon for vertikal HIV-smitte ved bruk av multivitamintabletter i svangerskapet. Man vet enda ikke så mye om hvordan de enkelte vitaminer og mineraler eventuelt virker gunstig i denne sammenhengen, så det er behov for mer forskning på dette området.

Angående vitamin A tabletter, viser noen observasjonsstudier at tilskudd under graviditeten kan minske risikoen for å smitte barnet. Flere kliniske studier har derimot blitt gjort uten å kunne bekrefte dette. Flere studier fastslår at vitamin A tilskudd under svangerskapet gir helsegevinst, selv om man ikke har funnet sikre tegn på at dette reduserer vertikal HIV-smitte. Intervensjonen er billig, og er anbefalt å være del av en lavkostnads-regime i utviklingsland.

Man har funnet at vitamin A supplementering er relatert til færre tilfeller av malaria-infeksjoner (47). In vivo studier antyder at vitamin A nedregulerer akutfaseproteiner og andre inflammatoriske responser (48), og retinol har vist seg å kunne hemme parasitt-vekst direkte og bedre paracitt-clearance i in-vitro studier. Da andre studier har funnet assosiasjon mellom malariainfeksjon og økt HIV-mengde i serum, blir vitamin A en viktig forebyggende faktor, samtidig som det blir viktig å forebygge mot malaria generelt. Det anbefales medikamentell malariaprofylakse og å bruke myggnett over senger.

Studien i Uganda (55) av placenta var en forholdsvis liten klinisk studie, 172 HIV-1 positive kvinner og deres barn ble fulgt opp over en periode. Det ble ikke utført CD4-telling av kvinnene, så grad av immunsuppresjon ble vurdert klinisk. Konklusjonen om at chorioamnionitt øker raten av HIV-overførsel fra mor til barn kan likevel anses som en støtte til hypotesen om at inflammasjon i placentale membraner har en kausal rolle som fasiliterende kofaktor for vertikal transmisjon.

Studien i Tanzania (61) konkluderte med at både tilstedeværelse av Gonorrhoea og andre STDer økte risikoen for intrauterin HIV-transmisjon. Dette var en ren observasjonstudie, men den var forholdsvis stor, da 1078 HIV-positive gravide kvinner var med i undersøkelsen. Det er mulig at det ikke er de genitale infeksjonene i seg selv som øker risikoen for å smitte barnet, men at denne økes indirekte via ascenderende infeksjon, chorioamnionitt og intrauterin infeksjon. En randomisert studie i Uganda (53) støtter derimot ikke denne antagelsen. Der fant man at STD behandling under svangerskapet hos HIV-positive kvinner reduserte antall barn født med lav fødselsvekt, reduserte andelen neonatale dødstilfeller, og reduserte raten av pretermin fødsel, reduserte forekomsten av STD, men tiltaket hadde ingen effekt på vertikal smitte og perinatal HIV-transfusjon. Heller ikke andre kliniske studier har kunnet konkludere med økt risiko for vertikal smitte (56). Det er likevel observert i studier og teoretisk sannsynlig at inflammasjoner i reproduksjonsorganene, som forårsaker enten utflod eller genitale sår, kan øke den perinatale overførsel av HIV-1, via chorioamnionitt. Når det gjelder studien i Uganda (53), der man ikke fant effekt av STD behandling på vertikal HIV-transmisjon, kan man likevel argumentere for at dette tiltaket er verdt å satse videre på. Reduksjonen av maternell STD er vist å bedre utfallet av graviditeten på flere måter, og kontroll av STD er fremdeles assosiert med signifikant risikoreduksjon av HIV-smitte på individnivå. Indirekte forebygges vertikal HIV-transmisjon, for et foster spares for risikoen for vertikal smitte idet en HIV-negativ gravid kvinne beskyttes mot smitte.

Det kan argumenteres for antibakteriell behandling ved STD i svangerskapet hos gravid HIV-positiv kvinne for å forebygge mot ascenderende infeksjon og derved sannsynligvis redusere fare for intrauterin vertikal smitte. En slik intervensjon er forholdsvis billig, praktisk, og

virker fordelaktig på andre ugunstige svangerskaps- og fødselsparametre som er assosiert med genital infeksjon, selv om man ikke har kunnet konkludere med at risikoen for HIV-overføsel fra mor til barn direkte påvirkes.

### **Perinatal forebygging**

Fem forskjellige randomiserte studier med ZDV-monoterapi ble sammenliknet (67, 68, 69, 70, 71). De var fra forskjellige verdensdeler og både fra ammende og ikke-ammende befolkninger. Lengden og tidspunkt for iverksettelse av behandlingen varierte også. Tross disse ulikhetene kunne alle studiene vise til betydelig reduksjon i smitterisikoen. Denne var noe større hos de ikke-ammende siden barna her ikke blir eksponert for ytterligere smitte gjennom brystmelk. Det kan virke som et lengre behandlingsopplegg med ZDV gir den beste beskyttelse mot HIV. Korte regimer er imidlertid også effektive og behandlingen kan aldri settes i gang for sent. I de fleste studier har det ikke blitt oppdaget alvorlige bivirkninger etter ZDV-behandling. To dødsfall på grunn av mitokondriell myopati i en stor studie av 452 barn kan ha andre årsaker enn de to nukleosid analoge revers transkriptase hemmerne som ble gitt. Det gjenstår flere studier før man vet nøyaktig hvor godt behandlingen tolereres.

NVP har vist seg å være en kort, effektiv og kostnadsbesparende behandling. Slik sett kan den være aktuell å bruke for utviklingsland. Medisinen har vært sammenliknet med korte ZDV-regimer og har vist seg å gi bedre eller like god reduksjon i smitterisiko. NVP har derimot ikke blitt testet mot placebo, og man vet ingen ting om dens virkning sett i forhold til ingen behandling. Dette bør undersøkes skal man være helt sikker på dens effekt. Det ble vist at NVP ikke reduserte smitterisikoen mer dersom den ble gitt sammen med KT. En grunn til dette kan være at smittefaren allerede er tilfredsstillende redusert når NVP gis peripartum.

Den eneste randomiserte studien av KT er med ZDV og 3TC mot placebo (PETRA-studien) (75). Effekten av KT er altså bare testet mot den mye brukte, lange ZDV-behandlingen i ikke-randomiserte studier. Dette gjør grunnlaget mindre godt for å hevde at KT er den mest effektive behandlingen mot vertikal HIV-smitte. Når det gjelder proteasehemmere er disse

aldri blitt randomisert testet som monoterapi på gravide. Det blir således vanskelig å vite noe om hvor effektive de er mot HIV-overførsel og hva slags bivirkninger kan gi.

Flere undersøkelser har vist at keisersnitt reduserer smitterisikoen hvis utført før vannavgang (96,97). Dette synes å gjelde uansett om kvinnene har fått ARVT eller ikke. Likevel rapporterer de fleste studier at smitterisikoen reduseres betydelig mer med ARVT enn uten (96,97). Keisersnitt uten ARVT gir derimot mindre beskyttelse mot HIV-smitte enn vaginalfødsel sammen med ARVT (96). Dette er et interessant funn og reiser spørsmålet om keisersnitt er nødvendig når man har effektiv ARVT. Det mangler enda ordentlig dokumentasjon på dette området (92), men så langt har det blitt anbefalt i vestlige land både å gi ARVT samt å utføre keisersnitt. Dersom HIV-RNA-konsentrasjonen i blodet er under 1000 kopier/mL hersker det imidlertid uenighet om elektivt keisersnitt trengs å bli utført (93).

Keisersnitt er et risikofylt inngrep og da særlig på HIV-infiserte som i tillegg til andre gravide er immunosupprimert. Det blir derfor viktig alltid å veie neonatal vinning opp mot den maternelle komplikasjonsrisikoen.

I de fleste utviklingsland er det ikke kostnadseffektivt å fremme keisersnitt som utstrakt tiltak for å redusere smitterisikoen ved vaginal fødsel (8). Enklere metoder som å sørge for at minst mulig kutt/sår oppstår samt god blodhygiene bli viktig her. Desinfeksjon av vagina og cervix før fødsel er et interessant forskningsområde i den forbindelse. To studier har allerede blitt utført uten å vise til stor smitterisikoreduksjon (91, 94). Feilkilder her kan for eksempel være dårlig compliance eller unøyaktig vasking av fødselskanalen. Det burde derfor forskes videre på feltet tatt i betraktning hvor nyttig et slikt tiltak kunne være for utviklingsland i kampen mot HIV-smitte.

### **Postnatal forebygging**

I den ene studien fra Kenya (113) om amming versus morsmelkerstatning, praktiserte 79% av HIV-1 infiserte kvinner en av de to anbefalte måter å mate de nyfødte (eksklusiv amming

eller eksklusiv erstatningsføde) etter 1 uke. Dette sank til 69 % ved 6-ukerskontrollen. Mange av de som ammet, blandet inn annen føde etter bare en uke.

Dette viser at det er behov for aktiv rådgivning til HIV-positive om fordeler og ulemper med både amming, morsmelkerstatning og blandet føde. Dette inkluderer gratis eller subsidiert morsmelkerstatning, informasjon om kostnader, hygiene, opplæring i hvordan gi fra flaske eller råd om hvordan amme så trygt som mulig. Diskusjonen bør stå mellom eksklusiv amming eller eksklusiv morsmelkerstatning. Andre alternativ er hjemmelagde morsmelkerstatninger, med animalsk melk, eller tørrmelk supplert med vitamintilskudd som vit A og folsyre. Der hvor amming ikke kan unngås, bør tidlig ammeslutt tilrådes, etter ca 6 mnd. Varmebehandling av pumpa brystmelk, enten pasteurisert ved 62 grader i 30 min eller kokt og avkjølt, kan være en mulighet. Ammehjelp burde bare bli vurdert hvis hun er skikkelig informert om smitterisiko fra smittet barn, har blitt rådført og testet negativt selv, forstår risikoen ved såre brystvorter eller mastitt og kan gjennomføre trygg sex for å unngå hennes egen risiko som smittekilde i ammeperioden (8).

Amming bør bli anbefalt for kvinner som er sikre HIV-negative og for de med usikker serostatus. Hvis kvinnen er utsatt for høy risiko for å bli seksuelt smittet, bør kondombruk tilrådes sterkt, på grunn av den høye risikoen for smitte via amming på serokonversjonstidspunktet. Av samme grunn, burde blodtransfusjon til HIV-negative ammende kvinner unngås hvis mulig (8).

Mastitt, brystabscess og blødende brystvorter er alle assosiert med økt smittefare (109). Ved en brystbetennelse rekrutteres betennelsesceller som hypotetisk sett kan oppregulere HIV-1 uttrykkningen lokalt og føre til høyere nivå av virus i brystmelken. Tilstedeværelse av HIV-1 infiserte celler, eller cellefritt virus i brystmelk som er blod-kontaminert kan medføre økt smitte fra kvinner med blødende brystvorter. En annen forklaring er at disse erosjoner ødelegger de ellers normale barrierer (109). Dette tilsier at ammende som får mastitt,



blødende brystvorter, eller brystabscess bør avstå fra amming av det affiserte brystet til infeksjon og blødning er leget.

To mulige forklaringer til den signifikante sammenhengen som ble funnet mellom amming blant HIV-1 infiserte mødre og økt mortalitet i Nairobi studien (111) følger nedenfor.

For det første er den kombinerte metabolske påkjenning av HIV-1 infeksjon og amming stor, og i en populasjon som i tillegg har utilstrekkelig fødeinntak, kan dette resultere i en forsterket underernæring. Uten tilstrekkelig fødeinntak, blir laktasjonen vedlikeholdt av energi brutt ned fra kroppsfett og muskler, som kan medføre maternelt vekttap og ”wasting syndrome” (136). HIV-1 infeksjon øker basalmetabolsismen. Hvilemetabolsismen er ca 10 % høyere enn hos friske (ca 628 kJ pr dag), og enda høyere hos de som har langtkommet sykdom med opportunistiske infeksjoner eller høy virusmengde (126).

For det andre kan laktasjon affisere HIV-1 replikasjonen. Laktasjon er assosiert med økt prolaktin, et immunmodulerende hormon som kan virke immunsupprimerende ved høye konsentrasjoner (137). Effekten av prolaktin på HIV-1 replikasjonen in vitro mangler ytterligere vurdering.

Mastitt er som nevnt assosiert med økt virusmengde i brystmelk og større risiko for vertikal smitte, men om det i tillegg er en økning i plasma virusmengde er ukjent (127). Vi vet heller ikke hvorvidt andre lokale faktorer assosiert med amming, som såre brystvorter og candidainfeksjon, eller om brystmelk produksjonen i seg selv har assosiasjon med HIV-1 replikasjonen.

Maternell død kan indirekte assosieres med økt risiko for etterfølgende barnedød. Faktorer som medvirker til mors død, for eksempel langtkommet HIV-1 infeksjon og høy virusmengde, kan også assosieres med risiko for barnet til å få HIV-1 infeksjon med mulig død til følge (128). Av dette får vi at det er viktig å fremme overlevelse av mødrene også, ved å tilby HIV-1 test til alle, identifisere infeksjon tidlig og gi god informasjon både pre- og postnatalt.

Hos de som ammer er det behov for videre forskning på mekanismene av assosiasjonen mellom laktasjon og maternell død, inkludert nytten av ernæringsmessige supplement til ammende kvinner.

En ser av dette at med god rådgivning og utdanning på forhånd, tilstrekkelig og rett sammensatt morsmelkerstatning, gode ernæringsråd, tilgang på helsestasjon, samt god tilgang på rent vann, kan erstatningsføde være et trygt alternativ til amming for barn av HIV-1 smitta mødre i lavinntektsland. Barn som får morsmelkerstatning har et generelt bedre utfall enn de som blir ammet, på grunn av at de har mindre risiko for HIV-1 smitte. Videre viser det seg at HIV-1 infiserte mødre som bruker morsmelkerstatning har større sjanse for å overleve.

Studien i Tanzania om vitamintilskudd (105), viste at multivitamin (B, C og E) har en liten og ikke statistisk signifikant reduksjon i total risiko av HIV smitteoverføring via amming på mortalitet etter 24 måneder, heller ikke på den kombinerte risikoen av infeksjon og mortalitet blant barn. Men supplementet var spesielt til fordel for barn av mødre med fremtredende sykdom (lavt lymfocytall, alvorlig anemi, og høy ESR), eller dårlig ernæringsnivå (lavt plasma vit A eller E) og for de med lav fødselsvekt. Maternell multivitamin supplement reduserte også barnemortaliteten blant HIV-uinfiserte barn. Å gi multivitamin supplement til HIV-infiserte mødre også etter fødsel burde vurderes som fast rutine.

Tilstrekkelig vitaminstatus kan redusere vertikal smitte ved amming gjennom flere mekanismer, som ved å fremme den systemiske immunfunksjonen til mor og derved barnet, redusere hastigheten på klinisk, immunologisk, eller virologisk progresjon hos mor. Videre er de viktige for å vedlikeholde slimhinner i barnets munn og tarm, samt nydannelse av epitelvev i mors bryst (129).

I observasjonsstudier, har lavt plasmanivå av vit A blitt assosiert med økt risiko for vertikal smitte. Fawzi skriver i sin artikkel at funn fra randomiserte, kontrollerte studier viser at det er usikkert om supplement av vit A eller andre vitaminer og mineraler har effekt på

smitteoverføringen i ammeperioden (129). Resultat fra andre studier antyder at høyere inntak av vitamin B (B1, B2 og B6) og C er assosiert med en senere progresjon til AIDS, og lavere mortalitetsrisiko (40, 41). Her fant de også at vit A hadde en U-formet kurve når det gjaldt påvirkning, der det laveste og høyeste inntaket ga økt progresjon, mens middelveidier senket progresjonen til AIDS. Usikkerheten om hvorvidt vit A supplement til mødre øker risikoen for overføring av HIV-smitte krever videre undersøkelse.

Studier viser at vitamin A mangel har høyere prevalens blant HIV positive sammenlignet med de som ikke er smittet. Lavt plasmanivå av vit A trenger ikke nødvendigvis bety vit A mangel. Vit A er en akutfase reaktant og dermed vil mengden synke hvis det er en pågående infeksjon, for eksempel en HIV-infeksjon (132).

Resultater fra Tanzania (101) støtter hvor avgjørende CD4 celletallet, virusmengden, og infeksjoner er når det er snakk om etiologien av mor-barn smitteoverføring fra ammende mødre. Antiretrovirale medikamenter ser ut til å redusere smitteoverføringen ved amming. I deres fravær kan intervensjoner som fremmer immunoppbygging, som multivitamin tilskudd, være fordelaktig mot smitte samtidig som det koster lite. Metoder som hindrer såre brystvorter og mastitt er også viktig. En annen viktig faktor som reduserer overførsel av HIV-1 er tidlig ammestopp.

Det har blitt anslått at morsmelkerstatning til HIV-1 infiserte kvinner i ressursfattige land, vil resultere i økt morbiditet og mortalitet på grunn av diare. I studien gjort i Kenya (112), fant de ikke noen signifikant forskjell i insidensen av diare i de to første årene sett under ett. De fant en økt insidens av diare og dehydrering i de tre første levemåneder blant de som fikk morsmelkerstatning. Dette er i overensstemmelse med andre studier som har funnet at brystmelk har størst beskyttende effekt mot diare de tre første levemåneder (133), et funn som forsterker hvor viktig det er med god oppfølging av mødre som velger å bruke morsmelkerstatning.

Angående tiltaket for å støtte nybakte mødre mot påvirkning fra morsmelkprodusenter, er det vist at amming gir stor helsegevinst tross risikoen for HIV-smitte (27). Brystmelk er riktig ernæringsmessig, gir passiv beskyttelse mot mikroorganismer som respirasjons- og luftveispatogener, og det er også økonomisk gunstig. Amming alene gir fullgod ernæring inntil barnet er seks måneder, og amming virker i samme periode som prevensjonsmiddel. Det er for øvrig behov for evaluering av eksisterende teknikker, og utvikling av bedre teknikker for rådgivning angående ernæring av nyfødte barn av HIV-1 positive mødre (27).

Ifølge nåværende FN anbefalinger (WHO 2001), skal nyfødte bli eksklusivt ammet de første seks månedene for å oppnå optimal vekst, utvikling og helse. Deretter, skal de få tillegg av ernæringsmessig rett fast føde mens amming fortsetter til 24 måneder eller lenger. Videre sier retningslinjene, for å hindre smitte av HIV, at ”når erstatningsføde er akseptert, økonomisk mulig, har rett sammensetning og det er trygt, skal en unngå all amming blant HIV-infiserte mødre. Ellers er eksklusiv amming anbefalt i de første måneder”, for så å stoppe så raskt som mulig (114). Når HIV-1 infiserte kvinner velger å ikke amme fra fødsel av eller avslutter ammingen på et tidlig tidspunkt, bør de få spesifikke retningslinjer og oppfølging til barnet er to år for å sikre tilstrekkelig og rett sammensatt erstatningsføde.

Kravene som følger med WHO, UNICEF og UNAIDS sitt råd i 1998 om å avstå fra amming, er bare oppfylt i en liten minoritet i Afrika. Helsepersonellet i flere av disse landene har fått med seg at amming kan være farlig, og støtten for amming i den delen som er HIV-negativ har stoppet helt opp. Samtidig kommer en studie fra Sør Afrika som viser at eksklusiv amming, muligens har en lavere smitterisiko enn blandet ernæring (107).

Et vanskelig valg! De fleste velger å fortsette å amme, noe som sannsynligvis er et godt valg. Det blir valget mellom to onder, å amme eksklusivt med en liten risiko for HIV overføring, eller ikke amme med en sannsynligvis større risiko for alvorlig diare, underernæring eller lungebetennelse. I en Lancet-artikkel i juli i år slås det fast at eksklusiv amming er det beste enkelttiltak som umiddelbart kan gjennomføres for å redusere barnedødeligheten i verden (134). Det skulle kunne forebygge 13 % av de ca.10 millioner barnedødsfallene i verden årlig.

## KONKLUSJON

I kampen om å redusere HIV-overførsel fra mor til barn, har man funnet flere effektive intervensjoner. Det knyttes usikkerhet til virkningen av noen av disse, mens andre er signifikant verifisert.

I ressursfattige land er folkeopplysning, screening og rådgivning viktige indirekte forebyggende faktorer. Behandling av seksuelt overførbare sykdommer har vist seg vertikalt smittebegrensende. Det anbefales å ta medikamentell malariaprofylakse, da malaria er antydning å øke faren for intrauterin smitte. Forskere har funnet at multivitamintabletter og vitamin A tabletter som kosttilskudd under graviditeten, sannsynligvis minsker risikoen for vertikal HIV-overførsel. Utdeling av kondomer for å unngå serokonversjon under graviditeten er en viktig intervensjon, da viremi under svangerskapet øker faren for smitte fra mor til barn betraktelig. Av samme grunn er det viktig å behandle den gravide HIV-positive med antiretrovirale medikamenter, men dette er kostbart og lite gjennomførbart i ressursfattige områder.

Det forskes mye på antiretroviral behandling, og mye kan tyde på at kombinasjonsterapi er mest virkningsfullt. Dessverre er dette ikke økonomisk gjennomførbart i utviklingsland. Man har funnet et svært rimelig og effektivt behandlingsregime bestående av en enkel dose av det antiretrovirale medikamentet nevirapine til mor og barn ved forløsning / barsel. WHO's mål er at alle gravide infiserte kvinner skal få dette tilbudet. Videre forebyggende intervensjoner som anbefales perinatalt, er unngåelse av tidlig vannavgang, langvarige fødsler, og invasive obstetriske prosedyrer. Dersom man har tilgjengelige midler, anbefales elektivt keisersnitt.

Tidligere har de globale retningslinjer vært å gi barnet mormelkerstatning for å unngå postnatal HIV-overførsel. Dette er fremdeles anbefalt hvis erstatningsføde er akseptert, økonomisk mulig, har rett sammensetning, samt det er tilgang på rent vann. Der dette ikke kan gjennomføres, er eksklusiv amming anbefalt i de første levemånedene, etterfulgt av tidlig ammestopp. Det er funnet at blandet ernæring har høyere overførselsrate enn amming alene.

Ammende som får mastitt, blødende brystvorter, eller brystabscess bør avstå fra amming av det affiserte brystet til infeksjon og blødning er leget.

Det finnes altså flere intervensjoner for å begrense vertikal HIV-transmisjonsrate. Flere av disse er virkningsfulle og rimelige, andre er kostbare eller mindre effektive. Likevel er epidemien langt fra under kontroll, og satsing på økonomisk gjennomførbar behandling og bedret forebygging, er nødvendig. Dette er og bør være et internasjonalt politisk anliggende.

## LITTERATUR

1. WHO, The World Health Report 2004.
2. Thorkild Tyllesæter. Mors vanskelige valg. Tnlf nr 1, 2004; 124: 73-4
3. MSIS-rapport. AIDS og HIV-infeksjon meld til Folkehelsa. 1999; 27:14.
4. Petter Gjersvik. HIV/AIDS -en katastrofe for Afrika. Tnlf nr 1,2003; 123.
5. National Institute of Health, Oct 2004. HIV Infection and AIDS.  
<http://www.niaid.nih.gov/factsheets/hivinf.htm>
6. Norsk legemiddelhåndbok 2001: 58-62.
7. Hunskår. Almennmedisin, 2003: 186-87.
8. Lawson GB, Harrison KA, Bergstrøm S. Maternity Care in Developing Countries; kap 23: 337-58.
9. Fowler MG. Prevention of perinatal HIV infection. What do we know? Where should future research go? Ann N Y Acad Sci 2000;918:45-52.
10. Groginsky E, Bowdler N, Yankowitz J. Update on vertical HIV transmission. J Reprod Med 1998; 43: 637-46.
11. Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M et al. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 transmission by use of a Markov Model: The HIV Infection in newborns French Collaborative Study Group. Am J Epidemiol 1995; 142: 1330-1337.
12. Bertolli J, St Louis MF, Simonds RJ et al. Estimating the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a breast-feeding population in Kinshasa, Zaire. J Infect Dis 1996; 174: 722-726.
13. Fowler MG, Simonds RJ, Roongpisuthipong A. Update on perinatal HIV transmission. Pediatr Clin North Am 2000; 47: 21-38.
14. Bulterys M. Preventing vertical HIV transmission in the year 2000: progress and prospects- a review. Placenta 2001; 22 (suppl A): S5-12.
15. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. N Engl J Med 1999; 341: 394-402.
16. Fowler MG. Update: Transmission of HIV-1 from mother to child. Curr Opin Obstet Gynecol.1997; 9: 343-8.
17. McGowan JP, Shah SS. Management of HIV infection during pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2000; 12: 357-67.
18. Anderson V, Carneiro M, Bulterys M et al. Perinatal infections: HIV and co-infections in the placenta and therapeutic interventions-a workshop report. Placenta 2001; 22 ( suppl A): S34-7.
19. Gibb DM, Tess BH. Intervention to reduce mother-to-child transmission of HIV-1. Infect Dis Clin North Am 1997; 11: 109-18.
20. Dunn D, Newell M-L, Ades A et al. Risk of human deficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. Lancet 1992; 240: 585-8.
21. World Health Organization/UNAIDS (1998). HIV and Infant Feeding: A Review of Transmission Through Breastfeeding. Geneva: WHO ( WHO/FRH/NVT. 98.3/UNAIDS 98.5)

22. Coutsooudis A, Pillay K, Spooner E et al, for the South African Vitamin A Study Group. Randomized trial testing the effect of vitamin A supplementation on pregnancy outcomes and early mother-to-child HIV-1 transmission in Durban, South Africa. *AIDS* 1999; 13: 1517-1524.
23. Bjørndal A, Flottorp, Klovning. Medisinsk kunnskapshåndtering.
24. Dalland O. Metode og oppgaveskriving for studenter.
25. Dabis F et al. Evaluation of HIV pre-test counseling for pregnant women in West Africa. *International Journal of STD & AIDS* 1999; 10:199-201.
26. Marseille E et al. Cost Effectiveness of HIV Prevention in Developing Countries. <http://hivinsite.ucfs.edu/InSite?page=kb-08-01-04>
27. WHO Technical Consultation on Behalf of the UNFPA/UNICEF/WHO/UNAIDS Inter Agency Task team on Mother-to-Child-Transmission of HIV, Geneva oct 2000. [http://www.who.int/child-adolescent-health/New\\_Publications/CHILD\\_HEALTH/MT](http://www.who.int/child-adolescent-health/New_Publications/CHILD_HEALTH/MT)
28. Sweat M, Gregorich S, et al. Cost Effectiveness of Voluntary HIV-1 Counseling and Testing in Reducing Sexual Transmission of HIV-1 in Kenya and Tanzania. *Lancet* 2000 Jul 8; 356: 113-21.
29. Harvey B, Stuart J, Swan T. Evaluation of a drama-in-education program to increase AIDS awareness in South African high schools: a randomized community intervention trial. *Int J STD AIDS* 2000 Feb; 11(2): 105-11.
30. Fawzi W, Msamanga GI, Spiegelman D, et al. A Randomized Trial of Multivitamin Supplements and HIV Disease Progression and Mortality. *The New England Journal of Medicine* 2004; 351: 23-32.
31. Kumwenda N, Miotti PG, Taha ET, et al. Antenatal Vitamin A Supplementation Increases Birth Weight and Decreases Anemia among Infants Born to HIV-infected Women in Malawi. <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v35n5/011617/011617.text.html>.
32. Semba RD, Mio Hi, et al. Infant mortality and vitamin A deficiency during HIV-infection. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 966-72.
33. Semba RD, Mio HI et al. Maternal vitamin A deficiency and child growth failure during HIV-infection. *J Acquir Immune Syndr Hum Retroviral* 1997; 14: 219-22.
34. Fawzi W, Msamanga GI, Spiegelman D, et al. Randomized trial fo effects of vitamine supplements on pregnancy outcomes and T-cell counts in HIV-1 infection in women in Tanzania. *Lancet* 1998; 351:1477-82.
35. Filteau SM, Rollins NC, et al. The effects of antenatal vitamine A and B-carotide supplementations on gut integrity of infants of HIV-infected South African women. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 464-70.
36. Semba RD, Mio Hi, et al. Maternal vitamine A defeciciency and MTCT of HIV-1. *Lancet* 1994; 343: 1593-7.
37. John GC, Nduati RW, et al. Genital shedding of HIV-1 DNA during pregnancy....assosiated with severe vitamin A deficiency. *Infect Dis* 1997; 175: 57-62.
38. Fawzi W, Msamanga GI, Spiegelman D, et al. Vitamine suppl in relation to vertical transm of HIV-1 in Tanz. *J Acquir Im Defic Syndr* 2000; 23: 1246-54.
39. Katzenstein DA et al. Serum levels of maternal HIV-RNA, infant mortality, and vertical transmission of HIV in Zimbabwe. *J Infect Dis* 1999; 179: 1382-7.
40. Semba RD, Bloem MW. The Anemia of vit A defeciciency: epidemiology and pathogeneses. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 271-81.



41. Villamor E, Mbise R, et al. Vit A suppl ameliorate the adverse effect of HIV-1, malaria, and diarrheal infections on child growth. *Pediatrics* 2002; 109: 6.
42. Coutsoydis A, Bobat RA, et al. The effects of vit A suppl en the morbidity of children born to HIV-infected women. *Am J Publid Health* 1995; 85: 1076-81.
43. Coutsoydis A, Kiepiela, et al. Vit A suppl enhances spesific IgG antibody levels and total lumfocyte numbers while improving morbidity in measles. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 203-9.
44. Chandra RK, Wadhwa M. Nutritional modulation of intestinal mucosal immunity. *Immuno Invest* 1989; 18: 119-26.
45. Dreimann D. Effects of protease inhibitors combined with standard antiretroviral therapy on linear growth and weight gain in HIV-1 infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 315-16.
46. Shankar AH. Nutritional modulation of malaria morbidity and mortality. *J Infect Dis* 2000; 182: 37-53.
47. Shankar AH, Genton B, et al. Effect of vit A suppl on morbidity due to Plasmodium falciparum in young children in Papua New Guinea. *Lancet* 1999; 354: 203-9.
48. Ankrust P, Muller F, et al. Vit A suppl en vivo enhances Ig-production and downregulates inflammatory responses. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 252-9.
49. Kamali A, Quigley M, et al. Syndromic management of STIs and behavioral change interventions on transmission of HIV-1. *Lancet* 2003, 361: 645-52.
50. Mertens T, Carael M, et al. Prevention indicators for evaluating the progress of national AIDS programmes. *AIDS* 8 1994, s.1359-69.
51. Grosskurth H, Mosha F, et al. Impact of improved treatment of STDs on HIV-1 infection in rural Tanzania. *Lancet* 1995; 346: 530-6.
52. Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Control of STDs for AIDS prevention in Uganda. *Lancet* 1999; 353: 25-35.
53. Gray RH, Wabwire-Mangen F, et al. Presumptive STD therapy during pregnancy in Rakai, Uganda. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1209-17.
54. Msuya SE, Stray-Pedersen B, et al. HIV-1 incidence and determinants of mother-to-child transmission in Moshi urban district, Tanzania. (Ikke publisert enda).
55. Wabwire-Mangen F, Gray R, et al. Placental Membrane Inflammation and Risks of Maternal-to-Child Transmission of HIV-1 in Uganda. *J Acquir Defic Syndr*; 22: 379-89.
56. Taha ET, Gray R. Genital Tract Infections and Perinatal Transmission of HIV. <http://www.annalsnyas.org/cgi/content/full/918/1/84>.
57. Flemming, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. *Sex Transm Inf* 1999;75:3-17.
58. Lunardi-Iskandar Y, Bryant WA, et al. Effects of a urinary factor from women in early pregnancy on HIV-1. *Nat Med* 4: 428-34.
59. Hoffman IF, Jere C, et al. 1999. The effect of P. falciparum malaria on HIV-1 RNA blood plasma concentrations. *AIDS* 13: 487-94.
60. Krishnan V, Zeichner SL. Host cell gene expression during HIV-1 latency and reactivation, and effects targeting genes differentially expressed in viral latency. *J of virology* 2004; 16.
61. Fawzi W, Msamanga G, et al. Predictors of intrauterine and intra partum transmission of HIV-1 among Tanzanian women. *J of AIDS* 2001; 15: 1157-65

62. Brocklehurst P, Volmink J. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV-infection. (Cochrane Review) In: The Cochrane Libraray. Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd.
63. Haram K, Jensen OHR, Dalen A, Bergsjø P. HIV-infeksjon hos gravide-klinikk og behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2002, 122: 704-7.
64. McGowan JP, Shah SS. Management of HIV infection during pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2000; 12: 357-67
65. Mitchla Z, Sharland M. Current treatment options to prevent perinatal transmission of HIV. Expert Opin Pharmacother 2000; 1: 239-48.
66. Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on cervicovaginal HIV-1 RNA. PR Health Sci J 2000; 14: 415-21.
67. Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994; 331: 1173-1180.
68. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized controlled trial. Lancet 1999; 353: 773-780.
69. Wiktor SZ; Ekpini ER, Karon JM et al. Randomized clinical trial of a short course of oral zidovudine to prevent mother-to child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire. Lancet 1999; 353: 781-785.
70. Dabis F, Msellati P, Meda N et al. 6 month efficacy tolerance and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Côte d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. Lancet 1999; 353: 786-792.
71. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 2000; 343: 982-991.
72. Wade NA, Birkhead GS, Warren BC et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1998; 339: 1409-1414.
73. Guay LA, Musoke P, Fleming T et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. Lancet 1999; 354: 795-802.
74. Owor M, Deseyve M, Duefield C, et al. The one year safety and efficacy data of the HIVNET 012 trial. XIII International Conference of AIDS. Durban, July 2000 (abstract Lbor1)
75. The Petra Study team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa and Uganda (Petra Study): a randomized, double-blind; placebo-controlled trial. Lancet 2002; 359: 1178-1186.
76. Rongkavilit C, Asmar BI. Advances in prevention of mother-to-child HIV transmission. Indian J Pediatr 2004; 71: 69-79.
77. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C et al. Lamivudine-Zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA 2001; 285: 2083-2093.

78. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 484-494.
79. Stiehler ER, Lambert JS, Mofenson LM et al. Efficacy of zidovudine and human immunodeficiency virus (HIV) hyperimmune immunoglobulin for reducing perinatal HIV transmission from HIV infected women with advanced disease: result of Pediatric AIDS clinical trial Group Protocol 185. *J Infect Dis* 1999; 179: 567-575.
80. Blanche S, Tardieu M, Rustin P et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084-1089.
81. Minkoff H, Augenbraun M. Antiretroviral therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 478-89.
82. Mirochnick M, Fenton T, Gagnier P et al. Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type-1 infected pregnant women and their neonates. *J Infect Dis* 1998; 178: 368-374.
83. Morcoft A, Katlama C, Johnson A et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EUROSIDA Study. *Lancet* 2000; 356:291-96.
84. Culnane M, Fowler MG, Lee S et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA* 1999; 281: 151-7.
85. Birkhead G, Wade N, Storfer-Isser A et al. Review of deaths among a cohort of New York State (NYS) infants exposed in the perinatal period to HIV and antiretroviral drugs. 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and opportunistic Infections, San Francisco; Abstract 6922000
86. Bulterys M, Nesham S, Abrams E et al. Lack of evidence of mitochondrial dysfunction in the offspring of HIV-infected women. Retrospective review of perinatal exposure to antiretroviral drugs in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 918: 212-221.
87. Taha TE, Kumwenda NI, Hoover DR et al. Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting: a randomized controlled trial.
88. Shetty AK, Coovadia HM et al. Safety and trough concentrations of nevirapine prophylaxis given daily, twice weekly, or weekly in breast-feeding infants from birth to 6 months. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34: 482-490.
89. Dorenbaum A. Report of results of PACTG 316: An international phase III trial of standard antiretroviral (ARV) prophylaxis plus nevirapine (NVP) for prevention of perinatal HIV transmission. 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Illinois, February 2001. 2001.
90. Landesman SH, Kalish LA, Burns DN et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. *N Engl J Med* 1996; 334: 1617-23.
91. Mandelbrot L, Msellati P et al. 15 month follow up of African children following vaginal cleansing with benzalkonium chloride of their HIV infected mothers during late pregnancy and delivery. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 267-270.
92. Stringer JSA, Rouse DJ, Goldenberg RL. Prophylactic caesarean delivery for the prevention of perinatal human immunodeficiency virus transmission. The case for restraint. *JAMA* 1999. 281: 1946-9.

93. Haram K, Jensen OHR, Dalen A, Bergsjø P. HIV-infeksjon hos gravide-klinikk og behandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2002, 122: 704-7.
94. Gaillard P, Mwanyumba F, Verhofstede C et al. Vaginal lavage with chlorhexidine during labour to reduce mother-to-child HIV transmission: clinical trial in Mombasa, Kenya. AIDS 2001; 15: 389-396.
95. Garmark VC, Holmedal SH, Rønsen TK et al. HIV-smitte fra mor til barn. Tidsskr Nor Lægeforening 2003; 123: 2029-32.
96. Ingen forfattere. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. The European Mode of delivery Collaboration. Lancet 1999, 353: 1035-9.
97. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 1999; 340: 977-987.
98. Watts DH, Lambert JS, Stiehm ER et al. Complications according to mode of delivery among human immunodeficiency virus-infected women with CD4 lymphocyte counts of 500/microL or less. Am J Obstet Gynecol. 2000; 183: 100-7.
99. Kind C. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: influence of parity and mode of delivery. Paediatric AIDS Group of Switzerland. Eur J Pediatr. 1995; 154: 542-5.
100. Marcollet A, Goffinet F, Firtion G et al. Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the human immunodeficiency virus after elective cesarean delivery, or vaginal delivery. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 784-789.
101. Fawzi W, Msamanga G, et al. Transmission of HIV-1 through breastfeeding among women in Dar es Salaam, Tanzania. JAIDS 2002; Vol 31(3): 331-338.
102. Jamieson DJ, Sibailly, TS et al. HIV-1 viral load and other risk factors for mother to child. Transmission and HIV-1 in a breast-feeding population in Cote d'Ivoire. JAIDS 2003; Vol 34(4): 430-436.
103. Gripsrud S. Amming reduserer barnedødeligheten tross HIV-trussel. <http://www.forskning.no/Artikler/2004/mars/1079616150.76>.
104. Sundbye J. Afrikas kvinner, HIV og graviditet. Norsk gynekologisk forening; 2002.
105. Fawzi WW, Msamanga GI, et al. Randomized trial of vitamin supplements in relation to transmission of HIV-1 through breastfeeding and early child mortality. AIDS 2002; Vol 16(14): 1935-1944.
106. Campbell S, Lees C. Obstetrics by ten teachers. 17<sup>th</sup> edition 2000.
107. Lindtjørn B. Mors vanskelige valg. Tnlf nr 1 2004; 124:73-4.
108. Brocklehurst P. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. The Cochrane Library 2001; Issue 3.
109. John GC, Nduati RW, et al. Correlates of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: Association with maternal plasma HIV-1 RNA load, genital HIV-1 DNA shedding, and breast infections. The journal of infectious diseases 2001; 183: 206-212.
110. Coutoudis A, Coovadia H, et al. Are HIV-infected women who breastfeed at increased risk of mortality? AIDS 2001; Vol 15(5): 653-655.
111. Nduati R, Richardson BA, et al. Effect of breastfeeding on mortality among HIV-1 infected women: a randomised trial. The Lancet 2001; Vol 357 (9269): 1651-1655.

112. Mbori-Ngacha D, Nduati R, et al. Morbidity and mortality in breastfed and formula-fed infants of HIV-1-infected women. *JAMA* 2001; Vol 286 (19): 2413-2420.
113. Kiarie JN, Richardson BA, et al. Infant feeding practises of women in a perinatal HIV-1 prevention study In Nairobi, Kenya. *JAIDS* 2004; Vol 35 (1): 75-81.
114. WHO Library Cataloguing, 2003. HIV and infant feeding. Framework for priority action.
115. Lissauer T, Clayden G. *Illustrated textbook of Pediatrics*, Second edition; Kap 11: 157-159.
116. De Cock KM, Fowler MG, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA* 2000; Vol 283 (9): 1175-82.
117. Nduati R, John G, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomised clinical trial. *JAMA* 2000; Vol 283 (9): 1167-74.
118. Miotti PG, Taha ET, et al. HIV transmission through breastfeeding. A study in Malawi. *JAMA* 1999; Vol 282 (8): 744-749.
119. Gray GE, McIntyre JA, et al. The effect of breastfeeding on vertical transmission of HIV-1 in Soweto, South Africa. *Int Conf AIDS* 1996; 11: 237.
120. Humphrey JH, Quinn T, et al. Short-term effects of large-dose vitamin A supplementation on viral load and immune response in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Hum Retrovirol.* 1999; Vol 20 (1): 44-51.
121. Russell RM. The vitamin A spectrum: from delivery to toxicity. *Am J Clin Nutr.* 2000; Vol 71 (4): 878-84.
122. MacDonald KS, Malonza I, et al. Vitamin A and risk of HIV-1 seroconversion among Kenyan men with genital ulcers. *AIDS* 2001; Vol 15 (5): 635-9.
123. Victoria CG, Morris SS, et al. Breast-feeding and growth in Brazilian infants. *The American journal of Clinical Nutrition* 1998; Vol 67: 452-458.
124. Donma MM, Donma O. Infant feeding and growth: a study on Turkish infants from birth to 6 months. *Pediatr Int.* 1999; Vol 41 (5): 542-8.
125. Coutoudis A, Pillay K, et al. 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; Vol 15 (3): 379-87.
126. Melchior JC, Raguin G, et al. Resting energy expenditure in human immunodeficiency virus-infected patients: comparison between patients with and without secondary infections. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1993; Vol 57: 614-619.
127. Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, et al. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1999; 180: 93-98.
128. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *Women and Infant transmission study group. N Engl J Med* 1999; 341: 394-402.
129. Fawzi W. Nutritional factors and vertical transmission of HIV-1: Epidemiology and potential mechanisms. *Annals of the New York academy of sciences* 2000; 918: 99-114.
130. Tang AM, Graham NM, Saah AJ. Effects of micronutrient intake on survival in human immunodeficiency virus type 1 infection. *American journal of Epidemiology*; Vol 143 (12): 1244-1256.
131. Tang AM, Graham NM, et al. Dietary micronutrient intake and risk of progression to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in human immunodeficiency virus type 1

- (HIV-1)-infected homosexual men. *American journal of Epidemiology* 1993; Vol 138 (11): 937-951.
132. Fawzi WW, Hunter DJ. Vitamins in HIV disease progression and vertical transmission. *Epidemiology* 1998; Vol 9 (4): 457.
  133. 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 (9202): 451-5.
  134. Jones G, Steketee RW, et al. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet* 2003; 362 (9377): 65-71.
  135. Van Raaij JM, Schonk CM, et al. Energy cost of lactation, and energy balances of well-nourished Dutch lactating women: reappraisal of the extra energy requirements of lactation. *Am J Clin Nutr.* 1991; 53 (3): 612-9.
  136. Adair LS, Popkin BM. Prolonged lactation contributes to depletion of maternal energy reserves in Filipino women. *J Nutr.* 1992; 122 (8):1643-55.
  137. Reber PM. Prolactin and immunomodulation. *Am J Med* 1993; 95: 637-644.