

OBSERVASJON AV HIV/AIDS-ARBEIDET VED HAYDOM LUTHERAN HOSPITAL, TANZANIA



Studenter:

Anne Gulborg Skei,

Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Kristin Schjander-Larsen,

Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo



Veileder:

Professor Johan N. Bruun,

Avdeling for infeksjonssykdommer, Senter for HIV/AIDS og senter for import og tropesykdommer, Ullevål universitetssykehus, Oslo, Norge.

Innhold:

ABSTRACT	4
FORKORTELSER:	5
INTRODUKSJON:	6
METODE:	6
HIV-HVA ER DET?	7
Definisjon:	7
Smitte:.....	7
Subklassifisering:	8
Klinisk bilde:.....	8
ANTIRETROVIRAL BEHANDLING	9
MEDIKAMENTRESISTENS	11
Medikamentresistens og PMTCT	12
HIV PÅ VERDENSBASIS:	13
HIV OG PMTCT:	14
HAYDOM LUTHERAN HOSPITAL:	15
WHO'S RETNINGSLINJER ANGÅENDE PMTCT	17
Hvem skal ha ART?:	17
Kvinner som blir gravide mens de mottar ART:.....	17
Gravide som under svangerskapet oppfyller kravene for ARV behandling:	18
Kvinner som diagnostiseres sent i svangerskapet:	19
ARV-regime for HIV-positive gravide kvinner som ikke er berettiget for ART:.....	19
HIV-positive kvinner under fødsel som ikke har mottatt ARV-profylakse:.....	20
ARV medikamenter for å forebygge HIV-smitte via amming:	20
Forebygging med Cotrimoxazole	21
RETNINGSLINJER FOR PMTCT VED HAYDOM	21
Generelt om behandling av HIV-positive mødre og deres nyfødte:	21
Behandlingsregime for HIV-positive gravide/ammende kvinner:	22
Behandlingsregime for barn av HIV-positive mødre.....	22
Testing av barn:	23
Amming:	23
OBSERVASJON:	23
Sykehusets tilgjengelighet:	23
Generelt om HIV-behandling ved CTC:	24
Helsestasjoner:	25
Oppfølging av gravide i sykehus:	26

PMTCT-skjemaer:	28
<i>DISKUSJON:</i>.....	29
Resistens utfordrer behandlingsregimer.....	29
Ny forskning om amming og smitte	29
Oppsporing av HIV-positive gravide ved HLH—velfungerende frivillig testing.....	30
Oppfølging av gravide - godt etablerte rutiner	30
Barna – ikke like gode rutiner?	31
Kan vi stole på informasjonen fra skjemaene?	32
<i>KONKLUSJON</i>.....	33
<i>APPENDIX 1:</i>.....	35
<i>REFERANSER:</i>.....	37

ABSTRACT

HIV is a world wide health problem that most adversely affects people in developing countries with low income and little health education. Most children living with HIV acquire the disease from their HIV-positive mothers during pregnancy, delivery and breastfeeding. Antiviral prophylactic treatment has been well established during pregnancy and delivery. In developed countries HIV-positive mothers are advised to formula feed their infants, while in developing countries this poses a greater risk for the child to die because of other factors, such as malnutrition, diarrhea and pneumonia. Antiretroviral treatment during pregnancy and breastfeeding are some of the biggest issues of today's prevention-of-mother-to-child-transmission (PMTCT) research. Reducing the risk of transmission of HIV through breast milk to a minimal will be important for the overall transmission of the virus to children of HIV-positive mothers. A threat to the HIV-prophylactic treatment is the development of resistance to the medication being used. Hopefully, the awareness of the problem will prepare health workers to establish regimens that will reduce this risk. Haydom Lutheran Hospital in the Mbulu district in Tanzania is a hospital that focuses on HIV and PMTCT, with a special interest in prophylactic treatment of HIV-positive mothers while breastfeeding. During the summer of 2007 we spent four weeks at the hospital, observing the PMTCT work at the HIV center, including mobile health clinics. This thesis is about HIV transmission from mother to child, WHO guidelines, and guidelines for, and an observation of, the PMTCT work at Haydom Lutheran Hospital.

FORKORTELSER:

HIV	Human immunodeficiency virus
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
MTCT	Mother to child transmission
PMTCT	Prevention of mother to child transmission
HLH	Haydom Lutheran Hospital
CTC	HIV Care and Treatment Clinic
WHO	World Health Organization
EACS	European AIDS Clinical Society
NRTI	Nucleoside reverse transcriptase inhibitor
NNRTI	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
PI	Protease inhibitor
ARV	Antiretroviral
ART	Antiretroviral terapi
HAART	Highly active antiretroviral therapy
AZT	Azidothymidine (=Zidovudine (ZDV))
EFV	Efavirenz
MTCT	Mother-to-child-transmission
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapine
Sd-NVP	Singel-dose nevirapine
TDF	Tenofovir
3TC	Lamivudine
PRMs	Primary resistance mutations

INTRODUKSJON:

HIV (human immunodeficiency virus)-epidemien rammer nesten 1 av 100 og er derfor et stort helsemessig problem for verdens befolkning (1). Spesielt stort er problemet i Afrika sør for Sahara, der mangel på informasjon om sykdommen samt lite økonomiske ressurser og dårlig infrastruktur i samfunnet øker smittefaren for sykdommen, samtidig som det begrenser tilgang på medisiner. HIV smittes både horisontalt via blod og seksuell kontakt, og vertikalt fra mor til barn under graviditet, fødsel og ved amming. Mange forskere har de siste årene konsentrert seg om HIV-smitte i utviklingsland, og i Tanzania ligger sykehuset Haydom Lutheran Hospital, som har vært sete for mye slik forskning. Sykehuset får støtte fra bla. Norge. Et spesielt forskningsfelt ved dette sykehuset har vært mor-barn-problematikken rundt HIV/AIDS (acquired immunodeficiency syndrome), såkalt PMTCT (prevention of mother to child transmission). I den forbindelse ønsket vi å gjøre en observasjonsstudie ved sykehuset; observere hvordan sykehusets HIV/AIDS-program er lagt opp, med fokus på PMTCT, samt hvilke utfordringer helsearbeiderne står overfor i sitt arbeid. I tillegg ønsket vi å gjøre en litteraturstudie om HIV-behandling og resistensutvikling mot denne, fortsatt med fokus på PMTCT.

METODE:

Den praktiske delen av studien vår dreier seg hovedsaklig om PMTCT, spesielt i forhold til amming. Vi tilbragte 4 uker ved sykehuset sommeren 2007. I løpet av denne perioden tilbragte vi mesteparten av tiden på sykehusets HIV-senter, CTC (HIV Care and Treatment Clinic). Hoveddelen av arbeidet besto av å gå gjennom en mengde pasientjournaler inkludert i PMTCT mellom 2003 og sommeren 2007. Vi tok for oss de såkalte PMTCT-skjemaene, så hva slags behandling mødre og barn hadde fått, hvordan de var fulgt opp under og etter fødsel og så hvordan videre forløp etter utskrivelse i forhold til amming hadde vært. Vi hadde samtaler med clinical officers og en sjefssykepleier ved senteret angående hvordan de organiserer sitt arbeid, og fikk være med en clinical officer på pasientkonsultasjoner. Vi var også med på fødsler med HIV-positive kvinner, og vi var en hel dag med på en reisende helsestasjon med bla. HIV-testing av gravide.

Beskrivelsene i observasjonsdelen vår bygger derfor på muntlig infirmasjon fra personalet ved CTC, bokregistre ved CTC, protokoller vi har fått overlevert fra sykehuset, samt egne erfaringer fra oppholdet. Vi har også inkludert WHO (World Health Organization) sine retningslinjer, hentet fra WHOs nettsider, for å kunne sammenlikne med sykehusets retningslinjer og praksis. Først tar vi for oss retningslinjer fra WHO, deretter fra sykehuset, og til slutt beskrives egne erfaringer. I diskusjonen sammenliknes de tre.

For teoridelen har vi benyttet ulike fora og tidsskrift ved hjelp av usystematiske søk i databaser på nett og bibliotek, samt lærebøker. I avsnittet om medikamentresistens har vi gjort et usystematisk søk i PubMed. Ved hjelp av MeSH database har vi brukt søkeordene "Antiretroviral Therapy, Highly Active", "Drug Resistance", "Disease Transmission" og "Breast feeding" funnet, og kombinert i PubMed.

HIV-HVA ER DET?

Definisjon:

HIV står for Human immunodeficiency virus, og er et retrovirus med et genom bestående av to identiske, enkle RNA-kjeder (2). Viruset klassifiseres som et lentivirus (en type retrovirus), et virus som integreres i vertscellens genom og reproduseres her tross et kompetent immunforsvar i verten. Hovedangrepscellene for viruset er vertens CD4+ celler; celler med viktig funksjon i vertens immunforsvar. Mangel på disse cellene gjør verten mottakelig for en rekke opportunistiske sykdommer, infeksjonssykdommer som man med et normalt immunforsvar ikke blir syk av.

AIDS står for acquired immunodeficiency syndrome og er sluttstadiet av HIV-sykdommen, når pasientens immunforsvar er alvorlig nedbrutt.

Smitte:

HIV smitter horisontalt og vertikalt, horisontalt gjennom homoseksuell og heteroseksuell intimkontakt, eller via blodprodukter og brukte nåler. Vertikal smitte gjelder smitte fra mor til barn under graviditet, fødsel og gjennom amming. Heteroseksuell smitte er på verdensbasis den største gruppen. Likevel er smitterisikoen her liten, man antar ca. 0,1% smitterisiko per vaginalt samleie for

kvinnen, mens mannens risiko er halvparten av dette, altså 0,05% (3). Andre seksuelt overførbare sykdommer øker smitterisiko for HIV (2).

Subklassifisering:

HIV deles inn i to hovedsubtyper, HIV-1 og HIV-2. HIV-1 ansees som den klassiske typen, mens HIV-2 er oppdaget senere og har fått sitt navn pga. sine strukturelle likheter med HIV-1, samt likheter ved angrepspunkt i vertscellen (2). De to virustypene er likevel forskjellige på mange områder. HIV-1 eksisterer over hele verden. HIV-2 er mest vanlig i vest-Afrika, men sprer seg stadig utover dette området pga. mye reisevirksomhet blant verdens befolkning. HIV-2 smitter på samme måte som HIV-1, men viser seg å smitte mye sjeldnere enn det klassiske viruset, gjennom f.eks. heteroseksuell kontakt 5-9 ganger mindre enn for HIV-1 (2). HIV-2 bruker også lengre tid på immunsuppresjon enn HIV-1; Mens HIV-1 viruset øker i mengde raskt for så å redusere CD4+-celletallet korresponderende, synker CD4+-tallet for HIV-2 sakte, og virusmengden øker først drastisk når CD4+-tallet er lavt. Det betyr at personer smittet med HIV-2 er friske, og lever lenger uten behandling, enn de smittet med HIV-1. Det er også i noen studier stilt spørsmål ved om HIV-2 har en viss beskyttende effekt mot HIV-1-smitte; grupper allerede smittet med HIV-2 har vist lavere prevalens av HIV-1 enn seronegative grupper (2). Denne beskyttende virkningen er ikke funnet mot HIV-2 hos allerede HIV-1 infiserte.

Klinisk bilde:

HIV-smittede kan få et stort spekter av forskjellige sykdommer, og med forskjellig forløp; alt fra et subklinisk bilde til fullminant sykdom (2). Noen uker etter smitte skjer en serokonversjon, og pasienten kan bli syk med et klinisk bilde som likner mononukleose. Under denne første reaksjonen er det makrofager i mukosa som er hovedangrepspunktet til viruset, og ved vertikal smitte er det makrofager i mukosa og placentavev. Den smittede får en massiv immunreaksjon og denne klarer som oftest å presse virusreplikasjonen ned. De fleste immuncellene normaliseres igjen i etterkant, med unntak av CD4+-antallet som kan forbli redusert i varierende grad (2). HIV-smittede kan i flere år være symptomfrie og tilsynelatende friske, men viruset forblir i kroppen og vil til slutt redusere CD4+-tallet drastisk.

Definisjonen av behandlingstrengende HIV/AIDS er noe forskjellige i utviklingsland og i industriland. I utviklingsland brukes ofte WHO's definisjon som bygger på 4 forskjellige kliniske sykdomsstadier (Appendix 1), der stadium I ikke sier noe om prognose, der stadium II og III viser tegn på begynnende immunsvikt, og der stadium IV viser symptomer på alvorlig immunsvikt. Definisjonen av alvorlig HIV-infeksjon og AIDS baseres på disse stadiene sammen med testresultat og antall CD4+-lymfocytter (4):

Avansert HIV-infeksjon (inkludert AIDS) hos voksne:

Bekreftet HIV-infeksjon OG antatte eller definerte diagnoser i klasse III eller IV

ELLER

Bekreftet HIV infeksjon OG CD4-lymfocytter $<350/\text{mm}^3$

Behandlingstrengende AIDS:

Bekreftet HIV-infeksjon OG klinisk diagnose (antatt eller bekreftet) i stadium IV

ELLER

Bekreftet HIV-infeksjon OG første CD4-lymfocytter $<200/\text{mm}^3$

I industriland derimot, er kriteriene for behandling mindre strenge. I følge EACS (European AIDS clinical society) er CD4-lymfocytter $<350/\text{mm}^3$ alene anbefalt behandlingsindikasjon også uten kliniske symptomer (5). I denne oppgaven vil vi ta utgangspunkt i WHO's kriterier ettersom vi har konsentrert oss om HIV/AIDS i et utviklingsland.

ANTIRETROVIRAL BEHANDLING

Det primære behandlingsmålet i forhold til HIV, er å øke sykdomsfri overlevelse ved å hemme virusreplikasjonen maksimalt og bevare immunologisk funksjon. I tillegg vil man forebygge og behandle kompliserende sykdommer. Behandlingen er krevende og må styres av spesialist i infeksjonsmedisin eller andre med spesialkompetanse.

Behandlingsindikasjoner og tidspunkt for behandlingsstart varierer, og som nevnt i avsnittet over praktiseres bla. tidligere start av antiviral behandling i den vestlige verden i forhold til i utviklingsland (6).

Fordi virus har mange av de metabolske prosessene felles med vertscellen, er det vanskelig å finne et medikament som er selektivt for virus. Likevel har virus visse

spesifikke enzymer som kan brukes som mulige mål ved antiretroviral behandling. Nesten alle de ulike gruppene medikamenter som nå brukes, interfererer med virusets replikasjonssyklus på ulike nivåer (7).

De ulike klassene (7):

-Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)

Eksempel: Zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC)

-Non-nukleoside reverse transkriptase inhibitors (NNRTIs)

Eksempel: Nevirapine

-Protease inhibitors (PIs)

Eksempel: Indinavir, nelfinavir

- Antiretroviral fusion inhibitor

Eksempel: Enfuvirtide

Standard i dag er trippelbehandling, vanligvis refert til som HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy). Dette innebærer kombinasjonen av en PI eller NNRTI sammen med to stk. NRTI. Med HAART-regimet hemmes virusets replikasjon, tilstedeværelsen av HIV RNA i plasma reduseres til minimale nivåer, og pasientene lever lenger. Men dette regimet er kompleks. Det kan ha mange bivirkninger, må tas livet ut, og det er mye problemer med adherence (7).

For å kontrollere behandlingen ser man på reduksjon av opprinnelig virustall (HIV RNA) den første måneden, samt stabilisering på et lavt nivå etter 24 uker. Sammen med HIV-RNA virustall kontrolleres også som regel antall av CD4-lymfocytter. Manglende effekt kan skyldes resistensutvikling. Resistensutvikling skyldes vanligvis dårlig medikamentetterlevelse. Dette diskuteres mer utfyllende i neste avsnitt. Ved behandlingssvikt kan kombinasjon av 4-6 medikamenter bli aktuelt (6).

Det arbeides nå mye med medikamenter som hemmer det spesifikke HIV-enzymet integrase. Dette hindrer at det provirale DNA som er laget vha revers transkriptase,

integreres i vertens kromosom. Et eksempel på dette er den nylig registrerte integrasehemmeren raltegravir (8).

MEDIKAMENTRESISTENS

Medikamentresistens er en enorm utfordring innen HIV-behandling. Tilgjengelig data tyder på at utviklingen av medikamentresistente stammer av HIV er en av hovedårsakene til behandlingssvikt hos individer behandlet med HAART (9). Mange pasienter utvikler resistens mot ett eller flere anti-HIV medikamenter, og risikoen for dette er særlig stor dersom medisinene ikke brukes som forskrevet. Det antas at > 95% av dosene må tas for å unngå resistensutvikling (8). I mange land er testing for behandlingsresistens HIV enten standard, eller anbefalt i retningslinjene for behandling (9). Resistensbestemmelse av pasientens virus både før start og ved behandlingssvikt er med i de nye anbefalingene fra International AIDS Society USA (8).

Resistente varianter av HIV oppstår som et resultat av at revers transkriptase har et svært høyt antall replikasjoner samtidig med at kopieringen er unøyaktig. HIV-1 revers transkriptase er et essensielt enzym i virusets livssyklus, og viktig mål for antiretroviral behandling av HIV-1 infeksjon. Revers transkriptase konverterer virusets RNA-genom til doble DNA-tråder, som endelig integreres i vertens kromosom. På grunn av den høye raten av kopieringsfeil, samt mangel på korrektur, øker virusvariabiliteten og kan gi opphav til nye virusvarianter (8).

Den viktigste strategien for å begrense resistensutvikling er å bruke flere typer medikamenter med forskjellig angrepspunkt. For HIV er utgangspunktet 3 ulike medisiner, som nevnt tidligere 2 stk NRTI kombinert med en NNRTI eller en PI (8).

Mange ulike metoder er tilgjengelig for å teste medikamentresistens, inkludert fenotyping og genotyping. Ved testing av fenotyper, er fokuset rettet mot nivået av inhibering av viral replikasjon ved ulike medikamentdoser. Genotyping baserer seg på sekvenseringsanalyser av det virale genomet, og påviser mutasjoner i det virale genomet som bekrefter fenotypisk resistens (10). Begge metodene har sine fordeler og ulemper (8). I genotypisk testing er DNA-sekvensering gullstandard, men mange hybridisernigsteknikker av nukleinsyrer er også i bruk. Genotyp antiretroviral testing

blir nå brukt i stort omfang hos pasienter som gjennomgår antiretroviral behandling for HIV-infeksjon (11). Genotyping går raskere, er teknisk enklere, mindre kostbar og utføres i Norge, i motsetning til fenotyping (8).

Medikamentresistens og PMTCT

Det er påvist primære resistens mutasjoner (PRM) blant HIV-1 smittede kvinner som mottar ART (antiretroviral therapy) for å forebygge smitte fra mor til barn, og antall barn som smittes med HIV-1 perinatalt til tross for singeldose Nevirapine (Sd-NVP) øker raskt (12). Primær resistens betyr at det er forekomst av mutasjoner hos nysmittete personer (8). Resistens kan oppstå hos kvinner som får trippelregime, men oppstår hyppigere med singel- og dobbelregime. Resistens er et potensielt problem for kvinner etter kort tids bruk av ARV-medikamenter for å hindre MTCT (mother to child transmission), og for barn som blir smittet. Dette er spesielt et problem for NVP og 3TC (lamivudine), fordi dette er medikamenter hvor en singel mutasjon fører til høy grad av resistens. Dette i motsetning til ZDV (zidovudine), hvor flere sekvenselle mutasjoner er nødvendig for å oppnå resistens (13).

Når det gjelder resistensutvikling blant mødre og barn som mottar profylaktisk behandling, har vi funnet en metaanalyse som oppsummerer prevalensen av resistens mot NVP etter Sd-NVP eksponering (14). Denne systematiske oversikten estimerer andelen av mødre og barn med NVP-resistente mutasjoner funnet i plasmaprøver 4-8 uker postpartum etter Sd-NVP for PMTCT. Resultatet viser en prevalens av NVP resistens på 35,7% for kvinner som fikk Sd-NVP, med eller uten andre antepartum antiretrovirale medikamenter, og 4,5 % hvor også postpartum antiretroviral behandling ble gitt. For barn var prevalensen 52,6% hvor kun Sd-NVP ble brukt, og 16,5 % hvor det også ble brukt andre antiretrovirale medikamenter (14). En enkeltstudie sammenligner NVP resistens hos kvinner med forskjellige subtyper av HIV-1. En av disse subtypene viser så høy prevalens som 69,2 % 6-8 uker postpartum, etter en kombinasjonsbehandling med Sd-NVP og ZDV (15).

En annen studie fra Sør-Afrika ser på NNRTI resistente mutasjoner induisert av sd-NVP hos spedbarn (12). Dette er en kohort studie med sd-NVP-eksponerte spedbarn på ART i første leveår. Plasmaprøver ble tatt for genotyping før ART ble gitt.

Deretter ble de fulgt opp månedlig frem til 1 år etter ART, med bla. måling av virusmengde, CD4-tall og vurdering av adherence. Genotypingen viste at 21 av 51 spedbarn hadde NNRTI resistens fra starten. Barna ble randomisert til umiddelbar ART eller utsatt ART (vente til de nådde behandlingskriteriene for ART). ART bestod i dette tilfellet av ZDV, 3TC, NFV (Nelfinavir) og NVP. Altså 4 medikamenter med kombinasjon av 3 ulike klasser, pga. usikkerheten rundt følgene av å ha blitt utsatt for Sd-NVP. Ett år etter ART viste resultatene at NNRTI-mutasjon ikke hadde signifikant effekt på virusmengden. Barn som startet med ART umiddelbart, hadde færre episoder med sykdom enn de som utsatte ART, men det var ingen signifikant forskjell på virologisk suppresjon. Konklusjonen er derfor at det er mulig å oppnå vellykket virologisk suppresjon, til tross for høye virustall og hyppig NNRTI resistens. I dette tilfellet ved hjelp av et regime bestående av fire medikamenter; ZDV, 3TC, NFV og NVP (12).

Etttersom WHO sine retningslinjer per i dag anbefaler førstelinjeregime som inneholder NNRTI, er sikre data om utfallet av ART for spedbarn etterfulgt sd-NVP nødvendig så raskt som mulig.

HIV PÅ VERDENSBASIS:

En ny rapport fra WHO 2008 viser at tallet på HIV-smittede mellom 15 og 49 år på verdensbasis i 2007 var estimert til 33.2 mill (1). Dette er en prevalens på ca. 0.8%. Likevel er omfanget noe mindre enn det man først fryktet, samme rapport hevder at mer nøyaktige målemetoder i dag viser at tallet på verdensbasis lå på 32 mill HIV-smittede i 2006 mot tidligere antatt 39.5 mill for samme år, altså en reduksjon på 7.5 mill (1). Rapporten hevder også at det ikke har vært en økning i prevalens på verdensbasis siden slutten av 1990-tallet, men at det totale antall HIV-smittede har økt i takt med økt befolkning. Tall viser at det er flere som smittes med HIV daglig (6800) enn folk dør av sykdommen (6000). I Afrika sør for Sahara er tallene noe annerledes enn i resten av verden, men også her har tallene stagnert noe siden 2000; nyere data viser at HIV-prevalensen nådde en topp i 2000 med ca. 6%, mens den i 2007 var falt til 5% (1).

HIV OG PMTCT:

Et eget område innenfor HIV-problematikken gjelder smitte fra mor til barn (MTCT). Ved utgangen av 2007 ble det estimert at 2,1 millioner (1.9 mill-2.4 mill) barn under 15 år levde med HIV/AIDS globalt, hvorav 90% av disse var født i Afrika, sør for Sahara. 90% av barna var smittet via mor-til-barn-smitte, som omfatter smitte under svangerskap, fødsel, og postnatalt via amming (16). Basert på en gjennomgang av 13 kohortstudier ble den absolutte risikoen for vertikal smitte av HIV uten antiretroviral behandling anslått til å være omtrent 15-20 % i Europa, 15-30% i USA, og 25-35% i Afrika (17). Disse tallene kan i følge WHO's nye rapport over HIV-prevalens være noe høye, men viser likevel at HIV er et globalt problem for barn født av HIV-positive mødre dersom mødrene ikke får den behandlingen som er tilgjengelig, og et større problem i Afrika enn andre steder i verden. En av de viktigste risikofaktorene for smitte fra mor til barn er mengde HIV RNA i plasma til mor (18). Andre risikofaktorer er amming, seksuelt overførbare sykdommer, korioamnionitt, forsinket hinneruptur, vaginal fødsel, få CD4-lymfocytter, AIDS, obstetriske hendelser som fører til økt blødning (episiotomi, perineal laserasjon og intrapartum blødning), ung maternal alder, og tidligere dødfødsler (17).

WHO anslår at risikoen for mor-til-barn-smitte av HIV via amming uten intervensjon ligger på 5-20 % (19). Risikoen varierer avhengig av lengden på ammingen, og ulike maternale faktorer som CD4-tall og RNA virus mengde (18). Der hvor morsmelkerstatning er et godt alternativ, bør dette derfor brukes. Men mange steder i verden er retningslinjene vanskelig gjennomførbare. Det skyldes bl.a. mangel på rent vann, økonomiske faktorer, mangel på mulighet for oppbevaring, og mange steder er det svært sosialt stigmatiserende å avstå fra amming (17). Ikke minst kan morsmelken også være livsviktig for å overleve pga. den beskyttende virkningen mot vanlige barnesykdommer som diaré, pneumoni og neonatal sepsis (17). Derfor er WHO's retningslinjer videre at dersom morsmelkserstatning ikke er akseptabelt, gjennomførbart, økonomisk mulig eller trygt for barn og mor, skal eksklusiv amming mens mor mottar behandling, gjennomføres. Denne anbefalingen om eksklusiv amming støttes av flere undersøkelser som antyder at dersom barnet får annen ernæring i tillegg til brysternæring (mixed feeding), øker sjansen for mor-til-barn-smitte (18).

Det har lenge vært etablerte behandlingsregimer for HIV-positive mødre under graviditet og fødsel. I utviklingsland er det anbefalte regimet nå HAART (som nevnt over) for kvinner som fyller visse kriterier (se senere), evt. enklere regimer med antiretroviral behandling for kvinner som ikke fyller disse kriteriene. Det har inntil nylig ikke vært forsket mye på behandling gjennom amme-perioden, flere studier har vist at behandling under graviditet og rundt fødsel reduserer smitte fra mor til barn noen uker etter fødselen, men at denne reduksjonen ikke vedvarer etter dette (17). Et viktig spørsmål nå dreier seg derfor om behandling i hele ammeperioden ytterligere kan minske risikoen for HIV-smitte fra mor til barn. Hvilket medikamentregime som egner seg til denne behandlingen foreligger det kun få studier om foreløpig. Én studie sammenlikner HAART vs. en kombinasjon av ZDV/NVP, og kommer fram til at HAART egner seg best gjennom amming når det gjelder virusmengde i morsmelk og barnets blod etter amming: 58 gravide HIV-positive ble randomisert i to grupper, hvor den ene fikk ZDV, 3TC og NVP, den andre ZDV og NVP gjennom en 6 måneders ammeperiode. Morsmelksprøver ble tatt, og HIV-1-RNA ble målt. Resultatet viste at HAART reduserer virus RNA mer enn ZDV/NVP-kombinasjonen, med respektivt 1.7 log₁₀ kopier/ml vs. >2.10 log₁₀ kopier/ml, p<0.0001. Barnas plasmakonsentrasjon av HIV-1-RNA viste også en persisterende suppresjon flere log₁₀ ganger større ved HAART-behandling enn ved ZDV/NVP (20).

HAYDOM LUTHERAN HOSPITAL:

Haydom Lutheran Hospital (HLH) ligger i høylandsområdet nord i Tanzania. Sykehuset ble bygget av Norsk Luthersk Misjon i 1953, og har vært en del av Tanzanias sentrale helseplan siden 1967. I dag har sykehuset 350 senger, men antall pasienter er ofte opp mot 400 per dag (21). I tillegg driver sykehuset flere prosjekter som omhandler utvikling av samfunn, oppsøkende helsetjenester med 27 mobile mor- og barn- klinikker, 2 ambulanser, 3 helsesenter og 2 medisinsalg (22). Landsbyen Haydom har omtrent 20.000 innbyggere, men sykehuset dekker et stort område, og det er estimert at HLH betjener omtrentlig 390.000 mennesker (21).

Bilde 1. Ambulanse utenfor HLHs akuttmottak:



Forebygging av smitte, behandling og oppfølging av pasienter med HIV er en viktig del av arbeidet ved HLH. Sykehuset har en lang tradisjon for samarbeid om forskning. Her inkluderes bygging av kompetanse og kapasitet på laboratorie- og klinikk- nivå for behandling av HIV-positive pasienter som starter med antiretroviral behandling. Et omfattende forebyggingsprosjekt finansieres av den norske ambassaden i Tanzania, og omhandler frivillig rådgivning og testing. Alle pasienter som tester positivt ved screening eller i diagnostisk hensikt skal henvises til CTC (HIV Care and Treatment Clinic) på sykehuset, for bekreftelse av testen og oppfølging (22).

WHO estimerer HIV prevalensen i Tanzania på 7.2 % (23). En studie utført ved HLH i 2004, viser derimot at prevalensen i området rundt sykehuset ligger på 1.8% (95% CI: 1,1-2,4) (24).

WHO'S RETNINGSLINJER ANGÅENDE PMTCT

Her følger et sammendrag av WHO's retningslinjer for behandling av HIV-positive gravide og deres nyfødte (13).

I følge de generelle retningslinjene skal en nyidentifisert HIV-positiv gravid utredes for å kartlegge det kliniske stadiet hun befinner seg i, samt nivået av CD4-celler dersom utstyr for dette er tilgjengelig. Dette for å avgjøre om hun er berettiget for ART (antiretroviral therapy). Anbefalingene understreker fordelene ved økende tilgang til CD4-testing, for enklere å lage retningslinjer om tidspunkt for oppstart med ART, og evt. når man bør skifte regime. I områder med lite ressurser hvor CD4-telling ikke er tilgjengelig, bestemmes kriteriene for når man skal starte ART ut fra WHO's kriterier for kliniske stadier alene. Et av forholdene som brukes til å bestemme det kliniske stadiet, er vekttap. Estimeringen av vekttap i løpet av et svangerskap kan være vanskelig fordi man må vurdere ventet vektøkning i forhold til gestasjonsalder opp mot mulig vekttap pga. HIV.

Hvem skal ha ART?:

1. Alle kvinner i klinisk stadium 4, uavhengig av CD4-nivå.
2. Kvinner i klinisk stadium 3 med CD4 <350 celler/mm³ dersom mulighet for å telle disse er tilgjengelig. Dersom ikke tilgjengelig, skal alle i stadium 3 ha behandling.
3. Kvinner i klinisk stadium 1 og 2 med CD4-nivå <200 cells/mm³.

Videre følger gjeldende anbefalinger for ulike situasjoner i forhold til PMTCT:

Kvinner som blir gravide mens de mottar ART:

Det er viktig å optimalisere behandlingen og redusere risikoen for smitte til barnet. Risikoen for medfødte misdannelser hos de nyfødte grunnet ARV medikamenter har vært nøye overvåket, og har vist seg å ikke variere signifikant fra den generelle populasjonen. Men det stilles fortsatt spørsmål i forhold til EFV (Efavirenz)-induserte føtale defekter, og dette medikamentet bør kun brukes i første trimester dersom det ikke finnes andre terapeutiske muligheter. De viktigste anbefalingene er som følger:

1. Kvinner som blir gravid mens hun mottar et regime som inneholder EFV i første trimester, bør bytte dette med NVP. Alternativt kan det byttes til et trippel NRTI-regime eller et PI-basert regime.
2. Kvinner som mottar EFV i andre eller tredje trimester kan fortsette med dette gjennom hele graviditeten.
3. Eksponering for EFV i løpet av svangerskapet er ikke indikasjon for abort.
4. For kvinner som blir gravide mens de mottar et regime som inneholder Tenofovir, er fordelene av å fortsette regimet større enn risikoen for toksisk virkning på barnet, og bytte er ikke anbefalt.
5. Barn født av kvinner som mottar ART skal motta ZDV i 7 dager.

Gravide som under svangerskapet oppfyller kravene for ARV behandling:

ARV profylakse for gravide reduserer risikoen for MTCT dramatisk, spesielt for kvinner som befinner seg i et langt kommet stadium av sykdommen. Det må tas hensyn til behov og tilgjengelighet av medisiner, samt fosterets velvære, gestasjonsalder og potensielle bivirkninger. Med langtkommen sykdom og høye virustall, er kvinner spesielt utsatt for MTCT. De er også spesielt utsatt for utvikling av resistens mot NVP brukt profylaktisk for PMTCT, enten som Sd-NVP, alene eller i kombinasjon med ZDV. For disse kvinnene er den mest effektive metoden for å unngå MTCT, samt å eliminere risikoen for resistens mot NVP, å starte fullt regime med ART.

Når en gravid kvinne trenger ART bør hun starte så raskt som mulig. Anbefalt regime er som følger:

Mor:

ZDV + 3CT + NVP 2 ganger daglig (antepartum, intrapartum og postpartum).

Barn:

AZT i 7 dager. Dersom mor mottar mindre enn 4 uker med ART i løpet av svangerskapet, bør barnet få 4 uker med ZDV istedet for 1 uke.

Merknad:

-Ved oppstart av NVP bør det bli gitt halv daglig dose, en gang per dag, med økning til standard to ganger daglig etter 14 dager dersom ingen bivirkninger.

-Det finnes flere alternative regimer.

Kvinner som diagnostiseres sent i svangerskapet:

Kvinner som diagnostiseres sent i svangerskapet bør starte på ART så raskt som mulig, uavhengig av gestasjonsalder. Dersom det er umulig å starte ART før fødsel, bør ARV profylakse gis for PMTCT mens man planlegger å starte ART for mor så raskt som mulig etter fødsel. Dersom det brukes et profylaktisk regime som inneholder NVP, bør kvinnen, dersom mulig, motta ZDV og 3TC intrapartum og fortsette med dette i 7 dager, for å redusere resistens. Men, dersom kun Sd-NVP er tilgjengelig, bør dette gis. Under fødselen bør kvinnene motta ART som etter regime så lenge dette er mulig, og fortsette postpartum.

Barnet skal ha ZDV i syv dager.

ARV-regime for HIV-positive gravide kvinner som ikke er berettiget for ART:

For å forebygge at nyfødte barn smittes av mor, bør HIV-positive gravide kvinner som enda ikke er berettiget for ART motta ARV-profylakse. Dette senker den virale replikasjonen i mor profylaktisk, og reduserer smitte til barnet.

Anbefalt profylaktisk ARV-regime for gravide kvinner som ikke er berettiget for ART:

Mor:

Antepartum: ZDV, oppstart uke 28 i svangerskapet eller så raskt som mulig etter dette

Intrapartum: Sd-NVP + ZDV eller 3TC

Postpartum: ZDV eller 3TC i syv dager

Barn:

Sd-NVP+ ZDV i syv dager

Merknad:

-Det kan vurderes å unnlate å gi NVP til kvinnen dersom hun har mottatt ZDV i minst 4 uker før fødsel.

-Sd-NVP til barnet kan gis i opptil 72 timer etter fødsel, men bør gis så raskt som mulig.

-Når Sd-NVP brukes for å forebygge MTCT alene eller i kombinasjon med ZDV, bør kvinnen få ZDV og 3TC intrapartum og i 7 dager for å forebygge resistens mot NVP.

-Dersom kvinnen føder innen 2 timer etter at hun har fått Sd-NVP, bør barnet få Sd-NVP så raskt som mulig og ZDV i 4 uker etter fødsel.

-Det finnes flere andre regimer som også har vist gode resultater.

HIV-positive kvinner under fødsel som ikke har mottatt ARV-profylakse:

Noen kvinner blir ikke identifisert som HIV-positive før fødselen er i gang.

Anbefalingene lyder som følger:

Mor:

Intrapartum: Sd-NVP +ZDV og 3TC

Postpartum: ZDV og 3TC i 7 dager

Barn:

Sd-NVP bør gis umiddelbart etter fødsel, helst innen 12 timer, og ZDV i 4 påfølgende uker.

Dersom fødselen er ventet umiddelbart, bør Sd-NVP til mor utelates, og videre behandling bør følge resten av det angitte regimet.

ARV medikamenter for å forebygge HIV-smitte via amming:

For å minimalisere risikoen for smitte fra mor til barn under amming anbefales morsmelkserstatning så lenge dette er mulig og trygt. Der dette ikke er tilfelle, anbefales eksklusiv amming i 6 måneder, for deretter å slutte så raskt som mulig.

Videre anbefales at HIV-positive kvinner som velger å ikke amme barnet fra fødsel av eller velger å avslutte ammingen senere, bør gis spesiell veiledning og støtte i minst 2 år for å forsikre adekvat ernæring av barnet.

Effekten av, og sikkerheten rundt, ARV-medikamenter brukt i forebygging av smitte gjennom morsmelk for HIV-positive kvinne uten indikasjon for ART, er fortsatt et spørsmål for forskning. Hypotesen er at ART til ammende HIV-positive mødre vil redusere risikoen for postnatal smitte. Flere pågående studier evaluerer effekten av singeldose eller kombinasjon ARV-regime gitt til kvinnen og/eller barnet for å

forebygge tidlig og/eller sen postnatal smitte. Mer bevis trengs altså om sikkerheten rundt dette.

Oppsummert sier retningslinjene:

1. Nåværende retningslinjer om HIV og amming gjelder, uavhengig av om kvinnen mottar ART. Altså anbefales ikke amming dersom erstatning er mulig.
2. Kvinner som mottar ARV og som ammer skal fortsette ARV-regimet.
3. Bruk av ARV-medikamenter til mor og/eller barn kùn for å forebygge smitte via amming er foreløpig ikke anbefalt.

De siste retningslinjene er fra 2006. I rapporten fra 2008 skriver de at det stadig er økende bevis for reduksjon av risiko for smitte fra mor til barn via amming dersom mor mottar HAART (16). Mye forskning pågår, og på grunnlag av nye aktuelle resultater og kunnskap vil anbefalingene til WHO etter hvert revideres.

Forebygging med Cotrimoxazole

I til de allerede beskrevne retningslinjene, skal alle barn født av HIV-positive mødre ha profylakse mot opportunistiske sykdommer i form av Cotrimoxazole, fra uke 6 og fram til barnet er bekreftet frisk (25, 26).

RETNINGSLINJER FOR PMTCT VED HAYDOM

Det finnes flere protokoller og retningslinjer ved Haydom når det gjelder PMTCT utredning, behandling og oppfølging. Vi mottok flere protokoller fra sykehuset, og det er disse vi har tatt utgangspunkt i for beskrivelsen vår.

Generelt om behandling av HIV-positive mødre og deres nyfødte:

I følge instruksjonsskrivet for CTC (HIV-senteret ved sykehuset) fra 2003 skal HIV-positive mødre melde seg ved sykehuset så fort de vet at de er gravide (27). Et såkalt PMTCT-skjema skal fylles ut for hver graviditet, med data om både svangerskap, fødsel og oppfølging av barnet etter fødsel. Kvinner som allerede står på behandling skal inn for justering med tanke på skade på foster, og kvinner som ikke står på behandling skal begynne med HAART i gestasjonsuke 20-26. Gestasjonsalder skal helst verifiseres med ultralyd. Kvinner med alvorlig immunsvikt skal starte tidligere

med behandling. Kvinnene skal i tillegg til PMTCT-skjemaet også ha et graviditetskort (som også HIV-negative kvinner skal ha), og dette skal merkes med svart strek for HIV-positive kvinner uten HAART-behandling, og med rød strek for kvinner som er under HAART-behandling. HIV-positive kvinner oppfordres til å føde på sykehuset hvis mulig. HAART-behandling skal fortsette for mor gjennom fødsel og amming. Barnet skal motta profylakse fra fødsel og 2 uker fram i tid. PMTCT-skjemaet skal fylles inn best mulig.

Behandlingsregime for HIV-positive gravide/ammende kvinner:

Videre foreligger en protokoll fra 2005 som beskriver indikasjoner for HAART-behandling og hva denne skal gå ut på generelt for HIV-positive individer, inkludert gravide (22). Alle HIV-positive gravide oppfordres til å starte behandling i gestasjonsuke 20 uansett hvilket stadium av sykdommen de befinner seg i. Det samme gjelder alle ammende kvinner der barnet er mindre enn 6 måneder eller der ammingen fortsetter utover 6 måneder. HAART-regimet kvinnene følger består av Combivir (ZDV + 3TC) + NVP, evt. stavudine + 3TC + NVP. Et par andre regimer foreligger også i forhold til tilleggssykdom med tuberkulose. Kvinnene skal ikke bruke efavirenz under graviditet pga. teratogenesitet. I et sammendrag av protokoller og retningslinjer for sykehusets HIV-senter defineres også hvem som har ansvar for utfylling av PMTCT-skjemaer, dvs. sykepleierne ved CTC, samt konkret beskrivelse av at man må huske å fylle inn i skjemaet hvor lenge mødrene har ammet, samt om barnet har fått annen føde samtidig og tidspunkt for ammeslutt (28).

Behandlingsregime for barn av HIV-positive mødre

I et eget protokollnotat fra 2005 vurderes de opprinnelige retningslinjene for behandling av barn født av HIV-positive mødre opp mot de Tanzanianske retningslinjene som anbefaler en enkeldose NVP etter fødsel. Diskusjonen lander her på en kombinasjon, delvis etter WHO's retningslinjer, med NVP engangsdose + ZDV i 1-4-6 uker (lengst hvis mor er behandlet kort før fødsel). I tillegg beskriver notatet Haydoms profylakseregime mot opportunistiske infeksjoner for barna i form av Trimetoprim Sulfa (Cotrimoxazole) fra 6. leveuke og fram til barnet er konstatert

frisk. Notatet setter likevel spørsmålstegn til om dette strengt tatt er nødvendig hvis risikoen for smitte fra mor til barn er liten.

Testing av barn:

Barn av HIV-positive mødre skal testes ved 6, 12 og 18 måneders alder. Dersom det er negativt etter 12 måneder og amming ble stoppet etter 6, kan barnet betraktes som friskt. Eventuell profylakse kan da stoppes. Dersom det er negativt etter 18 måneder og amming er stoppet innen 12 måneder kan det også erklæres friskt.

Amming:

Vi har ikke funnet egen protokoll vedrørende generelle retningslinjer for amming bortsett fra behandling av mor i denne perioden. I følge personalet ved CTC, oppfordres HIV-positive mødre til å amme i 6 måneder fra fødsel uten å gi barnet annen føde i tillegg. Dette samsvarer med resultater fra studier som har sammenliknet eksklusiv amming med amming sammen med annen føde, og som har kommet fram til at eksklusiv amming gir mindre risiko for smitte fra mor til barn (29).

Begrunnelsen for dette, ble vi fortalt, er bla. at oppskraping i munn og slimhinner fra fast føde kan øke risikoen for smitte via morsmelk. Samtidig vil kumelk her være det vanligste alternativet til morsmelk. Kumelk gir hos små barn en inflammatorisk reaksjon i tarmene som kan øke mottakeligheten for HIV. Tidsbegrensningen for ammingen forkorter eksponeringstiden, og barnet er i en alder av 6 måneder i stand til å fullnæres på annet enn morsmelk. Vi har heller ikke funnet i protokollene prosedyrer for mødre som diagnostiseres med HIV i forbindelse med fødsel eller etter fødsel, såkalte "nursing mothers". Muntlig ble vi fortalt at barn av mødre som diagnostiseres ved fødselstidspunktet får profylakse som andre barn, og mor får behandling fra diagnosetidspunkt.

OBSERVASJON:

Sykehusets tilgjengelighet:

Haydom Lutheran Hospital ligger landlig til, langt fra store byer, og tilgjengeligheten er en utfordring. For å komme seg til sykehuset, må man enten kjøre på humpete veier som minner om elveleier i 6-7 timer fra Arusha, en middels stor by i Tanzania nær

Kilimanjaro Airport, eller man kan velge å fly. Flyplassen består av en gresstripe nær sykehuset og landsbyen. Området har få kjøretøy, de fleste bruker bena som framkomstmiddel, eller haiker med forbipasserende biler. I enkelte tilfeller reiser, i følge våre kilder, pasientene i flere dager for å komme seg til sykehuset.

Bilde 2. En relativt fin vei på landsbygda rundt Haydom:



Sykehuset har to ambulanser, og disse blir flittig brukt. Men ikke alle har mobiltelefoner, og det hender ofte at bilene allerede er i bruk når noen trenger dem. Det er heller ikke lett å nå ut til folk som bor spredt uten ordentlige gatenavn eller adresser. De definerer hvor de bor etter områder, så må man spørre seg fram hvis man skal treffe på rett hus eller rett person.

Generelt om HIV-behandling ved CTC:

Mye av HLHs HIV-prosjekt dreier seg om frivillig testing. Dersom folk tester positivt blir de bedt kom å komme på sykehuset for videre oppfølging og behandling. De fleste får en dag de må komme, møter opp på venterommet og sitter der hele dagen til det blir ledig time. De veies og måles av helsesøster i det de kommer, og journalen blir funnet frem. Ved en nyoppdaget HIV-infeksjon praktiserer sykehuset DOT-behandling i et par uker hvor pasientene tar en av to doser på sykehuset under observasjon, for så å ta dose nummer to hjemme. Tredje og fjerde uke får pasientene med seg medikamenter for en uke av gangen, deretter for en måned av gangen. Oppfølging av pasienter utføres i hovedsak av en såkalt clinical officer (det er kun få leger på sykehuset, mens clinical officers er en mellomting mellom sykepleier og lege

og fungerer som en lege). Her blir pasientene spurt om hvordan det går, og om de har noen problemer i øyeblikket. Dersom dette ikke er tilfelle får de med seg nye medisiner og får ny time om en måned.

Helsestasjoner:

Det første sykehuset foretar seg når det gjelder forebygging av vertikal smitte av HIV er oppsporing av gravide HIV-positive. Dette foregår på såkalte "outpatient clinics", mobile helsestasjoner, der to biler reiser ut tidlig på morgenen fra sykehuset, og er borte hele dagen på en til to plasser per dag. Helsepersonell organiserer seg i en kirke eller et annet naturlig samlingssted, og kvinnene i området får hver gang beskjed om når neste helsestasjon er, samt at det henges opp plakater med datoer på de forskjellige stedene. "Jungeltelegrafene" brukes i nyrekrutteringen av gravide.

Vi var med på en mobil helsestasjon 3-4 timer unna sykehuset. Da vi kom dit så det ut som om stedet var forlatt i mange miles omkrets, men plutselig dukket det opp kvinner og barn så kirka ble overfylt.

Bilde 3. HIV-testing av gravide på mobil helsestasjon:



Alle gravide fikk beskjed om å stille seg i kø for HIV-testing. Denne dagen var det ingen som testet positivt, et godt resultat. Alle fikk en enkel undersøkelse av helsepersonell med måling av symfyse/fundus-høyde og lytting etter fosterlyder. Omtrentlig termin ble estimert ut fra funn og mødrenes antakelse. En viktig del her gikk også ut på å forhøre seg om mor ønsket å føde hjemme eller på sykehus. Dette inkluderte konkret planlegging av hvordan de kvinnene som ønsket sykehus kunne komme seg dit, samt hvem som tok seg av barna hjemme mens de var på sykehuset. For de som tester positivt, er det spesielt ønskelig at de føder på sykehus for å få den behandlingen som er tilgjengelig både for mor og barn. Disse mødrene oppfordres i tillegg til å komme til Haydom så fort de vet at de er gravide, for evt. oppstart av medisiner og tilrettelegging for videre opplegg rundt fødsel og i tiden etterpå. Dersom de ikke møter opp, reiser, i følge personalet ved CTC, noen ut fra sykehuset ut for å oppsøke de gravide og forsikre seg om at de følges opp. Vi opplevde aldri denne problemstillingen den korte tiden vi var på sykehuset.

Oppfølging av gravide i sykehus:

Når de HIV-positive gravide kommer til sykehuset første gang, inkluderes de i PMTCT-programmet ved sykehuset og starter utfyllingen av PMTCT-skjemaet så raskt som mulig. Mor testes, og det legges opp et behandlingsregime for henne etter hennes nivå av CD4+ celler. De som viser kliniske tegn på AIDS eller WHO stadium III sykdom, eller har CD4+ verdi under 200 i to etterfulgte celletellinger, behandles fra diagnositidspunkt, selv om mor er tidligere i svangerskapet enn uke 20. Oppdages hennes HIV senere enn uke 20, behandles hun fra diagnositidspunkt. På PMTCT-skjemaet utfylles data for tidligere fødsler og denne graviditeten, og det noteres dato for oppstart av HAART-behandling for mor, samt hvor mange uker hun har hatt amenoré før dette. Selv om retningslinjene nevner ultralydbestemmelse av gestasjonsalder og dette også står oppført på PMTCT-skjemaet, opplevde vi aldri at dette ble tatt i bruk.

Mor følger så behandlingsregimet fram til fødsel. Mor føder på vanlig fødestue, med helsepersonell forberedt på at kvinnen er HIV-positiv ettersom pasientkortene er markert med svart strek for HIV-positiv uten behandling og rød strek for HIV-positiv under behandling. Dette systemet syntes å virke bra, så lenge mødrene husker å ta med seg helsekortet i forbindelse med fødselen. I det barnet er født får det en dose

NVP. Deretter skal barnet i følge PMTCT-skjemaet få ZDV 1.2mg x 2 i 14 dager, men dette var sjeldent dokumentert ved CTC på PMTCT-skjemaene. I følge personalet ved CTC var dette likevel rutine, og mulig kun dårlig dokumentert.

Bilde 4. Frustrasjon over mangelfulle skjemaer:



I tiden etter utskrivelse fra HLH kommer kun mødrene til månedlig kontroll og henting av medisiner, mens hun tar med barnet kun hvis det viser tegn til sykdom eller mistrivsel. Vi var med på en slik konsultasjon. Mor var bekymret for et utslett i barnets hodebunn, og personalet kunne informere henne om at dette var noe helt ufarlig og meget vanlig hos barn. Hun fikk enkle råd om hva hun skulle gjøre og ble beroliget av dette. Barn av HIV-positive mødre skal etter retningslinjene komme med mor etter 6, 12 og 18 måneder for HIV-testing, men i praksis opplevde vi at barna ofte ble testet etter 18 måneder, men at det var mindre testing ved 6 og 12 måneders alder.

Bilde 5. Gjennomgang av journaler ved CTC:



PMTCT-skjemaer:

PMTCT-skjemaene omfatter generell informasjon om mors forhold før, under og etter fødsel, barnets tilstand under og etter fødsel, samt behandlingsstart av mor med HAART og rubrikker for informasjon om barnets profylakseregime. Sykepleierne ved CTC har ansvar for utfylling av PMTCT-skjemaene. Vi opplevde at det forelå flere forskjellige versjoner av skjemaene, men at det var et eldre skjema som var mest i bruk. Her skulle alt av prosedyrer rundt mor/barn dokumenteres, både for oppfølging av enkelttilfellene og for senere forskning. Skjemaene ble lagt i mødrenes journaler. De fleste skjemaene hadde godt utfylte data for tiden før fødsel, og til dels under fødsel, mens videre oppfølging var mangelfullt utfylt. Eksempelvis var det krysset av for eksklusiv amming, samt skrevet dato for ammestopp etter 6 måneder for enkelte barn, selv om barnet ikke var gammelt nok. Resultatene på HIV-testing etter 6, 12 og 18 måneder var ikke registrert på skjemaene, her fantes en egen bok for resultater av tester.

Der vi syntes det manglet informasjon på PMTCT-skjemaene, gikk vi inn i mødrenes fødselsjournaler for å prøve å finne mer informasjon om fødsel og oppfølging av barnet postnatalt. Dette viste skuffende resultater, da det var mange journaler vi ikke

fant i arkivet. Likevel fant vi registrert profylaktisk behandling for noen barn som ikke var dokumentert i barnets PMTCT-skjema.

Bilde 6. Signatur for analfabet pasient:



DISKUSJON:

Resistens utfordrer behandlingsregimer

Gjennomgang av litteratur forteller oss at vi står foran store utfordringer i behandlingen av HIV/AIDS. I dag finnes gode antiretrovirale medikamenter som gjør at HIV-positive kan leve nærmest som folk flest, med tilnærmet normal forventet levealder. Likevel er det langt frem til optimal behandling. Dagens regime er komplekst, med bivirkninger, vanskeligheter med adherence, og resistens som et økende problem. I forhold til PMTCT er resistens, som nevnt tidligere, et særlig problem i forbindelse med bruken av Sd-NVP. Ettersom WHO's retningslinjer anbefaler et regime inneholdende Sd-NVP, bør nye retningslinjer i denne forbindelse vurderes så raskt som mulig.

Ny forskning om amming og smitte

I følge WHO's retningslinjer fra 2006 er bruk av HAART til mor eller barn utelukkende for å hindre overføring via morsmelk per i dag ikke anbefalt. Dette begrunnes ut fra bl.a behovet for ytterligere kunnskap om eventuelle negative effekter av medisiner for barnet (16). Likevel, med de nyeste forskningsresultater som viser

god effekt av HAART for nettopp dette formålet, må også disse retningslinjene revideres. På Haydom er en av indikasjonene for å starte HAART, i motsetning til WHO's retningslinjer, ammende kvinner hvor barnet er under 6 måneder, eller hvor det er nødvendig å fortsette amming utover dette (28). I tillegg vil man på Haydom starte behandling i uke 20 av svangerskapet hos HIV-positive kvinner, i motsetning til WHO's retningslinjer som sier uke 28. Dette for å redusere sjansen for smitte ytterligere. Konklusjonen er at det her fortsatt trengs forskning, og på grunnlag av nye aktuelle resultater må det lages nye retningslinjer som er optimale under dagens forhold.

Oppsporing av HIV-positive gravide ved HLH—velfungerende frivillig testing

All smitteoppfølging av HIV blant gravide skjer frivillig. Tilbudet for testing er stort og omfatter hele området sykehuset dekker, slik at det når mange. De mobile helsestasjonene kommer ut til folket, så ikke mødre selv trenger å reise langt til sykehuset før de evt. vet at de er smittet og trenger behandling. Likevel må kvinnene selv oppsøke helsestasjonene, hvilket betyr at enkelte HIV-positive kvinner kan unnlate å gjøre dette og dermed miste oppfølging og behandling av sin sykdom. Ut fra det store antallet kvinner som møtte opp da vi var med helsestasjonen en tilfeldig dag virker det likevel som om ”jungeltelegrafene” fungerer godt og at helsestasjonen er et godt akseptert konsept blant folk. Vi fikk ikke inntrykk av at det var stigmatiserende å møte til HIV-testing på helsestasjonen, det var blitt innarbeidet som en del av rutinen for oppfølging av gravide. Samtidig med HIV-testing er det veiing av barn, vaksinerings og informasjonsmøte om enkle helsefremmende/helseforebyggende tiltak, så HIV-testingen blir en naturlig del av graviditet/fødsel for kvinnene.

Oppfølging av gravide - godt etablerte rutiner

Vi har ikke tall på hvor mange av de kvinnene som tester positivt på helsestasjonene som faktisk møter opp på sykehuset. I følge personalet ved CTC driver de oppsøkende virksomhet av gravide som tester HIV-positivt og ikke møter til videre oppfølging. Vi kan derfor håpe at tallet er relativt stort. Oppfølgingen skal skje gjennom et samarbeid mellom clinical officers og sykepleiere. I forhold til hva som var fylt ut på PMTCT-skjemaene vi gikk gjennom, kan det se ut som om denne oppfølgingen er veldig god i starten, men så blir noe dårligere mot slutten av forløpet.

Et eksempel på dette er at de første punktene på skjemaet (datoer for tidligere svangerskap, antall barn og dato for oppstart med HAART) er godt utfyllt, mens informasjon om fødsel og amming mangler på mange skjemaer. Mangelfull utfylling av PMTCT-skjemaene trenger likevel ikke bety at oppfølgingen blir dårligere, men at utfyllingen av skjemaene blir dårligere. Sammenlikner vi oppfølging av behandlingsregimer for mødrene og barna, sitter vi igjen med at mødrene følges bedre opp enn barna på dette området; nesten alle kvinnene hadde dokumentert startdato for HAART-behandling, mens kun få barn hadde dokumentert oppstart med profylakse.

Vårt inntrykk er at det er gode rutiner for vedvarende behandling av mor både gjennom svangerskap, fødsel og i ammeperioden. Som de allerede veletablerte rutineene for oppfølging av HIV-positive, går mødrene inn i et fast behandlingsopplegg med oppfølging månedlig.

I Haydoms protokoller fant vi ikke noe tydelig skriv om hvilken informasjon HIV-positive gravide kvinner skulle få. Likevel fikk vi inntrykk av at personalet ved CTC var opptatt av at kvinnene skulle få god informasjon om smitte, hvor viktig det er med oppfølging og medisintaking, samt gevinsten av eksklusiv amming og behandling under amming. Vi fant ingen konkret beskrivelse i protokollene angående hva slags informasjon som skulle gis, og ettersom dokumentasjonen på eksklusiv amming var såpass mangelfull i skjemaene, er det vanskelig å si noe om informasjonen som gis er god nok.

Barna – ikke like gode rutiner?

Når det gjelder oppfølging av barna ved CTC, fikk vi inntrykk av at det her er mindre veletablerte rutiner for oppfølging enn for mødrene. Det eksisterer protokoller med instruksjoner for hva barna skal behandles med, og disse samsvarer i stor del med retningslinjene fra WHO. Det eneste som skiller de to regimene er at Haydom gir NVP også til barn av mødre som lenge har stått på HAART, i tillegg til ZDV. De aller fleste barna er, etter hva vi observerte, registrert med PMTCT-skjema i mødrenes journaler, men disse er tidvis mangelfullt utfyllt: Omtrent halvparten av barna mottok profylakse i form av NVP, mens kun et fåtall mottok ZDV. Ca 10 stk fikk Cotrimoxazole fra uke 6. Tross denne mangelfulle utfyllingen av data, mente

personalet ved CTC at flere barn enn disse får profylakse etter Haydoms medikamentregime, det er bare ikke gode nok rutiner for utfylling av skjemaene. I tillegg opplevde vi at det også fantes bokregistre med data for bla. HIV-testing av barna. Disse dataene var ikke fylt inn i PMTCT-skjemaene.

Som observatører utenfra var det generelt litt vanskelig å skjønne arbeidsfordelingen og arbeidsoppgavene til de forskjellige helsearbeiderne ved CTC. Selv om det visse steder i protokoller var oppført hvem som skulle gjøre hva, fikk vi ikke alltid inntrykk av at protokollene ble fulgt. I følge personalet ved CTC er arbeidsoppgaver fordelt mellom sykepleiere og clinical officers. Her kan det være mangelfull kommunikasjon mellom sykepleiere og clinical officers som gjør at mye ikke fylles ut. Dato for ammeslutt på PMTCT-skjemaet er f.eks. i følge protokollen ved CTC sykepleierens ansvar. Siden noen av oppgavene utføres av clinical officers, kan dette være en av grunnene til at ikke alle rubrikkene er optimalt utfylt. Det kunne også se ut som om det var misforståelser på PMTCT-skjemaet angående hva man faktisk skulle fylle ut i de forskjellige rubrikkene. Et eksempel på dette var utfylling av stopp-dato for eksklusiv amming. I flere skjemaer sto datoen for ammeslutt oppført før ammeperioden var over, i andre skjemaer var ikke datoen fylt ut i det hele tatt selv om barnet var ferdig med å amme. På de aller fleste barna var det krysset av for eksklusiv amming selv om barnet nettopp var født, som om dette ble fylt ut for alle som ønsket eksklusiv amming. Hva som faktisk ble praktisert vet vi derfor ikke.

Kommunikasjon mellom avdelinger kan også være et problem i oppfølging av mor/barn. Barn av HIV-positive mødre fødes på den vanlige fødeavdelingen, og deler av oppfølgingen under fødselen skjer her, samt at det føres egne fødselsjournaler. Under gjennomgang av fødselsjournaler for alle mødrene inkludert i PMTCT, fant vi for noen barn dokumentasjon for profylaktisk behandling som manglet i PMTCT-skjemaene.

Kan vi stole på informasjonen fra skjemaene?

PMTCT-skjemaene ved CTC inneholder mange forkortelser som kan være vanskelig å tolke. Da vi spurte personell ved senteret hva forkortelsene sto for, fikk vi ulike svar, og personalet innrømmet også usikkerhet rundt noen av forkortelsene.

Inkonsekvent utfylling av enkelte punkter gjenspeilet dette. For eksempel var det forskjellig bruk av begrepet ”para”, noen inkluderte denne graviditeten, andre ikke. I tillegg var det flere ganger informasjon om antall graviditeter, fødsler, aborter og dødfødsler som ikke stemte overens for den enkelte pasient. Dette er kanskje ikke klinisk viktig, men vi synes det er illustrerende for noe av det vi opplevde som frustrerende i forbindelse med validiteten av informasjonen på PMTCT-skjemaene. Et klinisk viktig eksempel gjelder et barn hvor det sto at det var HIV-testet etter 18 mnd, men der barnet manglet flere måneder før det fylte 18 måneder.

KONKLUSJON

Etter vårt 4 uker lange opphold ved Haydom Lutheran Hospital sommeren 2007, sitter vi igjen med et inntrykk av at sykehuset er et foregangssykehus for PMTCT. Sykehuset har gode rutiner for oppsøking og testing av HIV-smittede gravide, og de jobber aktivt med å redusere smitte fra mor til barn gjennom behandling av mor under svangerskap og fødsel. De forsker også stadig på nye behandlingsregimer, og jobber aktivt mot å redusere MTCT ytterligere, nå i forbindelse med amming ettersom en vesentlig del av mor-barn-smitte skjer her: Mødrene gis nå HAART-behandling mens de ammer eksklusivt i 6 måneder. Fortsatt er det et forbedringspotensiale når det gjelder rutiner ved oppfølging av mor og barn, ansvarsfordeling og kommunikasjon. Vi fikk inntrykk av at dette ikke fungerte optimalt ved CTC ettesrom dokumentasjon av data for mødre og barn var svært mangelfull. Det fantes skjemaer for utfylling, men tidvis var disse dårlig utfylt, tidvis stemte ikke dataene overens. I tillegg var ikke alle data samlet på ett sted, og man måtte til flere forskjellige kilder, laget av forskjellig helsepersonell, for å finne data for hver pasient.

Verden står overfor store utfordringer innen HIV-behandling generelt, spesielt i forhold til resistens. Denne knytter seg hovedsaklig til NVP og bruk av engangsprofylakse i forbindelse med fødsel. Enkelte studier har vist saa høy prevalens av resistensutvikling som 69,2 %, etter Sd-NVP brukt for PMTCT (15). Mye tyder på at bruk av HAART for HIV-positive kvinner under svangerskap, fødsel og amming kan redusere denne resistensutviklingen, noe som er svært positivt for framtidig behandling av sykdommen.

Gjennom arbeidet vårt har vi lært mye om HIV, HIV-behandling og om utfordringer ved forskning, spesielt i områder med lite ressurser. I tillegg var det en stor opplevelse for oss å få oppleve helsearbeid i Afrika på nært hold.

APPENDIX 1:

WHOs stadie-inndeling av HIV (4):

WHO stadium I:	<ul style="list-style-type: none">• Asymptomatisk• Persisterende generalisert lymfadenopati
WHO stadium II:	<ul style="list-style-type: none">• Uforklarlig moderat vekttap (<10% av målt/estimert kroppsvekt)• Gjentakende luftveisinfeksjoner (sinusitt, tonsillitt, otitis media og faryngitt)• Herpez zoster• Angulær chelitt• Gjentakende orale ulcerasjoner• Papulær pruritus-utbrudd• Seborrheisk dermatitt• Neglsopp•
WHO stadium III:	<ul style="list-style-type: none">• Uforklarlig stort vekttap (>10% av målt/antatt kroppsvekt)• Uforklarlig kronisk diaré over mer enn en måned• Uforklarlig persisterende feber (over 37.5°C intermitterende eller konstant, over en måned)• Persisterende oral candidiasis• Oral, hårete leukoplaki• Lungetuberkulose• Alvorlige bakterielle infeksjoner (som pneumoni, empyem, pyomyositt, bein eller leddinfeksjoner, meningitt eller bakteriemi)• Akutt nekrotiserende, ulcererende stomatitt, gingivitt eller periodontitt• Uforklarlig anemi (<8g/dl), neutropeni (<0.5 x 10⁹ per liter) og/eller kronisk trombocytopeni

	(<50 x 10 ⁹ per liter)
WHO stadium IV:	<ul style="list-style-type: none"> • HIV-wasting syndrom • Pneumocystis Jiruveci pneumoni • Residiverende alvolig bakteriell pneumoni • Kronisk herpes simplex infeksjon (orolabial, genital eller anorektal i mer enn en måned eller dersom visceral uansett sted) • Øsofagal candidiasis (eller i trakea, bronkier eller lunger) • Ekstrapulmonal tuberkulose • Kaposis sarkom • Cytomegalovirus-infeksjon (retinitt eller infeksjon i andre organer) • CNS-toxoplasmose • HIV encephalopati • Ekstrapulmonal cryptokokkose (evt. med meningitt) • Disseminert non-tuberkuløs mykobakteriell infeksjon • Progressiv multifokal leukoencephalopati • Kronisk cryptosporidiose (med diaré) • Kronisk isosporiasis • Disseminert mycose (ekstrapulmonær histoplasmose eller coccidiomycose) • Residiverende ikke-tyfoidal Salmonella-sepsis • Lymfom (cerebral eller B-celle non Hodgkin) • Invasivt cervicalt carcinom • Atypisk disseminert leishmaniasis • Symptomatisk HIV-assosiert nefropati eller symptomatisk HIV-assosiert kardiomyopati.

REFERANSER:

1. World Health Organization. *World health statistics 2008*, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf
2. ” Gary P. Wormser et.al. *AIDS and other manifestations of HIV-infection*. Third edition, Lippincott-Raven publishers, United States of America, 1998
3. Barlett, John G., Gallant, Joel E. *2005-2006 Medical Management of HIV infection*. John Hopkins Medicine Health Publishing Business Group. Baltimore. 2005.
4. (WHO) World Health Organization. *Classification of HIV-Related Disease in Adults Aged 15 years or Older 2006*
http://www.searo.who.int/LinkFiles/Publications_StagingCardsAdult.pdf
5. EACS, European AIDS Clinical Society. *Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe*. 4 utgave, oktober 2008. http://www.eacs.eu/Guidelines_Livret/index.htm
6. Norsk Elektronisk Legehåndbok.
<http://www.legehandboka.no/asp/document.asp?id=1775>
7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK London: *Pharmacology*. Fifth edition. Churchill Livingstone. p 657–662.
8. Åsjø, Birgitta, Laneland Nina: *Medikamentell resistens ved HIV-infeksjon*. *Tidsskrift for Den norske Legeforening* 2008; 128:2593-6
9. Zavarsek S, Abdulwadud OA. *Genotypic antiretroviral resistance testing at viral failure in people with HIV (Protocol)*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD007493. DOI: 10.1002/14651858.CD007493.
10. Torre D, Tambini R. *Antiretroviral drug resistance testing in patients with HIV-1 infection: a meta-analysis study*. *HIV Clin Trials* 2002;3(1):1-8
11. Sayer DC, Land S, Gizzarelli L, et al. *Quality assessment program for genotypic antiretroviral testing improves detection of drug resistance mutations*. *Journal of Clinical Microbiology* 2003;41(1):227-36.

12. Prendergast A, Mphatswe W, Tudor-Williams G et al. Early virological suppression with three-class antiretroviral therapy in HIV-infected Africans infants. *Official Journals of the Internal Aids Society* 2008;22 p1333-1343
13. WHO Guidelines: Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: towards universal access.
<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/pmtctguidelines3.pdf>
14. Arrive E, Newell ML, Ekoievi DK, et al.; Prevalence of resistance to Nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis. *International Journal of epidemiology* 2007;36:1009-21
15. Eshleman SH, Hoover DR, Chen S. et al; Nevirapine(NVP) Resistance in Woman with HIV-1 Subtype C, compared with Subtypes A and D, after the Administration of Single-Dose NVP. *The Journal of Infectious Diseases* 2005;192:20-36
16. World Health Organization. Progress report: Towards universal access, scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. June 2008.
<http://www.who.int/hiv/pub/2008progressreport/en/>
17. Volmink J, Siegfried NL, van der Merwe L, Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD003510. DOI: 10.1002/14651858.CD003510.pub2.
18. Evidence behind the WHO Guidelines: Hospital Care for Children: What are the risks of HIV Transmission Through Breastfeeding? *Journal of Tropical Pediatrics* 2007 53(5):298-302;
19. World Health Organization., HIV and infant feeding Rev. ed. Guidelines for descision-makers. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2003
<http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/9241591226.pdf>
20. Chung MH et.at. Highly active antiretroviral therapy versus zidovudine/nevirapine effects on early breast milk HIV type-1 Rna: a phase II randomized clinical trial. *Antivir. Ther.* 2008;13(6):799-807.
21. Haydom Lutheran Hospital. <http://www.haydom.no/>
22. Johan N. Bruun. Protocol, revision September 2005. Establishment of antiretroviral treatment of HIV/AIDS in resource limited settings. Use of HAART in a rural area- Haydom Tanzania. 27.09.05.

23. Summary country profile for HIV/AIDS treatment scale-up. United Republic of Tanzania. Desember 2005. http://www.who.int/hiv/HIVCP_TZA.pdf
24. Yahya-Malima KI, Matee MI, Evjen-Olsen B, et. al. High potential of escalating HIV-transmission in a low prevalence setting in rural Tanzania. BMC public health. 2007,7:103.
25. World health organization. WHO, UNAIDS and UNICEF modify recommendations for cotrimoxazole prophylaxis in children, 22.11.2004. <http://www.who.int/3by5/mediacentre/news32/en/index1.html>
26. World health organization. WHO Expert Consultation on Cotrimoxazole Prophylaxis in HIV Infection. Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 10-12 May 2005.
27. Johan N. Bruun. Instructions Haydom Lutheran Hospital—HIV treatment unit. 17.12.03.
28. Johan N. Bruun Summary of revised protocol and guidelines for HIV Care and Treatment project. 07.12.05.
29. Coovadia HM et al. Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study. Lancet, 2007, 369: 1107-1116.

(Alle bildene i oppgaven er tatt av forfatterne.)