

# Bakgrundsdokumentation

till SMI:s och RAV:s kunskapsunderlag  
”Smittsamhet vid behandlad hivinfektion”

---

Bakgrundstexter presenterade vid SMI:s och RAV:s workshop  
den 11 september 2012

För innehållet i dessa texter ansvarar respektive författare ©

Smittskyddsinstitutet, Solna 2013

# Innehållsförteckning

T Berglund, F Hansdotter, V Svedhem Johansson, K Widgren: Hiv i Sverige – Epidemiologisk bakgrund .....	1
J Albert: Smittrisk vid obehandlad och behandlad HIV-infektion .....	13
M Gisslén: Följsamhet till HIV-behandling och blips samt deras inverkan på smittsamhet .....	29
A Blaxhult: Lokala virusnivåer av HIV i genitalsekret, saliv samt inverkan av andra STI .....	33
L Navér: Smittsamhet mor-till-barn under graviditet och förlossning – Barnönskan hos HIV-infekterade kvinnor .....	37
K Pettersson & L Navér: Amning och smittsamhet .....	45
L Navér: Perinatalt HIV-infekterade ungdomar, sexualitet och HIV-behandling .....	53
F Josephson & O Karlström: Peroral pre- och postexpositionsprofylax mot HIV-infektion .....	57
P Gröön: Juridiska aspekter på behandling och smittsamhet vid hivinfektion .....	67

# Hiv i Sverige – Epidemiologisk bakgrund

---

*Av Torsten Berglund, Frida Hansdotter, Veronica Svedhem Johansson, Katarina Widgren*

Torsten Berglund, Med. dr, utredare, Smittskyddsinstitutet. E-post: torsten.berglund@smi.se.

Frida Hansdotter, epidemiolog, Smittskyddsinstitutet. E-post: frida.hansdotter@smi.se.

Veronica Svedhem Johansson, Med. dr, överläkare, Infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge och InfCareHIV.  
E-post: veronica.svedhem-johansson@karolinska.se

Katarina Widgren, Leg. läkare, epidemiolog, Smittskyddsinstitutet.  
E-post: katarina.widgren@smi.se

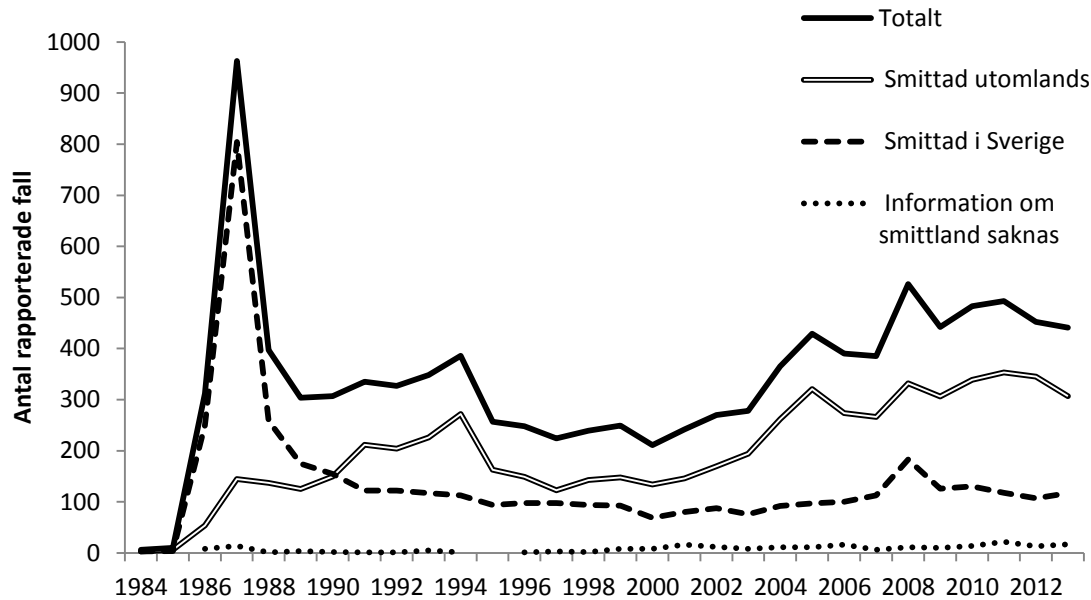
## **Inledning**

Aids blev anmälningspliktigt enligt smittskyddslagen 1983 och hivinfektion (då kallat HTLV-III) blev anmälningspliktigt 1985. Idag sker rapporteringen elektroniskt via SmiNet från behandlande läkare och diagnostiserande laboratorium till Smittskyddsinstitutet och landstingens smittskyddsläkare. Sedan 1983 har sammantaget cirka 10 000 fall av hivinfektion rapporterats i Sverige enligt smittskyddslagen. Idag lever omkring 6 000 personer (december 2012) med känd hivinfektion i Sverige enligt det nationella kvalitetsregistret InfCareHIV, som omfattar >99 procent av alla patienter med hiv inom svensk sjukvård. Det motsvarar en prevalens i den svenska befolkningen på cirka 60 personer med hivinfektion per 100 000 invånare.

Nedanstående epidemiologiska beskrivning baseras, om inte annat anges, på data från SmiNet. Förutom den allmänna beskrivningen av epidemiologin, riktas särskilt fokus på den inhemska smittspridningen av hiv och utvecklingen i Sverige efter behandlingsgenombrottet 1996, då effektiv antiviral kombinationsbehandling (HAART/ART) introducerades.

Utvecklingen av den svenska hivepidemin liknar många andra västeuropeiska länders. Ett stort antal fall rapporterades 1985–86 när diagnostiska test blev tillgängliga och personer som smittats i början av hivepidemin, i slutet av 1970-talet och 1980-talets första hälft, kunde diagnostiseras (figur 1). Initialt dominerades rapporteringen av personer som smittats i Sverige, med flest fall bland män som har sex med män (MSM) och injektionsmissbrukare. Sedan 1990 har emellertid majoriteten av de rapporterade fallen utgjorts av personer som smittats utomlands. Det beror framför allt på en ökning av antalet rapporterade fall bland immigranter som smittats före ankomsten till Sverige, en utveckling som varit särskilt tydlig under den senast tioårsperioden. Av alla som lever med känd hivinfektion i Sverige idag är 57 procent utlandsfödda (InfCareHIV). 2012 rapporterades totalt 441 hivfall till Smittskyddsinstitutet varav 70 procent hade smittats utomlands och 117 personer (26 procent) angavs ha blivit smittade i Sverige.

Den fördubbling av rapporterade fall per år som skedde mellan 2000 och 2010 beror till allra största delen på att antalet personer som smittats utomlands har ökat.



**Figur 1.** Antal rapporterade fall av hivinfektion i Sverige 1983–2012 totalt samt uppdelat på inhemskt respektive utlandssmittade (källa: SmiNet)

### Inhemska smittspridning av hiv

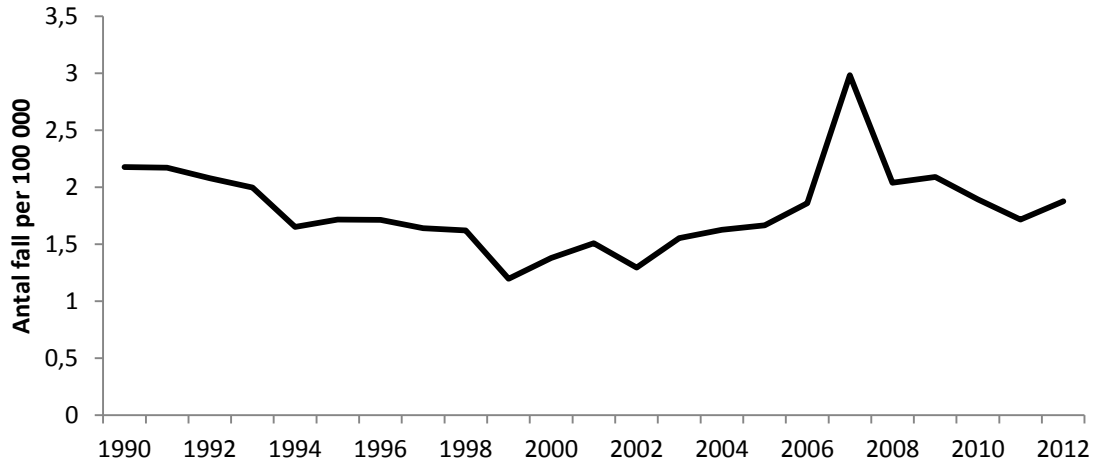
Sedan hivinfektion blev en anmälningspliktig sjukdom har andelen av fallen som smittats i Sverige minskat från att ha utgjort cirka 80 procent i mitten av 1980-talet till att utgöra drygt en fjärdedel av alla rapporterade fall den senaste tioårsperioden. Incidensen av rapporterade fall smittade i Sverige har under perioden 1990–2012 legat stabilt utan statistiskt signifikant förändring, om man ser till hela tidsperioden (figur 2). Vissa variationer över tiden inom olika transmissionsgrupper har dock förekommit, till exempel i samband med ett utbrott av hiv bland injektionsmissbrukare 2007, och en ökande trend av fall bland MSM under de inledande åren av 2000-talet.

Av de inhemska smittade fallen som rapporterats den senaste tioårsperioden har drygt hälften smittats genom sex mellan män, cirka 30 procent via heterosexuell kontakt och knappt 20 procent via injektionsmissbruk.

### Inhemska smittspridning bland män som har sex med män (MSM)

Liksom i många andra länder i västvärlden var MSM den grupp i Sverige som tidigast drabbades av hiv epidemin. Smittspridningen av hiv bland MSM i Sverige var som störst under första hälften av 1980-talet, för att sedan snabbt minska och stabilisera sig på en lägre nivå med färre än 100 rapporterade fall om året (figur 3). Under den senaste tioårsperioden har utvecklingen av hiv bland MSM uppvisat en ökande trend, från i genomsnitt cirka 45 fall per år smittade i Sverige 2002–2006 till ca 70 fall per år efter 2006. Under 2010–2012 har

dock antalet rapporterade inhemska fall bland MSM minskat något till runt 65 rapporterade fall per år.



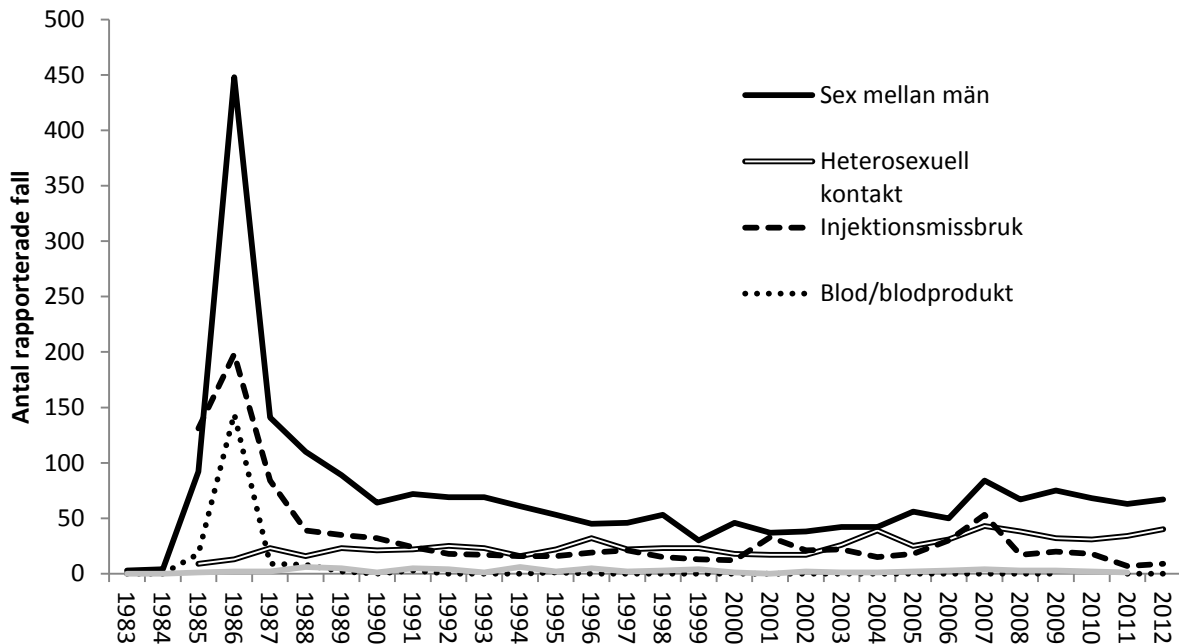
**Figur 2.** Antal rapporterade fall av inhemskt smittade personer 1990–2012 per 100 000 invånare i åldrarna 15–65 år (källa: SmiNet).

Av de cirka 6 200 personer som lever med en känd hivinfektion i Sverige (dec 2012) utgör MSM 31 procent (InfCareHIV). Hivprevalensen i den svenska befolkningen generellt är låg internationellt sett (0,06 procent lever med känd hivinfektion), men bland MSM är prevalensen avsevärt högre än i befolkningen som helhet. Eftersom vi inte vet hur stor MSM-gruppen är i Sverige har vi ingen exakt siffra på prevalensen av hiv bland MSM. I de sexvanestudier som genomförts via internetmötesplatser för MSM i Sverige har den självrapporterade hivprevalensen varierat mellan 3 procent (MSM-enkäten 2008) [1] och 5 procent (EMIS-studien 2010) [2]. Hivprevalensen skiljer sig dock åt mellan storstad och landsort och i olika åldersgrupper; hivprevalensen var 10 procent bland medelålders MSM bosatta i storstäderna i MSM-enkäten 2008. Dessa prevalenssiffror reflekterar hivförekomsten i självselektade urval av sexuellt aktiva MSM som söker kontakter via Internet. Resultaten från den europeiska MSM-studien EMIS 2010 visar att hivprevalensen bland MSM i Sverige är lägre än vad som rapporteras i flertalet av de övriga Västeuropeiska länder, där Nederländerna har den högsta hivprevalens på 15,6 procent [3].

Trots bra kunskaper bland MSM om hur hiv smittar är oskyddade anala samlag vanligt förekommande. Endast 41 procent av svenska MSM som deltog i EMIS-studien 2010 uppgav att de använde kondom vid det senaste anala samlaget med manlig partner. Emellertid är kondomanvändningen i gruppen tydligt relaterad till typ av partner. Bland MSM som hade haft samlag med icke stadig partner vid det senaste sextillfället var kondomanvändningen betydligt högre, omkring 80 procent [2].

Även andra STI är idag vanliga bland MSM och en ökad risk för hivdiagnos har observerats bland MSM som har haft eller har en pågående STI. Enligt data från Venhälsan, Södersjukhuset, som presenterades på den europeiska MSM-konferensen FEMP 2011 hade 26

procent av 186 MSM med nydiagnostiserad hivinfektion 2008–2011 en samtidig STI-infektion vid diagnostillfället (syfilis, gonorré och/eller klamydia) [4].



**Figur 3.** Antal rapporterade fall av hivinfektion smittade i Sverige per smittväg 1983–2012 (källa: SmiNet)

### Inhemsk smittspridning bland injektionsmissbrukare

Injektionsmissbrukare utgör 7 procent av alla personer som lever med diagnostiserad hivinfektion i Sverige (InfCareHIV). I likhet med den epidemiologiska utvecklingen bland MSM var den rapporterade incidensen bland injektionsmissbrukare högst i mitten på 1980-talet i samband med att man började testa och därmed diagnostisera personer som hade smittats de föregående åren (figur 3). Åren 1985–1987 rapporterades i genomsnitt runt 140 fall per år men minskade där efter kraftigt till cirka 20 fall per år under hela 1990-talet.

Ett utbrott bland injektionsmissbrukare i Stockholm 2006–2007 [5] ledde till intensifierad provtagning och ett ökat antal rapporterade fall, 30 respektive 53 fall under dessa två år. Därefter har antalet nya fall åter minskat och 2012 rapporterades endast 9 personer som smittats via injektionsmissbruk i Sverige. Under våren 2012 rapporterades dock om en smittkedja med minst fem fall bland injektionsmissbrukare i Kalmar län, fyra män och en kvinna, och ett fall i ett annat län med koppling till fallen i Kalmar. Medelåldern för dessa fall var 32 år (en spridning mellan 25–51 år). Utbrotten i Stockholm och Kalmar visar hur snabbt smittspridning kan ske i en grupp där delning av orena sprutor och kanyler är vanligt förekommande.

Kunskapen om hivprevalensen bland injektionsmissbrukare i Sverige och hur många som ingår i gruppen är begränsad. Data från häktesprogrammet som omfattar injektionsmissbrukare i häkten i Stockholm och Göteborg rapporterar en hivprevalens mellan

5 och 9 procent 2009 och 2010 [6]. I den så kallade baslinjestudien som genomfördes i Stockholm 2007–2008 var hivprevalensen 7 procent bland 720 aktiva injektionsmissbrukare [7]. Ytterligare data från häktesprogrammet 2010 visar att omkring 35 procent av injektionsmissbrukarna hade använt icke-sterila injektionsverktyg vid det senaste injektionstillfället. I baslinjestudien uppgav 43 procent att de vid senaste injektionstillfället använt en spruta eller kanyl som någon annan använt före dem.

### **Inhemska smittspridning bland heterosexuella**

Av alla som lever med en känd hivinfektion i Sverige uppges hälften ha smittats via heterosexuell kontakt (InfCareHIV). Majoriteten är utlandsfödda som vanligtvis smittats i sitt födelseland före immigration till Sverige. De fem vanligaste födelseländerna bland dessa fall 2009–2012 var Thailand, Eritrea, Etiopien, Somalia och Kenya.

Av 225 rapporterade fall 2012 smittade via heterosexuell kontakt var 40 personer (18 män och 22 kvinnor), eller 18 procent, smittade i Sverige. Två tredjedelar av alla som smittats heterosexuellt i Sverige under den senaste femårsperioden är utlandsfödda. Sett över tid har antalet personer som smittats heterosexuellt i Sverige efter 1990 legat stabilt med i genomsnitt 27 fall per år, men en tendens till ökning ses efter 2006 då i genomsnitt 36 fall per år rapporterats som heterosexuellt smittade i Sverige.

### **Hiv bland utlandsfödda**

Andelen immigranter bland de nyrapporterade fallen av hiv har ökat under senare år, vilket är relaterat till en ökad invandring från områden i världen med en högre hivprevalens t.ex. Thailand och Afrika söder om Sahara. Av de cirka 6 200 personer som lever med hiv i Sverige idag är 57 procent utlandsfödda. Det rör sig framför allt om immigranter som har smittats före ankomst till Sverige, men en andel av immigranterna, minst 14 procent, har sannolikt smittats i Sverige (InfCareHIV).

Antalet utlandsfödda som rapporteras ha blivit smittade i Sverige har ökat under senare år, från i snitt 15 fall per år under 1990-talet till 40–50 fall per år sedan 2007. Ökningen har observerats både bland utlandsfödda som smittats i Sverige via heterosexuell kontakt och via sex mellan män. Av alla MSM smittade i Sverige 2012 utgjorde utlandsfödda ca en tredjedel av fallen. Mer information avseende kunskap, beteende, hivtestning och behov av hivpreventiva insatser bland immigranter behövs.

### **Aids och dödsfall efter introduktion av ART**

Aids var anmälningspliktigt t.o.m. 2005. Därefter är det en icke obligatorisk komplettering till hiv-anmälan i SmiNet. Dödsfall bland hivpatienter har alltid endast varit en frivillig komplettering till hiv-anmälan. I samband med att effektiv kombinationsbehandling med antiretroviraler (ART) blev tillgängligt i mitten på 1990-talet minskade antalet aidsdiagnoser och dödsfall bland hivpatienter markant (figur 4). Antalet dödsfall bland hivinfekterade har sedan 2005 legat stabilt kring 50 fall per år (InfCareHIV). Det ger en icke åldersjusterad dödlighet hos hivinfekterade, oavsett dödsorsak, som numera är i nivå med resten av befolkningen. Bland hivinfekterade i Sverige är icke aidsrelaterade dödsorsaker idag vanligare än att dö till följd av aids. Detta gäller dock inte för alla grupper, exempelvis har

injektionsmissbrukare och patienter som får sin hivdiagnos sent i sjukdomsförloppet en betydligt högre dödlighet. I en studie vid infektionskliniken på Karolinska universitetssjukhuset Huddinge över nyupptäckta patienter, som fått sin diagnos i ett sent skede av infektionen ( $CD4 < 200$ ), var dödligheten så hög som 12 procent under det första året efter diagnos [8].



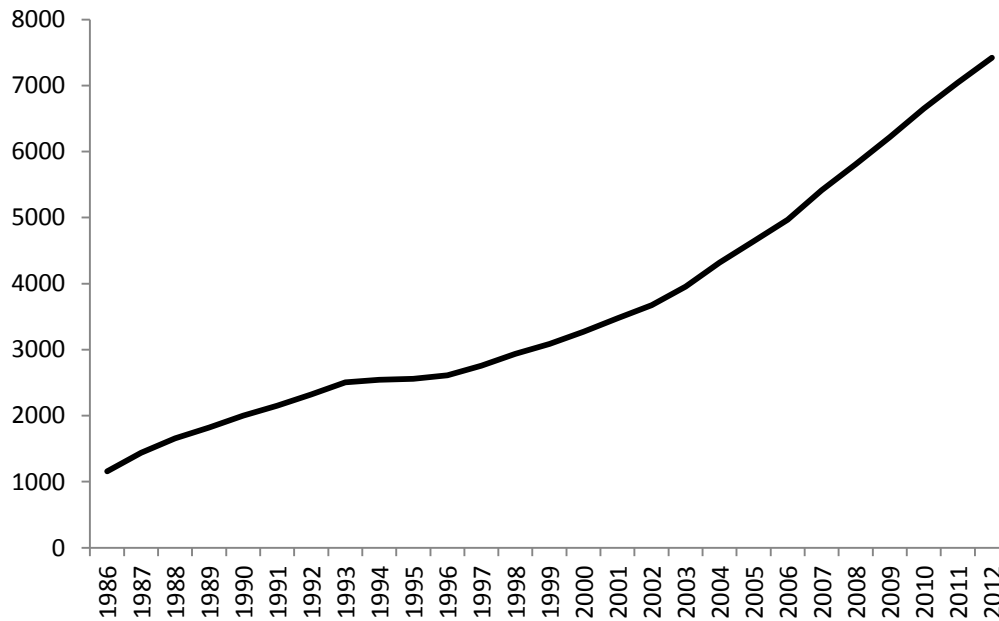
**Figur 4.** Rapporterade dödsfall och AIDS-diagnoser i Sverige 1982–2012 (källa: SmiNet)

Till följd av den minskade dödligheten bland hivpatienterna, fortsatt smittspridning i Sverige samt immigration ökar antalet personer som lever med hivinfektion i Sverige. I figur 5 illustreras prevalensökning av hivpositiva i befolkningen sedan epidemins början. Den genomsnittliga nettoökning av personer som lever med hiv i Sverige har under de senaste 15 åren legat på cirka 300 personer per år (figur 5).

## Mörkertal

Sveriges hivrapporteringsystem är relativt välutvecklat och jämfört med andra europeiska länder antas Sverige ha ett förhållandevis litet antal hivpositiva personer som är ovetande om sin status. Mörkertalet av hiv, det vill säga antalet personer som har hiv utan att känna till det, har i en beräkning från 2007 uppskattats till 10–20 procent av alla hivpositiva personer som lever i Sverige [9] vilket idag motsvarar ca 700–1 400 personer. Denna skattning kan jämföras med att omkring 30 procent av alla som lever med hiv inom hela EU bedöms vara ovetande om sin infektion [10].





**Figur 5.** Uppskattad prevalens\*) av antalet personer som levde i Sverige med hiv 1986–2012 (källa: SmiNet)

### Sent diagnostiserad hiv

Att diagnos ställs tidigt i sjukdomsförloppet av hivinfektion är viktigt dels av prognostiska skäl för den enskilde individen med möjlighet att tidigt sätta in behandling, dels av folkhälsoskäl för att minska risken för smittspridning.

Karolinska Institutet genomför i samarbete med 12 hivkliniker en studie om sen hivdiagnos med definitionen  $CD4 < 350$ , och/eller AIDS-diagnos vid tillfället för hivdiagnos. De första preliminära resultaten redovisades 2010 och inkluderar 100 patienter med hiv [11].

Analyserna visar att så många som 69 procent diagnostiserats så sent i förhållande till smittotillfället att behandling redan borde ha satts in ( $CD4 < 350$ ). 70 procent av de som diagnostiserats sent var immigranter från icke europeiska länder, varav mer än hälften bott i Sverige i över ett år varför tidigare testtillfälle och diagnos borde varit möjligt. Immigranter från icke europeiska länder hade störst risk att diagnostiseras sent (82 procent) följt av injektionsmissbrukare (60 procent) och heterosexuella från europeiska länder (58 procent). Lägst risk att diagnostiseras sent i förhållande till tidpunkt för smittotillfället hade MSM (50 procent).

Andelen som diagnostiseras sent är mindre om man endast studerar personer som smittats i Sverige och personer födda i Sverige som smittats under utlandsvistelse. I en studie som utfördes vid Smittskyddsinstitutet 2011 användes två validerade laboriemetoder för att klassificera tiden till hivdiagnos:  $CD4$ -tal och BED-CEIA-värde [12]. Ett lågt  $CD4$ -tal ( $< 350$ ) vid diagnos talar för sjukdomsprogress vilket indikerar sen diagnos. Ett lågt BED-CEIA-värde ( $< 0,8$ ) vid diagnos ger en indikation om en nylig infektion, d.v.s. att hivdiagnosen ställts inom ett halvår efter smittotillfället [13]. 762 personer som smittats i Sverige och svenskar som smittats utomlands och som diagnostiserats mellan 2003 och 2010 ingick i studien. Analysen visade att 37 procent hade BED-CEIA-värde  $< 0,8$ , det vill säga var sannolikt smittade inom 6

månader före diagnos. 22 procent hade CD4-tal <200, vilket indikerar sen diagnos i förhållande till smittotillfället.

Ingen signifikant förändring i tid mellan smittotillfälle och diagnos sågs över den studerade åttaårsperioden. Resultaten visar att drygt en tredjedel av dem som smittas med hiv i Sverige (inhemskt smittade) eller under utlandsvistelse diagnostiseras inom ett halvår efter smittotillfället. Majoriteten diagnostiseras senare i sjukdomsförloppet och drygt en femtedel diagnostiseras mycket sent (CD4 <200). Risken att diagnostiseras senare än sex månader efter smittotillfället (enligt BED-CEIA-värde) var störst bland dem som smittats genom heterosexuell smittväg (75 procent) följt av injektionsmissbruk (71 procent) och MSM (54 procent).

Studieresultaten från Karolinska Institutet och Smittskyddsinstitutet visar att fördröjd hivdiagnos är ett betydande problem i Sverige och att ytterligare insatser behöver göras för att minska tiden från smittotillfälle till diagnos.

## **Smittkluster**

Fylogenetisk analys kan användas för att få kunskaper om smittspridningsmönster i olika transmissionsgrupper och hastigheten på smittspridningen. Prover tagna från hivpatienter diagnostiserade i Sverige 2002–2009 och som ingick i den så kallade nyupptäcktstudien har analyserats vid SMI. Preliminära opublicerade resultat (Mattias Mild, personlig kommunikation), baserade på mindre kraftfulla metoder, föreligger för analysen av patienter med hiv subtyp B, som är den vanligaste subtypen bland MSM i Sverige och före 2006 var vanligast bland injektionsmissbrukare.

Analysen visar att hälften av 588 inkluderade patienter, som angavs vara smittade i Sverige, inte tillhörde något smittkluster (definierat som minst tre individer). Av totalt 35 olika smittkluster utgjordes 22 enbart av MSM. Storleken på klustren varierade från tre till 44 individer, men flertalet (20/35) utgjordes av tre till fem individer. Två kluster utgjordes enbart av injektionsmissbrukare. Inga kluster bestod av enbart heterosexuellt smittade individer. Den uppskattade hastigheten i smittspridningen varierade mellan och inom klustren, såväl snabb som långsam smittspridning förekommer. Snabb sexuell smittspridning är sannolikt förknippad med smittöverföring i primärinfektionsfasen.

Dessa analyser tyder på att smittspridningen bland MSM i Sverige inte består av någon enstaka större sammanhängande smittkedja, utan av många olika smittkluster. Resultaten stöds av tidigare fylogenetiska analyser gjorda på virussekvenser från MSM diagnostiserade vid Venhälsan i Stockholm 1992–2002 [14]. Detta indikerar att import av hiv har betydelse för smittspridningen i Sverige bland MSM.

Bland injektionsmissbrukare förefaller smittspridningen vara mer koncentrerad till färre smittkluster. Men även i denna transmissionsgrupp har import av nya hiv subtyper betydelse, vilket illustreras tydligt av det omfattande utbrottet i Stockholm 2006–2007 [5].

Heterosexuell inhemsk smittöverföring verkar framför allt vara relaterad till sekundär smitta från personer smittade utomlands eller i enstaka fall till smittöverföring via de två

andra inhemska transmissionsgrupperna. En dansk studie med fylogenetisk analys av nyupptäckta hivpatienter i Danmark 2001–2010 [15] visar liknande resultat som de svenska analyserna med större smittkluster framför allt omfattande MSM. Patienter med primärinfektion tillhörde i högre grad stora smittkluster bland MSM, medan patienter med sen diagnos (CD4 <200) i mindre grad tillhörde något smittkluster eller endast små kluster med få individer. Fyra smittkluster med övervägande injektionsmissbrukare och fyra smittkluster med övervägande heterosexuellt smittade påvisades också i den danska studien.

### **Smittkälla vid inhemsk sexuell smitta**

Kunskapen om smittkällan och huruvida de personer som smittas av hiv i Sverige har smittats av en fast eller tillfällig partner/kontakt är begränsad. Sådan information ingår inte i fallanmälningarna enligt smittskyddslagen. Den information som finns tillgänglig baseras på tidigare gjorda studier av data från smittspåringsutredningarna som görs i samband med att nya fall av hiv diagnostiseras [16, 17].

Den senaste publicerade studien är från 2002–2003 [16]. Av 73 inhemskt smittade fall bland MSM var 26 procent utlandsfödda. I majoriteten av fallen (64 procent) angavs smittkällan vara en tillfällig partner och i 14 procent var det känt att smittkällan var en fast partner, medan relationen till smittkällan var okänd i 22 procent av fallen. Vidare var det känt i 41 procent av fallen att smittkällan var en svensk man medan det i 7 procent av fallen var en man från annat västerländskt land.

När det gäller heterosexuell smitta som skett i Sverige så visar en studie från 1997–2001 [17] att för män som smittats i Sverige var smittkällan en fast partner i 53 procent av fallen och för kvinnor var motsvarande andel 74 procent. Studien från 2002–2003 visar liknande mönster. Nästan hälften av de som smittats heterosexuellt i Sverige var utlandsfödda. Av dem var majoriteten födda i ett afrikanskt land och partnern som smittat dem i Sverige kom från samma ursprungsland.

Smittspåringsutredningarna från slutet av 1990-talet och 2000-talets början visar således att majoriteten av heterosexuella kvinnor och män som smittats i Sverige har smittats av en fast partner, medan majoriteten av män som smittats genom sex med män i Sverige har smittats genom en tillfällig partner. Aktuella sammanställningar av smittspåringsdata från nyupptäckta hivpatienter i Sverige saknas dock.

### **Sammanfattning**

- En fördubbling av den årliga incidensen av rapporterade hivfall i Sverige har skett efter 1999.
- Större delen av incidensökningen efter 1999 beror på fler fall smittade utomlands, fr. a. bland personer som smittats före immigration.
- Den rapporterade incidensen av inhemskt smittade hivfall stabiliserades i början av 1990-talet på en nivå omkring 100 fall om året.
- Vissa variationer i den inhemska smittspridningen förekommer mellan enskilda år till följd av variationer inom olika smittvägar, t.ex. utbrott bland injektionsmissbrukare och fler fall bland män som har sex med män.

- Prevalensen av personer som lever med hiv i Sverige har mer än tredubblats efter 1996 och ökar i genomsnitt med ca 300 personer per år till följd av minskad dödlighet.
- Mörkertalet av odiagnostiserade personer har i mitten av 2000-talet beräknats till mellan 10 och 20 procent av alla som lever med hiv i Sverige, en siffra som ligger lägre än i många andra länder i Europa.
- Sen hivdiagnos (CD4-tal < 350) är vanligt i Sverige, fr.a. bland immigranter från länder utanför Europa, varav många levit i Sverige en längre tid. Sen hivdiagnos förekommer även bland svenskfödda och i alla smittvägar.
- Chansen att diagnostiseras tidigt är störst bland män som har sex med män, av vilka ungefär hälften diagnostiseras inom 6 månader efter smittotillfället.
- Fylogenetisk analys av virus från nyupptäckta hivfall tyder på att ingen större sammanhängande smittspridning mellan heterosexuella sker i Sverige. Inhemska smittkluster förekommer bland injektionsmissbrukare och MSM. Smittspridningen bland MSM består inte av enstaka stora kluster utan av många olika, vilket indikerar betydelsen av sexuella kontakter i utlandet för vidare inhemsk smittspridning.
- Smittspåringsstudier visar att heterosexuell smitta i Sverige framför allt sker i fasta relationer, medan majoriteten av MSM smittas av en tillfällig partner.

## Referenser

1. Tikkanen R. MSM-enkäten. Malmö högskola. 2010. FoU rapporter 2010:4.
2. EMIS 2010 Sverige. Svenska resultat från den europeiska internetundersökningen EMIS 2010 – en studie om män som har sex med män. Smittskyddsinstitutet, 2013. Tillgänglig: <http://smi.se/publikationer/ovriga-publikationer/publikationer-2013/emis---the-european-msm-internet-survey/>
3. EMIS 2010: The European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey. Findings from 38 countries. ECDC 2013. Tillgänglig: [http://www.emis-project.eu/sites/default/files/public/publications/emis-2010\\_european\\_msm\\_internet\\_survey\\_38\\_countries\\_v4.pdf](http://www.emis-project.eu/sites/default/files/public/publications/emis-2010_european_msm_internet_survey_38_countries_v4.pdf)
4. Bratt G, Blaxhult A, Gyllensten K, Hejdeman B, Lindborg L, Moberg L, Malmlöv G, Pettersson F, Qvarnström I, Wikström J. Characteristics of men having sex with men (MSM) HIV-diagnosed at Venhälsan, Södersjukhuset. Poster. FEMP 2011, Conference on The Future of European Prevention among MSM, Stockholm 10–11 Nov 2011.
5. Skar H, Axelsson M, Berggren I, Thalme A, Gyllensten K, Liitsola K, et al. Dynamics of two separate but linked HIV-1 CRF01\_AE outbreaks among injection drug users in Stockholm, Sweden, and Helsinki, Finland. *J Virol.* 2011 Jan;85(1):510–8.
6. Global AIDS Response Progress Report 2012. Sweden. Smittskyddsinstitutet 2012. Tillgänglig: <http://www.smittskyddsinstitutet.se/publikationer/ovriga-publikationer/publikationer-2012/global-aids-response-progress-report-2012/>
7. Hillgren K, Sarkar K, Elofsson S, Britton S. Utbredd riskbeteende bland injektionsnarkomaner. Över 80 procent HCV-smittade - 7 procent har HIV, visar första baslinjestudien. *Läkartidningen.* 2012;109(25):1221–5.

8. Egnell K, Svedhem Johansson V. 23 % of newly diagnosed HIV cases 2007 in Karolinska University Hospital had opportunistic infections. Poster. HIV-9, The 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow 9–13 Nov 2008.
9. Bengtsson L, Blaxhult A. Uppskattning av antalet hivpositiva i Sverige. Epi-aktuellt. 17 oktober 2007. Tillgänglig: <http://www.smittskyddsinstitutet.se/presstjanst/smis-nyhetsbrev/epi-aktuellt/epi-aktuellt-2007/epi-aktuellt-vol-6-nr-42-18-oktober-2007/>
10. Hamers FF, Phillips AN. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. *HIV Med.* 2008 Jul;9 Suppl 2:6–12.
11. Brännström J, Svedhem V, Yilmaz A, Blaxhult A, Wendahl S, Sönnnerborg A. A high occurrence of late presenters and missed HIV diagnosis in clinical care in Sweden. *Journal of the International AIDS Society.* 2010;13 (Suppl 4):169.
12. Tidig eller sen hivdiagnos. En studie om personer smittade i Sverige och personer födda i Sverige och smittade utomlands. En trendanalys över tidsperioden 2003 till 2010. Smittskyddsinstitutet 2013. Tillgänglig: <http://www.smittskyddsinstitutet.se/publikationer/ovriga-publikationer/publikationer-2013/tidig-eller-sen-hivdiagnos/>
13. Bärnighausen T, McWalter TA, Rosner Z, Newell ML, Welte A. HIV incidence estimation using the BED capture enzyme immunoassay: systematic review and sensitivity analysis. *Epidemiology.* 2010;21(5):685–97.
14. Lindström A, Ohlis A, Huigen M, Nijhuis M, Berglund T, Bratt G, Sandström E, Albert J. HIV-1 transmission cluster with M41L 'singleton' mutation and decreased transmission of resistance in newly diagnosed Swedish homosexual men. *Antiviral Therapy.* 2006;11(8):1031-9.
15. Audelin AM, Cowan SA, Obel N, Nielsen C, Jørgensen LB, Gerstoft J. Phylogenetics of the Danish HIV epidemic: the role of very late presenters in sustaining the epidemic. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2013;62(1):102-8.
16. Heinrup M, HIV-epidemin i Sverige. Epidemiologisk uppföljning av nyupptäckta HIV-patienter 2002–2003 i Sverige. SMI-rapport 2:2005. Smittskyddsintitutet 2005.
17. Blaxhult T, Arneborn M, Berglund T. HIV i Sverige – alltmer en del av världsepidemin. *Läkartidningen* 2004;101(37):2805–9.



# Smittrisk vid obehandlad och behandlad HIV-infektion

---

*Av Jan Albert*

Professor, Inst. för Mikrobiologi, Tumör- och Cellbiologi (MTC), Karolinska Institutet.  
Överläkare, Klinisk Mikrobiologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna.  
E-mail: jan.albert@ki.se

## 1. Inledning

HIV sprids sexuellt, via blod och blodprodukter och från mor till barn. Globalt sett så dominerar helt den sexuella smittvägen och detsamma gäller även Sverige. Trots att smittvägarna för HIV klarades för mer än 25 år sedan, finns det fortfarande inte någon fullständig kunskap om alla faktorer som påverkar risken för HIV-smitta. Av detta skäl är det ofta svårt att förutsäga smittrisken vid en enstaka sexuell kontakt. Som framgår av denna text kan risken vid en enstaka sexuell kontakt variera från <0,1 procent till mer än 10 procent, det vill säga mer än hundrafalt, vid en obehandlad eller inadekvat behandlad HIV infektion. Det är inte heller exakt klarlagt varför det är så stora skillnader i andel smittade i olika befolkningsgrupper (dvs. skillnad i HIV-prevalens) över den afrikanska kontinenten. I delar av södra Afrika är cirka en av tre vuxna personer HIV-smittade, medan siffran är så låg som 5 % procent i delar av centrala Afrika, trots att det var där HIV först uppträdde.

Smittsamhet vid behandlad HIV-infektion fick stor uppmärksamhet efter ett ställningstagande från den schweiziska aids-kommissionen som 2008 uttalade att HIV-infekterade personer med välinställd behandling under vissa förutsättningar inte bör anses vara sexuellt smittsamma.<sup>1</sup> Ämnet fick förnyad aktualitet 2011 då den s.k. HPTN 052-studien<sup>2</sup> publicerades och också av tidskriften Science utsågs till viktigaste vetenskapliga genombrott under detta år. Studien visade att tidigt insatt antiretroviral behandling var förenat med en 96 %-ig reduktion av sexuell smittrisk jämfört med senarelagd behandling. Denna studie gav också vetenskapligt stöd för prevention genom s.k. ”test-and-treat”, ett koncept som initialt var baserat på matematisk modellering.<sup>3</sup> Studien har också lett till omfattande vetenskaplig diskussion kring hur antiretroviral behandling skulle kunna utnyttjas för prevention mot HIV-smitta (*eng.* treatment-as-prevention, TasP) se bl.a. en serie omfattande tio artiklar i julinumret 2012 av PLoS Medicine. Ett närliggande ämnesområde som berörs i ett annat bakgrundsdocument är användning av antiretrovirala läkemedel för post-expositions profylax (PEP) och pre-expositions profylax (PrEP).

Denna text sammanfattar vad som är känt kring riskfaktorer för sexuell HIV-smitta vid obehandlad och behandlad HIV-infektion samt vilka kunskapsluckor som fortfarande finns. Texten berör framförallt heterosexuell smitta vid HIV-1 infektion eftersom det är där den mesta kunskapen finns, men mycket är överförbart på smitta hos män som har sex med män (MSM), intravenösa missbrukare och mor-till-barn samt på HIV-2.

## 2. Faktorer som påverkar smittrisk vid obehandlad HIV-infektion

I tabell 1 presenteras några av de många faktorer som vi vet påverkar risken att smitta eller att smittas med HIV. Grovt kan riskfaktorerna delas in i biologiska faktorer och beteendefaktorer. Många riskfaktorer är gemensamma för alla smittvägar, medan andra är specifika för vissa smittvägar. I denna text ligger fokus på sexuell smitta (tabell 1).

**Tabell 1. Några av de många faktorer som påverkar risken för sexuell smitta med HIV**

<p>Biologiska faktorer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sjukdomsstadium</li> <li>• Virusnivå</li> <li>• Andra STI (spec. HSV-2)</li> <li>• Manlig omskärelse</li> <li>• Arv</li> <li>• Kön</li> <li>• Virusegenskaper</li> <li>• Antiretroviral behandling</li> </ul>	<p>Beteende faktorer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Typ av sexuell kontakt t.ex. anala eller vaginala samlag, aktiv eller passiv roll</li> <li>• Kondomanvändning</li> <li>• Antal sexpartners</li> <li>• ”Serosorting” – dvs. olika beteende beroende på vad man vet eller tror om partners serostatus vad gäller HIV</li> </ul>
--	--

Den viktigaste förklaringen till att det är så svårt att ge exakt besked om smittrisk vid en enskild sexuell kontakt är att finns så många samverkande faktorer som både kan öka och minska risken.<sup>4</sup> Dessutom kan en faktor som har stor betydelse vid en sexuell kontakt vara nästan betydelselös vid en annan. Till sist så finns det både riskfaktorer för att bli smittad och för att smitta sin partner med HIV, vilket ytterligare komplicerar saken.

### 2a) Sjukdomsstadium och virusnivå

Det är helt klarlagt att ”sjukdomsstadium” hos den HIV-infekterade personen har stor betydelse för smittsamheten.<sup>5,6</sup> Smittsamheten är störst i samband med nysmitta under den så kallade primära HIV-infektionen eller serokonversionsperioden – även om symtom inte föreligger.<sup>5</sup> Smittsamheten sjunker sedan till lägre nivåer under den asymtomatiska fasen av infektionen och ökar sedan igen i samband med att immunsystemet börjar svikta och risk för AIDS föreligger. Den viktigaste anledningen till denna variation i smittrisk är att virusnivåerna i blodet varierar enligt samma mönster som smittsamheten varierar.<sup>7,8</sup>

Data från djurmodeller (apor) har visat att det troligen finns ytterligare en orsak till att smittrisken är extra stor vid primärinfektion. Det räcker inte med att virusnivån i blodet är extra hög, smittsamheten per viruspartikel förefaller också vara högre under primärinfektion.<sup>9</sup> Detta beror troligen på att immunsystemet (kanske framförallt neutraliserande antikroppar) kan minska viruspartiklarnas smittsamhet under en kronisk HIV-infektion, men ännu inte hunnit bildats under primärinfektionen.

### 2b) Virusnivåer i blodet jämfört med sperma och slidsekret

Trots att det finns ett mycket nära samband mellan virusnivåer i blodet och smittsamhet, är det viktigt att komma ihåg att det inte är blod utan kroppsvätskor, såsom sperma och slidsekret, som överför HIV vid sexuell smitta. Det finns en relativt nära korrelation mellan virusnivåerna i blodet och i dessa kroppsvätskor, men sambandet är långt ifrån absolut.<sup>10,11</sup>



I medeltal är virusnivåerna i sperma och slidsekret cirka tio gånger lägre än i blodet, men variationerna är stora. Ibland kan virusnivåerna i sperma och slidsekret vara betydligt högre än i blodet vilket bl.a. kan bero på att den smittade har andra simultana sexuellt överförbara sjukdomar.

### **2c) Typ av sexuell kontakt och kondom användning**

De flesta HIV-infekterade människorna i världen smittades via oskyddade heterosexuella vaginala samlag. Det har ofta framförts att kvinnor har större risk än män att bli smittade vid oskyddade heterosexuella samlag. En stor metaanalys av Boily och medarbetare visar att detta är korrekt i höginkomstländer där kvinnor hade en ungefär fördubblad risk jämfört med män, men denna skillnad sågs inte i låginkomstländer.<sup>8, 12</sup> Förklaringen till denna diskrepans är troligen inflytandet av andra riskfaktorer såsom kommersiellt sex, heterosexuella anala samlag, andra sexuellt överförbara sjukdomar, manlig omskärelse, sjukdomsstadium.<sup>12</sup> I en senare metaanalys framhåller också Powers och medarbetare att den statistiskt mätbara skillnaden i heterosexuell smittrisk för kvinnor och män har marginell betydelse vid ett enskilt samlag eftersom andra riskfaktorer, såsom virusnivå, är betydligt mer betydelsefulla.<sup>4</sup> Anala heterosexuella samlag innebär en högre smittrisk för kvinnan än vaginala samlag och risken ligger sannolikt på samma nivå som för män vid mottagande analt sex.<sup>13</sup> Det är dock oklart hur stor andel av heterosexuell smitta med HIV som beror på anala samlag.<sup>6, 14</sup>

Bland män som har sex med män är oskyddade anala samlag den viktigaste orsaken till HIV-smitta. Vid anala samlag mellan män är smittrisken betydligt högre för den passiva partnern än för den aktiva partnern.<sup>13, 15, 16</sup>

Smitta via oralsex har beskrivits, men smittrisken är betydligt lägre än vid vaginala och anala samlag. En studie rapporterade en smittrisk på 0,04 % risk per kontakt<sup>16, 17</sup>, men i en systematisk genomgång konstaterade Baggaley och medarbetare att en metaanalys av risken för orogenital HIV-smitta inte var meningsfull eftersom smittrisken är låg och antalet studier lågt.<sup>18</sup>

Kondom ger ett bra skydd mot HIV och andra sexuellt överförda infektioner, förutsatt att kondomen används under hela samlaget, men skyddet är inte fullständigt.<sup>8, 16</sup>

### **2d) Antal partners och ”serosortering”**

Det har ofta framförts att risken för smittspridning är större om en person har flera simultana (*eng.* concurrent) sexualpartners än om personen har samma antal sexualpartners efter varandra, så kallade seriellt monogama förhållanden. Det är dock omtvistat hur mycket ”concurrency” bidrar till HIV spridning (se bl.a. följande artiklar och referenser i dessa).<sup>19-22</sup>

Med termen ”sero-sortering” menas att ett en person låter sitt beteende påverkas av upplevd eller verklig kunskap om vem som är smittad med HIV respektive osmittad. Sero-sortering förekommer bl.a. hos intravenösa missbrukare och män som har sex med män.<sup>23-25</sup>

### **2e) Andra sexuellt överförda infektioner (STI)**

STI i allmänhet, och speciellt herpes simplex typ 2 (HSV-2), är förknippat både med ökad risk för att föra HIV-infektionen vidare och för själv att bli smittad.<sup>6, 8, 26</sup> Detta beror troligen på att infektionerna leder till lokal inflammation och ökad närvaro av aktiverade vita blodkroppar

inklusive CD4-positiva lymfocyter.<sup>27</sup> Detta anses ge en högre lokal genital virusnivå. Hos den riskutsatte leder den lokala inflammationen till att det finns fler celler som är mottagliga för infektion med HIV. Man hoppades att aciklovir-behandling mot HSV-2 till par med en HIV-infekterad och en oinfekterad partner (serodiskordanta par) skulle minska risken för smittöverföring, men en stor studie visade ingen sådan nytta av HSV-2 behandling.<sup>28</sup>

## **2f) Manlig omskärelse**

Flera studier från Afrika studier har identifierat manlig omskärelse som en viktig faktor för minskad risk att bli HIV-infekterad.<sup>29-31</sup> Detta har lett till diskussioner om möjligheten att genomföra omskärelse av vuxna män i områden av Afrika där omskärelse av små pojkar är ovanligt eftersom modellering har indikerat att detta skulle kunna påverka epidemiutvecklingen. Man har också hoppats att manlig omskärelse skulle kunna skydda kvinnor från att smittas om mannen är HIV-infekterad, men så verkar inte vara fallet.<sup>32</sup>

## **2g) Ärftliga faktorer**

Det har blivit allt klarare att vårt arv spelar stor roll när det gäller hur fort HIV-sjukdomen utvecklas till immunbrist. Detta medieras åtminstone delvis via virusnivåerna i blodet även om de cellulära processerna som leder till skillnader i virusnivåer är komplicerade. Några av de ärftliga faktorer som påvisats är en förändring (deletion) i genen för co-receptorn CCR5<sup>33</sup>,<sup>34</sup> och hur det cellulära immunsystemet i detalj känner igen och försöker kontrollera HIV. T.ex. är HLA-B27 och HLA-B57 associerade med långsam sjukdomsutveckling.<sup>35-38</sup>

I och med att virusnivåerna påverkas av vårt arv, kommer även risken att infektera andra att påverkas. Det finns också ärftliga faktorer som påverkar vår risk att bli smittade av HIV. En av de bäst kända är återigen förändringarna i CCR5-genen. Några få procent personer av europeiskt ursprung som har fått en förändrad CCR5-gen både från bägge föräldrar (homozygot  $\Delta 32$ -CCR5) och sådana personer kan inte infekteras av de vanligaste HIV varianterna (de som använder CCR5 co-receptorn, så kallade R5-virus).<sup>34</sup> En annan ärftlig faktor som påverkar risken att smittas med HIV är kön (se ovan).

## **2h) Virusegenskaper**

Det finns tydliga skillnader i smittsamhet mellan de två huvudtyperna av HIV, dvs. HIV-1 och HIV-2.<sup>39, 40</sup> Detta beror troligen fr.a. på att virusnivåerna är betydligt lägre vid infektion med HIV-2 än med HIV-1.<sup>41, 42</sup> Anledningen till denna skillnad är fortfarande oklar. Det har även diskuterats mycket om det finns en virologisk orsak till att så stor andel av befolkningen i södra Afrika har kunnat smittas med HIV. En förklaring skulle kunna vara att subtyp C, dvs. den undergrupp av HIV-1 som spritts i denna del Afrika, är vara förenad med hög smittsamhet.<sup>43</sup> Två relativt nyliga studier indikerar att så mycket som 70 % av skillnader i hastighet av sjukdomsutveckling skulle kunna bero på egenskaper hos den infekterade virusstammen.<sup>44, 45</sup>

## **3. Smittsamhet vid obehandlad HIV-1 infektion**

### **3a) Uppskattning av sexuell smittrisk vid obehandlad HIV-infektion**

Det finns förhållandevis få stora och bra studier kring sexuell smittrisk vid HIV-infektion. Anledningen till detta diskuteras i följande avsnitt. Dock kan man konstatera att det ofta blir missvisande att redovisa ett enda värde för smittrisen eftersom den varierar så mycket p.g.a. att det är så många riskfaktorer som samverkar. Dessutom är det sannolikt att många studiers

design ger en bias mot lägre smittsamhet än den som ses i ”verkliga livet”. Trots detta försöker jag redovisa en uppskattning av smittrisker vid olika typer av sexuella kontakter i tabell 2.

**Tabell 2. Ungefärlig smittrisk vid av olika typer sexuella kontakter.**

Observera det finns stor osäkerhet i dessa uppskattningar (se diskussion nedan).

Typ av kontakt	Risk per kontakt (%)	95 % CI (%) <sup>a</sup>	Referenser
Oskyddat vaginalt samlag			
Man → kvinna	0,08	0,06 – 0,11	4, 12
Kvinna → man	0,04	0,01 – 0,14	4, 12
Oskyddat analt samlag			
Mottagande roll <sup>b</sup>	1,4	0,2 – 2,5	13, 16
Penetrerande roll <sup>c</sup>	0,06	0,02 – 0,19	16
Skyddat (kondom) analt samlag <sup>d</sup>			
Mottagande	0,18	0,10 – 0,28	16
Penetrerande roll <sup>c</sup>	0,04	0,01 – 0,11	16
Oskyddat oralsex			
Mottagande roll <sup>e</sup>	0,04	0,01 – 0,17	16

<sup>a</sup> Observera att detta inte avser variation i smittrisk vid en enskild sexuell kontakt, istället avser 95 % CI det 95 %-iga konfidensintervallet för medelvärdeets placering.

<sup>b</sup> Gäller sannolikt såväl man som kvinna.

<sup>c</sup> Riskuppskattning är ännu mer svårvärderad eftersom den enda tillgängliga uppskattningen baseras sex med en partner med känd HIV infektion eller okänt serostatus.

<sup>d</sup> Författarna anmärker att en betydande andel av denna risk kan bero på kondomhaverier.

<sup>e</sup> Uppskattat för kontakter mellan män, men det finns ingen biologisk anledning att tro att risken för kvinnor skulle vara lägre. Siffrorna bör dock tas med försiktighet eftersom Baggaley och medarbetare konstaterade att det inte finns underlag för att göra en metaanalys av risken för orogenital smittrisk.<sup>18</sup>

**3b) Stor variation i individuell smittrisk**

Även om virusnivåerna i plasma ger betydande information om individuell smittsamhet så räcker inte kunskap om virusnivå i plasma för att exakt kunna förutsäga den reella smittrisken vid en enstaka sexuell kontakt. Detta beror på att alla de andra faktorer som också påverkar smittrisken.<sup>4, 5, 7, 8, 12, 13, 15, 16, 46</sup> Smittrisken kan vara 0,1 % eller lägre om många faktorer samverkar till en låg smittrisk, såsom vaginalt samlag där den smittade har en kronisk infektion med låg virusnivå, inga STI och inga andra riskfaktorer.

Om istället många riskfaktorer samverkar åt andra hållet kan smittrisken vid ett enstaka samlag vara över 10 %, till exempel vid ett analt mottagande samlag med partner som har en primär HIV-infektion. I de flesta fallen kommer dock smittrisken ligga runt någon procent eller lägre.<sup>4, 12, 46</sup> Detta gäller även kontakter mellan MSM och anala heterosexuella samlag.<sup>12, 13, 15, 16, 46</sup> I en översiktsartikel som just publicerats anges smittrisken per kontakttillfälle vara 1/200 – 1/2000 vid oskyddade vaginala samlag och 1/20 – 1/300 vid oskyddade anala

samlag,<sup>46</sup> vilket ger en uppfattning om skillnader mellan och spridningen inom dessa två expositionstyper.

### **3c) Problem med att uppskatta HIV-smittrisk**

Det finns inte någon fullständig kunskap om exakt hur stor inverkan de olika riskfaktorerna för HIV-smitta har och hur de samverkar till den reella smittrisen vid en enstaka sexuell kontakt. En viktig anledning till detta är att smittrisen i medeltal är förhållandevis låg, vilket betyder att det behövs mycket stora och långvariga vetenskapliga studier för att få säkra svar. Sådana studier är självklart både svåra och dyra att genomföra.

Ett vanligt sätt att försöka minska på antalet personer som studeras är att bara inkludera så kallade ”serodiskordanta” par. Sådana studier har gett många viktiga svar, men de har ett inneboende problem. De tenderar att underskatta den verkliga risken för HIV-smitta eftersom de automatiskt exkluderar par där smitta skett redan innan studien startas, dvs. de med hög smittrisk. Dessutom kräver den medicinska etiken att forskare inte bara studerar HIV-smittspridning, utan också aktivt försöker minska densamma genom information, kondomtillhandahållande, m.m. Detta betyder att studierna ”riskerar” att minska deltagarnas riskbeteende, vilket i sin tur gör att det inte säkert speglar den verkliga smittrisen ute i samhället.

Problemet med att många publicerade studier tenderar att underskatta den verkliga smittrisen vid heterosexuella samlag har belysts på ett bra sätt i en så kallad metaanalys som publicerades i *Lancet Infectious Diseases* av Powers och medarbetare.<sup>4</sup> En av slutsatserna från denna studie är att den ofta använda siffran för smittrisk på 1 på 1 000 vid ett enstaka heterosexuellt samlag troligen underskattar den verkliga risken.

### **3d) Finns det en brytpunkt i virusnivå under vilken smitta inte kan ske?**

Ibland har det felaktigt hävdats att sexuell smitta inte kan ske om virusnivån i plasma är mindre än 1 500 kopior/ml. Denna missuppfattning har sin grund i ovetenskapliga tolkningar av resultaten från en av de viktigaste studierna kring HIV-smittsamhet. Denna studie utfördes i Rakai, Uganda på 415 serodiskordanta par och visade att smittrisen från obehandlade patienter är nära kopplad till virusnivån i plasma.<sup>7</sup> Man observerade 90 HIV-transmissioner och ingen skedde från patienter med lägre virusnivå i plasma än 1 500 HIV RNA kopior/ml, men detta betyder inte att det finns en brytpunkt för smitta vid detta virustal.

En metaanalys av Attia och medarbetare som inkluderade studier på ämnet som var tillgängliga 2009 belyser problemet.<sup>47</sup> Det rörde sig totalt om 5 021 obehandlade heterosexuella diskordanta par och 461 smittillfällen. I dessa studier sågs inga transmissioner från patienter med virusnivå under 400 HIV RNA kopior/mL. Man konkluderade att risken för transmission vid denna och lägre virusnivåer kan vara noll, men att den statistiska osäkerheten är stor. Smittrisen kan också vara så stor som 1 transmission per 79 personår, dvs. att det under ett år riskerar ske drygt en HIV-transmission hos hundra par. Sanningen ligger troligen någonstans däremellan vilket betyder att det inte är klarlagt exakt hur låg smittsamheten är från obehandlade HIV-patienter med ”naturligt” låga virusnivåer i plasma.

Konklusioner kring smittsamhet vid obehandlad HIV-infektion:

- Smittrisk vid obehandlad HIV-infektion är nära kopplad till virusnivån i plasma.
- Den reella smittrisen vid varje enskilda sexuell kontakt uppvisar trots detta stor variation eftersom den påverkas av många faktorer utöver virusnivån.
- Det finns ingen etablerad virusnivå under vilken smitta inte kan ske vid en obehandlad HIV-infektion.

#### 4) Smittsamhet vid välinställd behandlad HIV-infektion

##### 4a) ”The Swiss statement”

I januari 2008 offentliggjorde den schweiziska AIDS-kommissionen ett ställningstagande kring sexuell smittsamhet i samband med HIV-behandling.<sup>1</sup> Fritt översatt skrev man att:

En HIV-smittad person, som har en välinställd behandling med en virusmängd under detektionsnivån (<40 HIV RNA kopior per ml plasma), är inte sexuellt smittsam förutsatt att:

- Personen är helt följsam till behandlingen, vars effekt regelbundet kontrolleras av behandlande läkare
- Virusnivån i plasma har varit ”icke-detekterbar” under minst sex månader
- Personen inte har några andra sexuellt överförbara sjukdomar

Ställningstagandet var kontroversiellt och accepterades inte av andra internationella och nationella myndigheter och expertgrupper.<sup>48, 49</sup> Alla var dock eniga om att en välinställd HIV-behandling sänker smittsamheten. Diskussionerna rörde istället om det verkligen är vetenskapligt bevisat att smittsamheten är så låg att den kan sägas vara obefintlig. En orsak till denna skepsis var att det vetenskapliga underlaget som fanns tillgängligt 2008 var tunt och fr.a. stödde sig på fyra studier<sup>7, 50-52</sup> som egentligen bara visade att låga virusnivåer är förknippat med låg smittrisk, men inte hur låg. Dessutom rörde inte alla fyra studierna smittsamhet vid behandlad HIV-infektion.

##### 4b) HPTN 052-studien

HPTN 052-studien publicerades 2011<sup>2</sup> och utsågs också av tidskriften *Science* till det viktigaste vetenskapliga genombrottet under detta år. Studien visade att tidigt insatt antiretroviral behandling var förenat med en 96 %-ig reduktion av sexuell smittrisk jämfört med senarelagd behandling. Det är viktigt att värdera hur HPTN 052-studien var designad, vilken kunskap den har givit och vilken kunskap som fortfarande saknas. En Cochrane-rapport<sup>53</sup> konkluderade dock på basen av HPTN 052-studien:

*ART is a potent intervention for prevention of HIV in discordant couples in which the index partner has  $\leq 550$  CD4 cells/ $\mu$ L. A new multicentre randomised controlled trial confirms the suspected benefit seen in earlier observational studies. Questions remain about durability of protection, the balance of benefits and adverse events associated with earlier therapy, long-term adherence and transmission of ART-resistant strains to partners.*

HPTN 052-studien var en fas III, två-armed, randomiserad kontrollerad, multicenterstudie som omfattade 1750 sero-diskordanta heterosexuella (97 %) och manliga homosexuella (3 %) par som rekryterades från 13 klinker i 9 länder (Botswana, Kenya, Malawi, Sydafrika, Zimbabwe, Brasilien, Thailand och USA). Indexfallen hade CD4-tal på 350 – 550 och randomiserades till omedelbar ART behandlingsstart eller fördröjd behandling (dvs. start av behandling när i förväg uppställda kriterier för behov av behandling förelåg). Inga deltagare

hade anamnes på intravenöst drogmissbruk. Samtliga deltagare fick rådgivning kring smittskydd och följsamhet samt blev försedda med gratis kondomer. I behandlingsarmen (1 585 personår) observerades endast en HIV-överföring som kunde kopplas till partnern via genetisk analys av bägges virus. I armen med fördröjd behandling (1 567 personår) observerades 27 länkade HIV-transmissioner, vilket gav en relativ risk på 0,04 (95 % konfidensintervall 0,00 – 0,27). Följsamhet mättes via tableträkning och var minst 95 % hos 79 % av gruppen med omedelbar behandling och 74 % i gruppen med fördröjd behandling. Virologisk svikt definierades som minst två konsekutiva HIV RNA mätningar i plasma över 1 000 kopior/ml efter 16 veckors behandling eller mer och sågs hos 5 % i behandlingsgruppen och 3 % av gruppen med fördröjd behandling.

Det finns flera aspekter av studien som förtjänar att kommenteras:

1. Minst 5 %, men troligen fler, av patienterna i behandlingsarmen var inte välinställda enligt den definition som vi har i Sverige, dvs. kontinuerligt icke-detekterbar virusnivå (<50 HIV-1 RNA kopior/ml) i plasma 3–6 månader efter behandlingsstart och därefter. Det är alltså troligt att riskminskningen vid välinställd HIV-infektion är större än 96 %, åtminstone i den patientgrupp som studerades.
2. Den enda HIV-transmission som observerades i interventionsgruppen skedde innan eller kort efter behandlingsstart, det vill säga innan behandlingen kan förväntats ha påverkat smittsamhet.<sup>75</sup>
3. När studieresultat utvärderas bör följande aspekter beaktas:
  - a. Att interventionseffekter ofta är större inom ramen för studier än i klinisk rutin.
  - b. Att kondom uppmuntrades (men trots detta sågs 140 graviditeter).
  - c. Att smittrisen var låg även utan behandling (27/150 000; dvs. < 0,1 %) och det inte är bevisat att resultaten direkt kan överföras till situationer där smittrisen är högre.

#### **4c) Andra studier av smittsamhet vid behandlad HIV-infektion**

Som Cochrane-rapporten anger så finns det finns flera observationella studier som också indikerar att HIV-behandling påtagligt minskar smittsamhet.<sup>50, 51, 54-60</sup> I en annan systematisk översiktsartikel konkluderas att smittrisen är minimal inom heterosexuella diskordanta par om den smittade parten har välinställd antiretroviral behandling.<sup>61</sup> I en nylig stor studie från Kina rapporterades en lägre skyddseffekt av behandling (26 %) än i HPTN 052.<sup>59</sup> Dessa resultat har dock begränsad relevans för patienter i Sverige med välinställd behandling bland annat eftersom man inte hade tillgång till mätning av virusnivåer och inte hade någon andra linjes behandling.

En annan nylig stor studie från Sydafrika visar ett tydligt omvänt samband mellan lokal tillgänglighet och användning av antiretroviral behandling och HIV smittspridning.<sup>60</sup> Det ska också nämnas att det finns en publicerad fallbeskrivning där smitta förefaller ha skett mellan två män trots att den smittade parten sedan länge hade en fungerande HIV-behandling.<sup>62</sup> Det ska dock framhållas att det faktum att inga liknande fallbeskrivningar har publicerats indikerar att smitta vid välinställd HIV-infektion är mycket ovanligt eftersom sådana fall skulle vara av stort vetenskapligt, epidemiologiskt och kliniskt intresse.

#### **4d) Kan resultatet från HPTN 052-studien överföras till anala samlag?**

Efter publikationen av HPTN 052-studien så har frågan om resultaten kan överföras till smitta mellan MSM varit föremål för intensiv diskussion.<sup>46, 63-66</sup> Smitta vid anala heterosexuella samlag får inte heller glömmas bort. Vid obehandlad HIV-infektion är smittrisen ungefär tiofaldigt högre vid mottagande anala samlag än vaginala samlag.

Det finns inga randomiserade studier som ger svar på frågan om effekten av antiretroviral behandling vid anala samlag och tillgängliga observationella studier ger inte entydiga svar. I San Francisco har antalet nya fall av smitta bland MSM minskat parallellt med att virusnivåerna hos HIV-patienterna har minskat,<sup>67</sup> men ingen minskning av antalet HIV-diagnoser bland MSM sågs i Sydney trots bred användning av antiretroviral behandling till kända HIV-patienter.<sup>15</sup> En förklaring till detta kan vara att flera studier indikerar att personer som ännu inte känner till infektion är en viktig källa till nya infektioner bland MSM.<sup>68, 69</sup> Förändringar i riskbeteende kan också spela roll.

Det är osannolikt att det kommer att genomföras randomiserade studier av effekten av antiretroviral behandling på smittspridning bland MSM, men två stora pågående observationella studier ("the PARTNER study" och "the Opposites Attract study" kan ge viktig information.

Sammanfattningsvis så finns det inga studier som ger ett direkt svar på frågan om smittrisk vid anala samlag vid välinställd behandling och det är osäkert om det någonsin kommer att finnas otvetydiga data kring detta, men en WHO-expertkommitté konkluderade att det inte finns någon anledning att anta att antiretroviral behandling inte minskar smittsamheten vid anala samlag mellan MSM i motsvarande grad som vid vaginala samlag.<sup>64</sup>

#### **4e) Kan resultatet från HPTN 052-studien överföras till parenteral smitta mellan intravenösa missbrukare?**

Det finns inga randomiserade studier som direkt undersökt effekten av välinställd antiretroviral behandling på parenteral smitta mellan intravenösa missbrukare. Det finns dock två observationella studier som indikerar att sänkta virusnivåer i plasma på populationsnivå, som en följd av ökad användning av antiretroviral behandling, har lett till sjunkande HIV-incidens bland missbrukare i British Columbia, Kanada och Baltimore, USA.<sup>70, 71</sup> Baserat på detta konkluderade nyligen Wood och medarbetare att antiretroviral behandling som prevention är av relevans för blodburen HIV-transmission utöver sexuell och perinatal transmission.<sup>72</sup>

#### **4f) Betydelsen av HIV RNA i genitalsekret vid välinställd HIV-infektion**

Frågan om kvarvarande detekterbart virus i genitalsekret vid välinställd HIV-infektion berörs i detalj i ett annat bakgrundsdokument. Här kan konstateras att det finns flera publikationer som redovisar fynd av låga, men påvisbara, nivåer av HIV RNA i sperma och cervixsekret hos patienter med "icke-detekterbara" HIV RNA-nivåer i plasma.<sup>73, 74</sup> Det ska dock betonas att det inte är visat att detta HIV RNA är detsamma som smittsamhet. Således påpekar Cohen och medarbetare<sup>65</sup> att resultaten från HPTN 052-studien och observationella studier snarast pekar på motsatsen eftersom det är troligt att vissa av deltagarna i dessa studier också hade låga, men påvisbara, nivåer av HIV RNA i sperma och cervixsekret, men antiretroviral behandling var trots detta förknippat med kraftigt reducerad smittsamhet.

#### **4g) Konkluderade reflektioner**

- HPTN 052-studien visar att HIV-behandling, oavsett om den kan anses vara välinställd eller ej, är förknippat med en stor reduktion av smittsamhet mellan heterosexuella diskordanta par där den seropositiva partnern har förhållandevis höga CD4-tal.

- Ett enkelt överslag ger att risken per sexuell kontakt för deltagarna i HPTN 052-studien som fick omedelbar behandling bör ha varit cirka 1/150 000 (en överföring under cirka 1 500 personår och cirka 100 samlag per år, dvs. ett samlag var tredje till var fjärde dag)
- Det faktum att HPTN 052-studien inte enbart studerade välinställd HIV-infektion och att det 95 %-iga konfidensintervallet i studien inkluderade noll gör att studieresultatet inte motsäger the ”Swiss statement”, dvs. det är fullt möjligt att HIV-infekterade personer med effektiv behandling (virusnivå under detektionsnivån) inte är sexuellt smittsamma.
- HIV-behandling ger ett minst lika bra skydd mot överföring av HIV som kondom, men detta ska inte tas som ett argument emot kondomanvändning eftersom kondom ger skydd mot andra STI och en eventuell kvarvarande HIV-smittrisk.
- Det är inte troligt att det kommer att göras stora randomiserade prövningar av effekten av HIV-behandling i andra patientgrupper, såsom patienter med lägre CD4-tal eller inom andra transmissionsgrupper. Detta både eftersom sådana studier är dyra och svåra att genomföra och att de kan anses etiskt tveksamma eftersom det redan visats att HIV-behandling påtagligt sänker smittsamheten.
- Det är alltså nödvändigt att försöka extrapolera resultaten från HPTN 052-studien till andra patientgrupper. Ett rimligt antagande är att riskreduktionen i sådana patientgrupper är ungefär lika stor som hos studiegruppen.
- Den största osäkerhetsfaktorn på individnivå är inte om en HIV-patient med välinställd behandling inte alls är smittsam eller fortfarande har en minimal smittsamhet, svårigheten ligger istället i att veta om patienten fortfarande kommer vara välbehandlad vid tidpunkten för kommande sexuella kontakter.
- Det kommer troligen aldrig att finnas 100 %-iga vetenskapliga bevis för att personer med välinställd HIV-infektion inte är smittsamma. Detta gör att eventuella ställningstaganden måste baseras på etiska, legala och politiska överväganden förutom de strikt vetenskapliga. Hur liten ska risken för HIV-smitta vid sex vara för att den ska anses vara acceptabel?

## Referenser

1. Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös [HIV-infected people free of other STDs are sexually not infectious on effective antiretroviral therapy]. Schweizerische Ärztezeitung. 2008;89:165-9.
2. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH, Godbole SV, Mehendale S, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Wang L, Makhema J, Mills LA, de Bruyn G, Sanne I, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Ribaldo H, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano D, Essex M, Fleming TR. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med. 2011;365:493-505.
3. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. Lancet. 2009;373:48-57.
4. Powers KA, Poole C, Pettifor AE, Cohen MS. Rethinking the heterosexual infectivity of HIV-1: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2008;8:553-63.
5. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, Kiwanuka N, Kigozi G, Kiddugavu M, Lutalo T, Nalugoda F, Wabwire-Mangen F, Meehan MP,



- Quinn TC. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis.* 2005;191:1403-9.
6. Boily MC, Baggaley RF, Masse B. The role of heterosexual anal intercourse for HIV transmission in developing countries: are we ready to draw conclusions? *Sex Transm Infect.* 2009;85:408-10.
  7. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, Meehan MO, Lutalo T, Gray RH. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342:921-9.
  8. Hughes JP, Baeten JM, Lingappa JR, Margaret AS, Wald A, de Bruyn G, Kiarie J, Inambao M, Kilembe W, Farquhar C, Celum C. Determinants of per-coital-act HIV-1 infectivity among African HIV-1-serodiscordant couples. *J Infect Dis.* 2012;205:358-65.
  9. Ma ZM, Stone M, Piatak M, Jr., Schweighardt B, Haigwood NL, Montefiori D, Lifson JD, Busch MP, Miller CJ. High specific infectivity of plasma virus from the pre-ramp-up and ramp-up stages of acute simian immunodeficiency virus infection. *J Virol.* 2009;83:3288-97.
  10. Marcelin AG, Tubiana R, Lambert-Niclot S, Lefebvre G, Dominguez S, Bonmarchand M, Vauthier-Brouzes D, Marguet F, Mousset-Simeon N, Peytavin G, Poirot C. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma. *AIDS.* 2008;22:1677-9.
  11. Shepard RN, Schock J, Robertson K, Shugars DC, Dyer J, Vernazza P, Hall C, Cohen MS, Fiscus SA. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in different biological compartments. *J Clin Microbiol.* 2000;38:1414-8.
  12. Boily MC, Baggaley RF, Wang L, Masse B, White RG, Hayes RJ, Alary M. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:118-29.
  13. Baggaley RF, White RG, Boily MC. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *Int J Epidemiol.* 2010;39:1048-63.
  14. Kalichman SC, Simbayi LC, Cain D, Jooste S. Heterosexual anal intercourse among community and clinical settings in Cape Town, South Africa. *Sex Transm Infect.* 2009;85:411-5.
  15. Jin F, Jansson J, Law M, Prestage GP, Zablotska I, Imrie JC, Kippax SC, Kaldor JM, Grulich AE, Wilson DP. Per-contact probability of HIV transmission in homosexual men in Sydney in the era of HAART. *AIDS.* 2010;24:907-13.
  16. Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, McKirnan D, MacQueen K, Buchbinder SP. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol.* 1999;150:306-11.
  17. Bratt GA, Berglund T, Glantzberg BL, Albert J, Sandstrom E. Two cases of oral-to-genital HIV-1 transmission. *Int J STD AIDS.* 1997;8:522-5.
  18. Baggaley RF, White RG, Boily MC. Systematic review of orogenital HIV-1 transmission probabilities. *Int J Epidemiol.* 2008;37:1255-65.
  19. Kenyon C, Colebunders B. Role of concurrency in generalised HIV epidemics. *Lancet.* 2011;378:1844; author reply 5-6.
  20. Tanser F, Barnighausen T, Hund L, Garnett GP, McGrath N, Newell ML. Effect of concurrent sexual partnerships on rate of new HIV infections in a high-prevalence, rural South African population: a cohort study. *Lancet.* 2011;378:247-55.
  21. Morris M, Epstein H, Wawer M. Timing is everything: international variations in historical sexual partnership concurrency and HIV prevalence. *PLoS One.* 2010;5:e14092.

22. Sawers L, Stillwaggon E. Concurrent sexual partnerships do not explain the HIV epidemics in Africa: a systematic review of the evidence. *J Int AIDS Soc.* 2010;13:34.
23. Eaton LA, Kalichman SC, O'Connell DA, Karchner WD. A strategy for selecting sexual partners believed to pose little/no risks for HIV: serosorting and its implications for HIV transmission. *AIDS Care.* 2009;21:1279-88.
24. Philip SS, Yu X, Donnell D, Vittinghoff E, Buchbinder S. Serosorting is associated with a decreased risk of HIV seroconversion in the EXPLORE Study Cohort. *PLoS One.* 2010;5:e12662.
25. Yang C, Tobin K, Latkin C. Perceived serosorting of injection paraphernalia sharing networks among injection drug users in Baltimore, MD. *AIDS Behav.* 2011;15:16-21.
26. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS.* 2006;20:73-83.
27. Johnson KE, Redd AD, Quinn TC, Collinson-Streng AN, Cornish T, Kong X, Sharma R, Tobian AA, Tsai B, Sherman ME, Kigozi G, Serwadda D, Wawer MJ, Gray RH. Effects of HIV-1 and herpes simplex virus type 2 infection on lymphocyte and dendritic cell density in adult foreskins from Rakai, Uganda. *J Infect Dis.* 2011;203:602-9.
28. Celum C, Wald A, Lingappa JR, Magaret AS, Wang RS, Mugo N, Mujugira A, Baeten JM, Mullins JI, Hughes JP, Bukusi EA, Cohen CR, Katabira E, Ronald A, Kiarie J, Farquhar C, Stewart GJ, Makhema J, Essex M, Were E, Fife KH, de Bruyn G, Gray GE, McIntyre JA, Manongi R, Kapiga S, Coetzee D, Allen S, Inambao M, Kayitenkore K, Karita E, Kanweka W, Delany S, Rees H, Vwalika B, Stevens W, Campbell MS, Thomas KK, Coombs RW, Morrow R, Whittington WL, McElrath MJ, Barnes L, Ridzon R, Corey L. Acyclovir and transmission of HIV-1 from persons infected with HIV-1 and HSV-2. *N Engl J Med.* 2010;362:427-39.
29. Baeten JM, Richardson BA, Lavreys L, Rakwar JP, Mandaliya K, Bwayo JJ, Kreiss JK. Female-to-male infectivity of HIV-1 among circumcised and uncircumcised Kenyan men. *J Infect Dis.* 2005;191:546-53.
30. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN, Williams CFM, Campbell RT, Ninya-Achola JO. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:643-56.
31. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, Kiwanuka N, Moulton LH, Chaudhary MA, Chen MZ, Sewankambo NK, Wabwire-Mangen F, Bacon MC, Williams CFM, Opendi P, Reynolds SJ, Laeyendecker O, Quinn TC, Wawer MJ. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet.* 2007;369:657-66.
32. Wawer MJ, Makumbi F, Kigozi G, Serwadda D, Watya S, Nalugoda F, Buwembo D, Ssempijja V, Kiwanuka N, Moulton LH, Sewankambo NK, Reynolds SJ, Quinn TC, Opendi P, Iga B, Ridzon R, Laeyendecker O, Gray RH. Circumcision in HIV-infected men and its effect on HIV transmission to female partners in Rakai, Uganda: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:229-37.
33. Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Smith MW, Allikmets R, Goedert JJ, Buchbinder SP, Vittinghoff E, Gomperts E, Donfield S, Vlahov D, Kaslow R, Saah A, Rinaldo C, Detels R, O'Brien SJ. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the *CCR5* structural gene. *Science.* 1996;273:1856-62.
34. Huang YX, Paxton WA, Wolinsky SM, Neumann AU, Zhang LQ, He T, Kang S, Ceradini D, Jin ZQ, Yazdanbakhsh K, Kunstman K, Erickson D, Dragon E, Landau NR, Phair J, Ho DD, Koup RA. The role of a mutant *CCR5* allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med.* 1996;2:1240-3.

35. Feinberg MB, Ahmed R. Born this way? Understanding the immunological basis of effective HIV control. *Nat Immunol.* 2012;13:632-4.
36. Kiepiela P, Leslie AJ, Honeyborne I, Ramduth D, Thobakgale C, Chetty S, Rathnavalu P, Moore C, Pfafferott KJ, Hilton L, Zimbwa P, Moore S, Allen T, Brander C, Addo MM, Altfeld M, James I, Mallal S, Bunce M, Barber LD, Szinger J, Day C, Klenerman P, Mullins J, Korber B, Coovadia HM, Walker BD, Goulder PJR. Dominant influence of HLA-B in mediating the potential co-evolution of HIV and HLA. *Nature.* 2004;432:769-74.
37. Martin MP, Qi Y, Gao XJ, Yamada E, Martin JN, Pereyra F, Colombo S, Brown EE, Shupert WL, Phair J, Goedert JJ, Buchbinder S, Kirk GD, Telenti A, Connors M, O'Brien SJ, Walker BD, Parham P, Deeks SG, McVicar DW, Carrington M. Innate partnership of HLA-B and KIR3DL1 subtypes against HIV-1. *Nat Genet.* 2007;39:733-40.
38. Fellay J, Shianna KV, Ge DL, Colombo S, Ledergerber B, Weale M, Zhang KL, Gumbs C, Castagna A, Cossarizza A, Cozzi-Lepri A, De Luca A, Easterbrook P, Francioli P, Mallal S, Martinez-Picado J, Miro JM, Obel N, Smith JP, Wyniger J, Descombes P, Antonarakis SE, Letvin NL, McMichael AJ, Haynes BF, Telenti A, Goldstein DB. A whole-genome association study of major determinants for host control of HIV-1. *Science.* 2007;317:944-7.
39. Kanki PJ, Travers KU, MBoup S, Hsieh CC, Marlink RG, Gueye NA, Siby T, Thior I, Hernandez-Avila M, Sankale JL, et al. Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. *Lancet.* 1994;343:943-6.
40. Andreasson PA, Dias F, Naucler A, Andersson S, Biberfeld G. A prospective study of vertical transmission of HIV-2 in Bissau, Guinea-Bissau. *AIDS.* 1993;7:989-93.
41. Berry N, Ariyoshi K, Jaffar S, Sabally S, Corrah T, Tedder R, Whittle H. Low peripheral blood viral HIV-2 RNA in individuals with high CD4 percentage differentiates HIV-2 from HIV-1 infection. *J Hum Virol.* 1998;1:457-68.
42. Andersson S, Norrgren H, da Silva Z, Biague A, Bamba S, Kwok S, Christopherson C, Biberfeld G, Albert J. Plasma viral load in HIV-1 and HIV-2 singly and dually infected individuals in Guinea-Bissau, West Africa: significantly lower plasma virus set point in HIV-2 infection than in HIV-1 infection. *Arch Intern Med.* 2000;160:3286-93.
43. Geretti AM. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19:1-7.
44. Alizon S, von Wyl V, Stadler T, Kouyos RD, Yerly S, Hirschel B, Boni J, Shah C, Klimkait T, Furrer H, Rauch A, Vernazza PL, Bernasconi E, Battegay M, Burgisser P, Telenti A, Gunthard HF, Bonhoeffer S. Phylogenetic approach reveals that virus genotype largely determines HIV set-point viral load. *PLoS Pathog.* 2010;6:e1001123.
45. Hollingsworth TD, Laeyendecker O, Shirreff G, Donnelly CA, Serwadda D, Wawer MJ, Kiwanuka N, Nalugoda F, Collinson-Streng A, Ssempijja V, Hanage WP, Quinn TC, Gray RH, Fraser C. HIV-1 transmitting couples have similar viral load set-points in Rakai, Uganda. *PLoS Pathog.* 2010;6:e1000876.
46. Muessig KE, Smith MK, Powers KA, Lo YR, Burns DN, Grulich AE, Phillips AN, Cohen MS. Does ART prevent HIV transmission among MSM? *AIDS.* 2012;26:2267-73.
47. Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2009;23:1397-404.
48. Centers for Disease Control and Prevention. CDC underscores current recommendation for preventing HIV transmission. 1 February 2008.  
<http://www.cdc.gov/HIV/resources/press/020108.htm>.

49. Public Health Agency of Canada. PHAC continues to emphasize safer sex for preventing HIV transmission. 17 April 2008. <http://www.phac-aspc.gc.ca/aids-sida/new-nouv-eng.php>.
50. Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marincovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:96-101.
51. Melo MG, Santos BR, De Cassia Lira R, Varella IS, Turella ML, Rocha TM, Nielsen-Saines K. Sexual transmission of HIV-1 among serodiscordant couples in Porto Alegre, southern Brazil. *Sex Transm Dis*. 2008;35:912-5.
52. Barreiro P, del Romero J, Leal M, Hernando V, Asencio R, de Mendoza C, Labarga P, Nunez M, Ramos JT, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:324-6.
53. Anglemyer A, Rutherford GW, Baggaley RC, Egger M, Siegfried N. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD009153.
54. Musicco M, Lazzarin A, Nicolosi A, Gasparini M, Costigliola P, Arici C, Saracco A. Antiretroviral treatment of men infected with human immunodeficiency virus type 1 reduces the incidence of heterosexual transmission. Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission. *Arch Intern Med*. 1994;154:1971-6.
55. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, McIntyre J, Lingappa JR, Celum C. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet*. 2010;375:2092-8.
56. Reynolds SJ, Makumbi F, Nakigozi G, Kagaayi J, Gray RH, Wawer M, Quinn TC, Serwadda D. HIV-1 transmission among HIV-1 discordant couples before and after the introduction of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011;25:473-7.
57. Lu W, Zeng G, Luo J, Duo S, Xing G, Guo-Wei D, Jian-Ping Z, Wen-Sheng H, Ning W. HIV transmission risk among serodiscordant couples: a retrospective study of former plasma donors in Henan, China. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55:232-8.
58. Del Romero J, Castilla J, Hernando V, Rodriguez C, Garcia S. Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study. *BMJ*. 2010;340:c2205.
59. Jia Z, Ruan Y, Li Q, Xie P, Li P, Wang X, Chen RY, Shao Y. Antiretroviral therapy to prevent HIV transmission in serodiscordant couples in China (2003-11): a national observational cohort study. *Lancet*. 2012;
60. Tanser F, Barnighausen T, Grapsa E, Zaidi J, Newell ML. High coverage of ART associated with decline in risk of HIV acquisition in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Science*. 2013;339:966-71.
61. Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M, Bondy L, Antoniou T, Margolese S, Zhang Y, Rueda S, McGee F, Peck R, Binder L, Allard P, Rourke SB, Rochon PA. Systematic Review of HIV Transmission between Heterosexual Serodiscordant Couples where the HIV-Positive Partner Is Fully Suppressed on Antiretroviral Therapy. *PLoS One*. 2013;8:e55747.
62. Sturmer M, Doerr HW, Berger A, Gute P. Is transmission of HIV-1 in non-viraemic serodiscordant couples possible? *Antivir Ther*. 2008;13:729-32.
63. Baggaley RF, White RG, Boily MC. Infectiousness of HIV-infected homosexual men in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2010;24:2418-20.
64. WHO and U.S. NIH Working Group Meeting on Treatment for HIV Prevention among MSM: What Additional Evidence is Required? Geneva, 26-27 October 2011.

65. Cohen MS, Muessig KE, Smith MK, Powers KA, Kashuba AD. Antiviral agents and HIV prevention: controversies, conflicts, and consensus. *AIDS*. 2012;26:1585-98.
66. Wilson DP, Law MG, Grulich AE, Cooper DA, Kaldor JM. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. *Lancet*. 2008;372:314-20.
67. Das M, Chu PL, Santos GM, Scheer S, Vittinghoff E, McFarland W, Colfax GN. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco. *PLoS One*. 2010;5:e11068.
68. Fisher M, Pao D, Brown AE, Sudarshi D, Gill ON, Cane P, Buckton AJ, Parry JV, Johnson AM, Sabin C, Pillay D. Determinants of HIV-1 transmission in men who have sex with men: a combined clinical, epidemiological and phylogenetic approach. *AIDS*. 2010;24:1739-47.
69. Ambrosioni J, Junier T, Delhumeau C, Calmy A, Hirschel B, Zdobnov E, Kaiser L, Yerly S. Impact of highly active antiretroviral therapy on the molecular epidemiology of newly diagnosed HIV infections. *AIDS*. 2012;26:2079-86.
70. Kirk G, Galai N, Astemborski J, et al. Decline in community viral load strongly associated with declining HIV incidence among IDU. In: *Proceedings of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 27 February to 2 March 2011; Boston, MA, USA; 2011.*
71. Wood E, Kerr T, Marshall BD, Li K, Zhang R, Hogg RS, Harrigan PR, Montaner JS. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;338:b1649.
72. Wood E, Milloy MJ, Montaner JS. HIV treatment as prevention among injection drug users. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012;7:151-6.
73. Politch JA, Mayer KH, Welles SL, O'Brien WX, Xu C, Bowman FP, Anderson DJ. Highly active antiretroviral therapy does not completely suppress HIV in semen of sexually active HIV-infected men who have sex with men. *AIDS*. 2012;26:1535-43.
74. Lambert-Niclot S, Tubiana R, Beaudoux C, Lefebvre G, Caby F, Bonmarchand M, Naouri M, Schubert B, Dommergues M, Calvez V, Flandre P, Poirot C, Marcelin AG. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002-2011 survey. *AIDS*. 2012;26:971-5.
75. Ping L-H, Cassandra BJ, Rodrigo AG, Hudelson SE, Piwowar-Manning E, Wang L, Eshleman SH, Cohen MS, Swanstrom R. HIV-1 Transmission during Early Antiretroviral Therapy: Evaluation of Two HIV-1 Transmission Events in the HPTN 052 Prevention Study. *PLoS One*. 2013;8: e71557.



# Följsamhet till HIV-behandling och blips samt deras inverkan på smittsamhet

---

*Av Magnus Gisslén*

Professor, Inst. för biomedicin, Sahlgrenska Akademin, Göteborgs universitet.  
Överläkare vid Infektionskliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset.  
E-post: magnus.gisslen@gu.se

Antiretroviral kombinationsbehandling hämmar effektivt replikationen av HIV och leder till kraftigt minskad virusmängd i blod och vävnader. Koncentrationen av HIV-RNA i blod har visat sig starkt korrelera med risken för heterosexuell överföring av HIV [1, 2].

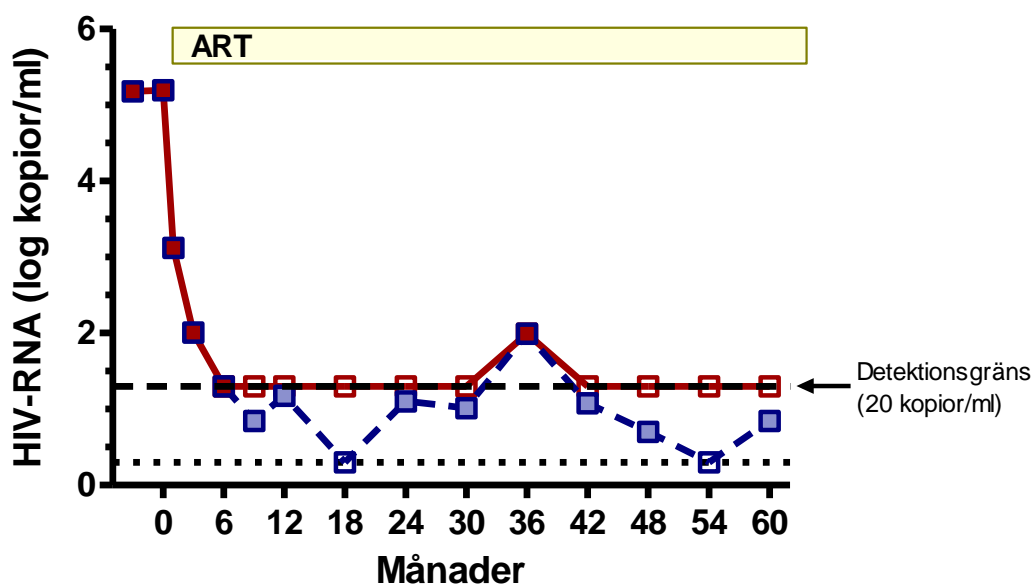
God följsamhet till antiviral behandling är avgörande för behandlingsutfallet. Hur god följsamheten måste vara för att undvika resistens och behandlingssvikt varierar sannolikt mellan olika behandlingsregimer, olika individer och behandlingstid [3, 4]. Det virologiska målet för HIV-behandling är i svenska rekommendationer att HIV RNA i plasma sjunker till under icke-detekterbar virusnivå (20 – 50 kopior/ml) ([www.rav.nu](http://www.rav.nu)), dvs. till en nivå där smittsamheten är mycket låg [5].

Följsamheten i den svenska HIV-kohorten är generellt god vilket kan utläsas ur kvalitetsregistret InfCare HIV (n = 5 918 varav 87 % på behandling) där 86 % av patienterna uppger optimal följsamhet till behandlingen och 92 % av patienter med pågående behandling sedan mer än 6 månader har plasma HIV-RNA <50 kopior/ml (<http://infcare.com/hiv/sv/resultat/2012-arsrapport/>). Majoriteten av patienter med blodplasma HIV-RNA >50 kopior/ml har endast lätt förhöjda nivåer som till stor del utgörs av tillfälliga låggradiga öknings av virustalet, s.k. blips. Endast några få procent har virologisk svikt med höga eller kontinuerligt förhöjda virustal i blod.

Blips definieras som enstaka plasma HIV-RNA >20 – 50 kopior/ml som både föregås och efterföljs av virustal <20 – 50 kopior/ml under pågående fortlöpande behandling, se figur 1. HIV-RNA är oftast endast marginellt förhöjt och överstiger sällan 500 kopior/ml. Det finns flera möjliga orsaker och förklaringar till uppkomsten av blips, det kan röra sig om en normal biologisk fluktuation av HIV-RNA runt ett medelvärde under detektionsgränsen för de PCR-metoder som används i klinisk praxis. Om känsligare metoder används är HIV-RNA nästan alltid detekterbart också hos patienter med långvarig effektiv behandling, oftast i nivån 1 – 5 kopior/ml, s.k. residualviremi [6]. Residualviremin anses till största del ha sitt ursprung från aktivering av celler i latent reservoar och inte till någon signifikant del från aktivt replikerande CD4+ T-celler. Nivån är ofta relativt konstant hos en individ över tid men varierar mellan olika individer, enstaka patienter kan ha stabil residualviremi >50 kopior/ml

trots effektiv antiretroviral behandling. Blips kan också bero på metodologiska problem vid processandet av prover samt statistiska variationer vid koncentrationer nära metodens detektionsgräns. Också samtidiga akuta infektioner eller kraftigt inflammatoriskt pådrag av annan orsak kan tillfälligt öka virustalet i blod.

Sämre följsamhet till behandling ökar risken för blips [7] och frekvensen är också något högre hos patienter på underhållsbehandling med bostrad proteashämmare som monoterapi [8], dvs. en regim med något lägre virologisk potens jämfört med traditionell behandling inkluderande två nukleosidanaloger. Det har också nyligen visats att magnituden av blips är associerad med risken för efterföljande virologisk svikt [9]. I denna studie var endast blips med virustal >500 kopior/ml förknippade med risk för efterföljande virologisk svikt. Det finns data som talar för att även lägre virustal kan vara associerade med risk för virologisk svikt. I en brittisk studie på 1 247 patienter med virustal <50 kopior/ml kunde man visa att risken för virologisk rebound var signifikant högre för patienter med HIV-RNA mellan 40 – 49 kopior/ml (34 % >50 och 13 % >400 kopior/ml inom 12 månader) jämfört med positivt HIV-RNA <40 kopior/ml (11 respektive 3,8 %) och de som hade negativt HIV-RNA <40 kopior/ml (4,0 % respektive 1,2 %) [10].



**Figur 1.** Plasma HIV-RNA hos patient som påbörjar antiretroviral terapi (ART). Röd kurva visar resultat från rutin-PCR där ofyllda kvadrater motsvarar HIV-RNA <20 kopior/ml. Blå kurva visar patientens residualviremi med känsligare PCR (detektionsgräns 2 kopior/ml). Virologisk blip detekterad efter 36 månaders behandling.

I en pågående studie omfattande 529 HIV-infekterade patienter från Stockholm, Göteborg och Malmö med fortlöpande behandling och följda i genomsnitt ca 2 år detekterades blips hos 14 % av patienterna, ca 3 % av drygt 2 500 prover med HIV-RNA i median 72 (51 – 362) kopior/ml (Erik Sörstedt, personlig kommunikation). Dessa patienter är följda och provtagna i klinisk praxis ca 2 – 4 gånger per år. Provtagningsfrekvensen påverkar utfallet och om mätningar skulle utförts mer frekvent hade incidensen ökat. I en studie med provtagning



varannan till var tredje dag under 3 – 4 månaders tid kunde blips detekteras hos nio av tio behandlade patienter [11].

Även om blips är vanligt förekommande också hos välbehandlade patienter med god följsamhet innebär de sannolikt ingen signifikant ökad smittrisk vid heterosexuell exposition. Ett indirekt stöd för detta är den mycket låga incidensen av smittöverföring från välbehandlade patienter som registrerats i de studier där smittsamhet vid behandling studerats [5, 12-17]. Även om det inte analyserats kan man förmoda att blips har varit vanligt förekommande också hos patienter behandlade i dessa studier utan att smittöverföring skett.

Ett ur smittöverföringssynpunkt viktigt problem är behandlingsuppehåll. Hos en patient som av någon anledning helt avbryter sin antiretrovirala behandling stiger HIV-RNA snabbt i blod och semen [18-20]. HIV-RNA kan vanligtvis detekteras inom dagar till någon enstaka vecka efter behandlingsavbrottet och ibland stiger virustalet till mycket höga nivåer. Ett kort behandlingsavbrott kan således snabbt ge upphov till signifikant ökad smittsamhet.

## Konklusion

Blips är vanliga förekommande också vid välfungerande HIV-behandling men påverkar sannolikt inte risken för smittöverföring till någon väsentlig del. Bristande följsamhet till behandling utgör däremot en risk och fr.a. kan behandlingsavbrott snabbt leda till kraftigt ökad smittsamhet.

## Referenser

1. Quinn, T.C., et al., *Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group.* N Engl J Med, 2000. **342**(13): p. 921-9.
2. Lingappa, J.R., et al., *Estimating the impact of plasma HIV-1 RNA reductions on heterosexual HIV-1 transmission risk.* PLoS One, 2010. **5**(9): p. e12598.
3. Maggiolo, F., et al., *Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors.* Clin Infect Dis, 2005. **40**(1): p. 158-63.
4. Rosenblum, M., et al., *The risk of virologic failure decreases with duration of HIV suppression, at greater than 50% adherence to antiretroviral therapy.* PLoS One, 2009. **4**(9): p. e7196.
5. Cohen, M.S., et al., *Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy.* N Engl J Med, 2011. **365**(6): p. 493-505.
6. Palmer, S., et al., *Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(10): p. 3879-84.
7. Podsadeci, T.J., et al., *Decreased adherence to antiretroviral therapy observed prior to transient human immunodeficiency virus type 1 viremia.* J Infect Dis, 2007. **196**(12): p. 1773-8.

8. Clumeck, N., et al., *96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline*. J Antimicrob Chemother, 2011. **66**(8): p. 1878-85.
9. Grennan, J.T., et al., *Magnitude of virologic blips is associated with a higher risk for virologic rebound in HIV-infected individuals: a recurrent events analysis*. J Infect Dis, 2012. **205**(8): p. 1230-8.
10. Doyle, T., et al., *Plasma HIV-1 RNA detection below 50 copies/ml and risk of virologic rebound in patients receiving highly active antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(5): p. 724-32.
11. Nettles, R.E., et al., *Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART*. JAMA, 2005. **293**(7): p. 817-29.
12. Donnell, D., et al., *Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis*. Lancet, 2010. **375**(9731): p. 2092-8.
13. Attia, S., et al., *Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis*. AIDS, 2009. **23**(11): p. 1397-404.
14. Castilla, J., et al., *Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2005. **40**(1): p. 96-101.
15. Melo, M.G., et al., *Sexual transmission of HIV-1 among serodiscordant couples in Porto Alegre, southern Brazil*. Sex Transm Dis, 2008. **35**(11): p. 912-5.
16. Del Romero, J., et al., *Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study*. BMJ, 2010. **340**: p. c2205.
17. Reynolds, S.J., et al., *HIV-1 transmission among HIV-1 discordant couples before and after the introduction of antiretroviral therapy*. AIDS, 2011. **25**(4): p. 473-7.
18. Steingrover, R., et al., *HIV-1 viral rebound dynamics after a single treatment interruption depends on time of initiation of highly active antiretroviral therapy*. AIDS, 2008. **22**(13): p. 1583-8.
19. Fischer, M., et al., *HIV RNA in plasma rebounds within days during structured treatment interruptions*. AIDS, 2003. **17**(2): p. 195-9.
20. Liuzzi, G., et al., *Dynamics of viral load rebound in plasma and semen after stopping effective antiretroviral therapy*. AIDS, 2003. **17**(7): p. 1089-92.

# Lokala virusnivåer av HIV i genitalsekret, saliv samt inverkan av andra STI

---

*Av Anders Blaxhult*

Docent, Inst. för klinisk forskning och utbildning vid Södersjukhuset, Karolinska Institutet.  
Överläkare vid Venhälsan, Södersjukhuset, Stockholm.  
E-post: anders.blaxhult@sodersjukhuset.se

HIV-infektionen påvisas och monitoreras huvudsakligen med blodprov. Smitta kan ske via blodsmitta, sexuellt och genom mor-till-barn smitta vid graviditet, förlossning och amning (1). Antiviral behandling (ART) har minskat virusmängden i blod till enstaka partiklar per ml blod. Mor-till-barn transmission har med ART reducerats till <1 % (2). Smitta sker huvudsakligen genom sexuell kontakt via slemhinnor, antingen mellan man och kvinna eller mellan män (1). Hos en obehandlad patient har smittrisen från man till kvinna uppskattats till <1 per 1000 vid vaginalt samlag (3) med ungefär halverad risk för smitta från kvinna till man. Risken för överföring är högre vid sex mellan män och har beräknats till ca 1 per 100 vid analt samlag (4).

Risken för sexuell smitta är relaterad till virusmängd i blod (5) och genitalsekret (6). ART har i många studier också givet en reduktion av risken för HIV-smitta (5,7-9). Även vid ”icke detekterbara” HIV RNA-nivåer i plasma har låga, men påvisbara, nivåer av HIV RNA påträffats i genital slemhinna hos kvinnor (10,11) och i sperma hos män (12). Detta kan bero på att ART har otillräcklig penetrans (13) och/eller cellaktivering pga. lokal inflammation t.ex. vid sexuellt överförda infektioner (STI) (14,15). Resultat från HPTN 052-studien och observationsstudier har inte visat att detta medför ökad risk för sexuell smitta (7,16). Fall av smittoöverföring hos personer med serologiskt välkontrollerade infektion har emellertid i enstaka fall misstänkts (17). Vid HIV-behandling ger läkemedel varierande lokala vävnadskoncentrationer i genital slemhinna. Vissa preparat skulle därmed kunna tänkas ge sämre skydd mot genital smitta. Det har dock inte varit möjligt att påvisa samband mellan uppmätt genital läkemedelskoncentration och virusmängd (13).

Genitala infektioner med herpes simplex (HSV-2), gonorré och klamydia har medfört ökad mängd HIV i sperma hos obehandlade män (18). Även hos virologiskt välbehandlade män kan STI och genital inflammation ge ökad utsöndring av virus (15,19-21). Om detta hos en virologiskt välkontrollerad patient ökar risken för överföring av HIV infektion är inte klarlagt.

I saliv har HIV kunnat påvisas i små mängder (22-24). Mängden kan öka vid blödning, ulcerationer, inflammationer och infektionstillstånd som t.ex. herpes simplex (25,26). Osäkerhet råder kring i vilken utsträckning smitta från saliv är möjlig (27). ART medför även här en reduktion av mängden viruspartiklar (23).

Sammanfattningsvis kan HIV förutom i blod påvisas i genitala slemhinnor, sperma och i mindre utsträckning i saliv. ART ger en kraftig reduktion av virusmängden i slemhinnor men även vid odekterbara virusmängder i blod kan ibland viruspartiklar påvisas i slemhinnor. Smittsamhet är korrelerad till mängden virus och i vilken utsträckning smittsamhet kan föreligga från resterande virus i slemhinnor vid icke detekterbart virus i blod är inte fastställt. Sannolikt utgör detta ovanliga händelser. Klart är att lokala infektioner eller andra inflammationer kan öka mängden HIV varför kontroll och behandling av STI är viktigt för att minimera risken för HIV-smitta.

## Referenser

1. Cohen MS, Hellmann N, Levy JA, et al. The spread, treatment , and prevention of HIV-1: evolution of a global pandemic. *J Clin Invest* 2008;118:1244-1425.
2. European Collaborative Study. Mother-to-Child Transmission of HIV Infection in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40(3):458-465
3. Dosekun O, Fox J. An overview of the relative risks of different sexual behaviours on HIV transmission. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5:291-297
4. Baggaley RF, White RG, Boily MC. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. *Int J Epidemiol* 2010;39:11048-1063.
5. Attia S, Egger M, Muller M, et al. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009;23:1397-1404
6. Beaten JM, Kahle E, Lingappa JR, et al. Genital HIV-1 RNA Predicts Risk of Heterosexual HIV-1 Transmission. *Sci Transl Med* 2011;3:77ra29.
7. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365:493-505.
8. Donnell D, Beaten JM, Kiarie J, et al. Heterosexual HIV-transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375:2092-2098.
9. Reynolds SJ, Makumbi F, Nakigozi G, et al. HIV-1 transmission among HIV-1 discordant couples before and after the introduction of antiretroviral therapy. *AIDS* 2011;25:473-477.
10. Cu-Uvin S, Deling AK, Venkatesh KK, et al. Genital tract HIV-1 RNA shedding among women with below detectable plasma viral load. *AIDS* 2010;24(16):2489-2497.
11. Blish C, McClelland S, Richardson B, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61:436-440.
12. Lambert-Niclot S, Tubiana R, Beaudoux C, et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma on a 2002-2011 survey. *AIDS* 2012;26:971-975.
13. Taylor S, Davies S. Antiretroviral drug concentrations in the male and female genital tract: implications for the sexual transmission of HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5:335-343.
14. Anderson JA, Ping LH, Dibben O, et al. HIV-1 Populations in Semen Arise through Multiple Mechanisms. *PLoS Pathog*.6e1001053.

15. Politch JA, Mayer KH, Welles SL, et al. Highly active antiretroviral therapy does not completely suppress HIV in semen of sexually active HIV-infected men who have sex with men. *AIDS* 2012;26:1535-1543.
16. Cohen MS, Muessig KE, Smith MK, Powers KA, Kashuba AD. Antiviral agents and HIV prevention: controversies, conflicts, and consensus. *AIDS*. 2012;26:1585-98.
17. Sturmer M, Doerr HW, Berger A, et al. Is transmission of HIV -1 in non-viraemic serodiscordant couples possible? *Antivir Ther* 2008;13:729-732.
18. Ward H, Ronn M. Contribution of sexually transmitted infections to the sexual transmission of HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5:305-310.
19. Crepaz N, Marks G, Liao A, et al. Prevalence of unprotected anal intercourse among HIV-diagnosed MSM in the United States: a meta-analysis. *AIDS* 2009;23:1617-1629.
20. Defraye A, Van Beckhoven D, Sasse A. Surveillance of sexually transmitted infections among persons living with HIV. *Int J Public Health* 2010.
21. Mayer KH, O' Cleirigh C, Skeer M, et al. Which HIV-infected men who have sex with men in care are engaging in risky sex and acquiring sexually transmitted infections: findings from a Boston community health centre. *Sex Transm Infect* 2010;86:66-70.
22. Liuzzi G, Chirianni A, Clementi M, et al. Analysis of HIV-1 load in blood, semen and saliva: evidence for different viral compartments in a cross-sectional and longitudinal study. *AIDS* 1996;10:F51-F56.
23. Shugars DC, Slade GD, Patton LL, et al. Oral and systemic factors associated with increased levels of Human Immunodeficiency Virus type 1 RNA in saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod* 2000;89:432-440.
24. Freel SA, Fiscus SA, Pilcher CD, et al. Envelope diversity, coreceptor usage and syncytium-inducing phenotype of HIV-1 variants in saliva and blood during primary infection. *AIDS* 2003;17:2025-2033.
25. Maticic M, Poljak M, Kramar B, et al. Proviral HIV-1 DNA in gingival crevicular fluid of HIV-1-infected patients in various stages of HIV disease. *J Dent Res* 2000;79:1496-1501.
26. Campo J, Perea MA, del Romero J, et al. Oral transmission of HIV, reality or fiction? An update. *Oral Dis* 2006;12:219-228.
27. Navazesh M, Mulligan R, Kono N, et al. Oral and Systemic Health Correlates of HIV-1 Shedding in Saliva. *J Dent Res* 2010;89(10):1074-1079.



# Smittsamhet mor-till-barn under graviditet och förlossning – Barnönnskan hos HIV-infekterade kvinnor

---

*Av Lars Navér*

Docent, Inst. för klinisk vetenskap, intervention och teknik, Karolinska Institutet.  
Överläkare, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.  
E-post: lars.naver@ki.se

## **Risk utan profylax och tidpunkt för smitta**

Utan behandling med HIV-läkemedel eller andra preventiva åtgärder är HIV-transmissionen från mor till barn 15–25 % om modern inte ammar. Hög risk för smittöverföring är korrelerad till mer avancerad HIV-infektion, AIDS, låga CD4-celltal, hög virusmängd, och prematuritet. Korioamnionit är också en riskfaktor. Hög virusmängd hos modern är den enskilt viktigaste faktorn [1]. Hos de barn som smittas sker HIV-överföringen till barnet (från icke ammande mödrar) i 30–40 % av fallen intrauterint och i 60–70 % i samband med förlossningen [2]. Hos de intrauterint smittade är smittöverföring mycket sällsynt under första trimestern [3] medan ungefär 2–5 % av de barn som smittas blir detta under andra trimestern [4]. Majoriteten av de barn som smittas under graviditeten blir det under den tredje trimesterns sista månad [5, 6].

## **Profylax mot mor-till-barn-överföring av HIV**

I en multicenterstudie fann man 1994 att smittöverföring från mor-till-barn reducerades från 25 % till 8 %, hos icke ammande kvinnor om zidovudin gavs som enda läkemedel under graviditeten, med start i ca 26:e graviditetsveckan, som intravenös tillförsel av zidovudin under förlossning och sedan till det nyfödda barnet i 6 veckor efter förlossningen i syfte att påverka transmissionsrisken [7].

Planerat kejsarsnitt minskar risken för transmission till barnet med ca 50 % [8]. Fördelen med kejsarsnitt framför vaginal förlossning hos kvinnor som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi (minst tre preparat) kvarstår även vid låga virusnivåer, men har inte kunnat visas gälla vid en virusnivå på < 50 kopior/ml [9]. Effektiv kombinationsbehandling som sänker virusnivån hos den gravida kvinnan till HIV- RNA < 50 kopior/ml har lett till att en smittöverföringsfrekvens till barnet på < 0,5 % uppnåtts [10-12].

Efter att ha ökat fram till 2002–2004 har andelen planerade kejsarsnittsförlossningar av denna anledning minskat i västra Europa [9]. I Sverige rekommenderas förlossningssätt hos HIV-infekterade gravida med HIV-RNA < 50 kopior/ml sedan 2010 utifrån obstetriska överväganden [13].

Om invasiva åtgärder på barnet, förlossningsduration eller vaginaltvätt under värkarbete kan innebära skillnad i överföringsrisken är oklart. Oberoende av förlossningssätt bör målet vara att minimera kontakten mellan moderns blod och andra kroppsvätskor och barnet. Vid eventuell vaginal förlossning rekommenderas undvikande av invasiva åtgärder. Hur stor risken för HIV-överföring är vid amniocentes (fostervattenprov) är okänt men det bör undvikas i möjligaste mån och ultraljud för nackuppkalning och biokemiska markörer (KUB) bör analyseras i första hand, om kvinnan är i en ålder som medför ökad risk för Mb Down eller av andra skäl har oro för detta [14]. Om amniocentes därefter är starkt indicerat rekommenderas kombinationsbehandling som ges med syfte att uppnå HIV-RNA < 50 kopior/ml före ingreppet för att minska risken [15, 16].

### **HIV-läkemedels effekt på foster och barn**

Man har inte påvisat någon ökning av antalet missbildningar vid antiretroviral behandling under graviditet. I ”Antiretroviral Pregnancy Registry” (APR) [17], en pågående prospektiv studie av främst amerikansk HIV-population, sågs missbildningar hos 2,8 % av 4 700 levande födda barn exponerade för HIV-behandling under första trimestern, vilket var jämförbart både med dem som exponerats under senare del av graviditeten och en icke HIV-infekterad kontrollgrupp (2,5 % respektive 2,7 %). APR-registret utesluter (CI 95 %) en dubblerad risk för fosterskada för NRTI-preparaten, NNRTI-preparaten efavirenz och nevirapin och för proteashämmarna atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir och ritonavir. För nyare preparat finns inte tillräckligt med data för analys.

### **Svenska erfarenheter**

I Sverige minskade smittöverföringen från 25 % till 8 % när rutinmässig zidovudinprofylax infördes 1994 [18]. Fortsatt minskad smittöverföring sågs från 1998 relaterat till ökande andel planerade kejsarsnitt och användande av antiretroviral kombinationsbehandling [18]. Det finns ingen aktuell nationell statistik över antalet gravida HIV-infekterade kvinnor som föder barn i Sverige. De flesta HIV-infekterade kvinnor som föder barn i Sverige har en känd HIV-infektion sedan tidigare medan ca 20 % upptäcks i den väl utbyggda HIV-screeningen som erbjuds alla gravida kvinnor, och accepteras av 99 %.

Senast en känt HIV-infekterad kvinna födde ett HIV-infekterat barn i Stockholm var 1995. Mellan 1996 och april 2012 har 310 HIV-infekterade kvinnor förlöst utan att något barn blivit smittat. Detta är i ett helt oselektat patientmaterial inkluderande kvinnor med mätbart virus under graviditet och vid förlossning, pågående missbruk, sen upptäckt m.m. Andelen HIV-infekterade kvinnor som föder vaginalt ökar och är för närvarande ca 30 % vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinges förlossningsavdelning.

Grovt extrapolerat till hela Sverige motsvarar Stockholms förlossningssiffror att det mellan 2000–2011 har fötts ca 500–800 barn av känt HIV-infekterade kvinnor varav två barn smittats, motsvarande en smittöverföringsfrekvens på 0,25–0,4 %, även detta i ett oselektat patientmaterial. Utöver dessa har det under de senaste 10 åren fötts enstaka HIV-infekterade barn i Sverige av kvinnor vars HIV-infektion inte varit känd vid tiden för förlossningen, och där följaktligen ingen profylaktisk behandling mot mor-till-barn smitta givits.



### **Barnönskan hos HIV-infekterade kvinnor**

De senaste årens behandlingsframsteg som medfört lång livslängd, god livskvalitet och mycket låg risk för mor-till-barnöverföring av HIV vid graviditet och förlossning har gjort att fler HIV-infekterade kvinnor planerar för familj och barn [19]. Om enbart kvinnan är HIV-infekterad har hittills rekommenderats att paret utför heminsemination vid ägglossningstid med sperma uppdragen i plastsprutor [20].

### **Fertilitetsproblem hos HIV-infekterade kvinnor**

Tidiga studier i södra Afrika indikerade att fertiliteten var 16–26 % lägre hos HIV-infekterade jämfört med oinfekterade kvinnor [21]. Det kan delvis förklaras av det allmänna hälsoläget i den infekterade gruppen. Nedsatt fertilitet har även beskrivits hos HIV-infekterade kvinnor i mer nyligen publicerade studier från industrialiserade länder [22, 23], även om resultaten inte är entydiga. Samtidig förekomst av andra sexuellt överförbara infektioner hos HIV-infekterade kvinnor bidrar till att bl.a. tubal infertilitet är vanligare i gruppen. Incidensen tubal ocklusion diagnosticerad med hysterosonografi har angetts till 27,8 % hos HIV-infekterade kvinnor [24].

### **Assisterad befruktning av serodiskordanta par där kvinnan är HIV-infekterad**

Fertilitetsbehandling av HIV-positiva patienter har diskuterats utifrån oro för det ofödda barnet, i synnerhet vertikal överföring av HIV till barnet, den infekterade förälderns livslängd och möjliga teratogena effekter av HIV medicinering. Dessa aspekter skiljer sig inte från de som tas i beaktande vid icke assisterade graviditeter.

Rapporter av IVF-behandling av serodiskordanta par där kvinnan är HIV-infekterad är sällsynta. I en studie med 40 IVF-behandlade kvinnor (38 med antiretroviral kombinationsbehandling) var utfallet jämförbart med icke HIV-infekterade kontrollpersoner. Inget barn infekterades [25].

In vitrofertilisering (IVF) av HIV-infekterade kvinnor har ännu inte utförts i Sverige, då det i Socialstyrelsens föreskrifter angetts att detta kräver att smittöverföring till barnet är osannolik [26], och det har hittills tolkats som att smittöverföring till barnet inte varit tillräckligt låg. Det varierar mellan fertilitetskliniker i landet om HIV-infekterade kvinnor över huvud taget utreds för fertilitetsproblem. Detsamma gäller användandet av icke-invasiva åtgärder mot infertilitet t.ex. ovalutionsstimulering.

Regelverket omkring IVF varierar inom Europa och övriga västvärlden. I Norge och Finland erbjuds inte assisterad befruktning till par där någon part är HIV-infekterad. I Danmark erbjuds sedan 2010 assisterad befruktning till par där ena parten eller båda är HIV-infekterade [27]. Fertilitetsutredning och IVF av HIV-infekterade kvinnor utförs på flera kliniker i England, Frankrike och Spanien [28]. I Australien rapporteras fertilitetsutredning och behandling erbjudas på ungefär hälften av landets fertilitetskliniker, både om mannen respektive kvinnan är HIV-infekterad [29]. I Kanada är skillnaden stor mellan olika regioner huruvida fertilitetsutredning erbjuds till HIV-infekterade. Vad gäller behandling erbjuds sådan i begränsad utsträckning [30]. I den senaste rapporten från etiska kommittén inom American Society for Reproductive Medicine (ASRM) argumenteras för att det är etiskt riktigt för

hälso- och sjukvården att bistå HIV-infekterade patienter med fertilitetsproblem efter att rimliga försiktighetsåtgärder för att begränsa risken för HIV-smitta vidtagits [31].

### **Assisterad befruktning av serodiskordanta par där mannen är HIV-infekterad**

Det finns stor erfarenhet av assisterad befruktning av diskordanta par där mannen är HIV-infekterad och kvinnan HIV-negativ. "Centre for Reproductive Assisted Techniques for HIV in Europe" har rapporterat utfallet från 3 390 behandlingar (2 840 intrauterin insemination (IUI), 107 IVF, 394 ICSI och 49 frozen embryo transfer (FET)) där spermatvätt använts. Det förekom inga fall av serokonversion hos oinfekterad partner eller barn vid uppföljning [32].

Om enbart mannen är HIV-infekterad och har antiretroviral kombinationsbehandling och välkontrollerad infektion med odetekterbart virus i plasma har i Sverige hittills rekommenderats att paret remitterats till en fertilitetsenhet [20] för in vitro fertilisering (IVF) och mikroinjektion med en spermie (ICSI) efter spermatvätt. Detta har dock endast erbjudits par utan fertilitetsproblem.

## **Konklusion**

HIV har utvecklats till en behandlingsbar kronisk sjukdom förenlig med lång livslängd, god livskvalitet och mycket låg risk för mor-till-barnöverföring av HIV vid graviditet och förlossning. Stora framsteg vad gäller att minska risken för mor-till-barn smitta av HIV har gjorts på senare tid. Effektiv kombinationsbehandling som sänker virusnivån hos den gravida kvinnan till HIV RNA < 50 kopior/ml har lett till att en smittöverföringsfrekvens till barnet på < 0,5 % har uppnåtts. Nedsatt fertilitet är sannolikt vanligare i gruppen HIV-infekterade kvinnor än bland icke HIV-infekterade gravida. Teknik finns för assisterad befruktning med mycket låg risk för smitta till barnet. Detta har hittills inte beaktats vid tolkning av Socialstyrelsens föreskrifter vad gäller möjligheten till fertilitetsutredning och IVF för HIV-infekterade kvinnor.

## **Referenser**

1. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA, 3rd, Whitehouse J, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med* 1999,341:385-393.
2. Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, Cassol SA, Roques P, Borkowsky W, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *Aids* 1995,9:F7-11.
3. Sprecher S, Soumenkoff G, Puissant F, Degueudre M. Vertical transmission of HIV in 15-week fetus. *Lancet* 1986,2:288-289.

4. Phuapradit W, Panburana P, Jaovisidha A, Vichitphun N, Kongsin P, Chantratita W, et al. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1 in mid-trimester gestation. *Aids* 1999,13:1927-1931.
5. Ehrnst A, Lindgren S, Dictor M, Johansson B, Sonnerborg A, Czajkowski J, et al. HIV in pregnant women and their offspring: evidence for late transmission. *Lancet* 1991,338:203-207.
6. Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, Blanche S, Mayaux MJ, Griscelli C, et al. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *American journal of epidemiology* 1995,142:1330-1337.
7. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994,331:1173-1180.
8. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. *N Engl J Med* 1999,340:977-987.
9. Boer K, England K, Godfried MH, Thorne C, Newell ML, Mahdavi S, et al. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe. *Hiv Medicine* 2010,11:368-378.
10. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *Aids* 2008,22:973-981.
11. Boer K, Nellen JF, Patel D, Timmermans S, Tempelman C, Wibaut M, et al. The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2007,114:148-155.
12. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *Aids* 2008,22:289-299.
13. Referensgruppen för antiviral terapi. Profylax och behandling vid graviditet hos HIV-1 infekterade kvinnor, 2010. In: <http://www.rav.nu>; 2011.
14. Marical H, Douet-Guilbert N, Bages K, Collet M, Le Bris MJ, Morel F, et al. Second-trimester prenatal screening for trisomy 21 using biochemical markers: a 7-year experience in one cytogenetic laboratory. *Prenatal diagnosis* 2006,26:308-312.
15. Coll O, Suy A, Hernandez S, Pisa S, Lonca M, Thorne C, et al. Prenatal diagnosis in human immunodeficiency virus-infected women: a new screening program for

- chromosomal anomalies. *American journal of obstetrics and gynecology* 2006,194:192-198.
16. Somigliana E, Bucci AM, Tibaldi C, Alberico S, Ravizza M, Savasi V, et al. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005,193:437-442.
  17. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering committee. The Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2011. Wilmington, NC:2011. Available from URL: <http://www.APRegistry.com>.
  18. Navér L, Lindgren S, Belfrage E, Gyllensten K, Lidman K, Gisslen M, et al. Children born to HIV-1-infected women in Sweden in 1982-2003 - Trends in epidemiology and vertical transmission. *J AIDS-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2006,42:484-489.
  19. Loutfy MR, Hart TA, Mohammed SS, Su D, Ralph ED, Walmsley SL, et al. Fertility desires and intentions of HIV-positive women of reproductive age in Ontario, Canada: a cross-sectional study. *PLoS One* 2009,4:e7925.
  20. Referensgruppen för antiviral terapi. Antiretroviral behandling av HIV-infektion, 2011. In: <http://www.rav.nu>; 2011.
  21. Glynn JR, Buve A, Carael M, Kahindo M, Macauley IB, Musonda RM, et al. Decreased fertility among HIV-1-infected women attending antenatal clinics in three African cities. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2000,25:345-352.
  22. Massad LS, Springer G, Jacobson L, Watts H, Anastos K, Korn A, et al. Pregnancy rates and predictors of conception, miscarriage and abortion in US women with HIV. *Aids* 2004,18:281-286.
  23. Chen WJ, Walker N. Fertility of HIV-infected women: insights from Demographic and Health Surveys. *Sexually transmitted infections* 2010,86 Suppl 2:ii22-27.
  24. Coll O, Lopez M, Vidal R, Figueras F, Suy A, Hernandez S, et al. Fertility assessment in non-infertile HIV-infected women and their partners. *Reproductive biomedicine online* 2007,14:488-494.
  25. Douglas NC, Wang JG, Yu B, Gaddipati S, Guarnaccia MM, Sauer MV. A systematic, multidisciplinary approach to address the reproductive needs of HIV-seropositive women. *Reproductive biomedicine online* 2009,19:257-263.
  26. Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om användning av vävnader och celler i hälso- och sjukvården och vid klinisk forskning. Socialstyrelsens författningssamling 2009:32. In: <http://www.socialstyrelsen.se/sosfs/2009-32/> - anchor\_3; 2009.

27. Wessman M, Westling K, Aho I, Quist-Paulsen E, Waehre T, Rolfhamre L, et al. Major differences in assisted reproductive treatments offered to HIV-1 infected patients in the Nordic countries. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2012,44:402-404.
28. Gilling-Smith C, Nicopoullou JD, Semprini AE, Frodsham LC. HIV and reproductive care--a review of current practice. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2006,113:869-878.
29. Pitts M, Shields P. Access to infertility investigations and treatment for HIV+ people: a survey of Australian infertility clinics. *Australian and New Zealand journal of public health* 2004,28:360-362.
30. Yudin MH, Shapiro HM, Loutfy MR. Access to infertility services in Canada for HIV-positive individuals and couples: a cross-sectional study. *Reproductive health* 2010,7:7.
31. Human immunodeficiency virus and infertility treatment. *Fertility and sterility* 2010,94:11-15.
32. Bujan L, Hollander L, Coudert M, Gilling-Smith C, Vucetich A, Guibert J, et al. Safety and efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected: results from the European CREAThE network. *Aids* 2007,21:1909-1914.



# Amning och smittsamhet

---

*Av Karin Pettersson och Lars Navér*

Karin Pettersson, Överläkare, Kvinnokliniken, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge.  
E-post: karin.pettersson@karolinska.se

Lars Navér, Docent, Inst. för klinisk vetenskap, intervention och teknik, Karolinska Institutet.  
Överläkare, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.  
E-post: lars.naver@ki.se

Bröstmjolk är det viktigaste näringsämnet för alla nyfödda – både för prematurfödda och fullgångna barn. Bröstmjolk förser barnet med, inte bara nödvändig näring, utan också faktorer för barnets immunförsvar. Immunsystemet hos det nyfödda fullgångna barnet är utvecklat men långt ifrån fullständigt i sin funktion. Under perioden medan spädbarn bygger upp ett eget immunförsvar, skyddas barnet av immunitet överförd från modern genom transplacentära mekanismer och immunmodulerande faktorer i bröstmjolk (1).

## **Mor-till-barn överföring (MTCT) av HIV**

Överföring av HIV från en smittad mor till hennes barn kan ske före, under eller efter förlossningen. Innan en tid präglad av effektiv antiretroviral profylax, var förekomsten av MTCT 15–25 % i de industrialiserade länderna, förutsatt att mamman inte ammade (2,3), men studier från ammande populationer i Afrika har visat överföringsnivåer på 30–42 % (4).

Bland HIV-positiva barn till icke-ammande kvinnor är ca 60–70 % infekterade under förlossningen, och de återstående 30–40 % tros vara smittade i livmodern (5, 6). Det stora flertalet av de barn som smittats in utero har smittats under de sista månaderna av graviditeten (7,8). Transmission under första trimestern verkar vara sällsynt (9). Infektionsfrekvensen under den andra trimestern har rapporterats vara 2–5 % (10,11).

## **Bröstmjolk och transmission**

Att HIV smittar via amning har visats i flera kliniska prövningar av bröstmjölksersättning kontra amning (12,13). I en randomiserad studie från Kenya (12) var den kumulativa sannolikheten för HIV-infektion under 24 månader 20,5 % bland barn som matats med flaska och 36,7 % bland dem som fick modersmjolk. Den uppskattade risken för HIV-överföring genom amning var 16,2 % vid en ålder av 24 månader (13). I en meta-analys var tilläggsrisken för MTCT genom amning 16 % och amningens bidrag till den totala MTCT av HIV uppskattades till 47 % (14).

HIV i bröstmjolk är närvarande som både fritt (15-17) och cellbundet virus (17-19). Deras respektive roll i överföring via amning är inte väl definierad. Cellfritt virus upptäcktes i 34–63 % av proverna av bröstmjolk från HIV-infekterade kvinnor vid olika tidpunkter efter förlossningen. Virusnivån i råmjolk/kolostrum var betydligt högre än i mer mogen bröstmjolk insamlat 14 dagar efter förlossningen (16). Cellfri virusmängd i bröstmjolk korrelerar positivt

med virusmängden i plasma (15), även om plasmanivån är generellt högre (16), och negativt med maternell CD4-nivå (20).

Förekomsten av cellbundet virus i bröstmjolk varierar från 21 till 70 % i olika studier (18-19). Antalet infekterade bröstmjolksceller per miljon celler är associerat med nivån cellfritt HIV-RNA i bröstmjolk och koncentrationen av infekterade celler var högre i kolostrum och tidig/omogen mjolk jämfört med mer fullt utvecklad mjolk (19).

### **Mekanismer för överföring av HIV**

Mekanismen för MTCT genom amning är inte väl beskriven och det är oklart om infektionen överförs genom cellfritt virus eller genom infekterade celler. Slemhinneytan i spädbarnets tarm är det mest troliga stället för överföring. Cellfritt eller cellulärt virus kan penetrera till submukosan vid mukosala brott eller skador, via transcytosis (21,22). In vitro-modeller tyder på att sekretoriskt IgA och IgM kan hämma transcytosis av HIV mellan enterocyter (21,22) men HIV-specifikt sekretoriskt IgA i bröstmjolk verkar inte vara en skyddande faktor mot HIV-smitta bland barn som ammas (23).

En högre nivå av cellfritt virus i bröstmjolk (15, 24) samt en högre virusmängd i plasma (25,26) är associerat med en högre risk för MTCT. Förekomsten av HIV-infekterade celler i mjolken 15 dagar efter förlossningen var starkt prediktiva för HIV-infektion hos barnet (18) och en högre nivå av cellbundet virus i bröstmjolk var förknippad med en ökning i postnatal överföring av hiv (17). Primär HIV-infektion är associerad med höga nivåer av virus i plasma och sannolikt även i bröstmjolk och en hög risk för postnatal överföring (13). En studie visade en 6-faldig riskökning om modern serokonverterade under amning (27). En minskning i både cellbundet och cellfritt virus i bröstmjolk kan avsevärt minska HIV-smitta vid amning (17).

### **Tidpunkt för transmission**

Det har föreslagits att risken för HIV-smitta via bröstmjolk är högre hos unga spädbarn än hos äldre barn (12, 28). I den kenyanska randomiserade studien av amning vs bröstmjölksersättning skedde den stora bröstmjölksöverföringen tidigt, med 75 % riskskillnad mellan de två armarna vid 6 månaders ålder, även om överföring fortsatte under hela perioden av exponering (12). Möjliga riskfaktorer för ökad överföring tidigt i livet är ett omoget immunsystem och en ökad permeabilitet i tarmen i kombination med högre virushalt i bröstmjölken (18).

Risken för HIV-smitta korrelerar med längden av amningen (25, 29-31). I en meta-analys var risken för bröstmjölksöverföring 21 % bland kvinnor som ammade i 3 månader eller mer jämfört med 13 % bland dem som ammade mindre än 2 månader (14).

### **Exklusiv versus blandad amning**

Den enda metod som kan eliminera amningsassocierad HIV-smitta är att helt undvika amning, men detta är inte ett alternativ i de flesta områden i världen där HIV är endemiskt. Exklusiv amning under de första 6 månaderna är förknippad med mindre sjuklighet och dödlighet i andra smittsamma sjukdomar än HIV (32-34). I en studie från Botswana var amning med zidovudinprofylax inte lika effektiv som bröstmjölksersättning för att förebygga postnatal överföring av HIV, men spädbarnsdödligheten (oavsett orsak) vid 7 månaders ålder var



signifikant högre i gruppen som fick bröstmjölk ersättning jämfört med dem som ammadades och fick zidovudin (35).

Exklusiv amning är fördelaktig jämfört med blandad utfodring (bröstmjolk och bröstmjölk ersättning, kommjolk, te, juice eller vatten) även när det gäller MTCT av HIV (36). Hypotesen är att blandad utfodring kan öka MTCT genom införandet av förorenade vätskor som predisponerar för gastrointestinal infektion, inflammation och ökad tarmpermeabilitet (37). Virusnivåerna i bröstmjolk har visat sig vara betydligt högre efter snabb amningsavvänjning, varför en ökad risk för överföring kan förekomma när amningen återupptas efter ett uppehåll (38).

### **Antiretroviral behandling och transmission**

De antiretrovirala läkemedlen nevirapin, lamivudin och zidovudin, givna under den sista trimestern av graviditeten och efter förlossningen, resulterar i koncentrationer i bröstmjolk som liknar eller är högre än de i plasma och medför kraftigt sänkta HIV RNA-nivåer i bröstmjolk (39). Passage av didanosin, stavudin, abakavir, delavirdin, indinavir, ritonavir, saquinavir och amprenavir kan detekteras i bröstmjolk hos ammande råttor (40).

Antiretroviral terapi till modern under amning eller till ammade barn har visat sig signifikant minska risken för HIV-överföring. Profylax till barnet under amning minskade postnatal överföring till omkring 5 % vid 9 månader (41,42) och ammande mödrar som får antiretroviral kombinationsbehandling rapporterades ha överföringsnivåer på 5 % vid 12 månader efter förlossning (43, 44). I en nyligen publicerad randomiserad studie från Sydafrika, där osmittade barn fick nevirapin t.o.m. 6 månaders ålder, minskade överföringsrisken med ca 50 % (1,1 % jämfört med 2,4 %) mellan 6 veckor och 6 månader (45). Det är inte klarlagt om barn till kvinnor på antiretroviral terapi med omätbara virusnivåer löper risk för smitta av HIV genom bröstmjölken. I dagsläget är det i Sverige inte tillåtet för hivpositiva mödrar att amma enligt gällande föreskrifter om användning av bröstmjolk (SOSFS 1987:8).

Antiretroviral läkemedelsresistens har observerats hos spädbarn som smittats genom bröstmjölken, både vid profylax till mor och till barn (46,47). Resistenta virus kan uppstå hos barnet som en följd av suboptimala läkemedelsnivåer hos barnet.

I WHO:s rekommendationer från 2010 står att HIV-smittade mödrar i miljöer där bröstmjölk ersättning varken är tryggt eller ekonomiskt överkomligt bör amma barnet under det första året, med antiretroviral behandling och/eller profylax till mödrar eller deras spädbarn (48).

### **Ytterligare riskfaktorer**

Risken för MTCT ökar vid bröstsjukdomar som mastit, bröstabscess och såriga bröstvårtor (25, 27, 49) och även vid oral candidiasis hos barnet (27).

## Referenser

- 1 Hanson LA, Korotkova M and Lundin S, et al.: The transfer of immunity from mother to child. *Ann N Y Acad Sci.* 987:2003; 199–206.
- 2 O'Donovan D, Ariyoshi K and Milligan P, et al.: Maternal plasma viral RNA levels determine marked differences in mother-to-child transmission rates of HIV-1 and HIV-2 in The Gambia. MRC/Gambia Government/University College London Medical School working group on mother-child transmission of HIV. *Aids.* 14:2000; 441–448.
- 3 The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV: Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 8:1995; 506–510.
- 4 Read J: Prevention of mother-to-child transmission. In (Zeichner S and Read J editors), *Textbook of pediatric HIV care.* 2005; New York: Cambridge University Press 111–133.
- 5 Dunn DT, Brandt CD and Krivine A, et al.: The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS.* 9:1995; F7–F11.
- 6 Kuhn L, Steketee RW and Weedon J, et al.: Distinct risk factors for intrauterine and intrapartum human immunodeficiency virus transmission and consequences for disease progression in infected children. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. *J Infect Dis.* 179:1999; 52–58.
- 7 Ehrnst A, Lindgren S and Dictor M, et al.: HIV in pregnant women and their offspring: evidence for late transmission. *Lancet.* 338:1991; 203–207.
- 8 Lallemand M, Jourdain G and Le Coeur S, et al.: A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med.* 343:2000; 982–991.
- 9 Sprecher S, Soumenkoff G, Puissant F and Degueudre M: Vertical transmission of HIV in 15-week fetus. *Lancet.* 2:1986; 288–289.
- 10 Brossard Y, Aubin JT and Mandelbrot L, et al.: Frequency of early in utero HIV-1 infection: a blind DNA polymerase chain reaction study on 100 fetal thymuses. *AIDS.* 9:1995; 359–366.
- 11 Phuapradit W, Panburana P and Jaovisidha A, et al.: Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1 in mid-trimester gestation. *AIDS.* 13:1999; 1927–1931.
- 12 Nduati R, John G and Mbori-Ngacha D, et al.: Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA.* 283:2000; 1167–1174.

- 13 Dunn DT, Newell ML and Ades AE, et al.: Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet*. 340:1992; 585–588.
- 14 John GC, Richardson BA and Nduati RW, et al.: Timing of breast milk HIV-1 transmission: a meta-analysis. *East Afr Med J*. 78:2001; 75–79.
- 15 Pillay K, Coutoudis A and York D, et al.: Cell-free virus in breast milk of HIV-1-seropositive women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 24:2000; 330–336.
- 16 Rousseau CM, Nduati RW and Richardson BA, et al.: Longitudinal analysis of human immunodeficiency virus type 1 RNA in breast milk and of its relationship to infant infection and maternal disease. *J Infect Dis*. 187:2003; 741–747.
- 17 Koulinska IN, Villamor E, and Chaplin B, et al.: Transmission of cell-free and cell associated HIV-1 through breast-feeding. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 41:2006, 93–99. Erratum in: *J Acquir Immune Defic Syndr*. 42:2006; 650.
- 18 Van de Perre P, Simonon A and Hitimana DG, et al.: Infective and antiinfective properties of breastmilk from HIV-1-infected women. *Lancet*. 341:1993; 914–918.
- 19 Rousseau CM, Nduati RW and Richardson BA, et al.: Association of levels of HIV-1-infected breast milk cells and risk of mother-to-child transmission. *J Infect Dis*. 190:2004; 1880–1888.
- 20 Willumsen JF, Filteau SM and Coutoudis A, et al.: Breastmilk RNA viral load in HIV-infected South African women: effects of subclinical mastitis and infant feeding. *AIDS*. 17:2003; 407–414.
- 21 Bomsel M: Transcytosis of infectious human immunodeficiency virus across a tight human epithelial cell line barrier. *Nat Med*. 3:1997; 42–47.
- 22 Bomsel M, Heyman M and Hocini H, et al.: Intracellular neutralization of HIV transcytosis across tight epithelial barriers by anti-HIV envelope protein dIgA or IgM. *Immunity*. 9:1998; 277–287.
- 23 Kuhn L, Trabattoni D and Kankasa C, et al.: Hiv-specific secretory IgA in breast milk of HIV-positive mothers is not associated with protection against HIV transmission among breast-fed infants. *J Pediatr*. 149:2006; 611–616.
- 24 Semba RD, Kumwenda N and 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*. 180:1999; 93–98.
- 25 John GC, Nduati RW and Mbori-Ngacha DA, 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. *J Infect Dis*. 183:2001; 206–212.

- 26 Fawzi W, Msamanga G and Spiegelman D, et al.: Transmission of HIV-1 through breastfeeding among women in Dar es Salaam, Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 31:2002; 331–338.
- 27 Embree JE, Njenga S and Datta P, et al.: Risk factors for postnatal mother-child transmission of HIV-1. *AIDS.* 14:2000; 2535–2541.
- 28 Miotti PG, Taha TE and Kumwenda NI, et al.: HIV transmission through breastfeeding: a study in Malawi. *JAMA.* 282:1999; 744–749.
- 29 de Martino M, Tovo PA and Tozzi AE, et al.: HIV-1 transmission through breast-milk: appraisal of risk according to duration of feeding. *AIDS.* 6:1992; 991–997.
- 30 Bobat R, Moodley D and Coutsooudis A, et al.: Breastfeeding by HIV-1-infected women and outcome in their infants: a cohort study from Durban, South Africa. *AIDS.* 11:1997; 1627–1633.
- 31 Datta P, Embree JE and Kreiss JK, et al.: Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: report from the Nairobi Study. *J Infect Dis.* 170:1994; 1134–1140.
- 32 Brown KH, Black RE and Lopez de Romana G, et al.: Infant-feeding practices and their relationship with diarrheal and other diseases in Huascar (Lima), Peru. *Pediatrics.* 83:1989; 31–40.
- 33 Victora CG, Smith PG and Vaughan JP, et al.: Evidence for protection by breast-feeding against infant deaths from infectious diseases in Brazil. *Lancet.* 2:1987; 319–322.
- 34 Bahl R, Frost C and Kirkwood BR, et al.: Infant feeding patterns and risks of death and hospitalization in the first half of infancy: multicentre cohort study. *Bull World Health Organ.* 83:2005; 418–426.
- 35 Thior I, Lockman S and Smeaton LM, et al.: Breastfeeding plus infant zidovudine prophylaxis for 6 months vs formula feeding plus infant zidovudine for 1 month to reduce mother-to-child HIV transmission in Botswana: a randomized trial: the Mashi Study. *Jama.* 296:2006; 794–805.
- 36 Iliff PJ, Piwoz EG and Tavengwa NV, et al.: Early exclusive breastfeeding reduces the risk of postnatal HIV-1 transmission and increases HIV-free survival. *Aids.* 19:2005; 699–708.
- 37 Rollins NC, Filteau SM and Coutsooudis A, et al.: Feeding mode, intestinal permeability, and neopterin excretion: a longitudinal study in infants of HIV-infected South African women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 28:2001; 132–139.
- 38 Thea DM, Aldrovandi G and Kankasa C, et al.: Post-weaning breast milk HIV-1 viral load, blood prolactin levels and breast milk volume. *Aids.* 20:2006; 1539–1547.

- 39 Giuliano M, Guidotti G and Andreotti M, et al.: Triple antiretroviral prophylaxis administered during pregnancy and after delivery significantly reduces breast milk viral load: a study within the Drug Resource Enhancement Against AIDS and Malnutrition Program. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 44:2007; 286–291.
- 40 AidsInfo. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-transmission in the United States. <http://aidsinfo.nih.gov/>
- 41 Bedri A, Gudetta B and Isehak A, et al.: Extended-dose nevirapine to 6 weeks of age for infants to prevent HIV transmission via breastfeeding in Ethiopia, India, and Uganda: an analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 372:2008; 300-313.
- 42 Kumwenda NI, Hoover DR and Mofenson LM, et al.: Extended antiretroviral prophylaxis to reduce breast-milk HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 359:2008; 119-129
- 43 Tonwe-Gold B, Ekouevi DK and Viho I, et al. Antiretroviral treatment and prevention of peripartum and postnatal HIV transmission in West Africa: evaluation of a two-tiered approach. *PLoS Med* 4:2007; e257.
- 44 The Kesho Bora Study Group. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 11:2011; 171-180. Se även WHO: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/keshobora/en/index.html>
- 45 Coovadia HM, Brown ER, Fowler MG, Chipato T, Moodley D, Manji K, Musoke P, Stranix-Chibanda L, Chetty V, Fawzi W, Nakabiito C, Msweli L, Kisenge R, Guay L, Mwatha A, Lynn DJ, Eshleman SH, Richardson P, George K, Andrew P, Mofenson LM, Zwierski S, Maldonado Y; HPTN 046 protocol team. Efficacy and safety of an extended nevirapine regimen in infant children of breastfeeding mothers with HIV-1 infection for prevention of postnatal HIV-1 transmission (HPTN 046): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012 Jan 21;379(9812):221-8. Epub 2011 Dec 22.
- 46 Moorthy A, Gupta A and Bhosale R, et al.: Nevirapine resistance and breast-milk HIV transmission: effects of single and extended-dose nevirapine prophylaxis in subtype C HIV-infected infants. *PLoS One* 4:2009; e4096.
- 47 Lidstrom J, Li Q and Hoover DR, et al. Addition of extended zidovudine to extended nevirapine prophylaxis reduces nevirapine resistance in infants who were HIV-infected in utero. *Aids* 24:2010; 381-386.
- 48 WHO, UNAIDS, UNFPA, UNICEF Guidelines on HIV and infant feeding 2010. Principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence. ISBN 978 92 4 159953 5 [http://www.who.int/child\\_adolescent\\_health/documents/9789241599535/en/index.html](http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/9789241599535/en/index.html)

- 49 Kantarci S, Koulinska IN and Aboud S, et al.: Subclinical mastitis, cell-associated HIV-1 shedding in breast milk, and breast-feeding transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 46:2007; 651-654.

# Perinatalt HIV-infekterade ungdomar, sexualitet och HIV-behandling

---

*Av Lars Navér*

Docent, Inst. för klinisk vetenskap, intervention och teknik, Karolinska Institutet.  
Överläkare, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.  
E-post: lars.naver@ki.se

HIV-infekterade barn som går in i tonårsperioden måste förutom vanliga tonårsbekymmer hantera stora utmaningar relaterade till HIV-infektionen. De står inför att debutera sexuellt, inleda och behålla partnerrelationer med en kronisk infektionssjukdom som smittar via sexuella kontakter, är socialt stigmatiserande och dessutom lyder under smittskyddslagen. Det innebär inte bara att de ska bete sig förnuftigt, rationellt och ansvarstagande mot sin partner i en sexuell situation utan även att de har informationsplikt om sin egen sjukdom.

Det är svårt att generalisera individuella erfarenheter då gruppen HIV-infekterade ungdomar som lever i Sverige är heterogen. Flertalet är födda utomlands och inflyttade till Sverige vid olika åldrar och från olika länder. Deras tidigare erfarenheter och kulturella sammanhang varierar stort. Ett fåtal är födda i Sverige. Många har en historia med förluster av en eller båda föräldrarna, upplevelser av krig, flykt från sitt hemland. Andelen med skolsvårigheter och neuropsykiatriska tillstånd bland skolungdomar med denna bakgrund är högre än genomsnittet i Sverige. Det finns dock inga entydiga studier om huruvida välbehandlade perinatalt HIV-infekterade ungdomar skiljer sig från icke HIV-infekterade jämnåriga i det avseendet. Det finns inte heller någon systematisk studie av denna grupps sexuella erfarenheter eller beteende i Sverige. Det är också svårt att generalisera från studier gjorda i andra länder då mycket skiljer sig beträffande samhällsstruktur, socioekonomiska förhållanden, utbildningssystem och smittskyddslagstiftning.

## **Internationella studier**

En studie från Kanada redovisar något tidigare sexdebut hos en grupp perinatalt HIV-infekterade ungdomar jämfört med genomsnittet i landet och ett liknande sexuellt beteende som jämnåriga utan HIV [1]. I en amerikansk studie däremot, redovisas att perinatalt HIV-infekterade ungdomar i mindre utsträckning än jämnåriga hade erfarenhet av penetrerande sex eller oskyddat sex. De debuterade sexuellt senare jämfört med ungdomar från jämförbar bakgrund [2]. Traditionella faktorer för sexuellt riskbeteende som bruk av alkohol eller cannabis, att inte bo med biologisk förälder eller om vårdnadshavaren var arbetslös hade större betydelse för sexuellt riskbeteende än HIV-status [2].

De få studier som gjorts tidigare antyder en senare sexualdebut i gruppen jämfört med oinfekterade jämnåriga [3]. En studie av tonårsflickor i USA antyder att dessa flickor skjuter upp sin sexualdebut för att inte riskera att smitta en partner, men även för att undvika att

behöva berätta för en partner om sin infektion. Rädslan för att bli övergiven om man berättar att man är HIV-infekterad återkommer i flera olika studier av perinatalt infekterade ungdomar [4, 5]. Frågan om att berätta eller inte berätta för tillfälliga partner framkom som den absolut viktigaste för HIV-infekterade ungdomar i en amerikansk studie [6]. Några av flickorna ansåg sig genom att berätta för sin partner att de flyttade ansvaret för att förhindra smittöverföring till denne [7]. Dessa studier är samtliga små och merparten av kvalitativ karaktär.

### **Svenska erfarenheter**

I en nyligen publicerad svensk intervjustudie om att växa upp med HIV i Sverige framstår önskan att ha kontroll över vilka som känner till ens HIV-infektion som mycket viktig. Detta skapar oberoende vilket man eftersträvar. Deltagarna kopplade generellt avslöjande av sin HIV-infektion till rädsla och osäkerhet. Potentiell ryktesspridning i ungdomarnas etniska grupp var ett av deras största bekymmer, eftersom de befarade att det skulle leda till isolering, maktlöshet och utanförskap. Deltagarna var väl medvetna om informationsplikten i den svenska smittskyddslagen och uppfattade den som problematisk. Några valde att inte informera sin partner av rädsla för att förlora denne medan andra valt att avstå från sex för att inte hamna i den situationen. Ungdomarna uttryckte ett behov av verktyg för att kunna ha ett säkert och ansvarfullt sexliv [8].

I Sverige erbjuds alla barn och ungdomar mellan 10–17 år deltagande i den nationella HIV-skolan som organiseras av ”Nationellt kunskaps- och resurscentrum för barn och unga med HIV-infektion” vid Astrid Lindgrens Barnsjukhus och finansieras av det statliga HIV-anslaget. Programmet innehåller bl.a. medicinsk information, kroppskunskap, pubertetskunskap, samtal om sorg, samtal om relationer, åldersanpassad smittskyddsinformation och kondomkunskap. För åldersgruppen 18–26 år ordnas också på nationell nivå årligen ”Konferens för unga vuxna med HIV”. Där belyses i föreläsningsform och gruppsamtal olika aspekter av att leva med HIV idag.

Ikke publicerade erfarenheter från HIV-skolan och Konferens för unga vuxna tyder på att de svenska HIV-infekterade ungdomarnas relationsbeteende är likt jämnåriga ikke infekterades. De har relationer, de har sex och de gör slut när relationen inte ger dem något. Man håller inte fast i relationer bara för att man berättat om sin HIV-status. Många väljer bort att inleda relationer då de inte har ”verktygen”, d.v.s. de känner sig inte bekväma med sig själva, de oroar sig för smittsamheten och efterfrågar säker information kring smittsamhet. Vissa känner sig som brottslingar redan innan de haft sex.

Beträffande behandlingsresultat skiljer sig inte gruppen perinatalt HIV-infekterade barn och ungdomar med HIV i Sverige väsentligen från ett nationellt genomsnitt av vuxna HIV-patienter. Av 63 patienter som behandlades med antiretrovirala läkemedel hösten 2012 vid Astrid Lindgrens barnsjukhus hade 55 (87 %) ikke-detekterbara nivåer av HIV-RNA (< 50 kopior/ml). Detta var ett sämre resultat än vid tidigare årliga statistikpresentationer från kvalitetsdatabasen InfCare-HIV. Av 8 patienter med påvisbara nivåer av HIV-RNA (> 50 kopior/ml) hade 7 patienter < 100 kopior/ml.



## Konklusion

Sammanfattningsvis är det som tidigare nämnts svårt att dra slutsatser från beteende- och attitydstudier från andra länder. Vissa teman förefaller dock vara gemensamma i flera studier, t.ex. svårigheter att berätta och oro för att bli bortstött och övergiven om man berättar om sitt HIV-status, samt oro för att smitta en partner. Möjligen har gruppen perinatalt HIV-infekterade ungdomar en senare sexualdebut än oinfekterade jämnåriga. Sexuellt risktagande är sannolikt mer relaterat till traditionella riskfaktorer för riskbeteende än till HIV-status. Gruppen perinatalt HIV-infekterade ungdomar i Sverige är generellt välbehandlad med låga till omätbara virusnivåer.

## Referenser

1. Fernet M, Wong K, Richard ME, Otis J, Levy JJ, Lapointe N, et al. Romantic relationships and sexual activities of the first generation of youth living with HIV since birth. *AIDS Care* 2011,23:393-400.
2. Elkington KS, Bauermeister JA, Robbins RN, Gromadzka O, Abrams EJ, Wiznia A, et al. Individual and contextual factors of sexual risk behavior in youth perinatally infected with HIV. *AIDS patient care and STDs* 2012,26:411-422.
3. Ezeanolue EE, Wodi AP, Patel R, Dieudonne A, Oleske JM. Sexual behaviors and procreational intentions of adolescents and young adults with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection: experience of an urban tertiary center. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine* 2006,38:719-725.
4. Fielden SJ, Sheckter L, Chapman GE, Alimenti A, Forbes JC, Sheps S, et al. Growing up: perspectives of children, families and service providers regarding the needs of older children with perinatally-acquired HIV. *AIDS Care* 2006,18:1050-1053.
5. Michaud PA, Suris JC, Thomas LR, Kahlert C, Rudin C, Cheseaux JJ. To say or not to say: a qualitative study on the disclosure of their condition by human immunodeficiency virus-positive adolescents. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine* 2009,44:356-362.
6. Wiener LS, Battles HB. Untangling the web: a close look at diagnosis disclosure among HIV-infected adolescents. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine* 2006,38:307-309.
7. Marhefka SL, Valentin CR, Pinto RM, Demetriou N, Wiznia A, Mellins CA. "I feel like I'm carrying a weapon." Information and motivations related to sexual risk among girls with perinatally acquired HIV. *AIDS Care* 2011,23:1321-1328.
8. Rydstrom LL, Ygge BM, Tingberg B, Naver L, Eriksson LE. Experiences of young adults growing up with innate or early acquired HIV infection – a qualitative study. *Journal of advanced nursing* 2012:[Epub ahead of print].



# Peroral pre- och post-expositionsprofylax mot HIV-infektion

---

*Av Filip Josephson och Olle Karlström*

Filip Josephson, Med dr, specialistläkare, Läkemedelsverket. E-post: filip.josephson@mpa.se

Olle Karlström, Specialistläkare, Infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge. Klinisk utredare, Läkemedelsverket. E-post: olle.karlstrom@mpa.se

## 1) Pre-expositionsprofylax (PrEP)

Med pre-expositionsprofylax (PrEP) mot HIV-infektion avses applikation eller intag av en eller flera substanser som verkar mot HIV i syfte att förhindra infektion i händelse av exponering. PrEP har hittills utretts både som systembehandling med antiretrovirala substanser som tidigare godkänts för behandling av HIV-infektion, och som lokal applikation. Då hittills rapporterade studier sammantaget inte övertygande visat effekt av någon lokalt applicerad mikrobicid profylax-strategi, avhandlas i det som följer endast peroral systemisk PrEP.

De antiretrovirala läkemedel som i första hand studerats för pre-expositionsprofylax är tenofovir disoproxilfumarat (TDF) och TDF i kombination med emtricitabin (FTC). I Juli 2012 godkände den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA användning av Truvada (TDF 300 mg + FTC 200 mg) för indikationen ”PrEP, att ges i kombination med rådgivning om säkrare sex för att minska risken för sexuellt överförd HIV-infektion hos vuxna med hög risk”. Godkännandet stöddes av två pivotala studier som visat statistiskt signifikanta skyddseffekt, iPreX och Partner’s Prep [1-3]. Därutöver togs hänsyn till utfall i en stor studie som avbrutits i förtid då effekt ej kunde visas [4], och en mindre, i förtid avbruten studie med män och kvinnor i Botswana vars utfall i någon mån kan sägas stödja fynden i iPreX och Partner’s PrEP [5].

I det följande diskuteras de tre förstnämnda större studierna, som i skrivande stund utgör stommen i vår förståelse av effekt och säkerhet för peroral PrEP. Först presenteras evidens för skyddseffekt mot HIV-infektion i respektive studier, varefter den övergripande bilden av risk för läkemedelsresistens i händelse av HIV-infektion trots PrEP, samt biverkningsbild från de tre studierna diskuteras.

## Skyddseffekt

### a) iPreX [3]

I iPreX-studien följdes cirka 2 500 män som har sex med män eller transsexuella kvinnor som bedömdes ha hög risk för att få HIV-infektion via sexuell transmission. Huvuddelen av patienterna kom från Sydamerika, men även centra från USA, Thailand och Sydafrika deltog.

I denna dubbelblindade studie randomiserades försökspersonerna till PrEP med Truvada dagligen, eller till placebo. Därutöver erhöll alla patienter bland annat rådgivning om säkert sex, kondomer samt diagnostik och eventuell behandling av sexuellt överförbara sjukdomar (STI). Återbesök med HIV-test föreskrevs var fjärde vecka.

Den primära effektparametern visade en minskad risk för HIV-infektion med 44 % (95 % CI, 15–63) i Truvada-armen. Som förväntat visade subgruppsanalys att effekten var starkt kopplad till följsamhetsgrad.

Följsamhet bedömdes enligt ett förspecificerat protokoll med frågeformulär, tableträkning samt bestämning av plasma- och intracellulär koncentration av TDF- och FTC-species. Då den intracellulära halveringstiden av de fosforylerade varianterna av tenofovir och FTC är betydligt längre än tenofovirs och FTC:s halveringstid i plasma (exempelvis 87–150 timmar för tenofovirdifosfat intracellulärt mot 17 timmar för tenofovir i plasma), är intracellulära koncentrationer mätbara en längre tid efter intag än vad plasmakoncentrationen är. Av visst intresse är att självangiven hög följsamhet inte var korrelerad till mätbarhet av plasma- och intracellulära koncentrationer, medan självangiven låg följsamhet korrelerade med icke mätbara läkemedelskoncentrationer.

Hos alla försökspersoner togs prov för bestämning av läkemedelskoncentration vid studiestarten, därefter var 12:e vecka, och vid det besök eventuell serokonversion noterades, samt vid sista studiebesöket. Om en försöksperson uppvisade nytillkommen HIV-infektion, bedömdes tenofovir och FTC i plasma och intracellulärt. Dessa mätvärden jämfördes med prover från tre matchade kontroller för varje fall. Två av dessa matchades mot studieplats och profylaxduration, medan en matchades mot huruvida oskyddade receptiva anala samlag rapporterats eller inte.

I behandlingsarmen som erhöll Truvada fanns prover från 48 patienter som serokonverterat och från 133 kontroller som antogs representera läkemedelsexponeringen hos den del av populationen som inte fått en HIV-infektion. 8 % (4/48) av försökspersonerna som serokonverterat hade mätbart tenofovirdifosfat intracellulärt, att jämföra med 38 % (51/133) av dem som inte infekterats med HIV. Genom extrapolering från dessa data kunde konstateras att andelen försökspersoner som serokonverterade per år var 4,2 % i placebogruppen, 3,6 % hos patienter i Truvada-armen med omätbara tenofovirdifosfatnivåer intracellulärt och 0,5 % hos patienter med mätbara intracellulära tenofovirdifosfatnivåer. Den relativa riskreduktionen jämfört med placebo, baserat på huruvida intracellulära tenofovirdifosfatnivåer kunde mätas eller ej, var 87,5 % vid mätbara nivåer och 14,5 % vid icke mätbara nivåer [2]. Dessa är jämförelser mot hela placebogruppen, och således formellt inkonklusiva såtillvida att följsamhet kan korrelera med andra faktorer som påverkar risken för HIV-infektion.

Inga tydliga evidens för riskkompensationsbeteenden framkom under studien.

### **b) Partner's PrEP [1]**

I denna dubbelblindade prövning randomiserades den oinfekterade parten i cirka 4 700 serodiskordanta par i Kenya och Uganda till endera TDF 300 mg dagligen, Truvada dagligen, eller till placebo. Alla försökspersoner erhöll därutöver bland annat rådgivning om säkert sex, kondomer samt diagnostik och eventuell behandling av STI. Ungefär 60 % av de oinfekterade parterna var män. Återbesök skedde med HIV-test var fjärde vecka. Placeboarmen avbröts enligt protokoll då en skyddseffekt om mindre än 30 % kunde uteslutas.

Den primära effektvariabeln visade att Truvada minskade risken för HIV-infektion med 75 % (95 % CI, 55–87), och att TDF minskade risken med 67 % (95 % CI, 44–81), jämfört med placebo. Skillnaden i effekten mellan Truvada och enbart TDF var inte statistiskt signifikant ( $p=0,23$ ). Dessa två studiearmar fortgår. Hos kvinnor var punkttestimatet för skyddseffekten med Truvada 66 % och med TDF 71 %; hos män var punkttestimaten 84 % respektive 63 %. Alla dessa subgruppsanalyser visade statistiskt signifikanta effekter ( $p<0,05$ ).

Den absoluta risken för HIV-infektion var högre hos försökspersoner vars partner hade  $\geq 50\ 000$  viruskopior per ml i plasma, men den relativa skyddseffekten av Truvada och TDF var oberoende av partners virusnivåer. Under studien påbörjade drygt 1 000 HIV-positiva partner till försökspersonerna antiretroviral behandling, vilket drastiskt minskar deras smittsamhet [6]; när motsvarande försökspersoner i en sensitivitetsanalys censurerades vid tidpunkten då partners antiretrovirala behandling inleddes sågs ingen väsentlig skillnad i den uppmätta skyddseffekten av interventionerna.

I följsamhets- och PK-substudien visade tableträkning att följsamheten var mycket god (97 %). Prov för plasmakoncentrationsbestämning togs vid studiemånad 1, 3, 6, 18, 24, 30 och 36. Totalt 30 personer fick HIV-infektion under profylax med Truvada eller TDF. Plasmakoncentrationer av tenofovir analyserades för alla försökspersoner som serokonverterade under studien samt 200 slumpmässigt valda kontroller från Truvada- och TDF-armarna. Därutöver togs prov för plasmakoncentration vid besök då serokonversion noterades. Intracellulära koncentrationer mättes inte. Andelen försökspersoner som hade mätbara plasmanivåer av tenofovir vid alla besök var högre bland individer som inte serokonverterade (63 %) jämfört med dem som serokonverterade (15 %). När man delade upp försökspersonerna i de aktiva profylaxarmarna enligt kategorierna ”tenofovir alltid mätbart i plasma”, ”tenofovir ibland mätbart i plasma” och ”tenofovir aldrig mätbart i plasma” var punkttestimaten för skyddseffekten relativt placebo 94 %, 59 % respektive -6,5 % [2]. Precis som i iPreX-fallet är ett problem med tolkning av dessa data att de olika följsamhetsstrata jämförs med hela placebogruppen, och det kan inte uteslutas att hög följsamhet till studiemedicineringen korrelerar med andra faktorer som är associerade med lägre risk för HIV-infektion.

Man noterade inga tecken till riskkompensation inom studien.

### **c) FemPrep [4]**

Då denna dubbelblindade studie avbröts hade 2 120 HIV-negativa kvinnor mellan 18–35 i Kenya, Tanzania och Sydafrika, som på grund av sitt sexuella beteende bedömdes ha ökad risk för HIV-infektion, randomiserats till Truvada dagligen eller till placebo. Alla

studiedeltagare erhöll rådgivning om säkert sex samt kondomer. STI-screening och eventuell behandling utfördes vid studiestart och vecka 52; gynekologisk undersökning utfördes vid besök däremellan vid klinisk indikation. Kvinnorna hade återbesök med HIV-test var fjärde vecka.

Denna studie avbröts i förtid på grund av bristande effekt av PrEP-interventionen. Då var serokonversionincidensen 4,7 per 100 personår i Truvada-armen och 5 per 100 personår i placebo-armen. Hasardkvoten beräknades till 0,94 (95 % CI, 0,59–1,52).

Då studien avslutades rapporterade 95 % av patienterna att de ”vanligen eller alltid” tagit studiemedicinen enligt protokoll. Vid tableträkning beräknades att 88 % av doserna med studieläkemedel intagits. Den farmakokinetiska substudien förtäljer dock något annat. I Plasmakoncentration av tenofovir bestämdes hos försökspersoner som serokonverterade samt hos tre oinfekterade kontroller matchade mot studieplats och tid i studien. En plasmakoncentration  $\geq 10$  ng/ml betraktades som evidens för att TDF intagits inom de föregående 48 timmarna. Vid jämförelse av serokonverterade och icke serokonverterade försökspersoner i Truvada-armen hade 26 % respektive 35 % tenofovirkoncentration över denna nivå vid studiebesöksfönstret som föregick att serokonversion konstaterades, 21 % respektive 37 % koncentration över denna nivå vid studiebesöksfönstret vid vilket infektionen konstaterades, och 15 % respektive 24 % koncentration  $\geq 10$  ng/ml vid bägge besök. Vid analys av riskperception noterades att, inklusionskriterierna till trots, cirka 70 % av försökspersonerna uppfattade sig själva ha ingen eller låg risk för HIV-infektion. Sammanfattningsvis förefaller det inte som om FemPrEP var kapabel att visa en eventuell skyddseffekt av PrEP eftersom följsamhet till studiemedicineringen inte var tillräcklig.

I sammanhanget är preliminära utfall från VOICE, ytterligare en PrEP-studie med afrikanska kvinnor, av intresse. Denna studie randomiserade över 5 000 försökspersoner till placebo, daglig 1 % vaginal tenofovirgel, daglig peroral TDF 300 mg, eller daglig Truvada. Under hösten 2011 avbröts den peroral TDF-armen på grund av bristande effekt (även gel-armen har avbrutits av samma skäl), medan placebo- och Truvada-armarna fortgår [7]. Detaljer från denna studie förefaller ännu inte ha presenterats.

### **Läkemedelsresistens i händelse av HIV-infektion under pågående PrEP**

Ett på teoretiska grunder sannolikt antagande är att individer som smittas med HIV trots följsamhet till PrEP vid tidpunkten för infektion eller efter infektionstillfället, men före diagnos, kommer att selektera för viral resistens mot TDF och FTC – och omvänt att patienter som serokonverterar under PrEP och har ett virus utan genotypisk resistens mot de ingående läkemedlen inte varit tillräckligt följsamma för sådan selektion. Framför allt förväntas selektion av mutation vid det omvända transkriptasets 184-position då viruset replikerar i närvaro av FTC.

I iPreX hade två försökspersoner som randomiserades till Truvada-armen en oupptäckt primär HIV-infektion vid studiestarten. Båda dessa infektioner upptäcktes vid vecka 4 och båda viruspopulationerna hade mutation vid 184-position. Av de 48 personer som sedermera serokonverterade i studiens Truvada-arm uppvisade ingen genotypisk resistens mot TDF eller

FTC vid analys med populationssekvensering eller med en allelspecifik rtPCR assay som detekterar quasispecies ned till 0,5 % av viruspopulationen [2].

I Partner's PrEP hade 8 försökspersoner som randomiserades till Truvada (n=3) eller TDF (n=5) odiagnosticerad HIV-infektion vid studiestart. Tre av dessa uppvisade genotypisk resistens (populationssekvensering) mot TDF och/eller FTC vid vecka 12 respektive 16, som inte funnits vid studiestarten; i det tredje fallet saknas analys av prov taget vid studiestarten. 17 individer i TDF armen och 13 i Truvada-armen blev HIV-infekterade under studien. I inget av dessa fall detekterades resistens mot TDF eller FTC med populationssekvensering [2].

I FemPrep, med totalt 33 serokonversioner i Truvada-armen, uppvisade 3 patienter som fått Truvada resistens mot FTC. Enligt undersökarna kunde det dock inte uteslutas att dessa patienter faktiskt varit infekterade redan vid studiestarten [4].

Inalles stödjer den utbredda frånvaron av resistens mot FTC antagandet att följsamhet hos individer som serokonverterat i dessa studiers aktiva armar varit låg.

## **Biverkningar**

Säkerhetsprofilen för TDF och FTC är välkänd, då dessa läkemedel varit godkända i cirka 10 år för behandling av HIV-infektion, i samma doser som studerats för PrEP. TDF är i allmänhet väl tolererat. En betydelsefull och potentiellt allvarlig biverkan av TDF är renal tubulär dysfunktion. Svår njurfunktionsnedsättning med Fanconi-syndrom på grund av TDF är dock ovanligt, och förekommer oftare hos patienter med nedsatt njurfunktion vid studiestart. Subklinisk tubulär dysfunktion med ökade renala förluster av calcium och fosfat är dock relativt vanlig vid TDF-behandling, och är associerad med minskad bentäthet uppmätt med DEXA. Betydelsen av dessa fenomen vid långtidsexponering är, den stora erfarenheten av TDF-behandling till trots, ännu inte fullt utredd. FTC är väl tolererat och biverkningar är ovanliga. Förändrad pigmentering på hand- och fotsulor kan förekomma.

I de aktuella PrEP-studierna var Truvada generellt väl tolererat och inga nya säkerhetssignaler identifierades [2].

## **Sammanfattande bedömning**

En skyddseffekt av peroral PrEP har visats i två pivotala studier; iPreX som utfördes i en population av homosexuella män med hög risk för HIV-infektion, huvudsakligen i Latinamerika, och Partner's PrEP som utfördes i en subsaharisk afrikansk population av oinfekterade parter (män och kvinnor) i serodiskordanta relationer. En studie som utförts hos subsahariska kvinnor med hög risk för HIV-infektion avbröts i förtid på grund av bristande effekt. Därutöver har TDF-armen i VOICE, som utförs i en liknande population, avbrutits på grund av futilitet.

Varför då denna diskrepans i utfall mellan studierna? Förutom de olika studiepopulationerna och geografiska lokaliterna skiljer sig studierna i vissa andra avseenden. Exempelvis var i Partner's PrEP, där punkttestimatet för effekt var mest övertygande, försökspersonerna heterosexuella par där den ena parten hade en konstaterad HIV-infektion. Det kan således antas att den oinfekterade parten under varierande tid hade utsatts för

smittrisk från sin partner, som i de flesta fall inte torde haft en akut infektion. Av de tre huvudsakliga studier som i nuläget föreligger, hade mycket riktigt placebogrupperna i denna studie lägre incidens av serokonversion (1,99 per 100 personår), jämfört med placebogrupperna i FemPrEP och iPrex (5 respektive cirka 4 per 100 personår) [1, 3, 4]. Således skiljer sig studiepopulationerna åt inte bara i termer av geografisk hemvist, utan även avseende distribution av sannolika smittvägar och troligen i fråga om hur många fall den eventuella smittkällan varit högviremisk på grund av akut HIV-infektion.

Den mest uppenbara och mest sannolika orsaken till diskrepans i studieresultat är dock varierande följsamhetsgrad i de respektive studierna. Den genomsnittligt låga följsamhet till PrEP som impliceras av de farmakokinetiska substudierna visar att just denna aspekt torde utgöra den främsta utmaningen vad gäller att få PrEP att fungera i praktiken. Som förväntat har en stark korrelation mellan förekomsten av mätbara plasmanivåer av de antiretrovirala substanserna och skyddseffekt konstaterats. Dessa jämförelser är dock, som påtalats ovan, inte randomiserade, eftersom motsvarande mått på följsamhet i placebo-armen saknas. Antagandet att merparten, kanske alla, HIV-infektioner som setts i de aktiva armarna inträffat hos individer med mycket låg följsamhet till profylax-interventionen stöds dock av den utbredda avsaknaden av genotypisk resistens mot FTC, vilket skulle förväntas hos följsamma patienter som trots detta serokonverterat. I författarnas ögon är det således sannolikt att PrEP med Truvada taget dagligen har en ansevärd skyddseffekt hos en individ som är följsam med ordinationen. Den exakta storleken av denna effekt kan inte bedömas utifrån tillgängliga data, men det är möjligt att den är mycket hög. Huruvida skyddseffekten av Truvada är högre än bara TDF är ännu inte klarlagt; denna fråga utreds dock fortsatt i Partner's PrEP [1].

Det har befarats att användning av PrEP skulle kunna leda till "riskkompensation" i form av minskad kondomanvändning eller annat ökat sexuellt risktagande. Med tillgängliga mått har sådan kompensation inte setts i studierna. I detta sammanhang är det dock betydelsefullt att påpeka att dessa varit dubbelblindade, att Truvada saknar subjektiva biverkningar som gör det tydligt för försökspersonerna vilken arm de befinner sig i, samt att effekten av Truvada inte var visad då studierna genomfördes. Frågan om huruvida tillgång till effektiv PrEP leder till riskkompensation, och vilka eventuella konsekvenser detta skulle få vad gäller smittspridning av HIV och andra sexuellt överförbara sjukdomar, är således obesvarad i nuläget.

En ytterligare aspekt beträffande peroral PrEP är det faktum att den strategi som hittills demonstrerat effekt utgörs (åtminstone formellt) av kontinuerlig daglig läkemedelsadministration. Om risktillfällena för HIV-infektion inte är dagliga är det tänkbart att totala läkemedelsexponeringen kunde minskas med bibehållen skyddseffekt genom PrEP-administration intermittent och/eller i samband med risktillfällena. En sådan strategi kunde inte bara minska risken för biverkningar, utan eventuellt även öka följsamhet med PrEP-regimen och säkerställa tillräcklig läkemedelsexponering vid de tillfällena då det verkligen behövs. Det är dock för närvarande oklart vad minsta maximalt skyddande läkemedelsexponering lokalt och systemiskt är, samt hur länge efter en exponering fortsatt intag av profylax krävs för maximal effekt. En pilotstudie av intermittent PrEP har publicerats [8], och större studier av olika intermittenta strategier pågår i amerikanska NIAID och franska ANRS regi [9].



## 2) Post-expositionsprofylax

Den information som ligger till grund för post-expositionsprofylax (PEP) är betydligt mer rudimentär, och baserar sig delvis på data från djurstudier. Det råder en allmän konsensus om att PEP med all sannolikhet är effektivt, men rekommendationer skiljer sig till del avseende i vilka situationer PEP är indicerat, både beträffande typ av (potentiell) exponering och tidsintervall från exponering där PEP fortfarande anses aktuellt.

### Djurstudier

I makaker som exponerades för SIV påvisades virus i regionala lymfnoder ca 2 dygn efter vaginal exponering, följt av en relativt snabb systemisk spridning därefter [10]. Här ses således ett tidsfönster där insatt behandling potentiellt kunde påverka risken för etablerad, kronisk infektion.

En mindre randomiserad behandlingsstudie, där makaker exponerades intravenöst med SIV, indikerade att risk för etablerad SIV-infektion var lägre hos de apor som inom 24 timmar efter exponering erhöll tenofovir i 28 dagar (0/4 infekterades), jämfört med de individer som erhöll kortare behandling (2/4 infekterades vid 10 dagars behandling, 4/4 vid 3 dagars behandling) [11]. I samma studie gav samma behandlingslängd insatt senare, efter 48 respektive 72 timmar efter exponering, inte skydd mot kronisk infektion, men virusnivåer vid ”steady state” (jämviktskoncentration) blev lägre än hos apor som fick placebo.

I en annan studie, där makaker exponerades vaginalt för HIV-2, följt av intravenöst givet tenofovir insatt efter 12, 36 respektive 72 timmar, serokonverterade 1/4 individer i sistnämnda gruppen, medan övriga djur förblev oinfekterade [12].

Djurstudier indikerar således att PEP är effektivt om det insätts tidigt nog, och pågår tillräckligt länge.

### Humanstudier

Randomiserade humanstudier avseende PEP saknas på grund av såväl etiska skäl som svårigheten att rekrytera tillräckligt många individer för att kunna nå analyserbara resultat.

I en ofta citerad fall-kontroll studie, som kan sägas vara grunden till dagens etablerade PEP-behandling, analyserades effekten av 4 veckors behandling med zidovudin efter stickskada inom sjukvården, där 33 fall (HIV-smittade i samband med exponering) jämfördes med 665 kontroller (exponerade, ej smittade) [13]. Studien, baserad på registerdata från USA, Frankrike, Italien och Storbritannien, utfördes åren 1987 till 1994. En stor andel av indexpatienterna var således sannolikt viremiska, utan välfungerande behandling och mer smittsamma än vad som är fallet med flertalet av dagens patienter, som oftast har välkontrollerad infektion med icke kvantifierbar viremi. Nio av 33 (27 %) av fallen och 247/679 (36 %) av kontrollerna erhöll zidovudin, och i univariat analys sågs således inte någon effekt av PEP. Bland fallpatienterna var dock övriga riskfaktorer för smittöverföring överrepresenterade (djup stickskada, synligt blod, indexpatient med terminal sjukdom och sannolik hög virusnivå). Vid multivariat analys av samma data bedömdes zidovudinbehandling vara associerat med en drygt 80 % minskad risk för smittöverföring.

Avseende PEP efter sexuell exponering, liksom vid exponering i samband med intravenöst missbruk, saknas humana effektstudier av analyserbar kvalitet. De publikationer som finns tillgängliga indikerar i varierande grad att PEP har en skyddande effekt.

### **Dagens praxis**

De fynd som setts i djurstudier, och de data som presenterades i nämnda fall-kontroll studie har medfört att PEP blivit en etablerad konsensus i behandlingsriktlinjer sedan en längre tid tillbaka, både vid stickskador inom sjukvården och efter sexuell exponering. Som följd av framgången med trippelbehandling av etablerad HIV-infektion har regimer med tre läkemedel i allmänhet även implementerats som förstahandsval i PEP-regimer, för att eventuellt maximera effekt och minimera risken för genombrott som följd av resistens. Evidensen för att tre läkemedel är mer effektivt än två i denna situation är svaga, och i RAV:s kommande uppdatering av de svenska behandlingsriktlinjerna för HIV-infektion kommer PEP med 2 läkemedel (tenofovir/emtricitabin i fast kombination) bli den rekommenderade regimen.

I gällande behandlingsriktlinjer har man i allt högre grad infört en diskussion om i vilken mån PEP skall ges även då index-patienten har välkontrollerad infektion, där smittrisken är kraftigt sänkt jämfört med den som råder vid obehandlad infektion [6]. I en nyligen uppdaterad upplaga av de brittiska behandlingsriktlinjerna [14] rekommenderas PEP, i de fall där indexpatienten har icke påvisbara virusnivåer, endast vid receptivt analsamlag, men inte vid övriga typer av sexuell exponering eller vid nålstick. De allmänna europeiska riktlinjerna gör för närvarande (EACS 2012) inte någon sådan distinktion [16]. I nyss nämnda kommande uppdateringen av de svenska riktlinjerna rekommenderas generellt inte PEP vid vare sig sticktillbud eller sexuell exponering i dessa fall, när index-patienten har välbehandlad infektion.

Riktlinjer skiljer sig även åt avseende vilken duration som accepteras mellan exponering och påbörjad behandling, där amerikanska och brittiska rekommendationer sätter gränsen vid 72 timmar [14, 17], EACS vid 48 timmar [16] och de svenska rekommendationerna vid 36 timmar [15].

### **Referenser**

- 1 Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*; 367: 399-410.
- 2 FDA. Background Package for NDA 21-752/Supplement 30. Tillgänglig via: <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/ucm303212.htm>. April 2012.
- 3 Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*; 363: 2587-99.
- 4 Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*; 367: 411-22.

- 5 Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*; 367: 423-34.
- 6 Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet*; 375: 2092-8.
- 7 <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2011/Pages/VOICEmodified.aspx>.
- 8 Mutua G, Sanders E, Mugo P, et al. Safety and adherence to intermittent pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV-1 in African men who have sex with men and female sex workers. *PLoS One*; 7: e33103.
- 9 <http://clinicaltrials.gov/>, Augusti 2012.
- 10 Spira AI, Marx PA, Patterson BK, Mahoney J, Koup RA, Wolinsky SM, Ho DD. Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med* 1996; 183: 215-25.
- 11 Tsai CC, Emau P, Follis KE, et al. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIV<sub>mac</sub> infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol* 1998; 72: 4265-73.
- 12 Otten RA, Smith DK, Adams DR, et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). *J Virol* 2000; 74: 9771-5.
- 13 Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1485-90.
- 14 Benn P, Fisher M, Kulasegaram R. UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (2011). *Int J STD AIDS*; 22: 695-708.
- 15 Referensgruppen för antiviral terapi och Läkemedelsverket 2011 Antiretroviral behandling av HIV-infektion - uppdaterad rekommendation. Tillgänglig via: <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/HIV-infektioner/>.
- 16 European AIDS Clinical Society. Guidelines, version 6 - October 2011. Tillgänglig via: [http://www.europeanaidsclicalsociety.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=59&Itemid=41](http://www.europeanaidsclicalsociety.org/index.php?option=com_content&view=article&id=59&Itemid=41).
- 17 CDC/DHHS. Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection-Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV in the United States; recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. Tillgänglig via: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5402a1.htm>



# Juridiska aspekter på behandling och smittsamhet vid hivinfektion

---

*Av Peter Gröön*

Landstingsjurist, Smittskydd Stockholm, Stockholms läns landsting.  
E-post: peter.groon@sll.se

I den juridiska diskussionen om behandling och smittsamhet gällande hivinfektion bör några saker rörande **smittskyddslagen** respektive **brottsbalken** först klargöras.

Regelverket i smittskyddslagen är både individinriktat och befolkningsinriktat. Lagen reglerar vilka uppgifter och ansvar som hälso- och sjukvårdspersonal har, vilka skyldigheter som smittskyddsläkaren har att uppfylla samt vilka rättigheter och vilket ansvar både osmittade och smittade personer har. Smittskyddslagen är en preventionslagstiftning men också en rättighetslagstiftning. Möjligheten att få kostnadsfri testning, diagnos och behandling ska vara självklar och enkel och psykosocialt stöd ska ges vid behov. Dessa rättigheter är samtidigt verktyg för att minimera spridning av smittsamma sjukdomar. Däremot reglerar smittskyddslagen inte brott och straff och heller inte straffpåföljder. Brott och straff samt straffpåföljder regleras istället i brottsbalken och det involverar både anmälan, målsägare, åklagare, straff och skadestånd.

Fastän **smittskyddslagen** och **brottsbalken** är tydligt skilda både genom syfte och **verkan** kan de beröra varandra. Till exempel så skulle det vara förvånande om man enligt brottsbalken åtalade någon för ”framkallande av fara” på grund av smittsam sjukdom om sjukdomen ifråga inte fanns definierad som allmänfarlig i smittskyddslagen. Den skyddsplikt som gäller enligt smittskyddslagen får också betydelse i brottsmålet då den där är kopplad till den brottsrubricering som väljs inom brottsbalken. Det vore också märkligt om man kunde straffas enligt brottsbalken om man följde det regelverk som finns i smittskyddslagen. Såväl skillnader som beröringspunkter mellan de bägge regelverken är viktiga att ha i åtanke i diskussionen rörande den juridiska aspekten på behandling och smittsamhet gällande hiv.

Jag kommer först att diskutera juridiska aspekter på behandling och smittsamhet utifrån smittskyddslagen. Därefter analyserar jag juridiska aspekter på behandling och smittsamhet utifrån aktuell lagtext i brottsbalken och praxis i rättegång med grund i hivinfektion.

Följande områden kommer att beröras inom respektive lagstiftning:

## Smittskyddslagen

- behandlingsaspekter
- skyddsplikt enligt 2 kap. 1 § 1 stycket smittskyddslagen 2004:168 SmL
- informationsplikt och beaktansvärd risk enligt 2 kap. 2 § 2 st. SmL

## Brottsbalken

- informationsplikt och skyddsplikt – betydelsefullt utifrån brottsbalken
- straffrättsliga principer
- åberopande av straffbestämmelser
- vägledande dom i Högsta domstolen (HD)
- fokus på skyddsplikten
- konkret fara
- betydelsen av behandling och virusnivåer i rättegångsdomar
- nya rättegångsdomar

## **I. Juridiska aspekter på behandling och smittsamhet utifrån smittskyddslagen**

### **1. Behandling**

Medicinsk behandling för en hivpositiv person är enligt smittskyddslagen helt kostnadsfri. Behandling påbörjas idag allt tidigare vid diagnostiserad smitta och ges även som postexpositionsprofylax (PEP)<sup>1</sup>. Diskussioner rörande eventuell förebyggande behandling av osmittade personer med riskbeteende pågår. I Sverige är behandling för sjukdom en rättighet och inte en skyldighet. Detta kan tyckas vara självklart men syftet med detta konstaterande följer nedan.

Under världskonferensen om hiv, Aids 2012 i Washington D.C., fanns ett antal seminarier om ”Test and Treat” liksom av ”PEP, PrEP and HIV Testing”<sup>2</sup>. På en konferens arrangerad av *American Bar Association* före Aids 2012 fanns den förebyggande behandlingsaspekten mycket tydligt uppe på dagordningen. Behandling av smittade personer för att minska smittsamhet och osmittade för att minska mottaglighet sätter större press sätts inte bara på patienter utan även på osmittade personer i riskgrupper. Till exempel kan en hivinfekterad person i USA som inte vill ha behandling få kontinuerliga hembesök av hälso- och sjukvården där man tillfrågas om varför man inte vill påbörja behandling och om man inte kan tänkas ändra sin inställning och påbörja behandling nu. Då behandling är frivilligt även i USA kan detta leda till en allt större konflikt mellan hälso- och sjukvården och patienternas intresseorganisationer företrädna av ombud.

Man kan ju fråga sig varför behandling för en, fortfarande allvarlig sjukdom, skulle kunna inskränka en persons rättigheter? Även i propositionen till 2004 års svenska smittskyddslag diskuteras detta. Statsrådet konstaterar följande:

*Den som bär på en allmänfarlig sjukdom skall av behandlande läkare erbjudas den vård och behandling som behövs för att eliminera eller minska risken för smittspridning. I likhet med vad som gäller i dag bör*

---

<sup>1</sup> PEP (Post Exposure Prophylaxis) = att använda hivläkemedel efter exponering för att minska risken för infektion.

<sup>2</sup> PrEP (Pre Exposure Prophylaxis) = att använda hivläkemedel före exponering för att minska risken att få hiv.

*Den smittade dock inte ha någon skyldighet att genomgå medicinsk behandling. I de fall som den smittade inte vill genomgå behandling får det åligga honom eller henne att på andra sätt undvika att utsätta andra för smittrisk.<sup>3</sup>*

Skyldighet att låta sig behandlas med tvång uppfattas sålunda som en större kränkning än skyldigheten att t.ex. genomgå provtagning, framför allt med hänvisning till att patienten faktiskt kan undvika att smitta andra genom eget beteende även utan behandling.

## **2. Kravet att skydda partner eller andra från smittrisk 2 kap. 2 § 1 st. SmL**

Utgångspunkten i smittskyddslagen gällande sexuellt överförbara sjukdomar och oskyddade samlag är att det inte är acceptabelt att utsätta någon för smittrisk.

*Den som vet eller har anledning att misstänka att han eller hon bär på en smittsam sjukdom är skyldig att vidta de åtgärder som krävs för att skydda andra mot smittrisk. (2:2 1 st. SmL)*

Utifrån 2 kap. 2 § 1 st. SmL finns sålunda ett krav att patienten ska vidta de åtgärder som krävs för att skydda andra mot smitta. Vem avgör då vilka ”åtgärder som krävs för att skydda andra mot smittrisk”? Svaret är att patientens behandlande läkare inom vissa ramar avgör det. Vilka åtgärder som krävs för att skydda andra mot smitta kan ändras under tidens gång. Det kan även finnas olika åsikter bland behandlande läkare om olika åtgärders skyddsverkan etc. Nya behandlingsmetoder måste utvärderas och utvärderingarna måste granskas. En tydlig och gemensam ståndpunkt om smittrisk har betydelse för hälso- och sjukvården, men även för andra samhällsområden där behov finns av kunskap om hiv och samsyn om orsak och verkan.

Kravet enligt ovanstående paragraf är att inte utsätta annan för *risk* att smittas. Hur patienten ska bete sig regleras av smittskyddslagens förhållningsregler där det framgår att en patient gällande sexuell smitta ska ”*iakta ett beteende som minimerar risken för smittspridning*”. Enligt propositionen innebär detta att t.ex. använda kondom vid samlag (s. 225).

Enligt vedertagen uppfattning, bl.a. bland den medicinska professionen, är dock kondom inte något hundraprocentigt skydd vid samlag. Denna uppfattning hade inte heller lagstiftaren, utan genom kondomanvändande skulle patienten iakta ett beteende som *begränsade* risken för smittspridning. Denna kalkylerade risk kompenseras sedan med att en patient också skulle informera sin partner före samlag. I och med detta hade partnern fått reda på en eventuell risksituation som han/hon kunde förhålla sig till och därför också samtycka till den eventuella risk som fanns vid det sexuella umgänget. För att tydliggöra detta resonemang vill jag visa på

---

<sup>3</sup> Prop. 2003/04:30. Ny smittskyddslag, m.m., s. 96. Saken diskuteras även i samband med den skyldighet som finns för läkarundersökning i vissa fall: ”Syftet med läkarundersökningen är att försöka klarlägga vilken sjukdom det är fråga om. Skyldigheten avser endast undersökningar som är motiverade av smittskyddshänsyn, dvs. för att konstatera om smittsamhet föreligger. Undersökningen får sålunda inte enbart vara motiverad av att man vill kunna behandla sjukdomen hos den enskilde. En sådan skyldighet torde stå i strid med principerna om frivillig behandling. När det gäller rent medicinska motiv torde det inte heller finnas någon anledning att behandla smittsamma sjukdomar på annat sätt än andra allvarliga sjukdomars.”, a.a. s. 217.

två alternativ som också inbegriper medicinsk behandling, dvs. involverar en patient med en välinställd antiretroviral behandling av hivinfektion.

1. Skyldighet att använda kondom + informera. Enbart kondom uppfyller inte 2 kap. 2 § 1 st. SmL. Dessutom ska patienten informera. Samtycke till denna begränsade risk anses vara ok. Detta är det enda alternativ som möjliggör för partnern att helt undvika smittrisk då denne kan undvika sexuellt umgänge vid information om partners hivstatus.
2. Använda kondom + ha en välinställd medicinsk behandling. Om medicineringen reducerar smittrisken till i princip noll skulle inte informationsplikten vara nödvändig då ett kondomhaveri ”kompenseras” av att patienten har en välinställd behandling. Om risken således bedöms vara mindre än beaktansvärd, se avsnitt 3 nedan, bedöms inte heller informationsplikten vara nödvändig.

### 3. Informationsplikten och beaktansvärd risk 2 kap. 2 § 2 st. SmL

I propositionen till 2004 års smittskyddslag framhålls att både smittade och osmittade har ansvar för att smittspridning undviks. En utgångspunkt för regeringen var att varje person själv måste få avgöra om han eller hon vill utsätta sig för risken av att smittas, dvs. för den eventuella risk som uppkommer vid t.ex. kondomanvändning. För att även den osmittade ska kunna bidra till försiktighet som är viktig för att undvika smittspridning och ta ansvar, ansågs det rimligt att den osmittade också måste ha insikt i de förhållanden som råder. Detta betyder att om man vill föra ett resonemang om delat ansvar mellan en hivinfekterad och en inte hivinfekterad person måste den som är hivinfekterad acceptera skyldigheten att informera en sexualpartner.<sup>4</sup> Detta principiella ställningstagande är inte förbehållet hivinfektion utan samma krav ska ställas vid alla allmänfarliga sjukdomar.<sup>5</sup>

Informationsplikten finns i 2 kap. 2 § 2 st. SmL och 4 kap. 2 § SmL (förhållningsreglerna). I 2 kap. 2 § 2 st. SmL sägs att den som ”vet att han eller hon bär på en allmänfarlig sjukdom är skyldig att lämna information om smittan till andra människor som han eller hon kommer i sådan kontakt med att beaktansvärd risk för smittoöverföring kan uppkomma.” Observera således att den beaktansvärda risken enbart har ett förhållande till **informationsplikten** och inte till kravet på att skydda partnern enligt 2 kap. 2 § 1 st. SmL. Skyddskravet enligt 2 kap. 2 § 1 st. SmL är till skillnad från informationskravet i 2 kap. 2 § 2 st. SmL mer omfattande. I 4 kap. 2 § SmL preciseras sedan informationsplikten till vissa situationer när patienten har skyldighet att informera, t.ex. vid sexuellt umgänge, vid vissa besök inom sjukvården, osv.

Det är således 2 kap. 2 § 2 st. SmL som är pudelns kärna och som man måste utgå från när en bedömning görs av ansvaret utifrån 4 kap.2 § SmL. Hur behandlande läkare beskriver

---

<sup>4</sup> A.a. s. 98

<sup>5</sup> I SMI:s och SoS:s skrift *Hiv, STI & juridik i Sverige* (2010) finns ett stycke som beskriver informationsplikten på s. 24: ”Varje enskild person måste själv få avgöra huruvida hon eller han vill utsätta sig för en infektionsrisk. Därför har den som känner till sin hivstatus ett särskilt ansvar för att informera sin sexpartner. Tillsammans kan de sedan identifiera risksituationer och skydda varandra för att undvika fortsatt smittspridning.”



informationsplikten för sin patient enligt 4 kap. 2 § SmL (förhållningsreglerna) har sin utgångspunkt i definitionen av informationsplikten i 2 kap. 2 § SmL.

Den främsta faktorn att bedöma är begreppet "*beaktansvärd risk*". I propositionen till smittskyddslagen definieras denna risk i princip som "*en reell smittrisk som inte är alltför obetydlig*." (s. 98). När en sådan risk föreligger definieras den beroende på den "*enskilda situationen och på sjukdomens smittvägar*"(s. 98). Här finns det egentligen tre faktorer att bedöma. Dels vad beaktansvärd risk innefattar för **situationer (sexuell kontakt, vårdbesök, sprutdelning)**, dels hur beaktansvärd risk ska definieras från ett **kontaktperspektiv (dvs. smittväg, slemhinne- och blodkontakt)** och till sist definition av risk från ett rent "**kliniskt**" **perspektiv, dvs. virusmässigt** (den medicinska behandlingen inklusive resistens och följsamhet till behandlingen).

### Definition av begreppet beaktansvärd risk

1. Definition av beaktansvärd risk relaterad till olika **situationer**. Detta kan vid en första betraktelse tyckas enkelt att bedöma. Situationerna är ofta redan bestämda eller så klara att diskussion kan tyckas onödig. Sexuellt umgänge är t.ex. en av de situationer som är definierade i proposition till 2004 års smittskyddslag som en situation där informationsplikt gäller. Trots detta kan vissa oklarheter skönjas. Ta till exempel definitionen av sexuellt umgänge som innebär smittrisk, t ex. om det krävs penetration.

En annan aspekt är när en patient i sjukvården ska informera om sitt smittbärarskap. Situationer som saknar beaktansvärd risk för smittöverföring innebär sålunda att informationsplikt inte gäller, t.ex. besök hos sjukgymnast, vanlig kroppsundersökning på vårdcentral för en knäåkomma etc. I dessa sammanhang finns således helt klart situationer där person med hivsmitta eller annan blodsmitta inte behöver informera. En vidare fråga är om informationsplikten till hälso- och sjukvården överhuvudtaget redan är överspelad? En jämförelse kan göras mellan nämnda informationsplikt i sjukvården och märkning av journaler gällande blodsmitta. Märkning av journaler pga. blodsmitta är inte längre någon patientsäkerhetsfråga. Det är en arbetsmiljöfråga som nu måste anses vara inaktuell därför att det finns en tydlig praxis inom sjukvården att behandla allt blod som om det vore potentiellt smittbärande.<sup>6</sup> Således skulle det kunna hävdas att det inte heller finns någon grund för patienten att informera sjukvården om smittbärarskap med hiv.

Att dela spruta vid injektionsmissbruk är en situation där beaktansvärd smittrisk och informationsplikt gäller. Det bör poängteras att det inte är patienten som avgör vad som är risk utan det är behandlande läkare – till patient – i förväg informerade

---

<sup>6</sup> På grund av att det framför allt har varit en arbetsmiljöfråga finns en föreskrift från Arbetsmiljöverket, 1986:23. I kommentaren till den står följande: *Det är viktigt att remisser, såväl för laboratorieundersökningar som för operationer och andra ingrepp, märks "BLODSMITTA"*. Föreskriften har diskuterats lång tid på Arbetsmiljöverket och jag vet att deras nestor, Gudrun Skoglund, tyckte den var omotiverad och arbetade på att få bort den. Det finns dock ingen skyldighet i föreskriften att märka journaler, och citatet kan därför inte anses vara bindande. Den enda direkta skyldighet att märka utifrån föreskriften får anses vara märkning av *behållare som innehåller blod som är eller med stor sannolikhet kan antas vara smittförande* i enlighet med § 9 i föreskriften.

situationer.<sup>7</sup> Det lägger naturligtvis ett stort ansvar på behandlande läkare att göra rätt bedömning av patientens behov och patientens förmåga att kunna tillgodogöra sig informationen och kunna hantera sin smittrisk.

2. Definition av beaktansvärd risk från ett **kontaktperspektiv**. Hur en smittväg ser ut är inte alltid självklar. Flera smittvägar med olika risk kan vara aktuella för samma person t ex sprutdelning respektive sexuellt umgänge, Ur perspektivet beaktansvärd risk kan det dessutom finnas svårigheter gällande risknivåerna mellan oralsex, vaginalsex och analsex. I flertalet fall kan en sannolik smittväg fastställas.
3. Definition av risk från ett **mikrobiologiskt** perspektiv. Kan beaktansvärd risk definieras vid sexuell kontakt enbart i relation till gällande virusnivåer? Ytterligare en svårighet är att definiera risk om en patients virusnivåer ställs i relation till typ av sexuell kontakt. Hur många viruskopior<sup>8</sup> ska finnas för att en ”*reell risk som inte är alltför obetydlig*” ska föreligga vid oral, vaginal eller anal sexuell kontakt?

Gällande beaktansvärd risk och sexuell kontakt kan man göra en jämförelse mellan olika blodsmittor. Vid infektion med hiv respektive hepatit B har patienten enligt smittskyddsläkarnas smittskyddsblad informationsplikt till sin sexpartner. Det gäller dock inte vid infektion med hepatit C enligt detta smittskyddsblad. Här har således smittskyddsläkarna gjort en bedömning var den beaktansvärda risken ligger vid sexuell kontakt. Det bör påpekas att smittskyddsläkarnas smittskyddsblad inte är lagtext eller någon föreskrift. Det är alltid behandlande läkare som ska ge patienten ”*individuellt utformade förhållningsregler*”(4:2 SmL). Smittskyddsläkarnas smittskyddsblad är dock tungt vägande riktlinjer för vården och används ofta.

## II. Brottsbalken

### 1. Straffrättsliga principer

De flesta europeiska länder har inte specialutformade straffbestämmelser som siktar in sig på handlingar som medför eller riskerar att medföra smittspridning.<sup>9</sup> De flesta använder istället, liksom Sverige har gjort sedan 1985, bestämmelser i brottsbalkens (BrB) 3 kap. om våldsbrott eller 12 kap. om allmänfarliga brott.<sup>10</sup> Att straffrättsliga principer såsom att de *objektiva* brottsförutsättningarna upprätthålls<sup>11</sup> eller att den *subjektiva* avsikten med brottet (dvs.

---

<sup>7</sup> Prop. 2003/04:30, s. 98

<sup>8</sup> Framgångsrik behandling leder till mycket låga nivåer av fritt och mätbart virus i blodet (<50 HIV RNA kopior/mL).

<sup>9</sup> Se t.ex. Norges offentlige utredningar 2012 :17, s. 151 ff.

<sup>10</sup> Se Prop. 2003/04:30, s. 177, Prop. 1988/89:5, s. 90, Prop. 1985/86:13.

<sup>11</sup> Förutsättningar för att åtalet skall kunna styrkas. Objektiva brottsförutsättningar där smitta inte överförs:

- gärningsmannen var hiv-positiv och visste om det vid brottsituationen
- gärningsmannen har haft oskyddat sex med målsägaren
- konkret fara vid risksituationerna anses föreligga i straffrättslig mening.

Alternativt där smitta har överförts:

uppsåtet), inklusive insikten i risken för smitta och inställningen till smittöverföringen, utreds är naturligtvis alltid viktigt.

I brottmålen rörande hiv har ansvaret, som i andra brottmål, lagts på den som anses utgöra/stå för risken. Den som ansvarar för den primära risken gällande smittsamhet, oavsett vad man tycker är rimligt, är den som har sjukdomen. Således har den som vet om sitt smittbärarskap enligt gällande lagstiftning alltid ett större ansvar och det kan inte föras över på någon annan.

## 2. De åberopade straffbestämmelserna

Ansvarsbestämmelsen om misshandel enligt 3 kap. 5 § BrB tillämpas när en person **uppsåtligen** tillfogar annan person t.ex. kroppsskada eller sjukdom. Om brottet är grovt ska den åtalade dömas för grov misshandel till fängelse i lägst ett år. Vid bedömning av huruvida brottet är grovt ska särskilt beaktas om gärningen var livsfarlig eller om gärningsmannen tillfogat svår kroppsskada eller allvarlig sjukdom. Ansvar för försöksbrott (t.ex. försök till grov misshandel) ska enligt 23 kap. 1 § BrB gälla för den som påbörjat utförandet av ett brott som inte fullbordat om det förelegat fara för att handlingen skulle leda till brottets fullbordande eller om sådan fara varit utesluten endast på grund av tillfälliga omständigheter. Med ”fara” i försöksbestämmelserna avses s.k. konkret fara. Se nedan.

I fall där domstolen finner att någon av oaktsamhet åsamkat annan sjukdom eller kroppsskada som ej är ringa, ska vederbörande dömas för vållande av kroppsskada eller sjukdom till böter eller fängelse i högst sex månader. Vid försöksbrott ska dömas för framkallande av fara för annan. Här gäller således ett oaktsamhetskrav och inte ett uppsåtskrav för att brott ska komma ifråga. Liksom vid försök till grov misshandel förutsätts att faran är konkret. Förutom skillnader i straff mellan uppsåts- och oaktsamhetsbrotten finns i normala fall också en skillnad vad gäller möjligheten att erhålla skadestånd, men även andra skillnader som t.ex. risken att utvisas ur landet, att kunna behålla vårdnaden om eventuella barn, osv.

## 3. Vägledande dom i Högsta domstolen

I Högsta domstolens dom NJA 2004, s. 176, ändrades den rådande bestämningen av definition om uppsåt, dvs. det juridiska begreppet om det funnits en avsikt hos gärningsmannen med brottet eller om det i stället skett av oaktsamhet. Ändringen kom i ett mål där en hivpositiv man stod åtalad för att inte ha informerat om sitt smittbärarskap, haft oskyddat sexuellt umgänge och

- försökt att överföra hivsmittan till tio män, alternativt
- varit oaktsam till faran att smittan skulle överföras till männen.

Brottsrubriceringen var försök till grov misshandel (*uppsåtsbrott*), alternativt framkallande av fara (*oaktsamhetsbrott*). HD kom fram till att på grund av att mannen hade låga virusnivåer och därigenom haft låg risk för smittöverföring måste mycket starka skäl krävas för uppsåt.

---

- det är klarlagt och ställt bortom rimligt tvivel att hivinfektionen som drabbat målsägaren har överförts till honom eller henne från gärningsmannen.

HD kunde inte finna några dylika starka skäl och dömde gärningsmannen till ett års fängelse för att genom grov oaktsamhet ha framkallat fara för nio av målsägandena<sup>12</sup>. Det klargjordes också att uppsåt i ”allmänhet inte kan anses föreligga när risken enligt gärningsmannens föreställning inte var avsevärd”.<sup>13</sup> *Normalfallet vid ett brott med grund i hivsmitta och låga virusnivåer bestämdes sålunda i denna HD-dom till oaktsamhetsbrott.*

#### 4. Fokus på skyddsplikten

Fokus i Sverige vid brottmål gällande hiv ligger inte på om den hivpositive personen har informerat sexpartner eller inte, utan på om huruvida han/hon har haft skyddat sex eller inte. Utifrån brottsbalkens perspektiv har enbart möjligheten att smitta, dvs. oskyddat sex eller inte, avgörande betydelse. Informationsplikten skulle eventuellt kunna ha en teoretisk betydelse när det gäller t.ex. uppsåt eller inte, men har inte haft det som i den ovan nämnda domen från Högsta domstolen där gärningsmannen t.o.m. förnekade att han var hivpositiv på direkt fråga från en partner. Den skulle också kunna ha betydelse ifall gärningsmannen hävdade att det fanns ett samtycke (dvs. han/hon har informerat men partnern har ändå valt att ha oskyddat samlag) *och* om domen blev ett oaktsamhetsbrott. I sådana fall, om gärningen av rätten bedöms som inte oförsvarlig (t.ex. på grund av låga virusnivåer och liten risk), kan samtycket ha en ansvarsbefriande verkan och åtalet ska då ogillas.

Oavsett smittskyddslagens begrepp som, t.ex. informationsplikt, kan personer dömas på samma sätt enligt brottsbalken för att ha uppnått *de krav* som de aktuella brottsrubriceringarna ställer. Två exempel: för att dömas för brottet *framkallande av fara* krävs att gärningsmannen ”utsätter någon av grov oaktsamhet för livsfara eller fara för svår kroppsskada eller allvarlig sjukdom”. För att dömas för brottet *misshandel* krävs att gärningsmannen ”tillfogar annan person kroppsskada, sjukdom eller smärta”. Att utsätta någon för risken att få en allvarlig sjukdom måste rimligen kunna jämföras med att framkalla fara för någon och, i vissa fall, tillfoga annan person sjukdom.

#### 5. Konkret fara

För att de objektiva brottsförutsättningarna ska anses vara uppfyllda, dvs. *för att det ska föreligga ett brott*, krävs att gärningen innefattar en konkret fara. I den ovan nämnda domen från HD beskrivs konkret fara som att det måste ha funnits en möjlighet att smittan överfördes vid det sexuella umgänget. *Dessutom* skulle det förelegat en viss sannolikhet för att smitta skulle överföras i den meningen att det framstår som *rimligt* att förvänta sig smittöverföringen som en följd av gärningen. I sammanhanget sägs också att faran eller risken *inte får vara försumbar* utan att det skulle finnas anledning att beakta den när man överväger hur man ska handla.<sup>14</sup>

---

<sup>12</sup> Den tionde mannen befanns ha samtyckt till att utsättas för faran och samtycket ansågs utesluta brott.

<sup>13</sup> NJA 2004 s. 176.

<sup>14</sup> Bedömningen har inget att göra med vad gärningsmannen på detta stadium antagit eller trott om risken för smittöverföring. Först måste risken ha kunnat föreligga. Har faran i det specifika fallet varit utesluten finns ingen konkret fara.

## 6. Betydelsen av behandling och virusnivåer i rättegångsdomar

För att bedöma om det finns en konkret fara har HD, liksom flera domstolar vid senare rättsfall, utgått från den i blodet uppmätta virusnivå som gärningsmannen har haft – ofta relaterat till eventuell pågående hiv medicinering. Bedömningarna gällande virusnivå kopplat till risken för smittöverföring, dvs. en konkret fara, har inte varit samstämmiga nationellt. Att risken för smitta, d.v.s. faran, ökar ju större mängd hiv-virus en person kommer i kontakt med är väl belagt. Däremot har domstolarna svårt att bedöma vilken virusnivå som innebär låg risk, respektive hög risk, och hur dessa nivåer ska kopplas till uppsåt och oaktsamhet gällande gärningen och kanske till och med om gärningen överhuvudtaget kan bedömas som ett brott. Det sistnämnda kan vara en svårighet som uppkommer när man ska hantera virusnivåer som är mycket låga eller till och med s.k. odetekterbara (ej spårbara i rutinanalys). Någon definierad lägsta virusnivå under vilken smittspridning inte kan ske, finns inte konstateras både i HD-domen och även i senare domar. Två frågor blir då viktiga:

- Är det ett absolut krav att risken ska var noll för att utesluta brott?
- Kan odetekterbara virusnivåer vara så låga att risken för smitta anses vara försumbar därmed inte kan anses vara en konkret risk?

## 7. Nya rättegångsdomar

I en studie genomförd av Smittskydd Stockholm och publicerad 2009 gjordes en genomgång av brottmål där gärningsmannen var hivpositiv.<sup>15</sup> Sedan denna studie avslutades har flera nya mål tillkommit. I två av dessa domar, i Malmö tingsrätt respektive i Falu tingsrätt<sup>16</sup>, har principen virusnivåer viktig betydelse för utgången av målen (båda målen gäller situationer där smitta inte överförts). Diskussionen angående virusnivåer och dess slutsats är dock olika i dessa båda mål vilket är belysande.

I Malmö tingsrätt konstaterades att det ”*inte fanns underlag för att säga att gärningsmannens virusnivåer varit mycket låga under någon längre period.*” Rätten konstaterar dock att smittrisken varit ”*förhållandevis liten*”. Utslaget blev dom för oaktsamhetsbrott. Diskussionen i denna rättegång är viktig på grund av att man inte kunde konstatera att virusnivåerna varit speciellt låga eller speciellt höga men att domstolen trots det konstaterar att det varit en låg risk. Domstolen tog nämligen fasta på HD-domen och krävde, för att gärningsmannen skulle dömas för uppsåtsbrott (dvs. försök att smitta), att gärningsmannen varit medveten om att hans handlande medförde en *mycket stor risk för smitta*.

Sålunda tycks det i domstolarna vara viktigt att tydligt fastställa den medicinska behandlingens effekt och vilka virusnivåer som kan anses vara höga respektive låga och där smittrisken kan anses vara liten, om än inte obefintlig. I detta resonemang förefaller således ligga en slags definition av risk i kombination med behandling och virusnivåer.

---

<sup>15</sup> *En studie om brottmål med grund i hiv-smitta*, Peter Gröön, Landstingsjurist, Ingela Berggren, bitr. smittskyddsläkare, Båda Smittskydd Stockholm, 2009-11-16. *Hiv och straffansvar – en ouppklarad problematik*, Peter Gröön, Madeleine Leijonhufvud, Svensk Juristtidning, s. 609, 5-6/09

<sup>16</sup> Malmö TR, B 8254-11, Falu TR, B 836-12.

I Falu tingsrätt diskuterades också huruvida gärningsmannen hade låga virusnivåer och därmed låg risk för smittöverföring. Här konstateras tydligt att patienten har låga virusnivåer och att det är en låg smittrisk men samtidigt att det inte finns någon definierad lägsta virusnivå under vilken smittspridning inte kan ske.

*Behandlande läkaren /.../har uppgett att /.../ virusnivåer under aktuell tid legat konstant under 50 viruskopior, det vill säga på en nivå där virusmängden inte längre går att mäta. Han har vidare uppgett att prover tagits cirka var tredje månad och virusnivåerna endast visat hur stor virusmängd som finns i blodet vid just det tillfället. För det fallet att någon slarvat med medicineringen borde det dock märkas då medicinerna slutar fungera vilket skulle ha gjort att virusnivåerna stigit.*

Falu tingsrätt har därefter resonerat annorlunda än Malmö tingsrätt och konstaterar inte, som Malmö tingsrätt gör, att det krävs att gärningsmannen måste vara medveten om att det fanns en stor risk för att smittan kunde överföras. Domen i Falu tingsrätt blir försök till grov misshandel, där Malmö tingsrätt som tidigare sagt, dömde för oaktsamhetsbrott.