

RAV

Referensgruppen
för AntiViral terapi

Bakgrundsdocument för uppföljningstid efter hivexposition

Framtaget inför konsensusmötet november 2014 där experter och myndighetsrepresentanter från bland annat RAV och Folkhälsomyndigheten deltog.

Innehåll

Om HIV exposition	2
Allmän uppföljningstid efter HIV-exposition	5
Uppföljningstid efter HIV-exposition vid användning av HIV-tester med snabbsvar	20
Uppföljningstid efter hiv-exposition vid användning av självtester/hemttester	21
Uppföljning efter perinatal exposition för HIV-1	22
Uppföljningstid efter HIV-exposition och post-expositionsprofylax (PEP)	25
Vid testning av donatorer av blod, vävnad och organ	26
Vid testning efter exposition på arbetsplats.....	28
Praxis för uppföljningstid för hivtest på kliniker och mottagningar i Sverige	29
Praxis för uppföljningstid för hivtest internationellt	30

Om HIV exposition

Av Magnus Gisslén

Sahlgrenska Akademien, Sahlgrenska universitetssjukhuset.

1. INLEDNING

HIV sprids sexuellt, via blod och blodprodukter samt från mor till barn i samband med graviditet och förlossning. Om den HIV-infekterade är obehandlad varierar risken för smittöverföring med en rad olika faktorer där den viktigaste är virusmängden i blod. Riskfaktorer vid obehandlad och behandlad HIV finns sammanfattade i bakgrundsdokumentationen till Kunskapsunderlag från Folkhälsomyndigheten och Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV), Smittsamhet vid Behandlad HIV-infektion (1).

Denna text sammanfattar vad som kan betraktas som exposition med beaktansvärd risk för smittöverföring av HIV och därmed utgöra indikation för uppföljande HIV-testning av den som exponerats i enlighet med smittskyddslagen. Det är dock viktigt att påpeka att lättillgänglig tillgång till HIV-testning är viktigt och att testning bör erbjudas frikostigt i olika sammanhang.

2. OBEHANDLAD HIV

Vid säker exposition från HIV-infekterad utan välfungerande antiviral behandling föreligger en risk för smittöverföring och testning och uppföljning är alltid indicerad, detta oavsett om det rör sig om sexuell exposition, exposition via blod eller från mor till barn.

3. BEHANDLAD HIV

Antiviral behandling mot HIV minskar mycket påtagligt risken för smittöverföring (2-4). I Sverige står för närvarande (Okt 2014) 93 % av alla HIV-infekterade som följs på någon klinik i landet på antiviral behandling och av dessa är >95 % välbehandlade med virusnivå <50 kopior/ml blod (InfCare HIV). För fullständig definition av välinställd antiviral behandling hänvisas till Kunskapsunderlag från Folkhälsomyndigheten och Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV), Smittsamhet vid Behandlad HIV-infektion (1). Diskussionen i texten nedan gäller för välinställd antiviral behandling.

a. Sexuell exposition

I HPTN 052-studien sågs 96 % reduktion av smittöverföring hos behandlade HIV-infekterade till deras HIV-negativa partner jämfört med obehandlade (2). Här kan påpekas att >5 % av de behandlade inte var välinställda enligt den definition vi har i Sverige och att den enda smittöverföringen i behandlingsgruppen skedde från en patient som precis påbörjat behandling och där virustalet med största sannolikhet ännu inte sjunkit till < 50 kopior/ml blod. Patienter i denna studie uppmanades till kondomanvändning men trots detta registrerades ett relativt stort antal graviditeter. Även om man kan förutsätta att flera par praktiserade oskyddad sex finns sådana data inte registrerade i studien. Andelen homosexuella par var lågt och typ av sex (vaginal, anal och oral) registrerades inte heller.

I den pågående PARTNER-studien inkluderas diskordanta par (den ena parten är HIV-infekterad och den andra HIV-negativ) som valt att praktisera oskyddad sex (5). Både heterosexuella par och män som har sex med män inkluderas, alla har välinställd antiviral behandling och all sexuell aktivitet

registreras. Hittills har en interimanalys av 767 par (894 års CYFU [couple years of follow up]) presenterats där ingen kopplad smittöverföring registrerats (4). Risken för HIV-smitta från välbehandlad individ vid sex utan kondom kan från denna studie beräknas till mellan 0 och 0,4 (95 % konfidensintervall) per 100 CYFU totalt. Ju fler par som följs och ju längre tiden går desto snävare kommer konfidensintervallet bli. Om man endast tittar på analsex blir konfidensintervallet större, eftersom färre aktiviteter registrerats, och hamnar på 0-1,0 per 100 CYFU. I en systematisk review av alla publicerade studier fanns inget fall av smittöverföring från behandlade patienter med känt lågt virustal och risken för smittöverföring beräknades till 0-0,01 per 100 CYFU (3).

Sammantaget blir bedömningen att risken för smittöverföring vid oskyddad sex är minimal såvida förutsättningarna för välinställd behandling är uppfyllda. Eftersom risken inte kan betraktas som beaktansvärd föreligger inte indikation för uppföljande HIV-testning. Däremot bör enligt tidigare resonemang HIV-test frikostigt erbjudas. I analogi med detta resonemang rekommenderar inte RAV postexpositionsprofylax (PEP) om det kan dokumenteras att indexfallet har välinställd behandling (www.rav.nu). Detta gäller såväl vaginal, anal som oral sex.

b. Annan exposition

Risken för smittöverföring vid intravenöst missbruk (delade verktyg) minskar av antiviral behandling men det är oklart hur mycket (6). Intravenös exposition via blod eller blodprodukter, inkl delning av verktyg vid intravenöst missbruk, medför en icke obetydlig smittrisk och HIV-testning och uppföljning är därför indicerade.

Smittrisken vid sticktillbud, ex. inom sjukvården, är i de flesta fall sannolikt jämförbar med sexuell exposition och inte heller i dessa situationer rekommenderas PEP (www.rav.nu) eller testning. En individuell bedömning bör dock göras och i fall med risk för överföring av större mängd blod kan både PEP och testning vara indicerade. Detta är dock en mycket ovanligt situation som undantagsvis inträffat vid ex. kirurgi. I en normal provtagningssituation är risken för exponering ej beaktansvärd. Samma sak gäller vid normal tandvård, d.v.s. där ingen större kirurgi ingår.

Risken för ett barn att smittas under graviditet och förlossning är i Sverige < 0,5 % om den HIV-infekterade mamman är välbehandlad och övriga profylaktiska rekommenderade åtgärder följs. Läkemedelsprofylax rekommenderas till det nyfödda barnet som följs med testning i enlighet med nationella riktlinjer (7).

4. SAMMANFATTNING

a. Exposition med risk för smittöverföring

- i) Obehandlad HIV
 - Sexuell exposition
 - Exposition via blod eller blodprodukter, inkl. intravenöst missbruk (delade verktyg)
 - Mor till barn vid graviditet och förlossning
- ii) Behandlad välinställd HIV
 - Exposition via blod eller blodprodukter, inkl. intravenöst missbruk (delade verktyg)
 - Mor till barn vid graviditet och förlossning

b. Ej beaktansvärd risk för smittöverföring

- i) Behandlad välinställd HIV
- Sexuell exposition
 - Sticktillbud
 - Besök i sjukvård och tandvård (ej kirurgi)

REFERENSER

1. Albert J, Berglund T, Gisslen M, Groon P, Sonnerborg A, Tegnell A, et al. Risk of HIV transmission from patients on antiretroviral therapy: A position statement from the Public Health Agency of Sweden and the Swedish Reference Group for Antiviral Therapy. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2014 Oct;46(10):673-7. PubMed PMID: 25073537
2. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *The New England journal of medicine*. 2011 Aug 11;365(6):493-505. PubMed PMID: 21767103. Pubmed Central PMCID: 3200068.
3. Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M, Bondy L, Antoniou T, Margolese S, et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PloS one*. 2013;8(2):e55747. PubMed PMID: 23418455. Pubmed Central PMCID: 3572113.
4. Rodger A, Bruun T, Cambiano V, Vernazza P, Estrada V, van Lunzen J, et al. HIV Transmission Risk Through Condomless Sex If HIV+ Partner On Suppressive ART: PARTNER Study (153LB). *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Boston, MA, USA2014*.
5. Rodger AJ, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Estrada V, Van Lunzen J, et al. Further research needed to support a policy of antiretroviral therapy as an HIV prevention initiative. *Antiviral therapy*. 2013;18(3):285-7. PubMed PMID: 23615792.
6. Wood E, Milloy MJ, Montaner JS. HIV treatment as prevention among injection drug users. *Current opinion in HIV and AIDS*. 2012 Mar;7(2):151-6. PubMed PMID: 22227587.
7. Naver L, Albert J, Bottiger Y, Carlander C, Flamholz L, Gisslen M, et al. Prophylaxis and treatment of HIV-1 infection in pregnancy: Swedish recommendations 2013. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2014 Jun;46(6):401-11. PubMed PMID: 24754479.

Allmän uppföljningstid efter HIV-exposition

Av *Hans Gaines*

Folkhälsomyndigheten.

Följande information avser uppföljningstid i allmänhet medan uppföljning med snabbtester, uppföljning av barn till HIV-positiva mödrar samt uppföljning efter behandling med antiretroviral terapi presenteras på annan plats.

1. METOD

Genom litteratursökningar med kombinationer av sökkorden HIV, marker, antibody/ antibodies, antigen, early infection, early, earliest, diagnosis, infection, serokonversion, panel, staging, timepoint, window period, incubation period, primary HIV infection, acute HIV infection identifierades c:a 1200 publicerade rapporter. För samtliga rapporter bedömdes sammanfattningar och om dessa visade att informationen var relevant rekviderades kompletta rapporter för bedömning. Relevanta referenser rekviderades i upprepade steg för att identifiera källor och originalarbeten för bedömning. Sammanlagt c:a 140 originalmanuskript bedömdes varav de viktigaste upptas som referenser.

2. BAKGRUND

2.1 Diagnostiska markörer vid tidig HIV-infektion

HIV-infektion kan diagnostiseras med laborietester för direkt påvisning av HIV-specifik nukleinsyra, antigen eller odling, eller indirekt genom påvisning av specifika IgG- och/eller IgM-antikroppar mot HIV. När dessa diagnostiska markörer uppträder vid tidig HIV infektion beskrevs genom studier av patienter med primär HIV infektion 1987-1988 med undantag för nukleinsyre-påvisning som beskrevs på 1990-talet sedan PCR-tekniken utvecklats.

2.2 Primär HIV infektion

Studier av patienter med primär HIV infektion har haft stor betydelse för kunskap om diagnostik av tidig HIV infektion. Begreppet primär HIV infektion användes tidigt för att beskriva patienter med en akut sjukdom följt av serokonversion mot HIV men har också definierats som de första sex månaderna av HIV-infektion. Som regel avses dock med primär HIV infektion den akuta sjukdom som patienter kan utveckla tidigt vid HIV-infektion, ibland kallad akut HIV infektion eller akut retroviralt syndrom. Hos vissa patienter utvecklas en typisk sjukdomsbild, men många får en mildare och mer ospecifik akut sjukdom. Den vanliga uppfattningen är att de allra flesta utvecklar någon form av akut sjukdom efter HIV-infektion (1-3) men en mildare eller t o m asymptomatisk primär HIV infektion tycks vara mer frekvent efter smitta direkt in i blodet (4). Det finns inga rapporter om skillnader för utveckling av diagnostiska markörer mellan patienter med uttalad, mild eller asymptomatisk primär HIV infektion och resultat från studier av patienter med akut sjukdom uppfattas som regel som allmängiltiga.

2.3 Tester för HIV-diagnostik

Screeningtester, även kallade sållningstester, för HIV har utvecklats och förbättrats kontinuerligt och

olika generationer av tester som lanserats har blivit allt effektivare för att reducera den så kallade fönsterperioden – tiden efter HIV-smitta till positivt test (5, 6).

Första generationens tester, som blev tillgängliga 1985, kunde påvisa IgG-antikroppar mot HIV-antigen, som producerats genom lysering av infekterade celler. Dessa tester blev mycket värdefulla verktyg för HIV-området men hade inte alls lika hög känslighet och specificitet som senare lanserade tester. Med första generationens tester visades patienter med primär HIV infektion bli positiva 2-8 veckor efter symptomdebut.

Andra generationens tester, som lanserades 1988, påvisade också IgG-antikroppar mot HIV-antigen, men i form av rekombinant protein vilket innebar förbättrad kvalitet och patienter med primär HIV infektion visades regelbundet positiva ungefär 2 veckor efter symptomdebut.

Tredje generationens (sandwich) tester, som blev tillgängliga 1994, kunde också detektera de IgM-antikroppar, som utvecklas något tidigare än IgG-antikroppar och med dessa tester kunde patienter med primär HIV infektion bli positiva redan första sjukdomsveckan.

Fjärde generationens tester som kom 1999 är kombinationstester, som kan påvisa såväl anti-HIV antikroppar som HIV-antigen. HIV-antigen finns påvisbart tidigare än antikroppar mot HIV och patienter som undersöks vid insjuknande i primär HIV-infektion uppvisar redan höga koncentrationer av HIV-antigen och testar positivt redan i prov tagna innan symptomdebut. Fjärde generationens screeningtester har visats ha hög känslighet för HIV-antigen för HIV-1 grupp M subtyper och HIV-1 grupp O, samt för antikroppar mot HIV-1 grupp M subtyper, HIV-1 grupp O samt HIV-2 (7-9).

När nya generationer av screeningtester blivit kommersiellt tillgängliga har de, i de flesta länder i västvärlden, relativt omgående ersatt tidigare generationers tester men i USA har det som regel tagit flera år ytterligare innan de nya testerna godkänns, vilket är viktigt att ta i beaktande vid analys av amerikanska studier.

Screeningtester används såväl för klinisk HIV-testning som för screening av blodgivare och numera använder samtliga svenska laboratorier fjärde generationens kombinationstester för screeningundersökningar. Positiva resultat med screeningtester bekräftas alltid genom analys med tester som immunoblotting/ Western blot, vilka parallellt identifierar antikroppar mot olika HIV-antigen och därför har högre specificitet för att fastställa HIV-infektion, samt genom analys av nytt prov för att utesluta provförväxling.

Med tester för påvisning av HIV-RNA kan tidig HIV infektion påvisas några dagar tidigare, än om ett fjärde generationens screeningtest används, men behovet av sådan testning för klinisk diagnostik är begränsat. Däremot har de flesta länder i västvärlden, dock inte Sverige, valt att komplettera testning av blodgivare med tester för påvisning av HIV-RNA.

2.4 Rekommendationer för uppföljningstid efter HIV-exposition

Sex månaders uppföljning från 1985

När HIV-tester blev kommersiellt tillgängliga 1985 etablerades snabbt en rutin att följa upp de som kunde ha blivit exponerade för HIV under sex månader innan ett negativt testresultat ansågs tillförlitligt. Något egentligt underlag för att rekommendera sex månaders uppföljning hade inte presenterats, men det anslöt till en befintlig rekommendation om sex månaders uppföljning av patienter med ej slutgiltigt bedömbart Western blot-resultat. 1987 visades att tiden från smitta till

serokonversion med olika tester och för olika patienter med primär HIV infektion kunde variera från 4 veckor till 10 veckor och en uppföljningstid på sex månader bedömdes rimlig.

Silent infections och seroreversion?

I början av 1990-talet presenterades resultat, med användning av den då nya PCR-tekniken, som föreslogs visa att människor kunde vara HIV-infekterade i många år utan att utveckla antikroppar och att de därför testade negativt med vanliga screeningtester. Från amerikanskt håll lanserades begreppet "silent infections" vilket föreslogs innebära att latent HIV-infektion kunde etableras för att först efter många år aktiveras varpå patienterna serokonverterade till positiva screenintestresultat. Samtidigt rapporterades också från USA ett antal fall där HIV-positiva personer vid uppföljning kommit att testa negativt och begreppet "sero-reversion" myntades vilket föreslogs innebära att vissa patienter kunde spontant tillfriskna och bli botade från HIV-infektion. Senare visades att PCR-resultaten berodde på att man inte tillräckligt väl kontrollerat den höga risken för kontamination med då använda rutiner och fynden av "seroreverterare" visades bero på provförväxlingar och inadekvata rutiner vid blodbanker. Men alla sådana rapporter hade inneburit att förtroendet för HIV-testning hade begränsats och kunskapen ifrågasattes. I mitten av 1990-talet rekommenderade några länder fortfarande sex månaders uppföljning, andra hade ändrat till tolv månader, men i många länder fanns inga officiella rekommendationer alls.

Tre månaders uppföljning från 1995

I Sverige hade ett omfattande material av prov från patienter med primär HIV infektion insamlats och samtliga tillgängliga tester utvärderats. Vid en analys med första generationens tester hade patienterna testat negativt upp till 4-10 veckor efter smitta men nu visades att med de då tillgängliga andra generationens tester blev patienterna positiva redan 2-4 veckor efter infektion. Dessutom visades att patienterna innan de utvecklat påvisbara antikroppar regelbundet var positiva vid HIV-RNA-påvisning och HIV-antigenpåvisning. Denna information publicerades i Sverige 1995 (10) och Smittskyddsinstitutet rekommenderade att uppföljningstiden efter HIV-smitta kunde reduceras till tre månader. Dessa resultat och bedömning presenterades därefter i internationell litteratur (11). Sedan dess har en rekommendation om tre månaders uppföljning blivit allmänt rekommenderade i de flesta länder. Men senaste åren har förslag om kortare uppföljning under sex veckor (12) eller fyra veckor (13) presenterats.

3. KUNSKAP MED RELEVANS FÖR UPPFÖLJNINGSTID

3.1 Experimentell djurmodell

I svenska och europeiska vaccinstudier med SIV-infektion, har djuren principiellt utvecklat SIV-antikroppar och visat serokonversion vid standardiserad analys fyra veckor efter infektion med undantag för enstaka djur som haft ett snabbt sjukdomsförlopp och visat ett avvikande mönster med utveckling av antikroppar sent eller inte alls. (14). Med djurmodell har också etablerandet av tidig infektion studerats och sådana undersökningar har visat att infektion först etableras lokalt vid ingångsport och därefter i lokala lymfkörtlar följt av debut av viremi och systemisk spridning i slutet av första veckan efter infektion (1, 15). Liknande studier finns inte för HIV-infektion i människa.

3.2 Blodgivarpaneler

I vissa fall har blodgivare, som upptäckts HIV-infekterade, lämnat frekventa prov såväl innan som efter

att HIV-infektion påvisats. Sådana serier av prov från många olika blodgivare har insamlats och sedan kunnat användas för att analysera när olika typer av HIV-tester blir positiva. Sådana undersökningar (16-18) har givit underlag för beräkning av genomsnittliga perioder för uttryck av olika diagnostiska markörer som kan påvisas med standardtester. Olika undersökningar har givit relativt samstämmiga resultat och sammanfattningsvis beskrivs att viremi debuterar följt av kontinuerligt ökande koncentrationer av virus i blod vilket kan påvisas med ultrakänsliga tester under c:a 3 dagar innan tröskeln för standardtest (50 kopior/ml HIV-RNA) uppnås. HIV-RNA är därefter påvisbart under ytterligare c:a 4-7 dagar innan koncentrationer för HIV-antigen – en annan markör associerad med viremi – ökat så pass att även tester för HIV-antigen blir positiva. Båda dessa markörer kan därefter fortsatt påvisas under c:a 5-7 dagar innan påvisbara antikroppar mot HIV utvecklats, till att börja med av IgM-typ men 3-5 dagar senare också av IgG-typ.

Dessa undersökningar har inneburit att möjligheten att med olika tester påvisa HIV-infektion under "infektiös fönsterperiod" nu anses klarlagd. Med infektiös fönsterperiod avses perioden från debut av viremi (och smittsamhet), medan patienten testar negativt, fram till dess att patienten testar positivt med den HIV-test för vilken fönsterperiod undersöks. Den etablerade kunskapen är mycket värdefull för att beräkna effektivitet för olika tester av blodgivare men också för att kartlägga diagnostiska möjligheter vid tidig HIV infektion. Men det är viktigt att poängtera att som regel saknas uppgifter om såväl smittväg som tidpunkt för smitta för de individer från vilka serier av prov insamlats. Det innebär att även om dessa undersökningar med blodgivarpaneler har tillfört mycket värdefull kunskap kan de dock inte ge information om tid från smitta till debut av viremi och andra diagnostiska markörer.

I en undersökning från 2005 (19) rapporterades att enstaka patienter kunde vara låggradigt HIV-RNA-positiva, t ex i 1-2 av tio testade replikat, följt av att HIV-RNA inte kunde påvisas i flera senare prov tagna under dagar-veckor innan perioden av konstant ökande koncentrationer av HIV-RNA inträdde. Författarna bedömde att detta kunde betyda att i vissa fall förekom "low level viremia" innan peristerande viremi etablerades. Detta har därefter inte rapporterats av andra under de snart tio år som passerat sedan rapporten publicerades och resultaten är således inte bekräftade. Möjliga alternativa förklaringar till fynden kan vara kvalitetsproblem eller förekomst av låg koncentration av HIV i blod efter blodsmitta; ingen information om smittvägar och tider för smitta fanns tillgängliga för dessa blodgivarpaneler.

3.3 Tidigt rapporterade fallbeskrivningar

Under främst 1980-talet presenterades ett stort antal fallbeskrivningar avseende primär HIV infektion i litteraturen. För många av dessa bedömdes HIV ha överförts genom att sjukvårdspersonal stuckit sig på injektionsnålar och liknande vilket innebar att det kunde finnas exakta uppgifter om när smitta skett – även om det inte kunde uteslutas att smitta skett på annat sätt i det enskilda fallet. I många fall hade dock prov tagits ganska sällan och de analyserades med dåtidens tillgängliga första generationens test, med vilka tid för serokonversion varierade mellan olika patienter och tester (20), och resultat vid analys av sparade prov med nya tester har inte rapporterats. Det innebär att resultaten av dessa fallbeskrivningar har begränsad betydelse för nutida förhållanden.

I en studie publicerad 1989 (21) analyserades information från 45 fallbeskrivningar från litteraturen och man beräknade en mediantid till serokonversion på 2,1 månader samt att 95% skulle serokonvertera inom 5,8 månader. I en annan studie av 53 fall av HIV-smitta till sjukvårdspersonal konstaterades att för 87% av fallen fanns inte ett negativt testresultat på prov taget mer än en månad

efter smitta (22). Det finns dessutom ett fåtal fall beskrivna där HIV-antikroppar utvecklades först mellan 8 och 9,5 månad enligt en första generationens test vid ett fall av simultan HIV- och HCV-smitta med snabbt förlopp (23) eller helt utebliven serokonversion hos patienter med påvisbar viremi (24, 25).

3.4 Primär HIV infektion

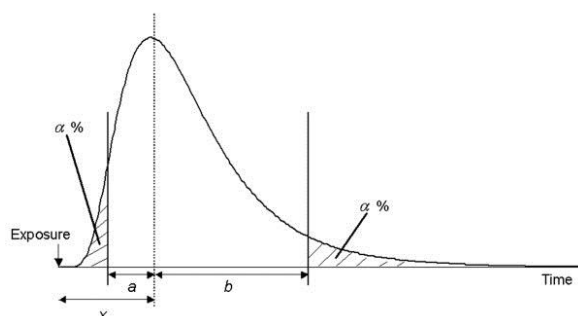
Vid en genomgång av översiktsartiklar och sammanställningar om tidig HIV infektion (1, 2, 26-29) samt dessa artiklars referenser, visas att information om tid från HIV-smitta till positiv diagnos hos människa ofta refererar till undersökningar av blodgivarpaneler – som är värdefulla för att fastställa tidsmässig relation mellan olika diagnostiska markörer under infektiös fönsterperiod men inte tillför komplett information om tid från smitta – samt till undersökningar med apmodeller. Uppgifter om inkubationstider ges dessutom ibland utan referens, eller refereras till kunskap som har begränsad eller ingen relevans alls för inkubationstider, och betydelsefulla originalarbeten refereras ofta inte alls. Liknande problem har nyligen beskrivits i ett arbete där kunskapsunderlag för inkubationstider för nio virala luftvägsinfektioner utvärderades (30).

Översiktsartiklarna refererar dock, antingen direkt eller via referenser, till originalstudier av patienter med primär HIV infektion där inkubationstider beräknats. Information om inkubationstid kan, oberoende av vid vilka tidpunkter provtagning skett eller vilka tester som använts i det enskilda fallet, ge värdefull kunskap för beräkning av fönsterperiod eftersom patienterna vid symptomdebut redan uppvisar höggradig viremi, testar positivt för HIV-antigen flera dagar innan insjuknande, samt utvecklar HIV-antikroppar inom några dagar. Det innebär att en väl genomförd kartläggning av inkubationstider vid primär HIV infektion kan "översättas" till fönsterperioder för olika tester och i detta sammanhang är speciellt den fönsterperiod som gäller för kombinationstester betydelsefull för att uppskatta behov av uppföljningstid.

4. INKUBATIONSTID FÖR PRIMÄR HIV INFEKTION

4.1 Inkubationstider för akuta infektionssjukdomar

Epidemiologen Sartwell analyserade redan på 1950-talet inkubationstider för olika infektionssjukdomar och fann att de kunde uppfattas följa en lognormalfördelning (31). Även om även också andra metoder föreslagits sedan dess har Sartwells bedömning fortfarande hög acceptans. Sartwell föreslog att två parametrar skulle användas för att beskriva fördelning av inkubationstider: median och "dispersion factor", det sistnämnda ett mått på variabilitet.



Den teoretiska modellen för lognormalfördelade inkubationstider illustreras av figuren, men den exakta funktionen och fördelningen är förstås olika för infektionssjukdomar med relativt snäv inkubationstid jämfört med sjukdomar med mer variabel inkubationstid.

De två parametrar som är nödvändiga för att beräkna funktionen som beskriver inkubationstid för primär HIV infektion är således median samt ett mått på variabilitet.

4.2 Evidensstyrka för fallbeskrivningar

Information om inkubationstid för patienter med primär HIV infektion kan erhållas från beskrivningar av enskilda fall, eller från studier av patienter med primär HIV infektion men dessa studier bör, i detta avseende, principiellt betraktas som samlade fallbeskrivningar. Den information som vanligen är svårast att säkra är *när* smitta skett. I många fall har flera potentiella tillfällen förekommit och det är inte möjligt att veta vid vilket tillfälle som HIV överfördes. I undantagsfall rapporteras dock bara ett enda tillfälle då exposition för HIV kan ha förekommit men det är sällan möjligt att säkert fastställa om informationen är korrekt eller inte.

En uppgift om inkubationstid kan således för varje enskild fallbeskrivning vara sann, något felaktig eller komplett felaktig. Hur säker information som erhålls kan bero på flera faktorer, exempelvis om den kommer från en prospektiv studie eller insamlats retrospektivt och långt i efterhand med ökad risk för minnesfel; om särskild vikt lagts på kartläggning av tidpunkter för exposition och inkubationstid, eller om detta varit information av lägre prioritet för studien. Dessa felkällor kan påverka data från varje enskild fallbeskrivning men kan också förekomma som generella systemfel i studier med konsekvens för de sammanlagda resultaten.

När det gäller evidensstyrka uppfattas fallbeskrivningar som vetenskapliga anekdoter och har således ett jämförelsevis mycket begränsat värde. Men i brist på annat underlag är det ändå nödvändigt att kritiskt granska tillgängliga fallbeskrivningar för att undersöka om användbara mönster kan identifieras t ex kunskap om median och variabilitet för inkubationstid för beräkning av lognormalfördelning av inkubationstid för primär HIV infektion.

4.3 Inkubationstider från enskilda eller studier med fallbeskrivningar

Analys av enskilda fallbeskrivningar

I en analys av 16 fall av HIV-infektion efter sexuell smitta som beskrivits fram till 1988 rapporterades en inkubationstid på ungefär 2 veckor för de flesta fall och inom 11-28 dagar för samtliga, förutom en patient vars inkubationstid uppskattades till antingen 5 dagar eller 6 veckor (32)

I en sammanställning av publicerade fall av HIV-smitta till sjukvårdspersonal fram till 1984-2002 rapporterades 41 fall av där en akut sjukdomsbild utvecklades efter ett förmodat känt smittotillfälle (33) samt ytterligare ett fåtal som erhållit postexpositionsprefylax (PEP) med tre läkemedel. För dessa 41 fall beskrevs inte inkubationstid i dagar, utan vilken vecka efter exposition sjukdom förekom; symptomdebut 14 dagar efter exposition beskrevs exempelvis som "sjukdom tredje veckan efter exposition".

För 23 av fallen (56%) beskrevs sjukdom under andra/tredje veckan efter exposition; för ytterligare 13 fall (32%) angavs sjukdom vecka 4, 5 eller 6.

Dessutom uppgavs 5 av de 41 ha utvecklat sjukdom ännu senare efter exposition: 8 veckor efter blod på händer och armar (hade också öronseksem), 9 veckor efter nålstick, 11 veckor efter mukokutan exposition, 18 veckor efter nålstick samt 23 veckor efter nålstick. Tre av dessa fem fall inträffade 1985-1986, de övriga två 1991-1992.

De tio patienter som erhållit PEP med AZT var sjuka vecka 2 (1 st), vecka 3 (6 st) eller vecka 5/6 (3 st) medan de fyra patienterna som erhållit PEP med AZT och DDI var sjuka vecka 3, 4, 6 eller 11.

17/41 fall rapporterades från USA 1985-1993 medan 24/41 rapporterades från övriga världen. Anmärkningsvärt var att av de 5 fallen med mer än sju veckors förmodad inkubationstid var 4 fall från USA där testningen under väsentligen hade skett med första generations screeningtester medan bara 1 fall rapporterades från övriga världen där testningen väsentligen skett med andra eller tredje generationens screeningtester.

Svenska studier

När det gäller uppgifter om inkubationstid hänvisar översiktsartiklarna om primär HIV infektion ofta direkt till svenska studier, eller indirekt, via andra artiklar som i sin tur hänvisar till de svenska studierna. Diagnostiska och kliniska originalarbeten om primär HIV infektion publicerades som regel först av den svenska forskargruppen vilket bekräftar värdet av dessa studier (20, 32, 34-38). I de prospektiva studierna av primär HIV infektion under 1985-2000 inkluderades c:a 40 patienter varav endast ett tillfälle för smitta registrerades för 15 av dessa patienter. Inkubationstiden uppskattades till 11, 27 och 28 dagar för tre patienter 1985 men för övriga bedömdes inkubationstiden vara 13, 13, 14, 14, 14, 14, 14, 14, 14, 15 och 15 dagar. Under samma period bedömdes inkubationstiden vara 13, 14, 14, 14 och 15 dagar hos ytterligare fem patienter som dock inte rekryterades till studierna. Övriga patienter uppgav potentiell exposition vid multipla tillfällen inklusive vid c:a 2 veckor innan symtomdebut.

I studierna lades särskild vikt på att identifiera smittotillfällen och förmodade smittkällor kontaktades för undersökning. Inledningsvis noterades att oklara eller felaktiga uppgifter förekom och patienterna djupintervjuades för att identifiera skäl för detta. De orsaker som framkom var en obägenhet att upplysa undersökande läkare eller patientens partner om ett smittfall eller ett riskbeteende eller helt enkelt en vilja att förtränga händelsen. När patienterna inledningsvis intervjuades var de akuta sjuka och hade dessutom nyss förstått att de kunde vara HIV-infekterade vilket också kunde påverka förmågan att ge korrekt information och initialt givna felaktiga uppgifter kunde upplevas obehagliga att korrigera i efterhand. Men information om inkubationstid var prioriterat i studien och efter noggrant genomförda intervjuer blev resultatet att de flesta patienter hade en inkubationstid på 13-15 dagar.

Danska studier

I en vägledning från danska Sundhetsstyrelsen har en arbetsgrupp bedömt att kombinationstesten i 98-99% är positiv redan en månad efter smitta men referenser saknas. Vid kontakt med arbetsgruppens medlemmar framkommer att bedömningen baseras på så kallad kvalificerad gissning, och vid kontakt med danska specialister på primär HIV infektion rapporteras att man bedömer att de svenska publicerade resultaten, med en inkubationstid på c:a 2 veckor för de flesta samt inom fyra veckor för alla, stämmer väl överens med danska erfarenheter även om de danska resultaten inte detaljanalyserat och offentliggjorts (39).

Studier från övriga Europa och Australien

I många länder identifierades patienter med tidig infektion från studier av osmittade med riskbeteende som undersöktes regelbundet, vanligen genom testning var tredje-sjätte månad inklusive registrering av symptom och expositionsuppgifter, ofta genom enkäter som deltagarna fyllde i själva. Sådana rutiner är inte lika effektiva för att tidigt identifiera patienter med primär HIV infektion. Som exempel kan ges att i holländska studier av patienter med primär HIV infektion rapporterades påvisning av HIV-antigen och anti-HIV IgM hos 26% respektive 49% av patienterna (40) medan båda markörerna identifierades hos 100% av patienterna i de svenska studierna. Ett annat exempel är att den akuta sjukdomen vid primär HIV infektion tidigt beskrevs hos 10 patienter från en studie i Australien (41) men i efterhand kunde de ansvariga för studien visa att flertalet av dessa patienter faktiskt inte alls hade sjukdom associerad med primär HIV infektion (42). I en samarbetsstudie från Schweiz och Australien (43) avseende 70 patienter med primär HIV infektion rapporterades inkubationstider på median 22 dagar och intervall 5-70 dagar.

Amerikanska studier

Två studier med information om inkubationstid (44, 45) beskriver 3 resp. 2 patienter som uppgav 6 veckor, 8 veckor och 3 månader respektive 20 dagar och 4 veckor från exposition till symptomdebut; studierna syftade i första hand till att kartlägga virologiska skeenden hos patienter som var sjuka i primär HIV infektion.

I en annan studie av 46 patienter som rekryterades till vid median 51 dagar efter serokonversion (46) rapporterades 12 pat med endast ett smittotillfälle med median inkubationstid på 15 dagar, med intervall 5-29 dagar. Ett oväntat fynd var att 4 av patienterna bedömdes smittade genom orogenital kontakt. I en ytterligare studie avseende HIV-vaccin (47) rapporterades 132 patienter med PHI som rekryterades i genomsnitt 4 månader efter serokonversion men kartläggning av expositioner visade multipla tillfällen för de allra flesta och inkubationstider kunde inte beräknas. En studie (48) som gällde tidig zidovudinbehandling inkluderade 28 patienter med primär HIV infektion som rekryterades vid sju olika centra i genomsnitt 18 dagar efter symptomdebut och tid från smitta till symptomdebut beräknades till i median 16 dagar (intervall 1-284 dagar).

I en nyligen publicerad studie (49) rekryterades 37 patienter med en mediantid från smitta till inklusion på 23 dagar (intervall 5-60 dagar). Sju av patienterna bedömdes ha exponerats vid endast ett tillfälle, några ytterligare vid flera tillfällen men under en begränsad tid (och då uppskattades genomsnittet för de olika tillfällena som tillfälle för smitta) och inkubationstiden beräknades till median 14 dagar (IQR 25-75% 11-17 dagar, intervall 9-21 dagar). I denna studie genomfördes dessutom detaljerad virologisk undersökning av patienterna och deras kontakter. För 15 patienter identifierades smitta med endast en HIV-variant och vid analys av sekvensmångfald, efter amplifiering av ett genom, uppskattades smittotillfälle med så kallad molekylär klockmodell och dessa resultat jämfördes med en empirisk uppskattning att smitta skett 14 dagar innan symptomdebut; resultatet av jämförelsen var korrelation på $>0,7$. En ännu högre korrelation erhöles om patienter som rekryterats mer än fyra veckor efter symptomdebut eliminerades vilket tolkades som att "recall bias" ökade med ökad tid innan rekrytering.

I en undersökning från Thailand publicerad 2013 (50) av nysmittade patienter med primär HIV infektion beskriver man visserligen inte inkubationstid och akut sjukdom, men har försökt bestämma tidpunkt för infektion genom att insamla uppgifter för exposition 30 dagar innan första undersökning, samt vid denna undersökning "baseline" undersökt prov med RNA-test, med 4e generationens kombinationstest, tredje generationens sandwichtest samt andra generationens test. De som testade

positivt med en eller flera av de tre först nämnda men negativt med sistnämnda tolkade som primär HIV infektion med avsaknad av anti-HIV IgG-antikroppar. Sammanlagt över 50 000 patienter undersöktes och man identifierade sammanlagt 68 patienter. Dessa sammanställdes i tre grupper: a) RNA+ enbart (n=25, tid från exposition median 12, IQR 9-15, range 4-40); b) Rna+Ag+IgM- (n=12, median 17, IQR 15-21, range 10-34); c) IgM+ (n=31, median 18, IQR 13-22, range 9-33). Även om studien är imponerande och resultaten intressanta bör de tolkas med försiktighet ev flera skäl. Bland annat används tidpunkt för "baseline" för resultat vilket innebär att den som testar positivt för en markör kan ha varit positiv många dagar innan "baseline". Vidare exkluderades hela 9% av de först insamlade patienterna med motiv att resultaten inte var reproducerbara vilket tolkades som tekniska fel. Slutligen begränsades således insamling tidpunkter för exposition till 30 dagar innan "baseline" samt registrerades av okänd omfattning multipla expositioner för patienter och då användes "genomsnittstid". Vid kommunikation med författaren anger han dessutom att resultaten bör tolkas med försiktighet med hänvisning till osäkerhet avseende bedömning av expositionstider i studien.

Nyligen presenterade Centers for Disease Control and Prevention uppdaterade rekommendationer för laborativ diagnostik av HIV infektion. I rekommendationerna presenteras en omfattande och noggrann kartläggning av när diagnostiska markörer uppträder och hur väl olika tester kan upptäcka dessa. Man ger dock inga direkta rekommendationer om uppföljningstid men anger att "The interval between HIV infection and the appearance of HIV-1 RNA is estimated to be around 10 days, but the absolute range is not yet known." och hänvisar till fem studier. Två av dessa är av från de svenska studierna av primär HIV infektion (11, 38) medan tre är från andra typer av studier men ett av dessa refererar till fem arbeten avseende inkubationstid: tre svenska studier (11, 32, 38) samt två amerikanska (45, 46).

4.4 Analys av information om inkubationstid från fallbeskrivningar

Inledningsvis kan konstateras att de allra flesta samstämmigt rapporterar en median inkubationstid på c:a 2 veckor vilket innebär ett starkt stöd för att den uppgiften är korrekt. En konsekvens av detta är att de studier som rapporterar avvikande median inkubationstid kan bedömas innehålla alltför mycket information som inte är lika säker och resultat från dessa studier (43-45) inkluderas därför inte. I de svenska studierna liksom i en amerikansk studie (49) har patienterna rekryterats tidigt och studierna har särskilt syftat till kartläggning av inkubationstid vilket innebär att informationen har hög grad av tillförlitlighet. I två andra amerikanska studier har inte detaljerad beskrivning av inkubationstid varit en framträdande målsättning och patienterna har dessutom rekryterats relativt lång tid efter symptomdebut (48) eller serokonversion (46) vilket ökar risken för att icke korrekt information om inkubationstid insamlats.

När det gäller de tidiga fallbeskrivningarna (32) av HIV-infektion överförd genom sexuell kontakt har många av dessa relativt säkra uppgifter om tidpunkt för smitta men vissa har det inte och dessutom har de fallen rapporterats från olika platser vilket ökar risken för varierande kvalitet. De publicerade fallen av smitta till sjukvårdspersonal kan också till största delen förutsättas vara korrekta men anmärkningsvärt att de få fallen av relativt längre tid från förmodad exposition till insjuknande inträffade relativt mer ofta när första generationens tester användes och speciellt första åren som tester blev tillgängliga.

Median inkubationstid

De olika studierna beskriver samstämmigt en median inkubationstid på c:a två veckor och denna kan dessutom preciseras till 14 dagar eftersom de enstaka rapporter om 1-2 dagar längre median

inkubationstid rimligen kan antas bero på ett ökat antal fall med icke korrekta uppgifter i dessa studier. När det gäller de enskilda fallbeskrivningarna är det svårare att uppskatta inkubationstider eftersom sammanställningen endast anger vilken vecka de var sjuka men att 56% var sjuka vecka 2 eller 3 (7-20 dagar efter exposition) kan vara förenligt med en median inkubationstid på omkring 2 veckor.

En viktig konsekvens av denna bedömning är att åtminstone hälften av patienter med primär HIV infektion kan förväntas testa positivt med nu använda fjärde generationens screeningtest redan omkring 2 veckor från smitta.

Variabilitet för inkubationstid

Detta är betydligt svårare att beräkna. Flera studier anger bara ett intervall från kortaste till längsta uppskattade inkubationstid vilket innebär att uppgifter om variabilitet endast baseras på två fall medan information om inkubationstid för övriga fall i studien helt saknas vilket innebär att variabilitet inte alls kan bedömas i dessa studier.

De svenska studierna tyder på en låg grad av variabilitet med exakt 14 dagars inkubationstid för drygt hälften av patienterna och 13-15 dagar för 85%. Ett interkvartilintervall (25-75 percentil) på 11-17 dagar rapporterades från en annan studie (49) och en inkubationstid på ungefär två veckor – dvs 11-17 dagar - rapporterades för de flesta av 16 tidigt rapporterade fallbeskrivningar av sexuell smitta med ett intervall för inkubationstid på 11-28 dagar (32). När det gäller smitta till sjukvårdspersonal är det svårare att bedöma eftersom vi saknar exakta inkubationstider, men 25-75% av fallen beskrivna från USA var sjuka vecka 3,4,5, eller 6 efter förmodad exposition medan 25-75% av fallen från övriga världen var sjuka vecka 3. Dessa studier/sammanställningar tillhandahåller alltså viss information om variabilitet definierat som hur stor andel av patienterna som uppvisar en inkubationstid som ligger nära beräknad median inkubationstid.

5. BERÄKNINGAR FÖR UPPFÖLJNINGSTID

5.1 Vilken säkerhet bör uppnås med vald uppföljningstid?

Vid beslutet att rekommendera 3 månaders uppföljningstid 1995 bedömdes att en kortare uppföljning visserligen med stor sannolikhet skulle innebära att säker HIV-testning etablerades, men målsättningen var att garantera en betryggande säkerhetsmarginal för diagnostik av HIV som fortfarande bedömdes vara en ej behandlingsbar dödlig sjukdom. De framsteg som därefter gjorts innebär att HIV-infektion numera kan betraktas som en behandlingsbar kronisk infektion vilket innebär att det kan vara rimligt att acceptera en annan säkerhetsnivå.

Vilka konsekvenser skulle en uppföljningstid på X veckor få, om testning vid X veckor efter HIV-smitta bedöms vara en tidpunkt då 99% beräknas bli positiva vid testning?

Till att börja med gäller då 99% endast för de som exponerats för HIV vid ett enda tillfälle och därefter testats exakt X veckor efter infektion. Vid testning av nyinfekterade X veckor efter *senaste* potentiella smittotillfälle kan flera tidigare tillfällen då smitta överförts ha förekommit vilket innebär att säkerhet att erhålla positivt resultat blir >99%.

I Sverige diagnostiseras ungefär 500 fall av HIV infektion årligen varav knappt 400 avser migranter från länder med hög HIV prevalens vilket innebär att dessa väsentligen varit HIV-smittade sedan en längre tid när de testas. En nyligen genomförd undersökning visade dessutom att av i Sverige bosatta personer som diagnostiseras HIV-positiva har c:a 2/3 infekterats mer än sex månader innan HIV-

testning (52). För befintliga förhållanden betyder det att endast något-några tiotal av nydiagnostiserade HIV-positiva skulle testas närmare X veckor efter smitta och då kan uppskattas att bara någon-några enstaka HIV-infekterade testa negativt under en tioårsperiod vilket betyder att c:a 99,95% av HIV-infekterade testar positivt.

Ett annat sätt att beskriva tillförlitlighet är hur säkert ett negativt testresultat efter X veckor i allmänhet är. Eftersom ungefär 100 000 kliniska HIV-tester utförs varje år i Sverige (blodgivarscreening borträknad) kan ett negativt HIV-resultat med befintliga förhållanden i allmänhet beräknas vara 99,9998% säkert.

Med stöd av ovanstående uppgifter kan en uppföljningstid X veckor efter infektion, då 99% testar positivt, anses vara en rimlig målsättning eftersom säkerhetsnivån i praktiken är långt högre än så.

5.2 Bedömning av variabilitet för inkubationstid och konsekvenser för uppföljningstid

Det finns således numera relativt god kunskap avseende de flesta parametrar av betydelse för uppföljningstid. Framför allt har perioder för uppträdande av diagnostiska markörer kartlagts och dessutom har visats hur väl numera använda kombinationstester kan identifiera dessa markörer. Vidare har visats att en uppföljningstid efter infektion då 99% testar positivt är en rimlig målsättning. Dessutom kan inkubationstider uppfattas vara lognormalfördelade och median inkubationstid för primär HIV infektion kan uppskattas till 14 dagar.

Den parameter för vilken endast begränsad information finns tillgänglig gäller variabilitet för inkubationstid. Men insamlad information ger ändå en indikation på ungefär storleksordningen för denna variabilitet. För att visa vilka konsekvenser för uppföljningstid, som variabilitet av olika grad innebär, har dessa beräknats (även om kalkyl utförs i andra riktningen för att utgå från rimliga tidpunkter för uppföljningstid). Förutsättningarna är att a) median för inkubationstid är 14 dagar, b) uppföljningstid bestäms till tidpunkt efter smitta då 99% av infekterade testar positivt, c) vid symptomdebut för primär HIV infektion har patienten redan varit positiv för HIV-antigen under två dagar d) inkubationstiden är lognormalfördelad, samt e) variabilitet uttrycks som för 25-75 percentil av resultat; "interquartile range" (IQR).

Variabilitet (IQR, 25-75%) Uppföljningstid

12,5-15,7 dagar	3 veckor
11,5-17,1 dagar	4 veckor
10,8-18,2 dagar	5 veckor
10,2-19,2 dagar	6 veckor
9,8-20,1 dagar	7 veckor
9,4-20,9 dagar	8 veckor
9,1-21,6 dagar	9 veckor
8,8-22,3 dagar	10 veckor
8,6-22,9 dagar	11 veckor
8,4-23,5 dagar	12 veckor

SLUTSATSER OCH KOMMENTARER

1. Den rekommenderade uppföljningstiden på 3 månader efter HIV-exposition kan sänkas.
2. Rekommendationen att reducera uppföljningstid till tre månader 1995 beslutades med antagandet att långa inkubationstider, som rapporterats för enstaka fall, inte var korrekta eller

mycket ovanliga. Eftersom denna rekommendation nu använts i två decennier i Sverige och i andra länder utan att problem rapporterats innebär det ett stöd för bedömningen att långa inkubationstider är sällsynta eller inte förekommer.

3. När 3 månader uppföljning rekommenderades 1995 dominerade andra generationens screeningtester i Sverige men nu används fjärde generations screeningtester med vilka infektion påvisas 2-3 veckor tidigare.
4. Enstaka fall finns beskrivna där fördröjd eller utebliven antikroppsutveckling mot HIV förekommit men i dessa fall har patienterna uppvisat viremi. Nu använda kombinationstester påvisar såväl HIV-antigen som HIV-antikroppar vilket innebär att negativt resultat vid fördröjd antikroppsutveckling inte riskeras som tidigare.
5. För patienter som misstänks infekterade med HIV-2, eller när snabbtester används, bör en förlängd uppföljningstid rekommenderas motsvarande tid för antikroppsvar.
6. Minst hälften av patienterna testar positivt redan c:a två veckor efter HIV-smitta.
7. Numera finns omfattande kunskap tillgänglig som underlag för beslut om uppföljningstid efter HIV-exposition, men informationen är fortfarande inte komplett för att exakt bestämma effekt, och beslut måste i viss mån baseras på sannolikhetsbedömning av experter.
8. Målsättningen måste vara att en gemensam allmän uppföljningstid används i landet för att möjliggöra att rationella rutiner finns tillgängliga för en smittspårningspliktig sjukdom samt för att undvika att kollegor, patienter och allmänhet ifrågasätter varför HIV-infektion kan uteslutas redan efter X veckor i A-stad medan hela Y veckor krävs i B-stad, vilket leder till ett minskat förtroende för HIV-testning och därmed ökande problem.

REFERENSER

1. Niu MT, Jermano JA, Reichelderfer P, Schnittman SM. Summary of the National Institutes of Health workshop on primary human immunodeficiency virus type I infection. *AIDS Res Hum Retorviruses* 1993;9:913-24.
2. N.M. Zetola, C.D. Pilcher. Diagnosis and management of acute HIV infection. *Infect Dis Clin North Am*, 21 (March (1)) (2007), pp. 19–48 vii
3. Tindall B, Barker S, Donovan B, et al. Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1988;148(4):945–9.
4. Sinicco A, For a R, Sciandra M, Lucchini A, Caramello P, Gioannini P. Risk of developing AIDS after primary acute HIV-1 infection. *J Acquir Immune Dedic Syndr* 1993;6(6):575-81.
5. Branson B. State of the Art for Diagnosis of HIV Infection. *Clin Infect Dis* 2007;45:S221-5.
6. Yerly S and Hirschel B. Diagnosing acute HIV infection. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 10 (1) 31-41 (2012)
7. Kwon JA, et al. Performance evaluation of three automated human immunodeficiency virus antigen-antibody combination immunoassays. *J Virol Methods* 2006;133(1):20-26.
8. Mulhlbacher A, et al. Performance evaluation of a new fourth-generation HIV combination antigen-antibody assay. *Med Microbiol Immunol* 2013;202(1):77-86.

9. Sickinger E, et al. Performance evaluation of the new fully automated human immunodeficiency virus antigen-antibody combination assay designed for blood screening. *Transfusion* 2008;48(4):584-593.
10. Gaines H, Thorstensson R, Lindbäck S, Biberfeld G. HIV-testning. *Smittskydd* 1995;1:3-5.
11. Lindbäck S1, Thorstensson R, Karlsson AC, von Sydow M, Flamholc L, Blaxhult A, Sönnnerborg A, Biberfeld G, Gaines H. Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. Karolinska Institute Primary HIV Infection Study Group. *AIDS*. 2000 Oct 20;14(15):2333-9.
12. Gökengin D, et al. 2014 European Guideline on HIV testing. *Int J STD and AIDS* 2014, Vol. 25(10) 695-704.
13. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om HIV (Human Immundefekt Virus) og hepatitis B og C virus. Forebyggelse af blodbåren smitte, diagnostik og håndtering i sundheds- væsenet og på andre arbejdspladser. Köpenhamn 2013.
14. Personligt meddelande av Rigmort Thorstensson.
15. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, et al. 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.
16. Fiebig EW1, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, Heldebrant C, Smith R, Conrad A, Kleinman SH, Busch MP. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*. 2003 Sep 5;17(13):1871-9.
17. Cohen MS1, Gay CL, Busch MP, Hecht FM. The detection of acute HIV infection. *J Infect Dis*. 2010 Oct 15;202 Suppl 2:S270-7. doi: 10.1086/655651.
18. Sällingstest av blodgivare. Kunskapsunderlag från experter. Socialstyrelsen 2010
19. Fiebig, E. W., et al. (2005). Intermittent low-level viremia in very early primary HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 39(2): 133-137.
20. Gaines H, von Sydow M, Sönnnerborg A, Albert J, Czajkowski J, Pehrson PO, Chiodi F, Moberg L, Fenyö EM, Asjö B, et al. Antibody response in primary human immunodeficiency virus infection. *Lancet*. 1987 May 30;1(8544):1249-53.
21. Horsburgh CR Jr, Ou CY, Jason J, Holmberg SD, Longini IM Jr, Schable C, Mayer KH, Lifson AR, Schochetman G, Ward JW, et al. Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibody. *Lancet*. 1989 Sep 16;2(8664):637-40.
22. Heptonstall J, Porter KP, Gill ON. Occupational transmission of HIV: summary of published reports to July 1995. London: Public Health Laboratory Service, 1995.
23. Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatic C virus from a needlestick injury. *N Engl J Med* 1997; 336: 919-922.

24. Sullivan PS¹, Schable C, Koch W, Do AN, Spira T, Lansky A, Ellenberger D, Lal RB, Hyer C, Davis R, Marx M, Paul S, Kent J, Armor R, McFarland J, Lafontaine J, Mottice S, Cassol SA, Michael N. Persistently negative HIV-1 antibody enzyme immunoassay screening results for patients with HIV-1 infection and AIDS: serologic, clinical, and virologic results. Seronegative AIDS Clinical Study Group. *AIDS*. 1999 Jan 14;13(1):89-96.
25. Montagnier L¹, Brenner C, Chamaret S, Guétard D, Blanchard A, de Saint Martin J, Poveda JD, Pialoux G, Gougeon ML. Human immunodeficiency virus infection and AIDS in a person with negative serology. *J Infect Dis*. 1997 Apr;175(4):955-9.
26. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998, 339 33-39.
27. Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County. Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med* 2001;134(1):25-9.
28. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002;16(8):1119-29.
29. Cohen MS¹, Gay CL, Busch MP, Hecht FM. The detection of acute HIV infection. *J Infect Dis*. 2010 Oct 15;202 Suppl 2:S270-7. doi: 10.1086/655651.
30. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DAT. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009;9:291-300.
31. Sartwell PE: The distribution of incubation periods of infectious diseases. *Am J Hyg* 1950, 51:310-318. (reprinted in *Am J Epidemiol* 1995, 141: 386-394).
32. Gaines H, von Sydow M, Pehrson PO, Lundbegh P. Clinical picture of primary HIV infection presenting as a glandular-fever-like illness. *BMJ*. 1988 Nov 26;297(6660):1363-8.
33. Occupational transmission of HIV. Summary of published reports to December 2002. Health Protection Agency Centre for Infections. London 2005.
34. Sönnerborg A, Gaines H, Julander I, Moberg L, Gårdlung B, Lidman K, Von Sydow M, Biberfeld G. Primary LAV/HTLV-III infection--a febrile lymphatic gland disease with sore throat. *Lakartidningen*. 1985 Oct 16;82(42):3613-6.
35. Albert J, Gaines H, Sönnerborg A, Nyström G, Pehrson PO, Chiodi F, von Sydow M, Moberg L, Lidman K, Christensson B, et al. Isolation of human immunodeficiency virus (HIV) from plasma during primary HIV infection. *J Med Virol*. 1987 Sep;23(1):67-73.
36. von Sydow M, Gaines H, Sönnerborg A, Forsgren M, Pehrson PO, Strannegård O. Antigen detection in primary HIV infection. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 Jan 23;296(6617):238-40.
37. Gaines H, von Sydow M, Parry JV, Forsgren M, Pehrson PO, Sönnerborg A, Mortimer PP, Strannegård O. Detection of immunoglobulin M antibody in primary human immunodeficiency virus infection. *AIDS*. 1988 Feb;2(1):11-5.
38. Lindbäck S, Karlsson AC, Mittler J, Blaxhult A, Carlsson M, Briheim G, Sönnerborg A, Gaines H. Viral dynamics in primary HIV-1 infection. Karolinska Institutet Primary HIV Infection Study Group. *AIDS*. 2000 Oct 20;14(15):2283-91.

39. Personligt meddelande av Susan Cowan, Statens Seruminstitut samt Court Pedersen, Odense Universitetssjukhus.
40. Lange JM, Parry JV, de Wolf F, Mortimer PP, Goudsmit J. Diagnostic value of specific IgM antibodies in primary HIV infection. *AIDS*. 1988 Feb;2(1):31-5.
41. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, Michelmore HM, Brooke P, Penny R. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet*. 1985 Mar 9;1(8428):537-40.
42. Tindall B, Barker S, Donovan B, et al. Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1988;148(4):945-9.
43. Vanhems P, et al. Incubation time of acute HIV Infection and Duration of Acute HIV INfection Are Independent Prognostic Factors of Progression to AIDS. *J Inf Dis* 2000;182:334-7.
44. Daar ES, Mougdil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991;324:961-4.
45. Clark SJ, Saag MS, Don Decker W, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV infection. *N Engl J Med* 1991;324:954-60.
46. Timothy Schacker, MD; Ann C. Collier, MD; James Hughes, PhD; Theresa Shea, PAC; and Lawrence Corey, MD. Clinical and Epidemiologic Features of Primary HIV Infection. *Ann Intern Med*. 1996;125(4):257-264.
47. Celum CL, Buchbinder SP, Donnell D, et al. Early human immunodeficiency virus (HIV) infection in the HIV Network for Prevention Trials Vaccine Preparedness Cohort: risk behaviors, symptoms, and early plasma and genital tract virus load. *J Infect Dis* 2001;183(1): 23-35.
48. Niu MT, Bethel J, Holodniy M, Standiford HC, Schnittman SM. Zidovudine treatment in patients with primary (acute) human immunodeficiency virus type 1 infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. DATRI 002 Study Group. Division of AIDS Treatment Research Initiative. *J Infect Dis*. 1998 Jul;178(1):80-
49. Gay C, Dibben O, Anderson JA, Stacey A, Mayo AJ, Norris PJ, Kuruc JD, Salazar-Gonzalez JF, Li H, Keele BF, Hicks C, Margolis D, Ferrari G, Haynes B, Swanstrom R, Shaw GM, Hahn BH, Eron JJ, Borrow P, Cohen MS. Cross-sectional detection of acute HIV infection: timing of transmission, inflammation and antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2011 May 10;6(5):e19617. doi: 10.1371/journal.pone.0019617 Ananworanich et al. A novel acute HIV infection staging system based on 4th generation immunoassay. *Retrovirology* 2013, 10:56.
50. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. Available at <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>. Published June 27, 2014.
51. Widgren K, Skar H, Berglund T, Kling AM, Tegnell A, Albert J. Delayed HIV diagnosis common in Sweden, 2003-2010. *Scand J Infect Dis*. 2014 Oct 7:1-6.

Uppföljningstid efter HIV-exposition vid användning av HIV-tester med snabbsvar

Av **Maria Axelsson**

Folkhälsomyndigheten.

I Sverige har de senaste åren intresset ökat starkt för patientnära testning inom hälso- och sjukvården, med snabbsvarstester även inom hiv/STI-diagnostik. Snabbsvarstester för hiv rekommenderas globalt av WHO och nationellt av flera länder för att öka tillgängligheten till hivtestning. I Sverige har snabbsvarstester för hiv använts sedan 2007, de första åren på ett fåtal mottagningar och kliniker, främst med målgruppen män som har sex med män, men numera även med andra preventionsgrupper i fokus.

Rätt använt kan snabbsvarstest vara ett viktigt verktyg för hivpreventionen i Sverige eftersom snabbsvarstester gör testning mer lättillgängligt och därmed gör fler människor medvetna om sin hivstatus. Snabbsvarstester kan vara ett komplement till att nå preventionsgrupper med testning och information och på så sätt minska smittspridningen. Ju fler hivpositiva som känner till sin status desto fler kan få vård och behandling.

I nuläget är hivtester med snabbsvar enbart tillförlitliga för att påvisa infektion med hiv-antikroppar, vilket betyder att testet är användbart endast efter serokonversion och i den kroniska fasen. Den senaste versionen av hiv snabbsvarstester, Determine Combo med kombinerad antigen och antikroppsdetektion, utvecklades 2010 med syftet att påvisa infektion redan i den akuta fasen men studier visar att testen i många fall missar den tidiga infektionen (*Chetty et.al. 2012. J Clin Virol 54: 180-184 Rosenberg et.al. (2012). J Infect Dis 25: 528-533 Taegtmeier et.al. (2011). PLoS One 6(11): e28019*). Redan hösten 2010 kom rapporter om falskt negativa resultat för kombitesten vid tidig infektion och Smittskyddsinstitutet (nuvarande Folkhälsomyndigheten) rekommenderade försiktighet vid tolkning av resultat från tester med snabbsvar vid undersökning av personer som nyligen kan ha utsatts för hiv (*Smittskyddsinstitutet (2010) Risk för falskt negativa resultat för snabbtester vid tidig hivinfektion. EPI-aktuellt 9: 50*).

Folkhälsomyndigheten publicerade 2013 ett kunskapsunderlag för användning av hivtester med snabbsvar där man rekommenderar användning av snabbsvarstest med enbart antikroppsdetektion eftersom antigendelen av kombinationstestet ger mycket osäker information (*Smittskyddsinstitutet (2013) Användning av hivtester med snabbsvar, ISBN: 978-91-86723-24-8*).

Den rekommenderade uppföljningstiden för hivtester med snabbsvar bestäms av att testerna enbart med säkerhet påvisar hivantikroppar, och därmed är tillförlitliga efter serokonversion. Detta skiljer snabbsvarstester från laborietester som med stor känslighet detekterar också hivantigen. Sensitiviteten och specificiteten hos snabbsvarstester med antikroppsdetektion rapporteras på likställd nivå som 3rd generationens laborietester (*Melo et.al. (2009) Comparison of the performance of rapid HIV tests using simple collected for surveillance in Mozambique. J Med Virol 81: 1991-1998, Kroidl et.al. (2012) Low Specificity of Determine HIV1/2 RDT Using Whole Blood in South West Tanzania. PLoS One 7: e39529*) och bör därför följa samma riktlinjer som för dessa laborietester.

Uppföljningstid efter hiv-exposition vid användning av självtester/hemttester

Av Maria Axelsson

Folkhälsomyndigheten.

Våren 2014 godkände Storbritannien försäljning av hemtest för hiv (självtest med utförande och avläsning av resultat hemma). Redan tidigare har man kunnat köpa test på apotek som skickas in till laboratorium efter provtagning i hemmiljö i Storbritannien. Dessa apotekstester har kunnat använda antingen oral vätska eller blod från finger stick som prov och resultatet har meddelats per brev eller telefon. Det nya beslutet innebär att det också är lagligt att köpa tester där man både utför och läser av testresultatet hemma, utan analys av laboratorium. Ännu finns inga CE godkända hemtester till försäljning i Europa men i USA har man kunnat köpa godkänt hemtest sedan sommaren 2012.

Både Storbritannien och USA betonar att eftersom de tillgängliga hem- och självtesterna baseras på antikroppsdetektion rekommenderas 12 veckors uppföljningstid för säkert resultat, oavsett typ av prov (oral vätska eller blod från fingerstick (Terrence Higgins Trust: <http://www.tht.org.uk/sexual-health/About-HIV/HIV-self-testing>, OraQuick: <http://www.oraquick.com/Taking-the-Test/Understanding-Your-Results>).

Uppföljning efter perinatal exposition för HIV-1

Av Lars Navér

Karolinska Universitetssjukhuset.

Bakgrund

Mer än 90 % av alla HIV-infekterade barn har smittats av sin mor under fosterlivet, i samband med födelsen eller via amning. Utan behandling med HIV-läkemedel eller andra preventiva åtgärder är HIV-transmissionen från mor till barn 15–25 % om modern inte ammar. Risken för virusöverföring mellan mor och barn ökar mot slutet av graviditeten och merparten smittade barn infekteras i nära anslutning till eller vid födelsen. Om barnet ammas ökar överföringsrisken med ytterligare 10–15 % (1). Av de barn som smittas under graviditet eller förlossning har ca 40-50 % påvisbart virus med PCR-metodik vid födelsen tydande på smitta före själva förlossningen. Resterande 50-60 % får detekterbart virus inom 28 dagar vilket indikerar att de smittades i nära anslutning till eller vid själva förlossningen (2). Vid effektiv antiretroviral behandling under graviditet och förlossning minskar risken för mor-barn överföring till < 0,5 % (3). Även behandling under amning minskar överföringsrisken (4) men är inte tillräckligt studerad för att rekommenderas i länder där tillgång till säkra modersmjölkalternativ kan erbjudas. HIV-infekterade kvinnor i Sverige ska inte amma sina barn vilket är en förutsättning för följande resonemang.

Metodik

Antikroppstest

Maternella HIV-antikroppar passerar placenta och kan detekteras hos barnet under den första tiden i livet. Mediantiden till seroreversion hos oinfekterade barn till HIV-infekterade kvinnor är ca 14 månader och sker hos majoriteten före 18 månaders ålder (5). I enstaka fall kan maternella antikroppar påvisas upp till 24 månaders ålder (6).

HIV DNA PCR

Specificiteten hos HIV DNA PCR har i flera studier visats vara 99,8 % vid födelsen och 100 % vid 1, 3, och 6 månaders ålder. Sensitiviteten är 40 – 55 % vid födelsen och ökar till mer än 90 % vid 2 – 4 veckors ålder, och 100 % vid 3 och 6 månaders ålder (2, 7-9).

HIV RNA PCR

Specificiteten är 100 % vid födelsen, 1, 3, och 6 månader och är jämförbar med HIV DNA PCR (8). Sensitiviteten har visats vara 25 – 58 % under första veckorna, 89 % vid en månad, och 90 – 100 % vid 2-3 månaders ålder (7, 8, 10).

Jämförelse HIV RNA/HIV DNA

I en nyligen utförd jämförelse var HIV DNA och HIV RNA likvärdiga för detektion av HIV efter perinatal exponering. Specificiteten för både HIV RNA och HIV DNA PCR var 100 % i alla åldrar (undantaget 99,8 % för DNA vid födseln). Känsligheten var 58 % (RNA) och 55 % (DNA) vid födseln, och 89 % vid 1 månad, 100 % vid 3 månader för båda, och 100 % efter 6 månader (DNA). Det var god överensstämmelse mellan HIV DNA och HIV RNA. Typ av behandling hos mor och profylax till barnet påverkade inte känsligheten hos testerna, men påverkade virusmängden (8).

Sammanfattning

- HIV infektion hos nyfödda diagnosticeras med HIV RNA och/eller HIV DNA PCR metod. Ett perinatalt exponerat HIV-infekterat barn kan ofta diagnosticeras vid en månads ålder och i flertalet fall vid fyra månaders ålder. Ett positivt prov ska alltid verifieras med upprepad test från ett nytaget prov. Två positiva HIV-påvisningstest är grund för diagnosen HIV-infektion.
- HIV kan med stor sannolikhet uteslutas med två negativa viruspåvisningstest: ett efter 2 veckors ålder och ett efter 1 månads ålder eller senare.
- HIV kan definitivt uteslutas baserat på två negativa viruspåvisningstest, ett efter 1 månads ålder och ett efter 4 månaders ålder eller senare eller två negativa antikroppstest från olika prov efter 6 månaders ålder.
- Utöver negativa virologiska tester ska alltid seroreversion verifieras med ett antikroppstest vid 20-24 månaders ålder.

Rekommenderad uppföljning efter perinatal exposition

Utifrån ovanstående bakgrundsfakta, en mycket låg mor-barn transmissionsfrekvens i Sverige samt bra följsamhet till uppföljningsbesök och rutiner har referensgruppen för antiviral terapi (RAV) rekommenderat följande uppföljningsschema.

Klinisk kontroll och provtagning

- 0–3 dagar: Hb, LPK, TPK, HIV RNA. Navelsträngsblod används inte
p.g.a. risk för kontamination från moderns blod (Provtagningen utförs med fördel i samband med PKU-provtagning vid > 48 timmars ålder för att minimera antalet provtagningstillfällen)
- 6 veckor: Hb, LPK, TPK, HIV RNA (Utförs ≥ 2 veckor efter avslutad profylaktisk kombinationsbehandling)
- ≥ 4 månader: Hb, LPK, TPK, HIV RNA
- 20–24 mån: HIV-antikroppstest

Uppföljningsschemat gäller barn med obestämbart eller negativt infektionsstatus. Antalet provtagningstillfällen är få och det är viktigt att samtliga provtagningar utförs i rätt tid och att svar erhålls på samtliga tagna prover, då diagnosen av ett HIV-infekterat barn annars kan försenas. På konstaterat eller misstänkt HIV-infekterade barn behövs ställningstagande till behandling samt tätare uppföljning och provtagning.

REFERENSER

1. John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha DA, Richardson BA, Panteleeff D, Mwatha A, 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* 2001; 183:206-12.
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. 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 Med* 2010; 11:368-78.
4. 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* 2011; 11:171-80.
5. Gutierrez M, Ludwig DA, Khan SS, Chaparro AA, Rivera DM, Cotter AM, et al. Has highly active antiretroviral therapy increased the time to seroreversion in HIV exposed but uninfected children? *Clin Infect Dis* 2012; 55:1255-61.
6. Gulia J, Kumwenda N, Li Q, Taha TE. HIV seroreversion time in HIV-1-uninfected children born to HIV-1-infected mothers in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46:332-7.
7. Havens PL, Mofenson LM, American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric A. Evaluation and management of the infant exposed to HIV-1 in the United States. *Pediatrics* 2009; 123:175-87.
8. Burgard M, Blanche S, Jasseron C, Descamps P, Allemon MC, Ciraru-Vigneron N, et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr* 2012; 160:60-6 e1.
9. Lilian RR, Kalk E, Bhowan K, Berrie L, Carmona S, Technau K, et al. Early diagnosis of in utero and intrapartum HIV infection in infants prior to 6 weeks of age. *J Clin Microbiol* 2012; 50:2373-7.
10. Lambert JS, Harris DR, Stiehm ER, Moyer J, Jr., Fowler MG, Meyer WA, 3rd, et al. Performance characteristics of HIV-1 culture and HIV-1 DNA and RNA amplification assays for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34:512-9.

Uppföljningstid efter HIV-exposition och post-expositionsprofylax (PEP)

Av **Leo Flamholz**

Skånes Universitetssjukhus Malmö.

Då serokonversion efter PEP är ovanligt förekommande finns inga entydiga vetenskapliga data för att fastställa vad som är optimal uppföljningstid. De rekommendationer som finns är i huvudsak av typen "expert opinion". I nyligen publicerade rekommendationer från USA förordas testning 3 månader efter avslutad behandling om ett fjärde generationens kombinationstest används (1) (Rekommendationsgrad BIIb). New York State Department of Health AIDS Institute rekommenderar likaså testning 12 veckor efter exposition oberoende av om PEP har givits eller inte (2). BHIVA rekommenderar testning 12 veckor efter avslutad PEP (3). European AIDS Clinical Society rekommenderar uppföljande testning 2 och 4 månader efter expositionstillfället till personer som behandlats med PEP (4). I en amerikansk studie av PEP med över 800 deltagare serokonverterade 7 studiedeltagare. De 7 var positiva i tester tagna 12 veckor efter att de inkluderades i studien d.v.s. 8 veckor efter avslutad PEP. I efteranalys av baselineprover fann man att 1 av de sju som serokonverterade hade påvisbart virus redan då PEP påbörjades. Övriga 6 var negativa för HIV-RNA vid studiestart. Antikroppstestet som användes var så vitt framgår ett tredje generationens antikroppstest utan antigenstest (2). I en studie av apor som exponerades för SIV gavs PEP efter 3, 7 10 och dagar. I gruppen som fick PEP kunde man inte påvisa någon viremi eller serologiska tecken på infektion under 24 veckor av fortsatt antiretroviral terapi. Efter utsatt behandling fick man påvisbart virus hos samtliga 4 apor som fått PEP från dag 3 och 24 veckor framåt. Mediantiden från det att behandlingen sattes ut tills virus kunde påvisas var 21 dagar. Således dröjde det endast 21 dagar i snitt från det att behandlingen sattes ut tills man kunde påvisa virus. Hur lång ytterligare tid som gick tills serologiska tecken på infektion kunde påvisas framgår ej.

Sammanfattningsvis finns inga kliniska studier som ger någon direkt vägledning för vad som är optimal uppföljningstid efter postexpositionsprofylax. Det finns däremot flera rekommendationer baserad på expertutlåtande och enstaka djurexperimentella data. Det förefaller högst rimligt att ändra rekommendationer om 6 månaders uppföljning till förslagsvis 10 veckors uppföljning efter expositionstillfället vilket motsvarar 6 veckor efter avslutad PEP

REFERENSER

1. HIV Prevention in Clinical Care Settings 2014 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel *JAMA*. 2014;312(4):390-409
2. New York State Department of Health AIDS Institute. Update: HIV prophylaxis following non-occupational exposure. 2013
3. P Benn MBChB FRCP*, M Fisher MBBS FRCP† and R Kulasegaram LRCP MRCS FRCP‡, on behalf of the BASHH§ PEPSE Guidelines Writing Group Clinical Effectiveness Group: UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (2011)
4. EACS Guidelines 7.0 (2013)
5. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, et al. Seroconversion following nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1507-1513.

Vid testning av donatorer av blod, vävnad och organ

Av Axana Haggar och Helena Ström

Socialstyrelsen

Kvalitet och säkerhet vid hantering av blod och blodkomponenter regleras av Europaparlamentet och rådets direktiv 2002/98/EG om fastställande av kvalitets- och säkerhetsnormer för insamling, kontroll, framställning, förvarning och distribution av humanblod och blodkomponenter. I Sverige är detta EU-direktiv genomfört genom lag (2006:496) om blodsäkerhet, förordning (2006:497) om blodsäkerhet samt Socialstyrelsens föreskrifter (SOSFS 2009:28) om blodverksamhet och (SOSFS 2009:29) om transfusion av blodkomponenter. För komponenter av blodet som utgör råvara för läkemedelstillverkning, främst plasma, gäller Läkemiddelsverkets föreskrift (2006:16) om blodverksamhet. Ansvar för tillsyn av regelverket delas av Inspektionen för Vård och Omsorg och Läkemiddelsverket. Flertalet av landets blodcentraler har valt att ackreditera sin verksamhet enligt internationella standarder och kontroll av detta utförs av SWEDAC.

Sverige har 28 huvudblodverksamheter som alla är knutna till ett sjukhus i sitt landsting/region. Genom att de följer dessa krav har de genomgående en hög kvalitet och säkerhet. Nationellt har blodverksamheterna utarbetat en handbok för blodcentraler som innehåller dels lagkraven men även den praktiska tillämpningen av dessa i den dagliga verksamheten.

Enligt gällande föreskrifter ska en blodgivare vid varje blodgivningstillfälle fylla i en hälsodeklaration och den går igenom av blodcentralen personal vid en enskild intervju. Utöver detta så testas blodgivaren för transfusionsöverförda infektioner (sållningstester).

Hälsodeklarationen innehåller frågor för att säkerställa att blodgivaren är lämplig som givare vid varje tillfälle och här efterfrågas exempelvis personens hälsostatus, resvanor och andra situationer som skulle kunna utgöra ökad risk för smittöverföring via blodtransfusion. En person med pågående infektion av HIV 1 och HIV 2, HTLV I/II, hepatit B och hepatit C godkänns inte som blodgivare. En ökad risk för spridning av hiv, hepatiter och andra blodburna infektioner kan också förekomma bland vissa befolkningsgrupper eller vid vissa beteenden med ökad risk.

Vissa risker innebär att en person aldrig kan godkännas som blodgivare, medan personer med andra risker kan prövas som blodgivare efter en karenstid. Riskbeteenden i form av att ha injicerat narkotika, injicerat anabola steroider eller hormoner utanför hälso- och sjukvården samt personer som har ett sexuellt riskbeteende som utsätter honom eller henne för allvarliga infektionssjukdomar utgör hinder för godkännande. Med sexuellt riskbeteende avses sexuella kontakter med person med en pågående hiv-infektion, person som är intravenös missbrukare, i utbyte mot ersättning och med person i eller från land med hög förekomst av hiv, hbv, hcv och syfilis osv. När ett sexuellt riskbeteende upphört kan personen godkännas efter det att 12 månader gått sedan sista risktillfället. Vid annan enstaka risk kan personen godkännas efter sex månader. Det gäller de som blivit transplanterade med organ eller vävnader, behandlats med blodkomponenter, tatuering eller piercing, genomgått större kirurgiska ingrepp eller undersökningar med flexibla instrument, efter stickskador/blodstänk på slemhinnor samt nära kontakter till någon som har en smittsam infektion med hepatit-B.

Dessa urvalskriterier som ingår i hälsodeklarationen och intervju av blodgivaren är tillsammans med de obligatoriska laborietesterna de instrument som blodcentralerna använder för att så långt som möjligt förhindra smittöverföring via transfusion.

Samtliga blodgivare testas för HIV, hepatit B, hepatit C och syfilis vid varje tillfälle och vid nyanmälan tillkommer även test för HTLV I/II. Sverige har valt att använda sig av serologiska testmetoder för sållningstesten av blodgivare. Det innebär att de smittsamma fönsterperioderna bedöms vara cirka 6,5 dagar för HIV (kombinerat ag/ak-test), cirka 45 dagar för hepatit B (antigentest) och cirka 60 dagar för hepatit C (antikroppstest). Samtliga laborier som utför denna typ av diagnostik ska enligt svenska föreskrifter vara ackrediterade av SWEDAC.

En ytterligare säkerhetsaspekt är att Sverige tillämpar det man kallar "qualified donors" vilket innebär att en person som för första gången anmäler sig som potentiell blodgivare inte vid detta tillfälle kan lämna blod, utan blodcentralen genomför en grundlig intervju efter att denne fyllt i sin hälsodeklaration, tar de obligatoriska testerna för smitta samt även andra blodprover och först när samtliga blodprover är analyserade, tar blodcentralens medicinskt ansvarige ställning till om personen uppfyller kraven för att vara blodgivare. Blir personen godkänd, kallas denne efter ca 4-6 veckor till att lämna blod och vid detta tillfälle går man åter igenom hälsodeklaration, intervjuar samt tar laborietester. Genom detta förfarande minskar risken för att blodgivaren vid anmälningstillfället skulle kunna befinna sig i en s.k. fönsterperiod och även den risken att personen anmält sig som blodgivare för att testa sig vilket är vanligt i vissa länder.

I Sverige finns cirka 220 000 aktiva blodgivare (ger blod minst en gång per år) ungefär 100 000 personer/år får blodtransfusioner varav troligen minst en tredjedel är direkt livräddande i akuta situationer. Trots känsliga testmetoder kommer det alltid att kvarstå ett fönster för detektion dvs. en risk att en smittsam blodenhet inte upptäcks.

Av de 470 000 blodgivarscreeningar som utfördes under 2013 så var det 1438 stycken som utföll med positivt resultat, av dessa blev 40 stycken bekräftat positiva med verifierande tester för något av ovan angivna smittämnen. Majoriteten av de som testades positivt hittas vid det första nyanmälningstillfället vilket då inte innebär någon risk för mottagaren.

Motsvarande regelverk avseende vävnader och celler samt organ avsett för användning på annan människa finns för att säkerställa kvalitet och säkerhet och är även de EU-direktiv genomfört i svensk rätt genom lag, förordning och föreskrifter. De diagnostiska tester som krävs motsvarar kraven för en donator av blod men här finns exempelvis även krav på tester av mottagaren i det fall det rör sig om donation av könsceller med avsikt att resultera i ett barn.

Vid testning efter exposition på arbetsplats

Av Jenny Persson-Blom

Arbetsmiljöverket

Arbetsmiljöverkets föreskrifter (AFS 2005:1) om mikrobiologiska arbetsmiljörisker- smitta, toxinpåverkan, överkänslighet reglerar arbetsgivarens ansvar att göra en bedömning av arbete som kan innebära smittrisk för arbetstagarna, bland annat i fråga om blodburen smitta. Arbetsgivaren ska vidta åtgärder utifrån riskbedömningen för att förebygga att arbetstagarna utsätts för smittrisk. Exempel på förebyggande åtgärder är vaccination och personlig skyddsutrustning, t. ex handskar.

Den vaccination som erbjuds ska vara kostnadsfri för arbetstagare och omfatta samtliga behandlingar som krävs för fullgott immunitetsskydd. Även studenter inom vård- och omsorgutbildningar har rätt till kostnadsfri vaccination om arbetsgivarens riskbedömning visar behov av det.

Numera finns krav på att vissa föremål som kan komma i kontakt med kroppsvätskor ska vara försedda med en integrerad säkerhetsfunktion ("stickskydd") för att minska risken för stick- och skärskador på användaren.

Den finns även krav på att alla arbetstagare som kan komma i kontakt med blod och andra kroppsvätskor ska få särskild utbildning. Utbildningen ska omfatta bland annat kunskaper i arbete enligt god hygienisk arbetsmiljöpraxis, hur man använder säkra produkter för att skydda sig mot stick- och skärskador, hur det stickande- och skärande avfall ska hanteras samt hur man minskar risken för smitta om en stick- eller skärskada inträffat.

Om en s.k. oönskad händelse inträffar, t.ex en stickskada, ska arbetsgivaren se till att den drabbade arbetstagaren omedelbart tas om hand. I åtgärderna ingår kontakt med medicinsk expertis för bedömning av behov av postexpositionsprofylax och eventuella medicinska kontroller (t. ex provtagning). Om den behandlande läkaren gör bedömningen att det finns behov av uppföljande besök, t ex för serologisk provtagning ska detta också ingå. Den drabbade har även rätt till psykologiskt stöd. Händelsen ska alltid rapporteras internt på arbetsplatsen och i vissa fall till Arbetsmiljöverket (till exempel vid stick- eller skärskada med känt eller starkt misstänkt smittat blod inblandat).

Praxis för uppföljningstid för hivtest på kliniker och mottagningar i Sverige

Av Maria Axelsson och Torsten Berglund

Folkhälsomyndigheten

Under hösten 2014 gjorde Folkhälsomyndigheten en genomgång av praxis för uppföljningstid på ett antal kliniker och mottagningar i Sverige. De sju regionsjukhusen tillfrågades om uppföljning av hivtest vid användning av laboratorietester (Norrlands Universitetssjukhus, Uppsala Akademiska sjukhus, Örebro Universitetssjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm, Linköpings Universitetssjukhus, Sahlgrenska/Östra sjukhuset i Göteborg, Skånes Universitetssjukhus). Åtta mottagningar som erbjuder snabbsvarstest (enbart eller som komplement till laboratorietestning) för hiv ingick i genomgången. Fem av dessa utför hivtest med snabbsvar inom den allmänna vården (Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm, Sahlgrenska/Östra sjukhuset i Göteborg, Skånes Universitetssjukhus Venhälsan, Södersjukhuset, Stockholm och Ungdomsmottagningen i Östersund) medan tre erbjuder snabbsvarstest i regi av organisation (RFSL Checkpoint, Göteborg, Noaks Ark, Stockholm, Noaks Ark, Växjö).

De sju regionsjukhusen gav information antingen från hudmottagning, infektionsmottagning eller STI-mottagningar. Vid de flesta regionsjukhus rekommenderades 12 veckors uppföljningstid, men vid Sahlgrenska/Östra sjukhuset och Karolinska sjukhuset förordade man 8 veckor baserat på RAVs publikation 2013.

Alla tillfrågade mottagningar som använder hivtest med snabbsvar redovisade 12 veckor som uppföljning för säkert resultat utom Karolinska sjukhuset som rekommenderade 8 veckor. Flera av dessa mottagningar framförde att man under testningen informerade om de olika tidsgränserna. Man menade också att personer som sökt sig till för hivtester med snabbsvar ofta är pålästa och medvetna om skillnader i rekommenderad uppföljningstid. De flesta av snabbtestmottagningarna markerade att man dock alltid erbjuder testning oavsett tidpunkt.

Sammanfattningsvis använder de flesta kliniker och mottagningar, både inom och utanför den allmänna vården, 12 veckors uppföljningstid som rekommendation. Många av testmottagningarna påtalar en viss osäkerhet i uppföljningstid på grund av olika riktlinjer.

Praxis för uppföljningstid för hivtest internationellt

Av **Torsten Berglund och Maria Axelsson**

Folkhälsomyndigheten

Riktlinjer för uppföljning efter hivexposition i Norden och internationellt i Västvärlden anger i de allra flesta fall 12 veckor som riktlinje för uppföljning för att säkert kunna utesluta hivinfektion. Av de 12 länder vars riktlinjer vi tagit del av, är det endast Danmark som anger en kortare uppföljningstid för såväl laborietester som snabbsvarstest.

Norska Folkhelseinstituttet rekommenderar i sin vägledning om hivinfektion till hälso- och sjukvårdspersonal (reviderad 2014) en uppföljningstid på 12 veckor efter säker hivexponering (<http://www.fhi.no/artikler/?id=82756>; läst 2014-10-09). Folkhelseinstituttet har f.n. inga planer på att ändra denna rekommendation (personlig kommunikation, Øivind Nielsen, september 2014).

I Finland har Institutet för hälsa och välfärd (THL) 2010 publicerat rekommendationer om hivtestning för primärvård och lågtröskelmottagningar som anger att ett negativt provsvar med kombotest (ak+ag) är tillförlitligt först om 12 veckor gått efter ett möjligt smittillfälle. Om PEP givits efter en exposition ska uppföljning göras 6 månader efter tillbudet. (<http://www.thl.fi/thl-client/pdfs/94b439a7-0a14-4a9b-a9b1-ea5b3154dab6>; läst 2014-10-09).

I Danmark anger Sundhedsstyrelsen i sin vägledning om förebyggande arbete och diagnostik av hiv, hepatit B och hepatit C (publicerad 2013) att moderna kombotest (ag+ak) kan påvisa hiv efter ca 4 veckor och att uppföljningstest endast behöver göras om hivtestning skett innan 4 veckor gått efter exposition. Används snabbsvarstest med antikroppstest anges 8 veckor vara uppföljningstiden för säkert negativt provsvar. (<https://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2013/03mar/HIVogHepBogCvej.pdf>; läst 2014-10-09).

I Storbritannien ger British HIV Association (BHIVA) ut nationella riktlinjer om hivtestning (senaste utgåva 2008) som även *British Association for Sexual Health and HIV* (BASHH) och British Infection Society står bakom. Där anges att även om fjärde generationens hivtest (ak+ag) förkortat tiden för serokonvertering och hiv kan påvisas efter 4 veckor från exposition, rekommenderas att uppföljningstest tas 12 veckor efter en specifik exposition för att definitivt kunna utesluta hivinfektion. (<http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Testing/GlinesHIVTest08.pdf>; last 2014-10-09). Senare har *British Association for Sexual Health and HIV* (BASHH) gjort ett förtydligande uttalande om fönsterperioden för hiv (mars 2010). Man understryker där att om fjärde generationens hivtest används är det mycket troligt att hivinfektion kan uteslutas om testet är negativt om 4 veckor gått efter expositionen, men att ytterligare hivtest ska erbjudas alla efter 12 veckor från expositionen för att definitivt utesluta hivinfektion.

(<http://www.bashh.org/documents/2613.pdf>; läst 2014-10-09).

Hälsoministeriet i Österrike anger på sin webbplats Öffentliches Gesundheitsportal Österreichs att antikroppstest och kombotest (ak+ag) för hiv tidigast kan påvisas från 2 till 6 veckor efter riskexposition och att hivtestning ska upprepas 12 veckor senare om det första testet var negativt. (https://www.gesundheit.gv.at/Portal.Node/ghp/public/content/WannaufHIVtesten_hk.html; läst 2014-10-10).

Även de nationella hivorganisationerna i Tyskland, Schweiz och Holland, Deutsche AIDS-hilfe, AIDS-hilfe Schweiz och SOA, anger att det måste ha gått 12 veckor efter exposition för att säkert kunna

utesluta hivinfektion (<http://www.aids.ch/de/fragen/hiv-aids/hiv-test.php>;
<http://www.aidshilfe.de/en/content/faqs-about-hiv-testing>; <http://www.soaaids.nl/nl/soas/veel-voorkomende-soas/hiv/hiv-test>; lästa 2014-10-09)

Spanska Hälso- och socialministeriet (Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad) skriver i vägledningen om hivinfektion på sin webbplats att uppföljningstid för hivtestning med antikroppstest är 12 veckor eller i vissa fall upp till 6 månader efter exposition (<https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/prevencion/pruebaVIH/home.htm>; läst 2014-10-09).

Kanadensiska folkhälsomyndigheten (Public Health Agency of Canada) anger i den senaste versionen av deras vägledning för hivtestning och screening att om test görs inom fönsterperioden ska nytt test göras 3 veckor senare och efter 12 veckor från det senaste risktilfället. (<http://www.phac-aspc.gc.ca/aids-sida/guide/hivstg-vihgdd-eng.php>; läst 2014-10-09).

Australiens hälsoministerium har publicerat krav på laboratorietestning av hiv och hepatit C (nov 2013). Där anges att fönsterperioden, när tredje och fjärde generationens anti-hivtester tidigast kan påvisa hiv, är 3-5 veckor och omkring 2 veckor för NAT-tester. Om någon som bedöms befinna sig i risk för serokonvertering i ett första test är negativ eller oklart resultat ska ett nytt test göras efter 1-2 veckor, och påvisar inte heller detta test hivinfektion ska ett nytt test tas 12 veckor efter hivexpositionen. (<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-mpaac-docs-hivhepc.htm>; läst 2014-10-09).

Amerikanska smittskyddsmyndigheten Centers for Disease Control and Prevention (CDC) anger på sin webbplats att om hivtest med antikroppstest görs innan 12 veckor gått efter hivexposition, behöver man ta ett nytt test när 12 veckor gått efter expositionen. Vidare anges att i sällsynta fall kan det upp till 6 månader att utveckla antikroppar För test som påvisar RNA och kombotest (ak+ag) skriver CDC att fönsterperioden vara kortare, men någon rekommenderad tidpunkt för när ett negativt test kan anses vara säkert anges inte. (<http://hivtest.cdc.gov/stronger/hiv/index.html>;
<http://www.cdc.gov/hiv/basics/testing.html>; läst 2014-10-09)