

Profylax och behandling av hivinfektion vid graviditet, 2017

Profylax och behandling med antiretrovirala läkemedel har lett till en mycket låg smittöverföring av hiv från mor till barn i Sverige under senare år. Tillkomsten av nya läkemedel, förändrad klinisk praxis, uppdaterade allmänna behandlingsrekommendationer och ökad kunskap om mor-barn överföring av hiv gör att det finns ett behov av återkommande uppdateringar av rekommendationerna för "Profylax och behandling av hivinfektion vid graviditet". Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV) har därför vid ett expertmöte den 19 september 2017 uppdaterat behandlingsrekommendationerna från 2013 [1, 2]. I den nya texten är aktuella behandlingsrekommendationer för icke-gravida beaktade [3, 4].

Väsentliga nyheter och principer i 2017 års behandlingsriktlinjer:

- Förlossning med kejsarsnitt och profylax med tre läkemedel till det nyfödda barnet rekommenderas vid hiv RNA > 150 kopior/ml (tidigare > 50 kopior/ml). Behandlingsmålet odetekterbart hiv RNA kvarstår (se avsnitt 1.3.1).
- Obstetrisk handläggning och förlossningssätt vid prematur vattenavgång och vid vattenavgång i fullgången tid följer samma rutiner som hos icke hiv-positiva.
- Vaginal förlossning rekommenderas till välbehandlad kvinna (se avsnitt 2.6.1) med hiv RNA < 150 kopior/ml oavsett graviditetens längd om inga obstetriska kontraindikationer föreligger.
- Behandling under graviditet bör påbörjas så snart som möjligt och bör fortsätta efter partus.
- Pågående välfungerande hivbehandling vid konstaterad graviditet bör oftast behållas (för undantag se avsnitt 2.4.1).
- Rekommenderade läkemedel och läkemedelskombinationer har uppdaterats.
- En studie av assisterad befruktning för kvinnor som lever med hiv kommer att startas vid Reproduktionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge. Patienter från hela landet kommer att ha möjlighet att delta i studien.

Rekommendationerna är som tidigare evidensgraderade och kompletterade med referenser.

1. Bakgrund

1.1 Hivöverföring från mor till barn

1.1.1 Allmänt

Mer än 90 % av alla barn som lever med hiv i världen har smittats av modern under fosterlivet, i samband med födelsen eller via amning. WHO beräknar att 2,1 miljoner barn levde med hiv 2016. Majoriteten av hiv-infekterade barn föds i Afrika söder om Sahara. Utan behandling med hivläkemedel eller andra preventiva åtgärder är hiv-1-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 modern är obehandlad och ammar är tilläggsrisken 10–15 % (Evidensgrad 1a). Tilläggsrisken minskar betydligt

vid kombinationsbehandling under amningen och har i studier visats möjlig att få ned till 1,5 % [5].

1.1.2 Riskfaktorer och läkemedelsprofylax

Kvinnans virusnivå i plasma är den starkaste riskfaktorn för smittöverföring till barnet [6] (Evidensgrad 1a), men risken är så låg som 0,4 - 0,5 % hos välbehandlade kvinnor med odetekterbara virusnivåer. Maternell primärinfektion medför ofta mycket höga virusnivåer och därmed en ökad risk för transmission [7, 8]. Låga virusnivåer utan antiretroviral behandling (ART) är inte ett lika effektivt skydd mot smittöverföring [9]. ART och tidig kontroll av virusmängden samt bibehållen låg virusmängd under graviditeten och förlossningen är associerat med väsentligt minskad risk för mor-barn transmission [10, 11]. Tid för vattenavgång och förlossningssätt har inte visats ha betydelse hos välbehandlade patienter vid låga virustal [12-14].

Betydelsen av prematuritet är också okänd i denna grupp.

Innehållsförteckning

1. Bakgrund	1
1.1 <i>Hivöverföring från mor till barn</i>	1
1.1.1 Allmänt	1
1.1.2 Riskfaktorer och läkemedelsprofylax	1
1.1.3 Förlossningssätt	4
1.1.4 Svenska erfarenheter	4
1.1.5 Hiv-2	4
1.2 <i>Hivläkemedel under graviditet</i>	4
1.2.1 Allmänt	4
1.2.2 Hivläkemedels effekt på foster och barn	4
1.2.3 Farmakokinetik under graviditet, placentapassage och passage till genitalslemhinna	4
1.2.4 Resistens mot antiretrovirala läkemedel	5
1.3 <i>Behandlingsmål</i>	6
1.3.1 Virusnivå vid välbehandlad HIV-infektion	6
2. Rekommendationer	6
2.1 <i>Allmänna</i>	6
2.1.1 Gravidamodul InfCarehiv	6
2.1.2 Hivscreening av gravida	6
2.1.3 Överväganden före graviditet	6
2.1.4 Barnönskan hos diskordanta par	6
2.1.5 Fertilitetsutredning/behandling hos kvinnor som lever med hiv	6
2.2 <i>Mödravård och psykosocialt omhändertagande under graviditet</i>	6
2.3 <i>Provtagning under graviditet och förlossning</i>	7
2.3.1 Bestämning av CD4-tal	7
2.3.2 Bestämning av hiv RNA i plasma inför behandlingsstart och vid förändring i behandling	7
2.3.3 Bestämning av hiv RNA i plasma hos välbehandlad patient	7
2.3.4 Resistensbestämning inför behandling och vid misstänkt eller manifesterad svikt	7
2.3.5 Fosterdiagnostik	7
2.3.6 Cellprov	7
2.3.7 Yttre vändning	7
2.4 <i>Läkemedelsbehandling till kvinnan under graviditet</i>	7
2.4.1 Kvinnor med pågående behandling vid konstaterad graviditet	7
2.4.2 Tidigare obehandlade kvinnor som ska påbörja läkemedelsbehandling under graviditet	7
2.4.3 Tidigare läkemedelsexponerad, men för närvarande obehandlad kvinna som ska påbörja läkemedelsbehandling under graviditet	7
2.4.4 Vid coinfektion hiv/Hepatit B	7
2.4.5 Kvinna med hiv-2	7
2.5 <i>Läkemedelsbehandling till kvinnan inför förlossning</i>	7
2.5.1 Hiv RNA i plasma > 150 kopior/ml inför förlossning (sista två veckorna före beräknad/planerad förlossning)	7
2.6 <i>Läkemedelsbehandling till kvinnan vid och under förlossning</i>	8
2.6.1 Om kvinnan är välbehandlad och har hiv RNA i plasma < 150 kopior/ml vid förlossning	8
2.6.2 Om kvinnan har eller misstänks ha hiv RNA i plasma > 150 kopior/ml vid förlossning	8
2.6.3 Kvinna som inte är hivtestad tidigare under graviditeten	8
2.6.4 Hivinfektion hos kvinna som upptäcks i samband med förlossningen	8
2.7 <i>Läkemedelsbehandling till kvinnan efter förlossning</i>	8
2.7.1 Allmänt	8
2.8 <i>Förlossningssätt</i>	8
2.8.1 Elektivt kejsarsnitt	8

2.8.2 Vaginal förlossning	8
2.9 <i>Läkemedelsprofylax till barnet</i>	9
2.9.1 Alla barn	9
2.9.2 Barn till välbehandlad kvinna med hiv RNA < 150 kopior/ml inför förlossningen	9
2.9.3 Kvinnans hiv RNA > 150 kopior/ml inför förlossningen	9
2.9.4 Åtgärd som medfört ökad risk för exponering för moderns blod hos välbehandlad kvinna med hiv RNA < 150 kopior/ml	9
2.10 <i>Uppfödning av barnet</i>	9
2.11 <i>Uppföljning av barn till kvinnor som lever med hiv</i>	9
2.11.1 Allmänt	9
2.11.2 Fastställande av infektionsstatus	9
2.11.3 Vaccination	9
3. Referenser	12
4. Deltagare	15

Fostervattenprov, skalpelektrod och andra invasiva ingrepp utgör en risk [15], men det är inte visat vid låga virustal. Transmissionsrisken vid fostervattenprov på kvinnor med kombinationsbehandling och hiv RNA < 50 kopior/ml är mycket låg [16, 17].

Zidovudin gavs till gravida kvinnor i den första studien (ACTG 076) som visade effekt av läkemedelsprofylax på mor-barn transmission av hiv [18], och har av tradition oftast ingått i kombinationsbehandling syftande till profylax mot mor-barn transmission av hiv sedan dess. I ACTG 076 gavs även intravenöst zidovudin till modern i samband med förlossningen samt zidovudin monoterapi till barnet. Det finns inget stöd för att zidovudin skulle vara överlägset andra NRTI-preparat vad gäller profylax mot mor-barn transmission och inte heller för att intravenöst zidovudin till välbehandlade kvinnor med låga virustal i anslutning till förlossningen ytterligare minskar risken för smitta [19]. Postexpositionsprofylax efter födelsen har visats vara säkert [20, 21] och ha effekt. Kombinationsprofylax till barn med hög risk för transmission har visats vara effektivare än monoterapi. Ingen skillnad i risken för fostret har påvisats mellan användandet av två eller tre preparat [22].

1.1.3 Förlossningsätt

Elektivt kejsarsnitt som ensam åtgärd minskar risken för transmission till barnet med ca 50 % [23] (Evidensgrad 1b). Transmissionsfrekvensen är 0,4 – 0,5 % om kvinnan utöver elektivt kejsarsnitt behandlas med antiretroviral kombinationsterapi (minst tre preparat) och har mycket låg eller icke detekterbar virusnivå i blodet [24] (Evidensgrad 1a). Jämförbara låga transmissionssiffror har setts i kohorter med välbehandlade vaginalförlösta kvinnor [25, 26]. Efter att ha ökat fram till 2002–2004 har andelen elektiva kejsarsnittsförlossningar minskat i västra Europa [12].

Hos välbehandlade kvinnor har elektivt kejsarsnitt inte visats ha någon fördel ur transmissionssynpunkt, jämfört med vaginal förlossning [12, 27]. Kejsarsnitt innebär en ökad risk för komplikationer hos kvinnan, såsom trombos, infektion och blödning. Mot den bakgrunden finns det inte skäl att rekommendera elektivt kejsarsnitt i fall där kombinationsbehandling resulterat i mycket låga eller odetekterbara virusnivåer i plasma [24]. Hiv kan finnas i förlossningskanalen även om det inte är påvisbart i plasma [28], vilket visats kunna korrelera med kortare behandlingstid med läkemedel [29]. Någon ökad risk för överföring till barnet har dock inte påvisats.

1.1.4 Svenska erfarenheter

I Sverige minskade smittöverföringen från 25% till 8% när rutinmässig zidovudinprofylax infördes 1994. Fortsatt minskad smittöverföring sågs från 1998 relaterat till ökande andel elektiva kejsarsnitt och användande av antiretroviral kombinationsbehandling. Under de senaste tio åren har sju kända barn smittats av sina mödrar i samband med graviditet, förlossning och amning. I fyra av fallen var moderns hivinfektion inte känd vid tiden för barnens

födelse varför mödrarna inte behandlades i syfte att förhindra överföring. I tre fall var moderns hivinfektion känd och smitta till barnet potentiellt möjlig att påverka. I två av dessa fall var modern välbehandlad under hela graviditeten och i det tredje kom modern till Sverige sent i graviditeten och fick behandling endast en kort tid före partus. Årligen föds 60–80 barn av hiv-infekterade kvinnor i Sverige indikerande en överföringsfrekvens på < 0,5 % hos kvinnor med känd hivinfektion. Årligen föds 60–80 barn av hiv-infekterade kvinnor i Sverige indikerande en överföringsfrekvens på < 0,5 % hos kvinnor med känd hivinfektion. I Sverige föder majoriteten av kvinnor som lever med hiv vaginalt.

1.1.5 Hiv-2

Risken för mor-barn transmission är lägre vid hiv-2 än vid hiv-1, vilket sannolikt beror på att virusnivåerna i blodet är lägre [30]. Även hiv-2 infekterade kvinnor bör behandlas oavsett virusnivå. Behandlingen av hiv-2 är komplex eftersom hiv-2 naturligt har nedsatt känslighet för flera antiretrovirala läkemedel (se rekommendationen för behandling av hivinfektion, www.sls.se/rav). Profylax och behandling vid graviditet hos hiv-2-infekterade kvinnor bör därför ske i nära samarbete med infektionsläkare som har vana av hiv-2 behandling.

1.2 Hivläkemedel under graviditet

1.2.1 Allmänt

Kombinationsbehandling med läkemedel mot hiv under graviditet ges av två skäl; dels för att behandla kvinnans egen hivinfektion, dels som profylax för att hindra transmission av virus till barnet. Hiv-behandling kan ibland vara förenad med biverkningar, där det kan vara svårt att avgöra om t ex trötthet och gastrointestinala besvär är kopplade till medicineringen, graviditeten eller båda.

1.2.2 Hivläkemedels effekt på foster och barn

Inga fosterskadande effekter av ART finns dokumenterade. Dock bör försiktighet generellt iaktas med nyintroducerade läkemedel under graviditet, p.g.a. osäkerhet om eventuell påverkan på fostret/barnet. Man har hittills inte påvisat någon ökning av det totala antalet missbildningar vid antiretroviral behandling under graviditet. I ”Antiretroviral Pregnancy Registry” (APR), en pågående prospektiv studie av främst amerikansk hivpopulation, sågs missbildningar hos 2,8 % av 8583 levande födda barn exponerade för hivbehandling under första trimestern, vilket var jämförbart både med dem som exponerats under senare del av graviditeten och en icke hivinfekterad kontrollgrupp (2,8 respektive 2,7 %) [31]. Det finns visst stöd för att det istället föreligger en ökad missbildningsrisk vid obehandlad hiv under graviditet [32].

1.2.3 Farmakokinetik under graviditet, placenta-passage och passage till genitalslemhinna

En snabbare läkemedelselimination (clearance) har rapporterats för ett flertal läkemedel under

graviditet. Denna effekt är vanligen mest uttalad under tredje trimestern. Efter förlossningen normaliseras farmakokinetiken inom några dagar till veckor. Andra farmakokinetiska förändringar som beskrivits under graviditet är förändrad absorption, distributionsvolym och proteinbindning [28]. På grund av förändrad farmakokinetik kan ändrad läkemedelsdosering under graviditet ibland övervägas i fall där signifikant läkemedelsresistens föreligger. Det varierar hur väl farmakokinetiken är studerad för de olika antiretrovirala läkemedlen under graviditet.

NRTI: För abakavir och lamivudin påverkas farmakokinetiken i liten utsträckning vid graviditet. [33, 34] och sedvanlig dos kan ges. Exponeringen för tenofovir och emtricitabin sjunker måttligt, en sänkning som inte bedöms kliniskt relevant och inte kräver dosjustering [35, 36]. Data saknas för tenofovir alafenamid (TAF). Mekanistiskt finns det ingen anledning att misstänka någon påtagligt förändrad TAF exponering.

NNRTI: Under graviditeten induceras enzymer som metaboliserar läkemedlen i denna klass (induktion av CYP2C9, CYP2D6, och CYP3A4). För efavirenz ses ingen betydande påverkan av farmakokinetiken vid graviditet och ingen dosjustering behövs [37]. Exponeringen av rilpivirin sjunker med drygt 30% [38]. Även denna modesta sänkning kan innebära en risk för nedsatt effekt. Därför rekommenderar Europeiska läkemedelsmyndigheten försiktighet med användandet av rilpivirin vid graviditet (se Edurant produktresumé). Nevirapinexponeringen sänks med uppskattningsvis 20–30 % [39, 40] vilket inte är kliniskt relevant vid samadministrering med två fullt aktiva NRTI och sedvanlig dos kan ges. Etravirin kan ges utan dosjustering då nivåerna inte sjunker [41].

PI: Darunavirkoncentrationen sjunker med drygt 35% under tredje trimestern, jämfört med nivåer post partum, vid dosering med ritonavir en gång per dag (800 mg/100 mg [42, 43]. Ingen dosjustering krävs, förutsatt att det inte föreligger någon relevant proteashämmarresistens och kvinnan inte tar andra läkemedel som ytterligare sänker exponeringen av darunavir. Exponeringen av atazanavir (givet med ritonavir) minskar i ungefär samma utsträckning, vilket inte bedöms ha någon klinisk betydelse, enligt samma resonemang som ovan [44]. Lopinavir (i fix dos med ritonavir) är ett väl beprövat läkemedel vid graviditet och trots att exponeringen minskar krävs ingen dosjustering förutsatt att ingen resistens för preparatet föreligger [45].

Cobicistat är en alternativ booster som del av fixdosprodukter med darunavir (Rezolsta, Symtuza) och atazanavir (Evotaz). Cobicistatexponeringen har visats sjunka påtagligt under graviditet (se nästa stycke). Det finns anledning att tro att exponeringen av darunavir och atazanavir kan bli alltför låga efterhand under graviditeten för att garantera bibehållen full effekt. En dedikerad studie av darunavirexponering

har nyligen genomförts (cobicistat som booster) men data har inte ännu presenterats.

Integrashämmare: Ingen dosjustering krävs vid behandling med raltegravir [46, 47]. För dolutegravir sågs hos ett begränsat antal kvinnor en ca 30% sänkning av AUC under andra och tredje trimestern [48]. Detta är sannolikt en följd av induktion av IGT1A, enzymet som står för huvuddelen av metaboliseringen och som induceras under graviditet. För patienter utan dokumenterad integrashämmarresistens medför detta inget behov av dosjustering. För elvitegravir (i fixdos med cobicistat/FTC/TDF eller TAF) rapporteras kraftigt sänkta nivåer under andra och tredje trimestern med en AUC reduktion på drygt 50% och C_{min} värden ca 85 % lägre än post partum. Sänkningen är markant och kan innebära risk för virologisk svikt och möjlighet till dosjustering finns inte (endast fixdos-produkter).

Läkemedel som sällan används i Sverige diskuteras ej i dessa behandlingsriktlinjer. Detaljerad information finns till exempel på <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/htmltables/3/4868>.

Passage över placenta och genitalslemhinna

De flesta nukleosidanaloger passerar i stor utsträckning över placenta till fostret (t.ex. zidovudin, lamivudin, abakavir, emtricitabin, TDF). Beträffande TAF saknas tillräckligt med data. Nevirapin passerar snabbt och fullständigt över placenta och ger en hög serumkoncentration hos fostret om modern intar preparatet minst en timme före förlossning [49] och motsvarande ses för raltegravir [50, 51]. I studerade fall har proteashämmare i liten omfattning visats passera placentabarriären [52].

Det saknas studier som direkt korrelerar läkemedelskoncentrationer i vaginalsekret med skyddseffekt mot överföring av hiv från mor till barn, men på teoretiska grunder kan man anta att närvaro av antiretrovirala läkemedel i förlossningskanalen skyddar mot överföring. Zidovudin, lamivudin, TDF, emtricitabin, nevirapin, maraviroc, raltegravir och dolutegravir förekommer i lika höga eller högre koncentrationer i vaginalsekret jämfört med i plasma. För abakavir och proteashämmarna är koncentrationerna i vaginalsekret betydligt lägre än i plasma. Tillräckliga data saknas ännu för TAF men i en liten studie på hivnegativa kvinnor kunde den aktiva metaboliten av tenofovir (tenofovir diphosphate) inte detekteras i genitalslemhinna hos majoriteten av kvinnorna [53]. Efavirenz uppvisar mycket låga nivåer i vaginalsekret [54-57].

1.2.4 Resistens mot antiretrovirala läkemedel

All hivbehandling som tillåter virusförökning innebär stor risk för resistensutveckling. Resistens är oftast ett resultat av tidigare terapivikt, men kan också bero på smitta med resistent virus. Resistens hos en gravid kvinna innebär flera problem som: 1) att risken för överföring till barnet ökar eftersom det kan vara svårare att uppnå behandlingsmålet; 2) att kvinnan och fostret kan behöva exponeras för läkemedel med begränsad säkerhetsdokumentation;

3) att de terapeutiska alternativen för barnet är begränsade om det skulle smittas.

Det finns en särskild resistensproblematik när nevirapin har använts som profylax i monoterapi mot mor-barn smitta [12] eftersom nevirapin har lång halveringstid och dessutom har en låg resistensbarriär. Nevirapin i engångsdos till mor och barn har tidigare rekommenderats av WHO för profylax mot mor-barn smitta i resursfattiga områden. Nyttan i form av minskad mor-barn smitta ansågs större än risken för resistens, men numera rekommenderar WHO att alla gravida hiv-infekterade kvinnor startar kombinationsbehandling som sedan ska fortsätta livet ut. Nevirapin kvarstår dock i de svenska rekommendationerna vid icke uppnått behandlingsmål vid tiden för förlossning. Nevirapin ges då som tillägg till annan kombinationsbehandling p.g.a. dess goda penetration över placenta och verkar härmed som preexpositionsprofylax till barnet.

1.3 Behandlingsmål

1.3.1 Virusnivå vid välbehandlad HIV-infektion

Behandlingsmålet vid hivbehandling är för såväl gravida som icke gravida odetekterbart hiv RNA (< 20 kopior/ml). En begränsad andel patienter med god följsamhet och framgångsrik behandling har påvisbara virusnivåer (20–150 kopior/ml) med aktuell metod för viruskvantifiering. Om behandling och följsamhet bedöms vara helt adekvata behöver en påvisbar låggradig viremi (< 150 kopior/ml) inte betraktas som behandlingssvikt.

2. Rekommendationer

2.1 Allmänna

2.1.1. Gravidamodul InfCarehiv

RAV rekommenderar användning av Gravidamodulen i InfCarehiv för uppföljning och kvalitets-säkring av kvinnors och barns antivirala behandling under graviditet och förlossning. Utförlig användarmanual finns på www.infcare.com/hiv/sv. 417 kvinnors graviditeter finns registrerade varav 59 var pågående när denna text publicerades. Data om gravida kvinnor på individnivå finns som valbar möjlighet i patientgraferna under "Välj graf" och under fliken "Basdata" samt om kvinnan är pågående eller tidigare gravid också under fliken "Gravid". På klinik- och nationell nivå kan man se sammanställningar under flikarna "Kvalitetssäkring" och "Patientlistor/gravida".

2.1.2 Hivscreening av gravida

En förutsättning för förebyggande åtgärder mot smittöverföring från mor till barn är att kvinnans hiv-infektion är känd under graviditeten. Därför ska alla gravida kvinnor i Sverige enligt Socialstyrelsens föreskrifter erbjudas hivtest och rådgivning angående skydd mot smitta och smittöverföring av hiv vid varje graviditet. Co-infektion med hepatit B och C har betydelse för kvinnan själv samt för överföringsrisken av dessa tre virusinfektioner till barnet, varför

serologi för dessa bör tas om hivinfektion konstaterats.

Det är viktigt att mödravårdscentralernas personal utbildas och uppdateras om hiv så att testet med tillhörande rådgivning kan erbjudas på ett professionellt och förtroendeskapande sätt. Personer som utan tillstånd vistas i Sverige ska också ges tillgång till testning, profylax och omhändertagande under graviditet, vid förlossning och efter barnets födelse i samma utsträckning som de med uppehållstillstånd eller medborgarskap.

2.1.3 Överväganden före graviditet

Behandlingsframsteg har lett till att allt fler personer som lever med hiv planerar för familj och barn. Antikonception, barnönskan och smittrisker med och utan välinställd hivbehandling bör diskuteras och belysas ur olika perspektiv.

2.1.4 Barnönskan hos diskordanta par

Smittrisker är minimala vid vaginala samlag om partnern som lever med hiv har en välinställd anti-retroviral behandling [58], vilket innebär att diskordanta par om så är fallet kan välja en naturlig konception vid barnönskan. Möjligheten till normal familjeplanering bör lyftas och diskuteras av behandlande läkare.

2.1.5 Fertilitetsutredning/behandling hos kvinnor som lever med hiv

Nedsatt fertilitet är sannolikt vanligare bland kvinnor som lever med hiv än bland icke-infekterade kvinnor. IVF av kvinnor som lever med hiv har hittills inte varit möjlig i Sverige, då risken för smittöverföring till barnet inte betraktats som tillräckligt låg. I många delar av landet erbjuds inte heller fertilitetsutredning till välbehandlade kvinnor som lever med hiv. Rekommendationsgruppen är starkt kritisk till detta och förordar att fertilitetsutredning och assisterad befruktning ska erbjudas välbehandlade kvinnor som lever med hiv enligt samma principer som för andra kvinnor.

Centrala etikprövningsnämnden har i maj 2017 godkänt en studie av assisterad befruktning för kvinnor som lever med hiv. Den kommer att genomföras vid Reproduktionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge. Patienter från hela landet kommer att ha möjlighet att delta i studien.

2.2 Mödravård och psykosocialt omhändertagande under graviditet

Av både medicinska och psykosociala skäl bör den gravida kvinnan som lever med hiv och hennes partner omhändertas av ett multidisciplinärt team bestående av infektionsläkare, infektionssjukvårdens gynekolog/obstetriker, barnmorska, barnläkare och vid behov kurator med hivkunskap. På enheter med få gravida kvinnor som lever med hiv är det viktigt att utveckla kontaktvägar till centra med större patientflöde och erfarenhet. Här kan InfCarehiv vara till hjälp.

2.3 Provtagning under graviditet och förlossning

2.3.1 Bestämning av CD4-tal

- Enligt ordinarie rutiner (se www.sll.se/rav).

2.3.2 Bestämning av hiv RNA i plasma inför behandlingsstart och vid förändring i behandling

- Fyra veckor efter insatt eller förändrad behandling och därefter var 4:e vecka tills behandlingsmålet uppnås. Om behandlingen inleds sent under graviditeten tas provet 1–2 veckor efter behandlingsstart.

2.3.3 Bestämning av hiv RNA i plasma hos välbehandlad patient

- Minst en gång varje trimester, cirka 3 veckor före planerat kejsarsnitt, samt i samband med förlossningen.
- Vid planerad vaginal förlossning bör hiv RNA dessutom kontrolleras 1–2 ggr i månaden fr.o.m. vecka 32 samt i samband med förlossningen.

2.3.4 Resistensbestämning inför behandling och vid misstänkt eller manifesterad svikt

- Resistensbestämning bör utföras före behandlingsstart. Analys kan även utföras på sparade plasma- eller serumprov.
- Behandling vid resistens bör ske i nära samråd med kliniker med goda kunskaper i ämnet. Tidigare behandlingshistoria bör beaktas.
- Behandlingssvikt hanteras enligt de allmänna hivbehandlingsrekommendationerna (www.sll.se/rav).

2.3.5 Fosterdiagnostik

- Om fosterdiagnostik är indicerad rekommenderas i första hand en kombination av ultraljud och biokemiska undersökningar (KUB). NIPT (non-invasive prenatal testing) bör erbjudas för att minimera behovet av invasiva ingrepp.
- Om risken för kromosomavvikelse efter icke-invasiv undersökning befins vara hög och amniocentes övervägs bör hivbehandlingen om möjligt optimeras för att uppnå behandlingsmålet före ingreppet.

2.3.6 Cellprov

Cellprovtagning rekommenderas i samband med besök hos barnmorska under graviditeten, om inte detta nyligen gjorts.

2.3.7 Yttre vändning

Yttre vändning av barn i säte/tvårläge i vecka 36–37 skall erbjudas välbehandlade kvinnor med hiv-RNA < 150 kopior/ml.

2.4 Läkemedelsbehandling till kvinnan under graviditet

2.4.1 Kvinnor med pågående behandling vid konstaterad graviditet

- Grundprincipen är att en välinställd behandling bör fortsätta eftersom behandlingsbyten kan medföra risk för behandlingssvikt.

- Rilpivirin-innehållande produkter (rilpivirin; rilpivirin/TDF eller TAF/FTC) bör
- bytas ut av farmakokinetiska skäl. Detta gäller även produkter där cobicistat används som booster (elvitegravir/c/TDF eller TAF/FTC; darunavir/c; darunavir/c/TAF/FTC; atazanavir/c).

2.4.2 Tidigare obehandlade kvinnor som ska påbörja läkemedelsbehandling under graviditet

- Behandling bör påbörjas så snart som möjligt (Rekommendationsgrad B).
- Suppression av hiv RNA till odetekterbar nivå bör uppnås så snart som möjligt (Rekommendationsgrad B).
- Hänsyn tas till eventuell resistens.
- I första hand rekommenderas abakavir/lamivudin i fast kombination tillsammans med darunavir/r alternativt abakavir/lamivudin eller TDF/emtricitabin i fasta kombinationer tillsammans med efavirenz.
 - Om abakavir ska ingå i behandlingen ska modern testas för HLA B*5701 före insättandet.
 - TDF rekommenderas framför TAF vid behandlingsstart under graviditet då dokumentationen för TAF under graviditet ännu är begränsad.
- Raltegravirbaserad behandling är ett alternativ. Den snabbt virussänkande effekten kan utnyttjas till kvinnor som diagnosticeras med hiv i sen graviditet.
- Dolutegravirbaserad behandling kan vara ett alternativ. Ingen ökad risk vid användning under graviditet har registrerats.

2.4.3 Tidigare läkemedelsexponerad, men för närvarande obehandlad kvinna som ska påbörja läkemedelsbehandling under graviditet

- Hänsyn tas till tidigare behandling och resistens. Detta gäller framförallt NNRTI-preparat.

2.4.4 Vid coinfektion hiv/Hepatit B

- Vid samtidig kronisk HBV-infektion är TDF/emtricitabin förstahands-NRTI.

2.4.5 Kvinna med hiv-2

- Samma principer som vid hiv-1 beträffande behandling för kvinnans egen del, förlossningssätt och profylax till barnet.
- Hiv-2 specifik kombinationsbehandling skall användas enligt den allmänna hiv behandlingsrekommendationen (www.rav.nu).
- Använd inte NNRTI-preparat.

2.5 Läkemedelsbehandling till kvinnan inför förlossning

2.5.1 Hiv RNA i plasma > 150 kopior/ml inför förlossning (sista två veckorna före beräknad/planerad förlossning)

- Vid hiv RNA i plasma > 150 kopior/ml i sista planerade provtagning rekommenderas förnyad hiv RNA test med snabbsvar.

- Vid fortsatt hiv RNA i plasma > 150 kopior/ml eller om förnyad test inte hinner utföras rekommenderas om möjligt kontakt med expertis. Dessutom bör planerat kejsarsnitt utföras även om vaginal förlossning tidigare har planerats.
- Vid misstanke om behandlingssvikt bör intensifierad behandling baserad på behandlingshistoria och resistensmönster övervägas.
- Tillägg av raltegravir eller dolutegravir är ett alternativ för att uppnå snabb sänkning av hiv RNA.

2.6 Läkemedelsbehandling till kvinnan vid och under förlossning

2.6.1 Om kvinnan är välbehandlad och har hiv RNA i plasma < 150 kopior/ml vid förlossning

- Barnet kan födas vaginalt om inte obstetriska kontraindikationer föreligger.
- Vid kejsarsnitt rekommenderas att kvinnan tar sina antiretrovirala tabletter inför ingreppet även om fasta före operation föreskrivs.
- Vid vaginal förlossning tar kvinnan sina antivirala läkemedel som vanligt under förlossningen (se Faktaruta 1 och avsnitt 2.9.3).

2.6.2 Om kvinnan har eller misstänks ha hiv RNA i plasma > 150 kopior/ml vid förlossning

- Förlossning med kejsarsnitt.
- Intravenöst zidovudin under förlossningen som preexpositionsprofylax till barnet.
- Nevirapin po till kvinnan i engångsdos 4–12 timmar före barnets beräknade födelse, som preexpositionsprofylax till barnet.
- Till barnet ges nevirapin i engångsdos vid 48–72 timmars ålder samt postexpositionsprofylax med ytterligare två preparat i 4 veckor (se Faktaruta 1 och avsnitt 2.9.3) (Rekommendationsgrad C).

2.6.3 Kvinna som inte är hivtestad tidigare under graviditeten

- I de fall en kvinna inkommer för förlossning utan att tidigare testats för hiv bör hivtest med snabb-svar erbjudas på förlossningsavdelningen.
- Vid positivt test, se avsnitt 2.6.5.

2.6.4 Hivinfektion hos kvinna som upptäcks i samband med förlossningen

- Kvinnan ges omedelbart läkemedel som passerar placenta som preexpositionsprofylax till barnet: zidovudin intravenöst, och nevirapin 200 mg x 1 per os (se faktaruta 2), TDF 245 mg 2 x 1 per os och raltegravir 400 mg per os (Rekommendationsgrad D). Om möjligt genomförs ett akut kejsarsnitt före etablerat värkarbete och vattenavgång (Rekommendationsgrad D).
- Blodprov tas för senare analys av hiv RNA, CD4-tal och resistens.
- Efter förlossningen skall infektionsklinik kontaktas för val av fortsatt antiretroviral behandling av kvinnan.

- Om kvinnan inte hunnit få nevirapin ≥ 2 timmar före förlossningen (tillräcklig mängd har inte hunnit passera över placenta) skall barnet ges nevirapin så snart som möjligt men senast vid 4 timmars ålder, och därefter ytterligare en dos vid 48–72 timmars ålder.
- Kombinationsterapi med två preparat (utöver två doser nevirapin) som postexpositionsprofylax till barnet. I första hand ges zidovudin och lamivudin. Påbörjas inom 4 timmar efter förlossningen och ska pågå i 4 veckor (se Faktaruta 1 och avsnitt 2.9.3) (Rekommendationsgrad D).
- I de fall där kvinnans hivdiagnos uppdagas först efter barnets födelse kan ovanstående handläggning beträffande profylax till barnet följas. Profylax kan i dessa fall påbörjas upp till 48 timmar efter barnets födelse (se avsnitt 2.9.4).

2.7 Läkemedelsbehandling till kvinnan efter förlossning

2.7.1 Allmänt

- Den antivirala behandlingen bör fortsätta efter förlossningen och ett snart återbesök till infektionsläkare bör planeras om kvinnan påbörjat behandling under graviditeten eller om det varit problem i någon aspekt av behandlingen under graviditeten. En möjlighet är att synkronisera detta besök med barnets uppföljningsbesök på barnkliniken.

2.8 Förlossningssätt

2.8.1 Elektivt kejsarsnitt

- Elektivt kejsarsnitt planeras enligt samma rekommendationer som vid andra indikationer d.v.s. vanligtvis ca 1 vecka före beräknad förlossning. Om indikationen för sectio är hiv-RNA > 150 kopior/ml trots behandling bör man överväga att planera ingreppet ca 10–14 dagar före beräknad partus för att undvika spontan start av förlossningsarbetet.
- Om en kvinna som planerats föda med elektivt kejsarsnitt inkommer till förlossningsavdelningen i aktivt förlossningsarbete bör akut kejsarsnitt övervägas, om inte förlossningen framskridit alltför långt. Dock får varje fall bedömas individuellt beroende på indikationen för elektivt kejsarsnitt.
- Antibiotikaprofylax ges på samma indikationer som för kvinnor utan hiv (Rekommendationsgrad D).

2.8.2 Vaginal förlossning

- Vaginal förlossning rekommenderas för välbehandlade kvinnor med hiv RNA < 150 kopior/ml vid prov taget < 2–4 veckor före partus och som saknar obstetriska riskfaktorer (Rekommendationsgrad B). Skalpelektrod och skalpprovtagning för fosterövervakning bör undvikas. Förlossning med sugklocka/tång skall ske på snäva obstetriska indikationer.

2.9 Läkemedelsprofylax till barnet

2.9.1 Alla barn

- Profylaktisk behandling till barn ges i 4 veckor (se faktaruta 1).
- Behandlingen påbörjas så snart som möjligt och senast vid 4 timmars ålder.

2.9.2 Barn till välbehandlad kvinna med hiv RNA < 150 kopior/ml inför förlossningen

- Zidovudin monoterapi ges till barnet med start inom 4 timmar efter förlossningen.

2.9.3 Kvinnans hiv RNA > 150 kopior/ml inför förlossningen

- Intravenös infusion med zidovudin till modern i samband med kejsarsnittet/förlossningen.
- Nevirapin per os till modern i engångsdos 4–12 timmar före barnets beräknade födelse.
- Nevirapin per os som engångsdos till barnet vid 48–72 timmars ålder.
- Om kvinnan inte hunnit få nevirapin ≥ 2 timmar före förlossningen (tillräcklig mängd har inte hunnit passera över placenta) ges en extra dos till barnet så snart som möjligt men senast vid 4 timmars ålder.
- Kombinationsterapi med två preparat (utöver engångsdos nevirapin) som postexpositionsprofylax till barnet. I första hand ges zidovudin och lamivudin. Påbörjas inom 4 timmar efter förlossningen och ska pågå i 4 veckor.
- Vid känd eller misstänkt läkemedelsresistens hos moderns virus ges profylaktisk behandling till barnet efter individuell bedömning. Kontakt med resistenskunnig infektionsläkare rekommenderas.
- För preparat och dosering, se faktaruta 1.

2.9.4 Åtgärd som medfört ökad risk för exponering för moderns blod hos välbehandlad kvinna med hiv RNA < 150 kopior/ml

- Om åtgärd som medfört ökad exponering för moderns blod skett (t.ex. skalpelektrod, skalpblodprovstagning, sugklocke-/tång-förlossning med hudavskavning eller accidentell snittskada i samband med kejsarsnitt) övervägs, trots maternellt hiv RNA < 150 kopior/ml, postexpositionsprofylax med en dos nevirapin till barnet så snart som möjligt men senast vid 4 timmars ålder och en dos vid 48-72 timmars ålder samt post-expositionsprofylax med ytterligare två preparat i 4 veckor (se Faktaruta 1 och avsnitt 2.9.3) (Rekommendationsgrad D).

2.10 Uppfödning av barnet

Barn till kvinnor som lever med hiv ska inte ammas. Amning under pågående antiretroviral behandling är otillräckligt studerat och kvinnor som lever med hiv får enligt Smittskyddslagen inte amma sina barn (Rekommendationsgrad A). Kvinnan bör

erbjudas hjälp att avbryta mjölkproduktionen samt stöd till flaskuppfödning.

2.11 Uppföljning av barn till kvinnor som lever med hiv

2.11.1 Allmänt

- Barnen bör, för att säkerställa infektionsstatus (Faktaruta 2), följas med klinisk undersökning och provtagning på mottagning med kompetens beträffande hiv samt provtagning och undersökning av barn.
- Tidig diagnostik av eventuell hivinfektion är angelägen då risken för snabb progress av symptom och sviktande immunstatus är relativt stor under första levnadsmånaderna.

2.11.2 Fastställande av infektionsstatus

- Hivinfektion hos barnet kan som regel fastställas med hiv RNA PCR vid 1–4 månaders ålder, då de flesta smittade barn har höga virusnivåer.
- Eventuellt kan viremidebuten förskjutas hos barn som infekteras under pågående profylaktisk antiretroviral kombinationsbehandling, varför provtagning 2 veckor efter avslutad profylax rekommenderas.
- Säker diagnos av hivinfektion kräver att virus påvisas vid minst två olika tillfällen.
- Om barnet har negativa hiv-1 PCR-tester vid två tillfällen efter en månads ålder är risken för att barnet är smittat minimal, under förutsättning att barnet inte har amrats.
- Det är mycket viktigt att samtliga prover, i det provtagningsschema som presenteras i Faktaruta 2, blir tagna och besvarade eftersom det annars är risk för att det tar för lång tid innan ett eventuellt hivinfekterat barn diagnosticeras.
- Efter 20 månaders ålder kontrolleras att moderns passivt överförda antikroppar mot hiv försvunnit från barnet. Detta utgör bekräftelse på att barnet inte är infekterat.
- Det finns inga påvisade skadliga effekter av exponering för hivläkemedel under fostertiden. Antalet barn som följts under längre tid är begränsat, och långtidsuppföljning även av osmittade barn är därför av värde, men svår att genomföra i praktiken.

2.11.3 Vaccination

- Barn till kvinnor som lever med hiv kan följa det svenska vaccinationsprogrammet i sin helhet.
- Beträffande BCG-vaccination till barn i riskgrupper för tuberkulosexposition rekommenderas att denna ges enligt vanliga principer, om provtagningen (enligt faktaruta 2) till och med provtagning vid 4 månaders ålder utfallit negativt avseende hiv.
- Barn som lever med hiv i Sverige ska inte BCG-vaccineras.

Faktaruta 1: Dosering av antiretrovirala läkemedel till kvinnan i samband med förlossningen och till barnet där syftet är att ge postexpositionsprofylax till barnet**Till kvinnan**

Vid hiv RNA > 150 kopior/ml i syfte att säkerställa adekvat läkemedelsexponering hos barnet så tidigt som möjligt:

Intravenös infusion med zidovudin 2 mg/kg under 1 timme och därefter 1 mg/kg/timme tills avnavling skett. Vid planerat kejsarsnitt startas infusionen 4 timmar före beräknat ingrepp. Där förlossning väntas ske inom en timme eller vid akut sectio inom ca samma tidsperiod, startas infusionen snarast och uppladdningsdosen 2 mg/kg kan ges på 30 minuter i stället för på en timme.

Nevirapin i tablettform 200 mg (alternativt 20 ml mixtur 10 mg/ml) per os i engångsdos 4–12 timmar före barnets beräknade födelse.

Om kvinnan inte hunnit få nevirapin > 2 timmar före förlossningen (tillräcklig mängd har inte hunnit passera över placenta) ges en extra dos om 2 mg/kg till barnet omedelbart efter födelsen.

Till barnet

Regelmässigt till alla om inte behov av individualiserad behandling finns.

- Zidovudin (mixtur 10 mg/ml)
 - Barn födda > gestationsvecka 35:
 - Zidovudin 4 mg/kg × 2 per os i 4 veckor.
 - Om per oral behandling inte är möjlig ges zidovudin 3 mg/kg intravenöst x 2.
 - Behandlingsstart inom 4 timmar efter födelsen.
 - Barn födda gestationsvecka 30–34:
 - Zidovudin 2 mg/kg x 2 per os eller 1,5 mg/kg x 2 intravenöst under dag 1–14.
 - Efter 14 dagars ålder dosändring till 3 mg/kg x 2 per os eller 2,3 mg/kg x 2 intravenöst.
 - Behandlingsstart inom 4 timmar efter födelsen.
 - Total behandlingstid 4 veckor.
 - Barn födda < gestationsvecka 30:
 - Zidovudin 2 mg/kg x 2 per os eller 1,5 mg/kg x 2 intravenöst i 4 veckor.

Vid behov av förstärkt behandling enligt punkt 2.9.3 och 2.9.4.

- Abakavir (mixtur 20 mg/ml)
 - Abakavir 2 mg/kg × 2 per os i 4 veckor.
- Lamivudin (mixtur 10 mg/ml)
 - Lamivudin 2 mg/kg × 2 per os i 4 veckor.
 - Förstahandsval vid kombinationsprofylax tillsammans med zidovudin.
- Tenofovir DF (pulver 33 mg/g)
 - Tenofovir DF 13 mg/kg som engångsdos.
- Nevirapin (mixtur 10 mg/ml)
 - Om moderns hiv RNA vid förlossningen > 150 kopior/ml och modern fått nevirapin innan partus enligt ovan ges nevirapin 2 mg/kg per os till barnet som engångsdos vid 48–72 timmars ålder. Om modern inte hunnit få nevirapin > 2 timmar före förlossningen (tillräcklig mängd har inte hunnit passera över placenta) ges dessutom en dos om 2 mg/kg till barnet omedelbart efter födelsen.
- Lopinavir/r (mixtur 80 mg lopinavir/20 mg ritonavir/ml)
 - Nyfödda < 14 dagar gamla:
 - Stor försiktighet på grund av fallrapporter om misstänkt toxicitet hos fr.a. prematurfödda barn (övergående binjurebarksvikt, livshotande bradyarytmi, hjärtpåverkan, laktacidosis, akut njursvikt, påverkan på centrala nervsystemet och andningsdepression. Toxiciteten kan bero på själva läkemedlet och/eller propylenglykol 15,3%, och etanol 42,4% som ingår i mixturen) [59]. Om preparatet p.g.a. avsaknad av alternativ ges till barn < 14 dagar gamla och/eller yngre än motsvarande gestationsvecka 42 bör detta göras ineliggande under noggrann observation (Rekommendationsgrad D).
 - Lopinavir/r 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir/m² × 2 per os.

Faktaruta 2: Uppföljning av barn till kvinnor som lever med hiv**Klinisk kontroll och provtagning**

- 0–3 dagar: hiv RNA.
Navelsträngsblod används inte p.g.a. risk för kontamination från moderns blod. Provtagningen kan med fördel utföras i samband med PKU-provtagning vid > 48 timmars ålder för att minimera antalet provtagningstillfällen.
- 6 veckor: hiv RNA
- ≥ 4 månader: hiv RNA
- 20–24 mån: hiv-antikroppar

Uppföljningsschemat gäller barn med obestämt 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 annars diagnosen av ett hivinfekterat barn kraftigt kan försenas. På konstaterat eller misstänkt hivinfekterade barn behövs ställningstagande till behandling och tätare uppföljning och provtagning.

Faktaruta 3: Evidens- och rekommendationsgradering

(efter NHS Research and Development, 1999; <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>).

Kvalitetsgradering av evidens

- 1a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet.
- 1b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie.
- 1c ”Allt eller intet” uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla.
- 2a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet.
- 2b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.).
- 2c ”Utfallsstudier” (“Outcome Research”).
- 3a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet.
- 3c Individuella fall-kontrollstudier.
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet.
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b eller c, 3a eller b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

3. Referenser

1. 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. *Scand J Infect Dis*. 2014;46:401-11.
2. Referensgruppen för antiviral terapi. Profylax och behandling vid graviditet hos HIV-1 infekterade kvinnor, 2013: <http://www.sls.se/rav/rekommendationer/hiv/profylax-och-behandling-vid-graviditet-hos-hiv-1-infekterade-kvinnor-2013>.
3. Eriksen J, Albert J, Blaxhult A, Carlander C, Flamholz L, Gisslen M, et al. Antiretroviral treatment for HIV infection: Swedish recommendations 2016. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49:1-34.
4. Referensgruppen för antiviral terapi. Antiretroviral behandling av hivinfektion 2016 – Behandlingsrekommendation: <http://www.sls.se/rav/rekommendationer/hiv/uppdaterad-rekommendation-for-antiretroviral-behandling-av-hivinfektion-2016>.
5. Nagot N, Kankasa C, Tumwine JK, Meda N, Hofmeyr GJ, Vallo R, et al. Extended pre-exposure prophylaxis with lopinavir-ritonavir versus lamivudine to prevent HIV-1 transmission through breastfeeding up to 50 weeks in infants in Africa (ANRS 12174): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:566-73.
6. 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;341:385-93.
7. Drake AL, Wagner A, Richardson B, John-Stewart G. Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11:e1001608.
8. Lockman S, Creek T. Acute maternal HIV infection during pregnancy and breast-feeding: substantial risk to infants. *J Infect Dis*. 2009;200:667-9.
9. Ioannidis JP, Tatsioni A, Abrams EJ, Bulterys M, Coombs RW, Goedert JJ, et al. Maternal viral load and rate of disease progression among vertically HIV-1-infected children: an international meta-analysis. *AIDS*. 2004;18:99-108.
10. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, Mandelbrot L, Hamrene K, Dollfus C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50:585-96.
11. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS* 2014;28:1049-57.
12. 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.
13. Mark S, Murphy KE, Read S, Bitnun A, Yudin MH. HIV mother-to-child transmission, mode of delivery, and duration of rupture of membranes: experience in the current era. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2012;2012:267969.
14. Peters H, Byrne L, De Ruiter A, Francis K, Harding K, Taylor GP, et al. Duration of ruptured membranes and mother-to-child HIV transmission: a prospective population-based surveillance study. *BJOG*. 2016;123:975-81.
15. Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A, Berrebi A, Moudoub-Jeanpetit Y, Benifla JL, et al. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;175:661-7.
16. 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;194:192-8.
17. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, Batallan A, Bongain A, Pannier E, et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200:160 e1-9.
18. 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;331:1173-80.
19. Tariq S, Townsend CL, Cortina-Borja M, Duong T, Elford J, Thorne C, et al. Use of zidovudine-sparing HAART in pregnant HIV-infected women in Europe: 2000-2009. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57:326-33.
20. Kakkar FW, Samson L, Vaudry W, Brophy J, Le Meur JB, Lapointe N, et al. Safety of combination antiretroviral prophylaxis in high-risk HIV-exposed newborns: a retrospective review of the Canadian experience. *J Int AIDS Soc*. 2016;19:20520.

21. Smith C, Forster JE, Levin MJ, Davies J, Pappas J, Kinzie K, et al. Serious adverse events are uncommon with combination neonatal antiretroviral prophylaxis: a retrospective case review. *PLoS One*. 2015;10:e0127062.
22. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *The New England journal of medicine*. 2012;366:2368-79.
23. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med*. 1999;340:977-87.
24. Giaquinto C, Ruga E, De Rossi A, Grosch-Worner I, Mok J, de Jose I, et al. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;40:458-65.
25. 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;22:973-81.
26. 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;22:289-99.
27. Briand N, Jasseron C, Sibiude J, Azria E, Pollet J, Hammou Y, et al. Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;209:335 e1- e12.
28. Graham SM, Holte SE, Peshu NM, Richardson BA, Panteleeff DD, Jaoko WG, et al. Initiation of antiretroviral therapy leads to a rapid decline in cervical and vaginal HIV-1 shedding. *AIDS*. 2007;21:501-7.
29. Nagot N, Ouedraogo A, Weiss HA, Konate I, Sanon A, Defer MC, et al. Longitudinal effect following initiation of highly active antiretroviral therapy on plasma and cervico-vaginal HIV-1 RNA among women in Burkina Faso. *Sex Transm Infect*. 2008;84:167-70.
30. O'Donovan D, Ariyoshi K, Milligan P, Ota M, Yamuah L, Sarge-Njie R, 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-to-child transmission of HIV. *AIDS*. 2000;14:441-8.
31. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2017. Wilmington, NC. (Registry Coordinating Center):2017. Available from URL: <http://www.apregistry.com/>.
32. Berard A, Sheehy O, Zhao JP, Abrahamowicz M, Loutfy M, Boucoiran I, et al. Antiretroviral combination use during pregnancy and the risk of major congenital malformations. *AIDS*. 2017;31:2267-77.
33. Best BM, Mirochnick M, Capparelli EV, Stek A, Burchett SK, Holland DT, et al. Impact of pregnancy on abacavir pharmacokinetics. *AIDS*. 2006;20:553-60.
34. Johnson MA, Moore KH, Yuen GJ, Bye A, Pakes GE. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36:41-66.
35. Colbers AP, Hawkins DA, Gingelmaier A, Kabeya K, Rockstroh JK, Wyen C, et al. The pharmacokinetics, safety and efficacy of tenofovir and emtricitabine in HIV-1-infected pregnant women. *AIDS*. 2013;27:739-48.
36. Best BM, Burchett S, Li H, Stek A, Hu C, Wang J, et al. Pharmacokinetics of tenofovir during pregnancy and postpartum. *HIV Med*. 2015;16:502-11.
37. Cressey TR, Stek A, Capparelli E, Bowonwatanuwong C, Prommas S, Sirivatanapa P, et al. Efavirenz pharmacokinetics during the third trimester of pregnancy and postpartum. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2012;59:245-52.
38. Tran AH, Best BM, Stek A, Wang J, Capparelli EV, Burchett SK, et al. Pharmacokinetics of Rilpivirine in HIV-Infected Pregnant Women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;72:289-96.
39. von Hentig N, Carlebach A, Gute P, Knecht G, Klauke S, Rohrbacher M, et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetics of nevirapine in men, nonpregnant women and women in late pregnancy. *British journal of clinical pharmacology*. 2006;62:552-9.
40. Lamorde M, Byakika-Kibwika P, Okaba-Kayom V, Flaherty JP, Boffito M, Namakula R, et al. Suboptimal nevirapine steady-state pharmacokinetics during intrapartum compared with postpartum in HIV-1-seropositive Ugandan women. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2010;55:345-50.
41. Mulligan N, Schalkwijk S, Best BM, Colbers A, Wang J, Capparelli EV, et al. Etravirine Pharmacokinetics in HIV-Infected Pregnant Women. *Front Pharmacol*. 2016;7:239.
42. Colbers A, Molto J, Ivanovic J, Kabeya K, Hawkins D, Gingelmaier A, et al. Pharmacokinetics of total and unbound darunavir in HIV-1-infected pregnant women. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:534-42.
43. Stek A, Best BM, Wang J, Capparelli EV, Burchett SK, Kreitchmann R, et al. Pharmacokinetics of Once Versus Twice Daily Darunavir in Pregnant HIV-Infected Women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;70:33-41.
44. Conradie F, Zorrilla C, Josipovic D, Botes M, Osiyemi O, Vandeloise E, et al. Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected pregnant women. *HIV Med*. 2011;12:570-9.

45. Stek AM, Mirochnick M, Capparelli E, Best BM, Hu C, Burchett SK, et al. Reduced lopinavir exposure during pregnancy. *AIDS*. 2006;20:1931-9.
46. Blonk MI, Colbers AP, Hidalgo-Tenorio C, Kabeya K, Wezsacker K, Haberl AE, et al. Raltegravir in HIV-1-Infected Pregnant Women: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy. *Clin Infect Dis*. 2015;61:809-16.
47. Watts DH, Stek A, Best BM, Wang J, Capparelli EV, Cressey TR, et al. Raltegravir pharmacokinetics during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67:375-81.
48. Mulligan N, Best BM, Capparelli EV, Stek A, Barr E, Smith E, et al. Dolutegravir Pharmacokinetics in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); ; February 22-25; Boston, Massachusetts, USA 2016.
49. Mirochnick M, Fenton T, Gagnier P, Pav J, Gwynne M, Siminski S, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their neonates. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 250 Team. The Journal of infectious diseases*. 1998;178:368-74.
50. Croci L, Trezzi M, Allegri MP, Carli T, Chigiotti S, Riccardi MP, et al. Pharmacokinetic and safety of raltegravir in pregnancy. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68:1231-2.
51. Pinnetti C, Baroncelli S, Villani P, Fantoni M, Tozzi V, De Luca A, et al. Rapid HIV-RNA decline following addition of raltegravir and tenofovir to ongoing highly active antiretroviral therapy in a woman presenting with high-level HIV viraemia at week 38 of pregnancy. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:2050-2.
52. Marzolini C, Rudin C, Decosterd LA, Telenti A, Schreyer A, Biollaz J, et al. Transplacental passage of protease inhibitors at delivery. *AIDS*. 2002;16:889-93.
53. Cottrell ML, Garrett KL, Prince HMA, Sykes C, Schauer A, Emerson CW, et al. Single-dose pharmacokinetics of tenofovir alafenamide and its active metabolite in the mucosal tissues. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:1731-40.
54. Dumond JB, Patterson KB, Pecha AL, Werner RE, Andrews E, Damle B, et al. Maraviroc concentrates in the cervicovaginal fluid and vaginal tissue of HIV-negative women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:546-53.
55. Dumond JB, Yeh RF, Patterson KB, Corbett AH, Jung BH, Rezk NL, et al. Antiretroviral drug exposure in the female genital tract: implications for oral pre- and post-exposure prophylaxis. *AIDS*. 2007;21:1899-907.
56. Jones HE, Chaikummao S, van de Wijgert JH, Friedland BA, Manopaiboon C, Witwatwongwana P, et al. Acceptability of a carrageenan-based candidate vaginal microbicide and matching placebo: findings from a phase II safety trial among women in Chiang Rai, Thailand. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18:1003-10.
57. Min SS, Corbett AH, Rezk N, Cu-Uvin S, Fiscus SA, Petch L, et al. Protease inhibitor and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor concentrations in the genital tract of HIV-1-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37:1577-80.
58. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016;316:171-81.
59. FDA U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Serious health problems seen in premature babies given Kaletra (lopinavir/ritonavir) oral solution. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm246002.htm>. 2011; Accessed October 16, 2013.

4. Deltagare

Uppdateringen av behandlingsrekommendationen har utförts i regi av Referensgruppen för Antiviral Terapi av nedan angivna arbetsgrupp. Jävsdeklaration finns tillgänglig hos RAV.

Professor Jan Albert
Klinisk Mikrobiologi
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm

Docent Karin Pettersson
Tema Barn- och Kvinnosjukvård
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

Överläkare Christina Carlander
Infektionskliniken
Västmanlands Sjukhus Västerås
721 89 Västerås

Docent Veronica Svedhem-Johansson
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset
Huddinge
141 86 Stockholm

Överläkare Leo Flamholc
Infektionskliniken
Universitetssjukhuset MAS
205 02 Malmö

Professor Anders Sönnernborg
Infektionskliniken/Klinisk Virologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Huddinge
141 86 Stockholm

Professor Magnus Gisslén
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra
416 45 Göteborg

Docent Katarina Westling
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset
Huddinge
141 86 Stockholm

Dr Olle Karlström
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Infektionskliniken
Karolinska Universitetssjukhuset

Docent Aylin Yilmaz
Infektionskliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra
416 45 Göteborg

Docent Lars Navér
Tema Barn- och Kvinnosjukvård
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm