

## SKRB O TRUDNICAMA I DJECI ZARAŽENIM VIRUSOM HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE U HRVATSKOJ OD 2000. DO 2017. GODINE

NIKOLINA BOGDANIĆ<sup>1</sup>, LORIS MOČIBOB<sup>1</sup>, JOSIP BEGOVAC<sup>1,2</sup>

*Cilj: Cilj ovog rada je prikazati osnovne spoznaje o trenutačnom razumijevanju prijenosa virusa humane imunodeficijencije (HIV) s majke na dijete. Također, ukratko opisujuemo skrb o HIV-pozitivnim trudnicama i djeci u Hrvatskoj od 2000. do 2017. godine.*

*Metode: Analizirali smo glavne karakteristike trudnica zaraženih HIV-om koje su rodile i djece (<18 godina) zaražene HIV-om koji su liječeni u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu u razdoblju od 2000. do 2017. godine. Podaci su dobiveni iz postojeće elektronske baze podataka i opisani su deskriptivnom statistikom.*

*Rezultati: U razdoblju od 2000. do 2017. je zabilježeno 25 trudnoća u 18 HIV-pozitivnih žena. Od 18 žena, u 12 (66,7%) je HIV dijagnosticiran prije prve trudnoće. Od 25 novorođenčadi u troje (12%) je dokazana HIV infekcija. Žene koje su rodile djecu zaraženu HIV-om imale su: prijevremeni porod uz neredovito uzimanje antiretrovirusnih lijekova (n=1), prijevremeni porod i dijagnozu HIV-infekcije u kasnoj trudnoći (n=1) i porod u terminu, ali je dijagnoza HIV-infekcije postavljena u kasnoj trudnoći (n=1). U razdoblju od 2000. do 2017. 13 djece je ušlo u skrb (9 ženskog spola, medijan dobi 2,9 godina). Sva djeca su zaražena prijenosom HIV-a s majke na dijete, osim dvoje adolescenata koji su zaraženih HIV-om zbog spolnog odnosa s drugim muškarcima.*

*Zaključak: U Hrvatskoj je broj trudnica i djece zaraženih HIV-om vrlo mali. Većina je trudnoća bila u žena koje su već znale da su zaražene HIV-om. Iako je broj HIV pozitivne djece malen, potrebno je razmotriti uvođenje rutinskog testiranja na HIV svih trudnica u Hrvatskoj.*

Deskriptori: HIV, VERTIKALNI PRIJENOS, ANTIRETROVIRUSNO LIJEČENJE

### Uvod

Od ranih 1980-ih godina, kada su zabilježeni prvi slučajevi prijenosa HIV-a s majke na dijete, provedena su mnogobrojna istraživanja sa svrhom boljeg razumijevanja mehanizma prijenosa virusa, prepoznavanja rizičnih čimbenika i pronalaska metoda prevencije (1). Dijete se može zaraziti HIV-om u antenatalnom, intrapartalnom

---

<sup>1</sup>Klinika za infektivne bolesti  
"Dr. Fran Mihaljević"

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:  
Prof. dr. sci. Josip Begovac, dr. med.  
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"  
10000 Zagreb, Mirogojska cesta 8  
E-mail: josip.begovac@gmail.com

te postpartalnom razdoblju (za vrijeme dojenja). Rizični čimbenici za perinatalnu transmisiju su multifaktorski i uključuju virološke, imunosne i kliničke čimbenike u majke i djeteta, no najbitniji je čimbenik viremija majke (2). Prije uvođenja antiretrovirusne terapije (ART), rizik vertikalnog prijenosa HIV-a je bio 14-48%, veći u nerazvijenim (25-30%) nego u razvijenim zemljama (14-25%), dok je u današnje vrijeme rizik uvelike smanjen upotrebom lijekova, pa tako u razvijenim zemljama infekciju dobije tek 1-2% djece HIV pozitivnih majki (2-4). Otprilike 1,4 milijuna HIV pozitivnih žena svake godine zatrudni, a prema podacima UNAIDS-a u 2016. godini oko 76% ih je imalo pristup antiretrovirusnoj terapiji (ART) (5, 6). Kako bi se minimalizirao rizik prijenosa virusa s majke na dijete i smanjilo izlučivanje virusa u genitalnom sekretu žene, savjetuje se da trudnice što prije započnu s primjenom ART bez obzira na broj kopija HIV-1 RNA/ml plazme i broj CD4+ limfocita T. ART se preporuča primjenjivati u antepartalom i intrapartalom razdoblju kod žene te postnatalno kod novorođenčeta. Uzimanje terapije antepartalno, osim kao terapija trudnice s HIV infekcijom, služi i kao predekspozicijska profilaksa ploda. Za postizanje optimalne učinkovitosti koristi se kombinacije koje se i inače rabe u liječenju zaraze HIV-om. Koriste se dva analoga nukleozida/tida (tenofovir dizoproksil fumarat ili abakavir s emtricitabinom ili lamivudinom) i treći lijek za kojeg imamo dovoljno kliničkih i farmakokinetičkih podataka o primjeni u trudnoći (7, 8). Danas raspoložemo s dovoljno podataka za preporučiti primjenu inhibitora integraze u trudnoći, osobito ako želimo brzo snižavanje viremije (7, 8). Intravenska primjena zidovudina (nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze) u razvijenim zemljama smatra se standardnim liječenjem u tijeku porođaja. Ako je viremija  $\geq 1000$  kopija HIV-1 RNA/ml plazme preporuča se intrapartalna intravenska primjena zidovudina (7, 8). Ako je

uz redovitu primjenu ART viremija razine 50-999 kopija HIV-1 RNA/ml ne postoji dovoljno dokaza o sprječavanju perinatalne transmisije intravenskom primjenom zidovudina, ali pojedini se stručnjaci ipak odlučuju na njegovu primjenu zbog činjenice o blago povećanom riziku transmisije kod razine 50-999 kopija HIV-1 RNA/ml u odnosu na razinu viremije ispod 50 kopija/ml (7, 8). Primjena antiretrovirusnih lijekova novorođenčetu može imati sljedeću svrhu: 1) profilaksa infekcije (davanje jednog ili više lijekova radi prevencije infekcije); 2) empirijska terapije (davanje tri lijeka novorođenčetu pod povećanim rizikom dobivanja HIV-infekcije); 3) terapija već dokazane infekcije (davanje tri lijeka) (7).

Postekspozicijsku profilksu je optimalno dati u prva 4 sata od porođaja. Prema britanskom prijedlogu smjernica novorođenčetu s vrlo niskim rizikom dobivanja HIV-infekcije daje se 2 tjedna monoterapija zidovudinom. Vrlo nizak rizik prijenosa postoji ako je majka: 1) uzimala ART  $>10$  tjedana u trudnoći; 2) imala dvije nemjerljive viremije ( $<50$  kopija/ml) tijekom trudnoće u razmaku od najmanje 4 tjedana; 3) imala nemjerljivu viremiju ( $<50$  kopija/ml) u  $\geq 36$  tjednu trudnoće. Novorođenčetu s niskim rizikom se preporuča dati monoterapija zidovudinom tijekom 4 tjedna. Niski rizik se definira ako nisu posve zadovoljeni kriteriji vrlo niskog rizika, a viremija u majke je  $<50$  kopija/ml u  $\geq 36$  tjednu trudnoće ili ako se radi o prijevremenom porodu ( $<34$  tjedna), a viremija u majke je  $<50$  kopija/ml u  $\geq 36$  tjednu trudnoće. Pod visokim rizikom od transmisije se smatra novorođenčad čije majke imaju  $>50$  HIV-1 kopija RNA/ml na dan poroda ili se ne zna kolika je viremija, te se ne zna jesu li redovito uzimale ART. U toj situaciji se daju tri antiretrovirusna lijeka, te ako se kasnije utvrdi da je dijete zaraženo tada se nije radilo o postekspozicijskoj profilaksi već o ranoj empirijskoj terapiji.



Tri lijeka se daju i novorođenčadi u kojih je HIV infekcija dokazana. Kao dokaz infekcije služi određivanje HIV-1 RNA ili DNA u krvi, dva uzorka uzeta u različito vrijeme potvrđuju HIV-infekciju. Ako se radi o pozitivnom uzorku krvi koji je analiziran prvih 48 sati života smatramo da se radilo o intrauterinoj infekciji. Prema američkim smjernicama DHHS empirijsko liječenje, odnosno liječenje dokazane HIV-infekcije u novorođenčadi provodi se kombinacijom zidovudina, lamivudina i nevirapina (Tablica 1) (9).

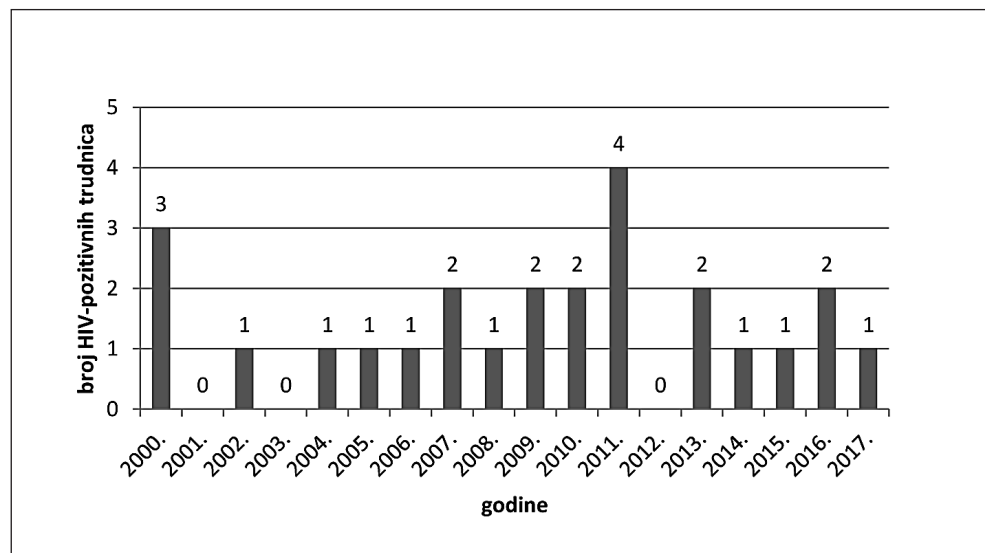
U pogledu carskog reza u prijedlogu britanskih smjernica nalazimo slijedeće preporuke (8):

- u žena s viremijom  $<50$  HIV-1 RNA kopija/ml u 36. tjednu trudnoće i ako nema opstetričke kontraindikacije preporuča se vaginalni porod;
- za žene s viremijom između 50 i 399 HIV-1 RNA kopija/ml u 36. tjednu trudnoće dolazi u obzir planirani carski rez ovisno o čimbenicima poput aktualne viremije, tijeka viremije, duljine

terapije, suradljivosti s liječenjem, opstetričkim čimbenicima i željama trudnice;

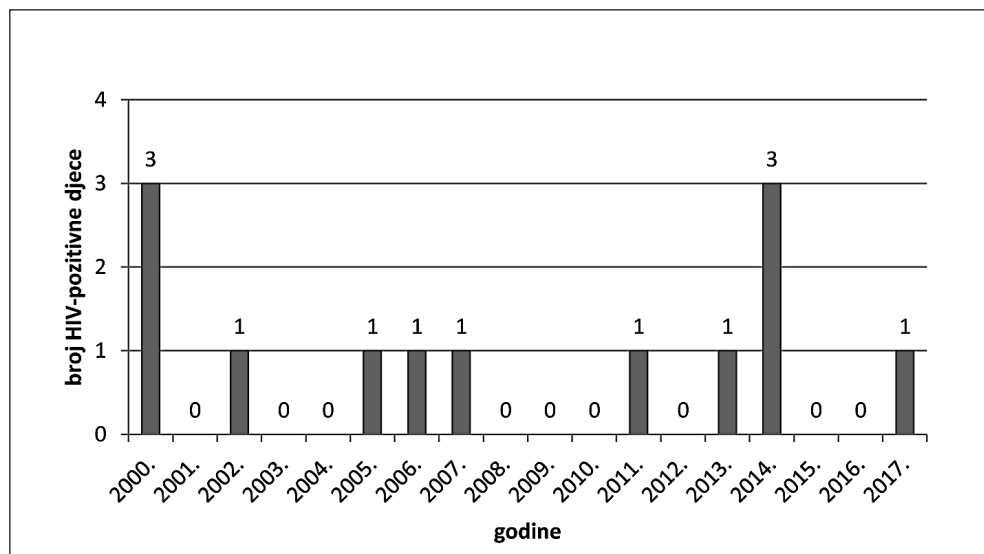
- ako je viremija  $\geq 400$  HIV-1 RNA kopija/ml plazme u 36. tjednu trudnoće preporuča se elektivan carski rez;
- vaginalni porod se treba ponuditi trudnici s  $<50$  kopija HIV-1 RNA kopija/ml i ako je prethodni porod bio carskim rezom;
- elektivni carski rez zbog sprječavanja prijenosa infekcije s majke na dijete provodi se u 38. ili 39. tjednu trudnoće.

Supresivno antiretrovirusno liječenje značajno smanjuje mogućnost prijenosa HIV-a dojenjem, međutim kako rizik nije eliminiran u razvijenim zemljama se savjetuje da žene zaražene HIV-om ne doje (7, 8). No, treba podržati žene koje odluče dojiti. Treba ih upozoriti da postoji rezidualni rizik zaražavanja djeteta i da je potrebno održavati nemjerljivu viremiju u krvi od najmanje trećeg trimestra trudnoće te redovito uzimati antiretrovirusne lijekove.



Slika 1.

Prikaz broja trudnoća u HIV-pozitivnih žena praćenih na Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" prema godini poroda u razdoblju od 2000.-2017.



Slika 2.

Prikaz broja HIV-pozitivne djece (<18 godina) prema godini uključenja u skrb na Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u razdoblju od 2000.-2017.

Nadalje, potrebne su česte kontrole viremije i u majke i u dojenčeta tijekom razdoblja dojenja (jednomjesečne) te 2 mjeseca nakon prestanka dojenja (8).

Praćenje novorođenčeta u žena koje ne doje ovisi o riziku prijenosa HIV-a s majke na dijete. Ako je rizik povećan savjetuje se određivanje viremije prvih 48 sati nakon poroda te između 14. i 21. dana od rođenja (8). Sljedeća testiranja viremije su u 6 (2 tjedna nakon prekida profilakse) i 12 (8 tjedana nakon prekida profilakse) tjednu života (8). U žena s niskim rizikom prijenosa virusa može se izostaviti određivanje viremije u dobi 14 do 21. dan. Ako su u žena koje ne doje svi testovi negativni, uključujući i nalaz viremije 8 tjedana nakon prekida profilakse, možemo informirati roditelje da dijete nije zaraženo HIV-om.

U slučaju pozitivnog nalaza potrebno je, čim je moguće prije, uzeti novi uzorak na analizu da bi se potvrdila HIV-infekcija. Također se preporuča određivanje protutijela na HIV u dobi 18 do 24 mjeseca radi dokaza seroreverzije (8).

## Trudnice i djeca zaražena HIV-om u Hrvatskoj

### Uvod

U Hrvatskoj je razina epidemije HIV-a niska te su trudnice rijetko zaražene, a samo je u nekolicine žena zaraza otkrivena u trudnoći (10, 11). Cilj ove analize je prikazati osnovna obilježja trudnica i djece zaraženih HIV-om u Hrvatskoj koji se liječe u Referentnom centru za dijagnostiku i liječenje zaraze HIV-om Klinike za infektivne bolesti (KIB) "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu. Hrvatska ima centraliziranu skrb za oboljele od zaraze HIV-om; sve zaražene osobe se liječe u KIB u Zagrebu. Antiretrovirusni lijekovi se izdaju iz bolničke ljekarne Klinike svim zaraženim osobama iz Hrvatske.

### Metode

Radi se o retrospektivnom deskriptivnom istraživanju za koje su analizirani podaci iz razdoblja od 1. siječnja 2000. do 31. prosinca 2017. U istraživanje su uklju-

čene žene s HIV infekcijom koje su bile trudne i čija je trudnoća u promatranom razdoblju završila, a liječene su u KIB u Zagrebu te djeca (<18 godina) koja su ušla u skrb u KIB u istom razdoblju. Žene čija je trudnoća završila pobačajem isključene su iz analize. Kao ishod praćenja trudnoća HIV-pozitivnih žena promatrano je jesu li rođena djeca zaražena HIV-om. Svi potrebni podaci uzeti su iz elektronske baze podataka Referentnog centra za dijagnostiku i liječenje zaraze HIV-om.

Podaci su opisani deskriptivnom statistikom koja za kategorijske varijable sadržava frekvencije i udjele, a za kontinuirane varijable sadržava medijane. Za analizu je korišten SAS program (verzija 9.4, SAS Institut, Cary, Sjeverna Karolina, SAD).

## Rezultati

U promatranom razdoblju od 2000. do 2017. godine je praćeno 25 završenih trudnoća u 18 HIV-pozitivnih žena; 12

žena u navedenom razdoblju je imalo jednu trudnoću, tri žene su imale po dvije trudnoće i dvije žene su imale po tri trudnoće. Iz jedne trudnoće su rođeni blizanci. U 12 (66,7%) žena HIV infekcija je bila dijagnosticirana prije prve trudnoće. Broj HIV-pozitivnih trudnica prema godini poroda prikazan je na Slici 1.

Od 25 poroda 16 (64,0%) je dovršeno carskim rezom. Troje (12,0%) djece je bilo zaraženo HIV-om. Sva ta tri poroda dovršena su carskim rezom; jedno dijete je rođeno u 27. tjednu trudnoće od majke koja nije redovito uzimala ART, drugo dijete je rođeno u 34. tjednu trudnoće od majke kojoj je HIV infekcija dijagnosticirana u 33. tjednu trudnoće i treće dijete je rođeno u terminu od majke kojoj je HIV infekcija otkrivena u 33. tjednu trudnoće.

U promatranom razdoblju 13 djece mlađe od 18 godina je uključeno u skrb u KIB. Prikaz broja HIV-pozitivne djece prema godini uključanja u skrb prikazan je

Tablica 2.

*Prikaz novootkrivene djece (<18 godina) s HIV infekcijom u razdoblju 2000.-2017.*

Godina ulaska u skrb	Dob* (godine)	Spol	Način transmisije	CD4+ (stanica/mm <sup>3</sup> )	Viremija (kopija HIV-1 RNA/mL)
2000.	2.8	žensko	MTCT	893	17696
2000.	0.2	žensko	MTCT	3247	1296000
2005.	5.1**	muško	MTCT	197	13000
2006.	6.0	žensko	MTCT	722	11500
2007.	0	žensko	MTCT	2546	278000
2011.	0.8	muško	MTCT	24	4960000
2014.	1.1	žensko	MTCT	2751	23300
2014.	17.5	muško	MSM	665	771000
2014.	17.5	muško	MSM	334	476000
2017.	0.2	žensko	MTCT	2466	2880000

\*kod dijagnoze HIV infekcije, MTCT, od engl. mother to child transmission, MSM od engl. men who have sex with men.

\*\*dijete je 2003. bilo anti-HIV pozitivno, ali je uključeno u skrb 2005.

na Slici 2. Bilo je 9 djece ženskog spola i 4 muškog spola, a medijan dobi kod uključivanja u skrb je bio 2.9 godina (raspon: 0-17.6 godina). Većina djece (N=11) je zaražena vertikalnim putem prijenosa, a dvoje adolescenata je zaraženo u spolnom odnosu s drugim muškarcima. Od ukupnog broja djece 10 (76,9%) njih je imalo novootkrivenu HIV infekciju, dakle je troje (23,1%) djece imalo dokazanu HIV-infekciju prije uključivanja u skrb.

Detaljniji prikaz novootkrivene djece s HIV-infekcijom u promatranom razdoblju je prikazan u Tablici 2. Među njima je 6 djece bilo ženskog, a 4 muškog spola. Najviše novootkrivene HIV-pozitivne djece je bilo 2014. godine, kada je u skrb uključeno troje djece od kojih je dvoje adolescenata zaraženo spolnim putem.

### Zaključci

Danas je moguće eliminirati prijenos HIV-a s majke na dijete antiretrovirusnim liječenjem trudnice te profilaksom u novorođenčadi. U razvijenim zemljama, gdje postoji primjerena nadoknada za majčino mlijeko, preporuča se da žene zaražene HIV-om ne doje i na taj način se dodatno smanjuje rizik za transmisiju virusa. Iako je razina epidemije HIV-a u Hrvatskoj niska, pa su i trudnice relativno rijetko zaražene, potrebno je razviti sustav koji bi svim trudnicama omogućio rutinsko testiranje na HIV u cijeloj Hrvatskoj. Na taj način bi se mogla pokušati postići posvemašnja eliminacija perinatalne transmisije virusa i rađanje HIV-pozitivne djece. Također je potrebno u seksualno aktivnih adolescenata katkad pomišljati na HIV-infekciju, osobito ako imaju simptome kompatibilne s akutnom HIV-infekcijom.

#### NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

#### ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

#### SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad. *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi\_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

#### LITERATURA

1. Flynn PM, Abrams EJ, Fowler MG. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-limited settings. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Pristupljeno 12. siječnja 2018.).
2. John GC, Kreiss J. Mother-to-child transmission of Human Immunodeficiency Virus type 1. *Epidemiol Rev.* 1996; 18 (2): 149-57.
3. European Collaborative Study. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practice in Western Europe. *HIV Med.* 2010; 11 (6): 368-78.
4. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. Dostupno na: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. (Pristupljeno 15. siječnja 2018.).
5. Siemieniuk RA, Lytvyn L, Mah Ming J et al. Antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2017;358:j3961 doi: 10.1136/bmj.j3961
6. UNAIDS. Fact sheet-World AIDS day 2017. Dostupno na: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf). (Pristupljeno 14. siječnja 2018.).
7. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. Dostupno na: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. (Pristupljeno 27. siječnja 2018.).

8. British HIV Association. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant woman 2018. Dostupno na: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Pregnancy/2018/BHIVA-Pregnancy-guidelines-consultation-draft-final.pdf> (Pristupljeno 3. veljače 2018.).
9. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Dostupno na: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. (Pristupljeno 3. veljače 2018.).
10. Begovac J, Zekan A, Skoko-Poljak D. Twenty years of human immunodeficiency virus infection in Croatia-an epidemic that is still in an early stage. *Coll Antropol.* 2006; 30 (2): 17-23.
11. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Epidemiologija HIV infekcije i AIDS-a u Hrvatskoj. <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-zarazne-bolesti/epidemiologija-hiv-infekcije-i-aids-a-u-hrvatskoj/>. (Pristupljeno 3. veljače 2018.).

### Summary

#### CARE OF PREGNANT WOMEN AND CHILDREN INFECTED WITH THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS IN CROATIA FROM 2000 TO 2017.

Nikolina Bogdanić, Loris Močibob, Josip Begovac

*Aim:* The aim of this study is to present the basic facts on current understanding of mother to child transmission (MTCT) of human immunodeficiency virus (HIV) infection. We also briefly describe the care of pregnant women and children in Croatia from 2000 to 2017.

*Methods:* We analyzed major characteristics of pregnant HIV infected women who gave birth and HIV infected children (<18 years) who were treated at the University Hospital for Infectious Diseases in Zagreb in the period 2000 to 2017. The data were extracted from the local electronic database and reported with descriptive statistics.

*Results:* There have been 25 pregnancies in 18 HIV-positive women in the period 2000 to 2017. Of 18 women, 12 (66.7%) had been diagnosed with HIV before the first pregnancy. Of 25 newborns HIV infection was diagnosed in 3 (12%). Women who gave birth to an HIV-infected child had a premature delivery and poor adherence to antiretroviral (n=1), a premature delivery and diagnosis of HIV in late in pregnancy (n=1) and term delivery and diagnosis of HIV in late pregnancy (n=1). In the period 2000-2017, 13 children entered care (9 female, median age 2.9 years). All but 2 children acquired HIV through MTCT while the 2 adolescents acquired HIV through male to male sex.

*Conclusion:* In Croatia, the number of HIV infected pregnant women and children are very low. Most of the pregnancies are found in women who already knew that they are HIV infected. Even though the number of HIV infected children is low implementation of routine screening for HIV in pregnant women in Croatia should be strongly considered.

Descriptors: HIV, MOTHER TO CHILD TRANSMISSION, ANTIRETROVIRAL THERAPY