Dansk Pædiatrisk Selskab
Danish Paediatric Society

Titel:	HIV infektion hos børn
Forfattergruppe:	Mette Holm, Ulla Hartling, Niels Fisker, Sannie Britt Nordly, Thomas Hoffmann, Alexandra Kruse og Jens Erik Veirum
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Infektion
Tovholders navn og mail:	Mette Holm, mette.holm@skejby.rm.dk

HIV infektion hos børn

Indholdsfortegnelse

Resume 1
Baggrund 2
Symptomer og objektive fund 2
Differentialdiagnoser 3
Undersøgelser 3
Behandling 3
Monitorering 5
Referencer 5
Interessekonflikter 6
Appendiks 7

Resume

ARV	antiretroviral treatment
HAART	highly active antiretroviral therapy
PEP	post exposure profylaxis
MTCT	mother to child transmission – vertikal transmission af HIV
VL	viral load – virus mængden i blodet

Smitte af børn med human immundefekt virus (HIV) infektion sker oftest vertikalt fra mor til barn. Optimal behandling af moderen i graviditeten samt behandling af det nyfødte barn i neonatal perioden er vigtig for at forhindre transmission af virus. I Danmark er risikoen for smitte af et nyfødt barn født af mor med kendt HIV <1%.

HIV infektion hos børn er derfor sjælden i Danmark, men forekommer med væsentlig højere hyppighed i særligt Afrika, Asien samt Østeuropa. Indikationen for udredning for HIV styrkes derfor såfremt forældrene stammer fra disse områder eller tilhører andre risikogrupper.

Klinisk mistanke til HIV infektion hos børn skal medføre akut udredning herfor. HIV diagnostik foretages ved særligt voldsomt forløb af en iøvrigt normal infektion, oral trøske hos større børn, uafklaret dårlig trivsel, uafklaret encefalopati, ved påvist tuberkulose, indikation for udvidet immundefekt udredning eller ved HIV positiv mor.

HIV diagnostik udføres ved blodprøvetagning. Hos børn <18 mdr påvises HIV DNA eller RNA ved PCR, hvorimod der ved børn >18 mdr foretages kombineret serologisk og antigen test for HIV-1 og HIV-2.

Behandlingsstart og opfølgning af børn med HIV infektion er en højt specialiseret funktion, som varetages af eksperter på området. HIV infektion behandles med antiretroviral behandling og behandlingsstart afhænger af alder, viral load, CD4 tal samt co-infektioner.

Diagnosekoder:
DB24.0 HIV infektion uden symptomer
DB23.2 HIV infektion med hæmatologiske og immunologiske forandringer IKA

Baggrund

Formålet med denne instruks er at sikre optimal udredning af børn, som klinisk kunne mistænkes for at have HIV infektion samt at sikre optimal opfølgning og behandling af HIV inficerede børn.

HIV virus er et RNA virus som hos smittede dels forekommer i blodet og dels inficerer kroppens celler, hvor det bl.a i CD4+ lymfocytter danner et latent virus reservoir. Infektionen er derfor kronisk og kræver vedvarende antiretroviral behandling.

Smitte af børn med HIV sker hovedsagligt ved vertikal transmission fra mor til barn (MTCT) før eller under fødslen eller via amning. Risikoen for perinatal smitte er 15-25%, hvorimod den falder til <1% hvis moderen er velbehandlet, afstår fra amning og barnet behandles efter fødslen. Desuden kan smitte ske via seksuel kontakt eller transfusion med inficerede blodprodukter.

Almindelig pleje af en HIV-inficeret patient udgør ingen risiko for smitte for personalet. De generelle hygiejniske forholdsregler skal overholdes og i forbindelse med håndtering af sår, sekreter eller blod skal der, som ved alle andre patienter, anvendes engangshandsker. Smitterisiko ved penetrerende stiklæsioner med kanyler, kontamineret med HIV-inficeret blod eller eksposition af slimhinder for HIV-inficeret blod er i størrelsesorden 0,1%. Ved stikuheld tages kontakt til lokal infektionsmedicinsk afdeling.
Andre patienter, pårørende, venner eller legekammerater risikerer ikke HIV smitte ved social omgang med HIV smittede børn ligesom opportunistiske infektioner ikke udgør en risiko for personer uden immundefekt.
Krads og bid fra velbehandlede patienter med HIV infektion udgør ingen smitterisiko.

Symptomer og objektive fund

Der bør foretages HIV diagnostik ved flg. tilstande som giver klinisk mistanke til HIV infektion hos børn:

- Særligt voldsomt forløb af en i øvrigt normal infektion (f.eks pneumoni med *Streptococcus pneumoniae*)
- Opportunistiske infektioner (f.eks pneumoni med *Pneumocystis jirovecii* eller oral trøske hos børn >3 mdr)
- Uafklaret dårlig trivsel
- Uafklaret encephalopati med CT/MR forandringer (HIV suspekte)
- Patienter med påvist tuberkulose
- HIV positiv mor
- Indikation for udvidet immundefekt udredning

Indikationen styrkes hvis forældrene stammer fra høj-risiko-områder, hvis barnet er adoptivbarn fra udlandet, eller hvis moderen er stofmisbruger.
Samtidig med HIV infektion kan forekomme co-infektion med HBV, HCV, TB[2].

Andre situationer hvor HIV diagnostik skal overvejes:
- Voldtægt og anden sexuelt overgreb
- Stikuheld eller anden potentiel exposition

Differentialdiagnoser

Primær immundefekt
Malignitet
Invasiv infektion
Dårlig trivsel f.eks på baggrund af malabsorption
Encefalopati af anden genese

Se desuden under "Symptomer og objektive fund".

Undersøgelser

HIV diagnostik bør udføres med forældrenes samtykke.

Børn < 18 mdr testes ved DNA eller RNA PCR med efterfølgende konfirmatorisk test ved positivt resultat.

En positiv HIV-antistof test er ikke diagnostisk sikker i denne alder grundet overførsel af maternelle antistoffer.

Børn > 18 mdr diagnosticeres ved kombineret HIV antigen og HIV-1/HIV-2 antistof test.

Positiv serologisk test i denne alder er udtryk for sikker HIV infektion og suppleres med lymfocytsubpopulationsundersøgelse (CD4/CD8) og kvantitativ HIV RNA PCR (viral load). Øvrige udredningsundersøgelser ved debut jf. ambulant forløbsbeskrivelse (Appendiks).

En negativ serologisk test hos et barn der tidligere har haft positiv HIV RNA PCR udelukker ikke pågående HIV infektion.

Ved behov for akut afklaring af HIV status hos barn >18 mdr kan der foretages:

”**Hiv Quick test**” der påviser HIV-1 og 2 antistof. Svartid: 10 min

Behandling

HIV er en kronisk infektion og fomålet med behandlingen er at reducere virusmængden i blodet til umåleligt lave værdier, hvorved morbiditet og mortalitet reduceres. HAART behandling er aldrig en akut behandling, og adherence skal være sikret før behandlings start for at undgå resistensudvikling. Iværksættelse og kontrol af antiretroviral behandling (HAART) hos børn er en højt specialiseret funktion som varetages af eksperter på området.

Behandling af HIV infektion hos børn i DK følger de europæiske guidelines (PENTA guidelines[2]).

Den optimale timing af behandlingsstart undersøges fortsat. Antiretroviral behandling har hidtil været anbefalet startet hurtigst muligt hos alle børn <3 år men nyere data har medført en anbefaling af tidlig behandlingsstart til alle børn og unge der lever med HIV[4]. Højeste prioritet har børn <3 år, unge samt børn med symptomer og/eller lave aldersspecifikke CD4 tal.

Behandlingsprincippet udgør oftest 2 nucleosid analoger (NRTI) kombineret med enten ritonavir boosted protease inhibitor (PI) eller non-nucleosid revers-transcriptase inhibitor (NNRTI). Behandlingsmålet er VL<50 kopier/ml og genoprettelse af CD4 tallet til passende niveau for alderen.

Tabel over anbefalet HAART behandlingsregime for børn[2] (gengivet efter tilladelse fra forfatterne)

Table 4 Recommended first-line antiretroviral therapy (not in the context of hepatitis B virus or tuberculosis coinfection)

		< 1 year	1–3 years	3–6 years	6–12 years	> 12 years
Preferred	Third agent	LPV/r NVP	LPV/r NVP	LPV/r EFV	ATV/r EFV	ATV/r DRV/r EFV
	Backbone	ABC*/3TC (+ ZDV if NVP)†	ABC*/3TC (+ ZDV if NVP and CNS involvement or high VL)†	ABC*/3TC	ABC*/3TC	TDF/FTC§ ABC*/3TC (if VL < 10^5 copies/mL)
Alternative	Third agent	–	–	NVP DRV/r	NVP LPV/r DRV/r	NVP LPV/r RAL** DTG
	Backbone	ZDV¶/3TC	ZDV¶/3TC	ZDV¶/3TC TDF/3TC (FTC)	ZDV¶/3TC TDF/3TC (FTC)	ABC*/3TC

3TC, lamivudine; ABC, abacavir; ATV/r, ritonavir-boosted atazanavir; CNS, central nervous system; DRV/r, ritonavir-boosted darunavir; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabine; LPV, lopinavir; NVP, nevirapine; RAL, raltegravir; TDF, tenofovir; VL, viral load; ZDV, zidovudine.
*Prior to starting abacavir (ABC), patients should be tested for human leucocyte antigen (HLA) B*5701. If positive, then ABC should not be prescribed. †In children < 3 years, consider adding zidovudine (ZDV) to nevirapine (NVP)-based regimens if there is a very high viral load (VL) or central nervous system (CNS) involvement until VL has been suppressed for at least 3 months. ‡Four-drug induction for infants on NVP-based therapy may be considered until VL has been suppressed for at least 3 months, followed by three-drug maintenance therapy. §Tenofovir (TDF)/emtricitabine (FTC) is preferred in older children with VL > 100 000 copies/ml. Some clinicians would advocate deferring the use of TDF until after puberty. ¶ZDV should be avoided if possible, apart from the indications described in the above notes. **In rare instances (e.g. transmitted resistance or toxicity), raltegravir (RAL) may be used as first-line therapy in children < 12 years of age.

<u>Før behandling</u> undersøges tidligere eksponering for ART (in utero, ved amning, som post exposure prophylaxis (PEP) eller som behandling f.eks i hjemland. Der indhentes antiretroviral anamnese for smittekilden, hvis det er muligt, f.eks. moderen ved vertikal transmission (MTCT) af infektionen, idet resistens for ART kan overføres til barnet.

Desuden kan overvejes at udsætte behandling i specielle situationer, f.eks hvis forældrene p.g.a akut krise, sygdom eller manglende forståelse for behandlingsbehovet ikke kan forventes at kunne sikre fast administration eller tilstrækkelig adherence. Det er vigtigt forud for behandlingsstart at have sikkerhed for at behandlingen kan gennemføres og at eventuelle støtteforanstaltninger er etablerede.

Profylakse og behandling af opportunistiske infektioner

Profylakse mod *Pneumocystis jirovecii* pneumoni gives til alle HIV inficerede børn i alderen 1 mdr. – 1 år og til ældre børn med lave CD4 tal (se PENTA guidelines for aldersrelaterede grænser).

Profylakse med *Sulfamethoxazol/Trimetoprim* (SMX/TMP) kan gives som daglig dosering eller 3 dage om ugen (enten konsekutivt eller alternerende dage)[3]

Dosis:

Børn< 6 mdr: 120mg x1 dgl

6 mdr - 5 år : 240mg x1 dgl

6 – 14 år : 480mg x1 dgl

> 15 år : 960mg x1 dgl

Der anbefales ikke rutine profylakse mod andre infektioner.

Behandling af pneumoni med *Pneumocystis jirovecii:*
Påvist eller mistænkt pneumocystepneumoni behandles med *Sulfamethoxazol/Trimetoprim* (SMX/TMP) i behandlingsdoser:
75mg SMX/15mg TMP/kg/dg i.v fordelt på 3-4 doser.
Ved stabil tilstand kan overgåes til p.o behandling i dosis:
100mg SMX/20 TMP/kg/dg. Behandlingsvarighed i alt 3 uger.
Sædvanligvis suppleres behandlingen med Solu-Medrol 2mg/kg de første 1-2 uger.

Monitorering

Børn med HIV infektion følges ved ambulante kontroller 3-4 x/år uanset om de er i behandling med antiretroviral behandling eller endnu ikke opfylder kriterierne herfor.

Frekvens for laboratoriemonitorering fremgår af nedenstående forløbsbeskrivelse (se Appendiks). Ved kliniske symptomer, stigende viral load, faldende CD4 tal eller mistanke til adherence problemer individualiseres opfølgningen.

Referencer

1. Cotton MF, Violari A, Otwombe K, et al. Early time-limited antiretroviral therapy versus deferred therapy in South African infants infected with HIV: results from the children with HIV early antiretroviral (CHER) randomised trial. *Lancet 2013;**382**:1555-1563.*

2. Bamford A, Turkova A, Lyall H et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. *HIV Medicine 2015;Feb 3. doi: 10.1111/hiv.12217*

3. Siberry GK, Abzug MJ, Nachman S, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *Pediatr Infect Dis J 2013;32 Suppl 2:i-KK4*

4. Foster C, Bamford A, Turkova A et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Treatment Guidelines 2016 update: Antiretroviral therapy recommended for all children living with HIV. *HIV Medicine 2016. DOI: 10.1111/hiv.12399*

Interessekonflikter

Ingen

Appendiks

Ambulant forløbsbeskrivelse:

Ambulant forløb	debut	4. måned	års kontrol	alderskontrol = årskontrol +				
				3 år	6 år	9 år	12 år	15 år
Dato								
Adherence	x	x	x					
Medicin udlevering	x	x	x					
Klinisk kontrol	x	x	x					
udvidet obj. us (BT, fedtfordeling, spec. bivirkn.)	x		x					
Blodprøver								
HLA B5701 vævstype	x							
lymfocyt subpopulationer / virus load	x	x	x					
Hæmatologi	x	x	x					
IgGAM	x		behov	x	x	x	x	x
Levertal, nyretal (amylase)	x	x						
Lipidstatus			x					
Medicin serum niveau		behov						
Genotypisk resistens (- afh. af virusload)	x	behov	behov					
Andre, medicinkontrol		behov						
Andre		behov						
Rådgivningstilbud								
Disclosure (viden om egen sygdom)	(x)				(x)	(x)	x	x
HIV-rådgiver	x		x				x	x
Unge gruppe	x						x	x
Diætist	x	behov						
Socialrådgiver	x	behov						
Psykolog	x	behov			x	behov	behov	behov
Børne og ungdomspsyk. Vurdering					behov			
Immun & vaccinationsstatus e/ alder	x							
Tetanus	x			x	(x)	(x)	(x)	x
pneumococ-titre	x			x	(x)			x
morbilli-, rubella titre	x			x	(x)	(x)	(x)	x
EBV-, CMV-, toxoplasmose-, parvovirus	x							x
Variceller	x			x				x
Hepatitis A , B & C	x			x		(x)		x
Vacciner								
hepatitis A+B				x				
HPV vaccine (begge køn), VZV							x	
Børnevaccinationsprogram, rutine	x							
AB-profylakse vurdering	x	behov						