



Folkhälsomyndigheten

Uppföljningstid efter hivexposition

Vägledning från Folkhälsomyndigheten
och Referensgruppen för antiviral terapi (RAV)



Uppföljningstid efter hivexposition

Vägledning från Folkhälsomyndigheten
och Referensgruppen för antiviral terapi (RAV)

Bindningar och jäv

För Folkhälsomyndighetens egna experter och sakkunniga som medverkat i rapporter bedöms eventuella intressekonflikter och jäv inom ramen för anställningsförhållandet.

När det gäller externa experter och sakkunniga som deltar i Folkhälsomyndighetens arbete med rapporter kräver myndigheten att de lämnar skriftliga jävsdeklarationer för potentiella intressekonflikter eller jäv. Sådana omständigheter kan föreligga om en expert t.ex. fått eller får ekonomisk ersättning från en aktör med intressen i utgången av den fråga som myndigheten behandlar eller om det finns ett tidigare eller pågående ställningstagande eller engagemang i den aktuella frågan på ett sådant sätt att det uppkommer misstanke om att opartiskheten inte kan upprätthållas.

Folkhälsomyndigheten tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle försvåra en objektiv värdering av det framtagna materialet och därmed inverka på myndighetens möjligheter att agera sakligt och opartiskt. Bedömningen kan mynna ut i att experten kan anlitas för uppdraget alternativt att myndigheten föreslår vissa åtgärder beträffande expertens engagemang eller att experten inte bedöms kunna delta i det aktuella arbetet.

De externa experter som medverkat i framtagandet av denna rapport har inför arbetet i enlighet med Folkhälsomyndighetens krav lämnat en deklARATION av eventuella intressekonflikter och jäv. Folkhälsomyndigheten har därefter bedömt att det inte föreligger några omständigheter som skulle kunna äventyra myndighetens trovärdighet. Jävsdeklarationerna och eventuella kompletterande dokument utgör allmänna handlingar som normalt är offentliga. Handlingarna finns tillgängliga på Folkhälsomyndigheten.

Denna titel kan laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material

Citera gärna Folkhälsomyndighetens texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Folkhälsomyndigheten 2015

Artikelnummer: 15026

ISBN 978-91-7603-466-8 (pdf)

Förord

Folkhälsomyndigheten har bland annat till uppgift att genom kunskapsuppbyggnad och kunskapsspridning främja befolkningens skydd mot smittsamma sjukdomar och bidra till att landets smittskydd fungerar effektivt. I detta ingår att följa utvecklingen av smittsamma sjukdomar, analysera hur dessa kan påverka smittskyddsverksamheten samt sprida den informationen till myndigheter och andra aktörer.

God tillgång till hivtestning av hög kvalitet har en avgörande betydelse för den förebyggande verksamheten mot hiv. För hivtestning krävs kunskap om hur lång tid efter det att någon varit utsatt för risk för hivsmitta som prov måste tas för att ett negativt testresultat med säkerhet ska visa att den undersökta personen inte blivit hivinfekterad. Efter omfattande undersökningar i samarbete med Infektionskliniken vid Karolinska Universitetssjukhuset i början av 1990-talet rekommenderade Smittskyddsinstitutet 1995 en uppföljningstid på 12 veckor efter hivexposition.

På senare år har allt bättre tester utvecklats för tidig diagnostik av hivinfektion och dessa så kallade kombinationstester används nu vid alla svenska laboratorier. Dessutom har nya rapporter lett till ökad kunskap om hur effektivt de nya testerna kan användas för att tidigt bekräfta eller utesluta hivinfektion. Dessa förändringar gav anledning att ompröva rekommendationen om 12 veckors uppföljningstid. Efter kontakter med Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) och andra experter på området inledde därför Folkhälsomyndigheten 2014 ett arbete med att ta fram ett underlag för att beskriva kunskapsläget på området.

Den 24 november 2014 höll Folkhälsomyndigheten och RAV tillsammans en workshop med deltagare från Folkhälsomyndigheten, RAV, hälso- och sjukvården, Smittskyddsläkarföreningen, Socialstyrelsen och Arbetsmiljöverket. För komplett deltagarlista, se bilaga. Vid workshoppen presenterade experter analyser av kunskapsläget som bakgrund för diskussion. Slutsatserna har sammanfattats av sakkunniga Hans Gaines i samarbete med professorerna Jan Albert, Anders Sönnernborg och Magnus Gisslén, samt utredarna Torsten Berglund och Maria Axelsson och enhetschefen Mia Brytting. I den slutliga handläggningen har även avdelningscheferna Anders Tegnell och Karin Tegmark Wisell deltagit.

Karin Tegmark Wisell
Avdelningschef

Folkhälsomyndigheten

Innehåll

Förkortningar	7
Sammanfattning	8
Inledning	9
Hivexposition	10
Hivtestning	12
Allmän uppföljningstid.....	13
Uppföljningstid i speciella situationer	15
Referenser	17
Bilaga. Deltagarförteckning vid Folkhälsomyndighetens och RAV:s workshop om uppföljningstid efter hivexposition, Stockholm, 24 november 2014.....	20

Förkortningar

DNA deoxyribonucleic acid (deoxiribonukleinsyra)

HIV human immunodeficiency virus (humant immunbristvirus)

IgG immunoglobulin G

IgM immunoglobulin M

PCR polymerase chain reaction (polymeraskedjereaktion)

PEP post-expositionsprofylax

PrEP pre-expositionsprofylax

RNA ribonucleic acid (ribonukleinsyra)

STI sexually transmitted infections (sexuellt överförbara infektioner)

Sammanfattning

Under 2014 genomförde Folkhälsomyndigheten och Referensgruppen för antiviral terapi (RAV) en genomgång och analys av kunskapsläget för uppföljningstider efter hivexposition. Resultaten diskuterades under en workshop i november 2014 vid Folkhälsomyndigheten med deltagare från Folkhälsomyndigheten och andra myndigheter, RAV, smittskyddsläkare, infektionsläkare och laboratorieläkare.

Med stöd av aktuellt kunskapsläge rekommenderar Folkhälsomyndigheten i april 2015 följande uppföljningstider efter hivexposition.

Hivtestning med laboriebaserade kombinationstester

För att utesluta hivinfektion vid negativt testresultat rekommenderas sex veckors uppföljningstid efter misstänkt hivexposition, eller efter avslutad PEP/PrEP-profylax. Ungefär hälften av alla hivsmittade personer testar positivt redan två veckor efter smitta.

Hivtestning med snabbsvarstester

För att utesluta hivinfektion vid negativt testresultat rekommenderas åtta veckors uppföljningstid efter misstänkt hivexposition, eller efter avslutad PEP/PreEP-profylax. Ungefär hälften av alla hivsmittade personer testar positivt fyra veckor efter smitta. Med snabbsvarstester avses patientnära testning, där hivundersökning kan utföras direkt på en vårdmottagning och resultatet kan meddelas snabbt. Så kallade hemtester rekommenderas inte.

Hivtestning vid misstanke om hiv-2-exposition

För att utesluta hiv-2-infektion vid negativt testresultat rekommenderas tolv veckors uppföljningstid efter misstänkt hiv-2-exposition. Rekommendationen gäller för både laboriebaserade kombinationstester och tester med snabbsvar.

Hivtestning vid misstanke om akut sjukdom orsakad av hiv

Vid misstanke om akut sjukdom orsakad av hiv (primär hivinfektion) eller annan misstanke om mycket nylig smitta rekommenderas omgående analys med laboriebaserade tester, eftersom snabbsvarstester inte ger tillförlitliga svar i denna sjukdomsfas.

Hivtestning av barn fött av hivinfekterad mor

Barn fött av hivinfekterad mor HIV-RNA-testas vid 0-3 dagars, 6 veckors samt ≥ 4 månaders ålder för att utesluta hivinfektion. Vid 20-24 månaders ålder rekommenderas test för att bekräfta att HIV-antikroppar inte kan påvisas.

Inledning

När hivtester 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. År 1987 visades att tiden från smitta till positivt resultat med den tidens hivtester kunde variera från 4 veckor till 10 veckor och en uppföljningstid på sex månader bedömdes då rimlig.

I början av 1990-talet presenterades dock undersökningar gjorda med den då nya PCR-tekniken, som uppfattades visa att människor kunde vara hivinfekterade i många år utan att utveckla antikroppar. Resultaten kunde i efterhand visas bero på kvalitetsproblem, men under ett antal år trodde man att ”tysta infektioner” kunde förekomma. Inga data finns idag som stödjer förekomst av sådana ”tysta infektioner”. I mitten av 1990-talet rekommenderade några länder fortfarande sex månaders uppföljning efter hivexposition, andra hade ändrat till tolv månader, men i många länder förekom inga officiella rekommendationer alls.

I Sverige hade ett stort material av prover från patienter med primär hivinfektion insamlats och en omfattande analys av samtliga tillgängliga tester genomfördes. Man kunde visa att proverna med då använda screeningtester blev positiva redan 2-4 veckor efter infektion, samt att hivinfektion kunde diagnostiseras med tester för påvisning av HIV-antigen och HIV-RNA redan innan screeningtesterna blev positiva. Smittskyddsinstitutet rekommenderade därför 1995 att uppföljningstiden efter misstänkt hivexposition kunde reduceras till 12 veckor och resultaten publicerades i både svensk (1) och internationell litteratur (2).

En kartläggning av riktlinjer i andra länder hösten 2014 visade att som regel angavs 12 veckor för uppföljning efter exposition för att säkert kunna utesluta hivinfektion. Det gällde bland annat för Norge, Finland, Nederländerna, Tyskland, Österrike, Schweiz, Storbritannien, Spanien, Kanada, USA och Australien. I en dansk vägledning, utan angivna källor men baserad på ”expert opinion” beskrevs att mer än 98 procent av proverna från patienterna blir positiva inom 4 veckor och längre uppföljning rekommenderades inte. Praxis för uppföljningstid på sjukhus och mottagningar hösten 2014 i Sverige var som regel 12 veckor för både laboriebaserade hivtest och snabbsvarstest, men vid några regionsjukhus rekommenderades 8 veckor för båda testerna. Från många av mottagningarna påtalades en viss osäkerhet avseende uppföljningstid eftersom olika rekommendationer gavs från olika håll.

Vid en analys av källorna till de olika rekommendationerna om uppföljningstid visades att dessa i väsentlig grad baserades på de svenska resultaten från 1990-talet. Eftersom förbättrade tester och ny kunskap tillkommit under de två decennier som passerat beslutade Folkhälsomyndigheten om att göra en förnyad kartläggning och analys av kunskapsläget med mål att ta fram en uppdaterad nationell rekommendation om uppföljning efter hivexposition.

Hivexposition

En hög tillgänglighet för hivtestning är ett av de viktigaste verktygen för en effektiv bekämpning av hivpidemin. Personer som söker för hivtestning bör tillfrågas om varför de vill testas, informeras om smittrisker vid olika typer av exposition, samt om hur lång tid efter en eventuell hivexposition som ett prov måste tas för att ett hivnegativt resultat ska vara tillförlitligt.

Även om vårdgivaren bedömer att de skäl som uppgivits endast innebär en mycket liten eller ingen risk, bör hivtest utföras på vida indikationer. Att söka för hivtestning kan vara ett mycket svårt beslut och att i detalj behöva informera om varför man vill testas kan leda till att man avstår från testning. Smittskyddslagen (2004:168) lägger ansvaret på den enskilde, som i lagen ålagts en skyldighet att söka sjukvård för undersökning vid misstanke om att han eller hon kan ha fått hiv eller annan allmänfarlig sjukdom.

Vid misstanke om hivinfektion har sjukvården en skyldighet att skyndsamt göra de undersökningar som krävs. Personen har alltid rätt att vara anonym och normalt är personens begäran om ett hivtest tillräcklig anledning för vårdgivaren att utföra ett sådant test. Socialstyrelsen understryker i ett meddelandeblad till hälso- och sjukvården om provtagning för hiv och andra sexuellt överförda infektioner (april 2012) att det är av stor vikt att testning för hiv och STI är lätt tillgänglig och att hälso- och sjukvården har en generös inställning till testning.

Situationer som kan innebära risk för smittöverföring

Smittöverföring vid sexuell kontakt

Vid sexuella kontakter är risken att överföra hiv vanligen mindre än 1 procent. Anala samlag innebär högre risk än vaginala samlag medan oralsex har lägst risk för smittöverföring. Mottagande partner i ett analt eller vaginalt samlag löper högre risk att få hiv än den penetrerande (införande) partnern. Hiv kan överföras vid blödning, och risken kan öka vid förekomst av sår och skadade slemhinnor, men sädesvätska och vaginalvätska innehåller också hiv. En välinställd behandling och korrekt använd kondom innebär att risken för smittöverföring av hiv blir minimal och ger ett gott skydd. Kondom ger även skydd mot andra sexuellt överförbara infektioner.

Smittöverföring med blod

Det mest effektiva sättet att överföra hiv är via blod. Om en patient inte har hivbehandling räknar man med närmare 100 procent smittöverföring vid blodtransfusion. Hiv har dock inte överförts till blodmottagare i Sverige sedan hivscreening av blodgivare infördes för omkring trettio år sedan. Även mycket små volymer blod kan effektivt överföra hivsmitta om de överförs till en mottagares blodkärl ("mikrotransfusioner"). Detta kan exempelvis ske bland personer som injicerar droger vid delande av icke sterila injektionsverktyg eller vid användning av icke sterila kirurgiska instrument och kanyler inom sjukvård. Risken synes vara lägre när en mycket liten volym blod injiceras genom huden men utanför

blodkärnen; penetration av hud genom stick- eller skärskada utan att blod överförs uppfattas inte innebära någon risk, och inte heller om blod placeras på intakt hud. Vid välinställd hivbehandling minskar risken för smittöverföring via mikrotransfusioner, men den höga risken vid blodtransfusion bedöms kvarstå.

Överföring från mor till barn

En obehandlad gravid kvinna med hivinfektion har en betydande risk att överföra hiv till sitt barn under graviditeten, vid födseln eller senare genom amning. Risken för överföring av hiv till barnet är 15-40 procent, men smitta från mor till barn kan nästan helt förebyggas genom att ge antiretroviral läkemedelsbehandling till mor och barn, samt genom inställd amning (3). Kejsarsnitt kan i vissa fall ytterligare minska smittrisen.

Hivtestning

Diagnostiska markörer vid tidig hivinfektion

Hivinfektion kan diagnostiseras med odling, med laboratorietester för direkt påvisning av HIV-RNA, -DNA, eller -antigen, eller indirekt genom påvisning av specifika IgG- eller IgM-antikroppar mot hiv. Tidsförloppet för när dessa markörer uppträder vid tidig hivinfektion har kartlagts genom studier av prov från patienter med primär hivinfektion (4-10) och nysmittade blodgivare (11-12) och kan beskrivas med följande faser:

1. ”Fönsterperiod” från smitta till debut av viremi. Ofta mindre än en vecka.
2. Tidig viremi, då HIV-RNA påvisas med ultrakänsliga tester. Cirka 3 dagar.
3. Påvisbar viremi med standardtester för HIV-RNA. Cirka 4-7 dagar.
4. Påvisbar viremi med HIV-antigentest. Cirka 4-7 dagar.
5. Påvisbara anti-HIV IgM-antikroppar. Cirka 3-5 dagar.
6. Påvisbara anti-HIV IgG-antikroppar.

I internationell litteratur används ofta Fiebig's indelning (11) där ”Fiebig I-IV” motsvarar ovan nämnda faser 3-6. IgG-svaret förstärks med tiden till att omfatta antikroppar mot olika hivantigen och kvarstår hela livet. IgM-antikroppar och ofta även hivantigen sjunker under påvisbar nivå efter 4-8 veckor. HIV-RNA kvarstår i allmänhet hos obehandlade patienter men sjunker vanligen till nivåer som inte är påvisbara om behandlingen är välinställd.

Tester för hivdiagnostik

Vid hivtestning används screeningtester vilka kontinuerligt har förbättrats. Med första generationens tester som blev tillgängliga 1985 kunde IgG-antikroppar mot hiv påvisas. Andra generationens tester från 1988 hade betydligt högre känslighet för att identifiera tidigt uppträdande IgG-antikroppar mot hiv. År 1994 lanserades tredje generationens tester, som identifierade både IgM- och IgG-antikroppar. Fjärde generationens tester som kom 1999 är kombinationstester som kan påvisa såväl anti-HIV-antikroppar av IgG- och IgM-typ som HIV-antigen. Med dessa kombinationstester identifieras alltså tre olika diagnostiska markörer vilket innebär att hivinfektion numera på ett säkert sätt kan diagnostiseras redan mycket tidigt efter smitta. Genom testning för HIV-RNA kan hivinfektion diagnostiseras ytterligare några dagar tidigare, men behovet av sådan testning är begränsat utom vid stark misstanke om mycket tidig primär hivinfektion. Samtliga svenska laboratorier använder numera fjärde generationens kombinationstester för screeningundersökningar. Positiva resultat bekräftas genom analys med tester som immunoblotting eller Western blot, vilka identifierar antikroppar mot olika HIV-antigen, samt genom analys av nytt prov för att utesluta provförväxling.

Allmän uppföljningstid

Fönsterperiod och uppföljningstid

Det finns numera god kunskap om när diagnostiska markörer uppträder relativt varandra vid tidig hivinfektion. Med dagens laboriebaserade kombinationstester kan infektion påvisas tidigt efter smittillfället sedan viremi (virusförekomst i blodet) utvecklats. Det som återstår att definiera är tid från smittöverföring till debut av viremi och denna fönsterperiod har vid studier med djurmodell beräknats till mindre än en vecka. Resultat från patienter med tidig hivinfektion har visat att en fönsterperioden är kort även hos människor.

En annan möjlighet är att studera inkubationstider, det vill säga tid från smittöverföring till insjuknande för patienter som utvecklar en akut sjukdom (primär hivinfektion) efter smittillfället. Patienter som undersöks vid insjuknande har regelbundet redan mycket höga nivåer av HIV-RNA och HIV-antigen samt utvecklar inom några dagar också HIV-antikroppar. De befinner sig således ungefär mitt i fas 4 (sid 13) och testar därför positivt med nuvarande kombinationstester redan några dagar innan insjuknande. Enligt expertgruppens erfarenhet skiljer sig inte de diagnostiska förhållandena för patienter som får en svår, mild eller symptomfri primärinfektion, ej heller efter olika typer av smittöverföring, och det finns inga rapporter om motsatsen.

Information om inkubationstider kan hämtas från studier eller fallbeskrivningar av primär hivinfektion. Fallbeskrivningar uppfattas som regel ha lågt bevisvärde. De måste därför kritiskt granskas för att ge information av värde, vilket exempelvis kan gälla återkommande uppgifter och genomgående mönster.

Inkubationstider från smitta till insjuknande i primär hivinfektion

Studier av patienter med primär hivinfektion (4-10, 13-20) har visat att patienterna har en genomsnittlig (median) inkubationstid på omkring 14 dagar.

Inkubationstiden har inte heller varierat mycket mellan olika patienter: i de svenska studierna förekom inkubationstider på 13-15 dagar för 85 procent av patienterna, medan 11-17 dagar för 50 procent av patienterna var resultatet från andra studier. De längsta inkubationstider som rapporterats från någon patient i dessa studier har varit 21-29 dagar. I ett fåtal studier av primär hivinfektion har patienterna diagnostiserats först många månader efter infektion, vilket inneburit att tillförlitliga resultat om tid för möjliga smittillfällen, insjuknande och inkubationstid inte har kunnat säkerställas.

Fallbeskrivningarna är väsentligen publicerade under 1980-talet och det är ofta inte möjligt att i efterhand bedöma hur tillförlitlig information som har rapporterats. Ett högre bevisvärde kan gälla för fallbeskrivningar av smittöverföring som skett inom sjukvården, till exempel efter olyckshändelser när en vårdgivare stuckit sig på en nål som använts för provtagning på en patient med hiv. I en sammanställning av

samtliga publicerade fall av smittöverföring inom sjukvården fram till 2002 (21) uppgavs att majoriteten var sjuka vecka 2 eller 3; vanligen dag 14-20 efter ett förmodat känt smittotillfälle. Detta inkluderar inte personer som fått postexpositionspylax. Uppgift om dag för insjuknande och exakt inkubationstid saknades som regel, men informationen om sjukdomsperioden överensstämmer trots detta med den som erhållits från studier av primär hivinfektion. Bara i två fall rapporterades patienter med längre inkubationstid än sex veckor. Dessa fall, som inträffade 1985-86, diagnostiserades med hivtest först 3-6 månader efter olyckshändelser. Det innebär att det var svårt att i efterhand utesluta även andra expositioner för hiv, vid andra tillfällen och på andra sätt, eller att säkra att den akuta sjukdomen orsakades av hiv och inte av något annat smittämne.

Beräkning av uppföljningstid

Omkring 100 000 kliniska hivtestningar (testning i screeningprogrammen av blodgivare eller gravida inte inräknade) utförs årligen i Sverige och omkring 400-500 patienter med hiv diagnostiseras varje år. Av dessa bedöms upp till 80 procent vara smittade i andra länder innan migration till Sverige och för övriga har beräknats att 2 tredjedelar är smittade mer än 6 månader innan diagnos (22). Med dessa förhållanden beräknas att en uppföljningstid som betyder att mer än 99 procent av alla nysmittade diagnostiseras, innebär att endast någon enstaka positiv riskerar att missas under en tioårsperiod, samt att ett negativt testresultat kan uppfattas som omkring 99,9999 procent säkert.

Inkubationstider beskrivs vara lognormalfördelade (23-24) vilket innebär att med kunskap om median och variation för inkubationstiden för en infektionssjukdom kan man beräkna vid vilken tidpunkt efter smittöverföring som en bestämd andel av samtliga smittade insjuknat – och när det gäller hiv därmed testar positivt. Med 14 dagars median inkubationstid samt den variation för inkubationstid som finns beskriven i olika studier beräknas att en andel av mer än 99 procent skulle testa positivt efter 3-4 veckor.

Med denna information, och eftersom ingen inkubationstid längre än sex veckor har kunnat visas för de fall som har beskrivits, bedöms en uppföljningstid på sex veckor innebära en mycket hög tillförlitlighet.

- Vid användning av laboratoriebaserade kombinationstester rekommenderas 6 veckors uppföljningstid.

Rekommendationen om uppföljningstid gäller för att kunna utesluta hivinfektion vid negativt testresultat. Ungefär hälften av alla nysmittade testar positivt två veckor efter smittotillfället.

Uppföljningstid i speciella situationer

Användning av hivtester med snabbsvar

Patientnära testning där hivundersökning kan utföras direkt på en mottagning och resultatet snabbt kan meddelas har blivit ett värdefullt stöd för hivpreventiv verksamhet. Dessa tester kan användas av mottagningspersonal och ge tillförlitliga resultat, om personalen får utbildning och har ett fortsatt kontinuerligt samarbete med mikrobiologisk expertis.

Tester med snabbsvar finns utvecklade för påvisning av HIV-antikroppar och kombinerade tester för påvisning av såväl HIV-antikroppar som HIV-antigen har också lanserats (25-26). För påvisning av HIV-antikroppar har tester med snabbsvar visat lika god prestanda som laboriebaserade tester, men för påvisning av HIV-antigen är snabbsvarstesterna betydligt sämre. Eftersom HIV-antigen utvecklas upp till 2 veckor tidigare än HIV-antikroppar innebär det att tester med snabbsvar har en sämre kapacitet än laboriebaserade tester när det gäller att identifiera tidig hivinfektion och att sådana tester därför ska användas med försiktighet den närmaste tiden efter eventuell hivexposition.

De som insjuknat med en akut sjukdomsbild – primär hivinfektion – efter hivsmitta är tidigt positiva för HIV-antigen men negativa för HIV-antikroppar. För tidig diagnos av dessa patienter krävs laboriebaserade kombinationstester, eller HIV-RNA-tester som är ännu känsligare. Tester med vilka bara antikroppar kan påvisas har lägre känslighet vid primär hivinfektion (27-29).

En variant av tester med snabbsvar är så kallade hemtester, som saluförs till den som önskar testa sig själv. Med testerna påvisas HIV-antikroppar och vanligen rekommenderas testning minst 12 veckor efter smittrisk för säkert resultat. Dessa tester kan sakna kvalitetssäkring, och den som testar sig själv har inte erfarenhet av utförande och tolkning och får dessutom inget medicinskt stöd och inte den information som hälso- och sjukvården kan ge. Det är enkelt att bli testad av kompetent personal vid mottagningar i Sverige och hemtestning rekommenderas därför inte.

- Vid användning av snabbsvarstester rekommenderas 8 veckors uppföljningstid.

Rekommendationen om uppföljningstid gäller för att kunna utesluta hivinfektion vid negativt testresultat. Ungefär hälften av alla nysmittade testar positivt fyra veckor efter smittotillfället.

- Vid sjukdom förenlig med primär hivinfektion eller annan misstanke om mycket nylig smitta rekommenderas laboriebaserade tester.
- Så kallade hemtester rekommenderas inte.

Misstanke om ovanlig variant av hiv

Fjärde generationens kombinationstester för hiv har visat hög känslighet för såväl antikroppar som antigen för HIV-1 grupp M subtyper samt för HIV-1 grupp O (30-32). Därför rekommenderas sex veckors uppföljningstid även vid misstanke om ovanliga varianter av HIV-1. Kombinationstesterna har dock inte samma förmåga att identifiera HIV-2-antigen och dessutom finns endast begränsad kunskap tillgänglig om utvecklingen av diagnostiska markörer vid tidig HIV-2-infektion.

- Vid misstanke om HIV-2-exposition rekommenderas 12 veckors uppföljningstid.

Post-expositionsprofylax

Post-expositionsprofylax (PEP) används för att förhindra hivinfektion efter ett känt expositionstillfälle. Det är dock känt att viremi och antikropsutveckling kan fördröjas om smitta sker trots PEP, även om det inte finns stora väldokumenterade studier på detta område. I allmänhet har därför rekommenderats en uppföljningstid efter avslutad PEP motsvarande den efter exposition utan PEP-behandling (33-37). Mot denna bakgrund rekommenderar expertgruppen en uppföljningstid på sex veckor efter avslutad PEP.

När det gäller så kallad pre-expositionsprofylax (PrEP) som kan ges i preventivt syfte till personer som upprepat utsätts för hivexposition (godkänt för förskrivning i bl a USA men ej inom EU) rekommenderar expertgruppen på samma sätt en uppföljningstid på sex veckor efter avslutad PrEP.

- Efter avslutad PEP eller PrEP rekommenderas en uppföljningstid på 6 veckor.

Barn fött av hivinfekterad mor

Risk för att hiv ska överföras från en gravid kvinna till hennes barn under graviditeten eller vid förlossning beräknas till 15-25 procent. Om effektiv antiretroviral behandling ges till modern under graviditeten och till barnet under fyra veckor efter förlossningen minskar risken för överföring av hiv till mindre än 0,5 procent. Risken för att hiv ska överföras vid amning beräknas till 10-15 procent och den minskar vid antiretroviral behandling men det är oklart hur mycket. I Sverige rekommenderas därför att kvinnor med hivinfektion inte ammar sina barn utan använder modersmjölksersättning (3).

Vid födsel har barn födda av mödrar med hivinfektion fått antikroppar från modern (inklusive antikroppar mot hiv) men dessa försvinner med tiden (38). Det innebär att HIV-antikroppstest inte kan användas för diagnostik av hivinfektion hos barnet under den första tiden efter födseln. I stället används HIV-RNA-tester under denna period (39-42). Följande rekommendationer (3) gäller:

- Barn fött av mor med hivinfektion HIV-RNA-testas vid 0-3 dagars, 6 veckors och ≥ 4 månaders ålder för att utesluta hivinfektion, samt för HIV-antikroppar vid 20-24 månaders ålder, för att bekräfta att HIV-antikropparna har försvunnit.

Referenser

1. Gaines H, Thorstensson R, Lindbäck S, Biberfeld G. HIV-testning. *Smittskydd* 1995;1:3-5.
2. Lindbäck S, Thorstensson R, Karlsson AC, von Sydow M, Flamholz L, Blaxhult A, Sönnerborg 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.
3. Referensgruppen för antiviral terapi. Profylax och behandling vid graviditet hos HIV-1-infekterade kvinnor, 2013. Behandlingsrekommendation. <http://www.rav.nu> 2013.
4. Gaines H, von Sydow M, Sönnerborg A, Albert J, Czajkowski J, Pehrson PO, Chiodi F, Moberg L, Fenyö EM, Asjö B, m.fl. Antibody response in primary human immunodeficiency virus infection. *Lancet*. 1987 May 30;1(8544):1249-53.
5. 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.
6. Sönnerborg A, Gaines H, Julander I, Moberg L, Gårdlund 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.
7. Albert J, Gaines H, Sönnerborg A, Nyström G, Pehrson PO, Chiodi F, von Sydow M, Moberg L, Lidman K, Christensson B, m.fl. Isolation of human immunodeficiency virus (HIV) from plasma during primary HIV infection. *J Med Virol*. 1987 Sep;23(1):67-73.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, Heldebrandt 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.
12. Cohen MS, 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.
13. Vanhems P, m.fl. 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.
14. Daar ES, Moudgil 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

18. Niu MT, Bethel J, Holodny 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):80-91.
19. 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.
20. Ananworanich m.fl. A novel acute HIV infection staging system based on 4th generation immunoassay. *Retrovirology* 2013, 10:56.
21. Occupational transmission of HIV. Summary of published reports to December 2002. Health Protection Agency Centre for Infections. London 2005.
22. 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. Epub
23. 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.
24. 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).
25. Risk för falskt negativa resultat för snabbtester vid tidig hivinfektion. EPI-aktuellt 9: 50. Smittskyddsinstitutet Stockholm 2010.
26. Användning av hivtester med snabbsvar, ISBN: 978-91-8672-324-8 Smittskyddsinstitutet. Stockholm 2013.
27. Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, m.fl. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatic C virus from a needlestick injury. *N Engl J Med* 1997; 336: 919-922.
28. Sullivan PS, 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.
29. 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.
30. Kwon JA, m.fl. Performance evaluation of three automated human immunodeficiency virus antigen-antibody combination immunoassays. *J Virol Methods* 2006;133(1):20-26.
31. Mulhbach A, m.fl. Performance evaluation of a new fourth-generation HIV combination antigen-antibody assay. *Med Microbiol Immunol* 2013;202(1):77-86.
32. Sickinger E, m.fl. Performance evaluation of the new fully automated human immunodeficiency virus antigen-antibody combination assay designed for blood screening. *Transfusion* 2008;48(4):584-593.
33. HIV Prevention in Clinical Care Settings: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society—USA Panel *JAMA.* 2014;312(4):390-409
34. New York State Department of Health AIDS Institute. Update: HIV prophylaxis following non-occupational exposure. 2013
35. 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)
36. EACS Guidelines 7.0 (2013)

37. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, m. fl. Seroconversion following nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV. *Clin Infect Dis.* 2005;41 (10):1507-1513.
38. 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.
39. 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.
40. Burgard M, Blanche S, Jasseron C, Descamps P, Allemon MC, Ciraru-Vigneron N, m. fl. 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.
41. Lilian RR, Kalk E, Bhowan K, Berrie L, Carmona S, Technau K, m. fl. Early diagnosis of in utero and intrapartum HIV infection in infants prior to 6 weeks of age. *J Clin Microbiol* 2012; 50:2373-7.
42. Lambert JS, Harris DR, Stiehm ER, Moye J, Jr., Fowler MG, Meyer WA, 3rd, m. fl. 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.

Bilaga. Deltagarförteckning vid Folkhälsomyndighetens och RAV:s workshop om uppföljningstid efter hivexposition, Stockholm, 24 november 2014

Jan Albert	Klin. mikrobiologi, Karolinska Universitetssjukhuset & Karolinska Institutet & RAV
Maria Axelsson	Folkhälsomyndigheten
Anders Blaxhult	Venhälsan, Södersjukhuset
Gordana Bogdanovic	Klin. mikrobiologi, Karolinska Universitetssjukhuset
Mia Brytting	Folkhälsomyndigheten & RAV
Christina Carlander	Infektionskliniken, Västerås
Leo Flamholz	Infektionskliniken, Skånes Universitetssjukhus, Malmö
Per Follin	Smittskydds enheten, Västra Götalandsregionen
Hans Gaines	Folkhälsomyndigheten
Magnus Gisslén	Infektionskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Axana Haggar	Socialstyrelsen
Per Hagstam	Smittskydds enheten, Skåne
Daniel HeimerUnilabs AB	
Marcus Johansson	Klin. mikrobiologi, Länssjukhuset i Kalmar
Lars Navér	Barnmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset & RAV
Jenny Persson Blom	Arbetsmiljöverket
Agneta Samuelson	Klin. mikrobiologi, Karolinska Universitetssjukhuset
Martin Sundqvist	Klin. mikrobiologi, Universitetssjukhuset Örebro
Veronica Svedhem Johansson	Infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset
Anders Sönerborg	Infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset & Karolinska Institutet & RAV
Rigmor Thorstensson	Folkhälsomyndigheten

Denna rapport analyserar kunskapsläget för uppföljningstid efter hivexposition och ger rekommendationer för uppföljningstid för hivtestning.

Rapporten riktas till personal inom hälso- och sjukvård samt övriga mottagningar där hivtestning tillhandahålls.



Folkhälsomyndigheten

Solna Nobels väg 18, 171 82 Solna **Östersund** Forskarens väg 3, 831 40 Östersund.

www.folkhalsomyndigheten.se