

## **PRIJAVA TEME DOKTORSKOG RADA KOJA SE TEMELJI NA SUSTAVNOM PREGLEDU**

### 1) IME I PREZIME PRISTUPNIKA

Lorraine Tudor Car, dr. med.

### 2) NADNEVAK PRIJAVE

31. srpnja 2012.

### 3) MENTOR

doc. dr. sc. Ozren Polašek, dr. med.

### 4) NASLOV TEME DOKTORSKOG RADA

Cochrane sustavni pregledni članak (objavljen u The Cochrane Library, lipanj 2011, Issue 6):

Integrating prevention of mother-to-child HIV transmission (PMTCT) programmes with other health services for preventing HIV infection and improving HIV outcomes in developing countries

*Integracija programa za prevenciju prijenosa HIV-a s majke na dijete s drugim zdravstvenim službama s ciljem sprječavanja i poboljšanja ishoda HIV infekcije u zemljama u razvoju*

### 5) OBRAZLOŽENJE VAŽNOSTI ISTRAŽIVANE TEME I PITANJA NA KOJE ĆE PREGLEDNI ČLANAK ODGOVORITI

Svjetska Zdravstvena Organizacija (SZO) procjenjuje da se svakog dana tisuću djece mlađe od 15 godina zarazi humanim imunodeficijntnim virusom (HIV) (1). Više od 90% HIV infekcija kod djece mlađe od 15 godina posljedica su prijenosa infekcije s majke na dijete u toku trudnoće i dojenja (1). Više od 90% prijenosa infekcije s majke na dijete u toku trudnoće i dojenja događa se u sub-saharskoj Africi (1). Prijenos infekcije s majke na dijete u toku trudnoće i dojenja može se smanjiti pomoću programa pod nazivom „prevencija prijenosa HIV-a s majke na dijete“ s 15-40% na 1% (2).

Programi prevencije prijenosa HIV-a s majke na dijete se na engleskom jeziku zovu „prevention of mother-to-child transmission of HIV“ ili skraćeno PMTCT programi. SZO PMTCT programe dijeli na:

1. primarnu prevenciju HIV-a kod žena,
2. prevenciju nenamjernih trudnoća,
3. sprječavanje prijenosa infekcije HIV-om s HIV pozitivne trudnice ili dojilje na dijete,
4. skrb i potpora HIV pozitivnim ženama i njihovim obiteljima (3).

Naše istraživanje usredotočeno je na treću skupinu PMTCT intervencija (sprječavanje prijenosa infekcije HIV-om s HIV pozitivne trudnice ili dojilje na dijete), tj. perinatalne PMTCT programe. Oni se sastoje od:

- testiranja trudnica na infekciju HIV-om,
- savjetovanja o PMTCT intervencijama,
- obavijesti trudnica o rezultatima HIV testiranja,
- davanja antiretroviralne terapije ili profilakse trudnicama i djeci,
- prikladnim postupcima u toku poroda za sprječavanja prijenosa HIV infekcije s majke na dijete,
- testiranja djece na infekciju HIV-om,
- savjetovanja majki o prikladnoj metodi prehrane novorođenčadi i dojenčadi sa svrhom sprječavanja prijenosa HIV infekcije s majke na dijete (3).

Prvi perinatalni PMTCT programi, uvedeni početkom 1990-tih, bili su odvojeni, ne-integrirani te su postupno udruženi tj. integrirani s drugom zdravstvenom zaštitom, i to uglavnom majki i djece (4, 5). Razlog za integraciju bio je težnja da se poboljša pristup PMTCT programima i kvaliteta zdravstvene zaštite kroz bolju iskoristivost osoblja i financijskih izvora te sprječavanja stigme često vezane za HIV pozitivni status. Niz međunarodnih zdravstvenih organizacija smatra da je integracija PMTCT programa s drugim zdravstvenim programima ključna za učinkovitost perinatalnih PMTCT intervencija (6-11).

Problem kod integracije PMTCT programa je što puno majki i djece u zemljama u razvoju nemaju pristup zdravstvenoj zaštiti, a samim tim ni integriranim PMTCT programima (12). Nadalje, često majkama i djeci koja traže zdravstvenu zaštitu nisu ponudene i PMTCT intervencije unatoč udruženosti programa (13). Integracija bi potencijalno mogla biti prezahtjevna za već slabe zdravstvene sustave u zemljama u razvoju (14). Manjak izvora, vodstva te sustava za praćenje zdravstvene zaštite mogao bi imati negativni utjecaj na

uvođenje te održivost integriranih programa. Također postoji opasnost od pojave stigme i prema osobama koje su HIV negativne te traže zdravsevnu zaštitu integriranu s PMTCT programima (15, 16). U postojećim integriranim PMTCT programima puno žena postupno, na svakom koraku programa, odustaje od daljnje zdravstvene zaštite (6, 7, 17). Na taj se način smanjuje učinkovitost PMTCT intervencija u sprječavanju prijenosa HIV-a s majke na dijete.

Cilj ovog Cochrane sustavnog preglednog članka bio je utvrditi učinkovitost integriranih perinatalnih PMTCT programa u usporedbi s polu-integriranim (u kojima postoji udruženost samo pojedinih PMTCT intervencija a ne čitavog programa) te ne-integriranih, odvojenih PMTCT programa. Ovaj sustavni pregledni članak napravljen je pod nadzorom Cochrane HIV/AIDS grupe u skladu sa strogim pravilima Cochrane metodologije.

#### 6) PREGLED DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA I SPOZNAJA U OKVIRU PREDLOŽENE PROBLEMATIKE IZ KOJEG JE VIDLJIVO DA DOSAD NIJE BILO POKUŠAJA SUSTAVNOG PREGLEDA IZ PREDLOŽENE TEME, ŠTO PODRAZUMIJEVA I PROVJERU NASLOVA I PROTOKOLA U COCHRANE KNJIŽNICI

Unatoč tome što se integrirani perinatalni PMTCT programi smatraju nužnim te se preporučuju, prije izrade ovog sustavnog preglednog članka, nismo pronašli nijedan sustavni pregled o njihovoj učinkovitosti.

Preliminarnim istraživanjem pronašli smo sustavni pregled SZO iz 2009. koji ispituje integraciju PMTCT programa, ali izostavlja perinatalne PMTCT intervencije (10, 18, 19). Nedavno je objavljen sustavni pregled koji je fokusiran na utjecaj PMTCT programa na zdravstvenu zaštitu žena i trudnica (20). Uz njega je objavljen i sustavni pregled koji procjenjuje učinkovitost programa za pomoć djeci i majkama zaraženima HIV-om te njihovim obiteljima (21). Ostalu relevantnu literaturu predstavljaju ne-sustavni narativni pregledi literature s nejasnom vjerodostojnošću dokaza (15, 22-24).

Uz ovaj Cochrane sustavni pregledni članak, u časopisu PlosONE objavila sam još jedan sustavni pregled s istim ciljem ispitivanja učinkovitosti integriranih perinatalnih PMTCT programa u zemljama u razvoju, ali širim kriterijima uključivanja u smislu vrsta studija koje nisu prihvaćene u Cochrane sustavnim pregledima (25). Unatoč rizicima u smislu kvalitete uključenih studija, a uzevši u obzir vrlo ograničene dokaze na koje smo naišli u ovom Cochrane sustvnom pregledu, željela sam obuhvatiti i predočiti sve postojeće dokaze o

učinkovitosti integriranih PMTCT programa te sam naknadno napravila i taj dodatni sustavni pregled.

#### 7) PRELIMINARNO PRETRAŽIVANJE PREMA DEFINIRANIM KRITERIJIMA UKLJUČENJA I ISKLJUČENJA IZ KOJEG JE VIDLJIVO DA PRETRAŽIVANJE NEĆE REZULTIRATI "PRAZNIM" SUSTAVNIM PREGLEDOM,

Ovaj Cochrane sustavni pregledni članak je već objavljen u the Cochrane Library.

#### 8) DETALJAN PROTOKOL PLANIRANOG SUSTAVNOG PREGLEDA (KRITERIJE UKLJUČENJA I ISKLJUČENJA, VRSTE ISTRAŽIVANJA KOJE ĆE BITI UKLJUČENE U SUSTAVNI PREGLED, PROMATRANE INTERVENCIJE, PLANIRANE USPOREDBE, MJERE ISHODA, STRATEGIJU PRETRAŽIVANJA LITERATURE I OBRAZAC ZA PRIKUPLJANJE PODATAKA) ILI ISPIS PRIHVAĆENOG PROTOKOLA IZ *COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS* (UKOLIKO SE SUSTAVNI PREGLED IZRAĐUJE U OKVIRU COCHRANE KOLABORACIJE),

Uz objavljeni Cochrane članak prilažem i protokol istog članka koji sam razvila i koji je nakon recenzije bio je objavljen u Cochrane library. Protokol sadrži detaljan opis kriterija uključenja i isključenja, vrste istraživanja koje će biti uključene u sustavni pregled, promatrane intervencije, planirane usporedbe, mjere ishoda, strategiju pretraživanja literature i detalje o obrascu za prikupljanje podataka

#### 9) PROCJENU ZNANSTVENOG DOPRINOSA DISERTACIJE

Unatoč tome što je to učinkovitost integriranih perinatalnih PMTCT programa od velike važnosti, pronašli smo samo jednu studiju koja pokazuje da integracija perinatalnih PMTCT intervencija s drugom zdravstvenom zaštitom u zemljama u razvoju povećava udio žena i djece koji prime PMTCT intervenciju (26). Uključena studija procjenjivala je učinkovitost samo dviju perinatalnih PMTCT intervencija - testiranje na HIV infekciju te procjenu uzimanja ARV profilakse, te isključivo učinkovitost integracije PMTCT intervencija s rodilištem. Pronađena studija nije omogućila konačan zaključak o učinkovitosti integriranih PMTCT programa budući da je fokusirana samo na dio perinatalnih PMTCT intervencija te na integraciju sa samo jednom vrstom zdravstvene zaštite.

Ovaj sustavni pregled ukazuje na manjak relevantnih studija unatoč velikoj važnosti učinkovitih PMTCT programa u sprječavanju prijenosa infekcije HIV-om. Primjenili smo detaljnu i sustavnu pretragu 21 baze podataka te pregledali 28,654 referenci tražeći studije koje bi odgovarale našim kriterijima uključenja te pronašli samo jedno relevantno istraživanje. Stoga, iako iskustva stručnjaka ukazuju da bi integrirani PMTCT programi

možda mogli biti učinkovitiji, postojeći znanstveni dokazi su nedovoljni da bi to potkrijepili. Jedan od doprinosa ovog sustavnog pregleda je ukazivanje na potrebu za novim, visoko kvalitetnim studijma koje bi trebale pružiti odgovor o učinkovitosti, ali i informacije o drugim ishodima kao što su kvaliteta zdravstvene zaštite, ekonomskim ishodima, prihvatljivosti integriranih programa, stigmati te najboljem načinu integracije.

Nadalje, u pronađenoj studiji, unatoč poboljšanju ishoda nakon intervencije, samo je mali udio pacijenata primilo je antiretroviralnu profilaksu (u prosjeku 53%) te bio testirano na HIV (u prosjeku 16%). Ovakvi rezultati u suglasnosti su s podacima SZO koji ukazuju na nedovoljnu posjećenost PMTCT programa (12, 27). Moguće je da integracija programa sama po sebi nije dovoljna za znatno povećanje udjela pacijenata koji će sudjelovati u PMTCT intervencijama. Potrebno je stoga ispitati i druge relevantne postupke koji bi mogli doprinjeti poboljšanju PMTCT programa poput na primjer upotrebe telefona i mobitela za praćenje pacijentica (28), suradnje s tradicionalnim porodničarkama (29) ili mentorstva PMTCT sudionica od strane žena koje su HIV pozitivne te su već sudjelovale u PMTCT programima (28).

Ovaj sustavni pregled privukao je veliku pažnju stručne i znanstvene javnosti te smo bili pozvani da prezentiramo rad na UNICEF-ovoj konferenciji u New Yorku. Konferencija je bila održana pod vodstvom The Inter Agency Task Team on the Prevention and Treatment of HIV Infection in Pregnant Women, Mothers and Children i the Joint United Nations Group Working on Maternal and Newborn Health u rujnu 2011. godine. Naslov konferencije je bio "Harmonized Support to Implementing the Global Strategies for Women's and Children's Health and Elimination of New HIV Infections in Children".

## 10) LITERATURA

1. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. 2010.
2. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, de VI, Saba J, Hoff E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA*. 2000;283(9):1175-82.
3. WHO/UNFPA/IPPF. Sexual and reproductive health & HIV/AIDS: a framework for priority linkages. Geneva: 2005.
4. Mazia G, Narayanan I, Warren C, Mahdi M, Chibuye P, Walligo A, et al. Integrating quality postnatal care into PMTCT in Swaziland. *GlobPublic Health*. 2009;4(3):253-70.
5. Nkonki LL, Doherty TM, Hill Z, Chopra M, Schaay N, Kendall C. Missed opportunities for participation in prevention of mother to child transmission programmes: simplicity of nevirapine does not necessarily lead to optimal uptake, a qualitative study. *AIDS Res Ther*. 2007;4(27):27.
6. WHO/UNAIDS/UNICEF. Towards universal access: Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Geneva: WHO, 2010.
7. Ginsburg AS, Hoblitzelle CW, Sripipatana TL, Wilfert CM. Provision of care following prevention of mother-to-child HIV transmission services in resource-limited settings. *AIDS*. 2007;21(18):2529-32.
8. WHO. Glion consultation on strengthening the linkages between reproductive health and HIV/AIDS: family planning and HIV/AIDS in women and children. Geneva: WHO, 2005.
9. WHO. Technical Consultation on the Integration of HIV Interventions into Maternal, Newborn and Child Health Services. Geneva: WHO, 2006.
10. WHO. Sexual and reproductive health and HIV linkages: evidence review and recommendations. Geneva: WHO, 2008.
11. WHO. PMTCT strategic vision 2010-2015: preventing mother-to-child transmission of HIV to reach the UNGASS and Millennium Development Goals. Geneva: WHO, 2010.
12. WHO. World health statistics 2010. Geneva, Switzerland: WHO, 2010.
13. Quinn TC, Overbaugh J. HIV/AIDS in Women: An Expanding Epidemic. *Science*. 2005;308(5728):1582-3.
14. Cherutich P, Inwani I, Nduati R, Mbori-Ngacha D. Optimizing paediatric HIV care in Kenya: challenges in early infant diagnosis. *Bull World Health Organ*. 2008;86(2):155-60. Epub 2008/02/26.
15. Druce N, Dickinson D, Attawell K, Campbell White A, Standing H. Strengthening linkages for sexual and reproductive health, HIV and AIDS: progress, barriers and opportunities for scaling up. 2006.
16. Rutenberg N, Baek C. Review of Field Experiences: Integration of Family Planning and PMTCT Services. 2004.
17. Msellati P. Improving mothers' access to PMTCT programs in West Africa: A public health perspective. *Social Science & Medicine*. 2009;69(6):807-12.
18. Kennedy CE, Spaulding AB, Brickley DB, Almers L, Mirjahangir J, Packel L, et al. Linking sexual and reproductive health and HIV interventions: a systematic review. *J Int AIDS Soc*. 2010;13:26. Epub 2010/07/21.
19. Spaulding AB, Brickley DB, Kennedy C, Almers L, Packel L, Mirjahangir J, et al. Linking family planning with HIV/AIDS interventions: a systematic review of the evidence. *AIDS*. 2009;23 Suppl 1:S79-88. Epub 2010/02/02.
20. Both JM, van Roosmalen J. The impact of Prevention of Mother to Child Transmission (PMTCT) programmes on maternal health care in resource-poor settings: looking beyond the PMTCT programme--a systematic review. *BJOG*. 2010;117(12):1444-50. Epub 2010/10/13.
21. Ferguson L, Grant AD, Watson-Jones D, Kahawita T, Ong'ech JO, Ross DA. Linking women who test HIV-positive in pregnancy-related services to long-term HIV care and treatment services: a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2012;7(10):1365-3156.
22. Church K, Mayhew SH. Integration of STI and HIV prevention, care, and treatment into family planning services: a review of the literature. *Stud Fam Plann*. 2009;40(3):171-86.
23. Dehne KL, Snow R, O'Reilly KR. Integration of prevention and care of sexually transmitted infections with family planning services: what is the evidence for public health benefits? *Bull World Health Organ*. 2000;78(5):628-39.

24. Moore M. A Behavior Change Perspective on Integrating PMTCT and Safe Motherhood Programs: A Discussion Paper. Washington: The CHANGE Project AED/The Manoff Group, 2003.
25. Tudor Car L, Van Velthoven MH, Brusamento S, Elmoniry H, Car J, Majeed A, et al. Integrating prevention of mother-to-child HIV transmission programs to improve uptake: a systematic review. *PloS one*. 2012;7(4):e35268. Epub 2012/05/05.
26. Megazzini KM, Sinkala M, Vermund SH, Redden DT, Krebs DW, Acosta EP, et al. A cluster-randomized trial of enhanced labor ward-based PMTCT services to increase nevirapine coverage in Lusaka, Zambia. *AIDS*. 2010;24(3):447-55.
27. WHO. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Infants and Children: Towards Universal Access. Geneva: WHO, 2010.
28. Rotheram-Borus MJ, Richter L, Van Rooyen H, van Heerden A, Tomlinson M, Stein A, et al. Project Masihambisane: a cluster randomised controlled trial with peer mentors to improve outcomes for pregnant mothers living with HIV. *Trials*. 2011;12:2. Epub 2011/01/06.
29. Perez F, Aung KD, Ngoro T, Engelsmann B, Dabis F. Participation of traditional birth attendants in prevention of mother-to-child transmission of HIV services in two rural districts in Zimbabwe: a feasibility study. *BMC Public Health*. 2008;8(401).