

Hiv-diagnostikk – riktig valg av test



Prøver til screening med hiv kombinasjonstest klargjøres på Serologilaboratoriet.

I **DIAGNOSTIKK** av hiv-infeksjon benyttes både serologi og molekylærgenetikk. Hvilke tester har vi, og ved hvilken indikasjon skal de ulike testene benyttes?

Av **INGVILD KLUNDBY**, bioingeniør ved Enhet for infeksjonsserologi, **THERESE MARGRETE ROGNMO**, fagbioingeniør ved Enhet for molekylærdiagnostikk og virologi, **ANNE-MARTE BAKKEN KRAN**, førsteamanuensis, konst. Overlege.

Alle forfatterne jobber ved Avdeling for mikrobiologi, Oslo Universitetssykehus (OUS), HF Ullevål.

E-post: ingvild.klundby@ous-hf.no.

En hverdag på «Hiv-plassen»

Det er mandag, arbeidsdagen på PCR-laboratoriet har startet, og bioingeniør Kari tar fatt på «Hiv-PCR plassen». Dagens første bunke med prøver og rekvisisjoner ligger på arbeidsbenken. Kari kobler prøve opp mot rekvisisjon og gjør samtidig noen vurderinger. Hva slags prøvemateriale er mottatt? Når er prøvene tatt?

Det første prøverøret er EDTA fullblod uten gel tatt før helgen med ønske om kvantitering av hiv RNA. «Typisk», tenker Kari, litt oppgitt, og noterer «avvist på grunn av for lang forsendelsestid». Neste prøve med ønske om samme test blir dessverre også avvist. Det er et usentrifugert EDTA gelrør tatt fredag. «Hadde de bare sentrifugert røret før forsendelse», sier hun til seg selv og blar videre i bunken av rekvisisjoner. Den største mengden kommer fra infeksjonsmedisinske poliklinikker. Alle er pasienter med kjent hiv-infeksjon og registreres derfor fortløpende på hiv RNA kvantitering. Noen av

Foto: Svein Arild Nesje-Sletteng

rekvirentene ønsker også hiv-resistens. Kari registrerer dette.

Neste prøve i rekken er et serumrør. På rekvisisjonen står det kun «status», og det er krysset av for både hiv DNA Provirus og hiv RNA kvantitering. Kari stusser fordi det kun er mottatt serum, og ikke EDTA fullblod og plasma som ønskelig. Det er dessuten uvanlig at rekvirenten har krysset av for begge testene. Kari mistenker at rekvirenten egentlig ønsker serologisk undersøkelse. Hiv RNA kvantitering utføres jo kun på pasienter med kjent hiv-infeksjon, og hiv DNA Provirus er i hovedsak en test som benyttes når serologi ikke er tilstrekkelig. Kari finner ingen tidligere prøvesvar på pasienten og konfererer derfor med medisinsk ansvarlig på laboratoriet. Det viser seg at pasienten *ikke* har en kjent hiv-infeksjon. Det er heller ikke snakk om smitte, men kun et ønske om status. Resultat: Det er ikke indikasjon for PCR, og prøven sendes til screening med serologi.

Kari tar fatt på enda en bunke med prøver. På den første rekvisisjonen står det «Ubeskyttet sex i utlandet» og ønsket test er hiv DNA Provirus. Kari tenker; «hvor lenge er det mellom antatt smittetidspunkt og prøvetakningstidspunkt i dette tilfellet? Er tidsrommet over 15 dager er jo serologi bedre egnet enn provirus». Hun sjekker pasienten i laboratoriedatasystemet, konfererer med medisinsk ansvarlig og sender prøven til serologilaboratoriet. Det viser seg nemlig at smitteeksponeringen skjedde mer enn tre uker før blodprøven ble tatt. Riktig førstevalg her er serologisk undersøkelse, ikke PCR.

Lenger nede i bunken finner hun en EDTA fullblodprøve med ønske om hiv DNA Provirus. «Usikker serologi» er oppgitt i rubrikken «Kliniske opplysninger».

Usikker serologi er en av de vanligste indikasjonene for hiv DNA Provirus, så her er det ingen tvil. Kari sjekker prøverøret og ser at prøven er kommet innen fristen på tre dager. «Endelig en pasientprøve hvor alt stemmer», tenker hun.

Over til serologilaboratoriet

Rett rundt hjørnet, på serologilaboratoriet, er bioingeniør Ola i gang med hiv-screening. Prøvene som Kari har sendt videre fra PCR-laboratoriet har kommet og er med i maskinen. Prøvesvarene sendes ut senere på dagen, om enn litt forsinket.



Foto: Svein Arild Nesje-Stetteng

Prøver og rekvisisjoner vurderes av bioingeniør på PCR-laboratoriet.

Ola har mye å gjøre. De aller fleste prøvene med ønske om hiv-status blir nemlig først screenet med serologi. I dag er det både prøver med ønske om immunstatus, og prøver fra pasienter som har vært i mulig risikosituasjon. I tillegg screenes gravide og blodgivere for hiv. Maskinen går for fullt, og Ola vurderer svarene fortløpende.

Et svakt reaktivt resultat på en av prøvene får ham til å reagere. Pasienten har ingen kjent hiv-infeksjon og det er heller ikke oppgitt noen kliniske opplysninger. Prøven sentrifugeres og analyseres på nytt i parallell. Den er fremdeles svak reaktiv. Er dette en helt nyoppdaget hiv-infeksjon eller bare noe uspesifikt? Ola bestiller konfirmasjonstesten hiv Western Blot.

Neste screeningprøve Ola vurderer har også et svakt reaktivt resultat. Når denne prøven analyseres på nytt i parallell etter sentrifugering, blir begge parallellene negative. Her var det tydeligvis noe uspesifikt som gjorde utslag i testen, og Ola besvarer prøven som negativ.

Ola får stadig nye prøver som er ferdig registrert og klare til å settes inn i maski-

nen. De fleste er negative, men en prøve har et sterkt reaktivt resultat. Han sjekker i laboratoriedatasystemet, og ser at pasienten er innlagt på sykehuset, men finner ingen tidligere prøvesvar. Ola konfererer med medisinsk ansvarlig som ringer avdelingen. I følge behandlende lege har ikke pasienten kjent hiv-infeksjon, men funnet kan stemme med sykdomsbildet. Ola bestiller hiv Western Blot for å bekrefte funnet i screeningstesten.

Ola er i ferd med å avslutte for dagen. Før han går, finner han frem prøvene til hiv Western Blot-oppsettet dagen etter. De fleste er fra pasienter som har fått reaktiv screeningstest og som ikke har tidligere kjent hiv-infeksjon. Kontrollprøver fra pasienter med tidligere usikker hiv-serologi, tas også med. I tillegg finner han frem tilsendte prøver som andre mikrobiologiske laboratorier har screenet og funnet reaktive. Disse analyseres alltid direkte med hiv Western Blot.

Referanselaboratoriet for hiv

Kari og Ola, våre oppdiktete bioingeniører, kunne jobbet ved Avdeling for Mikrobiologi ved Oslo universitetssykehus,

Ullevål. Avdelingen er referanselaboratorium for hiv i Norge, og referansefunksjonen er lagt til Enhet for Molekylærdiagnostikk og virologi, Enhet for infeksjonsserologi og Seksjon for utvikling. Arbeidet Kari og Ola gjør denne dagen, gir et innblikk i vår hverdag med hiv-diagnostikk.

Hovedtyngden av prøver til hiv-testing går til serologisk screening med fjerde generasjon hiv-antigen/antistoff kombinasjonstest (cirka 70 000 tester per år) og til hiv-1 RNA kvantitering for pasienter med allerede påvist hiv-infeksjon (cirka 6000 tester per år). I tillegg utføres ulike tester for videre utredning og oppfølging av pasientene.

Vi skiller mellom tester som benyttes i primærdiagnostikk, det vil si for å avklare hvorvidt en pasient har hiv-infeksjon eller ikke, og tester som benyttes i oppfølging av pasienter med kjent hiv-infeksjon (tabell 1). Denne artikkelen beskriver testene som vi - som referanselaboratorium - benytter i primærdiagnostikk av hiv.

Hiv kombinasjonstest

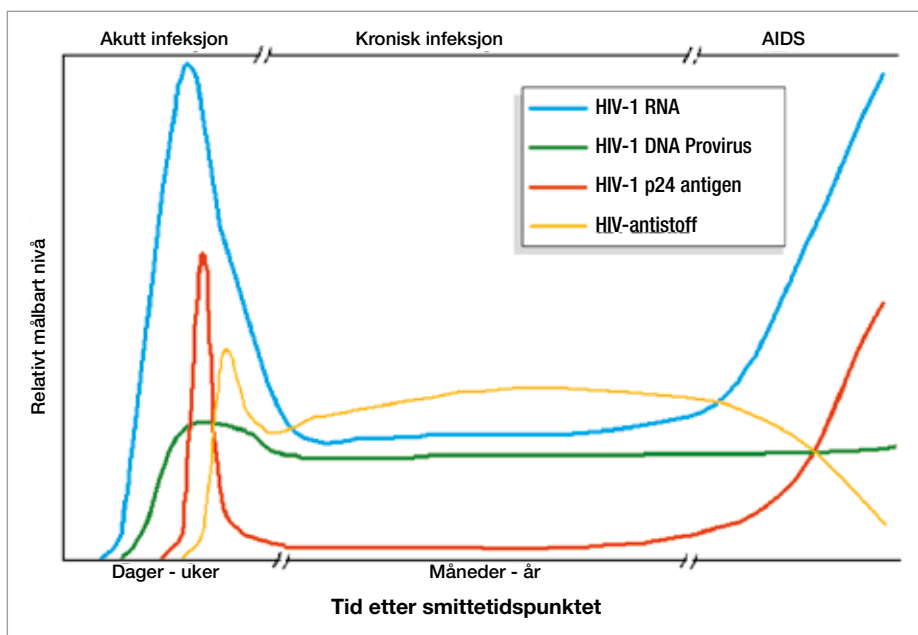
Hiv antigen/antistoff kombinasjonstest, er et enzyme immunoassay (EIA) som påviser både hiv-antigen og hiv-antistoff. Antigenet som påvises er p24, et protein i kappen til viruset. Antistoffene som påvises er rettet mot antigener i membranen til henholdsvis hiv type 1 og hiv type 2. Antigenene som er brukt i testen er

Primærdiagnostikk
Hiv kombinasjonstest (screening)
Hiv-1 Western Blot (konfirmasjonstest)
Hiv-1 antigenest
Hiv-2 konfirmasjonstester
Hiv-1/2 DNA Provirus PCR
Diagnostikk ved kjent HIV-infeksjon
Hiv-1 RNA Kvantitering
Kvalitativ hiv-2 RNA PCR
Genotypisk hiv-1 resistensbestemmelse
Genotypisk undersøkelse av CCR5-co-reseptor tropisme

TABELL 1: Hiv-tester ved Mikrobiologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Ullevål.

rekombinante eller syntetiske. Det benyttes flere ulike antigener for å sikre at testen fanger opp subtyper av viruset (2). Testen kan påvise både IgM - og IgG - antistoffer, og dermed fange opp antistoffrespons tidlig etter serokonversjon når antistoffdannelsen starter i kroppen.

I de aller fleste tilfeller er hiv kombinasjonstesten den første testen som utføres ved spørsmål om hiv-infeksjon. At antigen kan påvises i tillegg til antistoff, gjør at hiv kombinasjonstesten er mer sensitiv enn rene antistofftester den første tiden etter smitte, før antistoffdannelsen har kommet skikkelig i gang (figur 1). I noen tilfeller kan testen påvise hiv-smitte allerede én til to uker etter smittetidspunkt (2). Hiv kombinasjonstesten



FIGUR 1: Utvikling av målbar hiv-1 RNA, hiv-1 DNA Provirus, hiv-1 p24 antigen og hiv-antistoff ved ubehandlet hiv-1 infeksjon.

benyttes også til screening av blodgivere og gravide.

Testen har god diagnostisk og analytisk sensitivitet, noe som er ønskelig for å minimere risikoen for falske negative resultater. Imidlertid kan det i en svært sensitiv test forekomme uspesifikke reaksjoner. Falske positive reaksjoner er sett ved infeksjon med andre agens, men sammenhengen er ikke alltid tydelig (3). Ofte skyldes det tilfeldige kryssreaksjoner. I forbindelse med svangerskap er det ikke sjeldent at slike forbigående uspesifikke reaksjoner forekommer (4). Konfirmerende tester og kontrollprøver vil avklare om reaktiviteten i hiv kombinasjonstesten er uspesifikk.

Hiv kombinasjonstesten har høy negativ prediktiv verdi. Ved screening og ønske om immunstatus uten mistanke om smitteeksponering, er det derfor ikke behov for kontrollprøve når hiv kombinasjonstesten er negativ. En negativ test kort tid etter smitteeksponering bør derimot følges opp med en kontrollprøve etter fire til åtte uker og etter tre måneder. Dersom prøven er tatt tidlig i forløpet, kan den være negativ selv om pasienten er smittet. Da er det verken antigener eller antistoffer å påvise i blodet og testen blir følgelig negativ. Infeksjonens forløp kan variere, men for de aller fleste smittede, vil testen bli reaktiv innen seks til åtte uker etter smittetidspunktet. Etter tre måneder er vindusfasen godt dekket, og en negativ test vil utelukke hiv-smitte dersom det ikke har vært ny smitteeksponering i mellomtiden.

Hiv Western Blot

Med hiv-1 Western Blot kan man påvise tilstedeværelse av spesifikke antistoffer mot de enkelte hiv-1 antigenene. Antistoffene kommer frem som bånd på nitrocellulosestriper. Antigenene i testen er både fra membranen (env), kappen (gag) og kjernen (pol) til viruset. Med hiv-1 Western Blot kan man påvise antistoffrespons mot alle varianter, subtyper og grupper av hiv-1 som er kjent i dag (2). I Norge er det anbefalt å benytte hiv Western Blot til konfirmasjon av reaktive screeningstester (2).

I omslagsfasen hvor pasienten er i ferd med å serokonvertere, er båndmønstret ofte ufullstendig. De første antistoffene som påvises er rettet mot overflaten av viruset. Deretter vil det i takt med infek-

sjonsforløpet dannes antistoffer mot stadig flere hiv-1 antigener. Båndmønsteret i testen utvikles til et fullstendig mønster med antistoffer mot alle de tre gruppene antigener (figur 2). Ved gradvis økende immunsvikt, som også påvirker evnen til å danne antistoffer, vil noen av båndene forsvinne. Med hiv Western Blot kan man dermed ikke skille mellom en hiv-infeksjon i tidlig fase og langtkommet immunsvikt. Uspesifikke reaksjoner kan også forekomme og ses ofte som et enkelt bånd (3).

Ved ufullstendig båndmønster vil en kontrollprøve etter to til tre uker som regel avklare spørsmålet om hiv-infeksjon eller uspesifikk reaksjon. I den tidlige fasen av en hiv-infeksjon, vil man alltid se en utvikling i båndmønsteret. Manglende utvikling støtter konklusjonen om uspesifikk reaksjon, men også ved langtkommen immunsvikt vil mønsteret kunne være uendret. Ofte kan det være aktuelt å supplere med hiv-1 antigenest med nøytralisasjon eller hiv-1 DNA Provirus PCR for nærmere avklaring.

Et negativt hiv-1 Western Blot alene er ikke tilstrekkelig for å utelukke hiv-infeksjon ved reaktiv hiv kombinasjonstest. Det bør alltid tas en kontrollprøve etter to til tre uker. Med hiv-1 Western Blot kan man bare påvise IgG-antistoffer, ikke antigen eller IgM-antistoffer, og testen kan derfor være negativ ved akutt infeksjon. Hiv-infeksjon kan først utelukkes etter at kontrollprøven er undersøkt.

Hiv antigenest

Siden hiv kombinasjonstesten påviser både antigen og antistoff, og hiv-1 Western Blot bare påviser antistoff, kan det være nyttig med en egen test for hiv-1 antigen. Hiv-1 antigenest er en EIA-test som påviser p24-antigenet fra kappen til hiv-1. For å confirmere en positiv hiv-1 antigenest, utføres nøytralisasjon. Hiv-1 antigenesten benyttes ved inkonklusivt hiv-1 Western Blot og mistanke om akutt hiv-infeksjon. I disse tilfellene er også hiv-1 DNA Provirus PCR aktuelt. PCR har bedre sensitivitet, men fordelene med hiv-1 antigenesten er at den kan utføres i samme prøve som ble reaktiv i kombinasjonstesten.

Hiv-1 antigenesten kan ikke alltid gi en sikker konklusjon. I omslagsfasen hvor pasienten er i ferd med å serokonvertere, kan det dannes immunkomplek-

ser av antigen og antistoff slik at antigenene ikke kan påvises i testen. I den kroniske fasen av en hiv-infeksjon kan virusmengden være så lav at antigenesten er negativ (figur 1). Uspesifikke reaksjoner forekommer også, men disse kan som regel identifiseres ved at de ikke lar seg confirmere med nøytralisasjon.

Hiv-2 diagnostikk

Hiv-2 infeksjon er lite utbredt i Norge, men det anbefales likevel at man benytter et hiv-1 Western Blot som inneholder et hiv-2-spesifikt peptid. Ved utslag i hiv-2 båndet og mistanke om hiv-2 infeksjon, analyseres prøven på et spesifikt hiv-2 Western Blot hvor man kan påvise antistoffer mot de enkelte hiv-2 antigenene.

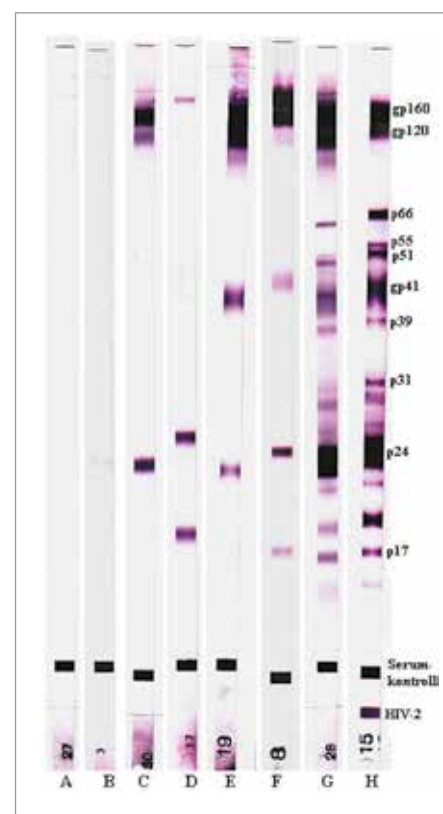
Hiv hurtigtester

Det finnes flere hiv hurtigtester. De fleste påviser hiv-1 og hiv-2 antistoff, men det finnes også tester som kan påvise antigen. Hurtigtestene benytter immunokromatografi som er en mindre sensitiv metode enn EIA, og vindusfasen er noe lenger for hiv hurtigtester enn for EIA kombinasjonstester. Hiv hurtigtester kan også gi falske reaktive resultater. De kan likevel ha stor nytteverdi i pasientnær diagnostikk hos definerte risikogrupper (5). Uansett resultat på en hiv hurtigtest, skal det alltid samtidig tas prøve til hiv kombinasjonstest (EIA).

Hiv-1/2 DNA Provirus PCR

I tillegg til serologiske tester, benyttes også molekylærgenetikk (PCR) i utredning av hiv-infeksjon. Polymerase Chain Reaction (PCR) er en metode for å amplifisere en bestemt DNA-sekvens. Provirus er per definisjon et virusgenom integrert i vertcellens DNA.

På Ullevål benytter vi en in-house konsensjonell «nested» (se under) PCR for påvisning av hiv-proviralt DNA. Med hiv DNA Provirus PCR påvises gensekvenser integrert i cellekjernen til virusinfiserte leukocytter. Prøvematerialet er derfor EDTA fullblod. Vi utfører først en automatisk ekstraksjon av DNA og deretter oppformering av DNA med multipleks nested PCR. «Multipleks» betyr i dette tilfellet at vi oppformerer to ulike gensekvenser. «Nested» vil si at vi benytter to PCR-oppsatt etter hverandre (PCR-I og PCR-II) for hver av gensekvensene. I PCR-II oppformerer en kortere sekvens inne i



FIGUR 2: Utvikling i båndmønster i hiv Western Blot.

Bildet viser nitrocellulosestriper fra hiv Western Blot (HIV Blot 2.2 WESTERN BLOT ASSAY fra MP Diagnostics). Prøvene er fra ulike pasienter (stripe A til G). Til høyre for stripene er det angitt hvor de ulike antigenene befinner seg. Et bånd på en gitt plass på stripen, indikerer at det har bundet seg antistoffer til det aktuelle antigenet. Stripe H er positiv kontroll. Her kommer det frem bånd mot ENV-antigenene gp160, gp120 og gp41, GAG-antigenene p55, p39, p24 og p17, og POL-antigenene p66, p51 og p31, og det hiv-2 spesifikke antigenet. Serumkontrollbåndet viser at testen er riktig utført. Stripe A viser en negativ prøve uten bånd. Stripe B til og med stripe G, er prøver fra pasienter i ulik fase av hiv-1 infeksjon, og illustrerer utviklingen i båndmønsteret fra en svak reaksjon i p24-båndet til fullt utviklet mønster forenlig med hiv-1 infeksjon.

sekvensen fra PCR-I-produktet.

Det endelige produktet fra PCR-II påvises til slutt med gelelektroforese. Applisert PCR-produkt fra prøver og kontroller vandrer i gelen fra negativ pol til positiv pol og separeres etter størrelse. Ved endt elektroforese legges gelen i UV-kamera og de oppformerte gensekvensene blir til synlige bånd. Gensekvensene har et kjent antall basepar (bp) og vurderes opp mot en applisert markør (figur 3).

En egen sanntids-PCR for retinoblastomgenet benyttes som internkontroll for prøvene. Retinoblastomgenet finnes i én kopi per celle. Påvisning av genet er kontroll på at vi har fått med nok leukocytter under ekstraksjonen og at prøven ikke inneholder noe som hemmer PCR-reaksjonen. Er internkontrollen negativ og tilhørende nested PCR negativ, skal prøven analyseres på nytt. Er nested PCR positiv, er det ikke nødvendig med retest ved negativ internkontroll.

Hver prøve analyseres i seks paralleller. Hos de fleste pasienter med ubehandlet hiv-1 infeksjon, vil det være én hiv-1 infisert celle per 1000 - 1000 000 sirkulerende leukocytter. For å fange opp minst én infisert celle, benytter vi 300 mikroliter prøvemateriale til ekstraksjon. Variasjonen i antall hiv-1 infiserte celler indikerer behovet for å analysere prøven i flere paralleller. Jo flere paralleller som analyseres, desto større blir sannsynligheten for å påvise en hiv-1 infisert celle hos en hiv-1 infisert pasient. Kriteriet for en positiv prøve er minimum ett bånd på rett plass i én av parallellene.

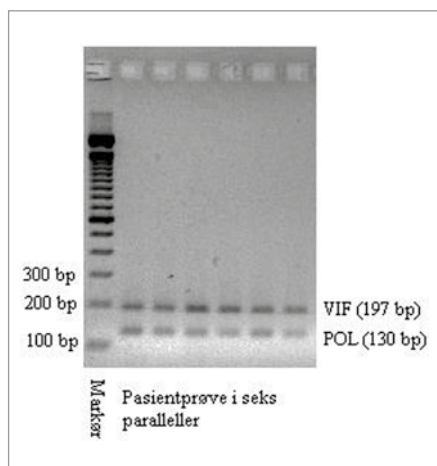
Indikasjon for hiv DNA Provirus PCR

Hiv DNA Provirus PCR benyttes kun på spesielle indikasjoner:

- Oppfølging av barn født av mødre med kjent hiv-infeksjon.
- Inkonklusiv serologi.
- Sannsynlig reell smitteeksponering i tidsrommet 10 -15 dager før prøvetakingstidspunktet.
- Særskilte krav/retningslinjer for donorer og nedfrysning av celler og vev.

Vi utfører hiv-1 DNA Provirus PCR rutinemessig hver uke. Hiv-2 DNA Provirus PCR er ikke en rutineanalyse, men kan utføres på forespørsel.

Under svangerskap passerer mors IgG over placenta, og maternelt IgG kan påvises hos barnet fram til 18 måneders alder. Barn født av mødre med hiv-infeksjon vil ha reaktiv hiv kombinasjonstest i lang tid og disse barna må derfor følges opp med hiv DNA Provirus PCR. Det anbefales tre kontrollprøver (6). Den første prøven skal tas to til tre uker etter fødsel. De neste kontrollprøvene skal tas etter fire til seks uker og etter fire til seks måneder. Ved bruk av hiv kombinasjonstest, vil man også se et fall i antistoffnivå etter hvert



FIGUR 3: Gelelektroforese fra en pasientprøve der hiv-1 DNA Provirus er påvist.

Gelbildet viser påvist sekvens fra mål-gene POL (130bp) og VIF (197bp) i seks paralleller. (2% agarosegel med ethidiumbromid).

som de maternelle antistoffene forsvinner. Dersom hiv DNA Provirus PCR er negativ i alle tre kontrollprøvene, er det ikke nødvendig med ytterligere kontroll og smitte fra mor til barn kan utelukkes.

Ved inkonklusiv serologi kan man supplere med hiv DNA Provirus PCR for nærmere avklaring. Påvist hiv DNA Provirus bekrefter hiv-infeksjon, men et negativt hiv-provirusresultat må alltid følges opp med kontrollprøver til serologi, da nylig smitte med hiv ikke kan utelukkes selv om hiv DNA Provirus PCR er negativ.

Hvilke tester som bør benyttes i hiv-diagnostikk etter sannsynlig reell smitteeksponering, er avhengig av tid mellom smitteeksponering og prøvetakning. I tidsrommet 10-15 dager etter smitteeksponering, er hiv DNA Provirus PCR best egnet til å påvise hiv-infeksjon. Serologisk screening vil sjelden kunne påvise hiv-infeksjon før tidligst etter 15 dager.

Valg av riktig test

Før vi analyserer en pasientprøve med hiv DNA Provirus PCR, vurderer vi om det virkelig er indikasjon for å utføre analysen. I denne sammenhengen er det viktig med relevante kliniske opplysninger. Ved mangelfulle opplysninger på rekvisisjonen, må vi se på tidligere prøvesvar og eventuelt ringe rekvisenten for å bestemme hvorvidt analysen skal utføres eller ikke.

Laboratoriet erfarer at det av og til er misforståelser om riktig bruk av tester og at indikasjon for bruk av serologiske tester og tester for agenspåvisning (PCR) forveksles. Rekvirerte tester samsvarer heller ikke alltid med kliniske opplysninger eller tidligere prøvesvar. Riktig test, riktig prøvetakning og behandling av prøven før forsendelse, er svært viktig for å kunne gi et raskt og korrekt svar. EDTA-plasma og serum er uegnet som prøvemateriale til hiv DNA Provirus PCR. Slike prøvematerialer avvises og vi ber om ny korrekt prøve av pasienten. Kun EDTA fullblod kan benyttes og prøvematerialet er holdbart i opptil tre dager.

Konklusjon

Det er viktig å være klar over forskjellen på serologisk screening og PCR, og hvilke tester som skal benyttes i ulike kliniske tilfeller. PCR er en metode som stadig ekspanderer i bruk på det diagnostiske feltet. Likevel er det «å ta en hiv-test» fremdeles synonymt med serologi i dag. Riktig utfylte rekvisisjoner og korrekt prøvemateriale er avgjørende for en god arbeidsflyt på laboratoriet, valg av riktig test og raske prøvesvar. En hiv-diagnose stilles ved positivt hiv Western Blot eller positiv hiv-antigen test konfirmert med nøytralisasjon eller påvist hiv DNA Provirus. Like viktig som å stille en hiv-diagnose, er det å utelukke hiv-infeksjon. ■

Referanser

1. Abbott Laboratories. Architect HIV Ag/As Combo pakningsvedlegg. 2012. s.2.
2. Folkehelseinstituttet. Smittevernbooka Hivinfeksjon/Aids: <http://www.fhi.no/artikler/?id=82756> (14.05.14)
3. Chappel RJ, Wilson KM, Dax EM. Immunoassays for the diagnosis of HIV: meeting future needs by enhancing the quality of testing. *Future Microbiology*. 2009;4:963-982.
4. Reinart LM, Hægeland A, Tollefsen ME, Bjørkeng W. HIV-screening av gravide i Norge. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2000;2(120)221-225.
5. Molin SB. Prosedyre for HIV-hurtigttesting i Norge. Olafiaklinikken, Nasjonal kompetansetjeneste for seksuelt overførbare infeksjoner ved Oslo universitetssykehus; 2012. <http://www.helsedirektoratet.no/folkehelse/seksuell-helse/Documents/hurtigttest-brosjyren.pdf> (21.05.14).
6. Norsk Barnelegeforening. Generell veileder i pediatri: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/infeksjoner-vaksiner/hiv-og-aids/perinatal-hiv-smitte> (14.05.14).