

Verticale hiv-transmissie ondanks maternale hiv-screening in Nederland

Mother-to-child hiv transmission under maternal hiv screening programme in The Netherlands

N. Smeets, N.G. Hartwig, K. Boer, A.J. Eggink, P. Koopmans, A. Warris, M. van der Flier

Samenvatting

In januari 2004 werd de universele maternale hiv-screening geïntroduceerd in Nederland. In de periode van 1 juli 2004 tot 31 december 2010 zijn vier kinderen gediagnosticeerd met een verticaal verworven hiv-infectie waarvan de moeders in aanmerking kwamen voor de screening. De moeders van deze vier kinderen hebben allen in de screening geparticipeerd en waren allemaal hiv-negatief ten tijde van de screening aan het einde van het eerste zwangerschapstrimester. Twee moeders waren afkomstig uit een hiv-endemisch gebied. Bij twee van de vier kinderen was er sprake van een vergevorderd ziektestadium ten tijde van de diagnose. De vier kinderen worden behandeld met combinatie antiretrovirale therapie (cART) en zijn inmiddels in een goede klinische conditie. Dit artikel toont het belang aan van blijvende alertheid op mogelijke hiv-infecties bij kinderen, ook al is de moeder negatief gescreend tijdens de zwangerschap. Vanwege het feit dat er, ondanks het nationale screeningsbeleid, nog kinderen door verticale transmissie geïnfecteerd raken, dienen aanvullende preventieve maatregelen zoals introductie van partnerscreening overwogen te worden.

(*Tijdschr Infect* 2012;7:155-9)

Summary

In January 2004 universal maternal HIV testing was introduced in The Netherlands. In the period between July 1st 2004 and December 31st 2010 four children were diagnosed with a

Auteurs: mw. N. Smeets, arts-assistent kindergeneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen; dr. N.G. Hartwig, kinderarts-infectioloog/immunoloog, afdeling Kindergeneeskunde, Erasmus Medisch Centrum/Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam; dr. K. Boer, gynaecoloog, afdeling Gynaecologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; dr. A. Eggink, gynaecoloog, afdeling Verloskunde en Gynaecologie, Erasmus Medisch Centrum/ Sophia Kinderziekenhuis, dr. P. Koopmans, internist-infectioloog, afdeling Interne Geneeskunde en Nijmegen instituut voor Infectie, Inflammatie en Immunitet, mw. dr. A. Warris, kinderarts-infectioloog/immunoloog, dr. M. van der Flier, kinderarts-infectioloog/immunoloog, afdeling Kindergeneeskunde en Nijmegen instituut voor Infectie, Inflammatie en Immunitet, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen. Correspondentie graag richten aan: dr. M. van der Flier, kinderarts-infectioloog/immunoloog, Universitair Medisch Centrum St Radboud, afdeling Kindergeneeskunde, huispost 804, Nijmegen instituut voor Infectie, Inflammatie en Immunitet, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel.nr.: 024 361 44 30, e-mailadres: m.flier@cukz.umcn.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: hiv, nationaal screeningsbeleid, perinatale transmissie, zwangere vrouwen.

Keywords: hiv, national screening strategy, pregnant women, perinatal transmission.

Ontvangen 10 oktober 2011, geaccepteerd 11 april 2012.

vertical acquired HIV infection born from mothers eligible to the programme. The mothers of these four children all participated in the national screening program and all were HIV negative at the screening at the end of the first trimester of their pregnancy. Two mothers were originally from an HIV-endemic area. Two of the four children presented with severe symptomatic disease. Currently, the four children are on treatment with highly active anti-retroviral therapy (HAART) and in a good clinical condition. This report shows the importance of being aware of possible perinatally acquired HIV infection in children, even when the mother tested HIV negative during the first trimester screening. As mother to child HIV transmission still occurs despite the national maternal screening programme, we propose to explore the introduction of partner screening as part of the national screening strategy.

Inleiding

Vanaf januari 2004 worden alle vrouwen in Nederland aan het einde van het eerste zwangerschapstrimester gescreend op hiv volgens de 'opting-out'-methode. Dit betekent dat de test na counseling verricht wordt, tenzij de moeder dit niet wil. Indien de moeder hiv-positief blijkt te zijn, kan een adequaat preventiebeleid worden ingesteld om de kans op verticale transmissie van hiv zo klein mogelijk te maken; (http://www.nvab.info/richtlijn/hiv/index.php/Hoofdstuk_7_Preventie_van_moeder_kind_overdracht_zwangerschap_bevalling_en_neonatale_periode). In de 4,5 jaar van 1 januari 2000 tot 1 juli 2004 raakten in Nederland nog 34 kinderen met hiv geïnfecteerd door verticale transmissie.^{1,2} In deze periode werd een selectief aantal vrouwen, bij wie het risico op een hiv-infectie verhoogd werd ingeschat, gescreend op hiv gedurende de zwangerschap.³ Recent werd door verschillende auteurs de effectiviteit van de universele prenatale screening op hiv in Nederland beschreven.^{1,4} In Nederland worden jaarlijks 186.000 zwangere vrouwen getest op hiv. Door 350 zwangere vrouwen (0,2%) wordt hiv-screening geweigerd.⁴ Sinds het invoeren van het screeningsbeleid is er een daling van het aantal hiv-geïnfecteerde kinderen door verticale transmissie. De bepaling van hiv-antistoffen of een combinatie van hiv-antistoffen en hiv-p24-antigeen door middel van 'enzyme linked immunosorbent assay' (ELISA) in het eerste trimester van de zwangerschap, heeft echter beperkingen. De tijd tussen infectie en detectie van antistoffen kan oplopen tot zes maanden. Hierdoor kunnen reeds hiv-geïnfecteerde vrouwen tijdens het eerste zwangerschapstrimester seronegatief zijn waardoor de hiv-infectie met de screeningstest niet aantoonbaar is. Ook kan de zwangere vrouw gedurende de zwangerschap geïnfecteerd

raken met hiv.

De onverwachte diagnose van een hiv-infectie bij een jong kind, van wie de moeder een negatieve hiv-testuitslag had tijdens de screening, leidde tot het onderzoeken van het optreden van een verticale hiv-transmissie onder het huidige maternale screeningsbeleid in Nederland door middel van systemische inventarisatie. Het resultaat hiervan leidde, samen met de presentatie van de kinderen, tot de diagnose hiv-infectie. Over een periode van 6,5 jaar werden tenminste vier kinderen door overdracht van moeder naar kind geïnfecteerd met hiv, ondanks een negatieve hiv-test bij de moeder ten tijde van de maternale hiv-screening aan het einde van het eerste zwangerschapstrimester.

Methode

Pediatrische hiv-behandelaars uit alle vijf de centra in Nederland waar kinderen met hiv onder behandeling zijn, werden middels een questionnaire gevraagd naar nieuw-gediagnosticeerde hiv-infecties bij kinderen, waarvan de moeders in aanmerking kwamen voor het nationale screeningsbeleid. Alleen kinderen geboren in de periode 1 juli 2004 tot 31 december 2010 werden geïncludeerd. Aanvullende patiëntgegevens waaronder aanwezige risicofactoren voor een verticale hiv-transmissie (vaginale partus, borstvoeding), klinische presentatie, behandeling en uitkomst, werden verkregen uit de verschillende pediatrische hiv-behandelcentra in Nederland.

Resultaten

In totaal werd in een studieperiode van 6,5 jaar bij vier jonge kinderen een hiv-infectie gediagnosticeerd,

terwijl de moeders tijdens de screening aan het eind van het eerste zwangerschapstrimester een negatieve testuitslag voor hiv lieten zien. De primaire screeningstest bestond uit een hiv-antistoffentest of een combinatie van hiv-antistoffen en hiv-p24-antigeen middels ELISA. Indien deze positief was, werd als secundaire test, middels een immunoblot, gekeken tegen welke hiv-antigenen antistoffen aanwezig waren (met gestandaardiseerde criteria voor de beoordeling) en werd zonodig een aparte hiv-antigeentest verricht (gevolgd door een neutralisatietest bij een positieve antigeentest). Er werden geen hiv-infecties gediagnosticeerd bij kinderen van moeders die afzagen van de screening. Bij drie van de vier gevallen was het eerste trimester-serummonster van moeder nog beschikbaar. Bij deze drie gevallen bleek bij hertesten van het monster dat in het eerste trimester inderdaad nog geen hiv-infectie bij de moeder aanwezig was, op basis van een combinatie van hiv-antistoffen en hiv-p24-antigeen middels ELISA en hiv-RT-PCR. Twee van de vier moeders waren afkomstig uit een hiv-endemisch gebied (beiden uit Sub-Saharisch Afrika). Alle vier de kinderen werden door middel van een vaginale partus geboren en geen van hen kreeg borstvoeding. Ten tijde van de diagnose was er bij twee van de vier kinderen sprake van een hiv-infectie stadium C, volgens de Amerikaanse 'Centers for Disease Control and Prevention' (CDC)-classificatie voor een hiv-infectie.⁵ De andere twee kinderen waren asymptomatisch.

Patiënt A werd gediagnosticeerd met een hiv-infectie op de leeftijd van twee jaar naar aanleiding van een positieve hiv-screening bij de moeder tijdens een volgende zwangerschap. In de voorgeschiedenis was er sprake van recidiverende infecties, 'failure to thrive', hoesten en bloed spugen. Zowel de moeder als haar partner waren afkomstig uit een hiv-endemisch gebied. Tot aan het moment dat de moeder in een volgende zwangerschap positief voor hiv werd getest, had geen van de behandelend artsen een hiv-infectie als oorzaak bij het kind overwogen, gezien de moeder tijdens de zwangerschap negatief-getest was. Ten tijde van de diagnose had het kind respiratoire klachten met koorts tot 39°C, welke niet opknapte na twee antibioticakuren. Er bleek sprake te zijn van een pneumonie met meerdere verwekkers waarbij in het bronchoalveolaire spoelsel *Haemophilus influenzae*, hemolyserende streptokokken groep A, rhinovirus,

epstein-barrvirus (EBV) en cytomegalievirus (CMV), aangetoond werd.

Patiënt B presenteerde zich op de leeftijd van vier maanden met een *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) waarvoor een behandeling op de Intensive Care en een kunstmatige ventilatie noodzakelijk waren. Op basis van deze opportunistische infectie werd differentiaaldiagnostisch gedacht aan een primaire immuundeficiëntie dan wel een hiv-infectie. De PCR-hiv bleek positief bij het kind en vormde de aanleiding tot de diagnose bij de moeder. De moeder en haar partner waren niet afkomstig uit een hiv-endemisch gebied.

Patiënt C werd gediagnosticeerd in de vroege neonatale periode omdat de moeder na de geboorte van haar kind hiv-positief werd getest naar aanleiding van een prikaccident durante partu. De moeder en haar partner waren afkomstig uit een hiv-endemisch gebied. Ondanks vier weken post-expositie profylaxe met drie middelen (nevirapine, zidovudine en lamivudine), bleek het kind geïnfecteerd te zijn met hiv.

Patiënt D werd gediagnosticeerd op de leeftijd van zes weken. De moeder werd enkele weken post partum opnieuw getest op hiv, gezien het feit dat de vader van het kind in het ziekenhuis was opgenomen wegens een PCP. Achteraf bleek de vader van het kind hiv-geïnfecteerd. De moeder bleek op dat moment eveneens hiv-positief te zijn, waarop ook haar kind werd getest en ook hiv-positief werd getest. De moeder en haar partner waren niet afkomstig uit een hiv-endemisch gebied.

Alle vier de kinderen worden inmiddels effectief behandeld met cART en zijn in een stabiele en klinisch goede conditie.

Discussie

Een negatieve maternale hiv-screening in het eerste trimester van de zwangerschap, impliceert niet dat daarmee een perinataal verworven hiv-infectie bij het kind is uitgesloten. Een acute infectie tijdens de zwangerschap of een negatieve testuitslag tijdens de zogenoemde serologische 'window'-periode, kunnen dit fenomeen verklaren. In een recente Nederlandse studie werd beschreven dat tussen 1 januari 2004 en 31 december 2007 nog vier kinderen met hiv geboren werden in Nederland. Dit betrof ook twee kinderen geboren in 2004 van moeders die zwanger waren voor introductie van de landelijke maternale hiv-

screening.⁴ De inclusie voor de huidige studie was anders en liep van 1 juli 2004 tot 31 december 2010. De kinderen beschreven in deze studie zijn allen geboren na 1 januari 2005. Deze studie identificeerde twee niet eerder beschreven Nederlandse casus van verticale transmissie na introductie van de landelijke maternale hiv-screening, en beschrijft de achtergrond van alle vier de casus. Ook in het buitenland wordt incidenteel gerapporteerd over gevallen van verticale hiv-transmissie ondanks maternale screening.⁶⁻⁸ Een overzicht uit Groot-Brittannië waarin 25 kinderen worden beschreven die tussen 2001 en 2005 gediagnosticeerd zijn met een hiv-infectie voor de leeftijd van één jaar, laat zien dat vijf van deze kinderen verticaal geïnficeerd raakten ondanks een negatieve maternale hiv-screening in het eerste trimester.⁹ Deze kinderen presenteerden zich met ernstige opportunistische infecties. Ook de resultaten beschreven in dit artikel laten zien dat twee van de vier kinderen zich presenteerden met ernstige opportunistische infecties. Indien prenataal bekend, kan de kans op een perinataal verworven hiv-infectie gereduceerd worden tot minder dan 1% indien de juiste maatregelen genomen worden ter preventie van een verticale hiv-transmissie (<http://www.nvab.info/richtlijn/hiv/index.php> Hoofdstuk 7 *Preventie van moeder kind overdracht: zwangerschap, bevalling en neonatale periode*). De huidige Nederlandse richtlijn adviseert behandeling van de moeder met cART, electieve sectio caesarea indien een detecteerbaar aantal virusdeeltjes in het bloed, het ontraden van borstvoeding en post-expositie profylaxe van de pasgeborene.

Het missen van een maternale hiv-infectie bij de eerste trimesterscreening van zwangere vrouwen kan voorkomen worden door de screeningstest in het derde trimester van de zwangerschap te herhalen. Dit brengt echter een grote financiële en praktische belasting met zich mee. In Nederland zijn er ongeveer 186.000 zwangerschappen per jaar. Een alternatieve optie is om slechts bij vrouwen met bepaalde risicofactoren de screeningstest in het derde trimester te herhalen, zoals ook een recente richtlijn van de CDC beschrijft.¹⁰ De volgende groepen worden in deze richtlijn als risicogroepen gedefinieerd: intraveneuze druggebruikers, prostituees, vrouwen met meerdere seksuele partners tijdens de zwangerschap, vrouwen met hiv-geïnficeerde partners, vrouwen die gezondheidszorg kregen in gebieden met een verhoogde hiv-incidentie

of met een verhoogde incidentie van positieve prenatale hiv-screening en vrouwen met symptomen passend bij een hiv-infectie. Er zijn echter meerdere ziektebeschrijvingen bekend van kinderen die hiv-geïnficeerd zijn via verticale transmissie, waarbij de moeder een negatieve testuitslag had in het eerste trimester van de zwangerschap en de screening niet herhaald is omdat er niet voldaan werd aan de hierboven beschreven risicofactoren.^{11,12} In de studie beschreven in dit artikel, zouden volgens bovengenoemde criteria twee van de vier zwangere vrouwen hebben voldaan aan genoemde criteria. Overigens kan de hiv-diagnose ook bij opnieuw testen in het derde trimester gemist worden als de zwangere vrouw zich in de 'window'-fase bevindt.

Een alternatieve benadering zou kunnen zijn om behalve de zwangere vrouw ook haar partner te laten testen.^{13,14} Bij een niet-gediagnosticeerde hiv-infectie bij de partner loopt de zwangere vrouw tijdens de zwangerschap het risico op transmissie van hiv, waarna ook overdracht van moeder op kind kan optreden. Gezien het feit dat niet elke relatie monogaam is, kan ook met deze strategie een hiv-positieve seksuele partner nog worden gemist. Vanuit praktisch oogpunt kan het bloed van de partner samen met dat van de zwangere vrouw getest worden (één test op een gecombineerd bloedmonster), waardoor de extra kosten beperkt zijn. Hoewel het een grote stap lijkt om ook de partners een hiv-test aan te bieden, wordt het screenend testen van de hele bevolking tussen de 13 en 64 jaar geadviseerd in de Verenigde Staten, tenzij de prevalentie van een niet-gediagnosticeerde hiv-infectie bij de betreffende patiënten gedocumenteerd <0,1% is.¹⁰ Recente schattingen van de prevalentie van een niet-gediagnosticeerde hiv-infectie onder de Nederlandse populatie suggereren dat iets meer dan 0,1% van de personen tussen 15 en 70 jaar in Nederland een niet-gediagnosticeerde hiv-infectie heeft.¹⁵ Bij de huidige behandelmogelijkheden is het diagnosticeren van een hiv-infectie voor het optreden van klinische symptomen wenselijk en wordt de individuele prognose sterk verbeterd.¹⁶ Het daarbij testen van de partners kan dus tevens gezondheidswinst opleveren voor aanstaande vaders. Uit bovenstaande discussie is duidelijk geworden dat elke aanvullende strategie een heel groot 'number needed to test' betekent om verticale hiv-transmissie bij een kind te voorkomen, wat de maatschappelijke afweging complex maakt.

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. De universele hiv-screening in het eerste trimester van de zwangerschap heeft de incidentie van verticale hiv-infectie sterk verminderd, maar niet gereduceerd tot nul.**
- 2. Seroconversie tijdens de zwangerschap of een negatieve testuitslag tijdens de zogenoemde serologische 'window'-periode, kan leiden tot een niet opgemerkte perinatale hiv-transmissie.**
- 3. Aanvullende maatregelen ter verdere minimalisering van perinatale hiv-transmissie zoals een gecombineerde screening van de zwangere vrouw en haar partner tijdens het eerste zwangerschapstrimester, dienen overwogen te worden.**

Conclusie

De universele hiv-screening in het eerste trimester van de zwangerschap heeft, in combinatie met maatregelen ter preventie van verticale hiv-transmissie, de incidentie van een verticale hiv-infectie sterk verminderd in vergelijking met de eerdere selectieve hiv-screening. Perinataal verworven infecties kunnen zich echter, ondanks negatieve maternale screening, toch nog voor doen. Het voorstel van de auteurs is om een overweging te maken het nationale prenatale hiv-screeningsprogramma te optimaliseren door het toevoegen van een partnerscreening. De ELISA hiv-test kan verricht worden op een gemengd bloedmonster van de aanstaande moeder en haar partner aan het einde van het eerste zwangerschapstrimester.

De hier beschreven verticaal verworven hiv-infecties onderstrepen het belang alert te blijven op mogelijke hiv-infecties bij kinderen, ondanks een negatieve screeningsuitslag van de moeders tijdens de zwangerschap.

Referenties

1. Boer K, Smit C, Van der Flier M, et al. The comparison of the performance of two screening strategies identifying newly-diagnosed HIV during pregnancy. *Eur J Public Health*. 2011;21(5):632-7. Epub 2010 Nov 4.
2. Gras LSA, Smit C, Zaheri S, et al. Monitoring of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection in the Netherlands. Amsterdam: Stichting HIV Monitoring 2009.
3. Mulder-Folkerts DK, Van den Hoek JA, Van der Bij AK, et al. [Less refusal to participate in HIV screening among pregnant women in the Amsterdam region since the introduction of standard HIV screening using the opting-out method]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148(41):2035-7.
4. Op de Coul EL, Van Weert JW, Oomen PJ, et al. [Antenatal screening in

the Netherlands for HIV, hepatitis B and syphilis is effective.]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154(48):A2175.

5. Centers for Disease Control National Institutes of Health and Prevention. Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children less than 13 years of age. *MMRW*. 1994;43(RR-12):1-10.
6. Goon PK, Watkins RP, Lyall EG, et al. Third trimester screening or safer sex to prevent mother to child transmission of HIV. *Sex Transm Infect* 2001;77(3):226-7.
7. Jayasuriya A, Allan PS. HIV and pregnancy. Are we doing enough? *BMJ* 2007;334(7607):1287-8.
8. Moses SE, Tosswill J, Sudhanva M, et al. HIV-1 seroconversion during pregnancy resulting in vertical transmission. *J Clin Virol* 2008;41(2):152-3.
9. Struik SS, Tudor-Williams G, Taylor GP, et al. Infant HIV infection despite "universal" antenatal testing. *Arch Dis Child* 2008;93(1):59-61.
10. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-14):1-17;quiz CE1-4.
11. Wallihan R, Koranyi K, Brady M. Perinatally human immunodeficiency virus-1 infected children born to low risk mothers who tested antibody negative during pregnancy: three cases. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(3):274-5.
12. Steele RW. Late pregnancy screening for human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(1):72-4.
13. Orne-Gliemann J, Desgrees-Du-Lou A. The involvement of men within prenatal HIV counselling and testing. Facts, constraints and hopes. *AIDS* 2008;22(18):2555-7.
14. Painter TM. Voluntary counseling and testing for couples: a high-leverage intervention for HIV/AIDS prevention in sub-Saharan Africa. *Soc Sci Med* 2001;53(11):1397-411.
15. Van Veen MG, Presanis AM, Conti S, et al. National estimate of HIV prevalence in the Netherlands: comparison and applicability of different estimation tools. *AIDS* 2011;25(2):229-37.
16. Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008;300(5):555-70.