

Veiligheid van hiv-behandeling in de zwangerschap

Safety of aniretroviral treatment during pregnancy

Auteurs I.J.M. Snijdewind en M.E. van der Ende

Trefwoorden hiv, zwangerschap, MTCT, HAART, verticale transmissie

Key words HIV, pregnancy, MTCT, HAART, vertical transmission

Samenvatting

Verticale transmissie, infectie van het kind via de moeder, is de belangrijkste wijze waarop kinderen hiv-geïnfecteerd worden. Het risico op hiv-overdracht van moeder op kind ('mother to child transmission'; MTCT) kan tot 60% bedragen. Door gebruik te maken van antiretrovirale therapie 'highly active antiretroviral therapy' (HAART), een keizersnede bij een detecteerbare hiv-virale last, afzien van invasieve procedures bij het kind tijdens zwangerschap en bevalling en flesvoeding in plaats van borstvoeding kan de kans op verticale transmissie verkleind worden tot minder dan 1%. De medische voorzieningen in Nederland zijn toereikend om optimale zorg te leveren aan zwangere hiv-patiënten. Een deel van de zwangere vrouwen start in de zwangerschap met HAART. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van het HAART-gebruik in Nederland. Korte termijn bijwerkingen voor moeder en ongeboren kind worden in dit artikel besproken.

(Tijdschr Infect 2010;5:200-7)

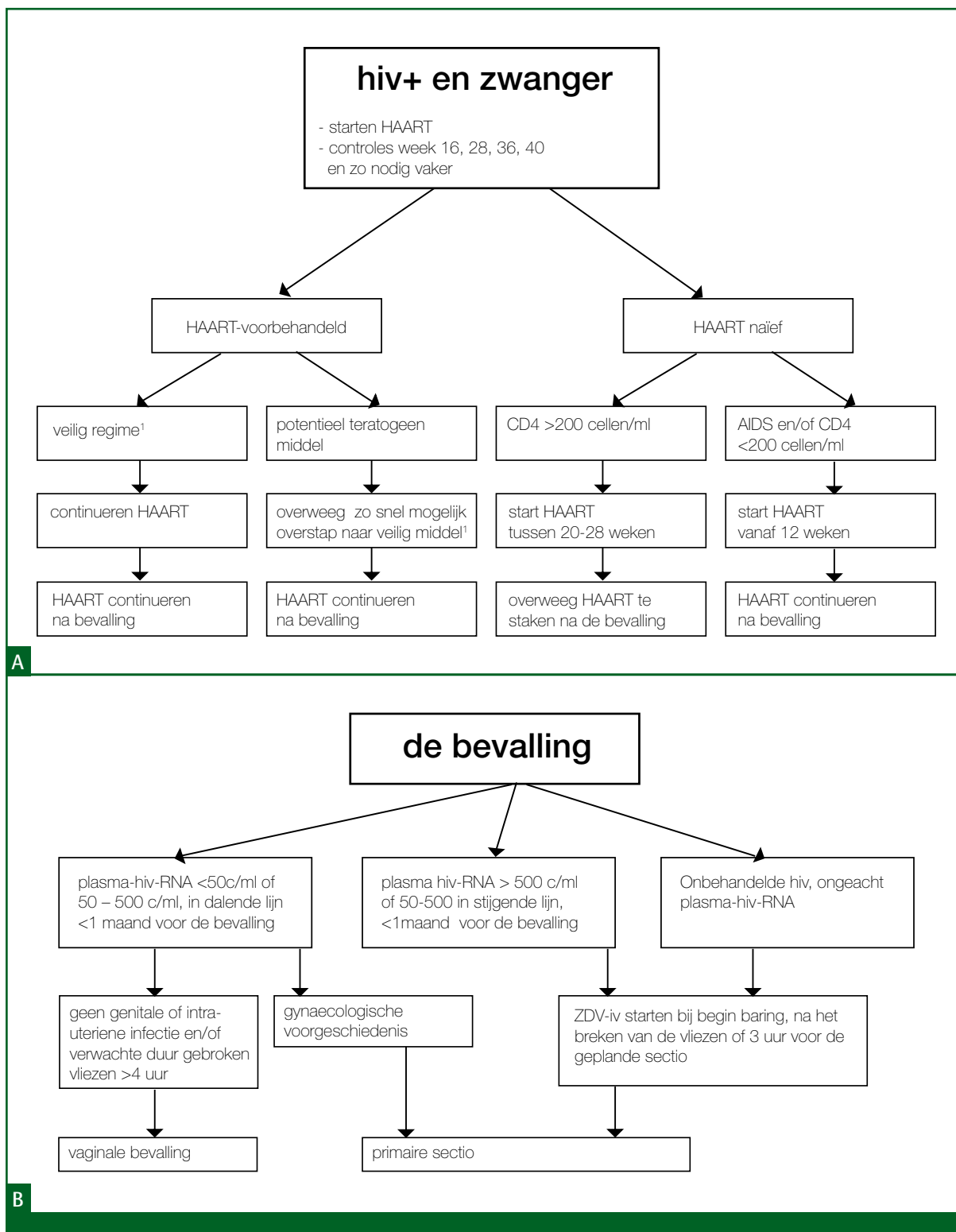
Summary

Vertical transmission is the most important route of infection in HIV infected children. Without intervention the risk of mother to child transmission (MTCT) can be up to 60%. The risk of transmission can be reduced to less than 1% using highly active antiretroviral therapy (HAART), caesarean section if needed, avoiding paediatric invasive procedures during pregnancy and child-birth and bottle-feeding instead of breastfeeding. All patients in The Netherlands have access to medical care and bottle-feeding facilities, providing optimal care for pregnant HIV patients and their unborn children. A part of the group of HIV infected pregnant women start HAART whilst pregnant. This article comprises an overview of HAART use during pregnancy in The Netherlands. Short-term effects on the pregnant women and exposed neonates are discussed here.

Inleiding

Verticale transmissie, infectie van het kind via de moeder, is de belangrijkste wijze waarop kinderen hiv-geïnfecteerd worden.¹ Sinds de eerste positieve uitkomsten van onderzoek naar hiv-medicatie in de zwangerschap, is er in de afgelopen jaren veel vooruitgang geboekt.²⁻³ In Nederland en andere geïndustrialiseerde landen van de wereld is 'highly active antiretroviral therapy' (HAART) de hoeksteen van hiv-therapie tijdens de zwangerschap. In de huidige dagelijkse praktijk kan er onderscheid

worden gemaakt tussen hiv-geïnfecteerde vrouwen met een zwangerschap (swens) en vrouwen die tijdens de zwangerschapsscreening hiv-positief zijn getest. Dit onderscheid wordt gekenmerkt door het verschil in presentatie. De eerste groep bestaat uit patiënten die al bekend zijn met hiv; zij worden gecontroleerd door een internist en zijn al dan niet gestart met antiretrovirale therapie. De tweede groep vrouwen bestaat uit nieuw gediagnosticeerde patiënten. Zij presenteren zich in de zwangerschap zonder kennis van hun hiv-besmetting. In de praktijk



Figuur 1. A. Stroomdiagram: hiv+ en zwanger B. Stroomdiagram: hiv+ en de bevalling

komt de eerste groep vaak overeen met vrouwen die al HAART gebruikten vóór zwangerschap, de zogenoemde groep voorbehandelde vrouwen. De tweede groep presenteert zich zonder kennis van hiv en behoort dan tot de groep na-

ieve starters zodra zij in de zwangerschap beginnen met HAART. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van recente cijfers en trends rondom hiv-infectie en HAART-gebruik in de zwangerschap in Nederland.

Tabel 1. Veilige middelen: middelen uit de categorie B FDA-classificatie.

FDA classificatie (indeling van mogelijke schade tijdens de zwangerschap en aan het kind)	
B	atazanavir, didanosine, emtricitabine, enfuvitide, maraviroc, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir, tenofovir
C	abacavir, amprenavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lamivudine/zidovudine, lopinavir/ritonavir, raltegravir, stavudine, tipranavir, zidovudine, delavirdine Combinatiepreparaten: Combivir®, Kivexa®, Trizivir®, Kaletra®
D	efavirenz, hydroxyurea, combinatie didanosine en stavudine Combinatiepreparaat: Atripla®
Bron: aidsinfo.nih.gov/DrugsNew/Default.aspx	

Populatie in Nederland

Het succes van HAART op de overleving en op de uitkomst van de zwangerschap heeft ertoe geleid dat vrouwen niet meer afzien van het kiezen voor een zwangerschap. In Nederland zien we een toenemend aantal tweede en derde zwangerschappen in hiv-geïnfecteerde vrouwen. De ATHENA-onderzoeksgroep volgt (de medische follow-up van) 3146 geïnfecteerde vrouwen in Nederland.⁴ Vanaf 1998 tot midden 2009 zijn er bij 797 vrouwen 1121 zwangerschappen geregistreerd en zien we een stijgend aantal tweede en derde zwangerschappen. Een tweede zwangerschap kwam voor bij 186 vrouwen. Van de 797 vrouwen kregen 53 vrouwen 2 levend geboren kinderen in 2 afzonderlijke zwangerschappen. Een derde en vierde kind werd geboren bij respectievelijk 22 en 7 vrouwen. De Stichting hiv-monitoring rapporteert jaarlijks karakteristieken van hiv-positieve vrouwen. Van 1055 zwangerschappen is er zwangerschapsgerelateerde documentatie beschikbaar. Niet alle zwangerschappen resulteerden in de geboorte van een kind: 21% eindigde in een spontane of geïnduceerde abortus. De groep hiv-geïnfecteerde zwangere vrouwen verschilt op een aantal punten van de totale populatie zwangere Nederlandse vrouwen, waarbij afkomst het meest in het oog springt. Het merendeel van de vrouwen is namelijk afkomstig uit hiv-endemische gebieden, voornamelijk landen in Sub-Sahara Afrika. Een klein deel (15%) is in Nederland geboren. Jaarlijks worden 100 tot 150 hiv-geïnfecteerde vrouwen zwanger in Nederland. Bij een kwart van deze zwangerschappen werd de vrouw ten bate van haar eigen gezondheid al behandeld met HAART. De overige 75% was HAART-naïef voor de zwangerschap.³

Verticale transmissie

Bij het ontbreken van interventies om verticale transmissie tegen te gaan is de kans op hiv-infectie

van moeder op kind 15-40% en met borstvoeding 60%. Van de transmissies vindt 12,5-30% plaats tijdens de zwangerschap, 50-66% tijdens de bevalling en de overige transmissies tijdens borstvoeding. Moeder op kind transmissie van hiv tijdens de zwangerschap doet zich met name voor in het derde trimester van de zwangerschap.⁵ Doordat de kans op overdracht in het derde trimester het grootst is, en suppressie van hiv-RNA doorgaans ongeveer 8-12 weken duurt, kan er met preventieve antiretrovirale therapie gewacht worden tot de 20^e-28^e week van de zwangerschap. Alleen bij een plasma hiv-RNA >10⁵ copies/ml of een symptomatische hiv-infectie is het verstandig zo vroeg mogelijk te beginnen, bij voorkeur vanaf de 12^e week.⁶

Antiretrovirale therapie tijdens zwangerschap

De pijlers van de behandeling van zwangere hiv-geïnfecteerde vrouwen zijn de behandeling van de hiv-infectie van de moeder en de postnatale 'post exposure' profylaxe (PEP) voor de neonat. In verband met een mogelijk verhoogd risico op hepatotoxiciteit van nevirapine bij >250 CD4-cellen in naieve vrouwen wordt voor die groep een antiretrovirale regime bestaande uit 2 nucleoside reversetranscriptaseremmer (NRTI) en een proteaseremmer (PI) gekozen.⁶ Op dit moment gaat de voorkeur uit naar NTRI's zidovudine/lamivudine en als PI kaletra (lopinavir/ritonavir) met als alternatieven saquinavir/ritonavir (Invirase) en atazanavir (met of zonder ritonavir).⁷ Vrouwen met CD4-cel aantal <250/mm kunnen ook behandeld worden met de combinatie van 2 NRTI's en nevirapine. Beide combinaties onderdrukken de virus-replicatie en daardoor de hoeveelheid hiv-RNA in plasma, bloed en slijmvliezen. De concentratie van hiv-RNA in het plasma is van belang voor de transmissiekans van moeder op kind. Met een on-

derdrukt hiv-RNA van <500 copies/ml is de kans op transmissie gereduceerd tot <1,2%.⁸⁻¹⁰ Reeds met HAART behandelde vrouwen kunnen in de regel hun HAART-regime voortzetten tijdens de zwangerschap. De nadelen van het switchen naar een veilige combinatie, zoals virologisch falen, worden tegenwoordig als een groter risico beschouwd dan een nog onbekende kans op teratogene effecten van de nieuwere middelen. Het laatste rapport van het orgaan dat prospectief zwangerschappen in hiv-positieve vrouwen in de Verenigde Staten registreert, vond bij 287 zwangeren een percentage congenitale afwijkingen dat niet verschilde van wat voorkomt in de algemene bevolking. Het grootste deel van de vrouwen gebruikte efavirenz tijdens het eerste trimester. Door een aantal beschreven fatale casussen met de combinatie stavudine/didanosine is terughoudendheid gewenst in de zwangerschap.⁷ Deze geactualiseerde beschikbare data geven vooralsnog dus geen aanleiding tot grote ongerustheid bij het merendeel van de middelen.¹¹ Het (geringe) risico op teratogeniciteit dient dan ook per patiënt afgewogen te worden tegen de kans op bijwerkingen en mogelijk falen ten gevolge van een nieuw antiretroviraal regime. Dit wijkt af van het advies van de Nederlandse Vereniging van Aids Behandelaren (NVAB), zoals dit in 2007 werd gepubliceerd. Voortschrijdend inzicht is nu aanleiding om minder ongerust te zijn over eventuele schadelijke gevolgen voor de foetus door veel antiretrovirale middelen. Dit wordt duidelijk gemaakt door de in de Verenigde Staten gehanteerde richtlijnen die enkele keren per jaar vernieuwd worden. De NVAB adviseert dan ook deze Amerikaanse richtlijnen te volgen.

Moment van starten van HAART in de zwangerschap

Na 12 weken is de organogenese voltooid. Bij de therapie-naïeve zwangere vrouwen met een symptomatische hiv-infectie kan dan ook snel, dat wil zeggen zo spoedig mogelijk en bij voorkeur vanaf de 12^e week van de zwangerschap, gestart worden met HAART. Dit geldt ook voor asymptomatische patiënten met een laag (<200) CD4-cel aantal. Bij asymptomatische patiënten met een acceptabel CD4-cel aantal (>200 CD4-cellen/ml) kan er gewacht worden met starten van medicatie tot een zwangerschapsduur van 20-28 weken. In 2009 is door de World Health Organization (WHO) de drempel om therapie te starten verhoogd naar <350 CD4-cellen/ml. Dit is gebaseerd

op de gunstigere mortaliteits en morbiditeitscijfers bij (niet zwangere) vroege HAART-starters in Haïti.¹²⁻¹³ Ook als vrouwen zich laat (>32 weken) tijdens de zwangerschap presenteren, dient nog steeds gestart te worden met HAART.⁶ Dit wordt bevestigd door de successen die in de derde wereld geboekt zijn met korte periodes van antiretrovirale therapie voor de bevalling (van 1 gift durante partu tot enkele weken aan het einde van de zwangerschap). In stroomdiagram A worden de startmomenten in de zwangerschap overzichtelijk weergegeven. Handvatten voor de bevalling zijn weergegeven in stroomdiagram B.

HAART en PEP

Naast onderdrukking van het plasma-RNA geeft antiretrovirale therapie bij de zwangere mogelijk transplacentair een adequate pre-expositie medicatiespiegel in het ongeboren kind. Nevirapine (NVP) passeert de placenta; protease remmers worden transplacentair onvoldoende aangetroffen.¹⁴ Mogelijk beschermt een medicatiespiegel het kind tijdens de bevalling waarbij het in aanraking komt met zowel maternaal bloed als maternale slijmvliezen. Er is een verband aangetoond tussen placentaire microtransfusies tijdens de geboorte en hiv-overdracht naar het kind. Postnataal wordt de pasgeborene gedurende 4 weken behandeld met combivir.⁶ Wanneer het virus van de moeder hier niet meer gevoelig voor is, dient overlegd te worden met een deskundige over een alternatief regime op geleide van de uitkomst van de sequentieanalyse.

Veiligheid

Ondanks de overtuigend positieve effecten van HAART tijdens de zwangerschap zijn er ook negatieve effecten waargenomen. Mogelijke bijwerkingen van HAART-gebruik tijdens de zwangerschap zijn anemie, hepatotoxiciteit en hyperglycaemie. Daarbij zijn huiduitslag en hepatotoxiciteit de belangrijkste bijwerkingen tijdens de zwangerschap.

Hepatotoxiciteit

De belangrijkste bijwerking tijdens de zwangerschap is hepatotoxiciteit. Studies tot nu toe spreken elkaar tegen betreffende een verhoogde incidentie tijdens de zwangerschap.^{3, 15-21} In die studies gaat het vooral om NVP gerelateerde hepatotoxiciteit. Een mogelijke risicofactor hierbij vormt een CD4-cel aantal >250/mm.^{3, 16-17, 20-21} Een aantal studies vond

Tabel 2. US FDA Pharmaceutical Pregnancy Categories.

Pregnancy Category A	Adequate, gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen hebben geen verhoogd risico op foetale afwijkingen bij de foetus in elk trimester van de zwangerschap aangetoond.
Pregnancy Category B	Dierstudies toonden geen tekenen van schade aan de foetus, maar er zijn geen adequate, gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen verricht. OF Dierproeven hebben een negatief effect aangetoond, maar adequate, gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen laten in elk trimester geen risico voor de foetus zien.
Pregnancy Category C	Dierproeven hebben een negatief effect aangetoond en er zijn geen adequate, gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen verricht. OF Er zijn geen dierproeven uitgevoerd en er zijn geen adequate en goed-gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen.
Pregnancy Category D	Adequate, gecontroleerde of observationele studies bij zwangere vrouwen hebben een risico voor de foetus aangetoond. De voordelen van de behandeling kunnen opwegen tegen het potentiële risico. Zo kan het middel worden aanvaard indien nodig in een levensbedreigende situatie of bij ernstige ziekte waarvoor veiliger geneesmiddelen ineffectief zijn of niet gebruikt kunnen worden.
Pregnancy Category X	Adequate, gecontroleerde of observationele studies bij dieren of zwangere vrouwen tonen foetale afwijkingen of risico's op afwijkingen. Het gebruik van het product is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen.

echter geen relatie tussen hepatotoxiciteit en een verhoogd CD4-cel aantal.¹⁹ De meest recente studie van Ouyang et al beschrijft een lage incidentie van ernstige hepatotoxiciteit (1%) in een populatie van 1229 zwangere en 821 niet-zwangere vrouwen. De studie toont echter wel een verhoogde kans op hepatotoxiciteit tijdens de zwangerschap.¹⁹ Overige factoren, zoals CD4-cel aantal >250/mm³ en nevirapine gebruik, droegen niet bij aan dit risico.

Huiduitslag

Huiduitslag varieert van 2,6-15 % bij zwangere vrouwen.^{3, 17-18} In Afrikaanse settings worden lagere incidentiecijfers gevonden. Ook dit wordt bevestigd in de recente Nederlandse studie.²² Etniciteit bleek een voorspeller voor de kans op huiduitslag. Vrouwen afkomstig uit Sub-Sahara Africa hadden een lager risico op huiduitslag vergeleken met vrouwen uit West-Europa. Martin et al vond een predispositie voor NVP-hypersensitiviteitsreacties bij subgroepen humaan leukocyten antigeen (HLA-)typeringen.²³ Dit zou een verklaring kunnen zijn voor het verschil in huiduitslag-incidentie.

Door het verhoogde verdelingsvolume, de verminderde resorptie vanuit de tractus digestivus, de verhoogde hepatische doorbloeding, de verhoogde en-

zymactivering en de verminderde proteïnebinding verandert de farmacokinetiek tijdens de zwangerschap en kunnen uitkomsten van studies bij niet-zwangere vrouwen niet zonder meer getransponeerd worden op zwangere vrouwen. Zowel eerstelijns-artsen als patiënten moeten op de hoogte zijn van de mogelijke bijwerkingen van HAART in de zwangerschap. Tenslotte kunnen proteaseremmers tijdens de zwangerschap een additioneel negatief effect hebben op het glucosemetabolisme. Een gestoorde glucosetolerantie en symptomen van een diabetes mellitus kunnen het gevolg zijn van het gebruik van proteaseremmers.²⁴ Een combinatie van antiretrovirale middelen die als onveilig in de zwangerschap is beschreven, is die van didanosine en stavudine. Deze combinatie kan leiden tot ernstige lactaatacidose en tot maternale mortaliteit.²⁵

Veiligheid van het ongeborn kind

Om de veiligheid van HAART voor het ongeborn kind te toetsen wordt het effect van HAART op de zwangerschapsduur, op het geboortegewicht van de neonat en op het percentage congenitale afwijkingen gebruikt. In enkele Amerikaanse studies worden geen effecten van HAART op de zwangerschapsduur gevonden in vergelijking met de

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Alle hiv-positieve zwangeren komen in aanmerking voor antiretrovirale therapie ter preventie van verticale transmissie.
2. Indien plasma-hiv-RNA <50c/ml of 50-500 c/ml in dalende lijn is een vaginale bevalling veilig gebleken.
3. HAART tijdens de zwangerschap is een veilig en adequaat onderdeel van preventie van MTCT; de leverenzymen moeten wel regelmatig gecontroleerd worden om problemen te voorkomen.
4. Het gebruik van diverse nieuwe antiretrovirale middelen gaat niet gepaard met een stijgend aantal congenitale afwijkingen.

normale bevolking.^{8, 26-28} Een recent onderzoek in de Verenigde Staten toont echter wel een verhoogde kans op vroeggeboorte bij hiv-positieve vrouwen.²⁹ Het verschil in de resultaten van deze studies kan verklaard worden door een groter aandeel rokers en cocaïnegebruikers in de hiv-populatie van deze laatste studie. In een aantal Europese onderzoeken zijn er relaties gevonden tussen het langdurig gebruik van HAART in voorbehandelde zwangere vrouwen en een verhoogde kans op prematuriteit.³⁰⁻³¹ De theorie achter dit effect zou gebaseerd kunnen zijn op een nadelig effect van het gebruik van HAART in het eerste trimester of op een verder gevorderd stadium van de hiv-infectie van de vrouw. Mogelijke verklaringen voor een lager geboortegewicht en vroeggeboorte zijn mitochondriale disfunctie met een negatief effect op de foetale groei en ontwikkeling, vasculaire schade van de placenta, veroorzaakt door chronische immuunstimulatie door de hiv-infectie of ten gevolge van vasculaire bijwerkingen van langetermijn proteaseremmer-gebruik.³²⁻³⁴

Staken van HAART na de bevalling

Bij vrouwen die antiretrovirale therapie zijn gestart vanwege preventie van hiv-overdracht van moeder naar kind kan de HAART na de bevalling worden gestaakt.^{6, 8-10}

Borstvoeding

In Nederland beschikken we over de basisvoorwaarden om succesvol primaire flesvoeding te geven. Schoon drinkwater, mogelijkheden tot sterilisatie en

kwalitatief goede vervangingsmelk voor de pasgeborene dragen bij aan een reductie van hiv-infecties in neonaten. Onder deze omstandigheden kan er in combinatie met gerichte counseling voor de moeder worden afgezien van borstvoeding zoals beschreven in de Nederlandse richtlijnen. De reden voor het afzien hiervan is een risico op transmissie van hiv via de moedermelk. Voornamelijk uit studies in ontwikkelingslanden is gebleken dat borstvoeding een aanzienlijk additioneel risico geeft op pediatrische hiv-infecties. In deze landen ontbreken echter de basiselementen voor gezonde flesvoeding waardoor borstvoeding de minst onveilige keuze is voor de pasgeborene. Door flesvoeding met niet drinkbaar water loopt het kind risico uit te drogen door gastro-intestinale infecties.

Conclusie

HAART in de zwangerschap is een doeltreffende behandeling om verticale transmissie te voorkomen. Op dit moment gaat de voorkeur uit naar 2 nucleoside reversetranscriptaseremmers (NRTI) en een proteaseremmer (PI).⁶ Naïef starten in de zwangerschap kan een aantal negatieve bijeffecten teweeg brengen. Door de eerste 6 weken regelmatig de leverenzymen te controleren kunnen ernstige problemen voorkomen worden. Organogenese is voltooid na 12 weken en HAART dient waar mogelijk na 12 weken gestart te worden. Bij een CD4-cel aantal >250/mm³ wordt het gebruik van NVP afgeraden. Vooralsnog is efavirenz gecontra-indiceerd in de eerste 12 weken van de zwangerschap, daarnaast is terughoudendheid gewenst bij de combinatie stavudine/didanosine.

Richtlijnen en links

Richtlijnen, inzichten en relevante aanbevelingen met betrekking tot hiv-medicatie volgen elkaar in een snel tempo op. De Food- and Drug Administration (FDA-) klassen voor medicatie in de zwangerschap zijn te vinden op de website van AIDS-info, een service van het Ministerie van Volksgezondheid en maatschappelijke dienstverlening in de Verenigde Staten. De CBO-richtlijn Antiretrovirale behandeling door de NVAB opgesteld en uitgegeven in samenwerking met het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO dateert uit 2007. Het kan als leidraad dienen bij de behandeling van de zwangere hiv-patiënte. Recente data met betrekking tot medicatiekeuze tijdens de zwangerschap kunnen echter gevonden worden in het bestand van AIDS-info.

<http://aidsinfo.nih.gov/DrugsNew/Default.aspx>

http://www.cbo.nl/Downloads/277/rl_antiretrov_2007.pdf

<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>

Overige links

<http://www.apregistry.com/>

<http://www.who.int/hiv/pub/mtct/advice/en/index.html>

http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700_Epi_Update_2009_en.pdf

Referenties

1. UNAIDS. *AIDS epidemic update Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*; 2009.
2. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med* 1994;33:1173-80.
3. Timmermans S, Tempelman C, Godfried MH, Nellen J, Dieleman J, Sprenger H, et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. *AIDS* 2005;19:795-9.
4. Van Sighem AI, Van de Wiel MA, Ghani AC, Jambroes M, Reiss P, Gyssens IC, et al. Mortality and progression to AIDS after starting highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2003;17:2227-36.
5. Brossard Y, Aubin JT, Mandelbrot L, Bignozzi C, Brand D, Chaput A, et al. Frequency of early in utero HIV-1 infection: a blind DNA polymerase chain reaction study on 100 fetal thymuses. *Aids* 1995;9:359-66.
6. Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO NVvABN, Vereeniging NI. *Richtlijn Antiretrovirale behandeling*; 2007.
7. *Transmission. PoToH-IPWaPoP. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States.*; 2010. p. 27-8.
8. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:484-94.
9. *European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:380-7.
10. Shaffer N, Roongpisuthipong A, Siriwasin W, Chotpitayasunondh T, Chearskul S, Young NL, et al. Maternal virus load and perinatal human immunodeficiency virus type 1 subtype E transmission, Thailand. *Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. J Infect Dis* 1999;179:590-9.
11. Committee. *APRS. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2010. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center*; 2010.
12. WHO MCST. *Rapid Advice: use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Geneva: WHO*; 2009.
13. Fitzgerald D and the GHEKIO Centers H. *A randomized clinical trial of early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected patients with a CD4 T cell count of 200-350 cells/mL (CIPRAHT001). International AIDS Society Conference; 2009; Capetown, South Africa*; 2009.
14. Marzolini C, Rudin C, Decosterd LA, Telenti A, Schreyer A, Biollaz J, et al. Transplacental passage of protease inhibitors at delivery. *Aids*. 2002 Apr 12;16(6):889-93.
15. Black V, Rees H. Incidence of nevirapine-associated hepatitis in an antenatal clinic. *S Afr Med* 2008;98:116-8.
16. Jamisse L, Balkus J, Hitti J, Gloyd S, Manuel R, Osman N, et al. Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:371-6.
17. Kondo W, Carraro EA, Prandel E, Dias JM, Perini J, Macedo RL, et al. Nevirapine-induced side effects in pregnant women: experience of a Brazilian university hospital. *Braz J Infect Dis* 2007;11:544-8.
18. Natarajan U, Pym A, McDonald C, Velisetty P, Edwards SG, Hay P, et al. Safety of nevirapine in pregnancy. *HIV Med*. 2007;8:64-9.
19. Ouyang DW, Shapiro DE, Lu M, Brogly SB, French AL, Leighty RM, et al. Increased risk of hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral therapy

independent of nevirapine exposure. *Aids* 2009.

20. Phanuphak N, Apornpong T, Teeratakulpisarn S, Chaithongwongwatthana S, Taweepolcharoen C, Manglaviraj S, et al. Nevirapine-associated toxicity in HIV-infected Thai men and women, including pregnant women. *HIV Med.* 2007;8:357-66.

21. Van Schalkwyk JE, Alimenti A, Khoo D, Maan E, Forbes JC, Burdge DR, et al. Serious toxicity associated with continuous nevirapine-based HAART in pregnancy. *BJOG* 2008;115:1297-302.

22. Snijdewind I, C Smit M, Godfried, J, Nellen, K, Boer, F De Wolf, and M Van Der Ende. Side Effects of HAART in HIV-1-infected Pregnant and Non-pregnant Women: Pregnancy Is Associated with Hepatotoxicity, while Ethnicity Is Associated with Rash. *CROI; 2009; Montreal; 2009. p. 948.*

23. Martin AM, Nolan D, James I, Cameron P, Keller J, Moore C, et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *Aids* 2005;19:97-9.

24. Hitti J, Andersen J, McComsey G, Liu T, Melvin A, Smith L, et al. Protease inhibitor-based antiretroviral therapy and glucose tolerance in pregnancy: AIDS Clinical Trials Group A5084. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:331 e1-7.

25. Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect* 2002;78:58-9.

26. Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *Aids* 2007;21:607-15.

27. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 2002;346:1863-70.

28. Tuomala RE, Watts DH, Li D, Vajaranant M, Pitt J, Hammill H, et al. Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:449-73.

29. Haeri S, Shauer M, Dale M, Leslie J, Baker AM, Saddlemire S, et al. Obstetric and newborn infant outcomes in human immunodeficiency virus-infected women who

receive highly active antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:315 e1-5.

30. Boer K, Nellen JF, Patel D, Timmermans S, Tempelman C, Wibaut M, et al. The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. *BJOG* 2007;114:148-55.

31. Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS* 2004;18:2337-9.

32. Gengelmaier A, Grubert TA, Kost BP, Setzer B, Lebrecht D, Mylonas I, et al. Mitochondrial toxicity in HIV type-1-exposed pregnancies in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2009;14:331-8.

33. Moyle G. Mechanisms of HIV and nucleoside reverse transcriptase inhibitor injury to mitochondria. *Antivir Ther* 2005;10 Suppl 2:M47-52.

34. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *Aids* 2003;17:1179-93.

Ontvangen 4 februari 2010, geaccepteerd 10 november 2010.

Correspondentieadres

Mw. drs. I.J.M Snijdewind, PhD-student
Mw. dr. M.E van der Ende, internist

Erasmus Medisch Centrum
Afdeling Interne Geneeskunde
's Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
m.vanderende@erasmusmc.nl

Correspondentie graag richten aan
Mw. dr. M.E. van der Ende, internist

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.