

Zwanger en hiv-positief

Pregnant and HIV-positive

Auteurs M.E. van der Ende en M.H. Godfried

Trefwoorden antiretrovirale therapie, bijwerkingen, hiv, preventie, verticale transmissie, zwangerschap

Key words antiretroviral therapy, HIV, pregnancy, prevention, side effects, vertical transmission

Samenvatting

Dagelijks worden meer dan 1.800 kinderen met hiv geïnfecteerd. De belangrijkste infectieroute is via de moeder naar het kind (verticale transmissie). In de geïndustrialiseerde wereld wordt tijdens de zwangerschap getest op hiv. Met krachtige antiretrovirale therapie, al dan niet gecombineerd met een electieve keizersnede, het vermijden van invasieve procedures tijdens de zwangerschap en de bevalling, en het afzien van borstvoeding, kan de overdracht van hiv van moeder naar kind beperkt worden tot minder dan 1%. In de derde wereld wordt getracht dit succes met kortere durende regimes en goedkopere middelen na te streven. Dit heeft tot gevolg dat een toenemend aantal neonaten in utero en postnataal blootgesteld wordt aan antiretrovirale middelen, waarvan de bijwerkingen op lange termijn onbekend zijn. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de risicofactoren voor verticale transmissie, de effectiviteit en veiligheid van antiretrovirale therapie voor de zwangere en de neonat, en de meerwaarde van de keizersnede.

(Tijdschr Infect 2006;1:218-25)

Summary

Each day more than 1.800 infants become infected with HIV. Almost all infections are due to vertical transmission from mother to child. In the developed world pregnant women are screened for HIV infection. Transmission of HIV from mother to child can be reduced to less than 1% with highly active antiretroviral therapy, whether or not combined with an elective caesarian section, avoiding invasive procedures during pregnancy, labour and delivery, and abstaining from breastfeeding. The developing countries are trying to achieve this success with shorter and less expensive antiretroviral regimes. An increasing number of infants will therefore be exposed to antiretroviral drugs in utero and postpartum. Long-term toxicity data are unknown.

In this article, the risk factors for vertical transmission, the efficacy and safety of antiretroviral drugs to pregnant women and neonates, and the surplus value of a caesarian section are reviewed.

Inleiding

Dagelijks worden meer dan 1.800 kinderen met hiv geïnfecteerd.¹ De meeste kinderen met een hiv-infectie zijn via hun moeder geïnfecteerd (verticale transmissie). Zonder therapeutische interventie bedraagt de transmissie van hiv van moeder naar kind 15-40%. De kans op transmissie is in sterke mate geassocieerd met de hoogte van het plasma-hiv-RNA van de moeder.² De transmissie kan plaatsvinden tijdens de zwangerschap, met name tijdens het derde trimester,

tijdens de partus en post partum via de moedermelk.³⁻⁵ Door behandeling van de zwangere vrouw en de neo-naat met antiretrovirale therapie, al dan niet gecombineerd met een electieve keizersnede, het vermijden van invasieve procedures tijdens de zwangerschap en de bevalling, en het afzien van borstvoeding, kan de overdracht van hiv van moeder naar kind beperkt worden tot minder dan 1%.⁶

Mede door het succes van 'highly active antiretroviral therapy' (HAART) worden sinds 1 januari 2004

alle zwangere vrouwen in Nederland getest op hiv volgens het opting-outmodel, ter preventie van verticale transmissie. 'Opting-out' betekent dat een patiënt zichzelf actief dient terug te trekken voor een hiv-test. De Nederlandse richtlijnen adviseren om alle met hiv geïnfecteerde vrouwen, onafhankelijk van het aantal CD4⁺ T-cellen of het plasma-hiv-RNA, tijdens de zwangerschap te behandelen met HAART.⁶ Het aantal vrouwen in Europa, ook in Nederland, dat via heteroseksueel contact besmet is met hiv, is de laatste jaren toegenomen.¹ Van de nieuw geregistreerde patiënten in Nederland in 2005 is 26% van het vrouwelijke geslacht.⁷ Daarnaast heeft het succes van HAART geleid tot sterk verbeterde overlevingskansen voor met hiv geïnfecteerde personen, waardoor een toenemend aantal hiv-positieve vrouwen tegenwoordig bewust voor een zwangerschap kiest. Tot 1 januari 2006 werden in Nederland 997 zwangerschappen geregistreerd bij 747 hiv-positieve vrouwen.⁷ Bij meer dan de helft van de vrouwen (55%) was de diagnose hiv bekend voor de zwangerschap. Een kwart van de zwangere vrouwen gebruikte al antiretrovirale therapie voor de zwangerschap. Dit demonstreert dat de clinicus vaker dan voorheen te maken zal hebben met zwangere vrouwen met een hiv-infectie. Over de veiligheid van het gebruik van HAART voor, tijdens en na de zwangerschap zijn beperkte gegevens van observationele cohortstudies beschikbaar. In dit artikel worden de risicofactoren voor verticale transmissie besproken. Tevens is aandacht voor de toegevoegde waarde en veiligheid van zo nodig toe te passen interventies zoals antiretrovirale therapie en een primaire keizersnede.

Risicofactoren voor verticale transmissie

De belangrijkste risicofactor voor verticale transmissie is het niveau van het plasma-hiv-RNA van de moeder.⁸ HAART is in staat het plasma-hiv-RNA vrijwel volledig te onderdrukken. Samen met de andere maatregelen die hieronder worden besproken, neemt hierdoor de kans op verticale transmissie af tot <1%. De transmissie van hiv vindt in 1/3 van de gevallen plaats tijdens de zwangerschap en in 2/3 van de gevallen tijdens de bevalling. De transmissie tijdens de zwangerschap vindt met name plaats in het derde trimester. Microtransfusies tijdens de uteruscontracties, chronische chorioamnionitis en absorptie van het virus via de tractus digestivus van de foetus worden hier verantwoordelijk voor geacht.³ De transmissie tijdens de bevalling vindt plaats via

direct contact van de foetus/neonaat met infectieuze maternale secreten tijdens de geboorte, of via opstijgende infecties na het breken van de vliezen.³

De hoogte van de virale 'load' is niet de enige risicofactor voor transmissie. Ook bij een relatief laag plasma-hiv-RNA (<1.000 kopieën/ml) kan verticale transmissie optreden. In een meta-analyse van 7 prospectieve studies uit grote centra in Europa en de Verenigde Staten werden aanvullende risicofactoren geïdentificeerd onder 1.202 vrouwen met een plasma-hiv-RNA <1.000 kopieën/ml vlak voor of tijdens de bevalling.⁹ Verticale transmissie vond plaats bij 44/1202 (3,6%) moeder-kindparen. Onafhankelijke risicofactoren voor verticale transmissie bij een plasma-hiv-RNA <1.000 kopieën/ml waren een laag geboortegewicht en een moeder met een laag aantal CD4⁺ T-cellen. Een laag geboortegewicht duidt mogelijk op een minder goed functionerende placenta met een grotere kans op microtransfusies. Een laag aantal CD4⁺ T-cellen is geassocieerd met progressie en ernst van de hiv-infectie bij de moeder. Anders dan bij bevallingen van onbehandelde vrouwen met een hoog plasma-hiv-RNA is de duur van gebroken vliezen bij een plasma-hiv-RNA van <1.000 kopieën/ml niet geassocieerd met een groter risico op transmissie. Dit hangt waarschijnlijk samen met de sterke correlatie tussen genitaal en plasma-hiv-RNA bij hiv-positieve vrouwen, wat resulteert in een kleinere kans op transmissie van hiv in het geboortekanaal.¹⁰ Ondanks een laag plasma-hiv-RNA van <1.000 kopieën/ml bleek het gebruik van antiretrovirale therapie het risico op verticale transmissie te verkleinen van 9,8% naar 1%.⁹ De uitkomsten van een gezamenlijke Nederlandse studie kwamen hiermee overeen.¹¹

Profylactische antiretrovirale therapie

Veiligheid voor de foetus en het beloop van de zwangerschap

HAART wordt in het geïndustrialiseerde deel van de wereld met succes toegepast ter preventie van verticale transmissie. Er zijn echter nog veel onzekerheden over de veiligheid van deze middelen voor de ontwikkeling van de foetus, voor het beloop van de zwangerschap, voor de zwangere vrouw zelf en voor de ontwikkeling van het kind op de langere termijn.

Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen dat blootstelling aan HAART gepaard gaat met een grotere kans op congenitale afwijkingen.¹² Een uitzondering hierop vormen efavirenz, zalcitabine en hydro-

Tabel 1. Zweedse classificatie (indeling van mogelijke schade tijdens de zwangerschap en aan het kind).¹³

Zweedse classificatie	Geneesmiddel
B1	didanosine, stavudine, nevirapine, saquinavir, nelfinavir
B2	ritonavir
B3	abacavir, lamivudine, zidovudine
C	amprenavir, indinavir, lopinavir, tenofovir
D	efavirenz, hydroxycarbamide, combinatie didanosine en stavudine

Zwangerschaps categorie A
Geneesmiddelen waarvan wordt aangenomen dat zij door een groot aantal zwangere en vruchtbare vrouwen zijn gebruikt zonder dat tot dusver enige vorm van een duidelijke stoornis in het voortplantingsproces is waargenomen, zoals een verhoogde incidentie van misvormingen dan wel andere directe of indirecte schadelijke effecten op de foetus.

Zwangerschaps categorie B
Geneesmiddelen waarvan kan worden aangenomen dat zij slechts door een beperkt aantal zwangere en vruchtbare vrouwen zijn gebruikt zonder dat tot dusver enige vorm van een duidelijke stoornis in het voortplantingsproces is waargenomen, zoals een verhoogde incidentie van misvormingen dan wel andere directe of indirecte schadelijke effecten op de foetus. Hierbij wordt een onderverdeling gemaakt in de categorieën B1, B2 en B3 aan de hand van de volgende definities:

- **Zwangerschaps categorie B1**
Reproductietoxiciteitonderzoeken hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor een verhoogde incidentie van foetale schade of andere nadelige effecten op het voortplantingsproces.
- **Zwangerschaps categorie B2**
Toxicologische voortplantingsstudies ontbreken of zijn ontoereikend, maar de beschikbare gegevens wijzen niet op een verhoogde incidentie van foetale schade of andere nadelige effecten op het voortplantingsproces.
- **Zwangerschaps categorie B3**
Toxicologische voortplantingsstudies hebben een verhoogde incidentie van foetale schade of andere nadelige effecten op het voortplantingsproces aan het licht gebracht, waarvan de betekenis voor de mens onzeker wordt geacht.

Zwangerschaps categorie C
Geneesmiddelen waarvan bekend is of moet worden vermoed dat zij, zonder rechtstreeks teratogeen te zijn, door hun farmacologische effecten stoornissen veroorzaken die een risico voor de foetus kunnen inhouden.

Zwangerschaps categorie D
Geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij een verhoogde incidentie van foetale misvormingen of andere blijvende schade bij de mens veroorzaken. Deze categorie omvat geneesmiddelen met primaire teratogene effecten. Indien het geneesmiddel tevens farmacologische effecten heeft die direct of indirect tot een schadelijke invloed op de foetus leiden, dient dit eveneens te worden vermeld.

xycarbamide. In maart 2005 veranderde de zwangerschapsclassificatie van efavirenz van categorie C naar D naar aanleiding van positief bewijs voor een foetaal risico (zie *Tabel 1*). Vier retrospectieve studies hebben melding gemaakt van 3 kinderen met een meningomyelokèle, terwijl een vierde kind een Dandy-Walkercyste ontwikkelde.¹⁴ Iedere hiv-positieve vrouw die efavirenz gebruikt, wordt dan

ook geadviseerd te zorgen voor een adequate anticonceptie. Efavirenz moet met name gedurende het eerste trimester vermeden worden. Zalcitabine en hydroxycarbamide worden in Nederland niet meer gebruikt als onderdeel van HAART. Over de kans op vroeggeboorte ten gevolge van blootstelling aan HAART in het algemeen en proteaseremmers in het bijzonder is nog geen overeen-

stemming.^{15,16} In een Europese cohortstudie steeg in de periode 2000-2004 het percentage vroeggeboortes met 24,9%.¹⁵ In het Amerikaanse cohort kon dit niet bevestigd worden, maar werd wel melding gemaakt van een iets lager geboortegewicht.¹⁶ De verschillende resultaten zijn waarschijnlijk te wijten aan het observationele, niet-gerandomiseerde karakter van de studies. Men gebruikte verschillende criteria voor het schatten van de ernst van de hiv-infectie bij de moeders, en hield wel of geen rekening met meerdere factoren die bijdragen aan vroeggeboorte zoals vroeggeboorte in de voorgeschiedenis, roken, alcoholgebruik of andere seksueel overdraagbare aandoeningen. Er zijn geen aanwijzingen dat blootstelling aan HAART die is gestart tijdens de zwangerschap, gepaard gaat met een grotere kans op doodgeboorte, een laag geboortegewicht of lage apgarscores.^{15,16}

In een recente, retrospectieve, observationele studie werd een groter risico op pre-eclampsie en doodgeboorte gemeld als HAART voor de zwangerschap gestart was.¹⁷ Of dit een reëel risico betreft, zal moeten blijken uit prospectief vervolgdde cohorten.

Veiligheid voor de zwangere

Over het algemeen wordt HAART tijdens de zwangerschap goed verdragen. Van een aantal middelen zijn echter complicaties beschreven. De combinatie van didanosine (ddI) en stavudine (d4T) kan leiden tot ernstige lactaatacidose, in sommige gevallen met maternaal overlijden tot gevolg.¹⁸ Een behandeling met nevirapine (NVP) bevattende regimes is geassocieerd met een grotere kans op toxische hepatitis, met name bij vrouwen bij wie het aantal CD4⁺ T-cellen >250/mm³ is. Hierbij is eveneens maternale mortaliteit beschreven.^{19,20} De kans op anemie bij de moeder neemt licht toe bij het gebruik van zidovudine (AZT) bevattende combinaties.²¹ Over de grotere kans op hyperglykemie als gevolg van het gebruik van proteaseremmers bestaat nog geen overeenstemming.^{16,20}

Veiligheid voor de neonat

In een prospectieve studie werden tijdens de zwangerschapscontroles geen echografische verschillen gezien in de antepartumgroei tussen de AZT- en de placebogroep.²² De 'Antiretroviral Pregnancy Registry' heeft inmiddels ook gegevens verzameld over een voldoende aantal pasgeborenen die tijdens het eerste trimester van de zwangerschap blootstonden aan AZT, abacavir, lamivudine (3TC), d4T, nelfinavir of NVP om een tweevoudige of grotere toename van het aantal congenitale af-

wijkingen te kunnen waarnemen.²³ Een dergelijke toename is niet vastgesteld. Bij pasgeborenen die gedurende het eerste trimester waren blootgesteld aan ddI werden echter bij 6,3% (13/205) congenitale afwijkingen gerapporteerd, vergeleken met 1,1% (2/190) bij pasgeborenen die na het eerste trimester aan ddI waren blootgesteld. De belangrijkste bijwerking van een AZT bevattend regime voor de neonat op korte termijn is een milde, binnen 12 weken reversibele anemie.²²

Veiligheid voor de neonat: lange termijn

Bij de meeste zoogdieren wordt AZT intracellulair na '5-fosforilering in zowel nucleair als mitochondriaal DNA ingebouwd. Dit ingebouwde AZT-DNA in de placenta en foetale organen kan theoretisch aanleiding geven tot toxiciteit op korte en lange termijn. Een transplacentaal, carcinogeen effect van AZT werd reeds bij muizen 1-2 jaar na de bevalling vastgesteld, waarbij de concentratie AZT die bereikt werd 25-50 keer hoger was dan de concentratie die bij de dagelijkse humane dosering van AZT bereikt wordt.²⁴ Bovendien vormt AZT een substraat voor mitochondriaal DNA-polymerase- γ , het enzym dat verantwoordelijk is voor de replicatie van mitochondriaal DNA. Remming van dit enzym kan het gehalte mitochondriaal DNA nadelig beïnvloeden. Er zijn een aantal tegenstrijdige berichten in de literatuur verschenen over de kans op latere mitochondriale toxiciteit na blootstelling aan nucleoside reversetranscriptase-inhibitoren (NRTI's) tijdens de zwangerschap en de neonatale periode.^{24,25} Franse onderzoekers rapporteerden over 8 hiv-negatieve kinderen die in utero en 5 tot 6 weken post partum blootgesteld waren aan AZT en 3TC. De kinderen vertoonden tekenen van mitochondriale disfunctie, die zich klinisch uitte in onder andere cardiomyopathie en neurologische stoornissen met verhoogde serumspiegels van lactaat, creatinefosfokinase, pancreaslipase, aspartaat en alanineaminotransferase. Deze symptomen openbaarden zich enkele (4-14) maanden na de bevalling.²⁵ Een oorzakelijk verband kon niet aangetoond worden. In een ander cohort kon deze waarneming niet bevestigd worden.²⁶ Langdurige follow-up van deze kinderen is nodig om langetermijntoxiciteit aan te tonen dan wel uit te sluiten.

Tijdstip van starten HAART tijdens de zwangerschap

Het tijdstip van het starten van HAART hangt af van de klinische situatie van de moeder. Aangezien de transmissie van hiv met name plaatsvindt in het derde trimester en tijdens de bevalling, zal HAART tijdens die periode het grootste effect hebben. Om

de foetus niet te vroeg tijdens de zwangerschap bloot te stellen aan antiretrovirale geneesmiddelen, wordt zwangere vrouwen geadviseerd tussen de 20^e en de 28^e week van de zwangerschap te starten met HAART. Vrouwen die voor hun eigen gezondheid een indicatie voor HAART hebben, wordt geadviseerd om met HAART te starten vanaf de 12^e week, direct na de periode van de organogenese. Dit is bovendien praktisch, omdat zwangerschapsbraken na deze tijd meestal voorbij is.

Als de vrouw zwanger wordt terwijl zij HAART gebruikt, dan dient het risico op teratogene effecten van het gebruik van HAART tijdens het eerste trimester van de zwangerschap afgewogen te worden tegen het risico op een snelle, sterke stijging van het hiv-RNA (virale 'rebound') en het ontstaan van virale resistentie als HAART tijdelijk wordt gestaakt. In het algemeen wordt aanbevolen HAART tijdens de zwangerschap te continueren, zeker als de vrouw eerder ernstig immuundeficiënt was of opportunistische infecties heeft doorgemaakt.

Samenstelling HAART-regime

Voor de keuze van antiretrovirale middelen verdienen middelen uit categorie B de voorkeur, maar ook middelen uit categorie C kunnen voorgeschreven worden. In verband met het directe bewijs van de effectiviteit van AZT-monotherapie en duotherapie met AZT/3TC in diverse studies, verdient AZT/3TC in de HAART-combinatie de voorkeur.^{8,27} Deze kan aangevuld worden met een proteasemremmer uit categorie B, bijvoorbeeld nelfinavir of saquinavir. Voor vrouwen met een aantal CD4⁺ T-cellen <250/mm³ is NVP een alternatief.

Voor vrouwen die (te) laat met HAART gestart zijn of onvoldoende therapietrouw zijn, en bij wie het laatste plasma-hiv-RNA voor de bevalling nog detecteerbaar is, wordt intraveneus AZT tijdens de bevalling geadviseerd.⁸ Het nut van intraveneus AZT tijdens de bevalling bij vrouwen met een voor de bevalling ondetecteerbare plasmaviraleload is onbekend, maar het draagt waarschijnlijk niet bij aan een verdere verkleining van het risico op transmissie van hiv.

Neonatale postexpositieprofylaxe

De optimale keuze van de medicatie voor neonatale postexpositieprofylaxe (PEP) is onvoldoende duidelijk. De meeste gegevens komen van studies met AZT of NVP als monotherapie, en AZT/3TC-duotherapie.^{8,27} Van de combinatie AZT en NVP is geen additioneel effect aangetoond. Ook de optimale duur van neonatale PEP is niet vastgesteld.

De neonatale PEP-regimes in de verschillende studies variëren van 1 dosis NVP tot 6 weken AZT post partum.^{8,28} Om een maximaal effect van neonatale PEP te verkrijgen, dient deze binnen 48 uur na de geboorte gestart te worden, bij voorkeur binnen 8 uur. In Nederland is het gebruikelijk om in ongecompliceerde gevallen (geen virale resistentie) te kiezen voor een behandeling van de pasgeborene met een combinatie van AZT en 3TC gedurende 4 weken post partum.

Virale resistentie

Vrouwen die besmet zijn met een virus dat resistent is voor een of meer antiretrovirale middelen, of vrouwen bij wie door onvoldoende virale suppressie tijdens HAART een resistent virus geselecteerd wordt, kunnen dit overdragen aan hun kind.²⁹ Er is weinig bekend over de invloed van gemuteerde, resistente virussen op het risico van verticale transmissie. Bij de medicatiekeuze voor de neonatale PEP moet dan ook rekening gehouden worden met de genotypering van het virus bij de moeder.

Wijze van bevallen: niet-invasief, vaginaal of electieve sectio

In de periode voor de beschikbaarheid van HAART bleek uit meerdere studies dat het verrichten van een electieve sectio, voordat de vrouw in partu was en voordat de vliezen gebroken waren, geassocieerd was met een kleiner risico op verticale transmissie vergeleken met een vaginale bevalling.^{30,31} In een meta-analyse van 15 cohorten was de gecorrigeerde 'odds ratio' voor hiv-infectie 0,43 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,33-0,56) voor neonaten die geboren waren met behulp van een keizersnede vergeleken met neonaten die op een andere manier werden geboren, onafhankelijk van het gebruik van AZT-monotherapie.³⁰ In een prospectieve, voor een keizersnede gerandomiseerde studie vond hiv-transmissie plaats bij 1,8% van de 178 neonaten die geboren werden via een keizersnede versus bij 10,5% van de 200 neonaten die vaginaal werden geboren ($p < 0,001$).³¹ Met het toepassen van HAART en het bereiken van virale suppressie is het voordeel van een keizersnede aanzienlijk kleiner. Er zijn aanwijzingen dat het aantal keizersneden dat moet worden verricht om 1 geval van verticale transmissie te voorkomen, bij vrouwen met een hiv-RNA <1.000 kopieën/ml en HAART, minimaal 100 is.³² Bovendien toonde een meta-analyse aan dat de toegevoegde waarde van een keizersnede kort nadat de vliezen zijn gebroken, bij moeders die

Aanwijzingen voor de praktijk

Hiv-status	Interventie	Wijze van bevallen
bekend hiv-positief, met HAART	continueren, eventueel aanpassen van HAART	hiv-RNA <50 kopieën/ml, vaginaal hiv-RNA* >500 kopieën/ml, electieve sectio, AZT i.v.
bekend hiv-positief, geen HAART, aantal CD4 ⁺ T-cellen >200/mm ³	starten met HAART week 20-28	hiv-RNA <50 kopieën/ml, vaginaal hiv-RNA* >500 kopieën/ml, electieve sectio, AZT i.v.
screening hiv-positief, aantal CD4 ⁺ T-cellen >200/mm ³	starten met HAART week 20-28	hiv-RNA <50 kopieën/ml, vaginaal hiv-RNA* >500 kopieën/ml, electieve sectio, AZT i.v.
screening hiv-positief, aantal CD4 ⁺ T-cellen <200/mm ³	starten met HAART week 12	hiv-RNA <50 kopieën/ml, vaginaal hiv-RNA* >500 kopieën/ml, electieve sectio, AZT i.v.
laat hiv-positief getest	direct starten met HAART	hiv-RNA <50 kopieën/ml, vaginaal hiv-RNA* >500 kopieën/ml, electieve sectio, AZT i.v.
hiv-status onbekend, endemisch gebied, in partu		electieve sectio, AZT i.v.

*=bij een virale 'load' >50 en <500 kopieën/ml moet geïndividualiseerd worden (Nederlandse consensus), HAART='highly active antiretroviral therapy', AZT=zidovudine.

HAART gebruikten en een ondetecteerbaar plasma-hiv-RNA hadden, nihil was.³³ In Nederland wordt een primaire keizersnede geadviseerd als een hiv-positieve vrouw geen HAART gebruikt heeft, of als het laatst gemeten hiv-RNA nog detecteerbaar is. In verband met het hogere percentage vroeggeboortes bij vrouwen die HAART gebruiken, is het gebruikelijk de keizersnede in de 38^e week uit te voeren, om het risico van een te vroege partus of gebroken vliezen te vermijden.

Borstvoeding

Uit studies in ontwikkelingslanden blijkt dat het krijgen van borstvoeding verantwoordelijk is voor een significant deel van de hiv-infecties bij kinderen. Een prospectieve, gerandomiseerde studie bij 401 hiv-positieve moeders en hun pasgeboren, hiv-negatieve kinderen toonde aan dat er gedurende 2 jaar bij 16,2% van de moeder-kindparen hiv-transmissie plaatsvond. Verdeeld over de 2 groepen, vrouwen die borstvoeding of flesvoeding gaven, bleken deze getallen significant verschillend, respectievelijk 36,7% versus 20,5% ($p=0,001$).⁵ Hierbij bleek dat de meeste infecties plaatsvonden gedurende de eerste 6 maanden (75%) en dat meer dan 25% van de vrouwen in de flesvoedingsgroep toegaf af en toe borstvoeding te

geven. Deze resultaten ondersteunen de Nederlandse richtlijnen om hiv-positieve moeders af te laten zien van borstvoeding ten gunste van veilige flesvoeding.

Conclusie

Het wijdverbreid succesvol toepassen van preventieve, antiretrovirale therapie tijdens de zwangerschap heeft geleid tot de geboorte van duizenden gezonde kinderen die anders hiv-geïnfecteerd zouden zijn. Voor de toekomst is het bestuderen van het effect van langdurig toegepaste HAART op het optreden van pre-eclampsie, vroeggeboorte en een lager geboortegewicht van belang. Daarnaast verdient het aanbeveling om kinderen die in utero geëxposeerd waren aan NRTI's, op lange termijn te blijven observeren om een potentieel risico op laat optredende bijwerkingen tijdig op het spoor te komen.

Referenties

1. UNAIDS. *A call to action. Children: the missing face of AIDS. Rapport. 2005. Te raadplegen op: www.unaids.org (7 dec 2006)*
2. *The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. J Acquir*

- Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:506-10.
3. 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.
 4. Mock PA, Shaffer N, Bhadrakom C, Siritwasin W, Chotpitayasunondh T, Chearskul S, et al. Maternal viral load and timing of mother-to-child HIV transmission, Bangkok, Thailand. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *AIDS* 1999;13:407-14.
 5. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwatha A, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000;283:1167-74.
 6. Werkgroep Antiretrovirale Behandeling van de Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2399-405.
 7. Jaarverslag Stichting HIV Monitoring 2005. Te raadplegen op: www.hivmonitoring.nl
 8. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1621-9.
 9. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001;183:539-45.
 10. Debiaggi M, Zara F, Spinillo A, De Santolo A, Maserati R, Bruno R, et al. Viral excretion in cervicovaginal secretions of HIV-1-infected women receiving antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:91-6.
 11. Tempelman C, Timmermans S, Godfried MH, Dieleman JP, Boer K, Van der Ende ME. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-positive pregnant women in the Netherlands, 1997-2003: safe, effective and with few side effects. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2021-5.
 12. Patel D, Thorne C, Fiore S, Newell ML; European Collaborative Study. Does Highly Active Therapy increase the risk of congenital abnormalities in HIV-infected women? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:116-8.
 13. Farmacotherapeutisch Kompas. Commissie Farmaceutische Hulp, College voor Zorgverzekeringen, Diemen. 2006.
 14. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS* 2002;16:299-300.
 15. 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.
 16. Tuomala RE, Watts DH, Li D, Vajaranant M, Pitt J, Hammill H, et al. Women and Infants Transmission Study. 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.
 17. Suy A, Martinez E, Coll O, Lonca M, Palacio M, de Lazzari E, et al. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;20:59-66.
 18. 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.
 19. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gonzalez-Garcia A, et al. PACTG 1022 Study Team. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:772-6.
 20. 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.
 21. European Collaborative Study; Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000;14:2913-20.
 22. Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, Britto P, Cunningham BE, Culnane M, et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS* 1998;12:1805-13.
 23. Antiretroviral Pregnancy Registry. Te raadplegen op: www.apregistry.com (1 augustus 2006).
 24. Ayers KM, Clive D, Tucker WE, Hajian G, De Miranda P. Nonclinical toxicology studies with zidovudine: genetic toxicity tests and carcinogenicity bioassays in mice and rats. *Fundam Appl Toxicol* 1996;32:148-58.
 25. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999;354:1084-9.
 26. Dominguez K, Bertolli J, Fowler M, Peters V, Ortiz I, Melville S, et al. PSD Consortium. Perinatal Safety Review Working Group. Lack of definitive severe mitochondrial signs and symptoms among deceased HIV-uninfected and HIV-indeterminate children < or = 5 years of age, Pediatric Spectrum of HIV Disease project (PSD), USA. *Ann N Y Acad Sci* 2000;918:236-46.
 27. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, et al. Agence Nationale de Recherches sur le SIDA (ANRS) 075 Study Group. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001;285:2129-31.
 28. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999;354:795-802.
 29. Schmitz T, Kleinkauf N, Klempa B, Ringe H, Varnholt V,

