

HAART, voorkomen van overdracht

Kees Boer, Marion E. Kreyenbroek en Mieke Godfried

Wereldwijd worden een half miljoen kinderen per jaar via hun moeder met HIV geïnfecteerd. In Nederland kunnen we HIV-geïnfecteerde zwangeren effectief opsporen, behandelen en overdracht voorkomen sinds de opname van de HIV-test in de prenatale screening per 2004. Het gaat om zo'n 100 vrouwen per jaar.

Transmissie van moeder naar kind

Zonder interventie varieert de kans op HIV-overdracht van moeder naar baby van 10%-60%, afhankelijk van de hoeveelheid HIV in het plasma (HIV-RNA-load). Perinatale overdracht vindt gemakkelijker plaats naar meisjes dan naar jongens. De reden is waarschijnlijk immunologisch. Antigenen in het Y-chromosoom zorgen voor een sterkere afweerreactie tussen moeder en kind. Dit bemoeilijkt kennelijk de overdracht van HIV.

Transmissie onder de 28 weken in een doorgaande zwangerschap is zeldzaam. De trofoblastlaag van de placenta vormt aanvankelijk een goede bescherming tegen HIV. Na een positieve screeningsuitslag is er dus voldoende tijd om een effectieve preventieve behandeling te geven. In het laatste trimester en met name tijdens een placentaire infectie (syfilis, chorioamnionitis of malaria) passeert HIV soms wel de placentabarière en is de kans op transmissie twee tot zes keer verhoogd. Bij de baring lijkt vooral de aanwezigheid van HIV in de tractus genitalis van belang. Infecties trekken lymfocyten aan en hiermee HIV. Omdat de oorzaak van vroeggeboorte of het voortijdig gebroken zijn van de vliezen vaak een infectie is, is het begrijpelijk dat deze gebeurtenissen een risico vormen voor overdracht. Onlangs werd een relatie aangetoond tussen placentaire microtransfusies en HIV-overdracht tijdens de partus. (Kwiek et al, 2008) Infecties tijdens de geboorte kunnen dus zowel het gevolg zijn van de passage van het geïnfecteerde geboortekanaal als van hematogene overdracht. Daarom is het belangrijk de baby snel af te navelen.

Wereldwijd vindt 40% van de perinatale infecties plaats via borstvoeding. Bij een chronische infectie wordt 14%, en bij een acute infectie tijdens de borstvoeding 26%, van de kinderen geïnfecteerd. In de niet-geïndustrialiseerde wereld wordt borstvoeding bij HIV toch aangeraden om

Actueel beleid en inzichten

- De transmissiekans tijdens de zwangerschap en baring wordt met HAART verminderd tot 1-2%;
- Vaginale baring kan worden afgewacht mits virale load in het maternale bloed onmeetbaar laag is;
- Vroeggeboorte of vroegtijdig gebroken vliezen verhogen de kans op transmissie;
- Voor 28 weken zwangerschap is transmissie zeldzaam; met HAART wordt gestart vanaf 20-28 weken zwangerschap;
- Na bevalling wordt HAART gedurende vier weken aan het kind gegeven;
- In Nederland wordt borstvoeding ontraden bij een HIV-positieve zwangere;
- Tot nu toe lijkt HAART geen nadelige effecten te hebben op het (ongeboren) kind;
- HAART geeft een verhoogd risico op zwangerschapsdiabetes;
- HAART dat al voor de conceptie is gestart, is geassocieerd met een licht verhoogde kans op prematuriteit en een laag geboortegewicht

HAART staat voor highly active anti-retroviral therapy

erger, zoals sterfte door diarree en longontsteking, te voorkomen. In een gerandomiseerde voedingsstudie bleek dat exclusieve borstvoeding niet leidde tot een hogere HIV-transmissie bij drie maanden dan flesvoeding en tot een lagere transmissie dan bij (niet exclusieve) borstvoeding met de gebruikelijke voedseltoevoegingen [Coutsoudis et al, 1999]. Een trial waarin exclusieve borstvoeding werd volgehouden tot 6 maanden en dan abrupt vervangen door andere voeding liet helaas geen verbetering zien ten opzichte van gewone borstvoeding, mogelijk doordat veel vrouwen toch doorgingen met borstvoeding naast de gewone voeding [Kuhn et al, 2008]. De hoop is nu gevestigd op het doorgebruiken van anti-retrovirale therapie door de vrouw tijdens borstvoeding.

Preventie van moeder-kind overdracht

Het geven van anti-retrovirale medicamenten speelt een centrale rol bij de preventie van perinatale transmissie.

dr. Kees Boer is gynaecoloog, Marion Kreyenbroek maatschappelijk werkster en dr. Mieke Godfried is internist. Allen zijn werkzaam in het AMC.

Afrija Kvumbleta is sinds drie jaar in Nederland en woont samen met Bert Meijer. Zij is 28 jaar en heeft een relatie achter de rug in haar geboorteland Uganda waaruit zij een kind heeft van acht jaar dat door oma wordt opgevoed. Zij stuurt regelmatig geld naar huis. Hij is 39 jaar, heeft ook een relatie achter de rug en is kinderloos. Omdat bij Afrija voor een abortus na haar vorige relatie nog bloed getest was, besluit het echtpaar al snel dat zij zonder condooms kunnen vrijen. Afrija slikt de pil, omdat zij in verband met haar baan nog geen kinderen wil. Hij wil echter heel graag kinderen, zij stopt met de pil en raakt zwanger.

Rond tien weken amenorroe komt zij voor een eerste bezoek bij de verloskundige. De anamnese wordt afgenomen. Er worden preventieve adviezen gegeven, informatie gegeven over prenatale screening, en de bloeddruk wordt gecontroleerd. Mevrouw wordt voor het reguliere prenataal bloedonderzoek naar het laboratorium gestuurd. De verloskundige licht toe wat bepaald wordt en waarom. Er wordt geen specifieke toestemming gevraagd (het opt out principe). Er wordt een echo afgesproken rond twaalf weken zwangerschap.

Bij de echo twee weken later is de foetus goed te zien, het beweegt en hartactie is aanwezig. De grootte klopt vrijwel geheel met de zwangerschapsduur. Omdat Afrija en Bert ook de combinatietest willen, verricht de echoscopist tevens een NT-meting. Er wordt een formulier meegegeven voor de bloedtest.

De volgende dag wordt de verloskundige door het streeklaboratorium gebeld over de uitslag van het screeningsonderzoek: de HIV-test is positief. (bij een positieve HIV-test belt het laboratorium altijd voordat de uitslag wordt opgestuurd). De overige uitslagen leveren geen bijzonderheden op. De verloskundige belt haar collega voor overleg. Ze besluiten eerst het ziekenhuis te bellen voordat ze Afrija vragen langs te komen. Dat komt goed uit, want de gynaecoloog die zich in HIV gespecialiseerd heeft, kan hen wel te woord staan maar kan de cliënte pas een week later zien. Afgesproken wordt dat zij Afrija op de ochtend uitnodigen op de praktijk voordat ze 's middags bij de gynaecoloog langs kan komen. Ze horen dat er in het ziekenhuis sinds 1998 geen kinderen meer zijn geboren met een HIV-infectie.

De verloskundige belt Afrija niet zelf op want zij is bang dat ze vragen van de cliënte krijgt waarom zij eerder moet komen. Ze vraagt de praktijkassistente Afrija te bellen met de mededeling dat de verloskundige haar eerder wil zien in verband met een bloeduitslag. Wat er aan de hand is, weet de assistente niet.

Wanneer Afrija langs komt heeft ze haar man meegenomen, omdat er kennelijk iets aan de hand is. Ze schrikken erg wanneer ze de uitslag horen. Afrija slaat dicht en lijkt niet goed te kunnen reageren, maar Bert gaat allemaal vragen stellen, soms dezelfde vraag nog een keer alsof hij het antwoord niet heeft gehoord. Ook vraagt Bert zich af of hij geïnfecteerd is. Hij zelf denkt van wel, want ze hebben toch al jaren onveilig gevreeën. Afrija maakt ineens weer oogcontact. Moet ze de zwangerschap niet afbreken? De verloskundige begrijpt dat Afrija erg ongerust is, maar legt uit dat ze op deze vraag geen antwoord kan geven. Ze vertelt dat ze een afspraak voor dezelfde middag heeft gemaakt met een gespecialiseerde gynaecoloog. Ze kunnen daar al hun vragen stellen.

Na een half uur beëindigt de verloskundige het gesprek en laat het echtpaar samen achter. Zij doet telefonisch verslag aan de gynaecoloog en ziet bij terugkomst dat Bert zijn vrouw troost en moed inspreekt met de positieve punten die hij heeft opgepikt. Het is geen levensbedreigende ziekte meer en de baby kan gezond geboren worden.

Indien medicamenteuze behandeling om wat voor reden dan ook faalt, moet een electieve keizersnede perinatale transmissie voorkomen. Dit beleid wordt in de praktijk vanaf 1998 in Nederland toegepast. De effectiviteit van HAART (highly active anti-retroviral therapy, bestaande uit een combinatie van minimaal drie anti-retrovirale middelen) als preventieve maatregel is voor het AMC en het ErasmusMC in 2007 beschreven in de AmRo-studie

[Boer et al, 2007]. Er werd in deze studie geen overdracht gezien bij ruim 150 vrouwen en dat aantal is inmiddels voor het AMC alleen al gegroeid naar meer dan 325 vrouwen. Het blijkt dat in landen waar HAART wordt gegeven de overdracht van gemiddeld 25% naar minder dan 1-2% is gedaald. In Nederland wordt HAART aangeraden vanaf 20-28 weken zwangerschap bij vrouwen die nog geen HAART voor zichzelf nodig

hebben, anders eerder. Gezien de lage transmissie onder HAART is de aanvullende waarde van de electieve sectio zeer beperkt. Een binnenkort te publiceren analyse van de European Collaborative Study toont dat een electieve keizersnede alleen zinvol is wanneer bij de laatste meting voor de bevalling de virale load nog aantoonbaar is. Is de load onmeetbaar laag, dan kan een HIV-geïnfecteerde zwangere gerust vaginaal bevallen.

Minder ingrijpende en goedkopere preventieve behandelingen dan HAART en/of een electieve keizersnede zijn in de derde wereld getest en tot voor kort niet effectief gebleken. Dit geldt onder andere voor reinigen van het geboortekanaal met benzalkonium chloride, vitamine A of zink suppletie en antibiotische behandeling van bacteriële vaginose. [Taha et al, 2006]

Risico's van antiretrovirale therapie

De Nederlandse richtlijn voor de preventie van moeder-kind overdracht van HIV is gebaseerd op gebruik van HAART tijdens de zwangerschap en duotherapie gedurende vier weken aan de baby [Werkgroep antiretrovirale behandeling van de Nederlandse Vereniging van Aids Behandelaren, 2005]. In de volgende paragrafen worden de (potentiële) nadelen van deze profylaxe beschreven.

Effect op de zwangere

Anti-retrovirale middelen lijken bij zwangeren vaker toxiciteit te veroorzaken dan bij niet-zwangeren. Algemene verschijnselen zijn huiduitslag, misselijkheid en diarree.

Bij nevirapine kunnen zeldzaam ernstige ulceraties gezien worden (Stevens-Johnson syndroom) of iets vaker ernstige hepatotoxiciteit wanneer nevirapine gegeven wordt aan vrouwen met een redelijke cellulaire afweer (CD4+ aantal > 250x10⁶/L). Dit middel wordt dus met terughoudendheid gestart tijdens de zwangerschap maar mag wel doorgebruikt worden. Het oudst bekende anti-retrovirale middel is zidovudine. Tot nu toe wordt dat veelal in combinatie met lamivudine nog steeds gegeven tijdens de zwangerschap mits er geen resistentie bestaat tegen een van beide middelen. We noemen deze groep medicijnen reverse transcriptase remmers (RT's). Ze voorkomen de omvorming van het virale RNA in DNA dat zich kan inbouwen in het DNA van de CD4+ lymfocyt.

Proteaseinhibitoren (PI's) remmen de nieuwvorming van HIV in de CD4+ lymfocyt. Zij hebben invloed op het glucose metabolisme, hetgeen zich bij niet-zwangeren kan manifesteren als een gestoorde glucosetolerantie en zelfs diabetes mellitus [Blümer et al, 2008]. Omdat de huidige combinatietherapie naast twee RT's vaak een PI bevat moeten HIV-geïnfecteerde vrouwen met HAART vooralsnog beschouwd worden als een hoogrisico groep voor zwangerschapsdiabetes [Hitti et al, 2007]. Sommige andere HAART-combinaties zijn tijdens de

zwangerschap ongewenst omdat ze ingrijpen in de energiehuishouding en lactaatacidose kunnen geven.

Effect op de zwangerschap

Wanneer HAART tijdens de zwangerschap wordt gestart, zijn er geen effecten meetbaar op de uitkomst van de zwangerschap. Er is wel een verhoogd risico op prematuriteit en een laag geboortegewicht bij gebruik van HAART voor de conceptie en met name bij PI-bevattende HAART [Boer et al, 2007; Kourtis et al, 2007].

De door HAART geïnduceerde verbeterde cellulaire afweer wordt gezien als belangrijkste verklaring voor de associatie tussen HAART-gebruik en vroeggeboorte. In de normale zwangerschap is de cellulaire weerstand juist verminderd en gemoduleerd.

Effect op de foetus en de neonaat

In het algemeen passeren RT's de placenta goed, PI's daarentegen minimaal. Het is nog niet bekend of het voor de protectie van de baby belangrijk is dat HAART (deels) bij het kind terecht komt om infectie van CD4cellen te voorkomen, of dat het juist vermeden moet worden om toxiciteit te voorkomen [The Antiretroviral Pregnancy Registry, 2008]. Nadelige effecten van anti-retrovirale middelen worden door grote studiegroepen in de VS en Europa prospectief gevolgd [Divi et al, 2007]. Tot nu toe zijn in deze studies ruim 20.000 kinderen gevolgd. Het bewijs voor mogelijke toxische effecten is desondanks beperkt.

Een toenemend aantal vrouwen wordt zwanger terwijl zij reeds anti-retrovirale medicatie gebruiken.

Dierexperimenteel onderzoek van individuele middelen heeft gelukkig nog weinig bewijs voor teratogeniciteit getoond en ook bij de mens zijn slechts een paar middelen enigszins verdacht.

Andere potentiële bijwerkingen zoals vetmetabolismestoornissen (lipodystrofie), spier- en hartzwakte (myo- en cardiomyopathie) die bij volwassenen gezien worden zijn bij prenatale aan HAART geëxposeerde neonaten niet verhoogd aanwezig. Alleen bij nauwkeurige intracellulaire meting van het mitochondriale DNA kan soms een effect worden aangetoond [Alimenti et al, 2006; Brogly et al, 2007; Chan et al, 2007; Ekouevi et al, 2006; European Collaborative Study, 2003].

Na perinatale blootstelling aan anti-retrovirale medicatie zijn ook hematologische veranderingen bij neonaten waargenomen (iets verlaagde hemoglobine, trombocyten, neutrofielen, totaal lymfocyten, CD4+, en CD8+ T-cel concentraties) [Bundels et al, 2005; Pacheco et al, 2006]. Klinisch lijken de effecten niet groot maar lange termijn gegevens ontbreken.

Als laatste blijkt uit dierexperimenteel onderzoek dat veel anti-retrovirale middelen carcinogene eigenschappen

hebben. Bij de mens is echter nog geen toegenomen incidentie van maligniteiten gemeld. Omdat lange termijn gegevens ontbreken, is zorgvuldig volgen van deze kinderen belangrijk. In dit opzicht is het van belang dat sinds enige jaren HAART-geëxposeerde kinderen net als

hun moeders centraal geregistreerd worden door de Stichting HIV-monitoring (SHM). ■

De literatuurverwijzingen treft u aan op pag. 31a van de digitale versie van dit tijdschrift.

Afrija Kvumbleta en haar man zijn bij de gynaecoloog een stuk minder emotioneel, maar nog wel zenuwachtig. De gynaecoloog legt uit wat HIV precies betekent. Voor Afrija's gezondheid is weliswaar de weerstand het belangrijkste, maar voor de kans op overdracht naar haar baby de hoeveelheid virus. Er wordt ook uitgelegd dat in de eerste 28 weken nog geen overdracht plaatsvindt en dat ze ruim op tijd is voordat met medicatie moet worden gestart. Ook bij hoge virusconcentraties met de huidige medicatie (drie anti-retrovirale middelen) lukt het vaak om de hoeveelheid onder de detectiegrens te krijgen en dan kan Afrija vaginaal bevallen. Belangrijk is zowel de weerstand als de virusconcentratie te bepalen en tevens de conditie van de lever en de nieren omdat medicatie de lever kan beïnvloeden en de hoeveelheid medicatie bij een nierfunctiestoornis moet worden bijgesteld.

De gynaecoloog bespreekt de kans van één op drie dat Bert ook geïnfecteerd is. Hij raadt hen aan nu verder met condooms te vrijen. Dat het bloed van Afrija destijds voor een abortus was getest, zegt niet dat er een HIV-test is verricht. Een HIV-testuitslag wordt meestal specifiek vermeld. Zelfs een negatieve test zegt niet alles, want die kan in de window fase zijn verkregen. In de windowfase is de persoon wel besmet met het virus, maar is het virus nog niet aantoonbaar in het bloed.

Bert brengt de uitslag van de combinatietest ter sprake. Deze hebben ze met de post gekregen. Afrija heeft een kans van 1/200 op een kind met het syndroom van Down. Ze zijn uitgenodigd voor een vruchtwaterpunctie. De gynaecoloog bespreekt dat een vruchtwaterpunctie een klein risico op overdracht van HIV naar het kind geeft. Wanneer zij dat echt willen dan moet Afrija snel met HAART beginnen om dat risico te verlagen. Dan blijkt op navraag dat zij de zwangerschap toch niet zouden willen afbreken bij een kind met het syndroom van Down en wordt afgezien van een punctie.

De gynaecoloog regelt aansluitend een gesprek met de maatschappelijk werkster en na een week met de HIV-consulente en de internist.

Bij de internist blijkt de weerstand licht verlaagd ten opzichte van de norm, maar tijdens de zwangerschap kan dat nog wel normaal zijn omdat dan de -cellulaire- weerstand verminderd is. De hoeveelheid virus (5070 virussen/mL) is niet hoog. De kans dat zij zonder medicatie haar kind infecteert is 10-15%, wanneer zij geen borstvoeding geeft. De nier- en leverfuncties zijn goed.

Voor Bert is er een gunstige uitslag: hij heeft geen positieve HIV-test en zal over zes maanden nog her-test moeten worden om zeker te weten dat hij niet onlangs nog geïnfecteerd is en in de window fase verkeert van de HIV-infectie. Deze fase duurt meestal rond drie weken. Ook bij de baby zal na de geboorte de testuitslag niet meteen de definitieve zijn. De gewone HIV-test zegt bij baby's niets over het kind want die heeft tijdens de zwangerschap HIV-antistoffen van de moeder gekregen. Onderzoek via polymerase chain reaction (PCR; een techniek waarbij afgenomen DNA wordt vermenigvuldigd) waarmee het virus zelf aantoonbaar is, is noodzakelijk. Wanneer deze test driemaal in een tijdsbestek van drie maanden negatief blijft is een infectie in de praktijk uitgesloten. Volgens de internationale richtlijnen wordt het kind pas beschouwd als bewezen niet-geïnfecteerd wanneer binnen anderhalf jaar na de geboorte HIV-antistoffen niet meer aantoonbaar zijn.

Afrija reageert goed op de HAART en bevalt spontaan bij 38 weken van een zoon met een normaal gewicht. Bij de bevalling krijgt zij nog een infuus met zidovudine. Direct na de bevalling is de HAART gestaakt. Zij krijgt dostinex® om de borstvoeding tegen te gaan en geeft haar kind de fles. De eerste maand geeft zij het kind de antiretrovirale medicatie en de uitslag van de HIV-PCR na drie maanden is goed. Haar eigen weerstand blijkt na de bevalling weer opgelopen tot binnen de normale range.

HAART

Referenties

- Alimenti A, Forbes JC, Oberlander TF et al. (2006). A prospective controlled study of neurodevelopment in HIV-uninfected children exposed to combination antiretroviral drugs in pregnancy. *Pediatrics* 118: e1139-1145.
- Blümer RM, van Vonderen MG, Sutinen J et al. (2008). Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy. *AIDS* 22: 227-236.
- Boer K, Nellen JF, Patel D et al. (2007). The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. *BJOG* 114: 148-155
- Brogly SB, Ylitalo N, Mofenson LM et al. (2007). In utero nucleoside reverse transcriptase inhibitor exposure and signs of possible mitochondrial dysfunction in HIV-uninfected children. *AIDS* 21: 929-938.
- Bunders M, Thorne C, Newell ML. (2005). European Collaborative Study. Maternal and infant factors and lymphocyte, CD4 and CD8 cell counts in uninfected children of HIV-1-infected mothers. *AIDS* 19: 1071-1079
- Chan SS, Santos JH, Meyer JN et al. (2007). Mitochondrial toxicity in hearts of CD-1 mice following perinatal exposure to AZT, 3TC, or AZT/3TC in combination. *Environ Mol Mutagen* 48: 190-200
- Coutsoudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L, Coovadia HM. (1999). Influence of infant feeding patterns on early mother-to-child-transmission of HIV-1 in Durban, South Africa: a prospective cohort study. *Lancet* 354: 471-476.
- Divi RL, Leonard SL, Kuo MM et al. (2007). Transplacentally exposed human and monkey newborn infants show similar evidence of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Environ Mol Mutagen* 48: 201-209.
- Ekouevi DK, Touré R, Becquet R et al. (2006). Serum lactate levels in infants exposed peripartum to antiretroviral agents to prevent mother-to-child transmission of HIV: Agence Nationale de Recherches Sur le SIDA et les Hépatites Virales 1209 study, Abidjan, Ivory Coast. *Pediatrics* 118: e1071-1077.
- European Collaborative Study. (2003). Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 32: 380-387.
- itti J, Andersen J, McComsey G et al. (2007). Protease inhibitor-based antiretroviral therapy and glucose tolerance in pregnancy: AIDS Clinical Trials Group A5084. *Am J Obstet Gynecol* 196: 331.e1-331.e7
- Kwiek JJ, Arney LA, Harawa V, Pedersen B, Mwapasa V, Rogerson S, Meshnick SR. (2008). Fetal DNA Admixture Is Associated with Intrapartum Mother-to-Child transmission of HIV-1 in Blantyre, Malawi. *J Infect Dis*; 197: 1378-1381.
- Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. (2007). Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *AIDS* 21: 607-615
- Kuhn L, Aldrovandi GM, Sinkala M et al. (2008). Zambia Exclusive Breastfeeding Study. Effects of early, abrupt weaning on HIV-free survival of children in Zambia. *N Engl J Med*. 359:130-41.
- Pacheco SE, McIntosh K, Lu M et al. (2006). Effect of perinatal antiretroviral drug exposure on hematologic values in HIV-uninfected children: An analysis of the women and infants transmission study. *J Infect Dis* 194: 1089-1097.
- Taha TE, Brown ER, Hoffman IF et al. (2006). A phase III clinical trial of antibiotics to reduce chorioamnionitis-related perinatal HIV-1 transmission. *AIDS* 20: 1313-1321.
- The Antiretroviral Pregnancy Registry. Interim Report Juni 2008. www.APRegistry.com
- Werkgroep antiretrovirale behandeling van de Nederlandse Vereniging van Aids Behandelaren. (2005). Herziene richtlijn 'Antiretrovirale behandeling'. *Ned Tijdschr Geneesk*. 149:2399-405.