

MOEDER-KINDTRANSMISSIE VAN HIV-1: HET EFFECT VAN ANTIRETROVIRALE MIDDELEN EN KEIZERSNEDE

Een overzicht

J. M. PELGROM^{1, 4}, M. TEMMERMAN², T. JONCKHEER³, R. COLEBUNDERS¹

Inleiding

Door de verbeterde ziekteprognose, samenhangend met de enorme vooruitgang in de behandeling van HIV, worden meer en meer met HIV-1 besmette vrouwen geconfronteerd met kinderwens. De behandelend arts dient over voldoende kennis te beschikken om deze vrouwen te kunnen bijstaan in hun besluitvorming en in de medische begeleiding tijdens de zwangerschap. Eén van de facetten die dienen besproken te worden, is het risico van verticale overdracht van HIV-1 van moeder op kind. De mogelijkheden die bijdragen tot een vermindering van dit risico, bestaan uit het gebruik van antiretrovirale middelen tijdens de zwangerschap (1-3), het uitvoeren van een electieve keizersnede (4-8), het vermijden van langdurig gebroken vliezen (verhoogd risico bij > 4 uur) (9, 10), het vermijden van invasieve technieken (scalpelelektroden, episiotomie) en het afzien van borstvoeding (11).

In dit artikel worden de resultaten besproken van klinische studies over het gebruik van antiretrovirale middelen tijdens de zwangerschap (tabel 1) en over het uitvoeren van een electieve keizersnede, bij met HIV-1 geïnfecteerde vrouwen die na de bevalling géén borstvoeding gaven.

Samenvatting

Reeds in 1994 is aangetoond dat zidovudine (Retrovir[®], AZT) in monotherapie, gegeven tijdens de zwangerschap, de bevalling en postpartaal aan de neonatus, de kans dat HIV-1 van moeder op kind overgedragen worden, aanzienlijk doet dalen. Ondertussen echter is er een enorme vooruitgang geboekt in de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen. Een combinatietherapie met verschillende antiretrovirale medicamenten, waaronder proteasemmers, is nu de standaardbehandeling.

Rond het geven van een combinatietherapie tijdens de zwangerschap bestaan nog veel onzekerheden. Naast een positief effect op de gezondheid van de moeder bestaat het risico van nadelige effecten op de foetus en de neonatus. Het is waarschijnlijk dat deze krachtige combinatietherapieën, door de sterke daling van de virale lading, een verdere daling van de transmissiekans kunnen teweegbrengen.

Naast de antivirale therapie tijdens de zwangerschap bestaan er nog andere factoren die het transmissierisico kunnen verminderen: het vermijden van langdurig gebroken vliezen (verhoogd risico bij > 4 uur), vermijden van invasieve methoden (scalpelelektroden, episiotomie), electieve keizersnede en afzien van borstvoeding. Verschillende studies hebben aangetoond dat een electieve keizersnede, in vergelijking met vaginale bevalling en dringende keizersnede, geassocieerd is met een aanzienlijke vermindering van het transmissierisico.

¹ Instituut voor Tropische Geneeskunde, Polikliniek voor HIV en AIDS, Antwerpen.

² Vakgroep Gynaecologie en Verloskunde, Universitair Ziekenhuis, Gent.

³ Paola Kinderziekenhuis, Antwerpen.

⁴ Correspondentieadres: dr. J. Pelgrom, Instituut voor Tropische Geneeskunde, Polikliniek voor HIV en AIDS, Kronenburgstraat 43-3, 2000 Antwerpen. E-mail: jpelgrom@itg.be

TABEL 1
Beschikbare antiretrovirale medicamenten in België

	Generische naam	Commerciële naam	Gebruikelijke afkorting
Reverse-transcriptaseremmers; Nucleosideanalogen	Didanosine	Videx [®]	DDI
	Lamivudine	Epivir [®]	3TC
	Stavudine	Zerit [®]	D4T
	Zalcitabine	Hivid [®]	DDC
	Zidovudine	Retrovir [®]	AZT of ZDV
Reverse-transcriptaseremmers; Non-nucleosiden	Nevirapine	Viramune [®]	NEV
Proteaseremmers	Indinavir	Crixivan [®]	IDV
	Nelfinavir	Viracept [®]	NFV
	Ritonavir	Norvir [®]	RTV
	Saquinavir-HGC	Invirase [®]	SQV-HCG

Het gebruik van zidovudine tijdens de zwangerschap doet de transmissiekans dalen

In 1994 toonden de resultaten van de Pediatric AIDS Clinical Trial Groups (PACTG) Protocol 076 Study Group aan dat zidovudine, gegeven tijdens de zwangerschap en de bevalling en post partum aan de neonatus, de transmissie van HIV-1 met 66% verminderde (van 22,6% in de placebogroep naar 7,6% in de zidovudinegroep). In deze studie waren 477 met HIV-1 geïnfecteerde vrouwen opgenomen, die 14 tot 34 weken zwanger waren, nog nooit behandeld werden met antiretrovirale medicamenten en meer dan 200 CD4-lymfocyten per µl hadden (1). De moeders gaven geen borstvoeding. Tabel 2 geeft het toedieningsschema van zidovudine in deze trial weer.

In een latere studie (PACTG Protocol 185) bleek hetzelfde zidovudineschema eveneens

nuttig te zijn voor het verminderen van het transmissierisico bij zwangere vrouwen in een vergevorderd ziektestadium en/of na voorafgaand zidovudinegebruik (2).

Recentelijk is gebleken dat ook een kortere zidovudinekuur werkt. In Thailand kregen 424 zwangere vrouwen, die nog nooit een antiretroviraal middel gebruikt hadden, een korte behandeling met zidovudine of placebo vanaf 36 weken zwangerschap (p.o. 300 mg bid) en tijdens de bevalling (p.o. 300 mg/3 uur). De transmissiefrequentie daalde met 50,1% in de zidovudinegroep. In deze groep was 9,4% van de kinderen besmet in vergelijking met 18,9% van de kinderen in de placebogroep (3). Alle moeders in deze trial gaven eveneens geen borstvoeding.

In de Verenigde Staten werd in een cohorte vastgesteld dat bij zwangere vrouwen, die kozen voor een korte zidovudinekuur of deze kregen wegens beperkte prenatale zorg, de transmissiekans nog altijd lager lag dan bij zwangere vrouwen die geen zidovudine hadden gekregen, zelfs indien de zidovudine alleen intra partum of binnen de 48 uur aan de neonatus werd gegeven (12).

TABEL 2
„076”-zidovudinebehandeling

Ante partum:	zidovudine p.o., 500 mg/dag vanaf 14-34 weken tot het einde van de zwangerschap.
Intra partum:	zidovudine i.v., 2 mg/kg in één uur, gevolgd door 1 mg/kg/uur gedurende de arbeid tot de bevalling.
Post partum:	zidovudine siroop, 2 mg/kg/dosis elke 6 uur vanaf 8-12 uur na de geboorte tot de leeftijd van 6 weken.

De enorme vooruitgang in de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen heeft implicaties voor de behandeling van de met HIV-1 geïnfecteerde, zwangere vrouw

Eind 1995 werd aangetoond dat bithherapie met antiretrovirale medicamenten bij volwassenen resulteert in een lagere morbiditeit en

mortaliteit dan monotherapie (13-15). Sinds eind 1996 is men tot het besluit gekomen dat tri- of quadruple therapie, waarin proteaseremmers zijn opgenomen, als standaardbehandeling van de met HIV-1 geïnfecteerde patiënt dient te worden beschouwd (16). Deze krachtige therapie kan, bij behandelingsnaïeve patiënten, in 60-80% van de gevallen leiden tot maximale onderdrukking van de virale replicatie. Een maximale onderdrukking (tot een niet-opspoorbare virale lading) is belangrijk om de kans op resistentie tegen de gebruikte combinatietherapie te verminderen. Langdurige monotherapie is tegenaangewezen, aangezien deze het risico vergroot op resistentie tegen het gebruikte medicament (17) alsook tegen antiretrovirale middelen uit dezelfde klasse (overlappende resistentie) (13-15). Verticale overdracht van zidovudineresistente virussen is reeds beschreven (18, 19). Verticale overdracht van multiresistente virussen (resistentie tegen zowel reverse-transcriptase- als proteaseremmers) is eveneens beschreven in het geval er bij de moeder met combinatietherapie geen volledige onderdrukking van de viremie werd bereikt (20).

Volgens de nieuwste CDC-richtlijnen mag zwangerschap geen reden zijn om antiretrovirale combinatietherapie bij een met HIV-1 geïnfecteerde vrouw uit te stellen, als hierdoor de gezondheid van deze vrouw in het gedrang zou komen (21). Met de zwangere vrouw dienen de mogelijke risico's en voordelen van een dergelijke therapie te worden besproken. In het geval van zwangerschap staat men voor een dilemma. Enerzijds zijn er de gezondheid van de vrouw en het HIV-transmissierisico, anderzijds het mogelijk schadelijke effect van antiretrovirale medicamenten op de foetus en neonatus.

Het „076”-zidovudineregime alléén heeft eventueel nog een plaats in de behandeling van zwangere vrouwen met een aantal CD4-lymfocyten boven de 350-500/µl en een virale lading onder de 20 000 kopieën/ml (21). Bij een hoog aantal CD4-lymfocyten, een lage virale lading en een behandelingsduur van minder dan zes maanden is namelijk de kans op zidovudineresistentie zeer klein (17), evenals de kans dat de zidovudinemonotherapie de toekomstige behandelingsstrategieën nadelig zou beïnvloeden (15). In alle andere gevallen dient het „076”-zidovudineregime, in samenspraak met de aanstaande moeder, met andere

antiretrovirale middelen gecombineerd te worden (21). Indien de vrouw behandelingsnaïef is, wordt, indien mogelijk, de behandeling uitgesteld tot na 12 weken zwangerschap. Indien de vrouw al behandeld wordt, kan deze therapie worden verdergezet, of worden onderbroken tijdens het eerste trimester (21).

De keuze van de samenstelling van de combinatietherapie kan afhankelijk worden gemaakt van het ziektestadium van de moeder. De kans op maximale onderdrukking van de viremie bij het gebruik van een mildere combinatietherapie (zidovudine + lamivudine + nevirapine) is namelijk groter bij een lage virale lading. Bij een hóge virale lading zou dan eerder voor een combinatietherapie met proteaseremmers worden geopteerd, omdat deze de grootste kans op slagen geeft. Indien bij de moeder nog geen indicatie tot behandeling bestaat (CD4 > 350-500/µl en virale lading < 20 000/ml), kan worden overwogen om in de laatste zwangerschapsmaand een korte kuur met lamivudine (< 1 maand) of nevirapine (monodos) toe te voegen aan het „076”-zidovudineregime. De kans op resistentie tegen lamivudine wordt pas reëel geacht bij onvolledige virale onderdrukking na één maand behandeling, tegen nevirapine al na één week behandeling!

De voordelen van antiretrovirale combinatietherapie tijdens de zwangerschap

Antiretrovirale combinatietherapie is vooral belangrijk voor de gezondheid van de moeder. Aangezien de gezondheid van het kind afhankelijk is van de gezondheid van de moeder, heeft deze therapie eveneens voordelen voor het kind.

Dat de combinatietherapie zou bijdragen tot een verdere vermindering van het transmissierisico, is tot op heden nog steeds een hypothese en dient nog bewezen te worden. Deze hypothese steunt op de positieve correlatie tussen de virale lading in het plasma van de moeder bij de bevalling en het transmissierisico (22-27). Hoe lager de virale lading bij de moeder, hoe geringer de transmissiekans. Toch kan zelfs bij een onopspoorbare virale lading overdracht plaatsvinden (23, 25).

In de Franse prospectieve cohortestudie werd voor een deel van de vrouwen lamivudine,

150 mg bid, toegevoegd aan het „076”-zidovudine-regime vanaf 32 weken zwangerschap tot de bevalling. Lamivudine geeft een maximale antivirale respons twee tot vier weken na start. Er werd een tienvoudige daling van de virale lading bij de moeder waargenomen. Transmissie van moeder op kind bleek op te treden bij 2,6% (5/194) versus 6,5% (53/810) bij zidovudine-mono-therapie ($p < 0,04$) (28). Het risico op selectie voor lamivudineresistentie was hoog indien lamivudine langer dan één maand was genomen (28).

In twee kleine cohortstudies waarin combinatietherapie met proteaseremmers werd gebruikt, werd geen enkele transmissie waargenomen (29, 30). Het transmissierisico bij gebruik van combinatietherapie wordt geschat op 2% of minder (31).

De veiligheid van combinatietherapie tijdens de zwangerschap

Omdat studies suggereren dat ongeveer 75% van de geïnfecteerde neonati tijdens de bevalling wordt besmet (32, 33) en dat profylaxe vóór de blootstelling belangrijk zou kunnen zijn, dient een therapeutische hoeveelheid van het anti-retrovirale middel in het bloed van de foetus of neonatus aanwezig te zijn vóór het in contact komt met HIV-1. Daarom is het belangrijk te weten of de medicamenten doorheen de placenta dringen. Resultaten van farmacokinetische studies bij de mens tonen aan dat vooral zidovudine, lamivudine en nevirapine vlot doorheen de placentabarrière dringen. Over proteaseremmers zijn studies lopende, maar hiervan zijn nog geen resultaten gekend (21).

Het is niet uitgesloten dat, ten gevolge van de zwangerschap, de farmacokinetiek van de antiretrovirale middelen verandert, zodat men de doseringsschema's zou moeten aanpassen. Voor de neonatus bestaat het risico van te hoge serumspiegels door een vertraagde metabolisatie in de lever en een gedaalde renale klaring tijdens de neonatale periode. Tevens dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van korte- en langetermijnbijwerkingen bij het kind.

Zidovudine blijkt goed te scoren qua kortetermijnveiligheid (34). De seronegatieve kinderen uit de PACTG 076-studie zijn gedurende achttien maanden opgevolgd. Hieruit bleek dat

zidovudinegebruik tijdens de zwangerschap niet gepaard ging met een verhoogde incidentie van structurele, aangeboren afwijkingen, neoplasie, veranderingen in groeiparameters of immuunfunctie. De enige vastgestelde toxiciteit bij het kind was anemie gedurende de eerste zes levensweken (34). Een opvolgstudie (PACTG Protocol 219) tot de leeftijd van 5,6 jaar heeft, buiten één kind met een asymptomatische cardiomyopathie, geen verdere afwijkingen aan het licht gebracht (35). De dosering van zidovudine dient niet te worden veranderd tijdens de zwangerschap.

De farmacokinetiek van *lamivudine* blijkt evenmin te veranderen tijdens de zwangerschap. Tevens bevindt de serumspiegel van lamivudine bij de neonatus zich binnen de veilige marge. Bij verdere behandeling van de neonatus dient de dosis van lamivudine te worden aangepast aan de gedaalde renale klaring (gedurende de eerste drie maanden wordt dan 4 mg/kg/dag gegeven, in plaats van de gebruikelijke pediatrie dosis van 8 mg/kg/dag) (36).

Nevirapine is bestudeerd als monodosis. Hierbij kregen zwangere vrouwen tijdens de arbeid éénmalig 200 mg p.o. en de neonati op de derde levensdag één dosis van 2 mg/kg p.o. Op die manier werd bij de neonati gedurende één week een therapeutische spiegel van nevirapine in het bloed bekomen (37).

Ondanks een gebrek aan resultaten van farmacokinetische en efficaciteitsstudies wordt de combinatietherapie in de geïndustrialiseerde landen al frequent toegevend tijdens de zwangerschap (29, 30, 38-41). In twee beperkte cohortstudies scoorden vooral zidovudine, lamivudine en nevirapine goed qua kortetermijnveiligheid. Buiten transiënte anemie werden geen ernstige bijwerkingen of aangeboren afwijkingen gemeld (38, 40). In een andere cohortstudie had één neonatus een extrahepatische biliaire atresie en twee neonati een niet-levensbedreigende intracerebrale hemorragie. Bij alle drie hadden de moeders tijdens de zwangerschap een combinatietherapie met 2 nucleosiden + indinavir genomen (41). Tevens werd in deze en andere studies met combinatietherapie met nevirapine en/of proteaseremmers een hoog percentage van preterme geboorte (13-27%) gevonden (29, 30, 41). Dit was echter te vergelijken met de cijfers gevonden bij het gebruik van zidovudine alléén (17%) (42). Tevens waren de *risicofactoren* voor prematuriteit in de

PACTG 185-studie gelijk aan deze bij seronegatieve zwangere vrouwen (42). In de Franse cohortstudie zijn twee seronegatieve kinderen gestorven aan een zeldzame hersenaandoening ten gevolge van mitochondriale inhibitie, als mogelijke bijwerking van de gebruikte nucleosiden (zidovudine en lamivudine) (Blanche, mondelinge mededeling).

De belangrijkste boodschap is dat nauwkeurige monitoring en registratie voor neveneffecten belangrijk blijft.

Electieve keizersnede vermindert het transmissierisico

Hoewel een positieve correlatie bestaat tussen de virale lading in het plasma en in de genitale tractus (43, 44), kunnen vrouwen met een ondetecteerbare virale lading in het plasma nog altijd opspoorbaar virus hebben in de genitale tractus (45). Aangezien de neonatus tijdens de passage door de vagina zou kunnen besmet worden met HIV, is het mogelijk dat het voorkómen van vaginale passage de kans op overdracht van HIV-1 vermindert. Door drie onafhankelijke prospectieve cohortstudies en een meta-analyse van vijf Europese en tien Noord-Amerikaanse prospectieve cohortstudies, is aangetoond dat electieve keizersnede gepaard gaat met een lager transmissierisico. *Electieve keizersnede wordt uitgevoerd met intacte vliezen en zonder voorafgaande arbeid.*

De *Zwitserse Neonatale HIV Studie Groep* heeft aangetoond dat er een bijkomend effect bestaat tussen electieve keizersnede en zidovudinebehandeling tijdens de zwangerschap (4). Van de 31 vrouwen die een electieve keizersnede ondergingen én zidovudine kregen, raakte geen enkel kind besmet. Van de 86 vrouwen die énkél electieve keizersnede ondergingen, raakten 7 kinderen besmet (8%). Van de 24 vrouwen met énkél zidovudinegebruik (antepartaal en/of intrapartaal en/of neonataal) werden 4 kinderen besmet (17%). Van de 271 vrouwen die geen interventie hadden ondergaan, werden 55 kinderen besmet (20%).

In de *Franse Perinatale Cohorte* werd géén verband vastgesteld tussen de manier van bevallen en perinatale transmissie bij de 1 877 moeders die géén zidovudine tijdens de zwangerschap hadden genomen (transmissiefrequentie 17,2%) (6). Bij de 872 vrouwen die

zidovudine hadden genomen tijdens de zwangerschap, werd een transmissiefrequentie vastgesteld van 6,4%. In deze groep ging een electieve keizersnede gepaard met een beduidend lagere transmissiefrequentie dan een dringende keizersnede en een vaginale bevalling (0,8%, 11,4% en 6,6% respectievelijk, $p = 0,002$).

Voor de *Duitse Perinatale Cohorte* werden de resultaten geanalyseerd van 384 moeder-kindparen (62,8% electieve, keizersnede, 31% vaginale bevalling, 6,3% dringende keizersnede) (5). Bij de 155 vrouwen die zidovudine hadden genomen tijdens de zwangerschap („076“-regime), werd een frequentie van overdracht waargenomen van resp. 1,5% versus 7,5% voor electieve keizersnede versus vaginale bevalling. Bij de 205 vrouwen die géén zidovudine tijdens de zwangerschap hadden genomen, was de frequentie resp. 7,2%, 29% en 31% voor electieve keizersnede versus vaginale bevalling versus dringende keizersnede.

Uit een meta-analyse van 5 *Europese en 10 Noord-Amerikaanse studies* (8 533 moeder-kindparen) bleek dat electieve keizersnede het risico op perinatale transmissie halveert (8). Dit was onafhankelijk van wel of geen gebruik van antiretrovirale medicamenten, ziektestadium van de moeder en geboortegewicht. Zonder antivirale therapie tijdens de zwangerschap was de transmissiefrequentie 10,4% (7,8-12,9%) versus 19,0% (17,9-20%) bij respectievelijk electieve keizersnede en andere manieren van bevalling. Indien antivirale therapie was genomen tijdens de antepartale, intrapartale en neonatale periode, was de transmissiefrequentie 2% (0,1-4%) versus 7,3% (5,9-8,8%) bij respectievelijk electieve keizersnede en andere manieren van bevalling.

Of het inderdaad waardevol is om systematisch een electieve keizersnede uit te voeren bij elke zwangere, met HIV-1 geïnfecteerde vrouw, is onderzocht in een *Europese, multicentrum-, gerandomiseerde klinische studie* (7). In een subgroepanalyse werd bij vrouwen die géén zidovudine hadden genomen tijdens de zwangerschap, een beduidend lager transmissierisico gezien indien electieve keizersnede werd uitgevoerd in vergelijking met vaginale bevalling (6,8% versus 18,9%). Bij vrouwen die wél zidovudine hadden genomen was dit verschil niet meer zo groot (2,1% versus 3,3%).

Aangezien tegenwoordig veel vaker combinatietherapie wordt gegeven tijdens de zwan-

gerschap en deze therapie naar schatting mogelijk leidt tot een transmissierisico van 2% of minder (31), is het niet uitgesloten dat een electieve keizersnede niet meer bijdraagt tot een verdere reductie van het transmissierisico. Dit dient nog te worden onderzocht.

Naast het voordeel van een vermindering in het transmissierisico dient eveneens rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van verwikkelingen.

Een cohorte van 156 met HIV-1 geïnfec-teerde zwangere vrouwen werd vergeleken met een cohorte van evenveel seronegatieve zwan-gere vrouwen die een keizersnede onder-gingen (46). Er werd gematched voor de indicatie tot keizersnede, het al of niet in arbeid zijn op het ogenblik van de keizersnede, de ruptuur van de vliezen en het gebruik van antibioticumprofylaxe. Uit deze studie bleek de postpartale morbiditeit bij met HIV-1 geïnfec-teerde vrouwen aanzienlijk hoger te liggen, indien het aantal CD4-lymfocyten minder dan 200/µl bedroeg (46).

Twee andere studies waarin verschillende manieren van bevallen werden vergeleken in een cohorte van met HIV-1 geïnfec-teerde zwangere vrouwen, toonden een hogere morbiditeit bij keizersnede dan bij vaginale bevalling (47, 48).

In bovengenoemde Europese, multicen-trum-, gerandomiseerde klinische studie werd géén verhoogde morbiditeit waargenomen bij vrouwen die een electieve keizersnede onder-gingen. In deze studie echter werd systematisch antibioticumprofylaxe gegeven en was het aantal vrouwen met een ernstige immuno-deficiëntie zeer klein (7).

Ook hier luidt de belangrijkste boodschap dat *nauwkeurige monitoring en registratie* belangrijk zijn en kan nog worden onderzocht of antibioticumprofylaxe invloed heeft op het voorkómen van verwikkelingen.

Besluit

Meer en meer kiezen zwangere, met HIV-1 geïnfec-teerde vrouwen samen met hun behan-delend arts voor een *antiretrovirale behandeling* die zich toespitst op het eigen lichamelijk welzijn. Deze behandelingen bestaan uit krach-tige combinatietherapieën, waarin liefst óók zidovudine is opgenomen.

Het is mogelijk dat hierdoor, in vergelijking met zidovudineprofylaxe alléén, een verdere vermindering van het transmissierisico kan worden bekomen. Fase-III-trials dienen echter nog de werkzaamheid van deze strategie te bewijzen.

Nauwkeurige monitoring en registratie voor eventueel negatieve effecten op de foetus en neonatus zijn belangrijk, vooral bij vrouwen die zwanger worden terwijl ze reeds combinatie-therapie nemen.

Aangezien de beslissingname rond anti-virale therapie tijdens de zwangerschap zeer complex is en individueel moet worden aan-gepast, wordt aangeraden hiervoor door te verwijzen naar de gespecialiseerde artsen van de aidsreferentiecentra.

Het transmissierisico kan mogelijk nog verder verminderd worden door naast de antiretrovirale therapie een *electieve keizer-snede* uit te voeren. Sommige studies, waarin naast de zidovudineprofylaxe tevens een elec-tieve keizersnede werd uitgevoerd, tonen een transmissierisico aan van 2% of minder.

Bij gebruik van krachtige combinatie-therapie tijdens de zwangerschap is het echter mogelijk dat electieve keizersnede in deze gevallen geen extra bijdrage meer levert.

Tevens dient rekening te worden gehouden met een verhoogde postoperatieve morbiditeit, vooral bij vrouwen met een ernstige immuno-depressie.

LITERATUUR

1. CONNOR EM, SPERLING RS, GELBER R, et al. Reduc-tion of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treat-ment. Paediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; *331*: 1173-1180.
2. MOFENSON L, STIEHM ER, LAMBERT J, et al. Efficacy of zidovudine in reducing perinatal HIV-1 transmission in HIV-1-infected women with advanced disease (abstract). 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Canada, 1997.
3. SHAFFER N, CHUACHOWONG R, MOCK PA, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmis-sion in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmis-sion Study Group. *Lancet* 1999; *353*: 773-780.
4. KIND C, RUDIN C, SIEGRIST CA, et al. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine pro-phyllaxis. Swiss Neonatal HIV Study Group. *AIDS* 1998; *12*: 205-210.

5. LUTZ-FRIEDRICH R, BUCKHOLZ B, KLARMANN D, et al. Combining zidovudine treatment and elective cesarean section reduces the vertical transmission of HIV-1 below 3%. 12th World AIDS Conference, Geneva 1998; abstr 23291.
6. MANDELBROT L, LE CHENADEC J, BERREBI A, et al. Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA* 1998; 280: 55-60.
7. PARAZZINI F. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. The European Mode of Delivery Collaboration. *Lancet* 1999; 353: 1035-1039.
8. READ J. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 – a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 977-987.
9. LANDESMAN SH, KALISH LA, BURNS DN, et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. *N Engl J Med* 1996; 334: 1617-1623.
10. SIMONDS RJ, STEKETEE R, NESHEIM S, et al. Impact of zidovudine use on risk and risk factors for perinatal transmission of HIV. *Perinatal AIDS Collaborative Transmission Studies. AIDS* 1998; 12: 301-308.
11. LEROY V, NEWELL ML, DABIS F, et al. International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. Ghent International Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. *Lancet* 1998; 352: 597-600.
12. WADE NA, BIRKHEAD GS, WARREN BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998; 339: 1409-1414.
13. Delta Coordinating Committee. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996; 348: 283-291.
14. HAMMER SM, KATZENSTEIN DA, HUGHES MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. N Engl J Med* 1996; 335: 1081-1090.
15. SARAVOLATZ LD, WINSLOW DL, COLLINS G, et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the acquired immunodeficiency syndrome of fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. Investigators for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med* 1996; 335: 1099-1106.
16. CARPENTER CC, FISCHL MA, HAMMER SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 1998; 280: 78-86.
17. JAPOUR AJ, WELLES S, D'AQUILA RT, et al. Prevalence and clinical significance of zidovudine resistance mutations in human immunodeficiency virus isolated from patients after long-term zidovudine treatment. *AIDS Clinical Trials Group Study 116B/117 Study Team and the Virology Committee Resistance Working Group. J Infect Dis* 1995; 171: 1172-1179.
18. COLGROVE R, PITT J, JAPOUR A, et al. Zidovudine resistance after vertical transmission of HIV-1. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1999; abstr 265.
19. MASQUELIER B, BURGARD M, DOUSSIN A, et al. Zidovudine genotypic resistance in HIV-1 infected newborns in the French HIV-1 Perinatal Cohort Study. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1999; abstr 238.
20. JOHNSON VA, WOODS C, HAMILTON CD, et al. Vertical transmission of an HIV-1 variant resistant to multiple reverse transcriptase and protease inhibitors. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1999; abstr 266.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. *MMWR* 1998; 47 (RR-2): 1-30.
22. BURNS DN, LANDESMAN S, WRIGHT DJ, et al. Influence of other maternal variables on the relationship between maternal virus load and mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1997; 175: 1206-1210.
23. CAO Y, KROGSTAD P, KORBER BT, et al. Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the Ariel Project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *Nat Med* 1997; 3: 549-552.
24. LAMBERT J, MOFENSON L, STIEHM ER, et al. Risk factors for perinatal HIV transmission in women/infants receiving standard zidovudine prophylaxis. 12th World AIDS Conference, Geneva 1998; abstr 462*/23265.
25. MAYAUX MJ, DUSSAIX E, ISOPET J, et al. Maternal virus load during pregnancy and the mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies. SEROGEST Cohort Group. *J Infect Dis* 1997; 175: 172-175.
26. SPERLING RS, SHAPIRO DE, COOMBS RW, 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: 1621-1629.
27. THEA DM, STEKETEE RW, PLINER V, et al. The effect of maternal viral load on the risk of perinatal transmission of HIV-1. *New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. AIDS* 1997; 11: 437-444.
28. BLANCHE S, ROUZIYOUX C, MANDELBROT L, et al. Zidovudine-lamivudine for prevention of mother to child HIV-1 transmission. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1999; abstr 267.
29. MORRIS A, ZORRILLA C, VAJARANANT M, et al. Review of Protease Inhibitors (PI) use in 89 pregnancies. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1999; abstr 686.
30. STEK A, KHOURY M, KRAMER F, et al. Maternal and infant outcomes with highly active antiretroviral therapy during pregnancy. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1999; abstr 687.

31. STRINGER JS, ROUSE DJ, GOLDENBERG RL, Prophylactic cesarean delivery for the prevention of perinatal human immunodeficiency virus transmission: the case for restraint. *JAMA* 1999; *281*: 1946-1949.
32. BRYSON YJ. Perinatal HIV-1 transmission: recent advances and therapeutic interventions. *AIDS* 1996; *10 Suppl 3*: S33-S42.
33. NEWELL ML. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1 (editorial). *AIDS* 1998; *12*: 831-837.
34. SPERLING RS, SHAPIRO DE, McSHERRY GD, et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS* 1998; *12*: 1805-1813.
35. CULNANE M, FOWLER MG, LEE SS, et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. JAMA* 1999; *281*: 151-157.
36. MOODLEY J, MOODLEY D, PILLAY K, et al. Pharmacokinetics and antiretroviral activity of lamivudine alone or when coadministered with zidovudine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their offspring. *J Infect Dis* 1998; *178*: 1327-1333.
37. MUSOKE MUDIDO P, GUAY L, BOGENDA D, et al. Phase I/II study of single dose nevirapine in HIV infected pregnant Ugandan women and their infants. 12th World AIDS Conference, Geneva 1998: abstr 41131.
38. BECKERMAN K, BENSON M, DAHUD S, et al. Control of maternal HIV-1 disease during pregnancy. 12th World AIDS Conference, Geneva 1998: abstr 459*/12151.
39. DORENBUM-KRACER A, SULLIVAN J, GELBER R, et al. Antiretroviral use in pregnancy in PACTG 316: a phase III randomised, blinded study of single-dose intrapartum/neonatal nevirapine to reduce mother to infant HIV transmission. 12th World AIDS Conference, Geneva 1998: abstr 23281.
40. KRAMER F, STEK A, HAMANS J, et al. Combination therapy with nevirapine, zidovudine and a second nucleoside analog during pregnancy. 12th World AIDS Conference, Geneva 1998: abstr 463*/12152.
41. LORENZI P, MASSEREI V, LAUBEREAU B, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. The Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study and the Swiss Neonatal HIV Study. *AIDS* 1998; *12*: F241-F247.
42. MOFENSON L, LAMBERT J, STIEHM ER, et al. Risk factors for adverse pregnancy outcomes (APO) in HIV-infected pregnant women in PACTG 185. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1999: abstr 685.
43. JOHN G, NEILSON J, LEWIS P, et al. HIV-1 subtype and shedding of cervicovaginal HIV-1 DNA during pregnancy. 12th World AIDS Conference, Geneva 1998: abstr 13117.
44. MOSTAD SB, JACKSON S, OVERBAUGH J, et al. Cervical and vaginal shedding of human immunodeficiency virus type 1-infected cells throughout the menstrual cycle. *J Infect Dis* 1998; *178*: 983-991.
45. CU UVIN S, CALIENDO AM, REINERT SE, et al. HIV-1 in the female genital tract and the effect of antiretroviral therapy (letter). *AIDS* 1998; *12*: 826-827.
46. SEMPRINI AE, CASTAGNA C, RAVIZZA M, et al. The incidence of complications after caesarean section in 156 HIV-positive women. *AIDS* 1995; *9*: 913-917.
47. READ J, KPAMEGAN E, TUOMALA R, et al. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: the Woman and Infants Transmission Study (WITS). 6th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Chicago 1999: abstr 683.
48. WATTS H, MOFENSON L, WHITEHOUSE J, et al. Complications according to mode of delivery among HIV-positive women with CD4 counts < 500. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1999: abstr 684.