

Ανασκόπηση

Μετάδοση HIV λοίμωξης από τη μητέρα στο νεογνό: Ανοσολογία - Πρόληψη - Αντιμετώπιση

Ε. Γκιονγκή¹
Χ. Τσακαλίδης¹
Ε. Πεχλιβάνη¹
Δ. Βαβίλης²
Ν. Νικολαΐδης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κάθετη μετάδοση του ιού της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 (Human Immunodeficiency Virus, HIV-1) από τη μητέρα στο νεογνό μπορεί να συμβεί κατά την ενδομήτρια, περιγεννητική ή μεταγεννητική περίοδο και έχει συσχετισθεί κυρίως με το ιικό φορτίο στο μητρικό αίμα, τα επίπεδα των CD4 T-λεμφοκυττάρων, την προωρότητα, τον τρόπο τοκετού, τη διάρκεια ρήξης των εμβρυϊκών υμένων και το θηλασμό.

Η συστηματική εφαρμογή συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής κατά την κύηση, προγραμματισμένης καισαρικής τομής σε περίπτωση ανιχνεύσιμου ιικού φορτίου κατά τον τοκετό, χημειοπροφύλαξης του εκτεθειμένου νεογνού και η σίτιση με εξανθρωποποιημένο γάλα, έχουν επιτύχει μείωση του ποσοστού κάθετης μετάδοσης στις ανεπτυγμένες χώρες σε ~1%. Ο θηλασμός διπλασιάζει τον κίνδυνο μετάδοσης και αντενδείκνυται απόλυτα. Στις αναπτυσσόμενες χώρες οι συστάσεις διαφοροποιούνται λόγω του υποσιτισμού. Το νέο ανασυνδυασμένο εμβόλιο ζώντος HIV-1 ιού (vCP205) θεωρείται ασφαλές και συνιστάται στα νεογνά οροθετικών μητέρων.

Όροι ευρετηρίου: περιγεννητική HIV-1 λοίμωξη, κύηση, νεογνό, ανοσολογία, θεραπεία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επιδημία της HIV λοίμωξης πλήττει κυρίως τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Εκτιμάται πως οι γυναίκες ηλικίας 15-24 ετών είναι 2,5 φορές πιο πιθανό να προσβληθούν από τον ιό απ' ό,τι οι άνδρες της ίδιας ηλικιακής ομάδας¹. Γι' αυτό, από τα 1.700 νέα κρούσματα HIV λοίμωξης σε παιδιά που προκύπτουν κάθε μέρα παγκοσμίως, τα 2/3 οφείλονται σε μετάδοση από τη μητέρα στο νεογνό. Το 95% των περιστατικών αυτών παρατηρείται στις αναπτυσσόμενες χώρες^{1,2}. Επιπλέον, η HIV λοίμωξη κατά την κύηση συνοδεύεται από σημαντική μητρική νοσηρότητα και θνητότητα².

Σε απουσία παρέμβασης το 15-45% των προσβεβλημένων εγκύων θα μεταδώσουν τη λοίμωξη στα νεογνά, από τα οποία 5-10% μολύνεται διαπλακουντιακά, 10-20% μετά από περιγεννητική έκθεση και 5-20% μέσω του θηλασμού. Ο θηλασμός ευθύνεται για το 50% των νεογνικών λοιμώξεων από HIV στις χώρες του τρίτου κόσμου³.

Στην ανασκόπηση αυτή περιγράφεται η συμπεριφορά του HIV-1

¹Β' Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη
²Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία:

Νικολαΐδης Νικόλαος

Β' Νεογνολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»

E-mail: nikolaid@med.auth.gr

Κατατέθηκε: 06/07/06

Εγκρίθηκε: 30/09/06

Πίνακας 1. Περιγεννητική HIV-1 λοίμωξη: ειδική ανοσολογική απάντηση του ξενιστή στον HIV-1 και ιϊκή διαφυγή

	Έγκυος	Συσχέτιση με HIV-1 μετάδοση	Νεογνό
Κυτταρική ανοσία	CTL* δραστηριότητα παρούσα έναντι του HIV-1	Αυξημένο εύρος και ένταση CTL δραστηριότητας στις μητέρες που δεν μεταδίδουν	Μπορεί να ανιχνευθεί πρόωμη δραστηριότητα που διευρύνεται με το χρόνο
Κυτοτοξικά T-λεμφοκύτταρα (CD8+ve T λεμφοκύτταρα)	Διαφυγή από CTL δραστηριότητα	Διαφυγή συμβαίνει συχνότερα στις μητέρες που μεταδίδουν	Μπορεί να εμφανιστεί διαφυγή de novo. Μπορεί να μεταβιβαστεί φορτίο μετά μητρική διαφυγή, που επιμένει ή υποχωρεί ανάλογα με το κοινό HLA με τη μητέρα και τον ιϊκό πολυμορφισμό
Χυμική ανοσία	Ανίχνευση αντιϊκής Nab* δραστηριότητας	Η παρουσία Nab δε συσχετίζεται πάντα με μειωμένη μεταδοτικότητα	Συσχετίζεται με καλύτερη κλινική έκβαση της HIV-1 λοίμωξης
Εξουδετερωτικά αντισώματα (Nab) (B-λεμφοκύτταρα)	Πιθανή διαφυγή		Πρόωμη έναρξη διαφυγής

*CTL: Cytotoxic T-lymphocyte
*Nab: Neutralising antibodies

ιού καθότι η κάθετη μετάδοση του HIV-2 είναι εξαιρετικά σπάνια⁴. Η Αμερικανική Παιδιατρική Ακαδημία, το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων⁵ και τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Λοιμώξεων^{6,7} συστήνουν ο έλεγχος για HIV να εντάσσεται στη ρουτίνα της προγεννητικής φροντίδας. Η εξέλιξη ταχέων μεθόδων ανίχνευσης του HIV με ευαισθησία και εξειδίκευση μεγαλύτερη του 99% επιτρέπουν την έγκαιρη διάγνωση, ακόμη και κατά τη φάση του τοκετού⁸. Οι μέθοδοι αυτές έχουν την πιθανότητα ψευδώς θετικού αποτελέσματος⁹, το οποίο πρέπει να εκλαμβάνεται ως αληθές έως ότου επιβεβαιωθεί η διάγνωση με ELISA και Western Blot.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Ο HIV-1 χαρακτηρίζεται από γενετικό πολυμορφισμό που οφείλεται σε λάθη που συμβαίνουν κατά το στάδιο της αντίστροφης μεταγραφής, λόγω του ταχύτατου ρυθμού πολλαπλασιασμού του ιού. Ο πολλαπλασιασμός του ιού συμβαίνει στο πολύ πρώιμο στάδιο της οξείας HIV-1 λοίμωξης, πριν από την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή, όπως επίσης και στην εξελισσόμενη νόσο, καθώς ο ιός υπερνικά τους κατασταλτικούς μηχανισμούς του μητρικού ανοσιακού συστήματος. Βασικούς παράγοντας κινδύνου για την κάθετη μετάδοση του HIV-1 είναι τα υψηλά επί-

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου για μετάδοση του HIV μέσω θηλασμού^{28,29}

Ισχυρή ένδειξη	Σχετική ένδειξη
Υψηλό ιϊκό φορτίο στο μητρικό πλάσμα ^{30,31}	Μη αποκλειστικός θηλασμός κατά τους 6 πρώτους μήνες ζωής ³⁹
Εξελισσόμενη νόσος/χαμηλά επίπεδα CD4-T λεμφοκυττάρων ^{32,33}	Υψηλό ιϊκό φορτίο στο μητρικό γάλα ⁴⁰
Παθολογία μαστών (μαστίτιδα, αποστήματα, τραυματισμένες θηλές) ^{30,34,35}	Υποκλινική μαστίτιδα (αυξημένα επίπεδα Na στο μητρικό γάλα) ^{41,42}
Πρωτογενής λοίμωξη ^{36,37}	Χαμηλά μητρικά επίπεδα βιταμινών Β, C και Ε ⁴³
Διάρκεια θηλασμού >6 μήνες ³⁸	Νεογνική μυκητίαση στόματος ³⁵

πεδα ιαιμίας στο μητρικό αίμα. Η ακριβής συμβολή της πρωτογενούς και της προϊούσας λοίμωξης στο συνολικό προφίλ της HIV-1 προσβεβλημένης εγκύου είναι δύσκολο να καθοριστεί, ωστόσο και στις δύο περιπτώσεις ο κίνδυνος μετάδοσης είναι μεγαλύτερος. Στις φάσεις αυτές, του αυξημένου πολλαπλασιασμού του ιού, υπάρχει ισχυρή πιθανότητα εμφάνισης ιϊκών μορφών με ειδικά εμβρυικά ή νεογνικά στοιχεία τροπισμού. Συγκεκριμένα, φαινοτυπικά γνωρίσματα που βασίζονται σε χαρακτηριστικά της κάψας του ιού φαίνεται πως κινητοποιούν διαδικασίες φυσικής επιλογής, όσον αφορά στη μετάδοση από τη μητέρα στο κύημα. Ταχέως πολλαπλασιαζόμενοι ιοί ικανοί να προάγουν τη δημιουργία συγκυτίων στις T-λεμφοκυτταρικές σειρές¹⁰, καθώς και ιοί με υψηλό ρυθμό πολλαπλασιασμού εντός των μακροφάγων¹¹, κυριαρχούν στην κάθετη μετάδοση. Ο πληθυσμός που ανιχνεύεται στο νεογνό δεν είναι απαραίτητως ομοιογενής όσον αφορά στο γενετικό υλικό και στη μορφολογία της κάψας, έχει ωστόσο την ικανότητα διαφοροποίησης με το χρόνο σε ποικίλους βαθμούς, γεγονός που συσχετίζεται μερικώς με τη βαρύτητα της νεογνικής νόσου¹². Ο HIV δεν ενοχοποιείται για συγγενείς δυσπλασίες.

Τα κυτοτοξικά T-λεμφοκύτταρα (CTLs) είναι σημαντικά στον έλεγχο του HIV-1 και η παρουσία τους στις τραχηλικές εκκρίσεις και στο μητρικό γάλα έχει ανασταλτική δράση στη μετάδοση του ιού στο νεογνό. Ο ιός έχει ικανότητα διαφυγής της ανοσίας του ξενιστή, μέσω μεμονωμένων αλλαγών σε αμινοξέα. Η ύπαρξη ανθεκτικών μεταλλάξεων δεν αυξάνει τη μεταδοτικότητα¹³, ωστόσο όταν το φορτίο των μεταλλαγμένων στελεχών είναι υψηλό η μετάδοση του ιού στο κύημα είναι αναπόφευκτη.

Η βαρύτητα εξέλιξης της νεογνικής προσβολής εξαρτάται από τη συμμετοχή κοινών HLA τάξεως 1 μορίων στην ανοσολογική απάντηση της μητέρας. Εάν η ανοσιακή αντίδραση της μητέρας στον ιό κινη-

τοποιήθηκε μέσω αντίδρασης σε ιϊκό πεπτιδίο μορίου του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας, που στο νεογνό είναι μητρικής προέλευσης, τότε αυτό μπορεί να εκδηλώσει μη ελεγχόμενη λοίμωξη. Εάν το συγκεκριμένο HLA μόριο στο παιδί είναι πατρικής προέλευσης, τότε είναι ικανό να εκδηλώσει ισχυρή CTL απάντηση στο συγκεκριμένο τύπο ιού. Η ανίχνευση εξουδετερωτικών αντισωμάτων στο νεογνό είναι μητρικής προέλευσης και δεν ισοδυναμεί με προστασία του νεογνού^{14,15,16}.

Στον πίνακα 1 συνοψίζονται η ανοσολογική απάντηση της εγκύου και του νεογνού στον HIV-1, η σχέση της απάντησης αυτής με την κάθετη μετάδοση και την ικανότητα του ιού να διαφεύγει της άμυνας του ξενιστή.

HIV ΚΑΙ ΘΗΛΑΣΜΟΣ

Ο κίνδυνος μεταγεννητικής μόλυνσης μέσω του θηλασμού εκτιμάται σε 16-29%¹⁷. Ο θηλασμός αυξάνει το συνολικό κίνδυνο κάθετης μετάδοσης κατά 14% όταν η μητέρα προσβληθεί πριν από τον τοκετό και κατά 30% όταν η πρωτολοίμωξη συμβεί μεταγεννητικά¹⁸. Παράταση του θηλασμού μέχρι το 2^ο έτος ζωής διπλασιάζει τον κίνδυνο μετάδοσης¹⁹. Ο HIV ανευρίσκεται στο μητρικό γάλα τόσο με τη μορφή ενδοκυττάρου DNA ιού, όσο και με τη μορφή ελεύθερου RNA ιού²⁰, ενώ έχει επίσης ανιχνευθεί στα μαστικά επιθηλιακά κύτταρα²¹. Ο HIV που προέρχεται από τα κύτταρα αυτά έχει εκλεκτικά πλεονεκτήματα όσον αφορά στην προσβολή των βλεννογόνιων επιθηλιακών κυττάρων και ενδεχομένως εμφανίζει τροπισμό προς τα κύτταρα του στοματικού και γαστρεντερικού βλεννογόνου του νεογνού²¹. Ο ιός εισέρχεται μέσω ρήξεων του βλεννογόνιου φραγμού ή μέσω προσβολής του βλεννολεμφοαδενοειδούς ιστού. Έτσι, συνθήκες που προκαλούν βλάβες στο εντερικό επιθήλιο, όπως η εισαγωγή εξανθρωποποιημένου αγελαδινού γάλακτος, αυξάνουν τον κίνδυνο μετάδοσης.

Πίνακας 3. Σχήματα πρόληψης της κάθετης μετάδοσης με βάση τους μητρικούς δείκτες

Στάδιο μητρικής νόσου (επίπεδα CD4/mm ³)	<200	200-500	>500
Αναμενόμενο ιικό φορτίο	Υψηλό	Μέτριο προς χαμηλό	Χαμηλό
Κίνδυνος μητρικού AIDS*/θανάτου	Υψηλός	Χαμηλός	Χαμηλός
Κίνδυνος κάθετης μετάδοσης	Υψηλός	Μέτριος	Χαμηλός
Προτεινόμενη προφυλακτική αγωγή για μη θηλάζουσες μητέρες	HAART*	Σχήμα HAART μικρής διάρκειας Προφύλαξη με διπλή ή τριπλή αντιρετροϊκή αγωγή	Προφύλαξη με μικρής διάρκειας διπλή ή τριπλή αντιρετροϊκή αγωγή
Προτεινόμενη προφυλακτική αγωγή για θηλάζουσες μητέρες	HAART	Σχήμα HAART μικρής διάρκειας Προφύλαξη με διπλή ή τριπλή αντιρετροϊκή αγωγή	Προφύλαξη με μικρής διάρκειας διπλή ή τριπλή αντιρετροϊκή αγωγή Καθοδήγηση για ασφαλείς τεχνικές θηλασμού

*AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome

*HAART: Highly Active Antiretro Viral Therapy

Τόσο οι ενδοκυττάρια, όσο και οι ελεύθερες μορφές του ιού μπορούν να διεισδύσουν στον υποβλεννογόνο χιτώνα του εντέρου, από ρήξεις ή εξελκώσεις του βλεννογόνου, μέσω υποδοχέων των Μ κυττάρων και των εντεροκυττάρων^{22,23}. Ανοσολογικοί παράγοντες του μητρικού γάλακτος, όπως ειδικά CD8 T-λεμφοκύτταρα και IgM ανοσοσφαιρίνες, διαδραματίζουν προστατευτικό ρόλο^{20,24}. Εκκριτικά IgA αντισώματα αντιπροσωπεύουν την κύρια χυμική ανοσία του μητρικού γάλακτος και δρουν αναστέλλοντας τη σύνδεση του ιού στους υποδοχείς των κυττάρων-στόχων²⁵. Επιπλέον, τα πολυμορφοπύρρηνα και επιθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν πρωτεασικό αναστολέα (secretory leukocyte protease inhibitor-SLPI), ο οποίος δρα στο κύτταρο-στόχο παρεμποδίζοντας όχι τη σύνδεση, αλλά την ενδοκυττάρωση του ιού²⁶. Συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του SLPI του μητρικού γάλακτος και στον κίνδυνο μόλυνσης του νεογνού είναι υπό μελέτη. Κάποιες μελέτες αναφέρουν την εμφάνιση ανθε-

κτικών μεταλλάξεων στο μητρικό γάλα σε υψηλότερο ποσοστό (65%) απ' ό,τι στο πλάσμα (50%)²⁷.

Στον πίνακα 2 αναφέρονται οι απόλυτοι και οι σχετικοί παράγοντες που επιδρούν θετικά στη μεταδοτικότητα του ιού μέσω του θηλασμού.

ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΚΑΘΕΤΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

Κάθετη μετάδοση συμβαίνει κυρίως κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της κύησης, κατά τον τοκετό και με το θηλασμό.

Παράγοντες που ευνοούν τη μετάδοση του ιού κατά την κύηση αποτελούν η ορομετατροπή της μητέρας, το προχωρημένο στάδιο μητρικής νόσου, ο υποσιτισμός, η συνύπαρξη άλλων σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων και η φτωχή απάντηση στην αντιρετροϊκή αγωγή. Έλλειψη βιταμίνης Α είναι συχνή σε προσβεβλημένες εγκύους και έχει συσχετισθεί με υψηλότερη μεταδοτικότητα και αυξημένη νεογνική θνησιμότητα⁴⁴, μέσω αδυναμίας ανοσολο-

γικής απάντησης τόσο της μητέρας, όσο και του νεογνού, παθολογίας πλακούντα και κόλπου και αυξημένου ιϊκού φορτίου στο αίμα και στο μητρικό γάλα⁴⁵. Παρεμβάσεις κατά την κύηση (αμνιοκέντηση, λήψη δείγματος χοριακών λαχνών) συστήνεται να πραγματοποιούνται υπό αντιρετροϊκή αγωγή. Κατά το τέλος της κύησης το κήμμα προσβάλλεται με μικρομεταγγίσεις μητρικού αίματος δια του ομφαλίου λώρου κατά τις συσπάσεις Braxton Hicks, κατά τις ωδίνες του τοκετού, δια του γαστρεντερικού συστήματος μετά από κατάποση μολυσμένου αμνιακού υγρού, ανιόντως μετά από ρήξη των εμβρυϊκών υμένων και με άμεση επαφή με μητρικό αίμα σε αποκόλληση πλακούντα ή κατά την εξώθηση¹⁷.

Η περιγεννητική μετάδοση ευνοείται από τον κοιλικό τοκετό, τη μεγάλη διάρκεια επαφή με αίμα και κοιλικές εκκρίσεις της μητέρας, την παρατεταμένη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων, την παρουσία χοριοαμνιονίτιδας, καθώς και από παρεμβάσεις που επιτείνουν την έκθεση του νεογνού στο μητρικό αίμα (περινεοτομή, χρήση εμβρουσκίου). Η προωρότητα αποτελεί συνθήκη αυξημένης μεταδοτικότητας του ιού στο νεογνό, πιθανώς λόγω του λεπτού δέρματος, της ευπάθειας των βλεννογόνων, της ανωριμότητας του ανοσοποιητικού του συστήματος και των χαμηλών επιπέδων IgG αντισωμάτων μητρικής προέλευσης¹⁷.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΘΕΤΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

Οι κοινές συστάσεις (UNAIDS, WHO, UNICEF) για πρόληψη της κάθετης μετάδοσης περιλαμβάνουν 5 φάσεις⁴⁵:

- Φάση 1: Έλεγχος για HIV πριν από τη σύλληψη, ενημέρωση σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος και συστάσεις για οικογενειακό προγραμματισμό.
- Φάση 2: Αντιρετροϊκή προφύλαξη στη μητέρα προγεννητικά, κατά τον τοκετό και στο νεογνό το ταχύτερο δυνατό μετά τη γέννηση.
- Φάση 3: Ενημέρωση όσον αφορά στην κατάλληλη μέθοδο σίτισης του νεογνού ανάλογα με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο.
- Φάση άλφα: Πρωτογενής πρόληψη μέσω ενημέρωσης σε θέματα σεξουαλικής συμπεριφοράς.
- Φάση ωμέγα: Υποστήριξη της πάσχουσας μητέρας, του παιδιού και της οικογένειας.

Το ιολογικό και ανοσολογικό status της εγκύου παρακολουθείται με έλεγχο του ιϊκού φορτίου και του επιπέδου των CD4-T λεμφοκυττάρων. Συστήνεται έναρξη θεραπείας σε επίπεδα CD4-T λεμφοκυττάρων χαμηλότερα από 200/mm³ ή ιϊκού RNA στο πλάσμα υψηλότερα από 55.000 αντίγραφα/ml. Η σύσταση αυτή εξατομικεύεται ανάλογα με την προ-

θυμοποίηση της γυναίκας να συμμορφωθεί σε μακροχρόνια θεραπεία και την εκτίμηση του οφέλους και των κινδύνων σε ασυμπτωματικά άτομα. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατατάσσονται στους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης τρानσκριπτάσης, στους μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης τρानσκριπτάσης και στους αναστολείς πρωτεάσης. Υπάρχει μεγάλη δυνατότητα συνδυασμών ανάμεσα σ' αυτές τις κατηγορίες.

Οι φυσιολογικές αλλαγές της κύησης επηρεάζουν τη φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική των αντιρετροϊκών σε όλα τα στάδια (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμό και απέκκριση). Συγκεκριμένα, τα αυξημένα επίπεδα προγεστερόνης μειώνουν την κινητικότητα του εντέρου και αυξάνουν τη γαστρική κένωση με συνέπεια να αυξάνεται ο χρόνος διόδου των φαρμάκων από το έντερο⁴⁶. Η αύξηση του νερού του σώματος κατά 8L, του όγκου του πλάσματος κατά 50% και των λιποαποθηκών, μεταβάλλουν την κατανομή τόσο των υδρόφιλων όσο και των λιπόφιλων φαρμάκων. Τα μειωμένα επίπεδα αλβουμίνης σε συνδυασμό με τη δράση των στεροϊδών ορμονών, έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του μη συνδεδεμένου κλάσματος των φαρμάκων στο πλάσμα, με συνέπεια την αύξηση του όγκου κατανομής και τη μείωση της Cmax. Υπάρχει διαφοροποίηση στη λειτουργικότητα ενζύμων και αύξηση στη νεφρική λειτουργία, οπότε επιταχύνεται η απέκκριση των φαρμάκων εκείνων που απεκκρίνονται από τους νεφρούς⁴⁶. Παρόλα αυτά δεν έχει προταθεί διαφορετική δοσολογία των αντιρετροϊκών κατά την κύηση, διότι είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν μελέτες φαρμακοκινητικής την περίοδο αυτή.

Οι οδηγίες της WHO όσον αφορά στη χορήγηση αντιρετροϊκών κατά την κύηση και λοχεία είναι οι ακόλουθες:

- Χορηγείται πάντα η αγωγή που επιβάλλει το στάδιο νόσου της μητέρας.
- Όταν η κατάσταση της μητέρας δεν απαιτεί θεραπεία, χορηγείται προφυλακτική αγωγή με πιο αποτελεσματικό σχήμα τη ζιδοβουδίνη (ZDV) από την 28^η εβδομάδα κύησης με μία δόση νεβιραπίνης (NVP) στη μητέρα κατά την έναρξη του τοκετού. Στο νεογνό χορηγείται μία δόση NVP το συντομότερο δυνατό μετά τη γέννηση και στη συνέχεια ZDV από του στόματος επί μία εβδομάδα. Με το σχήμα αυτό αναφέρονται πολύ χαμηλά ποσοστά περιγεννητικής μετάδοσης (1,1%), με ελάχιστο ιατρικό και οικονομικό κόστος¹.

Στις ασυμπτωματικές εγκύους με χαμηλό ιϊκό φορτίο στο πλάσμα (<10.000 RNA αντίγραφα/ml) και καλά επίπεδα CD4 (>200-350 κύτταρα/ul) προ-

τείνεται επίσης μικρής διάρκειας τριπλή αντιρετροϊκή αγωγή (short-term triple antiretroviral therapy-START), η οποία σταματά μετά τον τοκετό⁴⁷. Αντιρετροϊκή θεραπεία υψηλής δραστηριότητας (Highly Active Antiretroviral Therapy-HAART) μπορεί να χορηγηθεί όχι μόνο θεραπευτικά, αλλά και ως σχήμα πρόληψης της κάθετης μετάδοσης σε υψηλότερα επίπεδα CD4-T λεμφοκυττάρων². Συστήνεται να συμπεριλαμβάνεται η ζιδοβουδίνη (ZDV) σε κάθε αντιρετροϊκό σχήμα, γιατί παρουσιάζει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της κάθετης μετάδοσης, σχετική ασφάλεια και άριστη διέλευση από τον πλακούντα, επιτυγχάνοντας ικανοποιητικά επίπεδα στο αμνιακό υγρό και στο αίμα του ομφαλίου λώρου^{48,49}. Αντενδείκνυται ο συνδυασμός ZDV με σταβουδίνη ή διδανουσίνη, λόγω αυξημένου κινδύνου μιτοχονδριακής τοξικότητας κατά την κύηση¹. Η ανταπόκριση στη θεραπεία ελέγχεται με τακτικό έλεγχο του ιϊκού φορτίου.

Στον πίνακα 3 συνοψίζονται οι προτεινόμενοι συνδυασμοί φαρμάκων για πρόληψη της κάθετης μετάδοσης ανάλογα με το στάδιο νόσου της μητέρας.

Στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου υπάρχει αδυναμία κάλυψης του κόστους της αγωγής, προτείνονται τα εξής εναλλακτικά σχήματα:

1. Μονοθεραπεία με ZDV από την 28^η εβδ. κύησης και κατά τον τοκετό για τη μητέρα και για μία εβδομάδα για το νεογνό: στους μη θηλάζοντες πληθυσμούς αναφέρεται μείωση της κάθετης μετάδοσης κατά 2/3, από 25 σε 7,6%¹.
2. Συνδυασμός ZDV και λαμβουδίνης (3TC) από την 36^η εβδ. κύησης, κατά τον τοκετό και κατά την 1^η μεταγεννητική εβδ. για τη μητέρα, καθώς και κατά την 1^η εβδ. ζωής του νεογνού.
3. Μία μεμονωμένη δόση NVP στη μητέρα κατά τον τοκετό και μία στο νεογνό.

Η προφυλακτική χορήγηση μίας δόσης νεβιραπίνης (NVP) ενοχοποιείται για εμφάνιση ανθεκτικών μεταλλάξεων λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της⁵⁰, σε ποσοστό 60% των μητέρων και 50% των νεογνών. Προσθήκη ZDV ή/και 3TC για 4-7 ημέρες μεταγεννητικά μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών στο 10%².

Κίνδυνοι από την ART: Όσον αφορά στο έμβρυο, ο δυνητικός κίνδυνος μετά από έκθεση σε αντιρετροϊκά φάρμακα εξαρτάται όχι μόνο από τα ίδια τα φάρμακα, αλλά και από τη χορηγούμενη δόση, την ηλικία κύησης του εμβρύου κατά την έκθεση, τη χρονική διάρκεια της έκθεσης, την αλληλεπίδραση με άλλους παράγοντες στους οποίους εκτίθεται και το γενετικό υπόστρωμα μητέρας και εμβρύου. Εάν η κατάσταση της εγκύου το επιτρέπει, συστήνεται να αποφεύγεται η θεραπεία κατά τη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου της κύ-

ησης, γιατί οι επιδράσεις των αντιρετροϊκών κατά το στάδιο της οργανογένεσης δεν έχουν διευκρινισθεί. Εξαιρούνται οι γυναίκες που έχουν συλλάβει υπό αγωγή¹⁹. Έχει αναφερθεί αυξημένη συχνότητα πρόωρου τοκετού⁵¹.

Η λήψη αναστολέων της ανάστροφης τρανσκριπτάσης κατά την κύηση συσχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα της εγκύου. Αναφέρεται οξεία λιπώδης διήθηση του ήπατος και σύνδρομο HELLP, λόγω βλάβης του μιτοχονδριακού DNA και διαταραχής στην οξειδωση των λιπαρών οξέων και γαλακτική οξέωση, η οποία σε βαριές καταστάσεις μιμείται εικόνα προεκλαμψίας. Επίσης, αναφέρονται μυοπάθεια, καρδιομυοπάθεια και παγκρεατίτιδα. Σχήματα HAART που περιλαμβάνουν NVP ενέχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών², γι' αυτό και η NVP πρέπει να χορηγείται μόνο θεραπευτικά και όχι για προφύλαξη από κάθετη μετάδοση^{52,53,54,55,56}. Συγκεκριμένα, η χρόνια λήψη NVP ενέχει κίνδυνο βαριάς ηπατοτοξικότητας, απειλητικής για τη ζωή και δερματικών εκδηλώσεων υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson. Αυτές οι αντιδράσεις εμφανίζονται συχνότερα σε επίπεδα CD4-T λεμφοκυττάρων υψηλότερα από 250/mm³ πριν από τη θεραπεία, κατά τις πρώτες 6-18 εβδομάδες αγωγής. Σ' αυτές τις εγκύους πρέπει να γίνεται τακτικός έλεγχος ηπατικών δοκιμασιών. Οι αναστολείς πρωτεάσης έχουν συσχετισθεί με εμφάνιση ή επιδείνωση του διαβήτη κύησης⁵⁷, νεφρολιθίαση και υπερχοληρυθριναιμία. Φαρμακευτική αντοχή αναπτύσσεται γρηγορότερα στους μη-νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης τρανσκριπτάσης, με μία μεμονωμένη μετάλλαξη στο γονιδίωμα του ιού⁵⁸. Φάρμακα αυτής της κατηγορίας (efavirenz) έχουν ενοχοποιηθεί για τερατογενέσεις σε πειραματόζωα¹. Συστήνεται επίσης η συμπληρωματική χορήγηση βιταμινών A, B, C και E, οι οποίες επιβραδύνουν την εξέλιξη της HIV νόσου⁴³.

Οι επίσημες οδηγίες από τη UNAIDS συνιστούν πλήρη αποφυγή του θηλασμού σε όλες τις οροθετικές μητέρες. Στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου δεν υπάρχει η δυνατότητα τεχνητής διατροφής, συστήνεται αποκλειστικός θηλασμός για τους πρώτους 6 μήνες ζωής του νεογνού, με καλή υγεία των μαστών. Η παστερίωση του μητρικού γάλακτος είναι αποτελεσματική μέθοδος εξάλειψης των εξωκυττάρων στελεχών του ιού⁵⁹.

Το ανασυνδυασμένο εμβόλιο ζώντος HIV-1 ιού (vCP205) επιτυγχάνει ικανοποιητικό τίτλο CD8 T-λεμφοκυττάρων μέσα στις πρώτες 6 εβδομάδες από την εφαρμογή. Προτείνεται η ενεργητική ανοσοποίηση σε συνδυασμό με ταυτόχρονη χορήγηση προφυλακτικής ART στο νεογνό, όταν ο θηλασμός κρίνεται

απαραίτητος⁶⁰. Είναι υπό συζήτηση η ταυτόχρονη λήψη αντιρετροϊκών από τη θηλάζουσα μητέρα για διάστημα από μία εβδομάδα έως 6 μήνες⁶¹, με στόχο τη μείωση του ιικού της φορτίου. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να επισημανθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ανθεκτικών HIV στελεχών στο νεογνό που δε λαμβάνει ART, λόγω των υποθεραπευτικών συγκεντρώσεων των φαρμάκων στο μητρικό γάλα⁶². Επιπλέον, είναι άγνωστος ο βαθμός τοξικότητας των αντιρετροϊκών μετά από χρόνια έκθεση μέσω του θηλασμού.

ΜΑΙΕΥΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

Προγραμματισμένη καισαρική τομή πριν από την έναρξη του τοκετού και τη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων (PEY) μειώνει τον κίνδυνο περιγεννητικής μετάδοσης του HIV κατά 50%. Ο κίνδυνος μετάδοσης αυξάνει κατά 2% κάθε ώρα μετά από τη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων¹⁹, οπότε και η διενέργεια καισαρικής τομής στην περίπτωση αυτή δε μειώνει σημαντικά τη μεταδοτικότητα σε σχέση με τον κοιλιακό τοκετό. Περιοριστικά κάθετη μετάδοση έχουν περιγραφεί σε όλα τα επίπεδα μητρικού ιικού φορτίου⁶³, ωστόσο επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες αποδεικνύουν πως επίπεδα RNA του ιού <1.000/ml ή μη ανιχνεύσιμα, έχουν πολύ χαμηλά ποσοστά περιγεννητικής μετάδοσης^{64,65,66}. Σε εγκύους με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο τα πλεονεκτήματα της καισαρικής τομής είναι αβέβαια⁶⁷. Επιπλέον, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πως η μετεγχειρητική νοσηρότητα των γυναικών αυτών είναι αυξημένη: μελέτες υποδεικνύουν πως τα ποσοστά σήψης μετά από καισαρική τομή είναι αυξημένα στις HIV-προσβεβλημένες γυναίκες σε σύγκριση με τις μη προσβεβλημένες και η συχνότητα επιπλοκών σχετίζεται με το βαθμό ανοσοκαταστολής^{68,69}. Το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων & Γυναικολόγων (ACOG) έχει θέσει το όριο των 1.000 αντιγράφων RNA του ιού/ml πάνω από το οποίο συνιστά προγραμματισμένη καισαρική τομή⁷⁰, ενώ σε κάθε περίπτωση συστήνει χημειοπροφύλαξη ανεξαρτήτως ιικού φορτίου. Σε περίπτωση οξέος κοιλιακού τοκετού χορηγείται συνδυασμένη θεραπεία που περιλαμβάνει NVP, η οποία διέρχεται γρήγορα τον πλακούντα και επιτυγχάνει ικανοποιητικά επίπεδα στο πλάσμα του νεογνού. Αναφέρονται συστάσεις για αποστείρωση του πυελογεννητικού σωλήνα με αντισηπτικό/αντιικό παράγοντα (π.χ. χλωρεξιδίνη), διότι στις κοιλιακές εκκρίσεις ανευρίσκονται τόσο ελεύθερες, όσο και ενδοκυττάρειες μορφές του ιού. Τεχνητή ρήξη θυλακίου επιτρέπεται μόνο πριν από την εξώθηση και συνιστάται αποφυγή οποιουδήποτε χειρισμού που παρατείνει την έκθεση του νεογνού στο μητρικό αίμα. Τα βραχεία σχήματα στεροειδών για προαγωγή της ωριμότητας των εμβρυϊκών πνευ-

μόνων δεν αντενδείκνυνται.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ^{19,71}

• Διάγνωση

Ο πρώτος έλεγχος γίνεται κατά τις πρώτες 48 ώρες ζωής με ανίχνευση προ-ιικής μορφής DNA με PCR στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος ή με αναζήτηση του ιικού RNA φορτίου. Αποκλεισμός λοίμωξης γίνεται με επανειλημμένο αρνητικό έλεγχο στον 1^ο και 4^ο μήνα ζωής⁷². Η χορήγηση αντιρετροϊκών και ιδίως συνδυασμού, καθυστερεί την ανίχνευση τόσο του DNA, όσο και του RNA του HIV, γι' αυτό το 2^ο δείγμα λαμβάνεται σε ηλικία 6 εβδομάδων μετά από διακοπή της αγωγής για 2 εβδομάδες. Η ύπαρξη αντισωμάτων δεν αξιολογείται, διότι τα αντισώματα μητρικής προελεύσεως ανιχνεύονται μέχρι την ηλικία των 18 μηνών.

• Θεραπεία

Τα νεογνά έχουν βραδύτερο ρυθμό μεταβολισμού των φαρμάκων λόγω ανωριμότητας στη γλυκουρονίδωση και στη νεφρική λειτουργία. Η ανεπάρκεια αυτή των μεταβολικών οδών είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη διάρκεια κύησης. Προτιμώνται φάρμακα των οποίων η φαρμακοκινητική έχει μελετηθεί με βάση τις ιδιαιτερότητες των νεογνών, όπως ZDV και 3TC. Έναρξη της αγωγής πρέπει να γίνεται μέσα στις πρώτες 4 ώρες από τη γέννηση¹⁹.

• Ενδείξεις μονοθεραπείας με ZDV:

1. Νεογνά μητέρων που λάμβαναν μονοθεραπεία με ZDV κατά την κύηση⁷².
2. Νεογνά μητέρων υπό συνδυασμένη αγωγή, που κατά τον τοκετό είχαν ιικό φορτίο <50 αντίγραφα RNA/ml.
- Ενδείξεις συνδυασμένης τριπλής θεραπείας:
 1. Νεογνά οροθετικών μητέρων οι οποίες διαγνώστηκαν περιγεννητικά και η αγωγή στο νεογνό ξεκίνησε μέσα σε 48-72 ώρες από τη γέννηση.
 2. Πρόωρος τοκετός πριν από την έναρξη της προγραμματισμένης αγωγής στη μητέρα ή πριν από τον καθορισμό του ιικού φορτίου της μητέρας.
 3. Παρατεταμένη ρήξη εμβρυϊκών υμένων.
 4. Νεογνά μητέρων με αντίσταση στα αντιρετροϊκά φάρμακα.

Η ZDV συνεχίζεται επί 6 εβδομάδες οπότε προτίθεται τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη για πρόληψη πνευμονίας από *Pneumocystis carinii*, έως ότου αποκλεισθεί η HIV λοίμωξη σε ηλικία 4 μηνών. Το πρόγραμμα βασικού εμβολιασμού ακολουθείται κανονικά στο διάστημα αυτό, με εξαίρεση τα εμβόλια ζώντων εξασθενημένων ιών⁷¹.

Η αντιρετροϊκή αγωγή κατά τη νεογνική ηλικία μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.

Αναφέρεται τοξικότητα μιτοχονδρίων από τα νουκλεοσιδικά ανάλογα, τα οποία προκαλούν καταστροφή του μιτοχονδριακού DNA, πολυοργανική ανεπάρκεια και αναιμία. Υπόνοια μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας πρέπει να τίθεται σε μη προσβεβλημένα νεογνά με περιγεννητική έκθεση σε ART, τα οποία παρουσιάζουν νευρολογική σημειολογία ακαθόριστης αιτιολογίας. Επισημαίνεται η ανάγκη μακροχρόνιου follow-up σε κάθε παιδί με ιστορικό ενδομήτριας έκθεσης σε ART. Καταστολή του μυελού των οστών με εκδηλώσεις αναιμίας και ουδετεροπενίας είναι εντονότερες μετά από συνδυασμένη ή παρατεταμένη θεραπεία και είναι αναστρέψιμη. Σπανίως αναφέρονται διαταραχές στην αιμοποίηση, που παρατείνονται μέχρι την ηλικία των 18 μηνών⁴⁷. Καρκινογένεση ως συνέπεια των αντιρετροϊκών φαρμάκων δεν έχει αναφερθεί.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης κατά την περιγεννητική περίοδο εστιάζεται στη φροντίδα της προσβεβλημένης εγκύου και στην πρόληψη της μετάδοσης του ιού στο νεογνό. Μια ολιστική προσέγγιση αυτών των στόχων απαιτεί θεραπευτική ομάδα αποτελούμενη από μαιευτήρα, νεογνολόγο, λοιμωξιολόγο ειδικό στον HIV και ομάδα υποστήριξης. Οι ενδείξεις αντιρετροϊκής αγωγής δεν διαφοροποιούνται από την παρουσία κύησης και η χορήγηση γίνεται τόσο σε θεραπευτική, όσο και σε προληπτική βάση. Απαιτείται αυστηρή συμμόρφωση στην αγωγή προκειμένου να περιοριστεί η εμφάνιση ανθεκτικών μεταλλάξεων. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα στις περιπτώσεις αυτές είναι η ζιδοβουδίνη και η λαμβουδίνη, με προσθήκη ενός αναστολέα πρωτεάσης ή νεβιραπίνης. Η χρήση αντιρετροϊκών κατά την κύηση επιπλέκεται από διαφορές στη φαρμακοκινητική και στο βαθμό τοξικότητας σε σχέση με μη εγκύους. Παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία γίνεται με τακτικό έλεγχο του ιϊκού φορτίου. Η καισαρική τομή είναι ο ενδεδειγμένος τρόπος τοκετού, ωστόσο τα πλεονεκτήματά της είναι αβέβαια σε μη ανιχνεύσιμο ιϊκό φορτίο. Όσον αφορά στον θηλασμό, παρόλο που συνεπάγεται έκθεση του νεογνού στον HIV, ο κίνδυνος μόλυνσης επηρεάζεται από παράγοντες όπως η διάρκεια, η αποκλειστικότητα ή μη του θηλασμού, η υγεία του μαστού και το ανοσολογικό status της μητέρας. Στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου η σύσταση για τεχνητή διατροφή δεν είναι πάντα εφικτή, 6 μήνες αποκλειστικού θηλασμού με ταυτόχρονη χημειοπροφύλαξη και παθητική ανοσοποίηση θεωρείται ως η πιο ασφαλής πρόταση.

Summary

Giougi E, Tsakalidis Ch, Pehlivani E, Vavilis D, Nikolaidis N

Mother-to-child transmission of HIV: immunology - prevention - management

Helen Obstet Gynecol 19(4):366-376, 2007

Transmission of the Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) from mother to child can occur during the intrapartum, peripartum or antepartum period and has been basically associated with maternal plasma viral load, CD4 lymphocyte count, prematurity, the mode of infant delivery, length of rupture of membranes and breastfeeding.

The use of combination antiretroviral regimens during pregnancy, elective cesarean section with detectable viral load at the time of delivery, chemoprophylaxis and formula feeding of the exposed neonate have reduced the rate of mother-to-child HIV transmission to ~1%. Breastfeeding is contraindicated due to high risk of transmission. Nevertheless, in developing countries breastfeeding recommendations are complex because of the health risk of undernutrition. The use of recombinant canarypox ALVAC vaccine against HIV-1 (vCP205) appears to be safe and immunogenic in HIV-exposed infants.

Key words: *perinatal HIV-1, pregnancy, newborn, immunity, pharmacotherapy.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moodley J, Moodley D. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2005; 19(2):169-183.
2. McIntyre J. Strategies to prevent mother-to-child transmission of HIV [HIV infections and AIDS] Curr Opin Infect Dis 2006; 19(1):33-38.
3. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, de Vincenzi I, Saba J, Hoff E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. JAMA 2000; 283:1175-82.
4. Human immunodeficiency virus screening. Joint statement of the American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Pediatrics 1999; 104:128.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Revised recommendations for HIV screening of pregnant women. MMWR Recomm Rep 2001; 50:59-86. Available at: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5019a2.htm. Accessed July 4, 2006.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Advancing HIV prevention: new strategies

- for a changing epidemic-United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003; 52:329–332. Available at: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5215a1.htm. Accessed July 4, 2006.
7. Branson BM. Rapid HIV testing: 2005 update. Available at: www.cdc.gov/hiv/rapid_testing/materials/USCA_Branson.pdf. Accessed July 4, 2006.
 8. Doran TI, Parra E. False positive and indeterminate human immunodeficiency virus test results in pregnant women. *Arch Fam Med* 2000; 9:924-929.
 9. Andreasson PA, Dias F, Naucler A, Andersson S, Biberfeld G. A prospective study of vertical transmission of HIV-2 in Bissau, Guinea-Bissau. *AIDS* 1993; 7: 989-993.
 10. Scarlatti G, Hodara V, Rossi P, Muggiasca L, Bucceri A, Albert J, et al. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) from mother to child correlates with viral phenotype. *Virology* 1993; 197(2):624-629.
 11. Lathey JL, Tsou J, Brinker K, Hsia K, Meyer WA 3rd, Spector SA. Lack of autologous neutralizing antibody to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and macrophage tropism are associated with mother-to-infant transmission. *J Infect Dis* 1999; 180(2):344-350.
 12. Ganeshan S, Dickover R, Korber BT, Bryson YJ, Wolinsky SM. Human immunodeficiency virus type 1 genetic evolution in children with different rates of development of disease. *J Virol* 1997; 71(1):663-677.
 13. Pillay T, Phillips RE. Adaptive evolution in perinatal HIV-1. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19(2):211-229.
 14. Scarlatti G, Leitner T, Hodara V, Halapi E, Rossi P, Albert J, et al. Neutralizing antibodies and viral characteristics in mother-to-child transmission of HIV-1. *Aids* 1993; 7(supplement 2):S45-S48.
 15. Louisirotnachanakul S, Beddows S, Cheingsong R, Shaffer N, Mastro TD, Likanonsakul S, et al. Role of maternal humoral immunity in vertical transmission of HIV-1 subtype E in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21(4):259-265.
 16. Hengel RL, Kennedy MS, Steketee RW, Thea DM, Abrams EJ, Lambert G, et al. Neutralizing antibody and perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14(6):475-481.
 17. Merchant RH, Lala MM. Prevention of mother-to-child transmission of HIV - An overview. *Indian J Med Res* 2005; 121(4):489-501.
 18. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risks of HIV-1 transmission through breast feeding. *Lancet* 1992; 340:585-588.
 19. Lyall H, Foster C. Current Guidelines for the management of UK Infants born to HIV-1 infected mothers. *Early Human Development* 2005, 81:103-110.
 20. Van de Perre P, Simonon A, Hitimana DG, Dabis F, Msellati P, Mukamabano B, et al. Infective and anti-infective properties of breast milk from HIV-1-infected women. *Lancet* 1993; 341:914-918.
 21. Toniolo A, Serra C, Conaldi PG, Basolo F, Falcone V, Dolei A. Productive HIV-1 infection of normal human mammary epithelial cells. *AIDS* 1995; 9:859-866.
 22. Bomsel M. Transcytosis of infectious human immunodeficiency virus across a tight human epithelial cell line barrier. *Nat Med* 1997; 3:42-47.
 23. Bomsel M, Heyman M, Hocini H, Lagaye S, Belec L, Dupont C, et al. Intracellular neutralization of HIV transcytosis across tight epithelial barriers by anti-HIV envelope protein dIgA or IgM. *Immunity* 1998; 9:277-287.
 24. Sabbaj S, Edwards BH, Ghosh MK, Semrau K, Cheelo S, Thea DM, et al. Human immunodeficiency virus-specific CD8(C) T cells in human breast milk. *J Virol* 2002; 76:7365-7373.
 25. Welsh JK, May JT. Anti-infective properties of breast milk. *J Pediatrics* 1979; 94:1-9.
 26. McNeely TB, Dealy M, Dripps DJ, Orenstein JM, Eisenberg SP, Wahl SM. Secretory leukocyte protease inhibitor: a human saliva protein exhibiting anti-human immunodeficiency virus 1 activity in vitro. *J Clin Invest* 1995; 96:456-464.
 27. Lee EJ, Kantor R, Zijenah L, Sheldon W, Emel L, Mateta P. Breast-milk shedding of drug-resistant HIV-1 subtype C in women exposed to single-dose nevirapine. *J Infect Dis* 2005; 192:1260-1264.
 28. Fowler MG, Newell ML. Breastfeeding and HIV-1 transmission in resource-limited settings. *JAIDS* 2002; 30:230-239.
 29. John-Stewart G, Mbori-Ngacha D, Ekpini R, Janoff EN, Nkengasong J, Read JS, et al. Breastfeeding and transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:196-202.
 30. John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha DA, Richardson BA, Panteleeff D, Mwatha A,

- et al. Correlates of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: association with maternal plasma HIV-1 RNA load, genital HIV-1 DNA shedding, and breast infections. *J Infect Dis* 2001; 183:206-212.
31. Fawzi W, Msamanga G, Spiegelman D, Renjifo B, Bang H, Kapiga S, et al. Transmission of HIV-1 through breastfeeding among women in Dares Salaam, Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31:331-338.
 32. The Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *JID* 2004; 189:2154-2166.
 33. Leroy V, Karon JM, Alioum A, Ekpini ER, van de Perre P, Greenberg AE, et al. Postnatal transmission of HIV-1 after a maternal short-course zidovudine peripartum regimen in West Africa: a pooled analysis of two randomized clinical trials. *AIDS* 2003; 17:1493-1501.
 34. Embree JE, Njenga S, Datta P, Nagelkerke NJ, Ndinya-Achola JO, Mohammed Z, et al. Risk factors for postnatal mother-child transmission of HIV-1. *AIDS* 2000; 14:2535-2541.
 35. Ekpini ER, Wiktor SZ, Satten GA, Adjorlolo-Johnson GT, Sibailly TS, Ou CY, et al. Late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Lancet* 1997; 349:1054-1059.
 36. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324:961-964.
 37. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992; 340:585-588.
 38. The Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *JID* 2004; 189:2154-2166.
 39. Coutoudis A, Pillay K, Kuhn L, Spooner E, Tsai WY, Coovadia HM, et al. Method of feeding and transmission of HIV-1 from mothers to children by 15 months of age: prospective cohort study from Durban, South Africa. *AIDS* 2001; 15:379-387.
 40. Guay LA, Hom DL, Mmiro F, Piwowar EM, Kabengeru S, Parsons J, et al. Detection of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) DNA and p24 antigen in breast milk of HIV-1-infected Ugandan women and vertical transmission. *Pediatrics* 1996; 98:438-444.
 41. Willumsen JF, Filteau SM, Coutoudis A, Newell ML, Rollins NC, Coovadia HM, et al. Breast milk RNA viral load in HIV-infected South African women: effects of subclinical mastitis and infant feeding. *AIDS* 2003; 17:407-414.
 42. Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, Hoover DR, Quinn TC, Lan Y, et al. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1999; 180:93-98.
 43. Fawzi WW, Msamanga GI, Hunter D, Renjifo B, Antelman G, Bang H, et al. Randomized trial of vitamin supplements in relation to transmission of HIV-1 through breastfeeding and early child mortality. *AIDS* 2002; 16:1935-1944.
 44. Semba RD. Overview of the potential role of vitamin A in mother-to-child transmission of HIV-1. *Acta Paediatr* 1997; 421 (Suppl):107-12.
 45. UNAIDS Asia Pacific Intercountry Team Bangkok, UNICEF East Asia Pacific Regional Office, WHO Thailand. Large Scale Implementation for the Prevention of Mother To Child Transmission of HIV. 1999; Available from http://www.dec.org/pdf_docs/PNACN748.pdf. Accessed July 4, 2006.
 46. Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33:328-43.
 47. Le Chenadec J, Mayaux MJ, Guihenneuc-Jouyau C, Blanche S. Enquete Perinatale Francaise Study Group. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS* 2003; 17(14):2053-61.
 48. Moodley D, Pillay K, Naidoo K, Moodley J, Johnson MA, Moore KH, et al. Pharmacokinetics of zidovudine and lamivudine in neonates following coadministration of oral doses every 12 hours. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:732-41.
 49. Capparelli E, Mirochnick M, Acosta EP, Luzuriaga K, Bryson Y, Wara D, et al. Lamivudine Pharmacokinetics in Infants - A population analysis across studies. *Pediatr Res* 2004; 55:328A.
 50. Guay LA, Mosoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of MTCT of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354:795-802.
 51. Watts HD. Management of human

- immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Engl J Med* 2002; 346:1879-91.
52. Food and Drug Administration. Important drug warning: retyped text of a letter from Bristol-Myers Squibb January 5, 2001.
 53. Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sexually Transmitted Infections* 2002; 78:58-9.
 54. Stern JO, Robinson PA, Love J, Lanes S, Imperiale MS, Mayers DL. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34 (Suppl. 1):S21-33.
 55. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, van der Horst C, Hamrick HJ, Powderly WG, et al. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis* 2001; 32:124-9.
 56. Lyons F, Hopkins S, McGeary A, Sheehan G, Bergin C, Mulcahy F, et al. Nevirapine tolerability in HIV infected women in pregnancy - A word of caution [abstract]. 2nd IAS conference on HIV pathogenesis and Treatment, Paris, 2003.
 57. El Beitune P, Duarte G, Foss MC, Montenegro RM Jr, Spara P, Quintana SM, et al. Effect of antiretroviral agents on carbohydrate metabolism in HIV-1 infected pregnant women. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22 (1):59-63.
 58. Murphy RL, Montaner J. Nevirapine: A review of its development, pharmacological profile and potential for clinical use. *Exp Opin Invest Drugs* 1996; 5:1183-99.
 59. Jeffrey B, Weber L, Makhondo R, Erasmus D. Determination of effectiveness of inactivation of Human Immunodeficiency Virus by Pretoria pasteurisation. *J Trop Paediatrics* 2001; 47:345-349.
 60. Johnson DC, McFarland EJ, Muresan P, Fenton T, McNamara J, Read JS, et al. Safety and Immunogenicity of an HIV-1 Recombinant Canarypox Vaccine in Newborns and Infants of HIV-1-Infected Women. *The Journal of Infectious Diseases* 2005; 192:2129-2133.
 61. Gaillard P, Fowler MG, Dabis F, Coovadia H, Van Der Horst C, Van Rompay K, et al. Use of antiretroviral drugs to prevent HIV-1 transmission through breast-feeding: from animal studies to randomized clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:178-187.
 62. Coutsoydis A. Breastfeeding and HIV. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* Vol. 19, No. 2, pp. 185-196, 2005.
 63. 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.
 64. 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.
 65. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P, et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *JAMA* 2002; 288:189-98.
 66. McGowan JP, Crane M, Wiznia AA, Blum S. Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infected pregnant women. *Obstet Gynecol* 1999; 94:641-6.
 67. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type I RNA and the risk of perinatal transmission. *Women and Infants Transmission Study Group. N Engl J Med* 1999; 341:394-402.
 68. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Management of HIV in pregnancy. *Guideline* 2004; April (no. 39).
 69. European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999; 353:1035-1039.
 70. ACOG committee opinion: Scheduled Cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 73:279-81.
 71. Goldschmidt RH, Fogler JA. Opportunities to Prevent HIV Transmission to Newborns. *Pediatrics* 2006; 117(1):208-209.
 72. British HIV Association (BHIVA). Guidelines for the Management of HIV Infection in Pregnant Women and the Prevention of Mother-to-Child Transmission: www.bhiva.org. (Update 31 March 2005).