

Update landelijk hiv-expositie protocol neonaten, inclusief follow-up pasgeborene en kind

Protocol Pediatrisch Hiv Overleg Nederland (PHON)

Pediatrisch hiv overleg Nederland

Amalia Kinderziekenhuis/Nijmegen UMC, afd. pediatrische Immunologie en Infectieziekten

Beatrix Kinderziekenhuis/Groningen UMC, afd. pediatrische Immunologie en Infectieziekten

Emma Kinderziekenhuis/Amsterdam-UMC, afd. pediatrische Immunologie en Infectieziekten

Sophia Kinderziekenhuis/Erasmus MC Rotterdam, afd. pediatrische Immunologie en Infectieziekten

Wilhelmina Kinderziekenhuis-UMC Utrecht, afd. pediatrische Immunologie en Infectieziekten

Update 9 sept 2023

Inhoud

1. Inleiding en afkortingen
2. Algemene uitgangspunten PEP
3. Klinische scenario's en PEP keuze kind
4. Tijdstippen van toediening en wat te doen bij braken
5. Flesvoeding versus borstvoeding
6. Follow-up kind

1. Inleiding

Preventie van hiv-transmissie van moeder naar kind berust op een tweetal pijlers: het maternale deel (zwangerschap en bevalling) en het neonatale/kind deel. Cohortstudies hebben laten zien dat de preventie van hiv moeder-kind transmissie zeer effectief is met transmissie percentages < 1 % (1,2).

Binnen de Nederlandse Vereniging voor hiv-behandelaren (NVHB) is afgesproken dat voor het beleid met betrekking tot de preventie van hiv moeder-kind overdracht, de Amerikaanse richtlijn (DHHS) gevolgd zal worden (1). Waar het beleid in de Nederlandse situatie afwijkt van deze richtlijn wordt een commentaar op de NVHB-website geplaatst. Dit is het geval voor het neonatale deel van de hiv-moeder kind transmissie preventie richtlijn, waar op onderdelen de Britse richtlijn (BHIVA) gevolgd wordt (2).

Deze richtlijn is een update van het beleid bij de HIV geëxposeerde pasgeborene en de follow-up van geëxposeerde kinderen. De richtlijn zal op de website van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) geplaatst worden als sectierichtlijn, zodat de adviezen goed toegankelijk zijn voor alle Nederlandse kinderartsen. Op de NVHB-site zal naar het protocol op de NVK-site verwezen worden.

Doel van deze richtlijn

Landelijke uniforme aanpak in

- Maatregelen ter voorkoming van hiv-overdracht van moeder naar kind, postpartum deel
- Wijze van voeden
- Follow-up van het kind (vaststellen hiv-status en monitoring bijwerkingen antiretrovirale medicatie)

Werkwijze PHON

De revisie (2023) van dit protocol is voorbereid door het Pediatrisch HIV Overleg Nederland (PHON). De conceptversie is voorgelegd aan de leden van de sectie infectieziekten van de NVK en aan de richtlijnencommissie van de NVHB. Het commentaar dat hieruit naar voren kwam is verwerkt, waarna het protocol door het PHON is vastgesteld.

Belangenverstremming

In het kader van deze richtlijn is geen belangenverstremming gemeld.

Afkortingen

ARV	antiretroviraal geneesmiddel
cART	combinatie antiretrovirale therapie
PEP	post expositieprofylaxe (met antiretrovirale medicatie)
VL	virale load

2. Algemene uitgangspunten neonatale PEP

- Iedere pasgeborene van een hiv-geïnfecteerde zwangere dient te starten met PEP, ongeacht de hiv-RNA concentratie (virale load) van de zwangere.
- Start PEP medicatie zo spoedig mogelijk postpartum, binnen 4 uur (tot uiterlijk 48 uur postpartum).

- De keuze van de PEP medicatie is afhankelijk van het ingeschatte risico op transmissie en de maternale hiv gevoeligheid (zie punt 3).

3. Klinische scenario's en PEP keuze kind

Scenario 1: zeer laag risico op transmissie	PEP keuze en duur voor kind
<p>Kind is \geq 37 weken én</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Moeder heeft cART gebruikt gedurende > 10 weken opeenvolgend tijdens de zwangerschap én ▪ Heeft virale suppressie bereikt of gehandhaafd met tenminste 2x een hiv-RNA < 50 k/ml met tenminste 4 weken tussen de 2 bepalingen tijdens de rest van de zwangerschap én ▪ Heeft een hiv-RNA < 50 k/ml bij een zwangerschapsduur van 36 weken of daarna én ▪ Heeft geen acute hiv-infectie tijdens de zwangerschap én ▪ Heeft een goede therapietrouw/er zijn geen zorgen over therapietrouw 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zidovudine (AZT, ZDV) gedurende 2 weken ^{1,2} voor dosering: zie kinderformularium ▪ Dit geldt ook voor kinderen die borstvoeding krijgen van moeders met maximaal onderdrukte hiv-RNA ². Zie ook bij punt 5.1.
<p>Scenario 2: laag risico op transmissie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aan niet alle criteria van scenario 1 wordt voldaan maar de maternale hiv-RNA is wel < 50 k/ml bij 36 weken zwangerschap of daarna of ▪ De baby wordt prematuur geboren (< 37 weken) maar heeft geen verhoogd risico op transmissie ¹ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zidovudine (AZT, ZDV) gedurende 4 weken ² voor dosering: zie kinderformularium
<p>Scenario 3: verhoogd risico op transmissie</p> <p>Dit is het geval als</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Moeder geen cART heeft gebruikt tijdens de zwangerschap of alleen tijdens de partus of ▪ Moeder heeft geen maximale virale suppressie bereikt (tenminste 2 hiv-RNA bepalingen <50 k/ml met tenminste 4 weken tussen de 2 bepalingen, binnen 4 weken voor de partus) of ▪ Heeft een primaire of acute hiv-infectie tijdens de zwangerschap of tijdens borstvoeding (in dit geval BV onmiddellijk stoppen). 	<p>PEP keuze kind</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bij verhoogd risico en (nog) onbekende maternale resistentie zal gewoonlijk zidovudine/lamivudine met een 3^e middel aangewezen zijn. Voorheen werd voornamelijk nevirapine hiervoor ingezet, tegenwoordig wordt ook gekozen voor raltegravir. Voor doseringen: zie kinderformularium ▪ Keuze van combinatietherapie is afhankelijk van maternale hiv-resistentie (aard en uitgebreidheid)

	<p>hiervan) Stem hierover af met experts in een hiv-pediatisch centrum (kinderarts-infectioloog/viroloog).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Duur: zidovudine gedurende 6 weken De andere twee middelen 2-6 weken, ook afhankelijk van de resultaten van de hiv-RNA test ¹
--	---

4. Tijdstippen toediening antiretrovirale medicatie en wat te doen bij braken

Van belang is dat de doses verdeeld worden over 24 uur; bv zidovudine: 6.00 en 18.00 uur

Medicatie *voorafgaand* aan voeding geven.

Wat te doen bij braken na inname van medicatie?

- Medicatie gegeven voorafgaande aan voeding:
Braken binnen 1 uur na inname: alle medicatie opnieuw geven.
Bij braken > 1 uur na inname: de medicatie hoeft niet opnieuw gegeven te worden.
- Bij een spugende baby kan medicatie 1,5 uur voor de flesvoeding gegeven worden, op een lege maag wordt de medicatie sneller opgenomen (binnen 1 uur).
Spuugt de baby dan de melk uit, dan heeft dit geen consequenties voor de medicatie.
- Blijft de baby braken, dan moet er contact opgenomen worden met de behandelend arts. (bij overmatig braken kan een maagsonde overwogen worden of eventueel toediening van een anti-emeticum).

5. Kunstvoeding versus borstvoeding

- Kunstvoeding is in Nederland de veiligste weg om hiv-transmissie te voorkomen en wordt daarom geadviseerd.
- In de praktijk wil een toenemend aantal vrouwen graag borstvoeding geven.
Bij vrouwen met cART, een volledig onderdrukte hiv-RNA en goede therapietrouw, is de kans op transmissie via borstvoeding laag. Het exacte risico is onbekend omdat studies vooral gedaan zijn in Afrika en Azië. Er zijn kleine case-series uit de US en Europa ¹
- Geadviseerd wordt om de borstvoeding maximaal 6 maanden te geven ^{1,2}
- Geadviseerd wordt om tijdens de borstvoeding en na stoppen ervan, moeder en kind regelmatig te testen op hiv-RNA (zie frequentie bij punt 6).
- In bijlage 1 is voor ouders/verzorgers het standpunt van het PHON verwoord m.b.t. borstvoeding. Als een vrouw (ouderpaar) ervoor kiest om borstvoeding te geven is het belangrijk om de punten te bespreken zoals aangegeven in deze bijlage.

5.1 Wel of niet verlengde profylaxe/pre-exposure profylaxe voor de baby?

In de Britse richtlijn (BHIVA) wordt geadviseerd om bij borstvoeding adequate antiretrovirale therapie voor de moeder te waarborgen; voortzetting van neonatale profylaxe in geval van een baby uit de categorie “zeer laag risico” (zie tabel 1) wordt niet geadviseerd. Volgens BHIVA is er geen noodzaak om in deze situatie PEP langer dan 2 weken te geven ².

Het PHON overleg ondersteunt deze aanpak.

Het panel van de Amerikaanse DHHS panel (2023) was in meerderheid eveneens voor 2 weken profylaxe maar een aantal panelleden gaf de voorkeur aan verlengde profylaxe voor de baby ¹.

Dit blijft daarom een optie.

Korte achtergrond

Studies uit Afrika en Azië laten zien dat transmissie percentages laag zijn in borst voedende populaties wanneer de moeder met cART behandeld wordt, of aan het kind profylactisch antiretrovirale medicatie gegeven wordt, zo lang het kind borstvoeding krijgt (samenvattingen van de studies staan in referentie 1). De transmissie percentages zijn minder dan 1%, maar niet 0¹. De inschatting van het risico in verschillende groepen wordt bemoeilijkt omdat in de meeste Afrikaanse en Aziatische studies geen onderscheid gemaakt is tussen moeders met en zonder maximaal onderdrukte virale load.

Er zijn kleine case-series uit Europa en Noord-Amerika waarin geen transmissie werd aangetoond bij borst gevoede kinderen van goed onderdrukte moeders¹.

6. Follow-up kind

Deze heeft als doel:

1. Het vaststellen van de hiv-status.
2. Het monitoren van bijwerkingen van de antiretrovirale profylaxe op korte termijn.
3. Het monitoren van congenitale afwijkingen en effecten van expositie aan antiretrovirale middelen op de middellange en lange termijn.

Ad 1. Vaststellen hiv status: zie ook tabel 2

Intra-uteriene transmissie kan vastgesteld worden door middel van een positieve hiv-RNA of DNA-PCR binnen 48 uur postpartum (venapunctie, geen navelstrengbloed gebruiken).

Bij intra-uteriene transmissie kan de antiretrovirale profylaxe omgezet worden in behandeling.

Monitoring van zuigeling die uitsluitend flesvoeding krijgt.

Definitieve uitsluiting van hiv in een zuigeling die geen borstvoeding krijgt, kan gebaseerd worden op

- 2 negatieve virologische tests (hiv-RNA of hiv-DNA) op de leeftijd van ca ≥ 1 maand en 3-4 maanden, afhankelijk van de duur van antiretrovirale profylaxe.
(minimaal 2 weken tussen staken PEP en bloedafname en minimaal 3 maanden tussen test 1 en test 2) Bij hoog risico op transmissie: extra test bij 2 weken.

In het merendeel van de Nederlandse centra wordt drie keer getest, namelijk op de dag van geboorte, 2 weken na staken PEP en op de leeftijd van 3 à 4 maanden (afhankelijk van duur van PEP).

Tabel 2

Onderzoek	Geboortedag (in ieder geval < 48 u pp)	Optioneel controles wk 1-4	2 weken na staken PEP	maand 3 a 4 (minimaal 8 weken na staken PEP)	Op indicatie maand 22-24
Klinisch onderzoek	x	Op indicatie	x	Op indicatie	x
Virologie HIV-RNA	x (GEEN navelstreng bloed !)	Bij hoog risico* extra bepaling bij 2 weken	x	x	
Hiv serologie					x

Hematologie en chemie

Bij PEP < 6 weken is monitoring van hematologische en chemische parameters niet standaard nodig.

Op klinische indicatie kunnen parameters bepaald worden zoals Hb, Ht, leuco + diff, trombo, ASAT/ALAT, creat, amylase.

* Zie BHIVA ²

Monitoring van zuigeling die borstvoeding krijgt-zie ook tabel in bijlage 1

- De Britse richtlijn adviseert maandelijks te checken ², de Amerikaanse geeft iets andere tijdstippen ¹; in bijlage 1 is de maandelijkse bepaling opgenomen.
- Als borstvoeding langer dan 6 maanden gegeven wordt, is het advies van de Amerikaanse richtlijn om iedere 3 maanden hiv-RNA te bepalen ¹.
- De Britse richtlijn adviseert na staken van borstvoeding bepaling van hiv-RNA na 4 en 8 weken ²; De Amerikaanse richtlijn adviseert om ook 6 maanden na staken nog een hiv-RNA bepaling te doen ¹.
- Ook bij de moeder is intensievere monitoring van hiv-RNA aangewezen; goede afstemming met de behandelend internist-infectioloog is aangewezen.

Ad 2. Monitoring korte termijn bijwerkingen

Er is veel ervaring met zidovudine, lamivudine en nevirapine als PEP en toenemende ervaring met raltegravir. Er treden zelden ernstige bijwerkingen op door PEP, ook combinatie-PEP wordt in het algemeen goed verdragen. Reguliere monitoring van hematologische en chemische parameters is daarom vervallen, op klinische indicatie is het wel aangewezen. Voor potentiële bijwerkingen: zie kinderformularium.

Ad 3.

In de eerdere landelijke richtlijn werd geadviseerd alle kinderen terug te zien op de leeftijd van 18 maanden, mede als check op verdwijning van de maternale antistoffen. Deze controle is optioneel. De Britse richtlijn adviseert nog steeds bij 22-24 maanden alle kinderen te checken op het verdwijnen van maternale antistoffen ².

Met de ouders/verzorgers kan een afspraak gemaakt worden dat zij contact opnemen indien het kind bijzondere klachten heeft of verschijnselen vertoont. Met name bij neurologische problematiek moet gedacht worden aan mitochondriale pathologie ¹.

Referenties

1. Recommendations for the use of antiretroviral drugs during pregnancy and interventions to reduce perinatal hiv transmission in the United States.
<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new>
2. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update). <http://www.bhiva.org/file/5f1aab1ab9aba/BHIV-Pregnancy-guidelines-2020-3rd-interim-update.pdf>