

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/20731>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

# Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van de complicaties van HIV-infectie

## 4. HIV-infectie en AIDS bij vrouwen

- Liesbeth J. Ruijgrok
- Ginette J.M. Burer
- David M. Burger
- Hilka Wolschrijn
- Peter P. Koopmans
- Willy J.M. Underberg
- Jos H. Beijnen

### Inleiding

Het aantal vrouwen in Nederland dat is geïnfecteerd met het humane immunodeficiëntievirus (HIV) wordt ten opzichte van mannen zowel absoluut als relatief steeds groter. Het is daarom van belang dat gedegen kennis bestaat van de verschijnselen van HIV-infectie en AIDS bij vrouwen. In opdracht van het Bureau Vrouwen en AIDS te Utrecht is door de Wetenschapswinkel Geneesmiddelen van de Universiteit Utrecht een studie verricht naar dit onderwerp. In twee doctoraalscripties is een overzicht van de tot nu toe verschenen medische literatuur over dit onderwerp gegeven [1-2]. Dit artikel is hiervan een samenvatting, aangevuld met enkele recente gegevens. Achtereenvolgens worden besproken: epidemiologie van HIV-infectie, prevalentie van HIV-gerelateerde complicaties, overlevingsduur, vrouwspecifieke ziektebeelden en hun behandeling, zwangerschap en borstvoeding.

Personen die zijn geïnfecteerd met HIV kunnen een grote verscheidenheid aan klinische manifestaties hebben, variërend van een asymptomatische infectie tot levensbedreigende maligniteiten en opportunistische infecties. Een HIV-infectie maakt een patiënt vatbaar voor een groot aantal complicaties, zoals die zijn opgenomen in de lijst van AIDS-definiërende symptomen die is opgesteld door de 'Centers for Disease Control' in de Verenigde Staten [3]. In 1993 werden aan de 23 klinische manifestaties toegevoegd: longtuberculose, recidiverende bacteriële pneumonie en invasief cervixcarcinoom. Het laatste kan worden uitgelegd als uiting van een toenemend besef dat AIDS een andere impact heeft bij vrouwen dan bij mannen.

### Epidemiologie

Hoewel de epidemie van de HIV-infectie in de eerste tien jaar hoofdzakelijk jonge mannen heeft getroffen, wordt HIV-infectie nu ook een snel groeiend gezondheidsprobleem onder jonge vrouwen. AIDS is in de Verenigde Staten reeds de op vier na meest voorkomende doodsoorzaak onder vrouwen tussen 15 en 45 [4]. In verschillende grote steden staat dood door AIDS zelfs al op nummer 3, na sterfte door kanker en ongevallen. De snelheid waarmee het aantal patiënten met een HIV-infectie toeneemt, is sinds 1990 groter bij vrouwen dan in elke andere gedefinieerde populatie [5]. In 1982 bedroeg de verhouding tussen mannen en vrouwen met AIDS in de Verenigde Staten nog 15:1, in 1990 reeds 9:1 [5] en in 1995 al 4:1. Hoewel het epidemiologische

Ruijgrok LJ, Burer CJM, Burger DM, Wolschrijn H, Koopmans PP, Underberg WJM, Beijnen JH. Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van de complicaties van HIV-infectie. 4. HIV-infectie en AIDS bij vrouwen. *Pharm Weekbl* 1995;130(45):1234-44.

Drs. L.J. Ruijgrok, drs. G.J.M. Burer en drs. H. Wolschrijn zijn werkzaam bij de Wetenschapswinkel Geneesmiddelen in Utrecht.

Dr. D. M. Burger (correspondentie) werkt op de afdeling Klinische farmacie, Academisch Ziekenhuis Nijmegen, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Dr. P.P. Koopmans werkt op de afdeling Algemene interne geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis Nijmegen.

Dr. W.J.M. Underberg en prof. dr. J.H. Beijnen zijn beiden werkzaam voor de vakgroep Bioanalyse en toxicologie van de Universiteit Utrecht. Prof. dr. J.H. Beijnen is tevens werkzaam in de Apotheek Slotervaartziekenhuis in Amsterdam.

### Trefwoorden

Acquired immunodeficiency syndrome  
AIDS-gerelateerde opportunistische infecties  
Epidemiologie  
HIV-infecties  
Lactatie  
Vrouwen  
Zwangerschap

### Samenvatting

In dit artikel wordt een overzicht geboden van de problematiek rondom HIV-infectie en AIDS bij vrouwen. Hoewel in Nederland (nog) relatief weinig vrouwen met HIV zijn geïnfecteerd of AIDS hebben ontwikkeld, zijn vrouwen de snelst groeiende subpopulatie van HIV-geïnfecteerden. De HIV-infectie wordt daarentegen niet snel vermoed bij vrouwen zonder aantoonbaar risicogedrag. Verder is gebleken dat bepaalde complicaties, zoals genitale herpes-simplex-virusinfectie, cytomegalovirusinfectie en *Candida*-oesophagitis vaker bij vrouwen voorkomen dan bij mannen. De overlevingsduur is wel gelijk bij beide seksen, evenals de respons van de verschillende ziektebeelden op therapie. In dit artikel wordt onder meer aandacht besteed aan vrouwspecifieke complicaties zoals genitale herpes-simplex-virusinfectie, 'pelvic inflammatory disease' en cervicale neoplasie. Ook wordt kort ingegaan op zwangerschap en borstvoeding in relatie tot HIV-infectie.

Aanvaard juli 1995

*New developments in the treatment of complications of HIV-infection. 4. HIV-infection and AIDS in women*

### Keywords

Acquired immunodeficiency syndrome  
AIDS-related opportunistic infections  
Epidemiology  
HIV-infections  
Lactation  
Pregnancy  
Women

### Abstract

This paper reviews relevant aspects of human immunodeficiency virus infection and AIDS in women. Although women are still a minority among the people in the Netherlands with HIV infection or AIDS, they are the fastest growing subpopulation. HIV infection is, however, often not suspected in women without specific risk behaviour. Certain complications of HIV infection, such as herpes simplex infection, cytomegalovirus infection and *Candida*-oesophagitis are more prevalent in women than in men. Survival appears to be similar for both sexes, as well as the response of the various HIV-related diseases on therapy. This paper also addresses some gender-specific complications, such as genital herpes, pelvic inflammatory disease and cervical neoplasia. Finally, pregnancy and breastfeeding in relation with HIV infection are shortly discussed.

beeld van AIDS bij vrouwen verschilt per land en per populatie, treedt in Nederland ook zo'n verschuiving op, daar het aandeel van de heteroseksuele transmissie van HIV bij vrouwen in het totaal aantal nieuwe infecties steeds groter wordt [6].

Het aantal AIDS-patiënten in Nederland bedroeg per 1 januari 1995 3372 [7]. Hiervan was 8,5% (287) vrouw. De leeftijd van de meeste vrouwelijke AIDS-patiënten lag tussen 20 en 40 jaar [7]. Het aantal HIV-geïnfecteerde vrouwen is logischerwijs aanzienlijk hoger. Naar de seroprevalentie van HIV valt alleen maar te gissen. De schatting voor West-Europa bedraagt 20 per 100.000 vrouwen tussen 15 en 49 jaar [8]. Het aantal vrouwen tussen 15 en 49 jaar in Nederland bedraagt circa 3,8 miljoen [9]. Voor Nederland zou dit dus neerkomen op 760 HIV-geïnfecteerde vrouwen.

Veel van wat op dit moment bekend is over het natuurlijke verloop van een HIV-infectie is gebaseerd op onderzoeken onder grote populaties homoseksuele mannen. Maar zoals de presentatie en het verloop van een HIV-infectie bij intraveneuze druggebruikers verschillen van die bij homoseksuele mannen, zo kunnen er verschillen bestaan tussen de manifestatie van een HIV-infectie bij vrouwen en bij mannen. Het gevaar bestaat dat vrouwspecifieke symptomen niet als zodanig herkend worden als complicatie van een HIV-infectie, of zelfs verkeerd worden geïnterpreteerd. Als bovendien geen bekend risicogedrag bestaat, zal de behandelende arts (nog) niet gauw aan een HIV-infectie denken [10]. De diagnose wordt dan vaak laat in het ziekteverloop gesteld. Het is daarom van het grootste belang dat men in de gezondheidszorg op de hoogte is van het mogelijk andere verloop van een HIV-infectie bij vrouwen dan bij mannen.

Een probleem hierbij is echter dat informatie over HIV-infectie bij vrouwen vaak is gebaseerd op populaties van Noord Amerikaanse vrouwen. Aangenomen mag worden dat de Noord Amerikaanse onderzoekspopulaties verschillen van de gemiddelde Nederlandse vrouwelijke patiënt met een HIV-infectie. Allereerst is daar het verschil in de etniciteit. In de Noord Amerikaanse grote steden, waar vrijwel alle onderzoeken worden verricht, zijn veel vrouwen van Afrikaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst. Vaak bestaat meer dan de helft van de onderzoekspopulatie uit deze vrouwen [11]. In Nederland daarentegen is het aandeel allochtone vrouwen in het totale aantal HIV-geïnfecteerde vrouwen kleiner en anders samengesteld, maar dat aantal wordt steeds groter [12]. Verder blijken de in de onderzoeken betrokken Noord Amerikaanse vrouwen vaak een lage sociaal-economische status te bezitten. Zij hebben veelal geen ziektekostenverzekering, wat betekent dat zij vaak op een zeer laat tijdstip in het verloop van de HIV-infectie medische hulp zoeken en daarbij vaak terecht komen in een 'minder goed', niet in AIDS gespecialiseerd ziekenhuis [13]. De prognose voor deze vrouwen is zeer slecht. In Nederland kan een betere opvang vanaf het begin van een HIV-infectie worden verwacht.

### **Prevalentie van aan HIV gerelateerde complicaties bij vrouwen en mannen**

Omdat bekend is dat veel ziekten met verschillende

frequenties voorkomen bij mannen en bij vrouwen, en dat de symptomen en complicaties bij ziekten zich bij de verschillende geslachten anders kunnen voordoen, is het niet ondenkbaar dat ook een HIV-infectie bij vrouwen anders verloopt dan bij mannen. De relatie tussen het geslacht en de kans op infectie met opportunistische ziekteverwekkers kan een gevolg zijn van anatomische en biochemische gegevens (bijvoorbeeld de pH in de vagina) of van neuro-endocriene verschillen tussen man en vrouw. Complexe hormonale interacties kunnen een rol spelen in het verloop van een HIV-infectie en de daarmee samenhangende geslachtsverschillen in de klinische manifestaties van opportunistische infecties [14].

De diagnose AIDS wordt in geïndustrialiseerde landen bij vrouwen evenals bij mannen gesteld door vaststelling van opportunistische infecties en maligniteiten. *Pneumocystis carinii*-pneumonie (PCP), *Candida*-oesophagitis, kryptokokken-meningitis, 'wasting syndrome', herpes-simplex-virusinfectie (HSV-infectie), cytomegalovirusinfectie (CMV-infectie), tuberculose, toxoplasmose, het Kaposi-sarcoom en lymfomen zijn de meest voorkomende AIDS-definiërende aandoeningen [15].

Er zijn verschillende onderzoeken geweest die de prevalenties van genoemde en andere klinische manifestaties van HIV-infectie bij mannen en bij vrouwen hebben vergeleken. De betrouwbaarste resultaten komen voort uit een analyse van alle personen die werden geregistreerd met de diagnose AIDS in de Verenigde Staten in de periode van januari 1989 tot juni 1991 [16]. Het betrof hier een populatie die bestond uit ruim 14.000 vrouwen en meer dan 100.000 mannen. Bij de analyse van verschillen tussen mannen en vrouwen werd onder meer gecorrigeerd voor de manier waarop men was besmet met HIV (heteroseksueel contact, besmette naalden enz.) en etniciteit. In zijn algemeenheid was het patroon van AIDS-definiërende aandoeningen vergelijkbaar voor beide geslachten. PCP leidde in ongeveer 50% van de gevallen tot de diagnose AIDS. Significante verschillen konden worden aangetoond voor *Candida*-oesophagitis, HSV-infectie en CMV-infectie. Deze ziekten kwamen vaker voor bij vrouwen, terwijl het Kaposi-sarcoom vaker bij mannen voorkwam.

Als verklaring voor de hogere prevalentie van *Candida*-oesophagitis bij vrouwen wordt de hogere koloniesatiegraad van *Candida albicans* in de vagina genoemd. Hogere prevalenties van HSV-infectie en CMV-infectie kunnen het directe gevolg zijn van het feit dat veel HIV-geïnfecteerde vrouwen prostituées zijn (geweest) en daardoor al een hogere kans hebben op seksueel overdraagbare aandoeningen, zoals herpes simplex. (Overigens is de prevalentie van CMV-infectie onder de subgroep homoseksuele mannen veruit het hoogst.) Hoewel het Kaposi-sarcoom ook bij vrouwen de meest voorkomende maligniteit is, is het verschil in prevalentie in vergelijking met die bij mannen toch opmerkelijk groot. Hoewel men ook van het Kaposi-sarcoom vermoedt dat het een seksueel overdraagbare aandoening is, spelen verschillen in seksueel contact tussen mannen onderling enerzijds en tussen mannen en vrouwen anderzijds mogelijk een rol.

Ook zijn er verschillen waargenomen in de

incidenties van andere infecties; dermatologische problemen (uitslag, seborroe, psoriasis, eczeem, molluscum contagiosum, cellulitis, tinea en folliculitis) komen significant vaker voor bij mannen [17]. Uit hetzelfde onderzoek bleek een verhoogde prevalentie van urineweginfecties en van gistinfecties van onder meer huid en nagels voor te komen bij vrouwen en een hogere frequentie van perifere zenuwaandoeningen en spierziekten bij mannen. Het percentage psychische aandoeningen bij vrouwen (lichte depressies en angsten bij 24%) is gelijk aan dat bij mannen [18]. Onder HIV-geïnfecteerde vrouwen lijdt een groot aantal (14%) aan het zogenaamde 'hypoactive sexual desire disorder' (zij zijn weinig actief of non-actief op seksueel gebied). In ditzelfde onderzoek werden ernstige stemmingsveranderingen, suïcidale neigingen of psychiatrische ziekenhuisopnamen niet waargenomen bij vrouwen, maar wel bij mannen (2%) [19].

Naast deze aandoeningen krijgen vrouwen tijdens een HIV-infectie vaak last van vrouw-specifieke complicaties. Aandoeningen aan de eierstokken, baarmoeder, baarmoederhals, vagina en labia zijn zeer veel voorkomende klachten bij HIV-geïnfecteerde vrouwen. Niet zelden zijn dit soort klachten de eerste verschijnselen van een HIV-infectie. De volgende gynaecologische aandoeningen kunnen zich manifesteren bij HIV-positieve vrouwen:

- menstruatiestoornissen;
- 'pelvic inflammatory disease' (PID), vooral acute salpingitis;
- genitale HSV-infectie;
- vaginale candidiasis;
- humaan-papillomavirusinfectie;
- cervixafwijkingen (dysplasie, carcinoom).

Verondersteld wordt dat de bovenstaande aandoeningen zich vaker voordoen bij HIV-positieve vrouwen dan bij HIV-negatieve vrouwen, hoewel controlestudies met een HIV-negatieve vrouwelijke populatie zeldzaam zijn [15-20]. De infecties die zich bij HIV-positieve vrouwen voordoen zijn in veel gevallen agressiever, moeilijker te behandelen en over het algemeen recidiverend [20-21]. Volgens resultaten uit sommige studies krijgt per jaar ongeveer een derde van de HIV-positieve vrouwen last van genitale infecties, waaronder vaginale candidiasis (10%), herpes-simplex infecties (5%), *Trichomonas*-infecties (4%), en PID (1%) [20].

Bij Afrikaanse HIV-seropositieve vrouwen is een verminderde vruchtbaarheid geconstateerd in vergelijking met HIV-seronegatieve vrouwen. Van de seronegatieve vrouwen die geen anticonceptiva slikten, raakten meer dan twee keer zoveel vrouwen in verwachting [22]. Dergelijke gegevens zijn ons niet bekend over vrouwen uit geïndustrialiseerde landen.

### **Levensduur voor vrouwen en mannen met HIV-infectie**

In de loop der jaren is de levensduur na de diagnose AIDS voor mannen toegenomen van 9,7 maanden in de periode 1981-1985 naar 17,0 maanden in de periode 1988-1990. Meer kennis van HIV en AIDS en steeds betere behandelingsmogelijkheden verklaren deze toegenomen levensduur [23].

## *Onder vrouwen neemt het aantal HIV-geïnfecteerden snel toe*

Twee studies, uitgevoerd in New York (Verenigde Staten), beschreven een kortere levensduur voor vrouwen in vergelijking met mannen met AIDS [24-25]. In geen van beide studies werd hierbij echter de invloed van therapie op de overleving betrokken. Ook de resultaten van studies in Australië [26] en in Groot-Brittannië [27] toonden een significant kortere levensverwachting voor vrouwen dan voor mannen, zonder te corrigeren voor andere factoren die van belang kunnen zijn voor de levensduur.

In twee andere onderzoeken naar de levensduur van mannen en vrouwen, beide in de Verenigde Staten, vond men een significant kortere overleving voor vrouwen dan voor mannen, maar nadat in deze studies gecorrigeerd was voor factoren zoals het wel of niet ontvangen van therapie, verdween het effect van het geslacht op de overleving [28-29]. Dit gold ook voor een studie onder HIV-geïnfecteerden in Italië [30].

Dat het verloop van een HIV-infectie bij vrouwen die zijn geïnfecteerd door heteroseksueel contact anders is dan dat bij intraveneuze-druggebruikers, is aangetoond [31]. De progressie van de HIV-infectie bij door heteroseksueel contact geïnfecteerde vrouwen verloopt trager.

Het is bekend dat vrouwen in de Verenigde Staten slechter toegang hebben tot gezondheidsinstellingen, minder vaak een ziektekostenverzekering hebben en minder vaak de beschikking hebben over antiretrovirale therapie [15-20-21]. Dit gebrek aan een goede behandeling van vrouwen met AIDS verklaart deels hun kortere overleving die vaak wordt waargenomen in onderzoeken. In Nederland valt te verwachten dat geen verschillen optreden in de overlevingskansen tussen mannen en vrouwen omdat in principe in Nederland iedere HIV-patiënt toegang heeft tot antiretrovirale therapie.

## *Geslachtsgerelateerde behandelingseffecten zijn nauwelijks bekend*

### **Ziektebeelden en voorkeurstherapie**

Hieronder worden enkele complicaties van een HIV-infectie beschreven die zich in het bijzonder of alleen voordoen bij vrouwen. Er is tevens aandacht voor de aandoeningen die zich bij vrouwelijke patiënten met een HIV-infectie anders voordoen dan bij mannelijke patiënten.

Hedendaagse aanbevelingen voor behandeling van de HIV-infectie en voor profylaxe van bijkomende opportunistische infecties in de geïndustrialiseerde landen zijn grotendeels gebaseerd op waarnemingen bij HIV-geïnfecteerde mannen. Er is weinig onderzoek verricht op het gebied van geslachts-specifieke verschillen in geneesmiddeldistributie en metabolisme in het lichaam. Ook is het mogelijk dat bepaalde bijwerkingen vaker vóórkomen bij vrouwen dan bij mannen, bijvoorbeeld hepatotoxiciteit door zidovudine. Gegeven de beperkte informatie over geslachts-specifieke effecten op de farmacokinetiek en -dynamiek van geneesmiddelen bij HIV-infectie en AIDS moeten medici bedacht zijn op mogelijke verschillende reacties op de therapie met geneesmiddelen bij vrouwen en bij mannen [32].

### **Kaposi-sarcoom**

De huidaandoening Kaposi-sarcoom is zeldzaam bij HIV-geïnfecteerde vrouwen, terwijl bij seropositive mannen deze aandoening 20.000 maal vaker voorkomt dan bij een HIV-negatieve populatie. Voor vrouwen is de kans op het krijgen van Kaposi-sarcoom groter als zij seksueel contact hebben (gehad) met een biseksuele man [33] of als zij met HIV besmet zijn nadat zij een bloedtransfusie hebben gehad [34]. Het beloop van Kaposi-sarcoom bij een vrouw is agressiever dan bij een man [34]. Het sarcoom trad in deze studie op bij een ernstige immunodeficiëntie en alle vrouwen hadden een, over een groot deel van het lichaam verspreide,

progressieve vorm van Kaposi-sarcoom met huidletsels op meer dan één plek op het lichaam [34]. Bij meer dan de helft van de patiënten was ook de mondholte aangetast. Letsels op plekken die betrokken zijn bij seksueel contact (vagina, anus) waren eveneens waar te nemen bij de vrouwen. Bij mannen wordt het Kaposi-sarcoom zelden gezien op de genitaliën of de anus [34].

### **Herpes-simplex-virusinfectie**

Een HSV-infectie bij vrouwen kan, behalve op plaatsen die bij mannen eveneens bekend zijn, ook aangrijpen op baarmoederhals, vagina en schaamlippen, en is in deze gebieden zeer pijnlijk [35]. Vooruitgang in de ontwikkeling van antivirale middelen in de laatste tien jaar heeft gezorgd voor de mogelijkheid van een goede behandeling van HSV-infecties. Het antivirale middel dat veruit het effectiefst is gebleken in de behandeling van HSV-infecties en ook nog zeer veilig is, is aciclovir.

Aciclovir is effectief bij een eerste uiting van een genitale herpesinfectie in een orale dosering van vijfmaal daags 200 mg of drie- tot vijfmaal daags 400 mg gedurende tien dagen. Ernstige infecties dienen te worden behandeld met driemaal daags 5 mg/kg intraveneus gedurende tien dagen. Aciclovir verhindert uitbreiding van het virus en verkort de tijd die nodig is voor het genezen van de letsels [36-37]. Daarnaast treden nieuwe letsels minder vaak op, en pijn en andere symptomen zijn minder ernstig. Bij terugkerende episoden van de herpesinfecties verkort aciclovir in een zelfde orale dosering als bij een primaire episode de duur van de episode en de tijd die nodig is voor de genezing van de kwetsuren, mits toegepast bij de eerste symptomen van het recidief [36-37]. Aciclovir vindt ook toepassing in de profylactische therapie bij personen met frequente recidieven, hoewel de effectiviteit nooit prospectief is onderzocht. Dagelijkse inname van aciclovir in een dosering van tweemaal daags 400 mg of viermaal daags 200 mg wordt aanbevolen [36-38], hoewel sommige patiënten een dosering van vier- tot vijfmaal 400 mg nodig hebben als profylaxe [36-37].

Het klinische verloop van een HSV-infectie bij HIV-positieve patiënten is waarschijnlijk agressiever dan bij HIV-negatieve patiënten. Immunestatus (niet alleen HIV-infectie) heeft een voorspellende waarde voor de ernst van de aandoening en de effectiviteit van therapie [39].

Langdurig gebruik van aciclovir, zelfs langer dan een jaar, is veilig gebleken en wordt goed verdragen door de meerderheid van de patiënten. De bijwerkingen die optreden bij langdurig gebruik zijn gelijk aan kortdurende therapie met aciclovir. De meest voorkomende negatieve effecten van aciclovirgebruik zijn misselijkheid, diarree, hoofdpijn en huiduitslag. Slechts zeer zelden wordt de therapie met aciclovir gestaakt als gevolg van deze bijwerkingen. Hoewel aciclovir in proefdier-experimenten bij zeer hoge dosering schadelijk bleek voor de vrucht, blijkt uit een register dat is bijgehouden door de fabrikant, dat er geen verhoogde toename is van afwijkingen bij de pasgeborene als de moeder aciclovir heeft gebruikt tijdens de zwangerschap [38]. Het aantal personen in dit register is echter nog klein en hieruit kan dus nog geen definitieve conclusie worden getrokken. Een

placebogecontroleerd onderzoek wordt op dit moment uitgevoerd om de veiligheid en de effectiviteit van aciclovir als profylaxe voor recidiverende genitale herpesinfecties bij zwangere vrouwen vast te stellen.

In enkele gevallen is resistentie van het HSV tegen aciclovir waargenomen. Onder HIV-seropositieve patiënten komt resistentie vaker voor dan onder HIV-negatieve patiënten. Voor deze patiënten is intraveneuze toediening van foscarnet het alternatief [36]. Nieuwe ontwikkelingen op het gebied van antivirale therapie, zoals de introductie van famciclovir en een pro-drug van aciclovir, valaciclovir, kunnen de behandeling van een HSV-infectie verder verbeteren.

### Cytomegalovirusinfectie

Hoewel CMV-infecties minder vaak optreden bij vrouwelijke HIV-geïnfecteerde patiënten dan bij HIV-geïnfecteerde homoseksuele mannen, is deze infectie toch een regelmatig optredende aandoening onder seropositieve vrouwen. De infectie kan bij vrouwen, naast de vele andere weefsels, ook de baarmoeder aantasten [40].

Er is heden ten dage nog geen specifieke behandelwijze voor CMV-infectie van de cervix. CMV-infecties op diverse lokaties in het lichaam worden behandeld met ganciclovir of foscarnet. Beide middelen zijn zeer effectief bij de bestrijding van CMV. Het aciclovir-analoog ganciclovir heeft naast een werking tegen CMV ook aanzienlijke antivirale werking in vitro tegen andere herpesvirussen (HSV en varicella zoster), maar wordt vooral gereserveerd voor CMV. Helaas moet een derde van de patiënten de behandeling met ganciclovir onderbreken vanwege bijwerkingen. In de meeste gevallen betreft dit neutropenie, effecten op het centraal zenuwstelsel (hoofdpijn, duizeligheid, denkstoornissen) of trombocytopenie. Met het oog op de neutropenie die kan optreden bij therapie met ganciclovir moet combinatie met zidovudine zo veel mogelijk worden vermeden ofwel nauwkeurig worden gevolgd [41].

Foscarnet is eveneens actief tegen meer dan één herpesvirus en kan als alternatief voor ganciclovir worden gegeven indien dit laatste middel beenmergdepressie veroorzaakt. De bijwerkingen die optreden bestaan onder andere uit nierfunctiestoornissen en orale en genitale ulcera [42].

### Humaan-papillomavirusinfectie en cervixcarcinoom

Neoplasmata die veelvuldig worden gezien bij immunodeficiënte patiënten zijn alle in verband gebracht met oncogene virussen, zoals het Epstein-Barr-virus, CMV en het humaan-papillomavirus (HPV) [43]. HPV-infectie wordt voornamelijk geassocieerd met tumoren van de baarmoederhals.

In geïndustrialiseerde landen vertonen vrouwen met een HIV-infectie een hoge prevalentie van cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) of squameuze intra-epitheliale laesies (SIL). Uit enkele studies blijkt dat CIN of HPV-infectie vaker wordt aangetoond bij symptomatische dan bij asymptomatische HIV-positieve vrouwen [44-46]. Vooral vrouwen met een ernstige aantasting van het immuunsysteem lopen een risico op infectie met een

oncogeen virus en ontwikkeling van een kwaadaardige aandoening. In een onderzoek naar de aanwezigheid van Langerhans-cellen in de cervix van HIV-seropositieve vrouwen, bleek dat deze cellen, die een antigeenpresenterende rol spelen in de immuunrespons, zijn verminderd in aantal in vergelijking met die bij gezonde vrouwen [47]. Hierdoor is de lokale immuniteit in de cervix minder functioneel waardoor het oncogene HPV zich kan profileren.

Reeds dertig jaar geleden werden er 'wrattige' veranderingen gezien in de uitstrijkjes van vrouwen met cervixkanker. De rol van HPV werd hierin niet vermoed omdat er nog geen goede bepalingmethode was gevonden. Van HPV kan geen cultuur worden gekweekt; infectie met dit virus kan alleen worden gedetecteerd door histologische veranderingen in het te onderzoeken weefsel of door de aanwezigheid van antigenen of virionen in de geïnfecteerde cellen [48]. In de jaren zeventig werd HPV genoemd als een etiologische factor in het ontstaan van baarmoederhalskanker met HPV als een seksueel overdraagbaar oncovirus. Ook bij de ontwikkeling van andere vormen van kanker van de geslachtsdelen wordt een rol van HPV vermoed (vulva, vagina). Het belang van HPV in de carcinogenese bij patiënten met een HIV-infectie is gebaseerd op de volgende observaties:

- zowel HPV als genitale neoplasieën zijn seksueel overdraagbaar;
- bij immunodeficiënte personen is een toename te zien van wratten ten gevolge van HPV, en toename van genitale maligniteiten;
- andere, aan HPV verwante virussen veroorzaken tumoren bij dieren;
- er zijn verschillende studies van andere aandoeningen waarbij het immuunsysteem is aangetast en waarbij wratten tengevolge van HPV uitgroeien tot kwaadaardige gezwellen [43].

De HPV-infectie bij HIV-seropositieve vrouwen verspreidt zich – in tegenstelling tot bij immunocompetente vrouwen – vaak naar meer dan één plaats in de cervix ('field effect').

Ook bij HIV-positieve vrouwen zonder immunodeficiëntie is HPV vaak aangetoond in omliggende weefsels van het geïnfecteerde (carcinoom)gebied. Virussen kunnen actief worden op deze plaatsen wanneer het immuunsysteem defect is; ze blijven echter latent aanwezig bij vrouwen met een intact immuunsysteem [49].

In een groot onderzoek onder 200 seropositieve vrouwen is een verschil gevonden tussen het optreden van SIL bij vrouwen die HIV-besmetting opliepen door heteroseksueel contact en bij vrouwen die HIV-besmetting opliepen door intraveneus druggebruik. In de heteroseksuele-transmissiegroep had 7% van de vrouwen last van een ernstige vorm van SIL tegen 40% in de intraveneuze-druggebruikersgroep. Bij de minder ernstige vormen van SIL trad geen verschil op in beide groepen (beide 7%). Aangezien de intraveneuze-druggebruikende vrouwen (vooral prostituées) in deze studie aanzienlijk meer seksuele partners hadden gehad, lijkt het aannemelijk dat het verschil in prevalentie wat betref SIL is geassocieerd met een verhoogde blootstelling aan oncogene, seksueel overdraagbare virussen binnen deze groep [11].

Vrouwen met een HIV-infectie of een HPV-infectie hebben dus een verhoogd risico op het verkrijgen van carcinomen in het baarmoederhalsgebied. Vrouwen met beide infecties lopen het grootste risico. Verder lopen vrouwen met een vergevorderde HIV-infectie een groter risico op baarmoederhalskanker dan vrouwen met een asymptomatische HIV-infectie. De langere overlevingsduur bij een gevorderde immunodeficiëntie door antiretrovirale therapie heeft de kans op het ontwikkelen van baarmoederhalskanker vergroot [50]. De resultaten die voortkomen uit onderzoeken naar het verband tussen HIV-infectie en CIN verklaren het verhoogde risico. Regelmatig (dat wil zeggen elke zes maanden [51]) gynaecologisch onderzoek waarbij een uitstrijkje wordt gemaakt, is noodzakelijk bij HIV-seropositieve vrouwen om tijdig een HPV-infectie op het spoor te zijn. Daarbij moet worden aangemerkt dat met een uitstrijkje (de zogenoemde 'pap-smear') een HPV-infectie of CIN vaak niet wordt gedetecteerd. Om het resultaat te verifiëren zou naast het uitstrijkje ook regelmatig (bijvoorbeeld jaarlijks [4]) colposcopisch onderzoek gedaan moeten worden, daar deze methode een grotere betrouwbaarheid biedt [52]. Daarnaast moeten medici op hun hoede zijn voor een HIV-infectie bij kwaadaardige weefselgroei bij jonge vrouwen die niet reageren op conventionele therapie [53].

Hoewel nog geen optimale therapie bestaat voor een aan HIV gerelateerde HPV-infectie en baarmoederhalskanker, is voorgesteld dat de behandeling agressiever moet zijn dan bij immunocompetente vrouwen. Helaas reageren vrouwen met een immunodeficiëntie vaak slecht op de conventionele therapie. Nooit wordt al het aanwezige HPV uitgeroeid door behandeling en de achtergebleven virionen zorgen na behandeling voor nieuwe laesies in het baarmoederhalsweefsel of de aangrenzende weefsels [54].

Voor de bestrijding van de papillomavirusinfectie zijn diverse opties [55]. De antivirale, immuunregulerende en antiproliferatieve werking van interferonen speelt sinds 1988 een rol in de behandeling van een HPV-infectie. Lokale therapie geniet de voorkeur boven systemische therapie omdat ernstige bijwerkingen worden vermeden.

De wratten die allereerst ontstaan kunnen worden verwijderd door middel van een laserbehandeling. Het werkingsmechanisme berust op de overdracht van laserlicht naar warmte-energie in het weefsel, dat daardoor afsterft. De effectiviteit van lasertherapie is zowel afhankelijk van de geometrie als van de anatomische lokatie van de wrat. Nadelen van laserbehandeling zijn de hoge kosten van de apparatuur, de bijkomende anesthesie en hospitalisering. De kans op terugkeer van de infectie is vrij hoog doordat de laserbehandeling alleen lokaal werkt.

Podofylline is het meest gebruikte middel voor de lokale behandeling van genitale wratten; het is eenvoudig aan te brengen en de kosten zijn relatief laag. Het genezingspercentage is echter gering en zeker bij HIV-seropositieve vrouwen valt van dit middel niet veel te verwachten.

Cryotherapie is een alternatieve behandeling waarbij de wrat, en een klein gedeelte van het omringende weefsel, wordt bevroren. Stikstofoxide is

een veelgebruikt cryogeen. Na de behandeling wordt 10-15 min pijn gevoeld op de behandelplek.

In meer dan één studie is aangetoond dat na de bovenstaande behandelingen HPV nog altijd aanwezig is. De kans op het ontstaan van CIN blijft dus groot. Als laatste mogelijkheid resteert chirurgie, vaak in combinatie met chemotherapie. Bij vrouwen met CIN zijn goede resultaten geboekt met de combinatie van fluorouracil en chirurgie. Behandeling van de neoplasie met fluorouracil alleen leverde een hoog responspercentage op, maar de neoplasie keerde in de meeste gevallen weer terug. Bovendien konden de meeste patiënten fluorouracil niet langer dan zeven dagen verdragen. Fluorouracil als voorbehandeling voor chirurgie bleek een goede oplossing. Fluorouracil maakt het neoplastische epitheel los van het onderliggende weefsel waardoor het gemakkelijker kan worden verwijderd. Meestal vindt de chirurgische ingreep twee dagen na de behandeling met fluorouracil plaats. De onderhoudstherapie na de behandeling bestaat uit één keer per maand een dosis fluorouracil. Terugkeer van neoplasieën is met deze behandelwijze, ook bij HIV-geïnfecteerde vrouwen, zeldzaam [43]. Op dit moment worden ook experimenten uitgevoerd met intravaginale toediening van fluorouracil.

#### 'Pelvic inflammatory disease'

'Pelvic inflammatory disease' (PID) is een verzamelnaam van ontstekingsprocessen in het kleine bekken bij vrouwen (onder andere salpingitis) die ontstaan wanneer eileiders en aangrenzende weefsels door aanwezigheid van microbiële ziekteverwekkers worden geïnfecteerd. Deze weefsels zijn normaal gesproken steriel, maar verschillende bacteriën of schimmels zijn in staat door te dringen (bijvoorbeeld na seksueel contact). *Neisseria gonorrhoeae* en *Chlamydia trachomatis* zijn in de meeste gevallen de verwekkers [56]. De symptomen van PID zijn: pijn laag in de onderbuik, vaginale afscheiding, koorts, rillingen en misselijkheid [56].

PID manifesteert zich bij HIV-geïnfecteerde vrouwen mogelijk anders dan bij niet HIV-geïnfecteerde vrouwen. In het enige onderzoek hiernaar hebben HIV-positieve vrouwen een niet-verhoogd witte-bloedcelgehalte in tegenstelling tot HIV-negatieve vrouwen. Dit zou kunnen wijzen op een onderdrukking door HIV van de leukocytose die gewoonlijk optreedt bij PID. De met HIV geassocieerde lymfopenie kan hiertoe een bijdrage hebben geleverd. Het verloop van PID was in dit onderzoek niet afhankelijk van de immunestatus, een daling in het CD4-gehalte had geen effect op de ernst van de aandoening. Seropositieve patiënten hadden vaker tuba-ovariumabcessen en hun klachten vereisten vaker een operatieve ingreep [56].

Daar zowel HIV-infecties als PID seksueel overdraagbare aandoeningen zijn, valt te verwachten dat beide tegelijkertijd optreden bij vrouwen. Uit een onderzoek onder vrouwen die gehospitaliseerd waren voor PID was de seroprevalentie van HIV gemiddeld 4,2% en nam toe in daaropvolgende jaren. De hoge prevalentie geeft aan dat vrouwen met PID een groep vormen met een hoge risicofactor voor het verkrijgen van een HIV-infectie [57].

De weefsels die bij PID worden aangetast, zijn bij HIV-positieve vrouwen niet anders dan bij HIV-

negatieve vrouwen. Daarom zijn er geen redenen de gangbare therapie voor PID te wijzigen bij HIV-positieve vrouwen. Hoewel de aandoening spontaan kan verdwijnen door het natuurlijke verloop van de infectie, is antimicrobiële therapie vaak wel gewenst. De meeste gegevens over de behandeling van PID zijn gebaseerd op gehospitaliseerde patiënten. Weinig is bekend over de manier waarop niet-gehospitaliseerde patiënten moeten worden behandeld. Zeker wanneer therapietrouw onzeker is, dient hospitalisatie overwogen worden. De primaire therapie moet gericht zijn op de meest waarschijnlijke verwekkers, *Neisseria gonorrhoea* en *Chlamydia trachomatis*, terwijl tevens rekening moet worden gehouden met anaërobe verwekkers. Bij nog onbekende verwekker is triple-therapie met een cefalosporine als cefuroxim of ceftriaxon (tegen *Neisseria*), doxycycline (tegen *Chlamydia*) en metronidazol (tegen anaëroben) geïndiceerd [58]. Na bekend worden van de verwekker en de gevoeligheid is monotherapie in het algemeen mogelijk.

### Menstruatiestoornissen

Veranderingen in menstruele bloedingen zijn waargenomen bij seropositieve vrouwen, hoewel dit verschijnsel in een groot onderzoek onder 200 vrouwen niet evident naar voren kwam [11]. In andere onderzoeken trad een abnormale menstruatie op bij HIV-geïnfecteerde vrouwen [59]. De abnormaliteiten bestaan uit ongewoon zware bloedingen, doorbraakbloedingen of (tijdelijk) uitblijven van de menstruatie (amenorroe). Een Londens onderzoek onder 47 HIV-positieve vrouwen beschreef een zwaardere menstruatie bij de meerderheid van de vrouwen [60]. De verandering in menstruatie kan verschillende oorzaken hebben. Waarschijnlijk zijn de bloedingsabnormaliteiten niet veroorzaakt door HIV zelf, maar worden ze veroorzaakt door complicaties van de HIV-infectie zoals gewichtsverlies en psychische stress.

In verband met de mogelijk optredende bloedarmoede ten gevolge van zidovudine-therapie, is het van belang menstruatiestoornissen bij seropositieve vrouwen in het oog te houden.

### Candida-infecties

*Candida albicans*-infectie kan zich in het menselijk lichaam op een aantal verschillende manieren manifesteren. De belangrijkste vormen zijn vaginale candidiasis, orale candidiasis en oesophageale candidiasis. Hoewel de frequentie van oesophageale candidiasis mogelijk hoger is bij vrouwen dan bij mannen, zijn het klinisch beeld en de behandeling niet anders. Derhalve wordt hier alleen ingegaan op vaginale candidiasis.

Vaginale candidiasis wordt gekenmerkt door een dikke, witte vaginale afscheiding die jeuk veroorzaakt en vaak een onaangename geur verspreidt. Terugkerende vaginale candidiasis was de eerste klinische manifestatie van HIV-gerelateerde immunosuppressie bij 43 van 117 vrouwen (38%) in een groot onderzoek onder Amerikaanse vrouwen [11]. *Candida*-infecties bij vrouwen kunnen verlopen van een terugkerende vaginale candidiasis via orale candidiasis tot uiteindelijk een zeer ernstige oesophageale candidiasisinfectie. In een Amerikaanse

studie heeft men het verband gelegd tussen de ernst van immunodeficiëntie en de lokatie van de *Candida*-infectie [61]. Vaginale candidiasis is een gynaecologische schimmelinfectie die ook bij miljoenen niet-HIV-geïnfecteerde vrouwen voorkomt. Onder seropositieve vrouwen zijn incidenties van 38% [11] en 24% [62] gemeld. De infectie is in het algemeen goed te behandelen. Wanneer de infectie na genezing echter weer opduikt, kan het op een eerste teken van een HIV-infectie wijzen. De infectie treedt bij seropositieve vrouwen vaak op voordat andere symptomen van immunodeficiëntie zich manifesteren. Voor vrouwen die niet tot een risicogroep voor AIDS behoren, is een (terugkerende) *Candida*-infectie echter zelden een reden om zich te laten testen op seropositiviteit [63].

De vaginale candidiasis bij HIV-positieve vrouwen verschilt van die bij seronegatieve vrouwen in die zin dat de aan HIV gerelateerde infectie vaker terugkeert, soms resistent tegen de conventionele therapie is en – naarmate de HIV-infectie zich verder ontwikkelt – ernstiger is en langduriger optreedt.

Bij HIV-geïnfecteerde vrouwen met een vaginale *Candida*-infectie verschilt het CD4-gehalte niet significant met dat van seronegatieve vrouwen. Seropositieve vrouwen die orale candidiasis ontwikkelen, hebben vaak een significant lagere CD4-gehalte dan patiënten bij wie de *Candida*-infectie zich beperkt tot de vagina. Ernstige aantasting van het immuunsysteem heeft plaatsgevonden bij vrouwen bij wie zich een oesophageale candidiasis ontwikkelt.

In beginsel kunnen alle *Candida*-infecties met dezelfde antifungale middelen worden behandeld. De respons op lokaal toegediende antifungale middelen in dit stadium van de infectie is goed. Voorbeelden van geschikte, lokaal toe te dienen geneesmiddelen zijn nystatine en clotrimazol. Hoewel er grote kans is op terugkeer van de vaginitis, kan verwacht worden dat deze therapie elke keer weer een genezing veroorzaakt, mits nog geen ernstige immunodeficiëntie in de patiënt is opgetreden [63]. Is dat wel het geval dan gaat de voorkeur uit naar systemisch toe te passen middelen als fluconazol en itraconazol.

### Zwangerschap en HIV-infectie

Omdat verreweg het grootste gedeelte van HIV-geïnfecteerde vrouwen de vruchtbare leeftijd bezit, is de kans op zwangerschap in combinatie met HIV-infectie zeer groot. HIV-infectie is maar één van de factoren die van invloed zijn op de beslissing van een vrouw om zwanger te (willen) worden, daarnaast is er nog de kans op een ongewenste zwangerschap. Sociale, emotionele en religieuze factoren spelen een rol, terwijl een vrouw ook de wens kan hebben haar leven, dat door HIV-infectie waarschijnlijk snel zal ophouden, door te geven aan haar kind [64]. Een diepgaande beschouwing van alle aspecten die samengaan met zwangerschap en HIV-infectie gaat buiten het doel van dit artikel. Hiervoor wordt verwezen naar overzichtsliteratuur [64-66]. In het kader van dit artikel zal worden ingegaan op de volgende drie aspecten: transmissie van HIV van moeder op kind en de rol van zidovudine; de invloed



van zwangerschap op progressie van HIV-infectie; en de invloed van HIV-infectie op een succesvolle zwangerschap.

### HIV-transmissie van moeder op kind

Verticale transmissie van HIV, dat wil zeggen besmetting van het kind door de moeder, komt voor in circa 15-30% van de zwangerschappen van vrouwen met HIV-infectie. De kans op besmetting is het grootst bij vrouwen met een laag aantal CD4-cellen, met een hoge titer van p24-antigeen, en bij premature bevallingen. De besmetting kan plaatsvinden tijdens de zwangerschap, tijdens de bevalling, en na de bevalling (door borstvoeding, zie verder). Er zijn aanwijzingen dat de grootste besmettingskans vlak voor en tijdens de bevalling is [67] en de meeste aandacht is dan ook gericht op preventie van infectie op dat moment. Naast het uitvoeren van een keizersnee bij de bevalling, komt antiretrovirale therapie in aanmerking voor preventie van transmissie. Op theoretische gronden en op basis van dierproeven leek het aannemelijk dat antiretrovirale therapie in staat moet zijn verticale transmissie van HIV te voorkómen, wanneer zowel tijdens de zwangerschap, tijdens de bevalling als in de eerste levensweken van de baby behandeling wordt gegeven. Dit is onderzocht in 'AIDS clinical trials group' (ACTG) protocol 076 [68]. In dit placebogecontroleerd onderzoek werden 477 HIV-positieve vrouwen opgenomen die 14-34 weken zwanger waren, meer dan 200 CD4-cellen hadden, maar verder nog niet waren geïndiceerd voor antiretrovirale therapie. Gedurende de rest van de zwangerschap werden zij behandeld met vijfmaal daags placebo of 100 mg zidovudine, het eerste-keuzemiddel van dat moment. Tijdens de bevalling kregen de vrouwen intraveneus de studiemedicatie toegediend, waarna de pasgeborenen gedurende zes weken nog een siroop met placebo of met zidovudine kregen. Het werd ethisch verantwoord gevonden een placebogroep te hebben voor dit onderzoek omdat de veiligheid van zidovudine voor de ongeboren vrucht en de pasgeborene nog niet vaststond.

Uit het onderzoek kwam duidelijk naar voren dat zidovudine verticale transmissie kan voorkómen. Het percentage besmettingen na 18 maanden was in de placebogroep 25,5, terwijl dit in de zidovudinegroep 8,3 was: een reductie van 67,5%. Hoewel pasgeborenen uit de zidovudinegroep meer bijwerkingen hadden dan pasgeborenen uit de placebogroep, was deze toxiciteit (in het bijzonder anemie) van voorbijgaande aard.

Dit overtuigende bewijs heeft geleid tot het advies van de US Public Health Service om zidovudine-therapie te bespreken met alle zwangere vrouwen met een HIV-infectie [69]. Vrouwen die voldoen aan de inclusiecriteria van het bovengenoemde studieprotocol 076 moet worden geadviseerd zidovudine te gebruiken. Dit geldt ook voor vrouwen die langer dan 34 weken zwanger zijn of die minder dan 200 CD4-cellen hebben. Verder moet zidovudine aangeboden worden tijdens de bevalling voor vrouwen die nog geen zidovudine hebben gebruikt, alsmede aan pasgeborenen die geen zidovudine hebben gekregen binnen 24 uur na de bevalling. Er is echter één groep vrouwen voor wie geen duidelijk

## *In Europa beïnvloedt HIV-infectie bij de moeder niet de conditie van de baby*

advies kan worden gegeven: vrouwen die al lange tijd voor de zwangerschap zidovudine hebben gebruikt. In die situatie is de kans groot dat het virus resistent is, wat de kans op transmissie waarschijnlijk vergroot [70].

Deze aanbevelingen roepen nog veel vragen op. In de eerste plaats zijn de lange-termijngevolgen van zidovudine voor moeder en kind nog niet bekend [71]. Verder zijn de adviezen niet goed van toepassing op ontwikkelingslanden waar zidovudine niet of moeilijk verkrijgbaar is en waar de prevalentie van ernstige anemie bij zwangere vrouwen groot is [72]. Ten slotte roept de grote effectiviteit van zidovudine in de preventie van verticale transmissie de vraag op of niet elke zwangere vrouw met onbekende HIV-status moet worden getest op HIV [73]. De ervaring in de Verenigde Staten is dat meer dan 80% van de zwangere vrouwen zich vrijwillig laat testen op HIV [4 73].

### Zwangerschap en progressie van HIV-infectie

Bij gezonde vrouwen gaat zwangerschap zelf gepaard met een vorm van immunosuppressie. Aanvankelijk werd dan ook gevreesd dat zwangere vrouwen die HIV-geïnfecteerd zijn een verdere afname van cellulaire immuunrespons zouden vertonen, wat zou kunnen leiden tot snellere progressie van HIV-infectie. Hoewel een sterkere afname in het aantal CD4-cellen inderdaad tijdens zwangerschap is aangetoond, wordt progressie van asymptomatische tot ernstige symptomatische ziekte ten tijde van een zwangerschap zelden waargenomen [64].

### HIV-infectie en de uitkomst van zwangerschap

De combinatie van HIV-infectie en zwangerschap zou in theorie een negatieve invloed kunnen hebben op de ontwikkeling van de ongeboren vrucht. De gezondheid van de moeder is immers aangetast en dit zou zijn weerslag kunnen hebben op de conditie van het kind, ook als het kind HIV-negatief is.

Vergelijkende studies met HIV-negatieve zwangeren in de Verenigde Staten hebben echter laten zien dat dit niet het geval is [74-75]. Weliswaar kwamen er bij HIV-positieve vrouwen meer infecties voor (in het bijzonder longontstekingen), toch bleek er geen verschil te zijn in complicaties voor, tijdens of na de zwangerschap. Ook de conditie van de pasgeborenen, bijvoorbeeld geboortegewicht, leeftijd, Apgar-score enz., was niet verschillend voor HIV-positieve en HIV-negatieve zwangerschappen.

Hoewel deze gegevens waarschijnlijk ook gelden voor Europa, is de situatie in ontwikkelingslanden – met name in Afrika – heel anders [64]. Kinderen geboren uit HIV-positieve vrouwen blijken hier wel duidelijk groei-achterstand te hebben opgelopen [64]. De belangrijkste factor is waarschijnlijk de slechte conditie van de HIV-positieve vrouwen, die vaak al een slechte conditie hadden en al in het symptomatische stadium van HIV-infectie verkeren.

### Borstvoeding en HIV-infectie

Hoewel het risico van besmetting via borstvoeding moeilijk is vast te stellen, is het risico het grootst als de moeder de primaire HIV-infectie doormaakt tijdens de lactatieperiode [76]. Gemiddeld genomen ligt de kans op ongeveer 30% [77-78]. Het extra risico voor transmissie door borstvoeding bij vrouwen die al HIV-positief zijn voor de bevalling wordt geschat op 14% [76]. Hoewel transmissie van mens tot mens via de orale route (bijvoorbeeld zoenen) nooit is aangetoond, is borstvoeding toch een bijzondere situatie. Niet alleen kan de moedermelk veel cellen bevatten (vooral in de vorm van colostrum), premature of ondervoede kinderen kunnen ook lijden aan achloorhydrie, waardoor de kans op transmissie sterk toeneemt [79]. De eveneens in de moedermelk aanwezige antilichamen tegen HIV bieden niet altijd volledige bescherming tegen besmetting.

Flesvoeding wordt derhalve aanbevolen in de ontwikkelde landen; in de ontwikkelingslanden ligt de situatie evenwel geheel anders [77-78]. Het risico op overlijden door de baby geen borstvoeding te geven, is zo'n vier keer groter dan overlijden door transmissie van HIV. Dit wordt veroorzaakt door een tekort aan flesvoeding in deze landen. Wel moet worden geadviseerd aan vrouwen uit gebieden met een hoge HIV-seroprevalentie de borstvoeding niet langer dan twaalf maanden te geven, omdat met de duur van borstvoeding ook de kans op primaire HIV-infectie toeneemt [80]. Moedermelk van donoren, die wordt verzameld en gemengd als alternatief voor flesvoeding, is ook een bron van infectie als de melk niet wordt gepasteuriseerd [81].

### Beschouwing

Uit het bovenstaande blijkt dat HIV-infectie en AIDS bij vrouwen een aantal aspecten herbergen die niet bij mannen voorkomen. Vrouwen, met uitzondering van prostituées en intraveneuze-druggebruiksters, worden nog niet of nauwelijks als risicogroep gezien voor het verkrijgen van HIV-infectie. Bepaalde complicaties van HIV-infectie, zoals herpes-simplexvirusinfectie, cytomegalovirusinfectie en *Candida*-oesophagitis, lijken vaker voor te komen bij vrouwen dan bij mannen. Ook komen enkele vrouw-specifieke

aandoeningen voor zoals genitale herpes-simplexvirusinfecties, 'pelvic inflammatory disease' en cervicale neoplasmata. De overlevingsduur en de respons op therapie bij de verschillende ziektebeelden zijn in het algemeen wel vergelijkbaar bij beide seksen. Zwangerschap en borstvoeding zijn speciale aandachtsgebieden voor artsen die HIV-positieve patiënten behandelen. Samenvattend kan worden gesteld dat de kennis van HIV-infectie bij vrouwen snel toeneemt. Voortzetting van dit onderzoek, vooral met controlegroepen onder HIV-negatieve vrouwen, is beslist noodzakelijk daar vrouwen de snelst groeiende subpopulatie van HIV-geïnfecteerden vormen.

### Dankbetuiging

Wij danken drs. J. Henrichs, internist van het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam, voor haar hulp bij het schrijven van dit artikel. □

### Literatuur

- Ruijgrok EJ. AIDS bij vrouwen. Literatuuronderzoek naar prevalentie van opportunistische aandoeningen, gynaecologische aandoeningen en voorkeurstherapie bij vrouwelijke HIV-geïnfecteerde personen [doctoraalscriptie]. Utrecht: Faculteit Farmacie, Universiteit Utrecht, 1993.
- Burer GJM. Verschillende aspecten van het geneesmiddelengebruik door HIV-geïnfecteerde vrouwen [doctoraalscriptie]. Utrecht: Faculteit Farmacie, Universiteit Utrecht, 1994.
- Lifson AR, Rutherford GW, Jaffe HW. The natural history of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1988;158:1360-7.
- Schuman P, Sobel JD. Women and AIDS. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1993;33(4):341-50.
- Centers for Disease Control and Prevention. AIDS in women – United States. *Morb Mortal Wkly Rep* 1990;40:41-4.
- Bindels PJE, Hillemans PHM, Bilkert-Mooiman MAJ, Van den Hoek JAR, Coutinho RA. De epidemiologie van AIDS in Nederland bij personen geïnfecteerd door heteroseksueel contact. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:1865-70.
- Halfjaaroverzicht Nationale Commissie AIDS-Bestrijding. Epidemiologie AIDS in Nederland, 1995.
- Chin J. Current and future dimensions of the HIV/AIDS pandemic in women and children. *Lancet* 1990;336:221-4.
- Statistisch Zakboek 1990. 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij, 1990.
- Henrichs JH, Weigel HM, Frissen PHJ. AIDS bij heteroseksueel geïnfecteerde vrouwen: een onverwachte bevinding. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137(25):1225-8.
- Carpenter CCJ, Mayer KH, Stein MD, Leibman BD, Fisher A, Fiore TC. Human immunodeficiency virus infection in North American women: experience with 200 cases and a review of the literature. *Medicine* 1991;70(5):307-25.
- Van der Ende ME, Gyssens IC, De Marie S. HIV-infectie in de regio Rijnmond, 1985-1993: meer transmissie door heteroseksueel contact en drugsgebruik, en meer vrouwelijke patiënten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139(4):188-91.
- Mayer KH, Carpenter CCJ. Women and AIDS. *Sci Am* 1992;3:96.
- Carpenter CCJ, Mayer KH, Fisher A, Desai MB, Durand L. Natural history of acquired immunodeficiency syndrome in women in Rhode Island. *Am J Med* 1989;86:771-5.
- Hankins CA, Handley MA. HIV disease and AIDS in women: current knowledge and a research agenda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5(10):957-71.
- Fleming PL, Cieselski CA, Byers RH, Castro KG, Berkelman RL. Gender differences in reported AIDS-indicative diagnoses. *J Infect Dis* 1993;168(1):61-7.
- Mayer KH, Jesdale B, Flanigan T, Bettencourt F, Stein M, Fisher A, et al. The prevalence of specific diseases in HIV-infected US women and men with associated CD4 counts. Providence: Brown University AIDS Program (BRUNAP), 1992.
- Mellers J, Smith JR, Harris JRW, King MB. Case control study of psychosocial status in HIV seropositive women. *Proceedings of the Seventh International Conference on AIDS (MB 2100)*; Florence (Italië), 1991.
- Brown GR, Rundell JR, Seal G, Plotnick E. Psychiatric morbidity in early HIV-infection in women: results of a 3.5 year prospective study. *Proceedings of the Seventh*

- International Conference on AIDS (MB 2028); Florence (Italië), 1991.
- 20 Brettelle RP, Leen CLS. The natural history of HIV and AIDS in women. *AIDS* 1991;5(11):1283-92.
  - 21 Legg JJ. Women and HIV. *J Am Board Fam Pract* 1993;6(4):367-77.
  - 22 Nyange PM, Datta P, Embree J, Ndinya-Achola JO, Kreiss JK, Plummer FA. Morbidity and mortality in HIV infected African women. *Proceedings of the Eighth International Conference on AIDS (PoC 4373)*; Amsterdam, 1992.
  - 23 Lemp GF, Hirozawa AM, Cohen JB, Derish PA, McKinney KC, Hernandez SR. Survival for women and men with AIDS. *J Infect Dis* 1992;166:74-9.
  - 24 Friedland GH, Saltzman B, Vilen J, Freeman K, Schragger LK, Klein KS. Survival differences in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;4:144-53.
  - 25 Rothenberg R, Woelfel M, Stoneburner R, Milberg J, Parker R, Truman B. Survival with the acquired immunodeficiency syndrome. Experience with 5833 cases in New York. *N Engl J Med* 1987;317:1297-1302.
  - 26 Whyte BM, Swanson CE, Cooper DA. Survival of patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Australia. *Med J Aust* 1989;150:358-62.
  - 27 Reeves GK, Overton SE. Preliminary survival analysis of UK AIDS data. *Lancet* 1988;1:880.
  - 28 Moore RD, Hidalgo J, Sugland BW, Chaisson RE. Zidovudine and the natural history of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1412-6.
  - 29 Horsburgh RC, Hanson D, Fann SA, Havlik JA, Thompson SE. Predictors of survival in HIV infection include CD4+ count, AIDS defining condition and therapy but not sex, age, race or risk activity (TuD112). *Proceedings of the Seventh International Conference on AIDS; Florence (Italië), 1991.*
  - 30 Vella S, Giuliano M, Dally LG, Agresti MG, Tomino C, Florida M, et al. Long-term follow-up of zidovudine therapy in asymptomatic HIV infection: results of a multicenter cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7(1):31-38.
  - 31 Flanigan T, Jesdale B, Zierler S, Imam N, Stein M, Flanagan K, et al. Fall in CD4 count among HIV infected women: a comparison of intravenous drug use and heterosexual transmission groups. *Conference of the Eighth International Conference on AIDS, Amsterdam, 1992.*
  - 32 Minkoff HL, DeHovitz JA. Care of women infected with the human immunodeficiency virus. *JAMA* 1991;266:2253-8.
  - 33 Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* 1990;335:123-8.
  - 34 Lassoued K, Clauvel J-P, Fegueux S, Matheron S, Gorin I, Oksenhendler E. AIDS-associated Kaposi's sarcoma in female patients. *AIDS* 1991;5:877-80.
  - 35 Reese RE, Douglas RG. Acute salpingitis (pelvic inflammatory disease). In: Reese RE, Douglas RG. *A practical approach to infectious diseases*. Boston: Little, Brown and Company, 1986:395-400.
  - 36 Fletcher CV. Treatment of herpesvirus infections in HIV-infected individuals. *Ann Pharmacother* 1992;26(7/8):955-62.
  - 37 McGrath BJ, Newman CL. Genital herpes simplex infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Pharmacotherapy* 1994;14(5):529-42.
  - 38 Lange JMA, Van der Noordaa J. Ontwikkeling en plaatsbepaling van antivirale middelen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136(20):958-64.
  - 39 Chatis PA, Miller CH, Schragger LE, Crumpacker CS. Successful treatment with foscarnet of an aciclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex virus in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;320:297-300.
  - 40 Brown S, Senkjian EK, Montag AG. Cytomegalovirus infection of the uterine cervix in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Obstet Gynecol* 1988;71:489-91.
  - 41 Drew WL. Cytomegalovirus infection in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1988;158:449-56.
  - 42 Jacobson MA, Mills J. Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1988;108:585-94.
  - 43 Sillman F, Sedlis A. Anogenital papillomavirus infection and neoplasia in immunodeficient women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987;14:537-58.
  - 44 Johnson JC, Burnett AF, Willet GD, Young MA, Doniger J. High frequency of latent and clinical human papillomavirus cervical infections in immunocompromised human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1992;79:321-7.
  - 45 Maiman M, Tarricone N, Vieira J, Suarez J, Serur E, Boyce JG. Colposcopic evaluation of human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol* 1991;78:84-8.
  - 46 Vermund SH, Kelley KF, Klein RS, Feingold AR, Schreiber K, Munk G, et al. High risk of human papillomavirus infection and cervical squamous intraepithelial lesions among women with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:392-400.
  - 47 Spinillo A, Tenti P, Zappatore R, De Seta F, Silini E, Guaschino S. Langerhans' cell count and cervical intraepithelial neoplasia in women with human immunodeficiency virus infection. *Gynecol Oncol* 1993;48:210-3.
  - 48 Meisels A, Roy M, Fortier M, Morin C, Casas-Corbero M, Skan KV, et al. Human papillomavirus infection of the cervix. The atypical condyloma. *Acta Cytol* 1981;25:7.
  - 49 Brescia RJ, Bennett Jenson A, Lancaster WD, Kurman RJ. The role of human papillomaviruses in the pathogenesis and histologic classification of precancerous lesions of the cervix. *Hum Pathol* 1986;17:552-8.
  - 50 Feingold AR, Vermund SH, Burk RD, Kelley KF, Schragger LK, Schreiber K, et al. Cervical cytologic abnormalities and papillomavirus in women infected with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990;3:896-903.
  - 51 Stratton P, Ciacco KH. Cervical neoplasia in the patient with HIV infection. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994;6:86-91.
  - 52 Minkoff HL, Kelly P, Maiman M, Fruchter R, Fink MJ, Clarke L, et al. The relationship of cytology, colposcopy, histology and vaginal cultures among HIV infected women. *Proceedings of the Eighth International Conference on AIDS (PoB 3059)*, Amsterdam, 1992.
  - 53 Mandelblatt JS, Fahs M, Garibaldi K, Senie RT, Peterson HB. Association between HIV infection and cervical neoplasia: implications for clinical care of women at risk for both conditions. *AIDS* 1992;6:173-8.
  - 54 Sillman F, Stanek A, Sedlis A, Rosenthal J, Lanks KW, Buchhagen D, et al. The relationship between human papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:300-8.
  - 55 Kraus SJ, Stone KM. Management of genital infection caused by human papillomavirus. *Rev Infect Dis* 1990;12:5620-5632.
  - 56 Hoegsberg B, Abulafia O, Sedlis A, Feldman J, DesJalais D, Landesman S, et al. Sexually transmitted diseases and human immunodeficiency virus infection among women with pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1135-9.
  - 57 Safrin S, Dattel BJ, Hauer L, Sweet RL. Seroprevalence and epidemiologic correlates of human immunodeficiency virus infection in women with acute pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 1990;75:666-70.
  - 58 Speelman P, Kullberg BJ, Rietra P (red). *Compendium Infectieziekten*. Utrecht: Wetenschappelijke uitgeverij Bunge (ter perse).
  - 59 Warne PA, Ehrhardt A, Schechter D, Williams J, Gorman J. Menstrual abnormalities in HIV+ and HIV- women with a history of intravenous drug use. *Proceedings of the Seventh International Conference on AIDS (MC 3113)*; Florence (Italië), 1991.
  - 60 Pratik S, Smith R, Kitchen V, Wells C, Barton S, Steer P. Menstrual abnormalities in HIV seropositive women. *Proceedings of the Eighth International Conference on AIDS (PoB 3062)*; Amsterdam, 1992.
  - 61 Rhoads JL, Wright DC, Redfield RR, Burke DS. Chronic vaginal candidiasis in women with human immunodeficiency virus infection. *JAMA* 1987;257:3105-7.
  - 62 Imam N, Carpenter CJ, Mayer KH, Fisher A, Stein M, Danforth SB. Hierarchical pattern of mucosal *Candida* infections in HIV-seropositive women. *Am J Med* 1990;89:142-6.
  - 63 Laine L, Bonacini M, Sattler F, Young T, Sherrod A. Cytomegalovirus and *Candida* esophagitis in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:605-9.
  - 64 Toltzis P. Rationales for treating the human immunodeficiency virus-infected woman during pregnancy. *Clin Perinatol* 1993;20(1):47-60.
  - 65 Vermund SH, Galbraith MA, Ebner SC, Sheon AR, Kaslow RA. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome in pregnant women. *Ann Epidemiol* 1992;2(6):773-803.
  - 66 Dinsmoor MJ. HIV infection and pregnancy. *Clin Perinatol* 1994;21(1):85-94.
  - 67 Michie CA, Hyer W. When does HIV cross the placenta? *Lancet* 1995;345:517-8.
  - 68 Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331(18):1173-80.
  - 69 Centers for Disease Control and Prevention. Zidovudine for prevention of HIV transmission from mother to infant. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43:285-7.

- 70 Siegrist C-A, Yerly S, Kaiser L, Wyler C-A, Perrin L. Mother to child transmission of zidovudine-resistant HIV-1. *Lancet* 1994;344:1771-2.
- 71 Zidovudine for mothers, fetus, and child: hope or poison? *Lancet* 1994;344:207-9.
- 72 Dabis F, Mandelbrot L, Msellati P, Van de Perre P. Zidovudine to decrease mother-to-child transmission of HIV-1: is it good for developing countries? *AIDS* 1995;9(2):204-6.
- 73 Horton R. Women as women with HIV. *Lancet* 1995;345:531-2.
- 74 Minkoff HL, Henderson C, Mendez H, Gail MH, Holman S, Willoughby A, et al. Pregnancy outcomes among mothers infected with human immunodeficiency virus and uninfected control subjects. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1598.
- 75 Selwyn PA, Schoenbaum EE, Davenny K, Robertson VJ, Feingold AR, Shulman JF, et al. Prospective study of human immunodeficiency virus infection and pregnancy outcomes in intravenous drug users. *JAMA* 1989;261:1289.
- 76 Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breast feeding. *Lancet* 1992;340:585-8.
- 77 Cutting WAM. Breast-feeding and HIV - a balance of risks. *J Trop Pediatr* 1994;40(2):6-11.
- 78 Nicoll A, Newell M-L, Van Praag E, Van de Perre P, Peckham C. Infant feeding policy and practice in the presence of HIV-1 infection. *AIDS* 1995;9(2):107-19.
- 79 Burkman RT. Puerperium and breast-feeding. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993;5:683-7.
- 80 Bulterys M, Chao A, Dushimimana A, Saah A. HIV-1 seroconversion after 20 months of age in a cohort of breastfed children born to HIV-1 infected women in Rwanda. *AIDS* 1995;9(1):93-4.
- 81 Nduati RW, John GC, Kreiss J. Postnatal transmission of HIV-1 through pooled breast milk. *Lancet* 1994;344:1432.

## Lokale behandeling van dermatosen bij zwangere vrouwen

- C.D. Linssen-Schuurmans  
*Ziekenhuisapotheek Rijnstate, Arnhem*

Geneesmiddelengebruik tijdens zwangerschap wordt zoveel mogelijk vermeden. Dat men ook terughoudend moet zijn met het gebruik van dermatologische preparaten wordt beschreven in een artikel van Arnold e.a. [1]. Het artikel beschrijft de risico's van veelvuldig toegepaste lokale behandelingen van dermatosen bij zwangere vrouwen. Afhankelijk van het te behandelen oppervlak, de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel en de wijze van toediening zal een lokaal geapliceerd geneesmiddel tevens een systemische werking kunnen uitoefenen, met als risico een direct toxisch, mutageen of teratogeen effect. Welke de gevolgen zijn, is afhankelijk van de farmacologische eigenschappen van de gebruikte geneesmiddelen, de embryonale fase, de dosis en de duur van de behandeling.

Van de antibacteriële middelen blijken van lokaal toegepast erytromycine, fusidinezuur en chloorhexidine geen schadelijke effecten op de ongeboren vrucht te zijn beschreven. Arnold e.a

beschouwen mupirocine als onschadelijk voor het kind terwijl het Farmacotherapeutisch Kompas meldt dat daarover nog onvoldoende gegevens bekend zijn [2]. Van zilver sulfadiazine, clindamycine en povidon-jood zijn bij het kind vergrote kans op kernicterus, pseudomembraneuze colitis respectievelijk onderdrukking van de schildklierfunctie beschreven.

Over het gevaar van lokaal toegepaste corticosteroiden tijdens zwangerschap bestaat nog geen consensus. De veiligheid hangt onder andere af van de klasse van het desbetreffende corticosteroïde. Arnold e.a. stellen dat lokale toepassing van corticosteroiden veilig en effectief is mits:

- bij eczeem alleen in de eerste week (acute fase) eventueel één corticosteroïde van klasse III/IV wordt gebruikt en daarna op een corticosteroïde van klasse I/II wordt overgestapt [psoriasis reageert alleen op corticosteroiden van klasse III/IV (hoe psoriasis tijdens de zwangerschap behandeld moet worden, wordt in het midden gelaten)];