

Pregledni prispevek/Review article

# PROFILAKTIČNI UKREPI PROTI OKUŽBI Z VIRUSOM HEPATITISA C IN HIV PRI DOJENČKIH

## PROPHYLACTIC MEASURES AGAINST INFECTION WITH HEPATITIS C VIRUS AND HIV IN INFANTS

*Gorazd Lešničar*

Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

Prispelo 2003-10-07, sprejeto 2003-12-10; ZDRAV VESTN 2004; 73: 231–4

**Ključne besede:** HCV in HIV infekcija; dojenček; način in pogostost okužb; učinkovitost ukrepov za preprečevanje**Izvleček** – Izhodišča. Po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije se letno okuži z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV) prek 500.000 dojenčkov, z virusom hepatitisa C (HCV) pa od 10.000 do 60.000.

Hitra in zgodnja diagnoza okužb s HCV in HIV pri izpostavljenem plodu je otežkočena zaradi prehajanja materinih protiteles IgG skozi placento in njihove navzočnosti v plodu vse do starosti 18 mesecev. Prenos okužbe s HCV iz matere na dojenčka je sorazmerno redek. Kronični hepatitis C tudi ne poslabša poteka nosečnosti oz. ne povzroča otroških razvojnih nepravilnosti.

Pogostost obporodnega prenosa HCV na plod je 4 do 7%, okužba je običajno klinično neopazna. Sočasna okužba nosečnice s HIV zviša možnost prenosa HCV za 4- do 5-krat. Carski rez ni potreben, uporabo sodobnih zdravil za zdravljenje okužbe s HCV pa zaradi njihove toksičnosti za plod odsvetujejo. Dojenje ne pomeni nevarnosti za prenos okužbe s HCV.

**Zaključki.** Okužbe s HIV, ki nastanejo obporodno, s prenosom HIV iz matere na plod, pomenijo 5 do 10% od vseh okužb s HIV na svetu. Ta način okužbe s HIV je sicer pri otrocih najpomembnejši in predstavlja več kot 90% vseh okužb. Do okužbe s HIV lahko pride v času nosečnosti, med porodom in po porodu v času dojenja.

V zadnjem času je profilaktično zdravljenje s HIV okuženih žensk z zidovudinom in nekaterimi drugimi protiretrovirusnimi zdravili med nosečnostjo in v času poroda ter zdravljenje novorojenčkov v prvih 6 tednih zmanjšalo prenos HIV okužbe za več kot dve tretjini (s 25 na manj kot 5%). Strokovnjaki priporočajo porod s carskim rezom, še zlasti, če virusno breme pri nosečnici ob porodu znaša več kot 1000 kopij/mL, in odsvetujejo dojenje.

Strokovnjaki morajo še naprej iskati ustrezne strategije, ki bodo pripeljale do nadaljnjega zmanjševanja tveganja obporodnih okužb s HCV in HIV, zlasti pa pričakujemo odkritje učinkovitih in varnih cepiv.

**Key words:** HCV and HIV infection; fetus; routes and frequency of infections; effectiveness of prophylactic measures**Abstract** – Background. The World Health Organization estimates that every year more than 500,000 infants get infected with human immunodeficiency virus (HIV) and 10,000–60,000 with hepatitis C virus (HCV) worldwide.

Rapid and early diagnosis of HCV and HIV infection in exposed infants is rendered difficult because of transplacental passage of maternal IgG antibodies to the virus that are present in infants up to 18 months of age. Mother-to-infant transmission of HCV is comparatively uncommon. Furthermore, chronic hepatitis C does not appear to worsen the outcome of pregnancy or predispose fetal abnormalities.

The rate of mother-to-infant transmission is 4 to 7% per pregnancy in women with HCV viremia. Perinatal infection with HCV is usually asymptomatic. Concomitant infection in pregnant women with HIV increases the rate of transmission of HCV infection 4 to 5 fold. Cesarean section is not recommended and current available medications against HCV infection are contraindicated because of fetal toxicity. Breast-feeding poses no relevant risk of HCV transmission.

**Conclusions.** Perinatal transmission of HIV from mother to child accounts to 5 to 10% of acquired HIV infections worldwide. It is by far the major source of infection and represents more than 90% of all infections in children. Transmission of HIV occurs either before birth, during delivery or through breastfeeding.

Recently, zidovudine and some other antiretrovirals administered during pregnancy, at delivery, and in the first 6 weeks of life to the infant have reduced transmission by more than two thirds (from 25 to less than 5%). The experts have also recommended elective cesarean section and dissuaded HIV positive mothers from breastfeeding.

Experts must also test strategies to further decrease the risk for perinatal HCV and HIV infection. Significant progress in the area of new safe and effective vaccines is eagerly expected.

## Uvod

### Okužba s hepatitisom C

Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) se letno okuži z virusom hepatitisa C (HCV) od 10.000 do 60.000 dojenčkov (1).

Najpomembnejši način okužbe dojenčkov s HCV je obporodni (perinatalni, vertikalni) prenos z okužene matere na otroka. Ocenjujejo, da je tveganje za obporodni prenos HCV pri nosečnicah z viremijo HCV med 4 in 7%. Sočasna okužba nosečnice s HIV brez uporabe profilaktičnih protivirusnih zdravil tveganje za prenos HCV poveča za 4- do 5-krat.

Nosečnic presegalno ne testiramo na HCV, zato je zelo pomembno, da testiranja pri epidemiološko ogroženih nosečnicah, ki živijo tvegano, opravimo čim bolj zgodaj. Pri novorojencu pa je hitra in zgodnja diagnoza okužbe s HCV otežkočena in negotova zaradi prehajanja materinih IgG protiteles proti virusu skozi placento vse do starosti 18 mesecev (2).

Uporaba sodobnih primernih zdravil proti HCV je v času nosečnosti močno omejena zaradi njihovih toksičnih in teratogenih učinkov na plod in njegov razvoj. Carski rez pri HCV pozitivnih nosečnicah ni na mestu. Dojenje pri HCV pozitivnih nosečnicah je dovoljeno, če niso poškodovane prsne bradavice oz. ni prisotno vnetje prsi (3, 4).

### Okužba z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV)

S HIV se po podatkih SZO letno okuži več kot 500.000 dojenčkov (5). Najpomembnejši način okužbe dojenčkov s HIV je kakor pri HCV obporodni, s prenosom okužene matere na otroka. Brez uporabe protivirusnih zdravil in drugih ukrepov poročajo, da je pogostost obporodnega prenosa HIV od 16 do 20% v Evropi in ZDA ter 25 do 40% v Afriki (6).

Kakor pri okužbi s HCV je tudi pri okužbi s HIV pri novorojencu zgodnja diagnoza otežkočena zaradi prehajanja materinih IgG protiteles proti virusu skozi placento vse do starosti 18 mesecev (2, 5).

Do vertikalnega prenosa HIV okužbe iz matere na otroka lahko pride v času nosečnosti, med porodom ali po porodu z dojenjem. Podatki kažejo, da se 50-70% prenosov pojavi pozno v nosečnosti ali med porodom. Razlogi za tveganje obporodne okužbe s HIV so demografski, tvegano obnašanje nosečnic, klinični, imunološki, virološki in porodniški (5, 7).

Novi diagnostični testi za ugotavljanje HIV okužbe in nova protiretrovirusna sredstva so močno zmanjšali možnost obporodnega prenosa okužbe s HIV, zlasti po l. 1994 z uporabo zidovudina (ZDV), zidovudina in lamivudina (3-TC), (kombi-vir) in nevirapina. Omenjena protiretrovirusna sredstva, ki jih predpisujemo zlasti nosečnicam, okuženim z virusom HIV, med nosečnostjo, ob porodu in novorojenčkom prvih 6 tednov po porodu, so zmanjšala prenos okužbe s HIV s 25% na manj kot 5%. Priporočajo, da nosečnice od 36. tedna nosečnosti do poroda jemljejo zidovudin v odmerku  $5 \times 100$  mg/dan, ob porodu dobijo intravensko zidovudin 2 mg/kg v času 1 ure, nato 1 mg/kg/uro do konca poroda. Novorojenček dobi zidovudin 2 mg/kg peroralno vsakih 6 ur, z zdravljenjem začnemo 8-12 ur po rojstvu in nadaljujemo 6 tednov oz. dokler okužbe ne potrdimo ali ovržemo (5, 8-10).

Metaanaliza več študij je pokazala, da so omenjena zdravila varna tako za nosečnico kot za plod in novorojenca. Protiretrovirusno profilakso vodijo izkušeni zdravniki specialisti, ki se ukvarjajo z zdravljenjem aidsa (9).

Drugi načini za zmanjševanje perinatalnega prenosa HIV so še carski rez, izogibanje invazivnim posegom med porodom, zdravljenje spolno prenosljivih bolezni, mastitisa, skrb za zdravo prehrano nosečnice in umetno prehrano otrok (matere ne dojijo) (5, 7, 9) (Sl. 1).

## Razpravljanje

### Okužba s hepatitisom C

Z uporabo rekombiniranih in z vročino inaktiviranih pripravkov faktorjev strjevanja krvi, po l. 1993 pa tudi s testiranjem krvi krvodajalcev na navzočnost anti HCV je obporodna okužba postala glavna pot prenosa HCV pri otrocih (2, 11-13).

Pogostost okužb s HCV v Sloveniji ni znana, ocenjujejo pa, da je dosti manjša kot 1% (14). Tako lahko predvidevamo tudi nizko prevalenco protiteles anti HCV pri nosečnicah v Sloveniji in s tem manjšo incidenco perinatalnih okužb s HCV. Inštitut za varovanje zdravja RS tovrstnih okužb oz. okužb dojenčkov s HCV pri nas ne beleži.

Na Oddelku za infektivske bolezni in vročinska stanja v Celju smo doslej obravnavali pet otrok s hepatitisom C do 18. leta starosti, pri dveh epidemiološki podatki dopuščajo sklepanje o možni obporodni okužbi (15).

Nevarnost okužbe s HCV je večja pri nosečnicah z višjim virusnim bremenom (HCV RNK višji od  $10^6$  kopij/mL) in ob sočasni okužbi s HIV, ki zmanjša imunsko obrambo gostitelja in poveča razmnoževanje HCV. Možnost okužbe poveča tudi dolg in težak porod, amniocenteza in invazivni porodniški postopki, predvsem pogosti notranji nadzori ploda (5, 11).

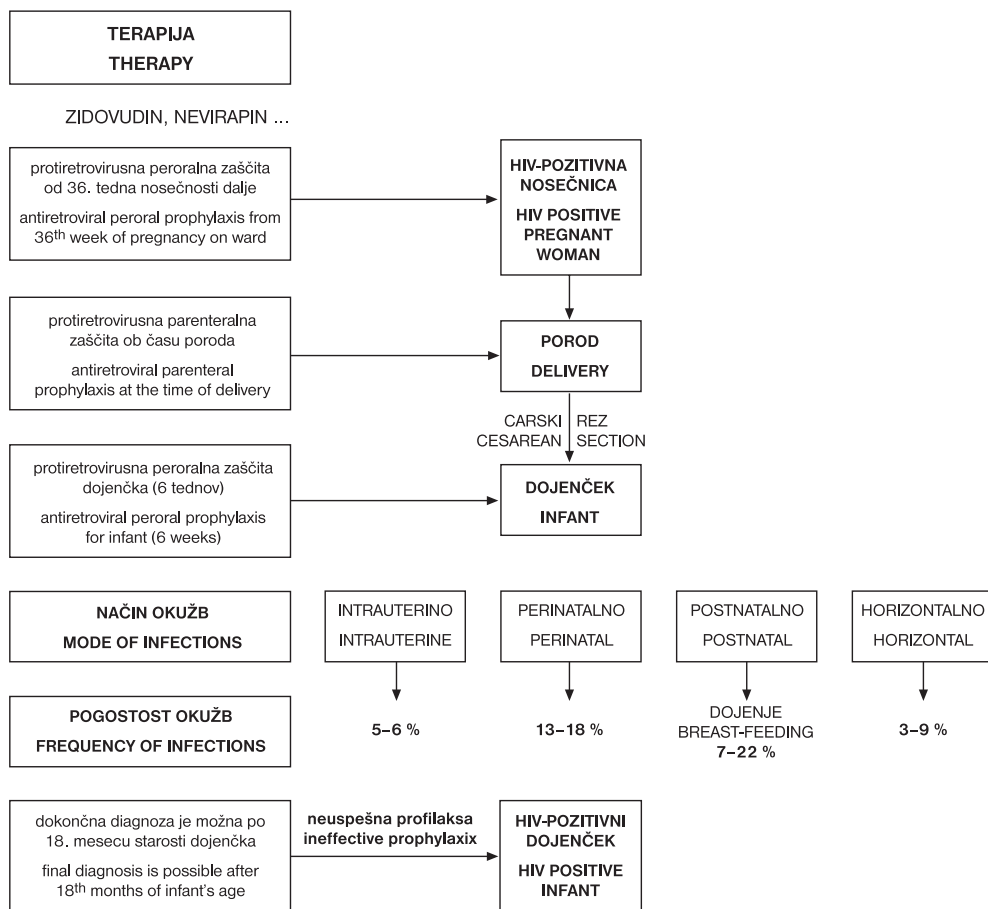
Zanimiv je podatek, da se pri večini nosečnic s klinično HCV okužbo zvišana aktivnost serumskih alanintransaminaz (ALT) prehodno do poroda normalizira kljub viremiji in nespremenjenemu virusnemu bremenu (11).

Okužba s HCV v prvi tretjini nosečnosti ne povzroči prirojenih nepravilnosti, v zadnji tretjini nosečnosti lahko sproži prezgodnji porod. Večinoma se plod okuži s HCV med porodom, okužba pa je običajno asimptomatska. Zelo redko so ob okužbi zvišane aminotransferaze, še redkeje se pojavi zlatenica (3, 13).

Perinatalne okužbe s HCV ob rojstvu otroka večinoma še ne moremo dokazati, saj test HCV RNK postane reaktiven šele v 1.-3. mesecu starosti dojenčka. Pozitivna morata biti dva različna vzorca seruma. Kot dokaz okužbe s HCV pojmujejo tudi navzočnost anti HCV v 12. mesecu starosti dojenčka. Dokončno diagnozo o okužbi otroka pa lahko podamo šele v 18. mesecu starosti otroka. Študije kažejo, da se več kot polovica okuženih dojenčkov HCV RNK očisti spontano do starosti 12 mesecev, potek bolezni pa je v primerjavi z odraslimi običajno benigni. Protivirusno zdravljenje (poizpostavitvena zaščita) v zadnji tretjini nosečnosti večinoma ni bilo uspešno, morebitni toksični učinki interferona na plod pa še niso dovolj proučeni (3).

Majhna možnost obporodnega prenosa okužbe s HCV in relativno benigni potek bolezni pri otroku tako ne dovoljujejo profilaktične uporabe protivirusnih sredstev, zlasti interferona in ribavirina, zaradi tveganja prirojenih nepravilnosti oz. toksičnih učinkov omenjenih substanc na plod (2, 4). Protiretrovirusna profilaksa pri nosečnicah, sočasno okuženih s HCV in HIV, pa običajno posredno zmanjša tudi razmnoževanje HCV in s tem možnost obporodnega prenosa HCV (4, 12, 13).

Če pride do obporodne okužbe s HCV, novorojenčka pred tretjim letom starosti ne zdravimo zaradi nevrotoksičnih učinkov interferona  $\alpha$ . Kljub sorazmerno uspešnim, večinoma še strogo nadzorovanim zdravljenjem majhnih skupin otrok s kombiniranim zdravljenjem z interferonom  $\alpha$  oz. pegiliranim interferonom  $\alpha$  in ribavirinom, omenjena zdravila za zdravljenje otrok pod 18. letom starosti še niso dovolj preizkušena in z njimi otrok še ne moremo zdraviti. Sicer raziskovalci poročajo, da je zdravljenje otrok z omenjenimi zdravili vsaj toliko uspešno kot pri odraslih. Ozdravitev otrok z VHC z genotipom 1 ocenjujejo na pribl. 25%, pri genotipu 3 pa več kot 50%. Poročajo, da so stranski učinki zdravljenja podobni in manj intenzivni kot pri odraslih (3, 12).



Sl. 1. Poti prenosa HIV z matere na otroka in možnosti profilakse (5, 7, 9).

Figure 1. Transmission routes of HIV from mother to her child and possibilities of prophylaxis (5, 7, 9).

Zelo pomembno je, da epidemiološko ogrožene matere dosledno testiramo na navzočnost okužbe s HCV, saj sicer za morebitno okuženim, večinoma asimptomatskim otrokom izgubimo vsako sled, njegova neprepoznana kronična bolezen pa lahko nemoteno napreduje do jetrne odpovedi (16).

### Okužba s HIV

Obporodne okužbe s HIV pri otrocih pomenijo tako kot okužbe s HCV najpogostejši (v več kot 90%) način prenosa okužbe. Kri krvodajalcev v RS namreč presejalno serološko testiramo na HIV že od l. 1986, na HCV pa od l. 1993.

Tveganje za prenos okužbe s HIV je odvisno od količine virusa, njegove virulentnosti, imunske zaščite, ki jo dobi otrok od matere (protiteles oz. citotoksičnih celic), genskih vzrokov in drugih dodatnih okužb (horioamnionitis, spolno prenosljive bolezni). Razlog za pogostejši prenos pri drugih okužbah temelji na prekinitvi obrambne vloge posteljice ali prezgodnjem porodu, ki ga spremlja večja količina virusa v rodilih. Ker študije kažejo, da je dojenje lahko vzrok za prenos HIV na plod v 7-22%, ga v razvitih deželah odsvetujejo. V deželah v razvoju pa je potrebno pretehtati koristi dojenja (zorenje imunskega sistema, ohranjanje normalne telesne teže, navzočnost nenaščenih maščobnih kislin itd.) in tveganja, če mati otroka ne doji (5, 7-9).

Otroci, okuženi intrauterino, se lahko rodijo z znaki HIV-embriopatije, ki se kaže z zaostankom v rasti, mikrocefalijo, izbočenim čelom in drugimi motnjami. Otroci, ki se okužijo ob porodu, zaostajajo v rasti in razvoju, imajo nepojasnjeno vro-

čino, ponavljajočo se ali kronično drisko, težke ponavljajoče se bakterijske okužbe, oportunistične okužbe, dermatitis, encefalopatijo in še vrsto drugih motenj. Čim težje okužbo ima mati, tem krajša je inkubacijska okužba pri otroku. Otroci, okuženi obporodno, so običajno prvih deset mesecev po rojstvu brez kliničnih simptomov in znakov. Sledi obdobje z blagimi simptomi in znaki, ki se po približno petih letih že močno izrazijo. Otroci živijo povprečno do 10 let (9). Otroci, ki se okužijo s HIV po rojstvu, imajo lahko akutni retrovirusni sindrom, ki se kaže z mononukleozo podobno boleznijo, ki se ji zaradi imunskega zaviranja lahko pridruži oportunistične okužbe.

Na splošno poteka HIV okužba pri otrocih v primerjavi z odraslimi pospešeno. Pri 10-30% otrok bolezen zelo hitro napreduje v aids ali pa umrejo v prvem letu življenja z znaki encefalopatije oziroma zaradi hitrega padca CD4 celic in oportunističnih okužb (5, 7-9).

Kljub napredku v serološki in virološki diagnostiki okužb s HIV lahko dokončno diagnozo otroku postavimo šele pri starosti 18 mesecev. Poleg določanja protiteles anti HIV (encimska metoda) in potrditvenega testa (Western immunoblot oz.

imunofluorescenčni test) so nam v pomoč tudi testi HIV RNK (PCR metoda), HIV kulture, HIV p24 antigena in njegov imunski skupek. S temi testi, ki so sicer zamudni in dragi, lahko ugotovimo okužbo s HIV pri otroku v starosti od 1 do 6 mesecev (5, 7).

Dojenčke mater, okuženih s HIV, testiramo na obporodno okužbo v prvih dveh dneh življenja, po 1-2 mesecih in po 4-6 mesecih ter v starosti 12 in 18 mesecev.

Opisane profilaktične obporodne ukrepe proti okužbi s HIV so doslej pri nas uporabili le enkrat, tj. l. 2002 na Kliniki za infektivne bolezni in vročinska stanja. Ker je od takrat minilo 18 mesecev, lahko že zaključimo, da je bila uvedena profilaksa pri otroku uspešna in ni prišlo do okužbe.

Od l. 1986 do junija 2003 sta bila sicer med bolniki z aidsom prijavljena 2 otroka, od tega deček, star eno leto (oba brez znanega načina okužbe), in 4 s HIV okuženi otroci, pri katerih se aids ni razvil. Dva okužena dečka sta imela hemofilijo in prejela faktorje strjevanja krvi, izvor okužbe pri dveh dečkih ni poznan.

Protiretrovirusna zdravila danes razvrščajo predvsem po njihovi sposobnosti zaviranja HIV reverzne transkriptaze in proteaznih encimov. Pri obporodnem preprečevanju okužbe s HIV danes uporabljajo različne kombinacije protivirusnih zdravil. V afriških deželah se pogosto odločajo za profilakso z nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze nevirapinom, ki ga uporabijo pri nosečnici parenteralno med porodom, pri novorojenčku pa peroralno takoj ob porodu v enkratnem odmerku (17-20).

Zaradi pojava odpornosti na najpogostejše uporabljeni nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze zidovudin se vse

pogosteje odločajo za kombinirano (visoko aktivno) zdravljenje z dvema oz. tremi protiretrovirusnimi sredstvi (5, 7, 21) (Razpr. 1).

Razpr. 1. *Najpogosteje uporabljena protiretrovirusna zdravila pri obporodni profilaksi* (5, 7, 24).

Table 1. *The most frequently applied antiretrovirals at perinatal prophylaxis* (5, 7, 24).

|                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze<br>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors       |
| - zidovudin (ZDV)                                                                                   |
| - lamivudin (3TC)                                                                                   |
| - Nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze<br>Nucleotide reverse transcriptase inhibitors       |
| - adefovir                                                                                          |
| - Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze<br>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors |
| - nevirapin (NVP)                                                                                   |
| - efavirenz (EFV)                                                                                   |
| - Proteinazni inhibitorji<br>Protease inhibitors                                                    |
| - nelfinavir                                                                                        |
| - ritonavir                                                                                         |

Pri napovedi uspešnosti profilakse za preprečitev okužbe s HIV je najpomembnejše virusno breme v krvi nosečnice, ki ga ugotavljamo v začetku nosečnosti in ob porodu. Pomembna je tudi telesna teža novorojenca (slabša prognoza pri telesni teži pod 2,5 kg), čas poroda (slabša prognoza pri porodu pred 37. tednom nosečnosti), število celic CD4 pri nosečnici (slabša prognoza pri številu celic, manjšem od 500 celic/mL) in časa, v katerem pride do predrtja plodovih ovojev (slabša prognoza, če traja več kot 4 ure) (5, 7, 10, 22).

Kot pomožna sredstva za preprečevanje obporodnega prenosa HIV omenjajo uporabo hiperimunih gama globulinov, aktivno imunizacijo in ustrezno prehrano. Če je profilaksa neuspešna, priporočajo protivirusno zdravljenje dojenčkov, tudi mlajših od 12 mesecev, ne glede na njegovo klinično, imunološko in virološko stanje (5, 23).

## Zaključki

Danes, ko še nimamo ustreznih cepiv in specifičnih imunoglobulinov zoper okužbo s HCV in HIV, strokovnjaki proučujejo nove diagnostično-terapevtske možnosti, s katerimi bi lahko znižali tveganje dojenčkov za okužbo s HCV in HIV, še zlasti v nerazvitih deželah.

## Literatura

1. Yeung LTF, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001; 34: 223-9.
2. Tovo PA, Newell ML. Hepatitis C in children. *Curr Opin Infect Dis* 1999; 12: 245-50.
3. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002; 36: 106-13.
4. Zahim D, Boyer TD. *Hepatology*. In: Hoofnagle JH, Heller T. Hepatitis C. Philadelphia: Saunders, 2003: 1017-62.
5. Fowler MG, Simonds RJ, Roongpisuthipong A. Update on perinatal HIV transmission. *Pediatric Clin North Am* 2000; 47: 21-38.
6. Armstrong D, Cohen J. Infectious diseases. In: Ford-Jones EL, Ryan G. Implications for the fetus of maternal infectious in pregnancy. London: Mosby, 1999: 255.1-255.13.
7. Behrman RE, Vaughan VC. Nelson textbook of Pediatrics. In: Yoge R, Chadwick EG. Acquired immunodeficiency syndrome. Philadelphia: Saunders, 2000: 1022-32.
8. Root RK. Clinical infectious diseases. In: Crabbe F, Laga M, Piot P. Human immunodeficiency virus and AIDS. New York: Oxford University Press, 1999: 905-13.
9. Čizman M, Arnez M, Pokorn M. HIV-okužba v otroški dobi. I. Klinični simpozij o AIDSU. *Med Razgl* 1997; 36: Suppl 1: 99-121.
10. Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A. Infekcijske bolezni. In: Marolt-Gomišček M. Sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti - AIDS. Ljubljana: Tangram, 2000: 443-70.
11. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000; 31: 751-5.
12. Jonas MM. Children with hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S173-8.
13. Jara P, Resti M, Hierro L et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: Clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 275-80.
14. Lešničar G, Pojak M, Seme K et al. Our experiences in treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha (Abs.). In 7<sup>th</sup> European Congress of clinical microbiology and infectious diseases. Vienna: 1995, 180-0.
15. Lešničar G. Letna poročila Oddelka za infektivne bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice Celje od l. 1985 do 2003. Celje: Splošna bolnišnica, 2003.
16. Tovo PA, Pembrey LJ, Newell ML. Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. *J Infect Dis* 2000; 181: 419-24.
17. John AM, Kumar A, Cave C. Reduction in perinatal transmission and mortality from human immunodeficiency virus after intervention with zidovudine in Barbados. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 422-6.
18. Moodley D, Moodley J, Coovadia H et al. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2003; 187: 725-35.
19. Pancharoen C, Thisyakorn U. Preventive strategies of perinatal HIV-1 transmission: an experience from Thailand. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 179-82.
20. Stringer EM, Sinkala M, Stringer JS et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in Africa: successes and challenges in scaling-up a nevirapine-based program in Lusaka, Zambia. *AIDS* 2003; 17: 1377-82.
21. Tavel JA, Miller KD, Masur H. Guide to major clinical trials of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients: Protease inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and nucleotide reverse transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 643-76.
22. Scarlatti G. Pediatric HIV infection. *Lancet* 1996; 348: 863-8.
23. Landersman SH, Kalish LA, Burns DN et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. *N Engl J Med* 1996; 334: 1617-23.