

HIV/HBV 共感染患者抗 HBV 药物治疗*

肖江 赵红心 郜桂菊

首都医科大学附属北京地坛医院感染中心 (北京 100015)

【摘要】据报道, HIV 感染人群中慢性乙肝患者的比例为 4% ~ 10%, HIV 病毒感染增加了慢性乙肝患者发生肝纤维化和终末期肝病的风险。因此, 对 HIV/HBV 共感染者需采取更有效的措施进行治疗。HBV 抗病毒治疗的目标是抑制乙肝病毒复制、阻止疾病进展, 减少 HBV 相关的致病性和致死率。目前 HBV 抗病毒治疗药物如 INF- α 、拉米夫定或恩曲他滨、恩替卡韦、替比夫定、阿德福韦、替诺福韦均具有不同程度的抗 HIV 病毒的作用, 单药使用虽可有效的抗 HBV 病毒, 但可能均不同程度地导致 HIV 病毒变异。

【关键词】艾滋病; 慢性乙肝; 人类免疫缺陷病毒; 乙肝病毒

【中图分类号】R978.7; R969.3

【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.03.003

Anti-HBV therapy for HIV/HBV co-infected patients Xiao Jiang, Zhao Hong-xin, Gao Gui-ju.
Infection Centre, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

【Abstract】It is reported that 4-10% of HIV-infected patients have chronic hepatitis B, and HIV increases the risk of cirrhosis and end-stage liver disease in HBV co-infection, which indicates more effective regimens should be taken for treatment of HIV/HBV co-infection. The goal of HIV/HBV co-infection is to suppress HBV viral replication, minimize ongoing hepatic damage, and reduce the morbidity and mortality. Some drugs such as α -interferon, tenofovir, telbivudine, lamivudine, emtricitabine, entecavir, or adefovir are active against HBV but with weak anti-HIV activity.

【Key words】AIDS; Chronic hepatitis B; HIV; HBV

乙肝病毒 (HBV) 感染是导致肝硬化和原发性肝癌的主要原因之一, 全世界大约有 3.5 亿慢性乙肝携带者^[1]。由于 HBV 和人类免疫缺陷病毒 (HIV) 存在相同的传播途径 (如性传播和血液传播), 在 HIV 感染者中 HBV 的感染率亦较高, 在南部非洲和东南亚地区, HIV 感染人群中 HIV/HBV 共感染的比例达 15% ~ 20%^[2]。

研究显示, HIV 感染人群 40% ~ 60% 的患者血清中可检测到 HBV 病毒标志物^[3], HIV 感染人群中慢性乙肝患者的比例为 4% ~ 10%^[2-4], 欧洲 HIV 感染人群中慢性乙肝患者的比例为

9%^[2], 这一比例比正常人群高 100 倍; 其中男同性恋患者 HBV 病毒携带者比例尤其较高; 这表明对 HIV/HBV 共感染者需采取更有效的措施进行治疗。

1 HIV/HBV 共感染者中 HBV 的抗病毒治疗

1.1 HBV 的抗病毒治疗目标

HBV 抗病毒治疗的目标是抑制乙肝病毒复制、阻止疾病进展, 减少 HBV 相关的致病性和致死率。HBV 抗病毒治疗不能导致 HBsAg 转阴, HBV 病毒以闭合环状 DNA (ccDNA) 存

*基金项目: 北京自然科学基金“瘦素、脂联素基因多态性与艾滋病并发脂肪肝相关性分析”(7112065); 十二五重大专项“北京市朝阳区艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病综合防治示范区建设研究(2012ZX10004-904); 十二五国家科技重大专项, 中医药防治重大传染病临床科研基地与技术平台建设(2012ZX10005010-003)

通信作者: 郜桂菊 Email:guiju.gao@163.com

在于肝细胞, 当抗病毒治疗停止、使用激素治疗、免疫抑制(如 HIV 感染)时出现病毒再活化; 在 HBV 抗病毒治疗后, HBV 处于非复制状态、HBeAg 血清学转换可减少肝硬化和原发性肝癌的发生, 从而改善患者的生存^[5]。

1.2 HBV 的抗病毒治疗指征

根据欧洲 HIV 抗病毒治疗指南^[6], HIV/HBV 共感染患者出现肝硬化、CD4 低于每微升 500 个、HBV-DNA $>2000\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和(或)肝炎活动需进行抗 HBV 治疗。也有专家推荐在 HIV/HBV 共感染患者中, 只要 HBV 复制就应进行抗 HBV 治疗。当患者 HBV-DNA $<2000\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和肝功能正常、且未进行高效抗逆转录病毒治疗(HAART), 建议患者完善肝穿刺病理活检, 对于没有或轻度肝纤维化患者, 可不进行抗 HBV 治疗, 只需密切监测 HBV-DNA 和肝功能变化。

1.3 HBV 的抗病毒治疗药物

1.3.1 INF- α 在慢性乙肝患者中, 如肝功能轻度异常, 且 HBV-DNA 低水平复制, 干扰素是抗 HBV 最有效的药物之一。但和单纯 HBV 感染相比, INF- α 对 HIV/HBV 共感染患者抗 HBV 的应答率较低。研究显示长效 INF- α 具有抗 HIV 的作用, 但并无证据表明长效 INF- α 导致 HIV 发生变异^[7]。因此, INF- α 的使用不影响 HIV/HBV 共感染患者 HAART 药物的选择。但需注意, INF- α 不能用于失代偿期肝硬化。

1.3.2 拉米夫定和恩曲他滨 这两种核苷类药物在抗 HIV 和 HBV 过程中具有相似的作用机制, 是治疗 HIV/HBV 共感染的重要组成成分。HIV/HBV 共感染者如首先发现 HBV 感染, 但未进行 HIV 检测, 若使用拉米夫定或恩曲他滨抗 HBV, 可导致 HIV 发生 M184V 位点的变异^[8]; 如 HIV/HBV 共感染者在 HAART 中仅使用拉米夫定或恩曲他滨一种对 HBV 具有活性的药物, 4 年内 90% 的患者发生 HBV 的 rtM204V/I 位点的变异(即 YMDD 耐药)^[9]。一旦发生 rtM204V/I 位点的变异, 其他抗 HBV 药物如替比夫定也

不具有活性, 恩替卡韦治疗活性降低。因此, HIV/HBV 共感染者患者在 HAART 中, 拉米夫定或恩曲他滨需和另外一种抗 HBV 药物替诺福韦酯联用。

1.3.3 恩替卡韦 恩替卡韦是一种鸟嘌呤核苷类抗 HBV 药物, 在单纯 HBV 感染患者中作为首选药物之一; 但恩替卡韦也具有弱的抗 HIV 作用, 当 HIV/HBV 共感染者使用恩替卡韦抗 HBV 亦可导致 HIV 的 M184V 位点的变异^[10]。因此, 只有使用有效的 HAART 并充分抑制 HIV 复制后才能使用恩替卡韦抗 HBV。

1.3.4 替比夫定 替比夫定是一种胸腺嘧啶抗 HBV 药物, 在治疗过程中亦可发生 HBV 的 rtM204V/I 位点的变异, 导致拉米夫定或恩曲他滨交叉耐药。有报道显示替比夫定也具有弱的抗 HIV 作用^[11]。因此, 在 HIV/HBV 共感染者中如没有充分抑制 HIV 复制不推荐使用替比夫定抗 HBV。

1.3.5 阿德福韦 阿德福韦最初是一种抗 HIV 药物, 但大剂量的阿德福韦具有肾毒性; 而小剂量的阿德福韦具有抗 HBV 的作用, 但作用较替诺福韦和替比夫定为弱。阿德福韦对 rtM204V/I 位点变异的 HBV 有效^[12]。尽管阿德福韦曾作为一种抗 HIV 药物, 但研究显示抗 HBV 的剂量不足以抑制 HIV 复制, 也不足以导致 HIV 耐药(如 HIV 的 K65R 变异)^[13]。HIV/HBV 共感染者如拒绝或不能进行 HAART, 阿德福韦可作为抗 HBV 的一个选择, 但治疗过程中仍需警惕 HIV 的变异。

1.3.5 替诺福韦 替诺福韦在单纯 HBV 感染患者中作为首选药物之一, 同时具有很强的抗 HBV 和 HIV 的作用。在 HIV/HBV 共感染者中, 替诺福韦和拉米夫定或恩曲他滨联合使用作为抗 HIV 和 HBV 的骨干药物。当 HBV 对拉米夫定或阿德福韦耐药时替诺福韦治疗仍有效; HIV/HBV 共感染者如首先发现 HBV 感染, 但未检测 HIV, 若使用替诺福韦抗 HBV, 可导致 HIV 发生 K65R 位点的变异^[14-15]。因此, 建议慢性乙肝患者在进行抗 HBV 治疗之前进行 HIV 抗体检测。

1.4 HIV/HBV共感染者抗HIV/HBV方案选择

1.4.1 CD4大于每微升500个,且无HAART指征,但HBV复制活跃 美国成人和青少年抗逆转录病毒指南^[16]建议,对HIV/HBV共感染者即使无HAART指征者也应该早期使用针对HIV和HBV均有活性的抗病毒药物进行治疗,其方案首选推荐为替诺福韦+拉米夫定/恩曲他滨+施多宁,本方案中替诺福韦和拉米夫定/恩曲他滨均有抗HBV作用,且需联合应用抗HBV。但在某些情况下,患者不耐受HAART,或希望推迟HAART,但HBV复制活跃,恩替卡韦和替比夫定具有微弱的抗HIV作用,导致HIV发生耐药,因此要避免选用这两种药物;替诺福韦、拉米夫定和恩曲他滨均有抗HBV和抗HIV作用,但如单独使用这些药物可能导致HIV发生耐药。因此,在此种情况下避免选用上述药物。阿德福韦可能是一个选择,虽目前抗HBV的剂量不足以抑制HIV复制,也不足以导致HIV耐药,但使用过程中仍需警惕HIV耐药可能。另外,干扰素治疗是另外一个选择,其有效性较单纯慢性乙肝患者低,不良反应多,导致耐受性较差。

1.4.2 CD4大于每微升500个,且无HAART指征,HBV无复制,且肝功能正常 欧洲抗逆转录病毒指南^[6]建议可不进行HAART和抗HBV治疗,只需密切监测肝功能、HBV-DNA、甲胎蛋白(AFP)和肝脏影像学。

1.4.3 CD4小于每微升500个,或出现肝硬化,且既往未使用拉米夫定或恩替卡韦抗HBV治疗 这里是指HIV和HBV感染同时发现,或既往发现HIV和HBV感染,但从未进行针对两种病毒的抗病毒治疗,此时需使用有效的HAART方案,同时方案中需包含两种抗HBV的药物,美国指南^[16]推荐使用针对HIV/HBV的抗病毒方案为替诺福韦+拉米夫定/恩曲他滨+施多宁。

1.4.4 CD4小于每微升500个,或出现肝硬化,且既往使用拉米夫定或恩替卡韦抗HBV治疗 许多患者在起病过程中首先发现HBV感染,且HBV-DNA复制活跃,但未检测抗HIV抗体,患

者使用拉米夫定或恩替卡韦抗乙肝病毒治疗一段时间后发现抗HIV抗体阳性,且CD4低于每微升500个,此时有抗HIV和HBV治疗指征。因患者既往曾使用拉米夫定^[17]或恩替卡韦^[10]抗HBV治疗,这可能导致HIV的M184V位点的变异,M184V位点是拉米夫定在HIV的常见变异位点,可导致HIV适应性下降,此时HAART方案为替诺福韦+拉米夫定/恩曲他滨+克立芝,此方案使用替诺福韦和拉米夫定/恩曲他滨兼顾了抗HBV治疗;在抗HIV过程中,因HIV的M184V位点变异降低HIV适应性,拉米夫定可继续使用,同时选用两个高基因屏障(High Genetic Barrier)的抗HIV药物替诺福韦和克立芝,这样可具有有效的抗HIV作用。

如患者既往使用拉米夫定或恩替卡韦抗HBV治疗,在制定HAART方案的过程中机械照搬指南中规定的HIV/HBV的方案替诺福韦+拉米夫定/恩曲他滨+施多宁,因患者服用拉米夫定或恩替卡韦后出现HIV的M184V位点变异,方案中仅剩两个对HIV具有活性的药物替诺福韦和施多宁,因非核苷类药物施多宁是低基因屏障的药物,在拉米夫定对HIV耐药后随之出现施多宁耐药^[18],接踵而来的是替诺福韦对HIV耐药,导致HAART方案替诺福韦+拉米夫定/恩曲他滨+施多宁的抗病毒治疗失败。如出现此种情况,可使用补救方案为齐多夫定+替诺福韦+拉米夫定/恩曲他滨+克立芝^[19],因替诺福韦引起HIV耐药位点为K65R,K65R可导致核苷类药物齐多夫定对HIV的敏感性增高^[20],因此加用高基因屏障的核苷类药物齐多夫定,同时继续使用替诺福韦抗HIV;拉米夫定因M184V位点的变异导致HIV适应性降低而继续使用;另外再加用一个高基因屏障的蛋白酶抑制剂克立芝抗HIV,在补救方案齐多夫定+替诺福韦+拉米夫定/恩曲他滨+克立芝中有两个高基因屏障的药物齐多夫定和克立芝,且齐多夫定对HIV敏感性增高,可有效的发挥抗HIV作用。在此补救方案中存在两个对HBV具有活性的核苷类药物替诺福韦+拉米夫定/恩曲他滨,可有效发挥抗

HBV 作用。因此，此补救方案可有效地发挥抗 HIV 和 HBV 的作用，但齐多夫定具有明显的骨髓抑制作用，要及时检测血红蛋白和粒细胞变化。

当 HIV/HBV 感染者既往使用拉米夫定或恩替卡韦抗 HBV 治疗后，因拉米夫定是一种低基因屏障的抗 HIV 核苷类药物，易出现 HIV 的 M184V 位点变异，导致 HAART 方案制定出现困难，因此建议慢性乙肝患者在抗 HBV 治疗前检测抗 HIV 抗体。如预先未检测抗 HIV 抗体而使用拉米夫定或恩替卡韦抗 HBV，HAART 方案的制定建议使用含有高基因屏障的蛋白酶抑制剂如克力芝，不能机械照搬指南的方案。

1.4.5 HIV/HBV 患者中出现慢性重型乙型肝炎的 HBV 抗病毒选择 慢性重型乙型肝炎是指在慢性乙肝基础上出现肝脏的亚大块坏死，其诊断指标包括转氨酶和总胆红素超过正常 10 倍，凝血酶原活动度（PTA）低于 40%；HIV 感染者如肝功异常 4 级为 HAART 的禁忌证^[19]；慢性重型乙型肝炎的肝功能指数显然达到 HIV 的肝功异常 4 级。因此，慢性重型乙型肝炎是 HAART 的禁忌，此时必须进行有效的抗 HBV 治疗和保肝治疗，使肝功能恢复，降低患者死亡率。

在非 HIV 感染的慢性重型乙肝患者中，恩替卡韦、拉米夫定、恩曲他滨和替诺福韦酯可用于抗 HBV 治疗，但在 HIV/HBV 共感染的慢性重型乙肝患者中，上述药物虽具有抗 HBV 作用，但均可导致 HIV 耐药，因此 HIV/HBV 共感染的慢性重型乙肝患者的抗 HBV 治疗药物选择要慎重，抗 HBV 药物选择分为下列两种情况：①如患者既往未使用恩替卡韦或拉米夫定抗 HBV 治疗：即未出现 HIV 的 M184V 位点的变异，可使用替诺福韦 + 拉米夫定 / 恩曲他滨治疗 HBV 感染，根据 HAART 方案发展史^[21]，两个核苷类药物在抗 HIV 治疗过程中 6 个月内较少发生 HIV 的耐药，使用替诺福韦 + 拉米夫定 / 恩曲他滨治疗慢性重型乙型肝炎 6 个月内相对较安全，但仍存在 HIV 变异可能，因此选择这种方案抗 HBV 治疗仍要慎重；另外，可选

择阿德福韦抗 HBV 治疗，但阿德福韦起效较慢；②如患者既往曾有恩替卡韦或拉米夫定的用药史，即可能出现 HIV 的 M184V 位点的变异，如使用替诺福韦 + 拉米夫定 / 恩曲他滨治疗慢性重型乙型肝炎可能导致替诺福韦在 HIV 的 K65R 变异，在此种情况下替诺福韦 + 拉米夫定 / 恩曲他滨禁用，只能选择阿德福韦酯抗 HBV 治疗。此种情况下抗 HBV 药物选择余地小，给患者治疗带来困难，导致患者病死率高。

2 HIV/HBV 共感染孕妇抗病毒治疗

HIV/HBV 共感染的孕妇推荐使用针对 HIV 和 HBV 均具有抗病毒活性的药物治疗^[22]。如 HAART 方案中不含有针对 HBV 的抗病毒药物可导致 HBV 的免疫激活，导致免疫重建所致的肝功能波动。HAART 药物中含有抗 HBV 的药物可降低孕妇体内 HBV 水平，降低 HBV 母婴垂直传播的风险，增加新生儿围生期乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗的有效性，降低 HBV 对新生儿传播的风险^[23-24]。研究显示母体高水平 HBV-DNA 是造成围生期 HBV 传播和乙肝免疫球蛋白被动免疫失败的主要原因，单纯 HBV 感染的孕妇研究显示拉米夫定或替比夫定可显著降低围生期 HBV 母婴传播的风险^[25]。

替诺福韦、拉米夫定和恩曲他滨具有良好的抗 HIV 和 HBV 活性，因此，替诺福韦 + 拉米夫定 / 恩曲他滨是 HIV/HBV 共感染孕妇抗病毒的骨干药物。研究显示 4088 名 HIV/HBV 共感染孕妇在妊娠头三个月使用含有拉米夫定的 HAART 方案，没有证据表明胎儿缺陷的风险显著增高^[26]。在动物水平研究显示替诺福韦导致可逆性骨质损害，1370 名 HIV/HBV 共感染孕妇在妊娠头三个月使用含有替诺福韦的 HAART 方案，没有证据表明胎儿缺陷的风险显著增高^[26]；但替诺福韦具有肾毒性的风险，在治疗过程中要密切监测肾功能变化。

恩替卡韦、阿德福韦和替比夫定具有较强的抗 HBV 作用，但这些药物具有较弱的抗 HIV 作用，因此，这些药物在 HIV/HBV 共感染孕

妇中使用需在充分进行 HAART 并抑制了 HIV 后才能使用。干扰素因可导致流产而成为使用禁忌。

HIV/HBV 共感染产妇在分娩后如停止 HAART 方案可能导致 HBV 反弹, 肝功能波动, 因此需咨询 HIV 领域的专家。

【参考文献】

- [1] Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview[J]. Clin Liver Dis, 2010, 14(1): 1 – 21.
- [2] onopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort[J]. AIDS, 2005, 19(6): 2117 – 2125.
- [3] Chun HM, Fieberg AM, Hullsiek KH, et al; Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group. Epidemiology of hepatitis B virus infection in a US cohort of HIV-infected individuals during the past 20 years[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(3): 426 – 436.
- [4] Kellerman S, Hanson DL, McNaghten AD, et al. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects[J]. J Infect Dis, 2003, 188(4): 571 – 577.
- [5] Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000–summary of a workshop[J]. Gastroenterology, 2001, 120(7): 1828–1853.
- [6] European AIDS Clinical Society. European AIDS Clinical Society Guidelines [R/OL]. Version 6.0, October, 2 011. Available at: <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org>.
- [7] Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients[J]. N Engl J Med, 2004, 351(5): 438 – 450.
- [8] European AIDS Clinical Society. European HIV Drug Resistance Guidelines[R/OL]. Version 6.0, October, 2 011. Available at: <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org>.
- [9] Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients[J]. Hepatology, 1999, 30(5): 1302–1306.
- [10] McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir – effects on HIV-1 replication and resistance[J]. N Engl J Med, 2007, 356(25): 2614–2621
- [11] Low E, Cox A, Atkins M, et al. Telbivudine has activity against HIV[J]. AIDS, 2009, 23(4): 546–547
- [12] Benhamou Y, Thibault V, Vig P, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B and HIV-1[J]. J Hepatol, 2006, 44(1): 62–67.
- [13] Sheldon JA, Corral A, Rodés B, et al. Risk of selecting K65R in antiretroviral-naïve HIV-infected individuals with chronic hepatitis B treated with adefovir[J]. AIDS, 2005, 19(17): 2036–2038.
- [14] Peters MG, Andersen J, Lynch P, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127[J]. Hepatology, 2006, 44(5): 1110–1116.
- [15] Núñez M, Pérez-Olmeda M, Díaz B, et al. Activity of tenofovir on hepatitis B virus replication in HIV-co-infected patients failing or partially responding to lamivudine[J]. AIDS, 2002, 16(17): 2352–2354.
- [16] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of anti-retroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services[R/OL]. 1 – 239. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- [17] Deval J, White KL, Miller MD, et al. Mechanistic basis for reduced viral and enzymatic fitness of HIV-1 reverse transcriptase containing both K65R and M184V mutations[J]. J Biol Chem, 2004, 279(1): 509–516.
- [18] Antinori A, Zaccarelli M, Cingolani A, et al. Cross-resistance among nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors limits recycling efavirenz after nevirapine failure[J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2002, 18(12): 835–838.
- [19] 张福杰. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册 (3 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [20] White KL, Margot NA, Ly JK, et al. A combination of decreased NRTI incorporation and decreased excision determines the resistance profile of HIV-1 K65R RT[J]. AIDS, 2005, 19(16): 1751–1760.
- [21] Lau GK. Does treatment with interferon-based therapy improve the natural history of chronic hepatitis B infection[J]. J Hepatol, 2007, 46(1): 6 – 8.
- [22] Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States[R/OL]. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.
- [23] Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience[J]. Med J Aust, 2009, 190(9): 489–492.
- [24] Ngui SL, Andrews NJ, Underhill GS, et al. Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors[J]. Clin Infect Dis, 1998, 27(1): 100–106.
- [25] Shi Z, Yang Y, Ma L, et al. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis[J]. Obstet Gynecol, 2010, 116(1): 147–159.
- [26] Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 Jan 1989 – 31 January 2012[M/oL]. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center, 2012. Available at <http://www.APREgistry.com>.