

Kinderen en jongeren met een hivinfectie

Sibyl Geelen, Tom Wolfs

Inleiding

Wereldwijd leven ongeveer 2,6 miljoen kinderen en jongeren (0 tot 19 jaar) met een hivinfectie, waaronder 1,5 miljoen kinderen jonger dan 15 jaar. Het merendeel hiervan woont in sub-Sahara Afrika [1,2]. Sinds 2010 is het aantal hivgeïnfecteerde zwangere vrouwen dat medicatie krijgt tijdens de zwangerschap en borstvoeding, wereldwijd bijna verdubbeld naar 82 procent in 2022. Hierdoor is het aantal verticaal besmette kinderen sterk afgenomen, maar jaarlijks worden toch nog steeds 130.000 tot 160.000 pasgeborenen en zuigelingen met hiv besmet, omdat hun moeders geen toegang hebben tot effectieve medicatie of deze niet adequaat innemen [1,2].

Het aantal infecties bij adolescenten is in het afgelopen decennium ook sterk afgenomen maar in lage-inkomenslanden zijn vooral meisjes tussen de 10 en 19 jaar nog steeds kwetsbaar, nieuwe hivinfecties komen bij hen vaker voor dan bij jongens van deze leeftijd [1].

De huidige behandelstrategieën zijn gericht op vroege diagnostiek en behandeling met effectieve geneesmiddelen die goed verdragen worden, eenvoudig in te nemen zijn en een zo gering mogelijke toxiciteit hebben. In Nederland worden vrijwel alle kinderen en jongeren behandeld maar wereldwijd heeft een groot aantal hivgeïnfecteerde kinderen nog altijd geen toegang tot adequate therapie [2].

In dit artikel wordt ingegaan op een aantal aspecten van de diagnostiek en behandeling van hiv-geïnfecteerde kinderen en jongeren in Nederland en wereldwijd.

Kinderen en jongeren met een hivinfectie in Nederland

Casus

L is 10 jaar oud. Als zuigeling van 11 maanden werd zij geadopteerd vanuit Nigeria. De ouders waren voorafgaande aan de adoptie op de hoogte van de hivinfectie waarvoor zij nog niet behandeld werd. L bleek

ernstig ondervoed, zij had recidiverende pneumonieën en bij aankomst in Nederland bleek ook een Candida-oesofagitis.

Haar hiv-viral load was hoog en zij had een sterk verlaagd aantal CD4-lymfocyten voor de leeftijd, wijzend op een ernstige immuundeficiëntie.

Bij genotypering was er geen aanwijzing voor resistentie tegen antivirale middelen.

L werd behandeld voor de oesofagitis, startte met combinatie antiretrovirale therapie (cART) en met een dieet gericht op de ondervoeding. Hiermee knapte zij klinisch goed op met een snelle afname van de hiv-viral load, een mooi herstel van het CD4-lymfocyten aantal en een indrukwekkende inhaalgroei.

Dankzij de goede therapietrouw is de hiv-viral load bij iedere controle maximaal onderdrukt. L is in een goede conditie en verdraagt de medicatie goed.

Haar psychosociale ontwikkeling verloopt minder voorspoedig, L heeft een ontwikkelingsachterstand, volgt speciaal onderwijs en heeft hechtingsproblemen.

Vanaf het begin van de epidemie zijn 400 kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar bij wie hivinfectie vóór de leeftijd van 15 jaar was vastgesteld in Nederlandse kindercentra in zorg geweest [3]. De eerste kinderen werden in Nederland gediagnosticeerd halverwege de jaren 80. Het betrof voornamelijk kinderen van migrantenfamilies, die hun land van herkomst ontvlucht waren voor oorlog of andere slechte omstandigheden. Vrijwel altijd was sprake van hivoverdracht van moeder naar kind, wat betekende dat niet alleen het kind hivgeïnfecteerd was, maar ook de moeder en veelal ook andere gezinsleden. Behandeling van de infectie was in de eerste jaren niet mogelijk, wat leidde tot progressie van ziekte en overlijden.

Wilhelmina Kinderziekenhuis/UMCU, Utrecht, dr. S.P.M. Geelen, kinderarts infectieziekten-immunologie, dr. T.F.W. Wolfs, kinderarts infectieziekten-immunologie. Correspondentieadres: dr. S. Geelen (sgeelen@umcutrecht.nl).

Met de komst van antiretrovirale medicatie verbeterde weliswaar de prognose maar door de combinatie van ernstige medische problematiek en ingewikkelde sociale omstandigheden was de zorg en begeleiding van deze gezinnen buitengewoon complex: ouders en kinderen met traumatische ervaringen, grote verschillen in culturele achtergrond, een veelal laag educatieniveau, langdurig verblijf in asielzoekerscentra met onzekerheid over verblijfsstatus en weinig financiële armslag. Bovendien waren stigma en discriminatie rondom hiv en aids enorm [4].

In de afgelopen 15 jaar is de samenstelling van de groep verschoven van kinderen uit migrantengezinnen naar geadopteerde kinderen. Eind december 2022 waren er 168 kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar in zorg, 137 (81,5 procent) van hen waren geadopteerd [3]. De ouder(s) waren voorafgaande aan de adoptie op de hoogte van de hivinfectie van het kind.

L, het meisje uit de casus, werd nog niet behandeld met cART maar in het afgelopen decennium werden veel kinderen in het land van herkomst wel al behandeld met antiretrovirale therapie. Ondanks adequate therapie heeft L een achterstand in haar ontwikkeling met neurocognitieve problemen. Dit is zeer waarschijnlijk het gevolg van de hivinfectie in combinatie met de lange periode van malnutritie.

Aandachtspunten in de hivdiagnostiek

De virologische en immunologische principes van een hivinfectie bij kinderen en jongeren zijn vergelijkbaar met die van volwassenen [5]. Wel is er een aantal aandachtspunten in de diagnostiek en behandeling bij jonge kinderen. Zo is de diagnose bij kinderen jonger dan 18 maanden afhankelijk van de detectie van viraal materiaal (via PCR) omdat maternaal verworven antistoffen tot die tijd nog kunnen circuleren [5]. Ook is gebleken dat een significant deel van de kinderen die binnen zes maanden na de geboorte worden behandeld met cART, geen hivspecifieke antistoffen vormen. Zij zijn dus hivseronegatief wanneer ze getest worden maar virale reservoirs zijn aanwezig en wanneer de antiretrovirale therapie wordt gestopt, treedt een virale rebound op [5].

Dit fenomeen wordt ook geregeld gezien bij de hivgeïnfecteerde kinderen die in Nederland geadopteerd worden. Als de hiv-viral load uit het land van herkomst bekend is, wordt hierop gevaren en de diagnose hivinfectie geaccepteerd. In andere gevallen kan bepaling van de hiv-DNA-concentratie van het in

het DNA ingebouwde provirus behulpzaam zijn om de hivinfectie te verifiëren. Deze test is echter in weinig laboratoria beschikbaar.

In midden- en lage-inkomenslanden zijn point-of-caretesten essentieel voor vroege diagnostiek en therapie van jonge kinderen. Hoewel de WHO deze testen aanraadt worden ze in de praktijk nog weinig gebruikt [6].

Voor jongeren in de leeftijd van 15 tot 24 jaar is het belangrijk om toegang te hebben tot hivzelftesten; het aantal jongeren dat op dit moment op de hoogte is van hun hivstatus is significant lager dan het aantal volwassenen.[7].

Bij niet-behandelde kinderen vindt na diagnose van een hivinfectie klinische stadiëring plaats met behulp van de CDC of WHO-classificatie. Voor het vaststellen van de ernst van de immuundeficiëntie is hierbij relevant dat de normale waarden van CD4-lymfocytaantallen en percentages bij kinderen jonger dan vijf jaar aanzienlijk verschillen van die van volwassenen. Screening en behandeling van tuberculose en andere opportunistische infecties vindt plaats op basis van klinische klachten en het CD4-lymfocytenaantal [5].

Behandeling van hivinfectie

Zonder behandeling is de prognose van hivgeïnfecteerde kinderen buitengewoon slecht; een grote multinationale studie in midden- en lage-inkomenslanden liet zien dat de helft van de kinderen overleed vóór de leeftijd van twee jaar [8].

De start van cART werd lang gekoppeld aan de klinische conditie en het niveau van de CD4-lymfocyten, maar studies lieten zien dat vroege start van therapie de prognose van kinderen en jongeren sterk verbeterde, vooral van zuigelingen en jonge kinderen [5].

In de CHER-studie (Children with HIV Early Antiretroviral Therapy), uitgevoerd in Zuid-Afrika, werd met cART gestart bij zuigelingen in de leeftijd van 6 tot 12 weken die asymptomatisch waren met normale percentages CD4-lymfocyten (meer dan 25 procent). Vroege diagnose en start van therapie resulteerde in zowel 75 procent vermindering van vroege mortaliteit als in 75 procent vermindering van progressie van ziekte, in vergelijking met start op geleide van de toen geldende klinische of immunologische criteria [9].

Deze bevindingen werden bevestigd door anderen [5]. Vroege start van cART zorgt niet alleen voor een sterk

verbeterde overleving, de kinderen groeiden beter, ze hadden een betere neurocognitieve ontwikkeling, een beter herstel van immuniteit, minder immuunactivatie en een betere respons op de 'kindervaccinaties' [5].

In een proteomicsstudie bij kinderen die met cART startten binnen 12 weken na de geboorte versus kinderen die startten tussen 12 tot 50 weken na de geboorte, werd bij de late starters een eiwitprofiel gezien met een pro-inflammatoire status met verhoogde concentraties van lipiden en andere metabolieten en klinische parameters, suggestief voor een verhoogd risico op een voortijdig begin van atherosclerose en metabole afwijkingen in volwassenheid [5].

Een recente studie uit Mozambique vond dat start van therapie op jongere leeftijd geassocieerd was met een verminderde stijfheid van de grote arteriën tijdens de kinderleeftijd [5].

Ten slotte werd in de Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS) bij jongeren met een perinataal verworven hivinfectie epigenetische veroudering gevolgd in de tijd via DNA-methylering. Een hogere hiv-viral load en een lager aantal CD4-lymfocyten waren geassocieerd met epigenetische veranderingen die veroudering door de chronologische leeftijd overtroffen [5].

Bovenstaande bevindingen onderschrijven het belang van vroege virale suppressie en behoud of reconstitutie van de immuunfunctie, zo snel mogelijk na hivdiagnose.

Beperking van het hivreservoir bij zuigelingen

Verschillende studies hebben laten zien dat start van therapie kort na besmetting leidt tot een kleiner hiv-viraal reservoir en dat kleinere reservoirs een bepaalde mate van bescherming kunnen bieden tegen virale rebound in geval van onderbreking van therapie [10-14]. In een multinationale studie resulteerde start van cART binnen zeven dagen na de geboorte in een vier keer kortere tijd tot virale suppressie, vergeleken met start tussen 8 en 28 dagen na de geboorte [10].

Een andere studie die de virale reservoirs vergeleek van kinderen die met therapie begonnen vóór de leeftijd van 12 weken versus start in de leeftijd tussen 12 weken en 2 jaar, vond dat de omvang van de virale reservoirs na één en vier jaar therapie significant correleerde met een jongere leeftijd bij therapiestart en jongere leeftijd bij controle van het virus [11].

In een groep van 40 kinderen die met therapie begonnen vóór de leeftijd van twee jaar en met een viral load van minder dan 50 k/ml gedurende meer dan vijf jaar, waren de totale hiv(-1)-DNA-concentraties gemeten bij 7 tot 15 jaar na start van behandeling, lager bij kinderen die jonger waren bij start en met een lagere viral load op het tijdstip van starten [12].

Ook in de CHER-studie was vroege start en langere duur van therapie geassocieerd met lagere provirale DNA-concentraties op de leeftijd van 5 jaar [13].

Zeer lage concentraties zijn gerapporteerd bij jonge kinderen bij wie vroeg gestart was met therapie en bij wie sprake was van blijvende virale onderdrukking [14]. In 2013 werd de casus van de 'Mississippi baby' beschreven: dit kind startte 30 uur postpartum met cART en werd gedurende 18 maanden behandeld waarna de therapie werd onderbroken. Gedurende 27 maanden werd een niet-detecteerbare hiv-viral load geconstateerd [15].

Bij verschillende andere kinderen werd eenzelfde fenomeen gezien. Een kind uit de CHER-studie dat cART kreeg van 2 tot 10 maanden na de geboorte, had in 2019 op de leeftijd van 9,5 jaar, zeer lage hivplasmaconcentraties zonder detecteerbaar replicatie-competent virus [16]. Een Frans kind dat behandeld werd met cART vanaf de leeftijd van drie maanden tot ongeveer zes jaar had in 2016, op de leeftijd van 18 jaar en zonder cART, hiv-RNA-concentraties lager dan 50 k/ml en een stabiel aantal CD4-cellymfocyten [17].

Toegang tot antiretrovirale behandeling en effectiviteit

In Nederland worden alle kinderen en jongeren behandeld met cART [3]. Kinderen jonger dan 18 jaar die langer dan twee jaar behandeld worden, laten een hoge mate van virussuppressie zien: 98 procent had een hiv-viral load van minder dan 200 k/ml. Jongeren ouder dan 18 jaar met antiretrovirale therapie doen het minder goed: in deze groep had 92 procent een hiv-viral load van minder dan 200 k/ml [3].

De puberteit en adolescentie is een levensfase waarin therapietrouw onder druk komt te staan en vaker virologisch falen wordt gezien [18,19]. Deze fase gaat gepaard met biologische veranderingen en transitie van sociale rollen [20].

Bij een deel van de geadopteerde Nederlandse jongeren spelen gedragsproblemen door traumatische ervaringen en verstoorde hechting, die interfereren

met therapietrouw. Dit vraagt veel aandacht en begeleiding van ouders en professionals.

Tijdens de adolescentie vindt ook nog transitie van zorg plaats van het kindercentrum naar een centrum voor volwassenen; dit verhoogt de kans op virologisch falen en verdwijnen uit follow-up [21].

Ondersteuning van therapietrouw vindt plaats tijdens de polikliniekbezoeken en vaak ook via extra videoconsulten, telefonisch en e-mailcontact. Ook zijn er bijeenkomsten waarin hiv-geïnficeerde jongeren elkaar kunnen ontmoeten [21]. Om de transitie zo soepel mogelijk te laten verlopen, wordt in de jaren hieraan voorafgaand veel aandacht gegeven aan de zelfstandigheid van de jongere, kennis over hiv en medicatie en het nemen van eigen regie over de behandeling.

In lage-inkomenslanden is het percentage kinderen (0 tot 14 jaar) met een hivinfectie dat medicatie krijgt weliswaar toegenomen van 18 procent in 2010 naar 57 procent in 2022 maar dit is nog altijd significant minder dan de 77 procent volwassenen met behandeling. In 2022 overleden nog ongeveer 84.000 kinderen als gevolg van hivgerelateerde oorzaken.[2]. De oorzaak hiervan is multifactorieel [22].

Vier van de tien zuigelingen krijgt geen tijdige diagnose [1]. Consistentere toepassing van point-of-caretesten kan dit verbeteren [6].

In een studie met 6605 kinderen in Mozambique en Tanzania, werd AIDS-gerelateerd overlijden van zuigelingen in de eerste zes maanden significant verminderd door point-of-care diagnose mogelijk te maken en te koppelen aan snelle start van cART [23]. Een andere belangrijke factor is het hoge percentage kinderen dat uit de zorg verdwijnt, vooral in de eerste zes maanden na de diagnose. Een recente meta-analyse rapporteerde schattingen van 19 procent na zes maanden en 23 procent na 36 maanden [24]. De redenen voor dit vroege verlies van follow-up zijn niet bekend maar waarschijnlijk kan dit voor een belangrijk deel verklaard worden door niet-gedocumenteerde mortaliteit. In verschillende studies naar verlies van follow-up werd een verband gevonden met de volgende factoren: leeftijd jonger dan twee jaar, ondergewicht, verder gevorderd WHO-stadium, laag CD4-aantal, actieve tuberculose, incomplete vaccinatie, anamnese met ART substitutie en startjaar van cART [22]. Om dit te verbeteren is een sterker gezondheidszorgsysteem nodig met integratie van maternale en pediatrie hivzorg, telefoon/SMS reminders, identificatie van patiënten die niet ter

controle komen en inzet van mensen uit de gemeenschap die naar patiënten toe gaan [25].

Ook in midden- en lage-inkomenslanden wordt gezocht naar interventies om adolescenten op een zo goed mogelijke manier te ondersteunen in behandeling en therapietrouw [19].

Ontwikkelingen antiretrovirale medicatie en immuuntherapie

Op het moment dat cART met twee nucleoside reverse-transcriptaseremmers en een protease-remmer in de jaren 90 beschikbaar kwam en indrukwekkende resultaten liet zien bij volwassenen, was er geen formulering van de proteaseremmer beschikbaar voor jonge kinderen. In die periode werden in Nederland daarom formuleringen voor volwassenen gebruikt, in voor het gewicht van het kind aangepaste doseringen, met goed resultaat.

In de loop van de tijd zijn antiretrovirale middelen ontwikkeld met minder bijwerkingen, een betere verdraagzaamheid en een minder frequente toediening. Het duurt echter vaak jaren voor geschikte formuleringen van nieuwe middelen voor kinderen beschikbaar zijn. Dit beperkt de beschikbaarheid van optimale regimes voor kinderen, vooral voor zuigelingen [26]. Zo kunnen peuters en kleuters in Nederland pas sinds 2023 behandeld worden met integraseremmers in dispergeerbare tabletten of met een combinatietablet waar dat voor volwassenen en oudere kinderen al sinds vele jaren mogelijk was.

Behandeling van neonaten met een hivinfectie is complex vanwege de beperkte informatie over farmacokinetiek en veiligheid van geneesmiddelen in deze leeftijdsfase. Snelle rijping van fysiologische processen zoals geneesmiddelenabsorptie, distributie, metabolisme en excretie veranderen in de eerste levensmaanden snel, waardoor de dosis steeds aangepast moet worden. Subtherapeutische concentraties door inadequate dosering, slechte absorptie of inadequate inname kunnen leiden tot hivresistentie, vooral bij zuigelingen die initieel gewoonlijk een zeer hoge hiv-viral load hebben.

Nieuwe middelen moeten getest worden in klinische trials om adequate doseringen te bepalen en mogelijke toxiciteit vast te stellen bij zuigelingen, kinderen en adolescenten. De WHO Paediatric Drug Optimization for HIV (PADO-HIV)-groep prioriteert welke geneesmiddelen en formuleringen het beste ontwikkeld en onderzocht kunnen worden. De ontwikkeling van

nieuwe technologieën zoals transdermale toediening van medicatie kan vooral waardevol zijn voor pasgeborenen en zuigelingen bij wie orale toediening van medicatie moeizaam gaat [27].

In de behandeling van adolescenten en kinderen is ook veel interesse in injecteerbare formuleringen met een lange werkingsduur (iedere twee of zelfs zes maanden), vooral als subcutane toediening mogelijk zou worden. Het biedt een alternatief voor adolescenten die problemen hebben met therapietrouw [28]. Het voordeel van een vroege en effectieve start van antiretrovirale therapie is onomstreden, maar langdurige blootstelling aan antiretrovirale middelen vanaf de geboorte en ervóór, kan mogelijk op lange termijn gevolgen hebben die nu nog onvoldoende duidelijk zijn. De incidentie van bijvoorbeeld bot- en niertoxiciteit, dyslipidemie en cardiovasculaire afwijkingen op jongere leeftijd kan onderschat worden, omdat de meeste studies een geselecteerde groep patiënten includeren en een relatief korte follow-upperiode kennen. Daarom wordt gezocht naar alternatieve behandelstrategieën [29]. Bij adolescenten is beperkte ervaring met de overstap naar een NNRTI-sparend regime. De combinatie van duotherapie met een integraseremmer en een proteaseremmer was niet inferieur aan de combinatie-therapie met drie middelen die de jongeren voorafgaand gebruikten [5].

Preklinische studies en klinische studies bij geselecteerde volwassenen hebben laten zien dat immuun-gebaseerde interventies zoals interleukines, breed neutraliserende antistoffen en therapeutische vaccins, ingrijpen op de hivreplicatie, het virusreservoir beperken, virussuppressie onderhouden en de tijd tot opleving van het virus verlengen. Neonaten en jonge hivgeïnfecteerde zuigelingen vormen een belangrijke doelgroep voor immuuntherapie: in het unieke, nog niet geprogrammeerde immuunsysteem van deze groep kinderen kan de combinatie van cART en immuuntherapie het virale reservoir sterk beperken en de kans op functioneel herstel vergroten [30].

Een preliminaire studie in de VS, Zuid-Afrika en Zimbabwe liet zien dat verschillende breed neutraliserende antistoffen veilig gegeven kunnen worden aan hivgeëxposeerde zuigelingen. Aanvullende studies evalueren de veiligheid, tolerantie en het effect van cART in combinatie met neutraliserende antistoffen [5,30].

Conclusie

Antiretrovirale therapie heeft geleid tot een indrukwekkende vermindering van het aantal besmette pasgeborenen en een sterk verbeterde prognose van kinderen en jongeren met een hivinfectie. Wereldwijd bestaan er echter nog grote verschillen in de toegang tot medicatie en effectiviteit van behandeling.

Vanwege het hoge risico op snelle progressie en overlijden, is tijdige start van behandeling vooral van belang voor zuigelingen. In deze groep geeft vroegtijdige therapie de mogelijkheid tot beperking van het virale reservoir en combinatie met immunotherapie kan in de toekomst mogelijk de kans op 'functionele genezing' vergroten.

Therapietrouw blijft een uitdaging, vooral voor adolescenten; nieuwe toedieningsvormen zoals langwerkende medicatie, kunnen hierin ondersteunend zijn.

Om kindersterfte ten gevolge van een hivinfectie verder te verminderen zijn een meer consequente inzet van point-of-care testen en versterking van gezondheidssystemen in midden- en lage-inkomenslanden noodzakelijk.

Referenties

- 2023 Global Snapshot on HIV and AIDS. Progress and priorities for children, adolescents and pregnant women.1. https://www.childrenandaids.org/sites/default/files/2023-11/231130%20UNCEF_HIV_Global_Snapshot_2023UPDATED_0.pdf.
- The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Hiv monitoring rapport 2023. <https://www.hiv-monitoring.nl/nl/resources/monitoring-report-2023>.
- Geelen SPM, Wolfs TFW, Nauta N, de Lange SMR, de Graeff-Meeder ER. Teamzorg: een noodzaak voor het met HIV geïnfecteerde kind. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1999;143:1681-5.
- Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric hiv infection. Update 2024, June 27. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv/>
- Kuhn L, Schramm DB, Shiau S, et al. Young age at start of antiretroviral therapy and negative HIV antibody results in HIV-infected children when suppressed. *AIDS.* 2015;29(9):1053-60.
- Luo R, Fong Y, Boeras D, Jani I, Voinov L. The clinical effect of point-of-care HIV diagnosis in infants: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2022 Sep 17;400(10356): 887-95.
- Giguère K, Eaton JW, Marsh K, et al. Trends in knowledge of HIV status and efficiency of HIV testing services in sub-Saharan Africa, 2000–20: a modelling study using survey and HIV testing programme data. *Lancet HIV.* 2021;8(5):e284–e93. Epub 20210302.
- Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, et al. Mortality of Infected and Uninfected Infants Born to HIV-Infected Mothers in Africa: A pooled analysis. *Lancet.* 2004;364(9441):1236-43.
- Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and

mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2233-44.

11. Tarancon-Diez L, Rull A, Herrero P, et al. Early antiretroviral therapy initiation effect on metabolic profile in vertically HIV-1-infected children. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(11):2993-3001.

12. Dobe IS, Mocumbi AO, Majid N, Ayele B, Browne SH, Innes S. Earlier antiretroviral initiation is independently associated with better arterial stiffness in children living with perinatally acquired HIV with sustained viral suppression in Mozambique. *South Afr J HIV Med*. 2021;22(1):1282.

13. Shiao S, Brummel SS, Kennedy EM, et al. Longitudinal changes in epigenetic age in youth with perinatally acquired HIV and youth who are perinatally HIV-exposed uninfected. *AIDS*. 2021;35(5):811-9.

14. Tagarro A, Chan M, Zangari P, et al. Early and highly suppressive antiretroviral therapy are main factors associated with low viral reservoir in European perinatally HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;79:269-76.

15. Domínguez-Rodríguez, Alfredo Tagarro .A, Palma P, et.al. on behalf of EPIICAL Consortium. Reduced time to suppression among neonates with HIV initiating antiretroviral therapy within 7 days of age *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019; 82(5): 483-90.

16. McManus M, Mick E, Hudson R, et al. Early combination antiretroviral therapy limits exposure to HIV-1 replication and cell-associated HIV-1 DNA levels in infants. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154391.

17. Persaud D, Bryson Y, Nelson BS, et al. HIV-1 reservoir size after neonatal antiretroviral therapy and the potential to evaluate antiretroviral-therapy-free remission (IMPAACT P1115): a phase 1/2 proof-of-concept study. *Lancet HIV*. 2024;11: e20-30 37.

18. Foster C, Dominguez-Rodríguez S, Tagarro A, et al. The CARMA study: early infant antiretroviral therapy-timing impacts on total HIV-1 DNA quantitation 12 years later. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(3):295-301.

19. Payne H, Chan MK, Watters SA, et al. Early ART-initiation and longer ART duration reduces HIV-1 proviral DNA levels in children from the CHER trial. *AIDS Res Ther*. 2021;18(1):63.

20. Ananworanich J, Puthanakit T, Suntarattiwong P, et al. Reduced markers of HIV persistence and restricted HIV-specific immune responses after early antiretroviral therapy in children. *AIDS*. 2014;28(7):1015-20.

21. Persaud D, Gay H, Ziemiak C, et al. Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1828-35.

22. Luzuriaga K, Gay H, Ziemiak C, et al. Viremic relapse after HIV-1 remission in a perinatally infected child. *N Engl J Med*. 2015;372(8):786-8.

23. Violari A, Cotton MF, Kuhn L, et al. A child with perinatal HIV infection and long-term sustained virological control following antiretroviral treatment cessation. *Nat Commun*. 2019;10(1):412.

24. Frange P, Faye A, Avettand-Fenoel V, et al. HIV-1 virological remission lasting more than 12 years after interruption of early antiretroviral therapy in a perinatally infected teenager enrolled in the French ANRS EPF-CO10 paediatric cohort: a case report. *Lancet HIV*. 2016;3(1):e49-54.

25. Kacanek D, Huo Y, Malee K, et al. Nonadherence and unsuppressed viral load across adolescence among U.S. youth with perinatally acquired HIV. *AIDS*. 2019;33(12):1923-34.

26. Ruel T, Mwangwa F, Balzer L, et al. A multilevel health system intervention for virological suppression in adolescents and young adults living with HIV in rural Kenya and Uganda (SEARCH-Youth): a cluster randomised trial. www.thelancet.com/hiv 2023; Vol 10

27. Sawyer SM, Afi fi R, Bearinger L. Adolescent Health 1 Adolescence: a foundation for future health www.thelancet.com 2012; Vol 379.

28. Weijssenfeld A, Smit C, Cohen S, et al. Virological and Social Outcomes of HIV-Infected Adolescents and Young Adults in The Netherlands Before and After Transition to Adult Care. *Clin Infect Dis*. 2016;63(8):1105-12.

29. Kassa SF, Worku WZ, Asmar, Atalell, Agegnehu CD. Incidence of Loss to Follow-Up and Its Predictors Among Children with HIV on Antiretroviral Therapy at the University of Gondar Comprehensive Specialized Referral Hospital: A Retrospective Data Analysis. *HIV/AIDS*. 2020;12:525-33.

30. Kroidl A, et al. Birth point-of-care test & treat reduces early mortality among HIV-infected infants. 30th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 19–22 February 2023, Seattle. Oral abstract 132. <https://www.croiconference.org/abstract/birth-point-of-care-test-treat-reduces-early-mortality-among-hiv-infected-infants/>