

HIV, Schwangerschaft und Geburt. Ein Update der Empfehlungen zur Prävention der vertikalen HIV-Transmission

Fortschritte in der Behandlung der HIV-Infektion erlauben eine Modifikation der bisherigen Empfehlungen. Für HIV-infizierte Schwangere mit nicht nachweisbarer Viruslast unter Therapie ist die vaginale Geburt nebst der bisher angestrebten primären Sectio caesarea wieder eine valable Option. Die Indikation bezüglich Sectio caesarea wird an die individuelle Situation angepasst. HIV-infizierten Müttern in der Schweiz wird weiterhin vom Stillen abgeraten.

EINLEITUNG

Im Dezember 2004 hat die Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids (FKT) des Bundesamts für Gesundheit letztmals die Empfehlungen zur Prävention der vertikalen HIV-Transmission aktualisiert [1, 2]. Bereits ein Jahr zuvor ist der HIV-Test während der Schwangerschaft zur «good clinical practice» erhoben worden und soll deshalb jeder schwangeren Frau (und ihrem Partner) in der Schweiz nicht nur angeboten, sondern empfohlen werden («opt-out»-Strategie) [2, 3].

Die Kernpunkte der Empfehlungen aus dem Jahr 2004 lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Alle schwangeren Frauen sollen während der Schwangerschaft mit einer antiretroviralen Dreierkombination (sog. antiretrovirale Therapie, ART) behandelt werden. Therapieziel ist die vollständige Hemmung der Virusreplikation. Die Viruslast soll in der 36. Schwangerschaftswoche mit hochsensitiven Nachweismethoden unmessbar (< 40 HIV-RNA-Kopien/ml Blut) sein.
2. Die primäre Kaiserschnitt-Entbindung in der 38. Schwangerschaftswoche zur Verhinderung einer vertikalen HIV-Transmission ist die Regel. Eine vaginale Geburt wird nur auf ausdrücklichen Wunsch der schwangeren Frau durchgeführt, wenn 1. das Therapieziel (siehe oben) erreicht ist, und 2. keine geburtshilflichen (z.B. Lageanomalien, Status nach Sectio, Plazenta praevia, zu erwartende lange Geburtsdauer) oder infektiologischen Gründe

(z.B. Hepatitis C-Coinfektion) dagegen sprechen.

3. Das Neugeborene soll während der ersten vier Wochen nach Geburt eine Postexpositionsprophylaxe erhalten.
4. HIV-infizierte Frauen sollen nicht stillen.

In den letzten Jahren hat die Evidenz und somit die Sicherheit, dass eine heterosexuelle oder vertikale HIV-Transmission bei vollständig unterdrückter Virusreplikation praktisch nicht vorkommt, deutlich zugenommen [4–7].

Dies hat unter anderem dazu geführt, dass heute unter günstigen Voraussetzungen bei diskordanten Paaren mit HIV-positivem Mann auf die Methoden der assistierten Konzeption verzichtet wird [8–10] und anstelle von aufwändigen Methoden der Samenaufbereitung und Insemination eine Präexpositionsprophylaxe zum Einsatz kommt.

Diese Entwicklung hat die FKT bewogen, ihre Empfehlungen aus dem Jahre 2004 zur Prävention der vertikalen HIV-Transmission zu überprüfen und dem heutigen Stand des Wissens anzupassen. Dabei galt es nebst biologischen auch ethische Aspekte zu berücksichtigen, die sich aus der Abhängigkeit des Neugeborenen von der Mutter und dessen Unmündigkeit ergeben.

Die wichtigsten überprüften Fragen lauteten:

1. Soll die vaginale Geburt weiterhin die Ausnahme bilden?
2. Ist die zusätzliche intravenöse Gabe von antiretroviralen Substanzen unter der Geburt, konkret Retrovir® iv, in jedem Fall indiziert, und braucht nach wie vor je-

des Neugeborene einer HIV-infizierten Mutter eine postpartale Chemoprophylaxe mit antiretroviralen Substanzen (z.B. Retrovir®-Sirup)?

3. Müssen HIV-infizierte Mütter immer noch generell auf das Stillen verzichten?

Nachfolgend werden die wesentlichen Grundlagen kurz zusammengefasst, auf denen die neuen Empfehlungen basieren. Die kursiv dargestellten konkreten Empfehlungen wollen nicht jede individuelle Problemstellung abdecken, sondern beschreiben die derzeit empfohlenen Grundsätze. **Nach wie vor gilt die Empfehlung, das konkrete Vorgehen im individuellen Fall interdisziplinär in einem Experten-Gremium aus der Gynäkologie/Geburtshilfe, der Infektiologie und der Pädiatrischen Infektiologie festzulegen.**

ENTBINDUNGSMODUS: PRIMÄRE SECTIO CAESAREA VS. VAGINALE ENTBINDUNG

Der additive Effekt einer Entbindung mittels primärer Sectio caesarea (vor Einsetzen von Wehen und vor dem Blasensprung) zu einer antiretroviralen Mono-Therapie wurde erstmalig in der Schweiz beschrieben [11] und daraufhin in zwei grossen internationalen Studien bestätigt [12, 13]. Die Empfehlung, bei allen HIV-infizierten Müttern in der 38. Schwangerschaftswoche generell eine primäre Sectio caesarea durchzuführen, wurde allerdings nicht von allen industrialisierten Staaten übernommen. Insbesondere gilt in den USA seit einigen Jahren die Empfehlung, nur dann eine primäre Sectio zu planen, wenn die Schwangere im Blut eine Viruslast > 1000 RNA-Kopien/ml aufweist [14]. Bei einer Viruslast < 1000 RNA-Kopien/ml ist es in mehreren Kohorten nicht gelungen, einen zusätzlichen Nutzen der primären Sectio gegenüber einer vaginalen Geburt nachzuweisen [15–17]. Mit und ohne Kaiserschnitt liegen die Transmissionsraten bei unmessbarer resp. Viruslast < 1000 HIV-RNA-Kopien/ml Blut unter antiretroviraler Therapie unter 2%. Es bräuchte wohl ein riesiges Kollektiv, um bei Frauen mit derart niedriger resp. un-

messbarer Viruslast den allfälligen Nutzen einer primären Sectio caesarea nachzuweisen. Umgekehrt lässt sich daraus ableiten, dass es wohl eine Unzahl von Entbindungen mittels primärer Sectio caesarea braucht, um eine einzelne vertikale Virustransmission zu verhindern.

Unter diesen Umständen muss den potentiellen mit einer primären Sectio caesarea verbundenen Risiken vermehrt Rechnung getragen werden. Tatsächlich birgt die primäre Sectio caesarea – unabhängig vom HIV-Status der Mutter – im Vergleich zur vaginalen Geburt zusätzliche Risiken [18–21]. Bei HIV-infizierten Müttern scheinen insbesondere postoperative Komplikationen, wie Endometritis, Wundinfektionen, Pneumonien, Harnwegsinfekte, Fieber und Anämie häufiger aufzutreten [21]. Zudem resultiert nach einer primären Sectio caesarea auch eine längere Hospitalisationsdauer.

Andererseits ist es schwierig, den Verlauf einer vaginalen Geburt vorab zuverlässig einzuschätzen, und die innerhalb Europas vergleichsweise hohe Rate an Sectiones in der Schweiz (30%) zeigt, dass die Entscheidung für eine Sectio caesarea, insbesondere bei prolongiertem Geburtsverlauf oder bei Übertragung (> 41+0 SSW), unabhängig vom HIV-Status der Mutter bei uns grosszügig gefällt wird.

Bezüglich Präsenz von HIV im Genitaltrakt der Frau wurde gezeigt, dass die Plasmaviruslast den stärksten Prediktor darstellt. Bei unmessbarer Viruslast im Blut lassen sich meistens auch im Genitaltrakt keine freien Viren nachweisen. Im Falle eines Viral load Rebounds geht die Virämie im Blut in der Regel einer Zunahme der Viruslast im Genitaltrakt voraus [22].

Bei vaginaler Entbindung und messbarer Viruslast im Blut ist pro Stunde, die nach dem Blasensprung verstreicht, eine Zunahme der vertikalen HIV-Transmissionsrate um ca. 2% festgestellt worden. Weist die Schwangere HIV-assoziierte Symptome auf, wurde gar eine Zunahme der Transmissionsrate von 8% bei Blasensprung auf 32% nach 24 Stunden beobachtet [23]. Ob auch bei nicht nachweisbarer Viruslast der Mutter ein Zusammenhang zwischen Geburtsdauer und vertikaler

Transmissionsrate besteht, ist nicht bekannt.

Die Kommission ist deshalb der Ansicht, dass die vaginale Entbindung für HIV-infizierte Schwangere mit nicht nachweisbarer Viruslast unter Therapie eine valable Option darstellt. Die Indikation für eine primäre Sectio caesarea soll grundsätzlich aufgrund derselben Kriterien wie bei HIV-negativen Schwangeren gestellt werden.

ANTIRETROVIRALE THERAPIE UNTER DER GEBURT UND POST-EXPOSITIONSPROPHYLAXE (PEP) BEIM NEUGEBORENEN

Die Verwendung von Zidovudin (Retrovir®) allein oder als Bestandteil jeder antiretroviralen Therapie während der Schwangerschaft, die i.v.-Verabreichung von Zidovudin unter

der Geburt und die Postexpositionsprophylaxe beim Kind nach der Geburt gehen zurück auf das PACTG-076 Protokoll, mit dem im Jahre 1994 erstmals ein Effekt einer antiretroviralen Prophylaxe auf die vertikale HIV-Transmission gezeigt werden konnte [25, 26]. Bis heute ist ungeklärt, wie gross der individuelle Beitrag jeder der drei Komponenten des PACTG-076 Protokolls an der Reduktion der vertikalen Transmissionsrate um 2/3 war. Der Effekt der Zidovudin-Monotherapie auf die mütterliche Viruslast war marginal. Angesichts des protektiven Effektes einer unmessbaren Viruslast ist nicht davon auszugehen, dass die Zugabe von Zidovudin zu einer offensichtlich funktionierenden Dreierkombination, sei es peroral während der Schwangerschaft oder i.v. unter der Geburt, die Transmissionsrate weiter erniedrigen könnte.

EMPFEHLUNGEN ZUM ENTBINDUNGSMODUS

Empfohlen wird

- die vaginale Geburt als Regel, wenn bei der Schwangeren mehrmals, inklusive einer Messung in der 36. SSW, eine nicht messbare Viruslast (< 40 HIV-RNA-Kopien/ml Blut,) dokumentiert wurde, keine prothrahierte Geburt abzusehen ist, und keine geburtshilflichen oder infektiologischen Gründe dagegen sprechen. Die Schwangere soll im Rahmen der Beratung auf die mit einer primären Sectio caesarea verbundenen zusätzlichen Risiken hingewiesen werden. Bei einer Vaginalentbindung sollte die Fruchtblase möglichst lange erhalten bleiben und auf interne Ableitungen oder Mikroblutuntersuchungen verzichtet werden; Zange oder Vakuum sollen nur mit äusserster Zurückhaltung zur Anwendung kommen. Wenn eine vaginal operative Geburtsbeendigung notwendig ist, sollte mittels Forceps entbunden werden, da die Verletzungen beim Neugeborenen geringer sind, als beim Vakuum (Vakuummarke). Die Entscheidung für eine sekundäre Sectio sollte bei fetal distress oder bei prolongiertem Geburtsverlauf grosszügig gestellt werden;
- die Entbindung mittels primärem Kaiserschnitt immer dann, wenn die Viruslast (anlässlich der Blutentnahme in der 36. SSW) unbekannt ist, oder > 40 RNA-Kopien/ml Blut beträgt, resp. wenn eine andere Bedingung für eine vaginale Entbindung nicht erfüllt ist, wobei der Kaiserschnitt wenn möglich ab 38 0/7 Schwangerschaftswochen geplant wird. Bei der Wahl eines früheren Zeitpunktes aus geburtshilflichen Gründen ist den dadurch in Kauf zu nehmenden kindlichen Risiken (Frühgeburtlichkeit) gebührend Rechnung zu tragen [24];
- die primäre Sectio caesarea auch dann, wenn das Gestationsalter unter 37 + 0 SSW liegt oder das geschätzte Kindsgewicht unter 2500 g;
- bei Frauen mit einer aktiven Hepatitis C Virus (HCV) Co-Infektion soll immer eine Entbindung mittels primärer Sectio caesarea durchgeführt werden;
- bei Schwangeren > 41 + 0 SSW ein Entscheid zwischen einer Geburtseinleitung und einer primären Sectio caesarea nach geburtshilflichen Kriterien.

EMPFEHLUNGEN ZUR ANTIRETROVIRALEN THERAPIE UNTER UND NACH DER GEBURT

1. allgemein

- Zidovudin (Retrovir®) muss nicht Bestandteil einer antiretroviralen Kombinationstherapie während der Schwangerschaft sein.

2. zusätzliche antiretrovirale Therapie unter der Geburt

- Bei vollständig unterdrückter Virusreplikation (< 40 HIV-RNA-Kopien/ml Blut) ist keine zusätzliche antiretrovirale Therapie unter der Geburt notwendig. Dies gilt sowohl für die primäre Sectio caesarea, als auch für eine sekundäre Sectio caesarea, eine vaginale oder vaginal operative Entbindung. Es ist allerdings darauf zu achten, dass auch am Tag der Geburt die übliche antiretrovirale Therapie wie gewohnt eingenommen wird.
- Bei unvollständig unterdrückter Virusreplikation (> 40 HIV-RNA-Kopien/ml Blut) muss sich eine sinnvolle Empfehlung an den individuellen Möglichkeiten (antiretrovirale Kombination während der Schwangerschaft, Resistenzlage) und dem Risiko einer vertikalen HIV-Transmission orientieren. Eine entsprechende individuelle Empfehlung muss durch ein Expertengremium vor dem Geburtstermin erarbeitet werden.

3. Behandlung des Neugeborenen nach der Geburt

- Ungeachtet des Geburtsmodus soll weiterhin jedes Neugeborene eine Postexpositionsprophylaxe (= PEP) erhalten.
- Die Dauer der PEP beim Neugeborenen beschränkt sich (in Analogie zur PEP bei anderer Exposition) auf vier Wochen; sie sollte so rasch wie möglich nach der Entbindung eingeleitet werden.
- Die Medikamentenwahl muss sich nach der Therapieanamnese der Mutter und den vorhandenen Risikofaktoren richten und sollte durch das Spezialistenteam vor der Geburt definiert werden.

Eine Exposition des Kindes gegenüber Zidovudin vor und nach der Geburt ist in erster Linie mit einer milden und reversiblen, in seltenen Fällen aber auch ausgeprägten, Anämie assoziiert. Allerdings haben zwei grosse europäische Kohorten in neuerer Zeit zeigen können, dass sich bei exponierten Kindern bis zum Alter von acht Jahren eine Reduktion der Neutrophilen- und Lymphozyten-Zahlen nachweisen lässt. Möglicherweise ist dies auf eine Toxizität auf hämatopoetische Stammzellen zurückzuführen [27, 28]. In Frankreich sind ausserdem nach intrauteriner und postpartaler Exposition gegenüber Zidovudin allein oder kombiniert mit Lamivudin (3TC®) bei Kindern Mitochondriopathien beschrieben worden [29]. Auch wenn diese Komplikation äusserst selten auftritt, liegen einige ähnliche Beobachtungen auch aus den USA [30], Spanien [31] und Italien vor [32].

Der Nutzen einer antiretroviralen Kombinationstherapie betreffend

Reduktion der vertikalen HIV-Transmission übersteigt deren Risiken bei weitem. Dennoch soll die Exposition gegenüber den antiretroviralen Substanzen möglichst gering gehalten werden.

Da nach Ansicht einiger Experten auch bei nicht nachweisbarer Viruslast der Mutter ein Zusammenhang zwischen Geburtsdauer und vertikaler HIV-Transmissionsrate bestehen könnte, und weil ein unterschiedliches Vorgehen bei primärer Sectio caesarea resp. vaginaler Geburt suggerieren würde, dass die vaginale Geburt doch mit einem höheren Transmissionsrisiko assoziiert ist, empfiehlt die Kommission, auch weiterhin bei allen Kindern ungeachtet des Geburtsmodus eine Postexpositionsprophylaxe durchzuführen.

STILLEN

Aufgrund zahlreicher Studien besteht kein Zweifel, dass Mutter-

milch und Stillen von Säuglingen im Vergleich zu einer Formula-Ernährung bezüglich allgemeiner Gesundheit, Wachstum und Entwicklung der Kinder sowie mütterlicher Gesundheit und Psyche deutliche Vorteile besitzen [33, 34]. Grundsätzlich wird heute, falls möglich, für die ersten sechs Lebensmonate eine ausschliessliche Muttermilch-Ernährung und in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres eine Ergänzung der Muttermilch mit Beikost empfohlen [34, 35].

Obschon das Stillen in den Entwicklungsländern für 30–50% der kindlichen HIV-Infektionen verantwortlich ist, bietet es dort Vorteile in besonders unverzichtbarem Masse. Gemäss einer Metaanalyse beträgt die Ansteckungsrate durch das Stillen etwa 0,9% pro Monat nach dem ersten Lebensmonat [36]. Am höchsten ist das Risiko in den ersten Wochen nach Geburt. Zwei vergleichende Studien zwischen stillenden und nicht stillenden Frauen in Afrika ergaben einen Unterschied der vertikalen HIV-Transmissionsrate von rund 6% in den ersten 6–8 Lebenswochen [37, 38]. Die insgesamt durch Stillen bedingte HIV-Transmissionsrate betrug in der einzigen randomisierten Studie 16,2% [38].

Viele HIV-infizierte Frauen wünschen sich, ihre Kinder zu stillen. Angesichts der Tatsache, dass heute praktisch alle Frauen, die eine Kombinationstherapie mit guter Compliance durchführen, ca. 6 Monaten nach Therapiebeginn eine nicht mehr nachweisbare Viruslast aufweisen, stellt sich berechtigterweise die Frage, ob unter dieser Voraussetzung die mit dem Stillen verbundenen potentiellen Risiken nicht auch in einem industrialisierten Land wie der Schweiz durch die Vorteile der Muttermilch aufgewogen werden. Allerdings sind die mit dem Verzicht auf die Muttermilch verbundenen Risiken hierzulande derart gering, dass die Kriterien für eine ausreichende Sicherheit des Stillens auch entsprechend streng festgesetzt werden müssen.

In Entwicklungsländern geht es darum, das Risiko einer HIV-Transmission beim Stillen zu reduzieren, was durch ausschliessliches Stillen während 6 Monaten [39, 40] und verschiedene antiretrovirale Thera-

pieprotokolle bei Mutter und Kind [41, 42] mit akzeptablen Risiken erreicht werden kann. In der ersten Welt präsentiert sich die Situation fundamental anders. Die vertikalen Transmissionsraten liegen unter 2%, und jede zusätzliche HIV-Ansteckung durch Stillen ist inakzeptabel. Dementsprechend müssen zusätzliche Risiken für das gesunde Kind durch das Stillen ihrer HIV-infizierten Mutter weitestgehend ausgeschlossen werden können.

Durch das Stillen wird die Exposition des Neugeborenen gegenüber antiretroviralen Substanzen um einige Monate verlängert. Dies ist nicht wünschenswert angesichts der erwiesenen, wenn auch seltenen, möglichen Nebenwirkungen [43], die im vorangehenden Absatz erwähnt wurden. Bezüglich einer allfälligen mutagenen oder karzinogenen Wirkung im Langzeitverlauf sind die bisherigen Beobachtungen ermutigend, die Beobachtungszeiten jedoch noch kurz. Eine antiretrovirale Kombinationstherapie reduziert zweifellos auch die Viruslast in der Muttermilch [44]. Allerdings scheint die Virusübertragung in der Muttermilch auch mit der HIV-DNA assoziiert zu sein [45, 46], und diese wird unter der Behandlung weniger schnell reduziert als die HIV-RNA [47], was zumindest dann von Bedeutung sein könnte, wenn die antiretrovirale Therapie erst während der Schwangerschaft begonnen wurde. Insbesondere in den ersten zwei Monaten nach der Geburt enthält die Muttermilch 103–105 Neutrophile und Lymphozyten/ml [48]. Im Falle von infizierten Zellen in der Muttermilch ist gezeigt worden, dass mit jedem log₁₀ an Zunahme von infizierten Zellen in der Muttermilch das Risiko einer HIV-Transmission auf das Kind um das 3,2-fache ansteigt [47]. Ausserdem gibt es Hinweise, dass die verschiedenen antiretroviralen Substanzen in unterschiedlichem Ausmass in die Muttermilch übergehen [49]. Während z.B. Nevirapin in der Muttermilch geringer konzentriert ist als im mütterlichen Plasma, werden Zidovudin und Lamivudin in der Muttermilch etwa auf die dreifache Menge konzentriert. Im kindlichen Serum gestillter Kinder wurden Konzentrationen für Nevirapin und Zidovudin gemessen, die der 40- resp. 25-fachen

IC50 entsprachen. Für Lamivudin hingegen wurden im kindlichen Serum lediglich 5% der IC50 erreicht. Während die hohen Konzentrationen von Nevirapin und Zidovudin zu Nebenwirkungen führen können, bestünde im Falle einer Virusübertragung für Lamivudin die Gefahr der Resistenzentwicklung.

Bis zu einem Drittel aller stillenden Mütter erleidet während der Laktation eine Mastitis [50, 51]. Solche Episoden erhöhen die Zellzahl in der Muttermilch, und die vertikale HIV-Transmissionsrate ist mit dem Salzgehalt der Muttermilch, einem Marker für die Mastitis, auch bei subklinischen Verläufen, signifikant assoziiert [52, 53]. Mütterliches Blut ist ausserdem bei gestillten Kindern die häufigste Ursache für eine Hämatemesis oder Meläna, und insbesondere zu Beginn der Stillperiode kommt es auch oft im Zusammenhang mit Verletzungen im Bereiche der Brustwarze zu einem direkten Schleimhautkontakt mit mütterlichem Blut.

Während in Entwicklungsländern das Stillen trotz des erheblichen Risikos einer vertikalen HIV-Transmission Leben rettet [54], dürften die angeführten Bedenken bezüglich der Sicherheit des Stillens sowohl im Hinblick auf die vertikale Transmission, als auch die potentielle Toxizität durch die verlängerte Exposition mit antiretroviralen Substanzen, bei uns den zu erwartenden Nutzen einer Muttermilchernährung deutlich überwiegen. Auch die Möglichkeit eines Versagens der mütterlichen Therapie und des damit verbundenen Rebounds der mütterlichen Viruslast während der Stillphase darf nicht ganz ausser Acht gelassen werden, weil zwischen dem Risiko einer HIV-Transmission durch Muttermilch und der mütterlichen Viruslast ein ganz direkter Zusammenhang besteht [55]. Schliesslich werden sämtliche antiretrovirale Substanzen gemäss Food and Drug Administration (FDA) in den USA in die pharmazeutischen Schwangerschaftskategorien B und C eingeteilt. Für Medikamente dieser Kategorien fehlen klinische Daten, welche die Unbedenklichkeit beim Stillen belegen [56].

EMPFEHLUNG ZUM STILLEN

- Aufgrund vieler noch unbeantworteter Fragen im Zusammenhang mit dem Stillen empfiehlt die Kommission, dass HIV-infizierte Mütter in der Schweiz weiterhin konsequent auf das Stillen verzichten.

ANHANG:

Anhang 1: Antiretrovirale Therapie während der Schwangerschaft [57]

Seit der Publikation der letzten Empfehlungen im Jahre 2004 sind zahlreiche neue antiretrovirale Substanzen, einschliesslich solcher mit neuen Wirkmechanismen, für die Therapie der HIV-Infektion im Erwachsenenalter zugelassen worden. Für die neuen Substanzklassen und ihre Vertreter (Entry-Inhibitoren: Enfuvirtide (Fuzeon[®]), Maraviroc (Celsentri[®]); Integrase-Inhibitoren: Raltegravir (Isentress[®])) gibt es weder pharmakokinetische Studien noch klinische Erfahrungen während der Schwangerschaft, und ihr Einsatz bei schwangeren Frauen kann deshalb derzeit nicht empfohlen werden.

Eine Modifikation der Medikamenten-Kombination kann unter Umständen auch bei Substanzen aus den herkömmlichen Wirkstoffklassen notwendig oder zumindest wünschbar sein. Dies gilt weiterhin für die bereits in den Empfehlungen von 2004 angeführten Substanzen, aber auch für einige neue, noch wenig erprobte Medikamente oder solche, bei welchen in der Schwangerschaft aufgrund von Studienergebnissen Zurückhaltung geboten ist (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1

Antiretrovirale Substanzen während der Schwangerschaft

Antiretrovirale Substanzen		während der Schwangerschaft empfohlen	nicht empfohlen
Nukleos(t)idanaloge Hemmer der Reversen Transkriptase (NRTIs)			
Abacavir	(Ziagen [®] ; in Kivexa [®] und Trizivir [®])	X¹	X¹
Didanosin	(ddl; Videx [®])	X²	X²
Emtricitabin	(Emtriva [®] ; in Truvada [®] und Atripla [®])	X³	
Lamivudin	(3TC [®] ; in Combivir [®] , Kivexa [®] und Trizivir [®])	X³	
Stavudin	(d4T; Zerit [®])	X⁴	X⁵
Tenofovir	(Viread [®] ; in Truvada [®] und Atripla [®])		X^{6,7}
Zidovudin	(Retrovir [®] ; in Combivir [®] und Trizivir [®])	X⁴	
Nicht-Nukleos(t)idanaloge Hemmer der Reversen Transkriptase (NNRTIs)			
Efavirenz	(Stocrin [®] und in Atripla [®])		X⁸
Etravirin	(Intelence [®])		X⁹
Nevirapin	(Viramune [®])	X¹⁰	
Protease Inhibitoren (PIs)			
Atazanavir	(Reyataz [®])		X^{9,11}
Darunavir	(Prezista [®])		X⁹
Fosamprenavir	(Telzir [®])		X⁹
Indinavir	(Crixivan [®])		X^{7,11}
Lopinavir/r	(Kaletra [®])	X	
Nelfinavir	(Viracept [®])	X¹²	
Ritonavir	(Norvir [®])	X¹³	X¹⁴
Saquinavir	(Invirase [®])	X¹²	
Tipranavir	(Aptivus [®])		X⁹
Entry-Inhibitoren			
Enfuvirtid	(Fuzeon [®])		X⁹
Maraviroc	(Celsentri [®])		X⁹
Integrase-Inhibitoren			
Raltegravir	(Isentress [®])		X⁹

¹⁾ Nur für HLAB*5701-Negative; potentiell fatale Hypersensitivitätsreaktion bei HLAB*5701-Positiven
²⁾ Nicht zusammen mit Stavudin; höchste Rate mitochondrialer Toxizität (Fälle von z.T. fataler Laktazidose während der Schwangerschaft)
³⁾ 100% Kreuzresistenz zwischen Lamivudin und Emtricitabin
⁴⁾ 100% Kreuzresistenz zwischen Zidovudin und Stavudin
⁵⁾ Nicht zusammen mit Didanosin; höchste Rate mitochondrialer Toxizität (Fälle von z.T. fataler Laktazidose während der Schwangerschaft)
⁶⁾ Reduziertes fetales Wachstum und Knochentoxizität in präklinischen Studien an Tieren; gute Plazentagängigkeit
⁷⁾ Renale Toxizität: Tubulopathien (Tenofovir); Nierensteine (Indinavir)
⁸⁾ Teratogenizität in präklinischen Studien an Tieren, 3 case reports von Neuralrohrdefekten beim Menschen
⁹⁾ Fehlende pharmakokinetische Daten und klinische Erfahrungen während der Schwangerschaft
¹⁰⁾ Fortsetzung der Therapie (Th) o.k.; kein T-Beginn bei CD4 >250/mm³, wg potentiell lebensbedrohlicher Lebertoxizität
¹¹⁾ Theoretische Bedenken wegen erhöhten Bilirubin-Werten beim Neugeborenen
¹²⁾ Alternative zu Lopinavir/r, geringere Wirksamkeit als Lopinavir/r
¹³⁾ Minidosis beim Einsatz als CYP3A4-Blocker für andere PIs
¹⁴⁾ Einsatz als PI obsolet wegen häufiger gastrointestinaler und anderer Intoleranz

Anhang 2: Postexpositionsprophylaxe beim Neugeborenen (PEP)

Beachte: als Monotherapie nur Zidovudin gemäss PACTG-076 – übri-ge Substanzen nur in Kombination mit Zidovudin oder als Teil einer Dreierkombination nach Rücksprache mit Spezialisten. Ausser für Zidovudin und Nevirapin gibt es für das Neugeborene nur wenige pharmakokinetische Daten [58].

- Zidovudin (ZDV, AZT, Retrovir[®]) (Suspension 10 mg/ml) 2 mg/kg KG alle 6 Stunden (während 4 Wochen p.p.) p.o. (bei i.v.-Gabe 1,5 mg/kg KG alle 6 Stunden) (Frühgeborene < 34 SSW 1,5 mg/kg KG i.v. oder 2 mg/kg KG p.o. alle 12 Stunden für 2 Wochen falls Gestationsalter ≥ 28 Wochen, resp. für 4 Wochen falls Gestationsalter < 28 Wochen, anschliessend gleiche Dosierung alle 8 Stunden)

Autoren:
 Christoph Rudin, David Nadal, Irène Hösli, Markus Flepp für die Fachkommission Klinik und Therapie/Aids.

Mitglieder der Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids (FKT) PD Dr. Enos Bernasconi, Lugano; Dr. med. Matthias Cavassini, Lausanne; Dr. med. Luigia Elzi, Basel; Dr. med. Markus Flepp, Zürich (Vorsitz); Prof. Hansjakob Furrer, Bern; Prof. Bernard Hirschel, Genf; Dr. med. Josef Jost, Zürich; Prof. Christoph Rudin, Basel; Prof. Pietro Vernazza, St. Gallen; Prof. Rainer Weber, Zürich; Dr. med. Anne Witschi, Basel.

Die Empfehlungen wurden von den Schweizerischen Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG), für Pädiatrie (SGP) für Neonatologie und von der Pädiatrischen Infektiologie-Gruppe Schweiz (PIGS) genehmigt. ■

Bundesamt für Gesundheit
 Direktion Öffentliche Gesundheit
 Abteilung Übertragbare Krankheiten
 Sektion Aids
 Telefon 031 323 88 11

Literatur

1. Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids des BAG. Schwangerschaft und HIV: Empfehlungen der FKT zur Prävention der vertikalen HIV-Transmission. Empfehlungen im Fall einer Schwangerschaft zwecks Vermeidung einer HIV-Übertragung auf das Kind (Download: <http://www.bag.admin.ch/dokumentation/publikationen/01435/01795/index.html?lang=de>). Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit 2004; 53: 1008–1011.
2. Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids des BAG. HIV-Testung während der Schwangerschaft. Empfehlung der Fachkommission Klinik und Therapie HIV/Aids (Download: <http://www.bag.admin.ch/dokumentation/publikationen/01435/01795/index.html?lang=de>). Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit 2003; 9: 152–153.
3. Expertenbrief Nr. 20: Schwangerschaft und HIV: Prävention der vertikalen HIV-Transmission. SGGG 2007.
4. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group [see comments]. *N Engl J Med.* 2000; 342: 921–9.
5. Castilla J, del Romero J, Hernando V, Marincovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005; 40: 96–101.
6. Barreiro P, del Romero J, Leal M, et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 43: 324–6.
7. Warszawskia J, Tubiana R, Le Chenadeca J, Blanche S, et al. for the ANRS French Perinatal Cohort. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008, 22: 289–299.
8. Vernazza PL, Hollander L, Semprini AE, Anderson DJ and Duerr A: HIV-discordant couples and parenthood: how are we dealing with the risk of transmission? *AIDS* 2006, Vol 20 No 4 635–6.
9. Vernazza PL, Brenner I, Graf I. Preexposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. In: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, 22–25 July 2007. Abstract MOPDC01.
10. Vernazza PL, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös (Download: http://www.saez.ch/pdf_d/2008/2008-05/2008-05-089.PDF). *Schweiz Ärztezeitung* 2008; 89: 165–169.
11. Kind C., Rudin C., Siegrist C.-A., Wyler C.-A., Biedermann K., Lauper U., Irion O., Schüpbach J., Nadal D., and the Swiss Neonatal HIV Study Group. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective caesarean section and zidovudine prophylaxis. *AIDS* 12: 205–10 (1998).
12. The International Perinatal HIV Group: Mode of delivery and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: A meta-analysis from fifteen prospective cohort studies. *NEJM* 340: 977–87 (1999).
13. The European Mode of Delivery Collaboration: Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 353: 1035–39 (1999).
14. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>.
15. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, et al for the International PACTG 316 Team: Two-Dose Intrapartum/Newborn Nevirapine and Standard Antiretroviral Therapy to Reduce Perinatal HIV Transmission. *JAMA.* 2002; 288: 189–198.
16. Shapiro D et al. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2004; San Francisco, CA. Abstract 99.
17. The European Collaborative Study: Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005 Feb 1; 40(3): 458–65. Epub 2005 Jan 7.
18. Nielsen TF, Hokegard KH. Postoperative cesarean section morbidity: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*, 1983. 146(8): 911–5.
19. Hebert PR, Reed G, Entman SS, et al. Serious maternal morbidity after childbirth: prolonged hospital stays and readmissions. *Obstet Gynecol*, 1999. 94(6): 942–7.
20. Lapaire O., Irion O., Koch-Holch A., Holzgreve W., Rudin C., Hoesli I. and the Swiss Mother and Child HIV Cohort Study: Increased peri- and post-elective cesarean section morbidity in women infected with human immunodeficiency virus-1: a case-controlled multicenter study. *Arch Gynecol Obstet.* Jun; 274(3): 165–169. Epub 2006 May 5. (2006).
21. Fiore S, Newell ML, Thorne C, et al. Higher rates of post-partum complications in HIV-infected than in uninfected women irrespective of mode of delivery. *AIDS*, 2004. 18(6): 933–8.
22. Cu-Uvin S, Snyder B, Harwell JI, et al: Association Between Paired Plasma and Cervicovaginal Lavage Fluid HIV-1 RNA Levels During 36 Months. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 584–587.
23. The International Perinatal HIV Group: Duration of ruptured membranes and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: A meta-analysis from fifteen prospective cohort studies. *AIDS* 15: 357–68 (2001).
24. Morrison JJ, Rennie JM, Milton P. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: Influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 101–6.
25. Connor E.M., Sperling R.S., Gelber R., et al.: Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 331(18): 1173–80 (1994).
26. Sperling R.S., Shapiro D.E., Coombs R.W., et al.: Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group.* *N Engl J Med* 335(22): 1621–9 (1996).
27. Le Chenadec J, Mayaux MJ, Guihenneuc-Jouyaux C, et al. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV – uninfected infants. *AIDS* 2003; 17 (14): 2053–61.
28. European Collaborative Study. Levels and patterns of neutrophil cell counts over the first 8 years of life in children of HIV-1 infected mothers. *AIDS* 2004; 18: 2009–17.
29. Blanche S., Tardieu M., Rustin P., et al.: Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 354(9184): 1084–9 (1999).
30. E.R. Cooper, S. DiMauro, M. Sullivan, et al.: Biopsy-confirmed mitochondrial dysfunction in an HIV-exposed infant whose mother received combination antiretrovirals during the last 6 weeks of pregnancy. 15 International AIDS Conference, Bangkok, July 11–16 2004, TuPeB4394.
31. Noguera A, Fortuny C, Munoz-Almagro C, et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants who are exposed to antiretrovirals. *Pediatrics* 2004; 114 (5): e598–603.
32. Tovo PA, Chiapello N, Gabiano C, et al. Zidovudine administration during pregnancy and mitochondrial disease in the offspring. *Antivir Ther* 2005; 10 (6): 697–9.
33. American Academy of Pediatrics: Work Group on Breastfeeding: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 1997; 100: 1035–39.
34. *Pediatric Clinics of North America* 2001; 48:1 und 48: 2.
35. Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie: Empfehlungen für die Säuglingsernährung 2008. *Paediatrica* 2008; 19(1): 19–21.
36. The Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group. Late postnatal transmission of HIV-1 in breastfed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis* 2004; 189: 2154–66.

37. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000; 283: 1167–74.
38. 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.
39. Coovadia HM, Rollins NC, Bland RM et al.: Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study. *Lancet* 2007; 369(9567): 1107–16.
40. Becquet R, Ekouevi DK, Menan H, et al., ANRS 1201/1202 Ditrane Plus Study Group: Early mixed feeding and breastfeeding beyond 6 months increase the risk of postnatal HIV transmission: ANRS 1201/1202 Ditrane Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire. *Prev Med* 2007 Dec 4. [Epub ahead of print].
41. Palombi L, Marazzi MC, Voetberg A, Magid NA: Treatment acceleration program and experience of the DREAM program in prevention of mother-to-child transmission of HIV. *AIDS* 2007; 21 Suppl 4: S. 65–71.
42. Thior I, Lockman S, Smeaton LM, et al., Mashu Study Team: Breastfeeding plus infant zidovudine prophylaxis for 6 months vs formula feeding plus infant zidovudine for 1 month to reduce mother-to-child HIV transmission in Botswana: a randomized trial: the Mashu Study. *JAMA* 2006; 296(7): 794–805.
43. Thorne C, Newell ML: Safety of Agents Used to Prevent Mother-to-Child Transmission of HIV Is There Any Cause for Concern? *Drug Safety* 2007; 30 (3): 203–213.
44. Giuliano M, Guidotti G, Andreotti M, et al: Triple Antiretroviral Prophylaxis Administered During Pregnancy and After Delivery Significantly Reduces Breast Milk Viral Load A Study Within the Drug Resource Enhancement Against AIDS and Malnutrition Program. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44: 286–291.
45. Kouliniska IN, Villamor E, Chaplin B, et al. Transmission of cell-free and cell-associated HIV-1 through breastfeeding. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 41: 93–99.
46. Rousseau CM, Nduati RW, Richardson BA, et al. Association of levels of HIV-1-infected breast milk cells and risk of mother-to-child transmission. *J Infect Dis*. 2004; 190: 1880–1888.
47. Roger L, Shapiro RL, Ndung'u T, Lockman S, et al: Highly Active Antiretroviral Therapy Started during Pregnancy or Postpartum Suppresses HIV-1 RNA, but Not DNA, in Breast Milk. *The Journal of Infectious Diseases* 2005; 192: 713–9.
48. Armond S, Goldman AS, Cutberto Garza C, Buford L, Nichols BL, and Randall M. Goldblum RM: Immunologic factors in human milk during the first year of lactation. *J Pediatr* 1982; Vol. 100, No. 4, pp. 563–567.
49. Shapiro RL, Holland DT, Edmund Capparelli E, et al: Antiretroviral Concentrations in Breast-Feeding Infants of Women in Botswana Receiving Antiretroviral Treatment. *The Journal of Infectious Diseases* 2005; 192: 720–7.
50. Amir LH, Forster DA, Lumley J, McLachlan H: A descriptive study of mastitis in Australian breastfeeding women: incidence and determinants. *BMC Public Health* 2007, 7: 62.
51. Michie C, Lockie F, Lynn W: The challenge of mastitis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 818–821.
52. Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, et al.: Human Immunodeficiency Virus Load in Breast Milk, Mastitis, and Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *The Journal of Infectious Diseases* 1999; 180: 93–8.
53. Willumsen JF, Filteau SM, Coutsoudis A, et al.: Breastmilk RNA viral load in HIV-infected South African women: effects of subclinical mastitis and infant feeding. *AIDS* 2003, 17: 407–414.
54. Coovadia H, Kindra G: Breastfeeding, HIV transmission and infant survival: balancing pros and cons. *Current Opinion in Infectious diseases* 2008; 21: 11–15.
55. Grace John-Stewart, MD,* Dorothy Mbori-Ngacha, MD,† Rene Ekpini, et al. for the Ghent IAS Working Group on HIV in Women and Children. Breastfeeding and Transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 196–202
56. Bertsche T., Haas M, Oberwittler H, et al.: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 1016–22.
57. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>.
58. <http://www.pentatrials.org/guidelines.htm>