

EMPFEHLUNGEN ZUR BEHANDLUNG UND BETREUUNG HIV-INFIZIERTER FRAUEN WÄHREND SCHWANGERSCHAFT UND GEBURT, SOWIE IHRER KINDER NACH DER GEBURT

Christoph Rudin, Markus Flepp, Pietro Vernazza

EINLEITUNG

Bei der antiretroviralen Therapie während der Schwangerschaft geht es primär darum, eine vertikale Übertragung des HI-Virus auf das Kind zu verhindern. Dabei soll die Behandlung der Mutter so erfolgen, dass eine Resistenzentwicklung vermieden wird, um spätere Therapieoptionen für die Mutter nicht zu kompromittieren und die Behandlung soll gleichzeitig die grösstmögliche Sicherheit für das noch ungeborene Kind gewährleisten. Die Subkommission Klinik der Eidgenössischen Kommission für AIDS-Fragen (EKAF) hat 1998 zusammen mit der Pädiatrischen AIDS-Gruppe Schweiz (PAGS) und der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) vorläufige Empfehlungen für die antiretrovirale Behandlung während der Schwangerschaft herausgegeben¹. Damals waren die Erfahrungen mit Proteasehemmern in der Pädiatrie bescheiden und zahlreiche Medikamente, die bei Erwachsenen bereits routinemässig eingesetzt wurden, waren für Säuglinge und Kleinkinder noch nicht offiziell zugelassen. Deshalb wurden die damaligen Empfehlungen sehr vorsichtig formuliert, und jeweils das Therapieoptimum für die Mutter einem Minimalprogramm mit kleinstmöglicher potentieller Gefahr für das Kind gegenübergestellt. Seither haben die Unsicherheiten massgeblich abgenommen und eine Revision der damaligen Empfehlungen drängt sich auf.

Die Kernaussagen dieser neuen Empfehlungen, die im Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit publiziert worden sind (**BAG Bulletin 53, 27. Dezember 2004**) wurden von der Fachkommission Klinik und Therapie des Bundesamtes für Gesundheit (FKT) erarbeitet und im Rahmen einer Vernehmlassung von den Schweizerischen Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG), für Pädiatrie (SGP), für Neonatologie und von der Pädiatrischen Infektiologie-Gruppe Schweiz (PIGS) genehmigt. Das vorliegende Dokument ist im Auftrag der FKT entstanden und ergänzt die Kurzfassung der Empfehlungen mit Literaturangaben und einer ausführlichen Zusammenstellung der Grundlagen zur Transmissionsprophylaxe.

DIE ENTWICKLUNG DER TRANSMISSIONSPROPHYLAXE

Bis 1994 wurden in der Schweiz und in anderen Industrieländern 20-30% der Kinder von ihren HIV-infizierten Müttern, meist unter der Geburt, mit dem HI-Virus angesteckt. Erst im Februar 1994 erfolgte ein erster Durchbruch mit der Publikation der Ergebnisse des PACTG-076 (Pediatric AIDS Clinical Trials Group) Protokolls. Mit einem dreiteiligen Therapieprotokoll mit einer Zidovudin (AZT, Retrovir®)-Monotherapie während der Schwangerschaft, unter der Geburt und beim Neugeborenen während der ersten sechs Lebenswochen (siehe Tab. 1), konnte im Rahmen dieser Studie die vertikale Transmissionsrate um 2/3 reduziert werden^{2,3}. Nur wenige Monate nach der Publikation dieser Daten hat die Pädiatrische AIDS-Gruppe der Schweiz (PAGS) auch für die Schweiz entsprechende Therapieempfehlungen abgegeben^{4,5,6}. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Therapieprotokolls ist seither in zahlreichen Publikationen bestätigt worden^{7,8,9,10}. Zwei Jahre später konnte C. Kind im Rahmen der neonatalen HIV-Studie der Schweiz erstmals einen zusätzlichen Effekt der primären Kaiserschnittentbindung an der Internationalen AIDS-Konferenz von 1996 in Vancouver, Canada, präsentieren¹¹. Auch dieser additive Effekt des PACTG-076 Protokolls und eines vor Blasensprung und Einsetzen von Wehen durchgeführten Kaiserschnitts wurde später in einer grossen internationalen Metaanalyse eindrücklich bestätigt¹².

In zahlreichen Studien, die insbesondere in Thailand und an der Elfenbeinküste durchgeführt worden sind, wurde seit 1994 versucht, das für Entwicklungsländer aus logistischen (Kühlkette) und Kostengründen undurchführbare PACTG-076 Protokoll zu vereinfachen^{13,14,15}. Im Rahmen dieser erfolgreichen Bemühungen ergaben sich zwei auch für die Industrieländer relevante neue Aspekte in Bezug auf die medikamentöse Transmissionsprophylaxe. Zum einen ist dies das einfach anzuwendende und kostengünstige Protokoll der HIVNET 012¹⁶. Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass mit je einer einzelnen Dosis des nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase-Hemmers Nevirapin (Viramune®), der Mutter bei Beginn der Geburt und dem Neugeborenen innerhalb der ersten 72 Lebens-Stunden peroral verabreicht, die Hälfte der vertikalen Virusübertragungen verhindert werden können. Zum zweiten liessen die Resultate des PHPT (Perinatal HIV Prevention Trial – Thailand) Protokolls den Schluss zu, dass die postpartale Zidovudin-Therapie des Kindes (gemäss PACTG-076 sechs Wochen) auch bei verkürzter Dauer (im PHPT-Protokoll drei Tage) wirksam ist¹⁷.

Heute lassen sich durch eine antiretrovirale Prophylaxe gemäss PACTG-076 Protokoll, eine primäre Sektioentbindung und den Verzicht auf das Stillen fast alle Virusübertragungen von der Mutter auf das Kind vermeiden. Dort, wo diese Massnahmen angewendet werden, liegen die Transmissionsraten heute unter 2%¹². Mindestens ebenso erfolgreich ist eine HAART (highly active antiretroviral therapy) – die Kombination von drei Medikamenten (i.a. zwei Nukleosidanaloga + ein Proteasehemmer) – während der Schwangerschaft, wenn es damit gelingt, die Viruslast unter die Nachweisgrenze abzusenken^{18,19,20}.

Da eine antiretrovirale Monotherapie zur Behandlung der HIV-Infektion schon seit geraumer Zeit als obsolet galt, und auch gezeigt worden ist, dass schon nach kurzdauernder Zidovudin-Monotherapie Resistenzmutationen nachgewiesen werden können^{21,22}, wurden in den letzten Jahren immer mehr schwangere Frauen auch während der Schwangerschaft mit antiretroviralen Dreierkombinationen behandelt. Die anfängliche Befruchtung einer erhöhten Missbildungsrate bei den Neugeborenen hat sich erfreulicherweise nicht bestätigt²³. Hingegen scheint die kombinierte antiretrovirale Therapie – insbesondere wenn die Mutter schon vor der Schwangerschaft damit behandelt wurde – die Zahl der Frühgeburten zu erhöhen²⁴. Dabei kommen die Kinder allerdings nicht untergewichtig zur Welt, sodass dieser Effekt eher bei der Mutter, als beim Kind, wirksam sein dürfte. Ausserdem sind aus Frankreich seltene Mitochondriopathien beschrieben worden, die in einzelnen Fällen auch zum Tod der Kinder geführt haben²⁵. In all diesen Fällen bestand lediglich eine Exposition gegenüber Nukleosidanaloga, nicht gegenüber Proteasehemmern.

HIV-TEST IN DER SCHWANGERSCHAFT

Neuerdings sind in der Schweiz mehrere Kinder mit einer HIV-Infektion geboren worden, nachdem die mütterliche HIV-Infektion während der Schwangerschaft nicht erfasst worden war. Die Fachkommission Klinik und Therapie HIV/AIDS hat darauf reagiert und anfangs 2003 neue Empfehlungen zum HIV-Test während der Schwangerschaft publiziert²⁶. Darin wird ein HIV-Test während der Schwangerschaft zur ‚good clinical practice‘ erhoben. Ein HIV-Test soll nicht nur angeboten, sondern gemäss gesamteuropäischer Richtlinie jeder schwangeren Frau empfohlen werden („Given the current situation in Europe, where the vast majority of paediatric HIV infections acquired from mother to child are preventable, the standard of care should be that all pregnant women, and even those planning a pregnancy, are not only offered, but recommended to have an HIV test. Furthermore, a test should also be offered to their sexual partners“)²⁷.

ALLGEMEINE GRUNDLAGEN

EINSATZ ANTIRETROVIRALER SUBSTANZEN WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Allgemeine Ueberlegungen

Heute gilt die hochwirksame kombinierte antiretrovirale Therapie (HAART = highly active antiretroviral therapy – in diesen Empfehlungen als ART bezeichnet) als Standard für die Behandlung der HIV Infektion bei nicht schwangeren Erwachsenen. Entsprechende Richtlinien sind auch für die Schweiz publiziert²⁸. Im Allgemeinen besteht eine solche Therapie aus zwei nukleosidischen Reverse Transkriptase Hemmern (NRTI), kombiniert mit einem Proteasehemmer oder einem nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase Hemmer (NNRTI). Grundsätzlich sollen Therapien mit erwiesenem Benefit einer schwangeren Frau nicht vorenthalten werden, es sei denn, bekannte oder potentielle Risiken für Mutter, Fetus oder Neugeborenes seien höher zu gewichten, als der zu erwartende Benefit für die behandelte Frau. Für ein derartiges Missverhältnis zwischen Nutzen und potentiellen Risiken einer ART gibt es allerdings bis heute keine Anhaltspunkte.

- Pharmakokinetik und Schwangerschaft

Physiologische Anpassungen des weiblichen Organismus an die Schwangerschaft können die Pharmakokinetik von Medikamenten verändern. Dies gilt für die Resorption im Magen-Darm-Trakt (verlangsamte Passage), wie auch für die Verteilung im Organismus (erhöhter Wasser- und Fettgehalt, verminderte Plasmaproteinkonzentration), die Biotransformation (veränderte Enzymaktivität in der Leber) und die Elimination (erhöhtes Herzminutenvolumen, vermehrte Durchblutung der Organe) in Leber und Niere. Auch die Plazenta und der Fetus selber können die Pharmakokinetik von Medikamenten verändern. Dadurch können Dosisanpassungen notwendig werden. Daneben ist eine potentielle Teratogenizität, Mutagenizität respektive Karzinogenität und die potentielle fetale Toxizität bei Plazentagängigkeit der Medikamente für den Feten resp. das Neugeborene mit zu berücksichtigen. Beides ist nicht nur von der eingenommenen mütterlichen Dosis, sondern vom Gestationsalter des Feten, der Dauer der Exposition und von genetischen Faktoren abhängig.

- Sicherheit antiretroviraler Substanzen

Informationen zur Sicherheit antiretroviraler Substanzen stammen aus Tierversuchen oder basieren auf klinischen Beobachtungen, resp. auf Daten aus Patienten-Registern oder Resultaten von klinischen Studien. Daten aus Tierversuchen lassen sich dabei nur sehr bedingt auf Menschen übertragen, weil nur ein sehr kleiner Teil der Substanzen mit teratogener Wirkung im Tierversuch auch beim Menschen eine solche Wirkung aufweisen.

Gemäss FDA (Food and Drug Administration, USA), gehören die antiretroviralen Substanzen zur Schwangerschaftskategorie B oder C. Für Medikamente der Klasse C fehlen Daten zur Sicherheit beim Menschen. Daten im Tiermodell fehlen oder haben ein fetales Risiko gezeigt. Substanzen der Kategorie C sollten nur dann während der Schwangerschaft eingesetzt werden, wenn ihr Nutzen das potentielle fetale Risiko überwiegt. Die Nucleosid-Analoga Didanosin (ddl, Videx® EC), Emtricitabine (FTC, Emtriva™) und Tenofovir (Viraed®), die Proteasehemmer Atazanavir (Reyataz®), Ritonavir (Norvir®), Saquinavir (Invirase®) und Nelfinavir (Viracept®) und der Fusionsinhibitor Enfuvirtide (Fuzeon®) werden in die FDA-Kategorie B eingeteilt. Auch in dieser Kategorie fehlen wissenschaftliche Daten von schwangeren Frauen, allerdings konnte für diese Substanzen im Tierversuch kein erhöhtes fetales Risiko festgestellt werden. Natürlich bedeutet diese Unterscheidung nicht, dass bei der Wahl einer Kombination für den Einsatz in der Schwangerschaft nur Substanzen der Kategorie B ausgewählt werden sollen. Vielmehr müssen sämtliche Eigenschaften inklusive Resistenzfragen und Nebenwirkungsprofil der einzelnen Substanzen und die klinischen Erfahrungen mit den verschiedenen Kombinationen berücksichtigt werden. Im Allgemeinen entspricht die Wahl der Kombination für die Schwangerschaft derjenigen der allgemeinen Empfehlungen für die Behandlung der HIV-Infektion im Erwachsenenalter²⁸.

- Plazenta-Passage der antiretroviralen Medikamente

Am besten wird die Plazenta durch die nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren Nevirapin und Efavirenz passiert. Bei beiden entsprechen die im Nabelschnurblut gemessenen Werte den mütterlichen Plasmakonzentrationen. Das Problem von Efavirenz (Stocrin®) ist jedoch dessen nachgewiesene Fetotoxizität im Tiermodell (Meerkatzen) in der Frühschwangerschaft bzw. von Nevirapin (Viramune®) dessen hohe Lebertoxizität in der therapeutischen Anwendung während der Schwangerschaft. Proteasehemmer passieren die Plazenta nur in geringsten Mengen. Die nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren liegen bezüglich ihrer Plazentagängigkeit dazwischen (Plasmaspiegel Neugeborenes/Mutter zwischen 0,3 und 1,0). Die beste Plazentagängigkeit der NRTI's weisen Lamivudin (3TC®) (1,0), Zidovudin (ZDV, AZT, Retrovir®) (0,85) und Stavudin (d4T, Zerit®) (0,76) auf.

- weiterführende Information

Die umfassendsten und aktuellsten Therapie-Empfehlungen für HIV-infizierte Schwangere sind diejenigen der Public Health Service Task Force der USA und können über die Internet-Seiten <http://AIDSinfo.nih.gov> oder http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/perinatal/PER_062304.pdf abgerufen werden. Auf der Home-Page des CDC (<http://www.cdc.gov/hiv/pubs/guidelines.htm>) finden sich auch entsprechende Behandlungs-Richtlinien für HIV-infizierte Erwachsene, Jugendliche, sowie Kinder.

Klinische Erfahrungen

- *Dosierung der Proteasehemmer während der Schwangerschaft*

Es gibt Hinweise darauf, dass mit der üblichen Dosierung von Proteasehemmern während der Schwangerschaft unter Umständen nur unzureichende Plasmaspiegel erreicht werden^{29,30,31,32}. Deshalb wird während der Schwangerschaft die Messung der Medikamenten-Spiegel für die Proteasehemmer empfohlen (erstmalig vier Wochen nach Therapiebeginn).

- *Frühgeburtlichkeit*

Im Vergleich zu unbehandelten Frauen wurde in Europa im Zusammenhang mit einer kombinierten antiretroviralen Therapie mit und ohne Protease-Hemmer (PI) während der Schwangerschaft an 3'920 Mutter-Kind-Paaren unter Berücksichtigung von CD4-Zellzahl und mütterlichem Drogenkonsum ein 2,6-fach erhöhtes Risiko der Frühgeburtlichkeit beobachtet (95% Confidence Interval = 1,4-4,8). Frauen, die bereits vor der Schwangerschaft eine HAART eingenommen haben, hatten ein 2-fach höheres Risiko für eine Frühgeburt als solche, die erst im dritten Trimenon mit der Therapie begonnen haben²⁴. Eine in den USA durchgeführte Meta-Analyse aus sieben verschiedenen klinischen Studien hat diese Beobachtung aus Europa nicht bestätigt³³, und dementsprechend werden die Daten aus Europa auch noch kontrovers diskutiert³⁴. Sicherlich muss hier die Entwicklung aber weiterhin sorgfältig beobachtet werden, denn aus der European Collaborative Study wird von einer Zunahme der Frühgeburtlichkeit und perinatalen Mortalität und aus Spanien von einer Zunahme der Inzidenzen von mütterlicher Prä-Eklampsie und des fetalen Fruchttodes³⁵ im Zusammenhang mit der mütterlichen HAART³⁶ und insbesondere deren Dauer berichtet.

- *Metabolische Nebenwirkungen*

Sowohl die Schwangerschaft selber, als auch die Einnahme von Protease-Hemmern können zu Hyperglykämien oder Diabetes mellitus führen. Obwohl ein überhöhtes Hyperglykämie-Risiko für Protease-Hemmer während der Schwangerschaft bisher nicht belegt ist, sollte beim Zusammentreffen beider potentieller Risiken der Blutzucker engmaschig kontrolliert werden.

- *Mitochondriopathien*

Ein weiteres potentielles Risiko stellt die unterschiedliche Affinität der mitochondrialen Gamma-DNA für Nucleosidanaloga dar. Dieser Nebeneffekt kann zu einem Mangel von DNA in den Mitochondrien und zu deren Dysfunktion führen. In vitro wird die mitochondriale DNA-Polymerase von Zalcitabin (ddC, Hivid®) am stärksten gehemmt, gefolgt von Didanosin (ddI, Videx® EC), Stavudin (d4T, Zerit®), Zidovudin (ZDV, AZT, Retrovir®), Lamivudin (3TC®), Abacavir (ABC, Ziagen®) und Tenofovir (Viraed®)³⁷ (Tenofovir zeigte in vitro keine Zeichen der mitochondrialen Toxizität).

Bei HIV infizierten Patienten ist es in seltenen Fällen nach langer Behandlung mit nucleosidischen Reverse Transkriptase Hemmern (NRTI) zu einer Laktatazidose mit mikrovesikulärer hepatischer Steatose gekommen, die als Folge einer Mitochondriopathie angesehen wird. Die typischen Symptome waren jeweils Uebelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspnoe und ein Schwächegefühl. Laborchemisch können eine metabolische Azidose mit erhöhtem Serumlaktat und ein Anstieg der Transaminasen festgestellt werden. Das Risiko für dieses Syndrom wird je nach Quelle auf 0.13-0.8% pro Behandlungsjahr beziffert und scheint bei Einnahme von Stavudin (d4T, Zerit®) am häufigsten vorzukommen (bis 1.2% pro Behandlungsjahr)^{38,39}. Auch bei HIV infizierten schwangeren Frauen ist dieses Syndrom beschrieben worden, meist gegen Ende der Schwangerschaft, z.T. auch mit lethalem Ausgang unmittelbar nach der Geburt^{40,41}. Allerdings ist unklar, ob die Schwangerschaft das Risiko für die hepatische Steatose erhöht. Immerhin scheint eine gewisse Verwandtschaft dieses Syndroms mit anderen Störungen des Lebermetabolismus in der Spätschwangerschaft (HELLP-Syndrom, akute Fettleber) gegeben, sodass nach frühen Zeichen derartiger Störungen in der Schwangerschaft bei Einnahme von nucleosidischen Reverse Transkriptase Hemmern (NRTIs) gesucht werden sollte (häufige Bestimmung der Leberenzyme und Serumelektrolyte im dritten Trimenon).

Auch bei Kindern sind nach intrauteriner und postpartaler Exposition gegenüber Zidovudin (ZDV, AZT, Retrovir®) allein oder einer Kombination von Zidovudin (ZDV, AZT, Retrovir®) mit Lamivudin (3TC®) Mitochondriopathien beschrieben worden. Von 1'754 in Frankreich mit derartiger Exposition von HIV infizierten Müttern geborenen, nicht HIV infizierten Kindern wiesen deren acht entsprechende klinische Zeichen und Laborbefunde auf und zwei starben mit schwerwiegenden neurologischen Symptomen²⁵. Bis vor kurzem gab es keine Bestätigung dieser französischen Daten und diese Komplikation ist auf jeden Fall sicher äusserst selten. Allerdings ist nun anlässlich der AIDS-Konferenz in Bangkok 2004 auch über einen derartigen Biopsie-bewiesenen Fall aus den USA berichtet worden⁴². Es ist anzunehmen, dass die Assoziation von Prä-Eklampsie und intrauterinem Fruchttod mit längerer Dauer der ART vor der Schwangerschaft auch durch einen mitochondrialen Langzeitschaden bedingt sein könnte³⁶.

- *Interdisziplinäre Zusammenarbeit*

All diese theoretischen Überlegungen und klinischen Beobachtungen müssen bei der Behandlung einer HIV infizierten schwangeren Frau mit antiretroviralen Substanzen abgewogen und gebührend berücksichtigt werden. Neue Erkenntnisse sollten ohne Verzug in die Überlegungen mit einfließen. Aus diesem Grund sollte das konkrete, auf die spezielle Situation der Schwangeren abgestimmte individuelle Behandlungskonzept von einem mit der HIV-Problematik vertrauten Team von Infektiologen, Geburtshelfern und Pädiatern diskutiert und festgelegt werden. Es muss von allen an der Betreuung beteiligten ÄrztInnen mitgetragen werden.

ANTIRETROVIRALE THERAPIE/TRANSMISSIONSPROPHYLAXE WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT UND PERI-PARTAL

ALLGEMEINE EMPFEHLUNGEN

Für eine adäquate Beratung der Schwangeren und für die Planung der antiretroviralen Therapie während der Schwangerschaft und während respektive nach der Geburt sind folgende Basisinformationen notwendig:

- **anamnestische Angaben**
 - Infektionsmodus und -zeitpunkt (falls bekannt)
 - früher durchgemachte HIV-assoziierte Erkrankungen
 - früher eingenommene und aktuelle antiretrovirale Therapie (ggf. HIV-Resistenz)
 - Gestationsalter der Schwangerschaft
 - psychosoziale Bedürfnisse
- **Stadium der HIV Infektion**
 - klinische Zeichen

- aktuelle Labordaten
 - als Mass für die Beeinträchtigung des Immunsystems: CD4-Zellzahl
 - als Mass für das Risiko einer Krankheitsprogression: Plasma-RNA (Viruslast)

Die Frequenz der klinischen Kontrollen richtet sich nach den Erfordernissen der ART, sowie den geburtshilflichen Anforderungen im Rahmen einer Risikoschwangerschafts-Betreuung. Insbesondere werden zusätzlich empfohlen:

- HIV-Resistenzprüfung vor Therapiebeginn oder bei Therapiewechsel
- HIV-RNA Konzentration im Plasma anfangs der 36. SSW (ab 35+0 SSW)
- die Messung der Serumkonzentrationen von Protease-Hemmern, weil deren Pharmakokinetik in der Schwangerschaft verändert ist; erstmals 4 Wochen nach Therapiebeginn
- engmaschige Kontrollen des Hämoglobins, des Blutzuckers, sowie der Leberenzyme (letzteres insbesondere gegen Ende der Schwangerschaft)

THERAPIE DER MUTTER WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Ziel der ART während einer Schwangerschaft ist die vollständige Suppression der Virusreplikation (HIV RNA-PCR < 50 RNA-Kopien/ml Blut) spätestens zum Zeitpunkt der Geburt. Grundsätzlich muss Zidovudin (ZDV, AZT, Retrovir®) nicht Bestandteil einer ART während der Schwangerschaft sein. Eine optimal wirksame Therapie sollte – falls keine anderen Gründe für eine Therapieanpassung vorliegen - unverändert beibehalten werden.

Im Wesentlichen sind bezüglich Schwangerschaft vier verschiedene Szenarien denkbar:

Szenarium A) Eine unbehandelte Frau möchte schwanger werden

- Beurteilung von Immunstatus und Klinik:
 - Bestehen aufgrund von klinischen Befunden oder prognostischen Markern Bedenken bezüglich einer Schwangerschaft, dann sollte die Frau dahingehend beraten werden, mit einer antiretroviralen Therapie zu beginnen, und die Erfüllung des Kinderwunsches bis zur Stabilisierung ihres Gesundheitszustandes hinauszuzögern.
 - Bei gutem Immunstatus und unbedenklicher Klinik kann der Eintritt der Schwangerschaft abgewartet, und dann gemäss Szenarium B vorgegangen werden.
 - Bei HIV-diskordanten Paaren muss eine Infektion des Partners/der Partnerin unbedingt vermieden werden. Methoden der Reproduktionsmedizin ermöglichen eine Schwangerschaft unter Ausschluss eines Ansteckungsrisikos.
 - Die präkonzeptionelle Beratung sollte ein Screening für sexuell übertragbare Erkrankungen und Infektionen, ein Drogenscreening bei auffälliger Anamnese und eine Zervixzytologie einschliessen. Eine präkonzeptionell begonnene Folsäuresubstitution mit 0,4 mg/Tag wird empfohlen.

Szenarium B) Die Frau ist bereits schwanger, führt bisher jedoch noch keine antiretrovirale Therapie durch

- Prinzipiell soll immer eine Kombination von drei antiretroviralen Substanzen empfohlen werden – i.A. wird in einer Schwangerschaft eine Kombination von zwei nukleosidanalogen Hemmern der reversen Transkriptase (NRTI) mit einem Proteaseinhibitor (PI) verschrieben.
- Bei Therapiebeginn während der Schwangerschaft wird Zidovudin als Komponente der ART empfohlen.
- Der optimale Zeitpunkt für den Therapiebeginn richtet sich nach der Viruslast und der CD4-Zellzahl im Blut, sowie nach dem Therapieziel (< 50 RNA-Kopien/ml Blut anfangs 36. SSW). Dabei sollte der individuelle Zeitpunkt des Therapiebeginns nicht zu knapp kalkuliert werden. So wird möglichen Problemen mit der gewählten ART (z.B. Unverträglichkeit) oder auch dem erhöhten Risiko einer Frühgeburt (mit welchem allerdings v.a. bei langdauernder ART der Mutter gerechnet werden muss (Szenarium C)) Rechnung getragen. Bei bisher unbehandelten Patientinnen gibt Tabelle 1 einen Anhaltspunkt für den optimalen Therapiebeginn in Abhängigkeit von der Viruslast im Blut⁴³. Als frühester Therapiebeginn wird die 14. Schwangerschaftswoche empfohlen.

Tabelle1: Optimaler Therapiebeginn in Abhängigkeit von der Viruslast

Ausgangswert HIV-RNA		Dauer bis < 50 K/ml (Wo)	Beginn Schwangerschafts-woche
log ₁₀ K/ml	Kopien/ml		
<3.0	<1000	4	30+0
3.0-3.5	1000-3000	6	28+0
3.5-4.0	3000-10'000	10	24+0
4.0-4.5	10'-30'000	16	18+0
4.5-5.0	30'-100'000	20	14+0
> 5.0	>100'000	24	13+0

Szenarium C) Eine Frau unter antiretroviraler Therapie wird schwanger

- Die Therapie soll ohne Unterbuch (auch im ersten Trimenon) weitergeführt werden.
- Eine Modifikation der Medikamenten-Kombination kann unter Umständen notwendig oder zumindest wünschbar sein. Dies gilt u.a. für neue, noch wenig erprobte Medikamente, oder solche, bei welchen in der Schwangerschaft aufgrund von Studienergebnissen Zurückhaltung geboten ist:
 - Efavirenz (Stocrin®): *Teratogenizität bei Primaten in vergleichbarer Dosierung*
→ keinesfalls als Teil einer Therapie im ersten Trimenon; Verwendung nach dem ersten Trimenon nur dann, wenn keine andere Therapieoption in Frage kommt.
 - Kombination Stavudin (d4T, Zerit®) + Didanosin (ddl, Videx® EC): *höchste Rate mitochondrialer Toxizität*
→ sollte während der ganzen Schwangerschaft vermieden werden
 - Indinavir (Crixivan®) gilt wegen des Risikos von Nierensteinen bei den Proteasehemmern während der Schwangerschaft als zweite Wahl.

Szenarium D) Die Diagnose der mütterlichen HIV-Infektion wird erst kurz vor oder unter der Geburt gestellt (Sonderfall von B)

- Kommt eine Frau unvermittelt und ohne vorherige Schwangerschaftsbetreuung zur Geburt, dann sollte ihr umgehend die Durchführung eines HIV-Tests empfohlen werden. Der Test sollte sofort, gegebenenfalls mittels Schnelltest, erfolgen.
- Mit einer ART gemäss Szenarium B soll unverzüglich begonnen werden.
- Die Entbindung sollte wenn immer möglich ab 38^{0/7} Schwangerschaftswochen mittels elektiver Sektio caesarea geplant werden. Ist die Geburt bereits im Gange (regelmässige und geburtswirksame Wehen; Blasensprung), dann ist eine möglichst rasche Entbindung (allenfalls mittels sekundärer Sektio) anzustreben.
- Unter der Geburt soll wenn möglich Zidovudin (Retrovir®/AZT®) gemäss PACTG-076 Protokoll verabreicht werden. Die zusätzliche Gabe einer Einmaldosis von Nevirapin (Viramune®) an die Mutter kann erwogen werden, wobei das Risiko der Resistenzentwicklung bei der Mutter zu bedenken ist (siehe unten).

ART DER ENTBINDUNG

Spezifische Grundlagen

Mit einer antiretroviralen Prophylaxe während der Schwangerschaft, unter der Geburt und postpartal beim Kind, einer elektiven Sektioentbindung (vor Einsetzen von Wehen und/oder Blasensprung) und den Verzicht auf das Stillen lässt sich eine vertikale Transmissionsrate von < 2% erreichen. Mindestens ebenso erfolgreich ist eine ART während der Schwangerschaft, wenn es damit gelingt, die Viruslast unter die Nachweisgrenze abzusenken^{44,45,46}.

Im Rahmen einer Metaanalyse von Mutter-Kind-Daten aus 15 internationalen Studien konnte gezeigt werden, dass bei vaginaler resp. nicht-elektiver Sektio-Geburt das Transmissionsrisiko pro Stunde um 2% des Ausgangswertes ansteigt. Im Falle von klinischen Symptomen der HIV-Infektion bei der Mutter erfolgt dieser Anstieg überproportional – von einer Transmissionsrate von 8% zwei Stunden nach dem Blasensprung auf 32% nach 24 Stunden⁴⁷. Bei frühzeitigem Einsetzen von Wehen oder bei frühzeitigem Blasensprung ist, wenn die potentiellen Risiken für das Kind dies erlauben (Frühgeburtslichkeit!), deshalb eine möglichst rasche Entbindung mittels Kaiserschnitt anzustreben.

Es ist gezeigt worden, dass der additive Effekt von antiretroviraler Therapie und elektiver Kaiserschnittentbindung bis zu einer unteren Grenze der Viruslast von 1'000 RNA-Kopien/ml Blut nachweisbar bleibt⁴⁸. Indirekt gibt es sogar Hinweise darauf, dass dies auch für eine unmessbare Viruslast gilt⁴⁹. Allerdings braucht es auf diesem Niveau der Virämie sicherlich eine grosse Anzahl von elektiven Sektio-geburten, um eine einzelne vertikale Virusübertragung zu verhindern. Bei dem in dieser Situation sicherlich sehr geringen Nutzen der elektiven Sektioentbindung muss den mit dem Eingriff verbundenen Risiken für die Frau natürlich vermehrt Rechnung getragen werden. Tatsächlich gibt es in der Literatur Hinweise darauf, dass die peripartale Morbidität des elektiven Kaiserschnitts bei HIV-infizierten Frauen erhöht ist^{50,51,52}.

Schwangere Frauen sind also darüber zu informieren, dass das Risiko einer vertikalen Virus-Übertragung bei vollständig supprimierter Viruslast (< 50 RNA-Kopien/ml Blut) sehr klein ist. Eine vaginale Geburt ist deshalb unter optimalen Bedingungen heute wieder eine vertretbare Option.

Empfehlungen

Empfohlen wird

- eine Entbindung mittels elektivem Kaiserschnitt immer dann, wenn die Viruslast (anlässlich der Blutentnahme in der 36. SSW) unbekannt ist, oder > 50 RNA-Kopien/ml Blut beträgt, resp. wenn eine andere der unten aufgeführten Bedingungen für eine vaginale Entbindung nicht erfüllt ist; dabei soll der Kaiserschnitt wenn möglich ab 38^{0/7} Schwangerschaftswochen geplant werden. Bei der Wahl eines früheren Zeitpunkt aus geburtshilflichen Gründen ist den dadurch in Kauf zu nehmenden kindlichen Risiken (Frühgeburtslichkeit) gebührend Rechnung zu tragen;
- bei Frauen mit einer aktiven Hepatitis C Virus (HCV) Co-Infektion immer eine Entbindung mittels elektiver Sektio
- eine vaginale Geburt dann, wenn bei der Schwangeren mehrmals eine nicht messbare Viruslast (< 50 RNA-Kopien/ml Blut; inklusive einer Messung in der 36. SSW) dokumentiert worden ist, wenn der ausdrückliche Wunsch der Mutter besteht, wenn keine prothrahierte Geburt abzusehen ist und keine geburtshilflichen Gründe dagegen sprechen. Bei einer Vaginalgeburt sollte die Fruchtblase möglichst lange erhalten bleiben und auf interne Ableitungen oder Mikrobiuntersuchungen verzichtet werden.

ZUSÄTZLICHE ANTIRETROVIRALE THERAPIE WÄHREND DER GEBURT (i.v.- Zidovudin, Nevirapin)

Spezifische Grundlagen

- PACTG-076 aus heutiger Sicht (Zidovudin)

Die früher empfohlene Monotherapie mit Zidovudin (ZDV, Retrovir®) gemäss PACTG-076 (Tab. 1) sollte nicht mehr verschrieben werden. Mit einer Monotherapie wird eine Resistenzentwicklung von HIV bei der Mutter begünstigt. Ausserdem ist das PACTG-076 Protokoll bezüglich Transmissionsprophylaxe einer ART mit maximaler Suppression der Virusreplikation deutlich unterlegen.

Dennoch wird die Zidovudin-Prophylaxe gemäss PACTG-076 vielerorts wegen ihrer speziell guten Wirksamkeit (Umwandlung zum wirksamen Triphosphat in der Plazenta) als Transmissionsprophylaxe während der Schwangerschaft noch immer als Teil der kombinierten antiretroviralen Therapie empfohlen. Erlaubt eine bereits verschriebene Kombinationstherapie keine Kombination mit Zidovudin während der Schwangerschaft, dann wird die einmalige Gabe von Zidovudin unter der Geburt (intravenöse Gabe) und postpartal beim Kind vielerorts weiterhin befürwortet.

Die FKT vertritt den Standpunkt, dass auf das Zidovudin während der Schwangerschaft und unter der Geburt verzichtet werden kann, wenn eine schwangere Frau unter einer kombinierten antiretroviralen Therapie eine unmessbare Viruslast (< 50 RNA-Kopien/ml Blut) aufweist und die Entbindung mittels elektiver Sektio caesarea erfolgt. Bei vaginaler Geburt erachtet die FKT es als vertretbar, vorderhand an der Empfehlung einer i.v.-Zidovudin-Gabe unter der Geburt festzuhalten. Einerseits sind allfällige Komplikationen, die das Risiko einer vertikalen Transmission erhöhen können, bei Spontangeburt vorab nie ganz auszuschliessen und andererseits sind von einer einmaligen Zidovudin-Gabe weder bedeutsame Nebenwirkungen noch

relevante Interaktionen zu erwarten. In Analogie zur Expositionsprophylaxe bei beruflichen Expositionen gegenüber kontaminiertem Blut wird auch weiterhin in allen Fällen eine postpartale Expositionsprophylaxe von 4 Wochen Dauer beim Neugeborenen empfohlen.

- HIVNET-012 aus heutiger Sicht (Nevirapin)

Während der Schwangerschaft wird ein Monitoring mittels Viruslast- und CD4-Zellzahl-Bestimmung in dreimonatigen Abständen empfohlen. Eine Untersuchung sollte auf jeden Fall um die 36. Schwangerschaftswoche erfolgen. Falls die Viruslast zu diesem Zeitpunkt noch nicht unter die Nachweisgrenze abgesunken ist, kann die zusätzliche Gabe einer Einmaldosis von Nevirapin (Viramune®) an die Mutter bei Geburtsbeginn und an das Kind innerhalb der ersten 72 Stunden nach Geburt gemäss HIVNET 012 Protokoll (Tab. 2) erwogen werden.

Nach einer Einzeldosis von Nevirapin (Viramune®) sind allerdings sechs Wochen postpartal bei rund einem Fünftel der im Rahmen von HIVNET 012 mit diesem nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase Hemmer (NNRTI) behandelten Frauen Resistenzen nachgewiesen worden⁵³.

Neuere Studien haben diese Beobachtung bestätigt, und zwar nicht nur bei bis zu einem Drittel der Mütter, sondern auch bei deren infizierten Kindern^{54,55}. Zwar lassen sich die Resistenzen 12-24 Monate nach der Geburt oftmals nicht mehr nachweisen. Dennoch haben diese Resistenzen einen Einfluss auf die Wirksamkeit einer späteren NNRTI-basierten ART⁵⁶. Nach einer Einmaldosis kann Nevirapin bis zu vier Wochen p.p. im mütterlichen Blut nachgewiesen werden⁵⁷. Durch eine zusätzliche Gabe von Zidovudin (ZDV, AZT, Retrovir®) und Lamivudin (3TC®) während einer Woche p.p. kann die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung zwar gemindert werden⁵⁸. Dennoch muss heute aufgrund der verfügbaren Daten bei der Verwendung einer Einmaldosis von Nevirapin bei den Müttern und allenfalls auch bei den Kindern grösste Zurückhaltung empfohlen werden.

Empfehlungen

Für eine zusätzliche Behandlung der Mutter während der Geburt gelten folgenden prinzipiellen Empfehlungen:

- Bei elektivem Kaiserschnitt und vollständig supprimierter Virusreplikation (< 50 HIV RNA-Kopien/ml Blut) ist keine zusätzliche antiretrovirale Therapie unter der Geburt notwendig. Es ist allerdings darauf zu achten, dass auch am Tag der Geburt die übliche antiretrovirale Therapie wie gewohnt verabreicht wird.
- Da zu Beginn einer Spontangeburt nie abzusehen ist, ob es während des Geburtsvorganges nicht doch zu unerwarteten Komplikationen kommt, wird bei vaginaler Geburt auch weiterhin die peripartale Gabe von Zidovudin (Retrovir® AZT®) i.v. gemäss PACTG-076 Protokoll empfohlen. Dieselbe Empfehlung gilt auch für Notfallsituationen (Scenarium D).
- Bei unvollständig supprimierter Virusreplikation (> 50 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 Virusübertragung orientieren. Eine entsprechende individuelle Empfehlung muss durch ein Expertengremium vor dem Geburtstermin erarbeitet werden.
- Eine Einmaldosis von Nevirapin (Viramune®) sollte bei der Mutter wegen der potentiellen Resistenzentwicklung nur mit grösster Zurückhaltung verwendet werden. Möglich ist ein Einsatz insbesondere bei geringer, aber noch messbarer Viruslast um den Geburtstermin – die Resistenzentwicklung ist bei tiefer Virämie weniger wahrscheinlich, als bei höherer Viruslast. Wird eine mütterliche HIV-Infektion erst unter der Geburt oder unmittelbar davor diagnostiziert und entschieden, eine Einmaldosis Nevirapin bei Mutter und Kind zu verabreichen, dann sollte die Mutter nach der Geburt während 7 Tagen zusätzlich Combivir® verabreicht bekommen. Dasselbe gilt auch für Neugeborene, wenn mehrere Risiken einer Virusübertragung vorliegen (z.B. Geburtsart, messbare Viruslast der Mutter, Frühgeburtslichkeit, etc.). In solchen Fällen ist eine kombinierte PEP beim Kind einer Mono-Substanz in jedem Fall vorzuziehen, um im Falle einer vertikalen Transmission nicht eine spätere Therapie des Kindes zu gefährden.

BETREUUNG DER MUTTER NACH DER GEBURT

- Im Vergleich zu gesunden Frauen kann die postpartale Morbidität bei HIV-Infektion erhöht sein^{47,48,49}. Insbesondere kann es zu postpartaler Anämie, Endometritis und Wundheilungsstörungen kommen (O. Lapare et al., MoCHiV-Daten, Publikation eingereicht).

BEHANDLUNG DES NEUGEBORENE NACH DER GEBURT

- Eine Therapie des Neugeborenen (im Sinne einer *Postexpositions-prophylaxe* = PEP) wird zur Zeit noch in allen Fällen empfohlen, auch wenn die Viruslast bei der Geburt (36. SSW) unter 50 HIV RNA-Kopien/ml Blut liegt.
- Die Dauer der Therapie bei Neugeborenen kann (in Analogie zur PEP bei anderer Exposition) auf vier Wochen beschränkt werden.
- Die Therapie sollte so rasch wie möglich nach der Entbindung eingeleitet werden.
- Die Wahl des/r Medikaments/s muss sich nach der Therapieanamnese der Mutter und den vorhandenen Risikofaktoren richten und sollte durch das Spezialistenteam vor der Geburt definiert werden. Grundsätzlich kommen in Frage: Zidovudin (Retrovir®AZT®) ± Lamivudin (3TC®), zwei andere NRTI's, eine zusätzliche Einmaldosis Nevirapin (Viramune®) oder eine Dreierkombination von zwei NRTI's mit einem PI.
- Beim Vorliegen mehrerer Risikofaktoren für eine Virus-Übertragung (messbare Viruslast der Mutter, keine elektive Kaiserschnittentbindung) wird beim Kind eine Postexpositionsprophylaxe mittels einer Dreierkombination antiretroviraler Substanzen (i.a. zwei NRTI's plus ein PI) für vier Wochen empfohlen.

Spezifische Überlegungen bei der Wahl und Durchführung der neonatalen Postexpositionsprophylaxe

Zidovudin-Resistenz

Vor Therapiebeginn oder allenfalls bei Therapiewechsel während der Schwangerschaft wird eine Resistenzprüfung empfohlen. Wird dabei eine mütterliche Zidovudin-Resistenz festgestellt, wird diesem Umstand bei der Wahl der antiviralen Medikamente für das Kind sicher Rechnung getragen. Zwar wird bei der vertikalen Transmission häufig nicht das resistente Virus auf das Kind übertragen und es ist in solchen Fällen bisher auch kein erhöhtes Transmissionsrisiko beim Einsatz der peripartale Transmissionsprophylaxe mit Zidovudin (ZDV, AZT, Retrovir®)

gemäss PACTG-076 Protokoll festgestellt worden^{59,21,60}. Dennoch ist es in diesen Fällen sicher angebracht, andere oder zusätzliche gemäss Resistenzprüfung wirksame Medikamente beim Kind einzusetzen.

Einsatz von Nevirapin beim Neugeborenen

Wenn das Risiko für das Neugeborene aufgrund der mütterlichen Befunde (Klinik, Immunologie und Virologie) und aufgrund von Geburtsmodus und Gestationsalter als gering eingestuft werden kann, kann Nevirapin als Einmaldosis beim Kind eine durchaus günstige Option darstellen. In der Situation der Postexpositionsprophylaxe ist die Resistenzfrage von untergeordneter Bedeutung, da keine massive HIV-Replikation besteht, welche die Resistenzentwicklung fördert.

Beginn und Dauer der neonatalen PEP

Mit der Postexpositionsprophylaxe beim Kind sollte unmittelbar nach der Geburt begonnen werden. Zidovudin sollte innerhalb der ersten 8-12 Stunden, eine Einmaldosis Nevirapin spätestens 72 Stunden nach der Geburt verabreicht werden. Diese Angaben stammen allerdings aus den ursprünglichen Protokollen der PACTG-076 und der HIVNET-012, in welchen die Mutter unter der Geburt eine Zidovudin-Infusion resp. ebenfalls eine Einmaldosis Nevirapin erhielt. Fällt die Gabe der entsprechenden Medikamente an die Mutter unter der Geburt weg, muss ein möglichst frühzeitiger Beginn der PEP empfohlen werden.

Die Dauer der neonatalen PEP soll in allen Fällen in Analogie zu den anderen PEP-Empfehlungen (z.B. bei beruflicher Exposition) bei allen Kindern 4 Wochen betragen.

Zusammensetzung der neonatalen PEP

Je nach Einschätzung des neonatalen Infektions-Risikos sind verschiedene Szenarien denkbar. Am besten wird die individuelle PEP durch das beigezogene Experten-Team mit HIV-Erfahrung aus Geburtshilfe, Pädiatrie und Infektiologie bereits vor der Geburt festgelegt.

Bei asymptomatischer Mutter mit niedriger Viruslast (< 1000 RNA-Kopien/ml) und Entbindung mittels elektivem Kaiserschnitt kann Zidovudin (ZDV, AZT, Retrovir®) gemäss PACTG-076 (Tab. 1) und Nevirapin (Viramune®) gemäss HIVNET 012 (Tab. 2) Protokoll als ausreichend angesehen werden. Zidovudin (ZDV, AZT, Retrovir®) kann im Zweifel mit einem zweiten Nukleosidanalogon (i.a. Lamivudin (3TC®)) kombiniert verabreicht werden. Bei hoher mütterlicher Viruslast, protrahierter Geburt mittels ungünstigem Geburtsmodus, Verletzungen des Kindes im Rahmen der Geburt oder bei fortgeschrittener mütterlicher HIV-Infektion mit klinischen Symptomen ist in Analogie zu anderen Expositionen mit HIV auch beim Neugeborenen eine Postexpositionsprophylaxe mit einer Dreierkombination (2 NRTI's + 1 PI) zu diskutieren. Gesicherte Daten dazu gibt es allerdings nicht. Auch hier sollte die Therapie natürlich möglichst rasch nach der Geburt einsetzen und während vier Wochen verabreicht werden.

Postpartale Abklärung des Kindes

Die Abklärung bezüglich Infektionsstatus des Kindes erfolgen ungeachtet der mütterlichen Therapie während der Schwangerschaft nach einem, zwei und sechs Monaten mittels Antigen-p24- und Virusgenom-Nachweis (i.a. DNA-PCR). Wird beim Neugeborenen eine Dreierkombination von antiretroviralen Substanzen als Postexpositionsprophylaxe nach der Geburt eingesetzt, kann dies theoretisch die Virusreplikation im Falle einer vertikalen HIV-Infektion verzögern. Aus diesem Grund sollte bei diesen Kindern eine zusätzliche Diagnostik mittels p24-Antigen- und HIV-Genom-Nachweis im Alter von 9-12 Monaten geplant werden.

EMPFEHLUNG BEZÜGLICH STILLEN

Grundsätzlich wird weiterhin generell vom Stillen abgeraten, auch wenn das Risiko im Falle einer unmessbaren mütterlichen Viruslast (< 50 RNA-Kopien/ml Blut) gering erscheinen mag. Die mütterliche ART während der Schwangerschaft stellt ein Risiko für eine mitochondriale Toxizität beim Kind dar; Stillen verlängert diese Exposition. Ausserdem würde eine Reboundvirämie der Mutter bei plötzlichem Absetzen oder Versagen der mütterlichen Therapie das gestillte Kind einem erheblichen Transmissionsrisiko aussetzen. Viele antiretrovirale Substanzen gehören zur FDA-Kategorie C, bei welcher grundsätzlich vom Stillen abgeraten wird. Schliesslich fehlt im Moment die Evidenz für die Unbedenklichkeit des Stillens bezüglich Toxizität und Transmissionsrisiko bei supprimierter HIV-RNA im Blut.

FOLLOW-UP

Das Monitoring der schwangeren HIV-infizierten Frau unterscheidet sich grundsätzlich nicht von demjenigen HIV-infizierter Erwachsener. Während der Schwangerschaft wird wie bei jeder Therapie ein Monitoring alle drei Monate empfohlen. Wie bereits oben erwähnt, werden im Rahmen einer ART während der Schwangerschaft grosszügige Hämoglobin- und Glukosebestimmungen empfohlen. In der Spätschwangerschaft soll besonders sorgfältig auf frühe Anzeichen einer sich entwickelnden Pathologie des Lebermetabolismus geachtet werden.

Bei Kindern ist nach intrauteriner Exposition gegenüber verschiedenen antiretroviralen Substanzen nach möglichen Zeichen einer Toxizität zu suchen. In der ersten Lebenswoche wird ein Blutbild, eine Blutchemie und eine Blutgasanalyse empfohlen. Während der üblichen antiretroviralen Postexpositionsprophylaxe sind wöchentliche Blutbildkontrollen angezeigt, beim Einsatz einer Dreierkombination auch Kontrollen der Blutchemie. Im Rahmen der klinischen Nachkontrollen ist im Besonderen auf neurologische Symptome und Entwicklungsverzögerungen zu achten. Die HIV-Abklärung erfolgt im Alter von einem, zwei und sechs Monaten mittels Durchführung insgesamt dreier p24-Antigen- und Virus-Genom-Nachweis-Tests. Im Falle einer Postexpositionsprophylaxe mit einer Dreierkombination im ersten Lebensmonat wird ein weiterer Test im Alter von 9-12 Monaten empfohlen. Nach wie vor wird im Alter von 24 Monaten ein Antikörpersuchtest beim Kind empfohlen, um das Verschwinden der mütterlichen Antikörper aus dem kindlichen Blut abschliessend zu dokumentieren.

SYSTEMATISCHE ERFASSUNG KLINISCHER ERFAHRUNGEN

Um auch Spätfolgen einer intrauterinen Exposition gegenüber antiretroviralen Substanzen zu erfassen, sollen exponierte, nicht HIV infizierte Kinder bis zum sechsten Lebensjahr nachkontrolliert werden. Um allfällige Komplikationen und Spätfolgen erfassen zu können, sollten auch die Daten dieser Kinder anonym gesammelt und ausgewertet werden. Die FKT empfiehlt deshalb für alle HIV-infizierten Mütter und ihre Kinder die Aufnahme in die Schweizerische HIV Kohortenstudie (SHCS) resp.

Mutter+Kind HIV Kohortenstudie (MoCHIV). Eine Kontaktaufnahme mit einem der SHCS-Behandlungszentren wird deshalb empfohlen (Liste im Anhang).

ANHANG: Peripartale Dosierung der wichtigsten antiretroviralen Substanzen

- Mutter
 - i.v. Verabreichung von Zidovudin (ZDV, AZT, Retrovir®) unter der Geburt
2 mg/kg KG bei Geburtsbeginn, anschliessend
1 mg/kg KG/Stunde bis zur Abnabelung des Kindes
 - Nevirapin (Viramune®) (Tabletten zu 200 mg)
Einzeldosis von 200 mg oral bei Wehenbeginn
(ggf. zusätzlich während einer Woche Combivir® 2 x 1 Tbl. tgl. p.o.)

- Neugeborenes
 - Postexpositionsprophylaxe
(Beachte: als Monotherapie nur Zidovudin gemäss PACTG-076 – übrige Substanzen nur in Kombination mit Zidovudin oder als Teil einer Dreierkombination (siehe Text))
 - 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 alle 8 Stunden)
 - Lamivudin (3TC®) (Suspension 10 mg/ml)
2 x tgl. 4 mg/kg KG
 - Nevirapin (Viramune®) (Suspension 10 mg/ml)
Einzeldosis von 2 mg/kg oral (spätestens 72h p.p.)

Tabelle 1. Antiretrovirale Transmissionsprophylaxe gemäss PACTG-076 (adaptiert)

	Ursprüngliches Protokoll	Adaptation aufgrund neuer Erkenntnisse
PHASE I	orale Therapie der Mutter während der Schwangerschaft frühestens ab der 14. Schwangerschaftswoche Zidovudin 5 x 100 mg p.o.	als Teil einer de novo Tripeltherapie (2 NRTI's + 1 PI) - 2 x 300 mg p.o.
PHASE II	intravenöse Therapie i.v. Bolus bei Geburtsbeginn: 2 mg/kg anschliessend Zidovudin i.v., 1 mg/kg/h bis zur Abnabelung	beim Vorliegen einer messbaren mütterlichen Viruslast und bei vaginaler Geburt
PHASE III	orale Therapie des Neugeborenen Z 2 mg/kg p.o. alle sechs Stunden Therapiebeginn: 8-12 Stunden nach der Geburt Therapiedauer: erste sechs Lebenswochen	erste 4 Lebenswochen <i>Alternative bei reifen Neugeborenen wenn orale Gabe nicht möglich: Zidovudin i.v., 1,5 mg/kg alle 6 Stunden</i> <i>Dosierung bei FG < 34. Gestationswoche: siehe oben</i>

Tabelle 2. Nevirapine als Transmissionsprophylaxe gemäss HIVNET 012

Mutter	Nevirapine (Virammune®) Tbl. zu 200mg	200 mg	orale Einzeldosis bei Wehenbeginn
Neugeborenes	Nevirapine (Virammune®) Suspension 10mg/ml	2 mg/kg	orale Einzeldosis innerhalb von 72 h p.p.

Cave: Resistenzentwicklung nach einer Einmaldosis bei der Mutter (siehe Text)

Schweizerische HIV-Kohortenstudie

Schweizer Mutter+Kind HIV-Kohortenstudie (MoCHiV)

Anonyme Meldung einer HIV-infizierten schwangeren Frau resp. einer HIV-infizierten Frau mit einem Neugeborenen

Bitte einsenden an:

HIV-Zentrum in Ihrer Region
Adresse siehe Anhang

An unserer Klinik wurde eine HIV-infizierte schwangere Frau vorstellig.

Bitte 2. Buchstabe Name, 2. Buchstabe Vorname und Geburtsdatum TT/MM/JJ angeben, falls noch keine Kohorten-Nummer zur Verfügung steht.

--	--	--	--	--	--	--	--

Errechneter Geburtstermin: oder
letzte Periode:

An unserer Klinik hat eine HIV-infizierte schwangere Frau geboren.

Die Frau ist bereits in die Schweizerische HIV-Kohortenstudie eingeschlossen.

Kohorten-Nummer:

--	--	--	--	--	--

Die Frau ist noch nicht in die Schweizerische HIV-Kohortenstudie eingeschlossen.

Meldende/r Arzt/Ärztin:
Kontaktperson:
.....
.....
.....

Datum:

Unterschrift:

REFERENZEN

- ¹ Subkommission Klinik (SKK) der Eidgenössischen Kommission für AIDS-Fragen (EKAF), Pädiatrische AIDS-Gruppe Schweiz (PAGS) und Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Vorläufige Empfehlungen: Antiretrovirale Behandlung während der Schwangerschaft. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) 44: 10-13, 26. Oktober 1998
- ² 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):173-80 (1994)
- ³ 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)
- ⁴ Pädiatrische AIDS-Gruppe Schweiz (PAGS), Kommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie; Subkommission Klinik (SKK) der Eidgenössischen Kommission für AIDS-Fragen (EKAF); Arbeitsgruppe HIV der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Zidovudin zur Prophylaxe der HIV-Uebertragung von der infizierten Mutter auf ihr Kind. Schweiz. Aerztezeitung 75(39):1508-11, (1994)
- ⁵ Pädiatrische AIDS-Gruppe Schweiz (PAGS), Kommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie; Subkommission Klinik (SKK) der Eidgenössischen Kommission für AIDS-Fragen (EKAF); Arbeitsgruppe HIV der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Zidovudin zur Prophylaxe der HIV-Uebertragung von der infizierten Mutter auf ihr Kind. *Paediatrica* 5(4):15-18, (1994)
- ⁶ Pädiatrische AIDS-Gruppe Schweiz (PAGS), Kommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie; Subkommission Klinik (SKK) der Eidgenössischen Kommission für AIDS-Fragen (EKAF); Arbeitsgruppe HIV der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Zidovudin zur Prophylaxe der HIV-Uebertragung von der infizierten Mutter auf ihr Kind. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheitswesen Nr. 43 (7.11.94), S. 746-8, (1994)
- ⁷ Sperling R.S., Shapiro D.E., McSherry G.D., et al.: Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trials Group 076 Study. *AIDS* 12(14):1805-13 (1998)
- ⁸ Cooper E.R., Charurat M., Mofenson L., et al.: Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology* 29(5):484-94 (2002)
- ⁹ Culnane M., Fowler M.G., Lee S.S., et al.: Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA* 281(2):151-7 (1999)
- ¹⁰ Hanson I.C., Antonelli T.A., Sperling R.S., et al.: Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology* 20(5):463-7 (1999)
- 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: Effects of zidovudine prophylaxis and elective cesarean section on vertical HIV transmission. XIth International Conference on AIDS, Vancouver, Canada, July 7-14, 1996; abstract # Tu.C. 442; Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective cesarean section and zidovudine prophylaxis. *AIDS* 12:205-10 (1998)
- ¹² 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)
- ¹³ Shaffer N., Chuachoowong R., Mock P.A., et al.: Shortcourse zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized controlled trial. *Lancet* 353(9155):773-80 (1999)
- ¹⁴ Wiktor S.Z., Ekpini E., Karon J.M., et al.: Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 353(9155):781-85 (1999)
- ¹⁵ Dabis F., Msellati P., Meda N., et al.: 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Côte d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Lancet* 353(9155):786-92 (1999)
- ¹⁶ Guay L.A., Musoke P., Fleming T., et al.: Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 354(9181):795-802 (1999)
- ¹⁷ Lallamant M., Jourdain G., Le Coeur S., et al.: A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med*. Oct 5;343(14):982-91 (2000)
- ¹⁸ McGowan J.P., Crane M., Wiznia A.A., Blum S.: Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Obstet Gynecol* 94(5):641-6 (1999)
- ¹⁹ Ioannidis J.P.A., Abrams E.J., Ammann A., et al.: Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis* 183(4):539-45 (2001)
- ²⁰ Cooper E.R., Charurat M., Mofenson L., et al.: Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology* 29(5):484-94 (2002)
- ²¹ Kully C., Yerly S., Erb P., et al.: Codon 215 mutations in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *J Infect Dis* 179(3):705-8 (1999)
- ²² Sitniskaya Y., Rochford G., Rigaud M., et al.: Prevalence of the T215Y mutation in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women in a New York cohort, 1995-1999. *Clin Infect Dis* 33(1):e3-7 (2001)
- ²³ Lorenzi P., Spicher V.M., Laubereau B., et al.: Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. *AIDS* 12(18):F241-7 (1998)
- ²⁴ Thorne C., Rudin C., Newell M.-L., Kind C., Hug I., Gray L., Peckham C.S., the European Collaborative Study and the Swiss Mother+Child HIV Cohort Study. Combination anti-retroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 14:2913-20 (2000)
- ²⁵ Blanche S., Tardieu M., Rustin P., et al.: Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 354(9184):1084-9 (1999)
- ²⁶ Fachkommission Klinik und Therapie HIV/AIDS: HIV-Testung während der Schwangerschaft: Empfehlungen der FKT: Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit 9: 152-3, 24. Februar 2003
- ²⁷ M.-L. Newell und M. Rogers (editors): Pregnancy and HIV infection: a European Consensus on management. *AIDS* 16 supplement 2, S1-S18 (2002)
- ²⁸ Subkommission Klinik (SKK) der Eidg. Kommission für AIDS-Fragen (EKAF): Empfehlungen zur antiretroviralen HIV-Therapie 2001. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheit 51:994-1007, 18.12.2000
- ²⁹ Bryson Y, Stek A, Mirochnick M, et al. for the PACTG 353 Team. Pharmacokinetics, antiviral activity and safety of nelfinavir (NFV) in combination with ZDV/3TC in pregnant HIV-infected women and their infants: PACTG 353 Cohort 2. 9th Conference on

Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, WA. February 24-28, 2002. (Abstract 795-W)

- ³⁰ Acosta EP, Zorrilla C, Van Dyke R, et al. Pharmacokinetics of saquinavir-SGC in HIV-infected pregnant women. *HIV Clin Trials*, 2001. 2(6):460-5
- ³¹ Scott GB, Rodman JH, Scott WA, et al. for the PACTG 354 Protocol Team. Pharmacokinetic and virologic response to ritonavir (RTV) in combination with zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC) in HIV-1 infected pregnant women and their infants. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, WA. February 24-28, 2002. (Abstract 794-W)
- ³² Stek A, Mirochnick M, Capparelli E, et al.: Reduced lopinavir exposure during pregnancy: preliminary pharmacokinetic results from PACTG 1026. XV International AIDS Conference, Bangkok, Juli 11th-16th, 2004, LbOrB08
- ³³ Tuomala R.E., Shapiro D., Mofenson L.M., et al.: Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med*. 346(24):1863-70 (2002)
- ³⁴ Thorne C., Fiore S., Rudin Ch. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 348:471-2 (2003)
- ³⁵ Thorne C: PMTCT of HIV in Europe in the HAART era. Pediatric and obstetric aspects of HIV infection. Basel, April 1st 2004
- ³⁶ Suy A, Coll O, Martinez E, et al.: Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. XV International AIDS Conference, Bangkok, Juli 11th-16th, 2004, ThOrB1359
- ³⁷ Birkus G., Hitchcock M.J., Cihlar T.: Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 46(3):716-23 (2002)
- ³⁸ Fortgang I.S., Belitsos P.C., Chaisson R.E., et al.: Hepatomegaly and steatosis in HIV-infected patients receiving nucleoside analogue antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol* 90(9):1433-6 (1995)
- ³⁹ Gerard Y., Maulin L., Yazdanpanah Y., et al.: Symptomatic hyperlactatemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS* 14(17):2723-30 (2000)
- ⁴⁰ Sarner L., Fakoya A.: Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect* 78(1):58-9 (2002)
- ⁴¹ Mandelbrot L., Kermarrec N., Marcollet A., et al.: Case report: nucleoside analogue-induced lactic acidosis in the third trimester of pregnancy. *AIDS* 17(2):272-3 (2003)
- ⁴² 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. 15th International AIDS Conference, Bangkok, July 11th-16th 2004, TuPeB4394
- ⁴³ Rizzardi GP, Tambussi G, Bart PA, et al.: Virological and immunological responses to HAART in asymptomatic therapy-naive HIV-1-infected subjects according to CD4 cell count. *AIDS* 14(15):2257-63 (2000)
- ⁴⁴ McGowan J.P., Crane M., Wiznia A.A., Blum S.: Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Obstet Gynecol* 94(5):641-6 (1999)
- ⁴⁵ Ioannidis J.P.A., Abrams E.J., Ammann A., et al.: Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis* 183(4):539-45 (2001)
- ⁴⁶ Cooper E.R., Charurat M., Mofenson L., et al.: Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 29(5):484-94 (2002)
- ⁴⁷ 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)
- ⁴⁸ ACOG committee opinion scheduled cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. *Int J Gynaecol Obstet* 73(3):279-81 (2001)
- ⁴⁹ Thorne C, Newell ML, and the European Collaborative Study: ThOrC1419] The continuing conundrum of mode of delivery in HIV-infected women in the HAART era. 15th International AIDS Conference, Bangkok, July 11th-16th 2004, ThOrC1419
- ⁵⁰ Semprini AE, Castagna C, Ravizza M, et al. The incidence of complications after cesarean section in 156 HIV-positive women. *AIDS* 9:913-7 (1995)
- ⁵¹ Rodriguez EJ, Spann C, Jamieson D, Lindsay M. Postoperative morbidity associated with cesarean delivery among human immunodeficiency virus-seropositive women. *Am J Obstet Gynecol* 184:1108-11 (2001)
- ⁵² Fiore S, Newell ML, Thorne C for the European HIV in Obstetrics Group. Higher rates of post-partum complications in HIV-infected than in uninfected women irrespective of mode of delivery. *AIDS* 18:933-8 (2004)
- ⁵³ Eshleman S.H., Mracna M., Guay L.A., et al. : Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 15(15):1951-7 (2001)
- ⁵⁴ Morris L, Martinson N, Pillay C, et al.: Persistence of nevirapine resistance mutations 6 months following single dose nevirapine. 15th International AIDS Conference, Bangkok, July 11th-16th 2004, ThOrB1353
- ⁵⁵ Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Mary JY, et al. : Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med*351(3):217-28 (2004)
- ⁵⁶ Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al.: Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 351(3):229-40 (2004)
- ⁵⁷ Cressey TR, Kunkeaw S, Ruttana-Aroongorn PN, et al. Duration of nevirapine (NVP) postpartum exposure in women who received single dose NVP during labor in addition to standard zidovudine (ZDV) prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. 15th International AIDS Conference, Bangkok, July 11th-16th 2004, ThOrB1352
- ⁵⁸ McIntyre J, Martinson N, et al.: Addition of short course combivir (CBV) to single dose viramune (sdNVP) for prevention of mother-to-child transmission (MTCT) of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal nrti-resistant virus. 15th International AIDS Conference, Bangkok, July 11th-16th 2004, LbOrB09
- ⁵⁹ Eastman P.S., Shapiro D.E., Coombs R.W., et al.: Maternal viral genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol 076. *J Infect Dis* 177(3):557-64 (1998)
- ⁶⁰ Palumbo P., Holland B., Dobbs T., et al.: Antiretroviral resistance mutations among pregnant human immunodeficiency virus type 1-infected women and their newborns in the United States: vertical transmission and clades. *J Infect Dis* 184(9):1120-6 (2001)